

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра общей и биоорганической химии

А. В. ЛЫСЕНКОВА, В. А. ФИЛИППОВА

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**Учебно-методическое пособие
для студентов 1 курса медицинских вузов**

**Гомель
ГомГМУ
2012**

УДК 577.1(072)

ББК 52.57

Л 88

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой биологической химии Гомельского
государственного медицинского университета **А. И. Грицук**;
кандидат биологических наук,
доцент кафедры медицинской биологии и генетики Гомельского
государственного медицинского университета **Л. П. Гаврилова**

Лысенкова, А. В.

Л 88 Биоорганическая химия: учеб.-метод. пособие для студентов 1 курса
медицинских вузов / А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова. — Гомель:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский
университет», 2012. — 192 с.

ISBN 978-985-506-389-7

Цель учебно-методического пособия — помочь студентам овладеть основами
курса биоорганической химии.

Предназначено для студентов 1 курса медицинских вузов.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-
методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный
медицинский университет» 10 ноября 2011 г., протокол № 11.

УДК 577.1(072)

ББК 52.57

ISBN 978-985-506-389-7

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2012

ВВЕДЕНИЕ

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

Биоорганическая химия как самостоятельная наука возникла во II половине XX в. на стыке 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 является формирование знаний о взаимосвязи строения и химических свойств биологически активных соединений.

История развития органической химии. Название «органическая химия» было предложено шведским химиком Берцелиусом в 1808 г. от слова организм. 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 органическая химия 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 углеводов и их производных, причем в состав производных могут входить почти все элементы периодической системы.**

Органическая химия в своем развитии прошла несколько *этапов*:

1) **эмпирический** — 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 протекало по 2-м направлениям: металлургия и медицинская химия (иатрохимия). Основоположником иатрохимии явился Парацельс (псевдоним Филиппа Ауреола Теофраста фон Гогенгейма немецкого врача);

2) **аналитический** — основное внимание исследователей направлено на выяснение состава органических соединений и создание теорий, объясняющих установленные закономерности;

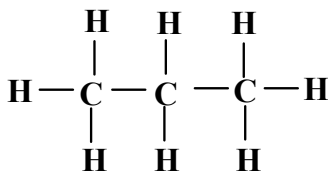
3) **структурный** — в это время созданы соединения, не существующие в природе, но предсказанные теорией. Именно в этот период создается новое направление по избирательному воздействию на возбудителей болезней с помощью органических препаратов (химиотерапия). Особенно быстрое развитие органическая химия получила в начале XX в., который получил название **современного периода**.

ГЛАВА 1

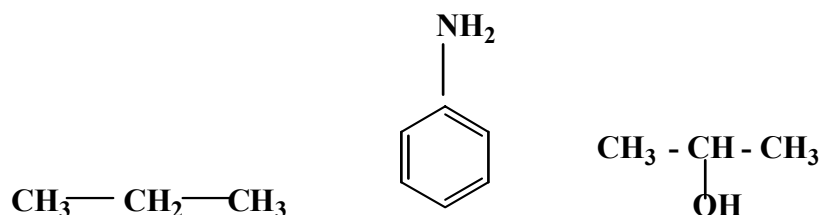
КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1.1 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.

Современная классификация органических соединений представлена на рисунках 1, 2.

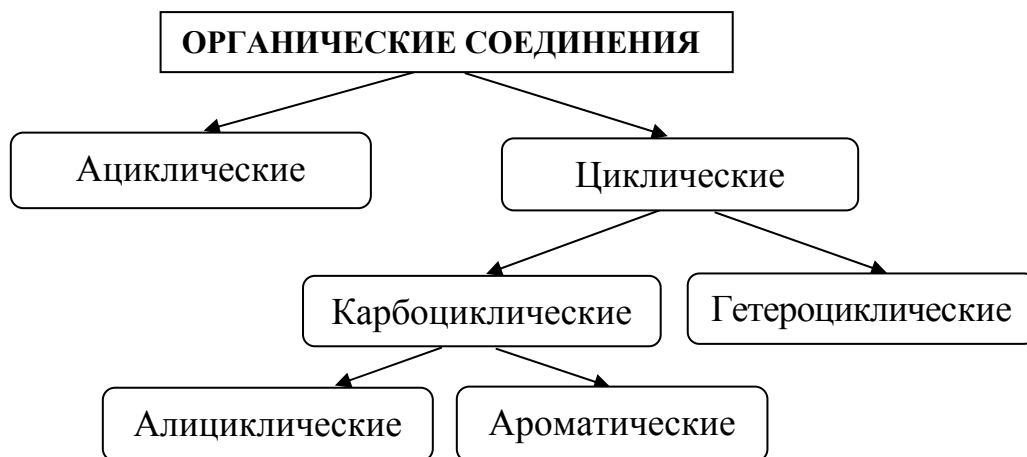


Рисунок 1 — Классификация органических соединений

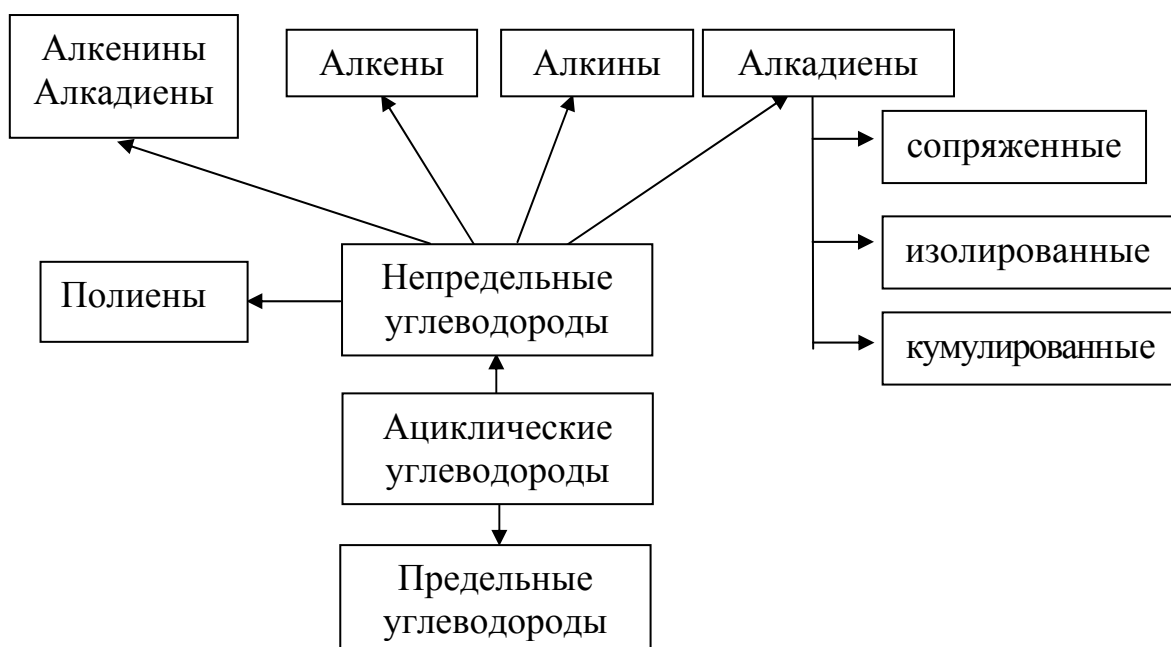


Рисунок 2 — Классификации ациклических соединений

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 2 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:
 $\text{H}_2\text{C} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$ пентадиен-1,4

2) алкадиены с сопряженными двойными связями, например,
 $\text{H}_2\text{C} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_3$ пентадиен-1,3

3) алкадиены с кумулированными двойными связями, например,
 $\text{H}_2\text{C} = \text{C} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$ пентадиен-1,2

4) алкенины — соединения с одной двойной и одной тройной связями, например, $\text{H}_2\text{C} = \text{CH} - \text{C} \equiv \text{CH}$ бутен-1-ин-3

5) алкадиины — соединения с двумя тройными связями, например, $\text{HC} \equiv \text{C} - \text{C} \equiv \text{CH}$ бутадиин-1,3

6) полиены (полиолефины) — соединения со многими двойными связями, например, $\text{H}_2\text{C} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_3$ гептатриен-1,3,5

Алициклические углеводороды

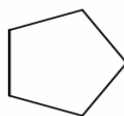
Циклоалканы (циклопарафины, полиметилены, цикланы) — циклические соединения содержат только простые одинарные связи. Общая формула — C_nH_{2n} :



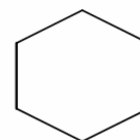
циклопропан



циклобутан



циклопентан

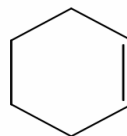


циклогексан

Циклоалкены (циклоолефины, циклены) — циклические соединения содержат двойную связь. Общая формула — $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$:



циклопропен

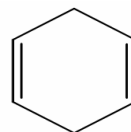


циклогексен

Циклоалкадиены — циклические соединения содержат 2 двойные связи. Общая формула — $\text{C}_n\text{H}_{2n-4}$:



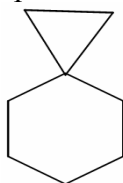
циклопентадиен-1,3



циклогексадиен-1,4

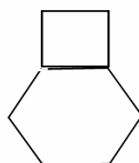
Алициклические соединения могут содержать 1, 2 и более циклов. Бициклические соединения в зависимости от способа соединения циклов могут быть:

спирановые



спиро-[2, 5]-октан

конденсированные



бицикло-[4, 2, 0]-октан

мостиковые



бицикло-[3, 2, 1]-октан

Ароматические соединения (арены) — группа карбоциклов, характеризующихся наличием ароматической системы. Ароматические соединения бывают 2-х видов:

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

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

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

В зависимости от функциональной группы различают:

$R - Hal$	галоген производные	$R - C \begin{array}{l} \text{// } O \\ \text{ } \backslash H \end{array}$	альдегиды
$R - OH$	спирты, фенолы	$R - C \begin{array}{l} \text{// } O \\ \text{ } \backslash R' \end{array}$	кетоны
$R - SH$	тиолы	$R - C \begin{array}{l} \text{// } O \\ \text{ } \backslash OH \end{array}$	карбоновые кислоты
$R - O - R$	простые эфиры	$R - C \begin{array}{l} \text{// } O \\ \text{ } \backslash Cl \end{array}$	галоген ангидриды
$R - SO_3H$	сульфо кислоты	$R - C \begin{array}{l} \text{// } O \\ \text{ } \backslash O \end{array}$	ангидриды карбоновых кислот
$R - C \begin{array}{l} \text{// } O \\ \text{ } \backslash OMe \end{array}$	соли карбоновых кислот	$R - C \begin{array}{l} \text{// } O \\ \text{ } \backslash NH_2 \end{array}$	амиды
$R - C \begin{array}{l} \text{// } O \\ \text{ } \backslash OR \end{array}$	сложные эфиры	$R \begin{array}{l} \text{ } \backslash \\ \text{ } \end{array} C = N - OH$	оксимы
$R - C \begin{array}{l} \text{// } O \\ \text{ } \backslash NH_2 \end{array}$	амиды	$R - NO_2$	нитросоединения
$R - C \begin{array}{l} \text{// } O \\ \text{ } \backslash NH - NH_2 \end{array}$	гидразиды кислот	$R - CN$	нитрилы
$R - NH_2$	первичные амины	$R - NH - NH_2$	гидразиды
$R - NH - R'$	вторичные амины	$R - N_2$	дiazосоединения
$R - \underset{\substack{ \\ R''}}{N} - R'$	третичные амины	$R - N = N - R'$	азосоединения

1.2 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).

1. Источники выделения:

— винная кислота — выделена из винного камня со дна винных бочек. Аналогично — муравьиная кислота, янтарная кислота, молочная кислота, лимонная кислота и др.;

— тирозин — (от греч. — «сыр»).

2. Отличительные свойства:

— глицин — (от греч. *glykos* — «сладкий»).

— лейцин — (от греч. *leykas* — «белый»).

— акролеин — (от лат. *acris* — «жгучий»).

3. Способы выделения (получения):

— пировиноградная кислота (ПВК) получена пиролизом винной кислоты;

— гидрохинон — восстановлением бензохинона.

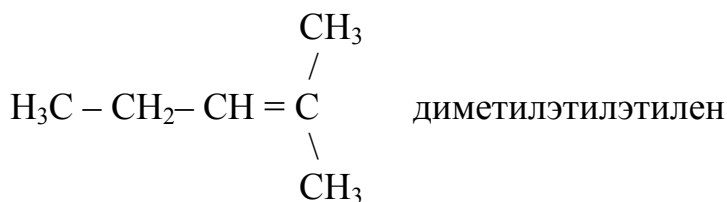
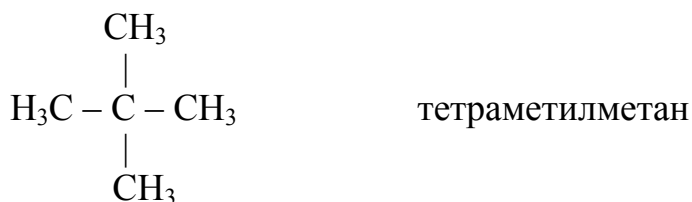
4. Область применения:

— витамин РР (никотинамид) — предупреждает пеллагру;

— кордиамин — препарат, применяемый как сердечное средство.

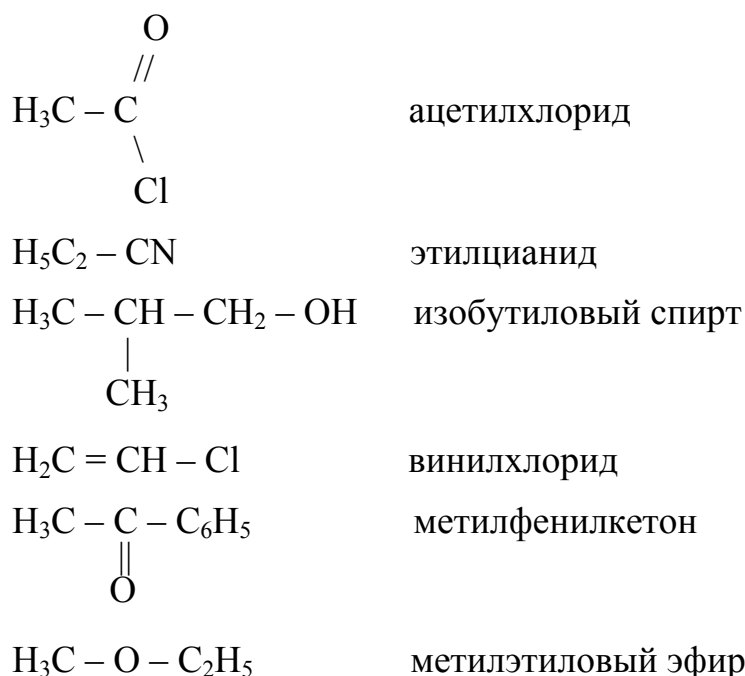
Тривиальная номенклатура не имеет никакой научной основы, однако многие названия прочно укоренились и широко используются, особенно в химии биологически-активных соединений.

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 др.). 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, Женевской (т. к. основы заложены в 1892 г. на международном конгрессе химиков в Женеве), Льежской (усовершенствована и дополнена в 1930 г. в Льеже). Название **IUPAC** номенклатура получила на XIX конгрессе Международного союза чистой и прикладной химии в 1957 г.

ОБЩАЯ СХЕМА СОСТАВЛЕНИЯ НАЗВАНИЙ

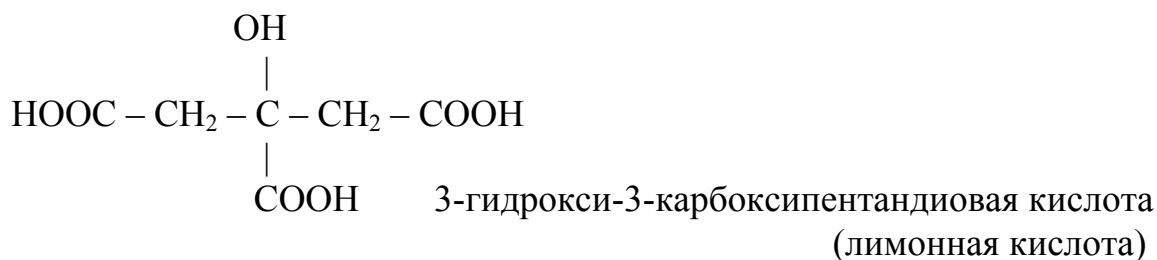
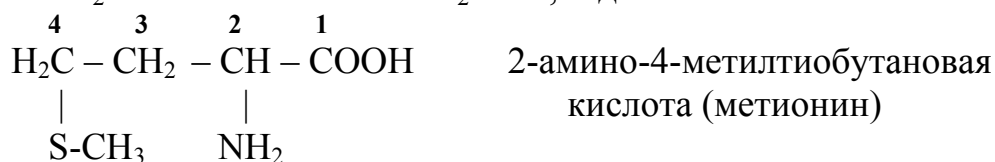
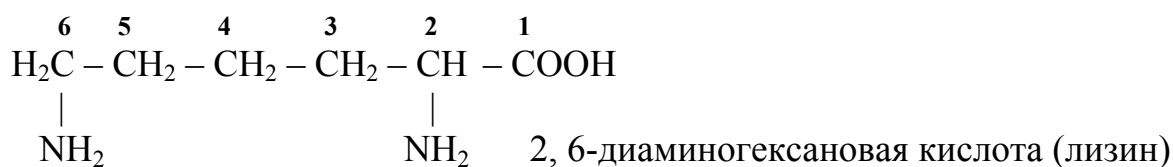
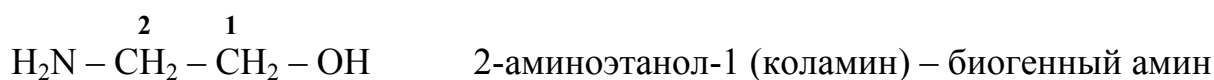
ПРЕФИКС	+	КОРЕНЬ	+	СУФФИКС	+	ОКОНЧАНИЕ
боковые цепи и младшие функциональные группы в едином алфавитном порядке. Только в префиксе:		родоначальная структура; углеродная цепь или цикл		степень насыщенности: ан, ен, ин		старшая функциональная группа
—Cl, Br, I, F						
—OR	—	алкокси				
—SR	—	алкилтио				
—SC ₆ H ₅	—	арилтио				
—NO ₂	—	нитро				
—NO	—	нитрозо				
—N=N—	—	азо				

Важнейшие функциональные группы приведены в таблице 1.

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

Функциональная группа	Обозначение функциональной группы	
	в префиксе	в окончании
$\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}$	карбокси-	-овая кислота, -карбоновая кислота
$\text{—SO}_3\text{H}$	сульфо-	–сульфо-кислота
$\text{—C}\equiv\text{N}$	циано-	-нитрил
$\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$	формил-	-аль
$\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—}$	оксо-	-он
—OH	гидрокси-	-ол
—SH	меркапто-	-тиол
—NH_2	амино-	-амин
=NH	имино-	-имин

Рассмотрим несколько примеров:



ГЛАВА 2

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

2.1 Теория строения органических соединений А. М. Бутлерова

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

Сущность этой теории заключается в *3-х 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.

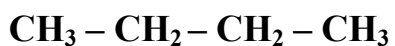
Химические и физические свойства изомерных веществ различны.

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

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:

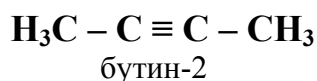
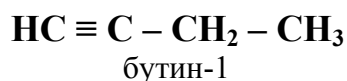
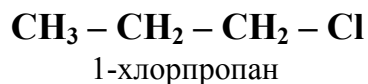


н-бутан



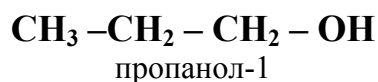
изобутан

2. Изомерия положения обусловлена различным расположением функциональных групп или кратных связей.

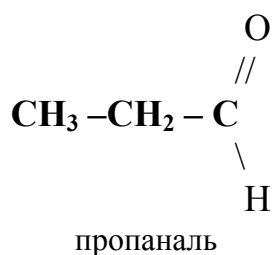


3. Изомерия функциональных групп (межклассовая изомерия).

$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ — общая формула, которой соответствуют 2 соединения:

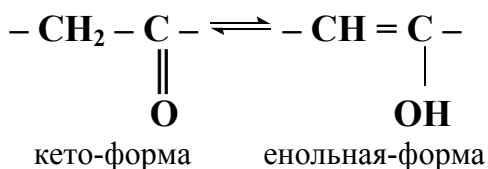


$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ — общая формула, которой соответствуют 2 соединения.

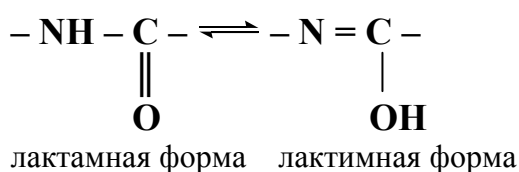


4. Таутомерия — изомеры отличаются функциональными группами, легко переходящими друг в друга:

а) кето-енольная таутомерия



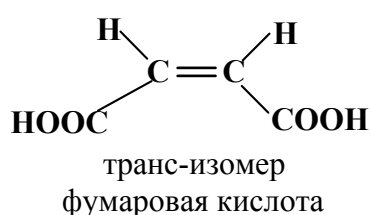
б) лактам-лактимная таутомерия



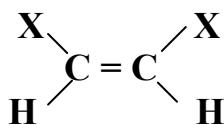
Пространственная изомерия (стереоизомерия) обусловлена различным пространственным расположением атомов при одинаковом порядке их связывания.

Различают 2 формы:

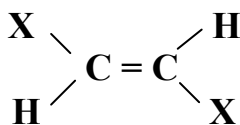
1. Геометрическая (цис-, транс-изомерия):



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



цис-форма



транс-форма

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

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

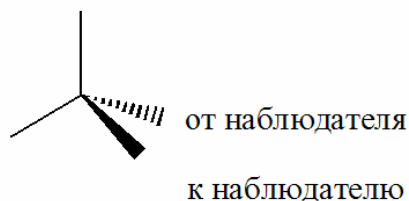
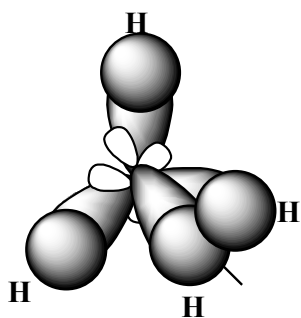
2. Оптическая изомерия — будет рассмотрена дальше.

2.3 Конфигурация и конформации соединений с открытой цепью

Для описания пространственных различий используют 2 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 4 заместителя одинаковые, то пространственная модель — тетраэдр, валентный угол — $109,5^\circ$. Если заместители разные, то угол несколько отличается от нормального. На плоскости обычно изображают атом углерода и 2 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.

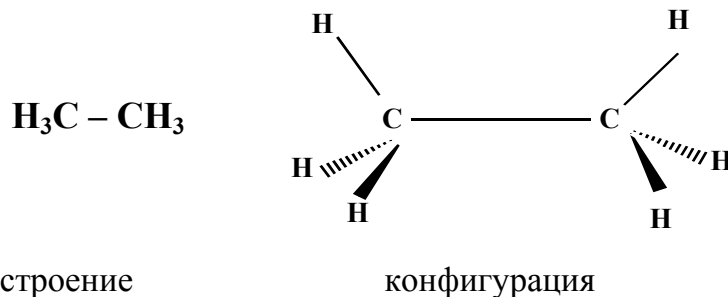
Конформации молекулы представляют собой различные ее геометрические формы, возникающие в результате вращения вокруг одинарных связей.

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 **торсионным углом**.

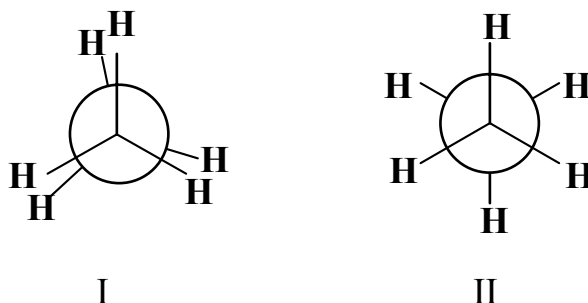
Торсионный угол — минимальный угол, равный 60° , и из бесчисленного множества конформаций рассматривают только 6.

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 2 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).

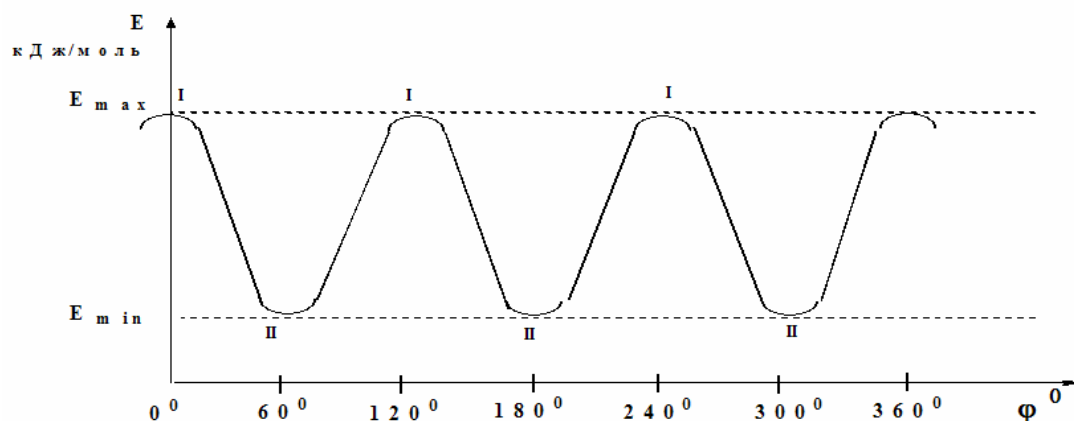
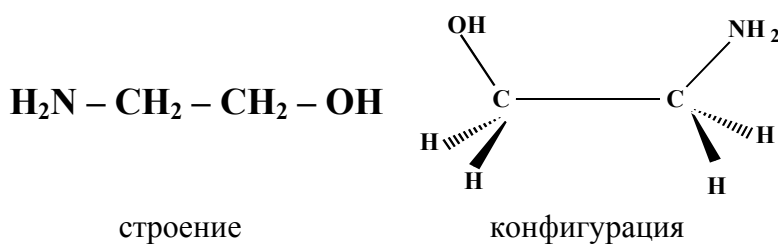


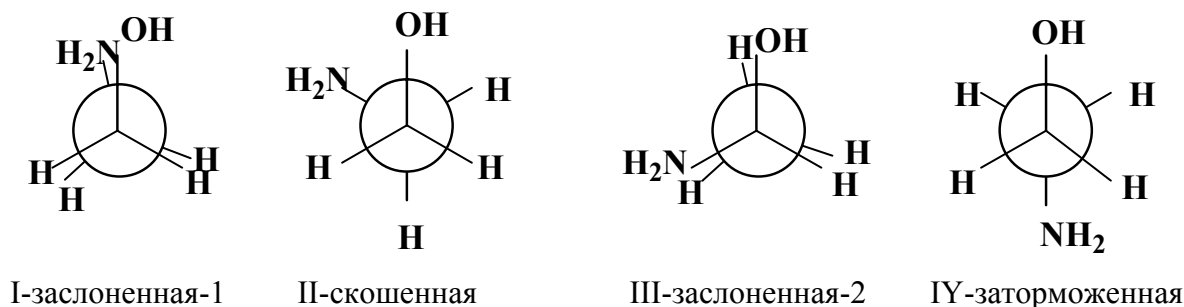
Рисунок 3 — Энергетическая кривая конформеров этана

Конформационный анализ молекулы коламина

Рассмотрим строение, конфигурацию и различные конформации биогенного амина — коламина (рисунок 4), который участвует в биосинтезе кефалинов — компонентов клеточных мембран.



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



Конформации I–IV характеризуются различной потенциальной энергией.

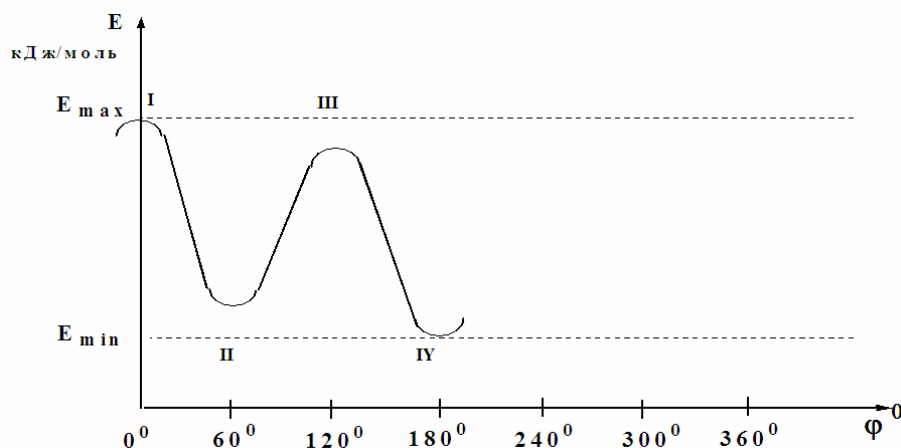
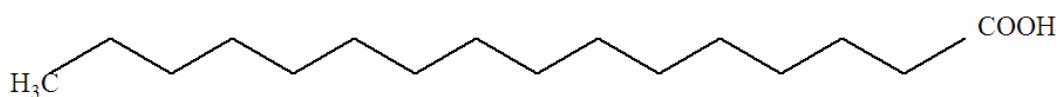


Рисунок 4 — Энергетическая кривая конформеров коламина

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 2 или более функциональные группы, однозначно сказать о предпочтительной конформации сложно, т. к. возможно образование водородных связей.

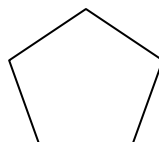
2.4 Конформации циклических соединений

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



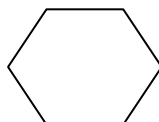
$$\Delta = 109 - 60 = 49^\circ$$



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



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



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

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 более 5 отклоняются от копланарности и сохраняют естественный угол валентности. В связи с этим оказалось возможным построить 2 ненапряженные модели для циклогексана — кресла и ванны (рисунок 4).



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

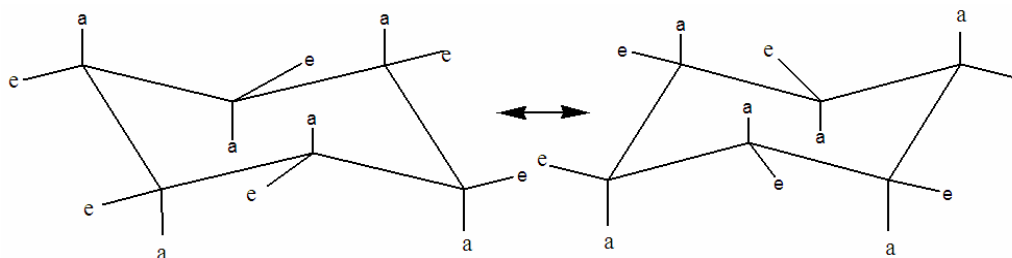


Рисунок 5 — Инверсия цикла

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

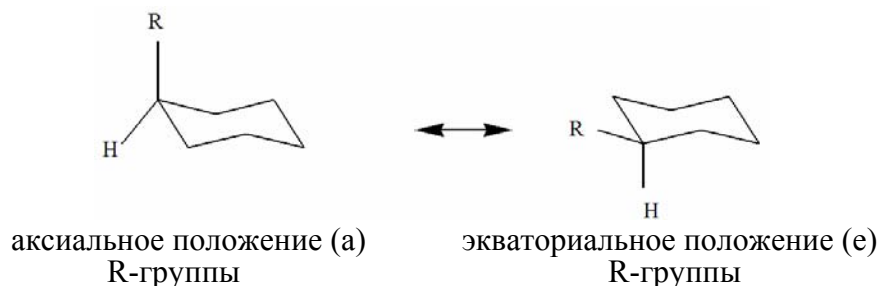


Рисунок 6 — Две конформации с экваториальным и аксиальным расположением заместителя

Конформации гетероциклов

Гетероциклы — циклические соединения, содержащие 1 и более гетероатомов, отличных от атома углерода. Гетероатомы имеют одинаковую с атомами углерода гибридизацию и существенно не меняют конформацию соответствующего карбоцикла, поэтому для них также наиболее предпочтительна конформация кресло.

В природные гетероциклические 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 кресло. Для пиранозного цикла возможны 2 конформации кресла, которые энергетически неравноценны (не вырождены) по сравнению с циклогексаном. При взаимопревращении этих конформаций экваториальные связи становятся аксиальными и наоборот (рисунок 7).

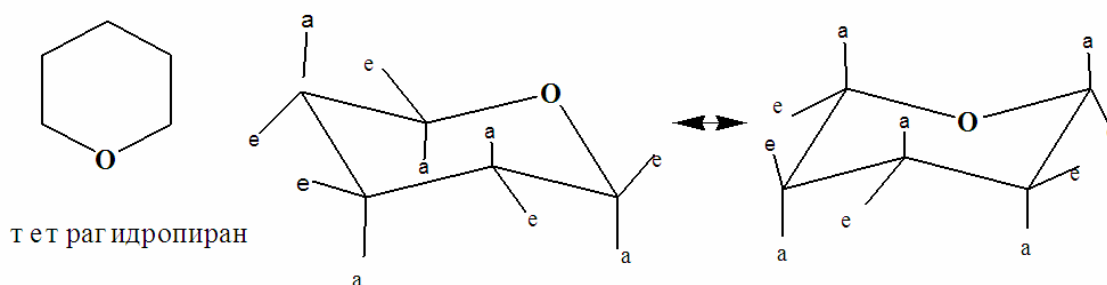


Рисунок 7 — Взаимопревращения двух конформаций кресла

ГЛАВА 3 ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ И СПОСОБЫ ЕГО ПЕРЕДАЧИ В МОЛЕКУЛАХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

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 лат. *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.

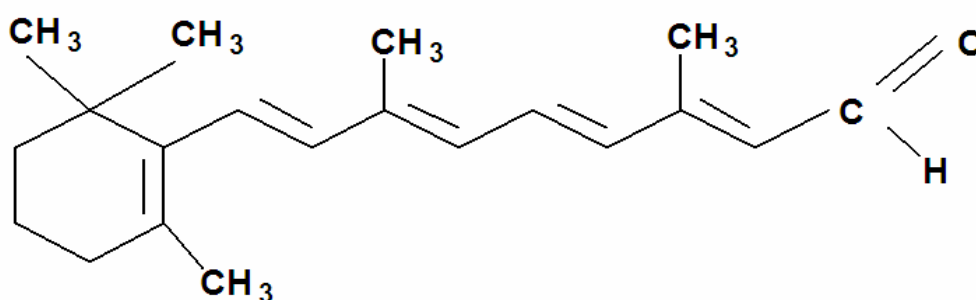
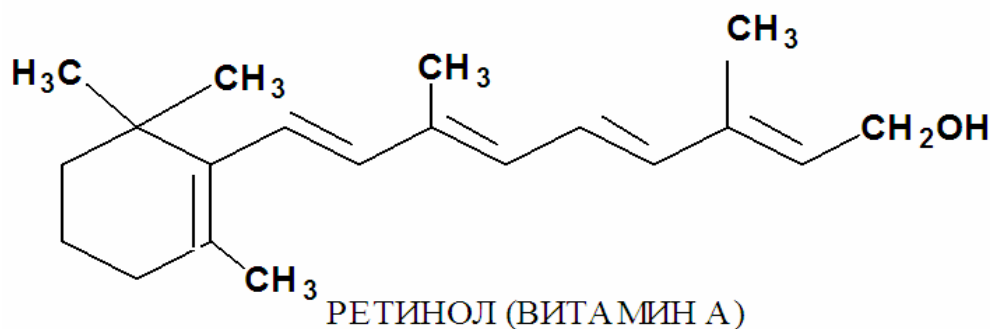
В сопряженных системах происходит такое электронное взаимодействие, при котором электронная плотность в молекуле распределяется равномерно, т. е. образуется общая электронная плотность.

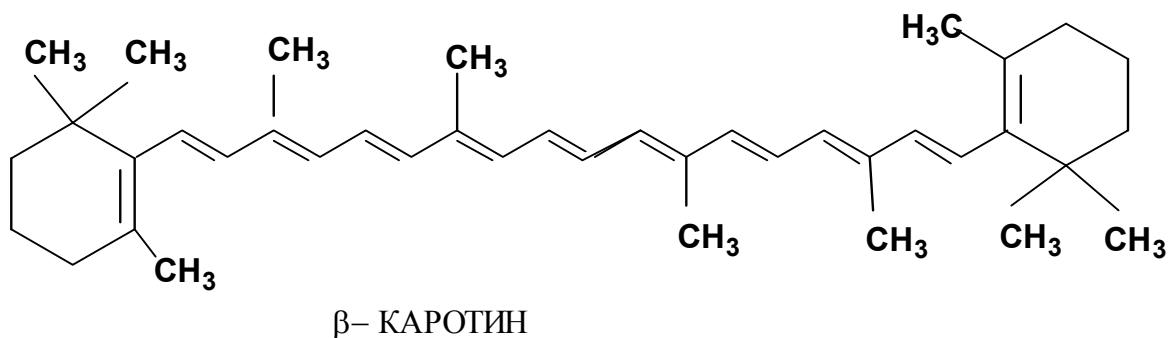
Сопряжение — перераспределение (выравнивание) электронной плотности в сопряженной системе, приводящее к стабилизации молекулы.

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

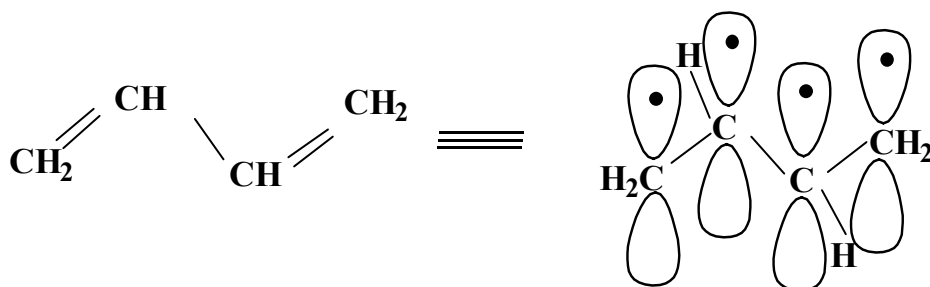
Различают сопряженные системы с открытой цепью и замкнутые сопряженные системы. Возможны 2 типа сопряжения **π , π -сопряжение** (в сопряжении участвуют π -электроны кратной связи) и **p , π -сопряжение** (в сопряжении участвуют π -электроны кратной связи и p -электроны неподеленной электронной пары 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).



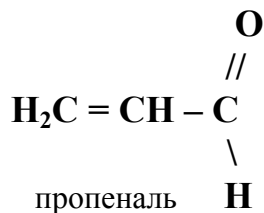


Простейшей π , π -сопряженной системой этого типа является бутадиен-1,3.

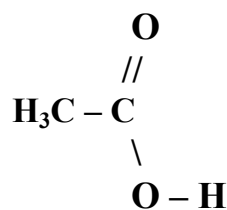
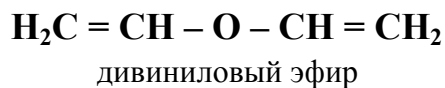
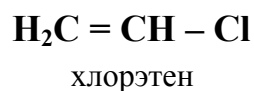


Все атомы углерода находятся в sp^2 -гибридизации, все σ связи лежат в одной плоскости, 4 негибридизованные P_z -орбитали расположены перпендикулярно плоскости σ -связей и параллельны друг другу (необходимое условие для перекрывания).

Примеры соединений
с π , π -сопряжением



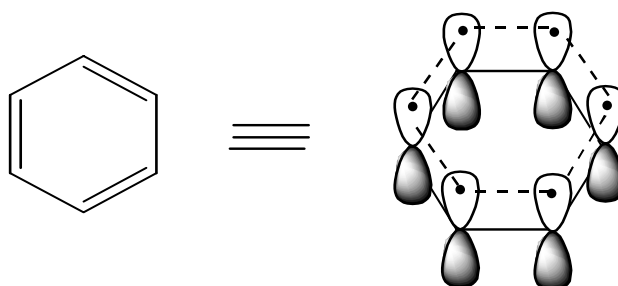
Примеры соединений
с p , π -сопряжением



уксусная кислота

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 1865 г. 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 как бы 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 2 σ -связи С–С), лежащих в одной плоскости, т. е. у каждого атома углерода осталось по одному р-электрону, орбитали которых, за счет двукратного перекрывания друг с другом образуют замкнутую π -электронную систему, которая охватывает 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 (рисунок 8) можно описать с помощью теории резонанса, согласно которой молекула бензола рассматривается как резонансный гибрид 2-х предельных (граничных структур).

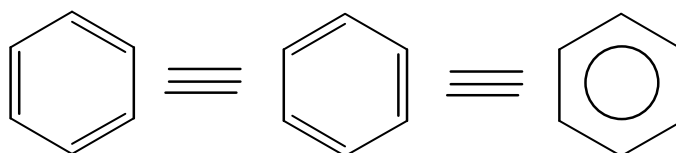


Рисунок 8 — Электронное строение молекулы бензола

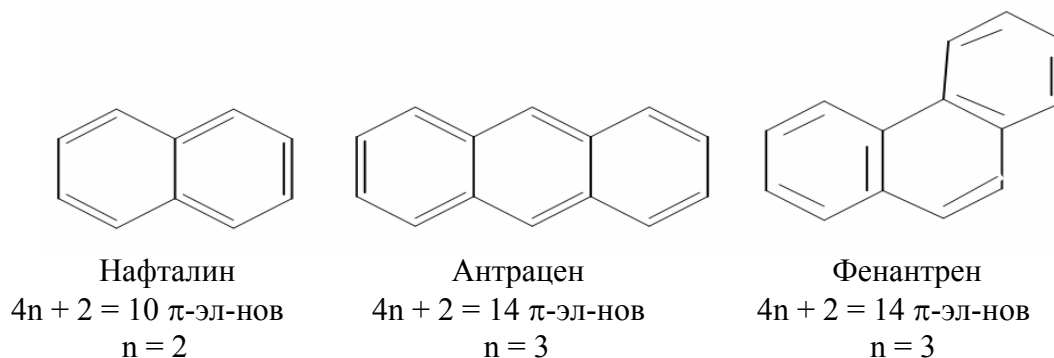
Понятие ароматичности возникло более ста лет тому назад. В настоящее время к ароматическим системам относятся любые плоские замкнутые циклы, отвечающие критериям ароматичности.

Критерии ароматичности:

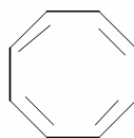
1. Молекула имеет плоское циклическое строение.
2. Все атомы в цикле в состоянии sp^2 -гибридизации (следовательно σ -скелет плоский и все p_z -орбитали параллельны).

3. В молекуле существует делокализованная π -электронная система, содержащая $4n + 2$ π -электрона, где $n = 0, 1, 2$ — натуральный ряд чисел. Это правило получило название правила Хюккеля, предложенное в 1931 г. на основании метода молекулярных орбиталей).

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

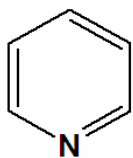


Однако не все замкнутые ароматические структуры являются ароматическими. Так, например, циклооктатетраен-1, 3, 5, 7 не относится к ароматическим, т. к. не удовлетворяется правило Хюккеля, $4n + 2 = 8$ π -электронов, $n = 1,5$:



Циклооктатетраен-1,3,5,7

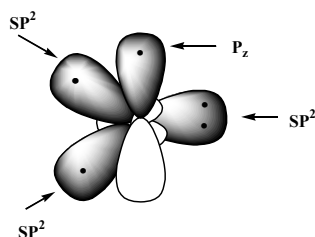
Ароматическим характером обладают и гетероциклические соединения. При замене в молекуле бензола $-\text{CH}=$ на $-\text{N}=$ образуется гетероциклическое соединение пиридин. Пиридиновое ядро входит в состав многих природных веществ: витамины РР, В₆, кофермент НАД, никотин и др., а также входит в состав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



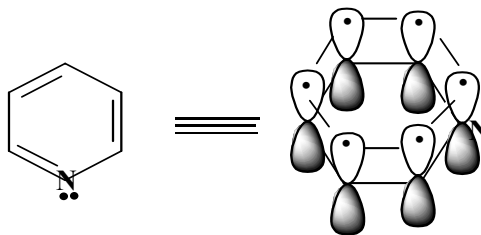
Пиридин удовлетворяет всем критериям ароматичности.

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:



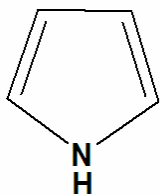
3. Правило Хюккеля $4n + 2 = 6$ π -электронов, $n = 1$:



Все критерии ароматичности соблюдены, пиридин является ароматическим соединением.

Пиридиновый атом азота поставляет в ароматическое π -электронное облако P_z -орбиталь с одним электроном, остальные 4 электрона располагаются на 3-х sp^2 -гибридных орбиталях, причем 2 из них участвуют в образовании 2-х σ -связей, а 3-я 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.

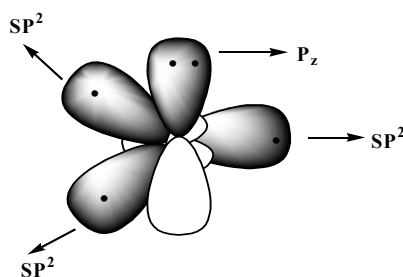


При замене фрагмента $-\text{CH} = \text{CH}-$ на $>\text{NH}$ возникает пятичленный цикл — **пиррол**:

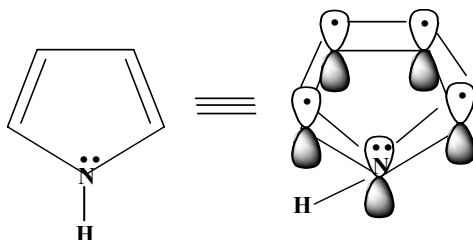
1. Молекула пиррола имеет циклическое строение.

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:

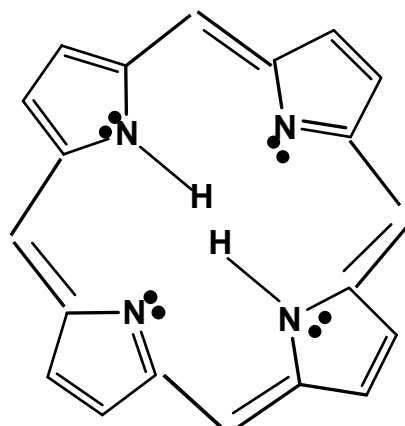


3. Общая π -электронная плотность пиррола включает в себя $4n + 2 = 6$ π -электронов:



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:

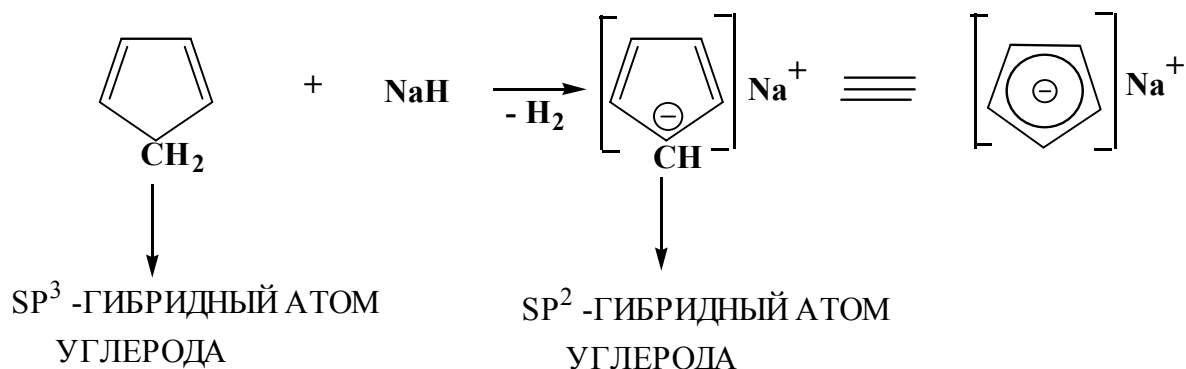


Сопряженная система из 26 π -электронов (11 двойных связей и 2 неподеленные пары электронов пиррольных атомов). Большая энергия сопряжения (840 Кдж) свидетельствует о высокой стабильности порфина.

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

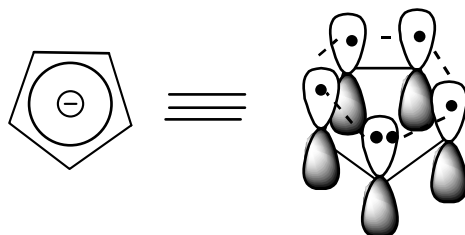
При замене фрагмента $-\text{CH}=\text{CH}-$ в бензоле на $-\text{CH}-$ возникает карбоциклический цикlopentadiенил анион, относящийся к небензоидной структуре.

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



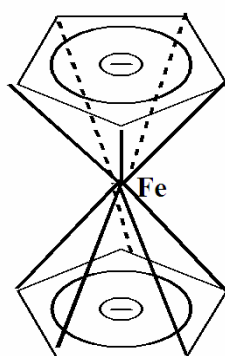
Рассмотрим критерии ароматичности для **циклопентадиенил аниона**:

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

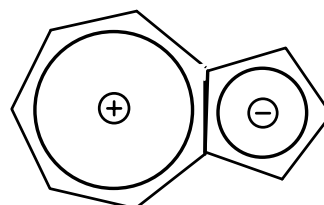


Циклопентадиенил ион входит в состав лекарственного препарата ферроцена (дициклопентадиенил железа) и природного азулена.

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

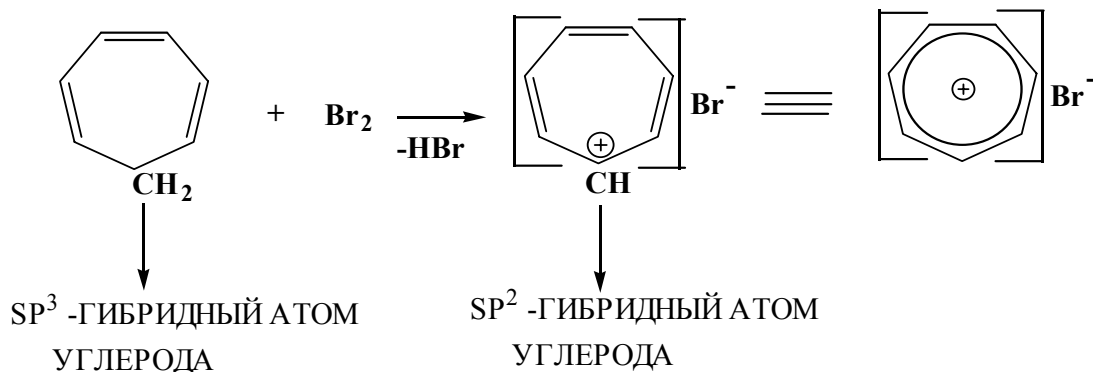


ферроцен

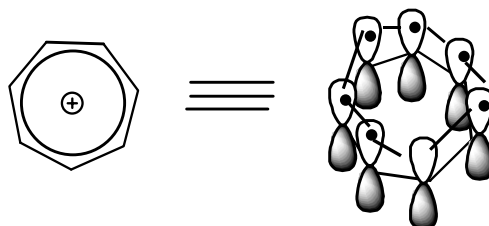


азулен

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 2 вида электронных смещений: 1) смещение электронной плотности в простых σ -связях; 2) 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.

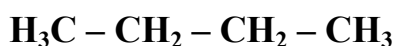
Индуктивный эффект по знаку может быть (+I) — положительный и (-I) — отрицательный в зависимости от того, электронодонорные или электроноакцепторные свойства проявляет данный атом или атомная группа.

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

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

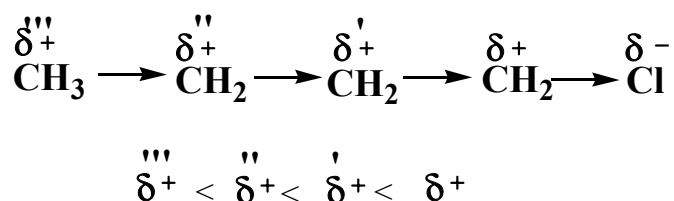
Для изображения такого смещения используют ($\rightarrow$) стрелку на σ -связи.

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, т. к. 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.

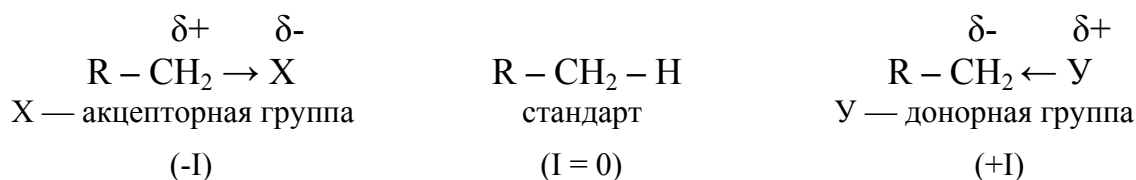
Введение в молекулу хлора приводит к тому, что молекула становится полярной, т.к. хлор более электроотрицательный элемент, чем углерод.



Уменьшение электронной плотности на 1-м 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—C1 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: $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, $-CON$, $-COR$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-OR$, $-SR$, $-SH$, $-Hal$

Положительным индуктивным эффектом обладают:

Y: алкильные группы ($-CH_3$, $-C_2H_5$ и т. д.)

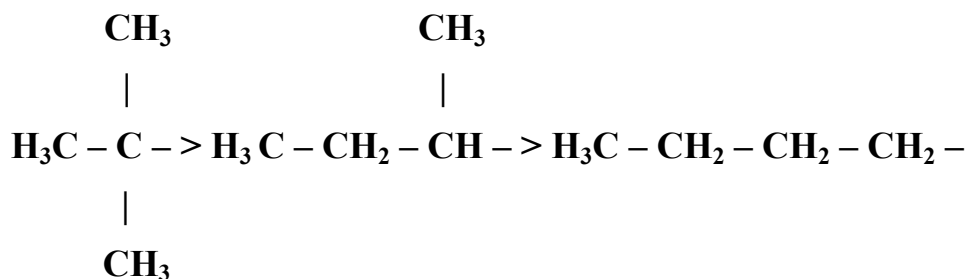
Особенности индуктивного эффекта:

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:



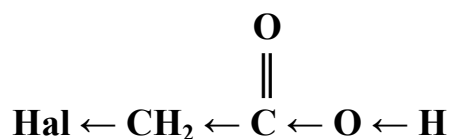
Это связано с различной ЭО атомов углерода:



уменьшение электроотрицательности
→

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

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



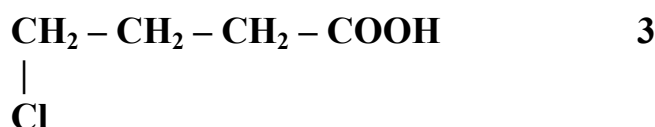
Чем более ЭО элементом является заместитель, тем сильнее должна стать кислота, что и наблюдается.

КИСЛОТА	K 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:



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 М).

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).

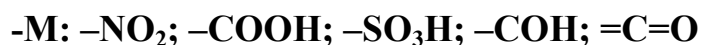
Мезомерный эффект передается по сопряженной цепи без затухания.

Для проявления мезомерного эффекта необходимо наличие в молекуле ЭДЗ или электроноакцепторных ЭАЗ 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:



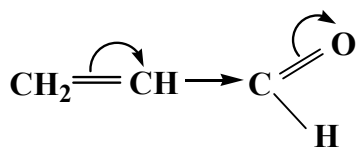
Отрицательным (-М эффектом) обладают электроноакцепторные атомы или атомные группы, способные оттягивать электронную плотность на себя, включаясь, таким образом, в единую сопряженную систему (обязательно наличие кратной связи).



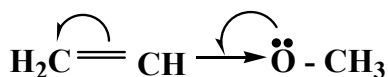
Мезомерный эффект характерен как для соединений с открытой цепью сопряжения, так и для ароматических систем.

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

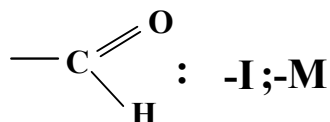
Индуктивный и мезомерный эффекты не всегда совпадают по направлению:



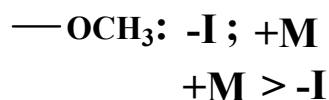
Пропеналь



Винилметилвый эфир

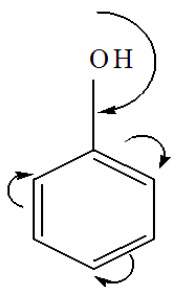


π, π -сопряжение



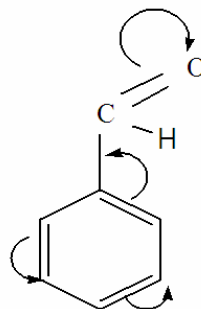
p, π -сопряжение

Во 2-м случае 2 эффекта гасят друг друга в стационарном состоянии, но в реагирующей молекуле мезомерный эффект всегда больше индуктивного $M \gg I$:



фенол
-OH: -I; +M
+M $\gg$ -I

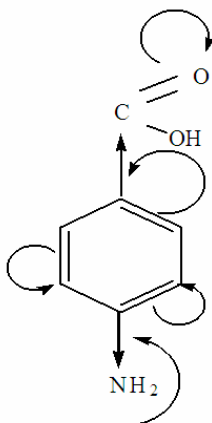
p, π -сопряжение



бензойная кислота
-COOH: -I; -M

π, π -сопряжение

Влияние электронных эффектов происходит в случае, если в ароматической системе — 2 заместителя:



п-аминобензойная кислота
-COOH: -I; -M; -NH₂: -I; +M +M $\gg$ -I

ГЛАВА 4

КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ОРГАНИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

4.1 Классификация органических реакций

Разнообразные органические реакции классифицируют по 3-м основным признакам: направлению (или в соответствии с конечным результатом), по способу разрыва и образования связей и по молекулярности (рисунок 9).



Рисунок 9 — Классификация органических реакций

В зависимости от способа разрыва и образования химических связей в реагирующих молекулах реакции делят на гетеролитические, гомолитические и мономолекулярные. Классификация органических реакций по этому принципу зависит от того, как происходит разрыв и образование химических связей (рисунки 10, 11).



Рисунок 10 — Схема разрыва химических связей

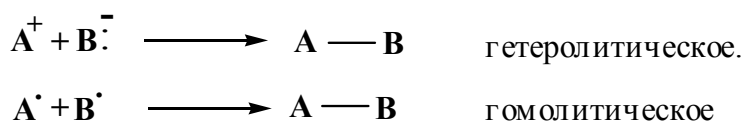


Рисунок 11 — Схема образования химических связей

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 предоставляет атом углерода для образования новой связи.

Тип реакции (нуклеофильный или электрофильный) определяется характером реагента.

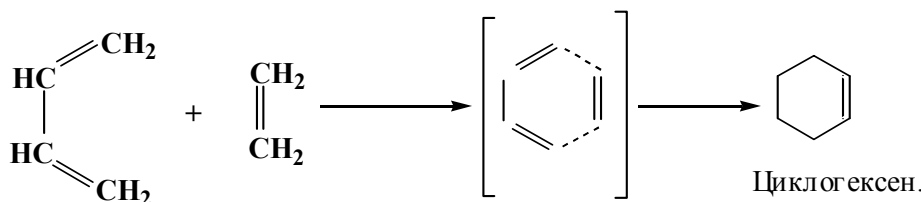
Реагент с неподеленной электронной парой, взаимодействующий с субстратом, имеющим недостаток электронов, называют «нуклеофильным» (любящим, ищущим ядро), а реакции нуклеофильными.

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.



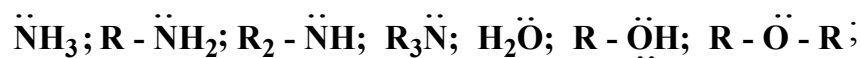
В зависимости от молекулярности — число частиц молекул, участвующих в лимитирующей стадии, определяющей скорость химической реакции (самая медленная стадия) различают моно-, би- и тримолекулярные реакции. Молекулярность больше 3-х не наблюдается.

4.2 Классификация реагентов

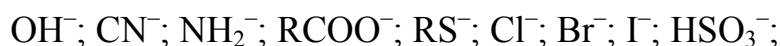
К нуклеофильным реагентам относят молекулы, содержащие одну или более неподеленных пар электронов; ионы, несущие отрицательный заряд (анионы); молекулы, имеющие центры с повышенной электронной плотностью.

Нуклеофильные реагенты:

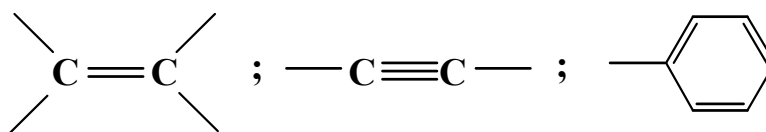
а) нейтральные молекулы, имеющие неподеленные пары электронов:



б) анионы:



в) соединения, содержащие центры с повышенной электронной плотностью:

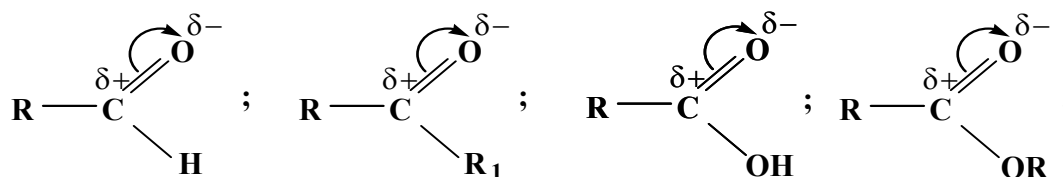


Электрофильные реагенты:

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:

$-\text{CH}_3^+$ – метилкатион, метильный катион, карбониевый ион.

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

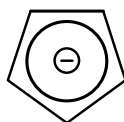


Устойчивость карбокатионов падает в ряду:

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 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.

Согласно данному определению к свободным радикалам могут быть отнесены частицы, содержащие неспаренный электрон не только на атоме углерода ($\text{C}^\bullet$), но и на других атомах: $\text{R}_2\text{N}^\bullet$; $\text{R}^\bullet$. Но в данной теме будут рассматриваться только радикалы С.

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 (рисунок 12).

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

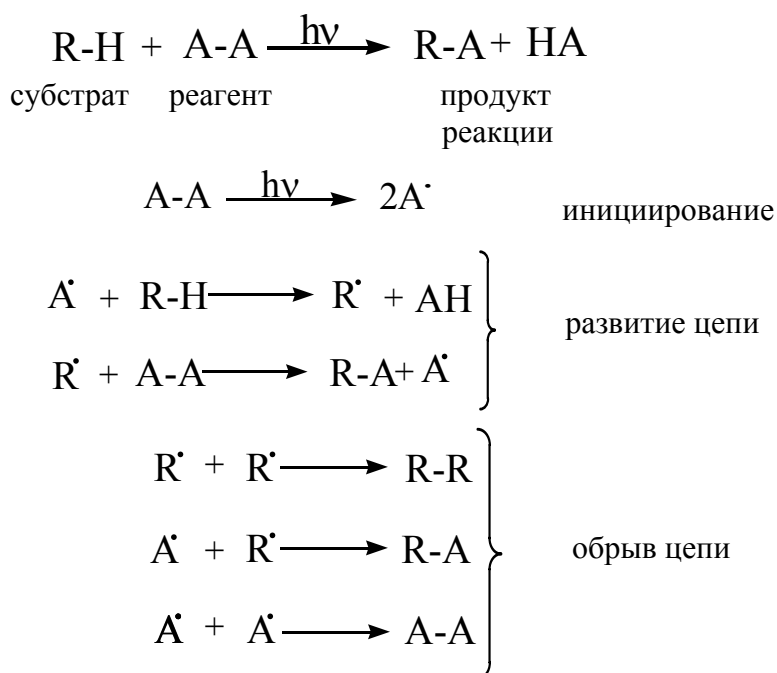
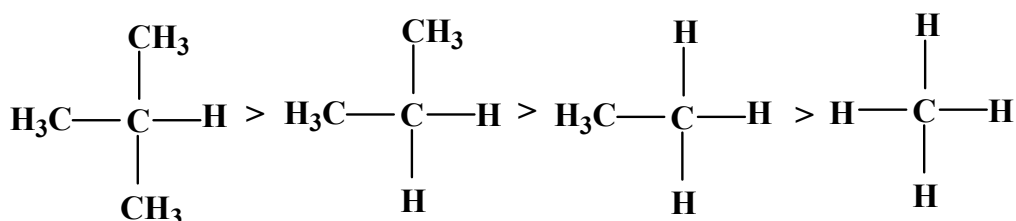


Рисунок 12 — Механизм радикального замещения в общем виде

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 (рисунок 13), т.к. радикалы брома ($\text{Br}\cdot$) обладают высокой избирательностью: если в молекуле имеются вторичный, а тем более третичный атом углерода, то бромирование, преимущест-

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

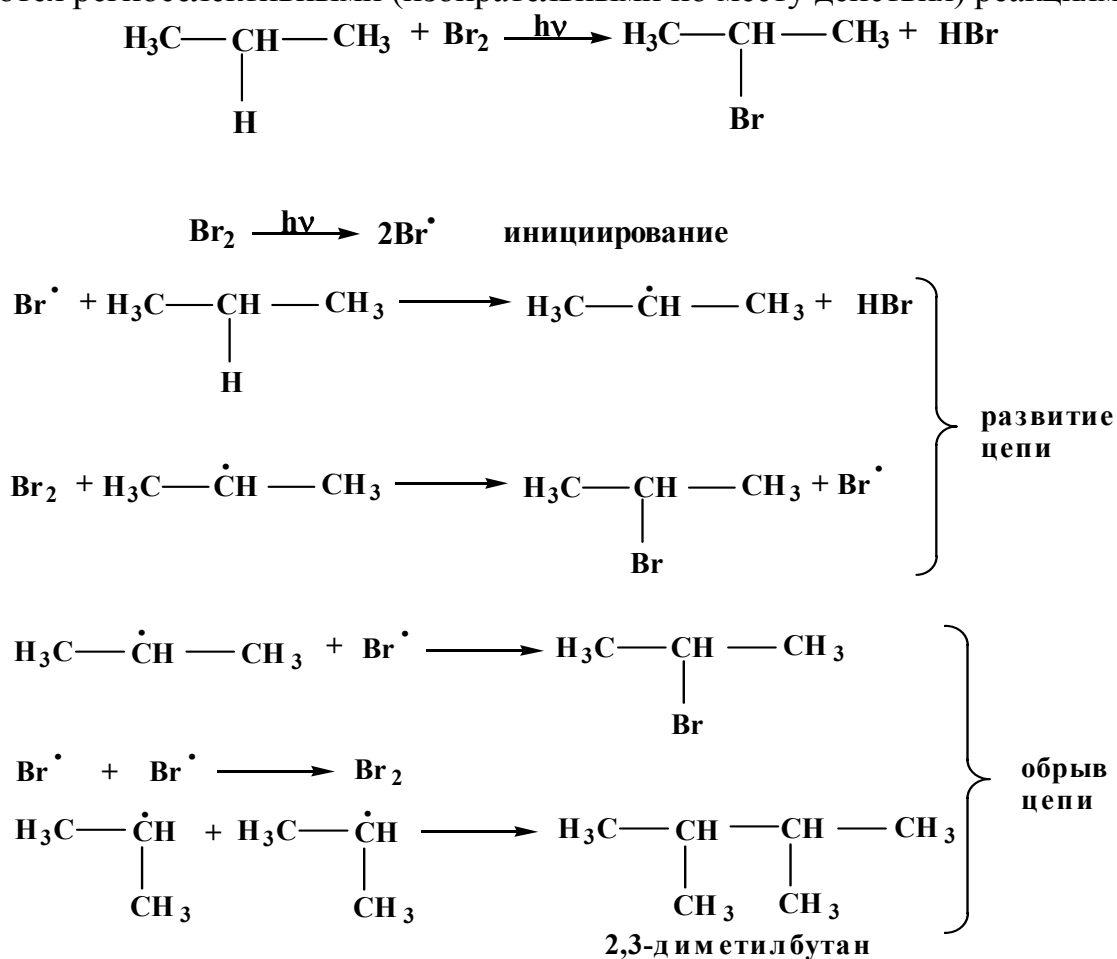
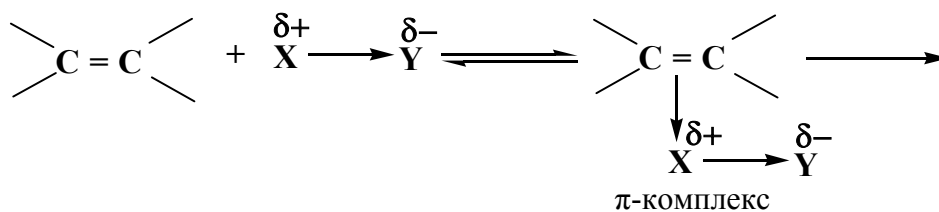


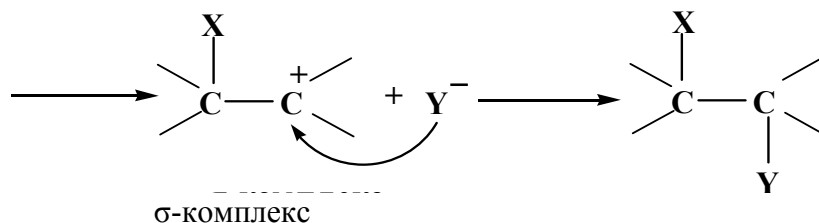
Рисунок 13 — Реакция бромирования

4.4 Реакции электрофильного присоединения (A_E)

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 2 стадии:

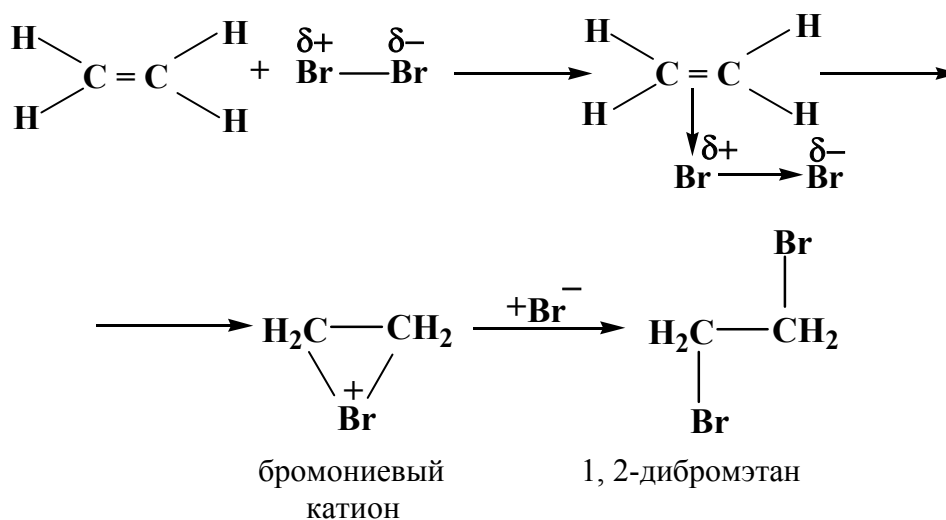




По такому механизму происходят *следующие реакции*:

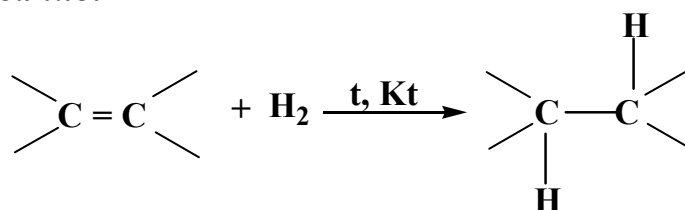
1. Галогенирование.

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

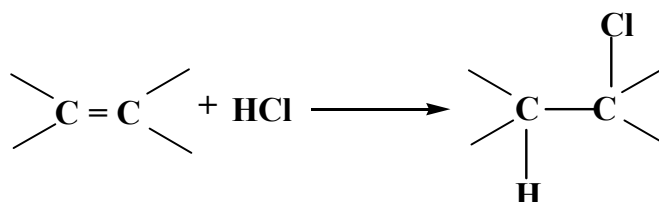


Бромирование непредельных углеводородов (алкенов, алкинов, алкадиенов) является качественной реакцией (**обесцвечивание бромной воды**).

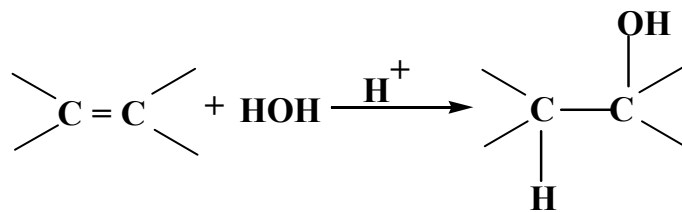
2. Гидрирование:



3. Гидрогалогенирование:



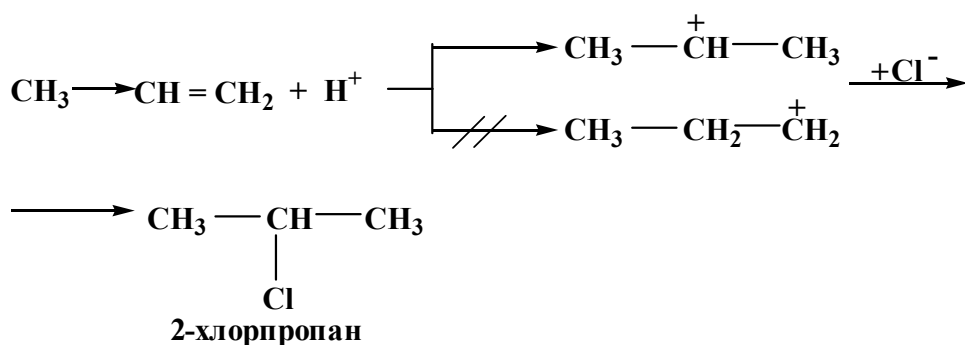
4. Гидратация:



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.

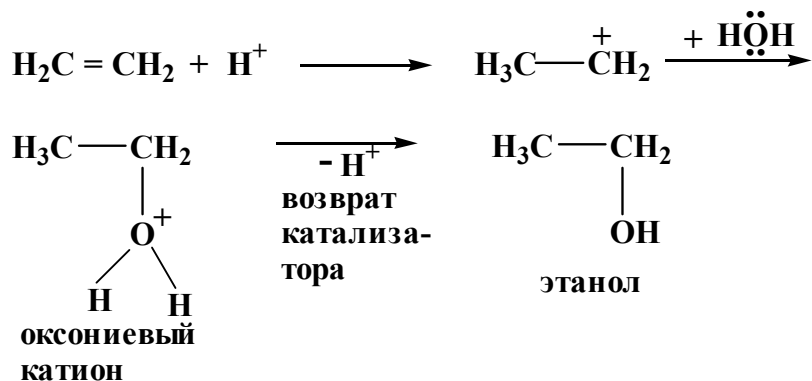
При взаимодействии реагентов HX с несимметричными алкенами, водород присоединяется к наиболее гидрогенизированному атому углерода:



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

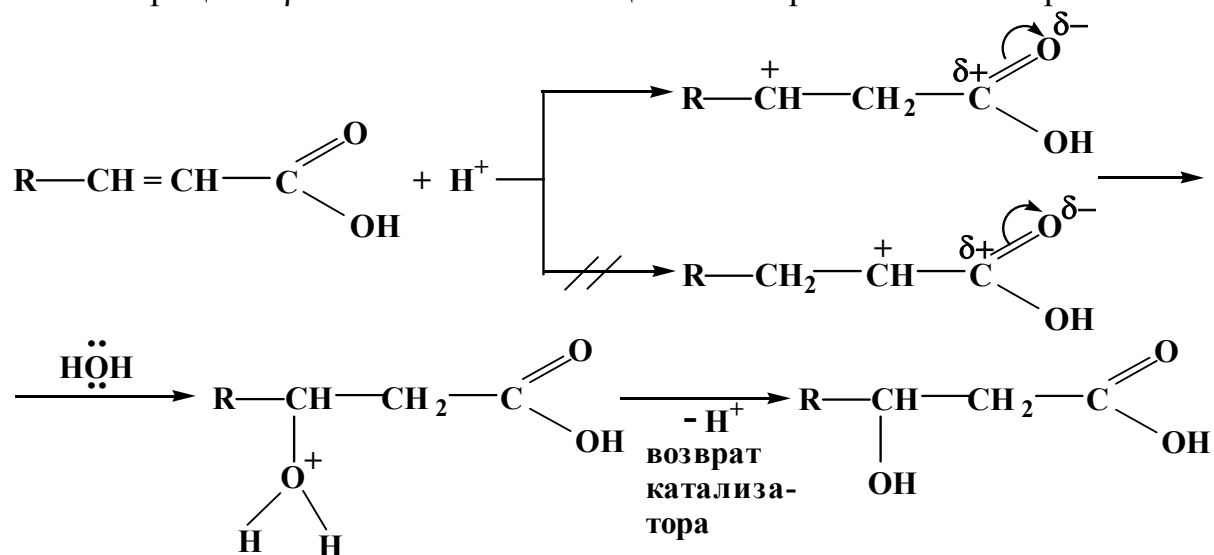
Механизм реакции гидратации

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



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

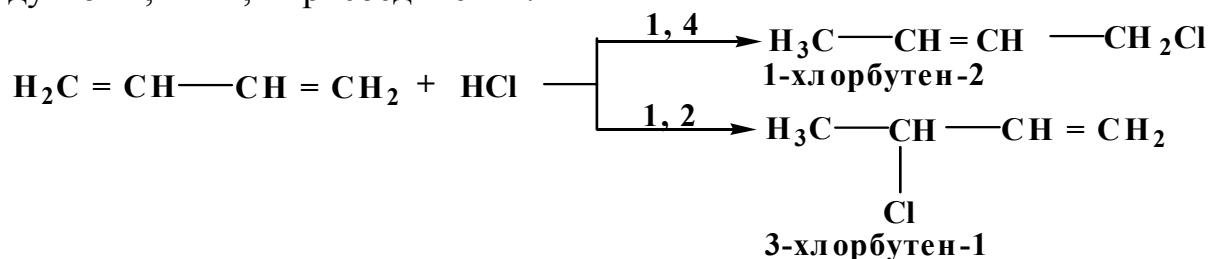
Рассмотрим гидратацию ненасыщенных карбоновых кислот. Так, например, при гидратации ненасыщенных кислот в кислой среде образуются β-гидроксикарбоновые кислоты. Такого типа гидратация *in vivo* является частью процесса β-окисления ненасыщенных жирных кислот в организме.



Реакции A_E в ряду алкадиенов

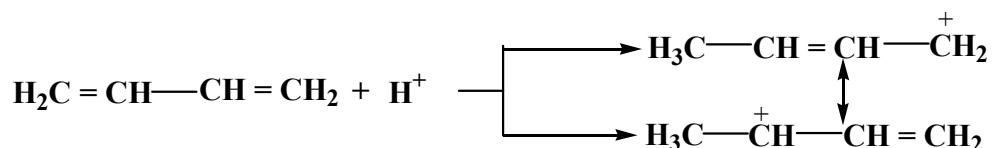
Рассмотрим наиболее термодинамически устойчивые, а потому наиболее часто встречаемые в природе **сопряженные системы**.

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



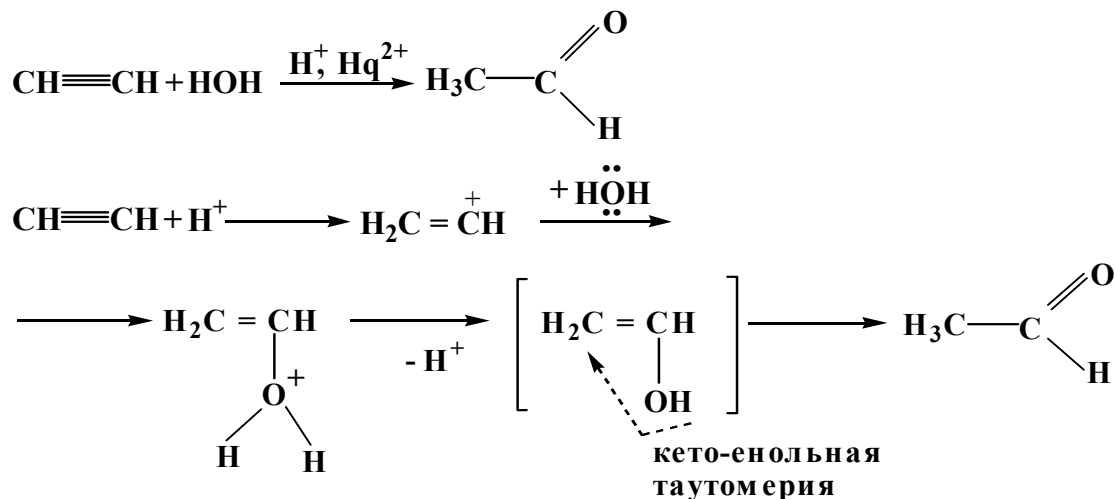
Соотношение между продуктами 1,4- и 1,2-присоединения зависит от условий проведения реакции, но, как правило, продукта 1,4-присоединения в смеси больше, чем продукта 1,2-присоединения.

Такая особенность в реакциях A_E с диенами связана с образованием 2-х интермедиатов (карбокатионов), имеющих мезомерное строение.

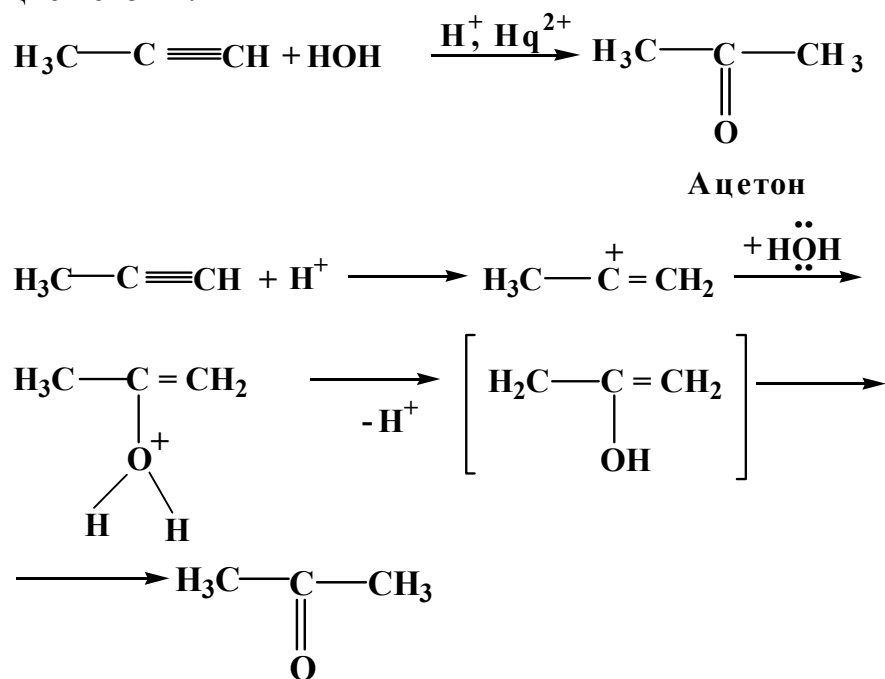


Легко переходят друг в друга

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:



ГЛАВА 5

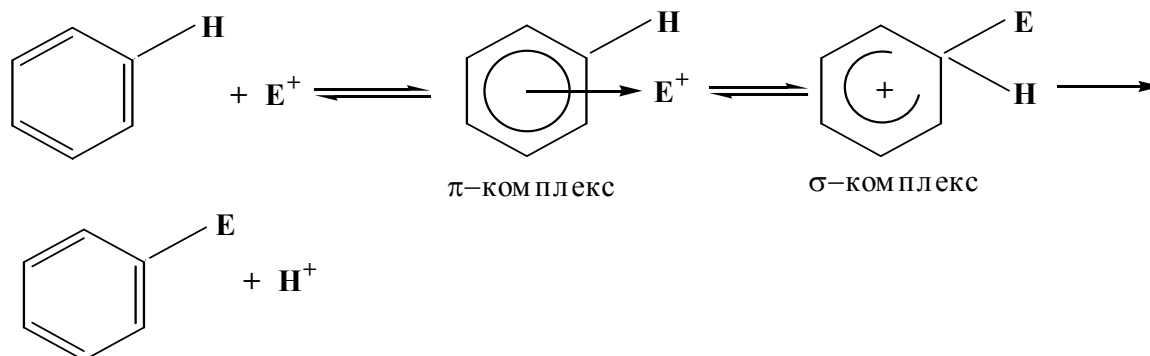
РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В АРОМАТИЧЕСКОМ РЯДУ

5.1 Реакции S_E для бензоидных ароматических соединений

Электрофильное замещение при атоме углерода в sp²-гибридизации наиболее характерно для ароматических соединений, т. к. соединения с

двойными связями неароматического характера гораздо легче вступают в реакции электрофильного присоединения, чем замещения.

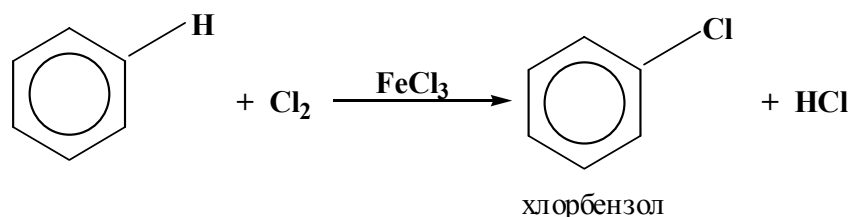
Большинство реакций электрофильного замещения (S_E) протекают по общему механизму.



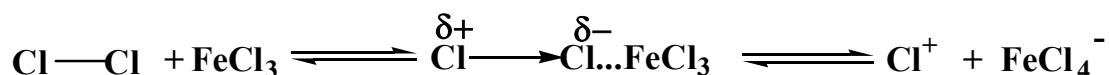
Электрофильное замещение в ароматическом ряду начинается с атаки π -электронной системы ароматического кольца электрофильной частицей (для этого нужны сильные электрофилы, которые, как правило, генерируются с помощью катализатора). При этом вначале образуется так называемый π -комплекс, в котором электрофил 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 2-х электронов π -электронной системы, но при этом нарушается ароматичность (т. к. 1 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:

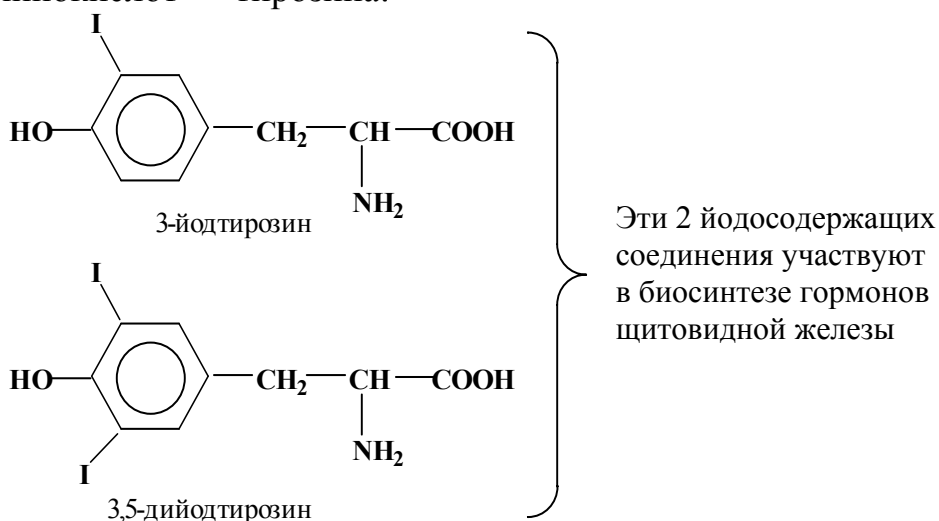


В качестве электрофила выступает либо комплекс галогена с кислотой Льюиса (FeCl_3), либо катион, образующийся в результате диссоциации этого комплекса.



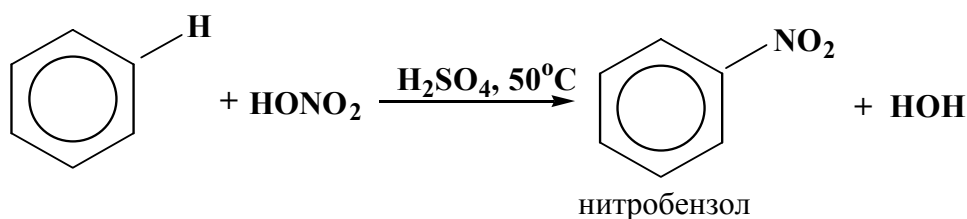
В организме по такому механизму протекает очень важная реакция иодирования.

Гормоны щитовидной железы имеют в своем составе йодпроизводное одной из α -аминокислот — тирозина:

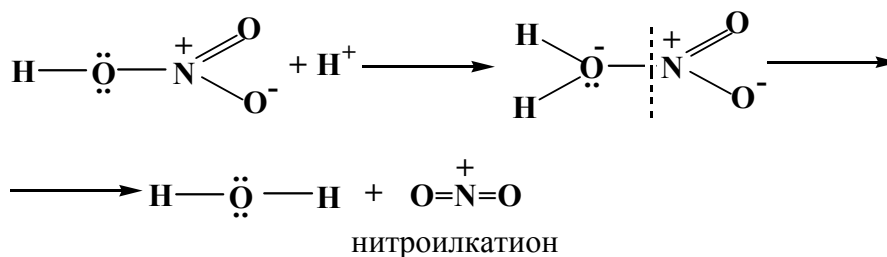


С помощью меченого йода экспериментально было доказано, что вначале образуется 3-йодтирозин, затем 3,5-дйодтирозин, а конечным продуктом йодирования является тироксин — гормон щитовидной железы.

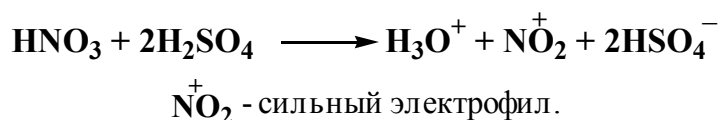
2) нитрование:



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

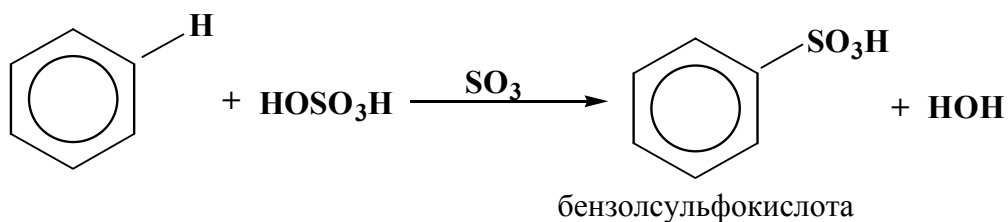


Либо в общем виде:

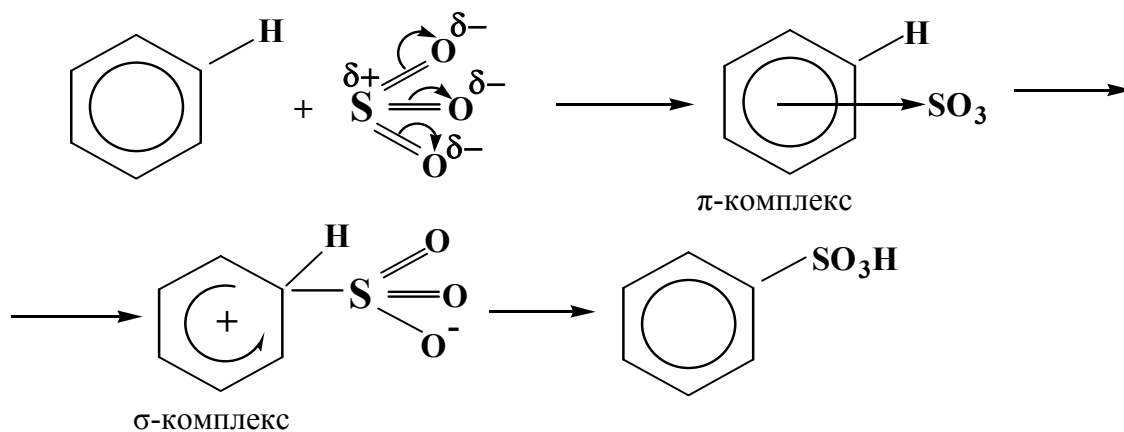


3) сульфирование.

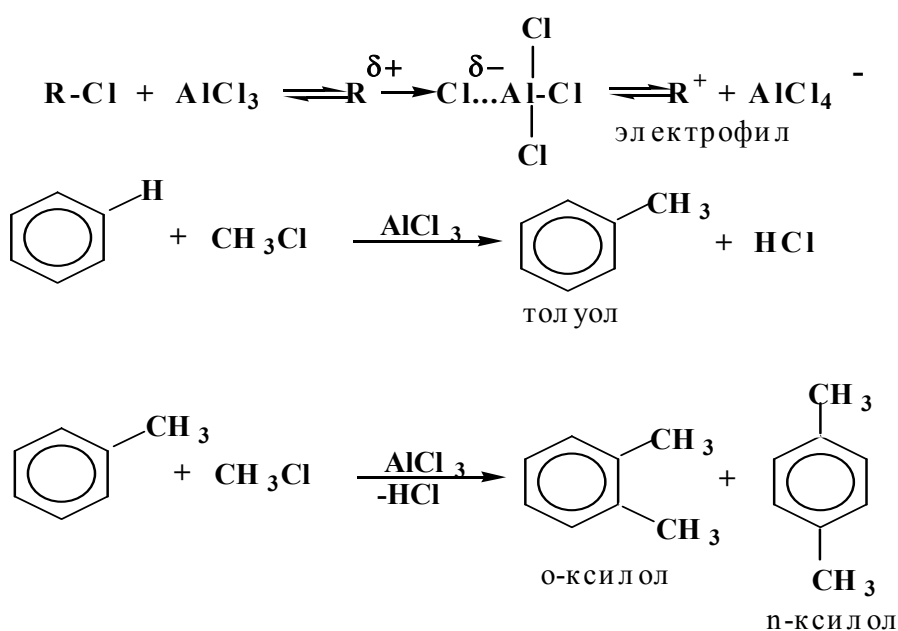
Сульфлирующим агентом является дымящаяся H_2SO_4 с растворенным в ней SO_3 , который и служит электрофилом.



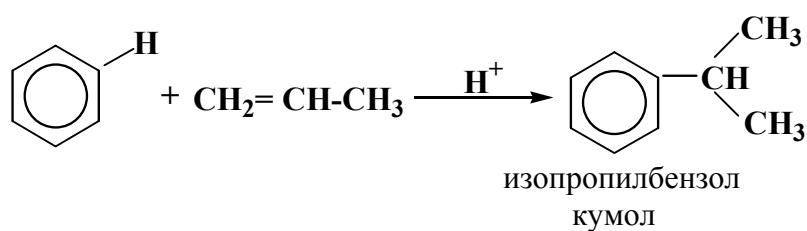
Механизм реакции сульфирования



4) алкилирование (реакция Фриделя-Крафтса):



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



5) ацилирование:



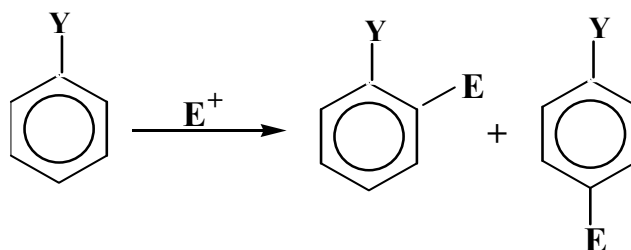
5.2 Ориентирующее влияние заместителей

При взаимодействии бензола с электрофилом равновероятна атака любого из 6 равноценных атомов углерода, а в случае монозамещенного бензола возможно образование различных продуктов в зависимости от природы заместителя.

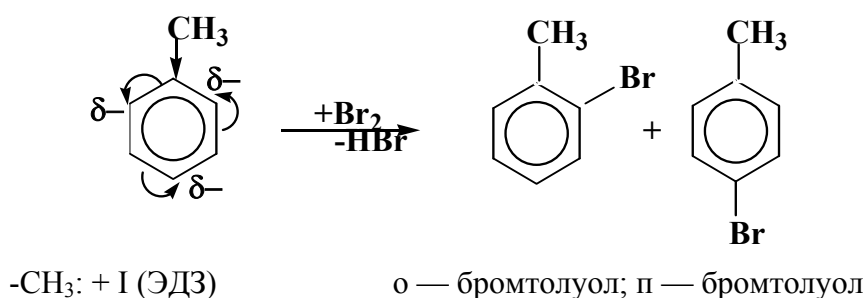
Заместители делят на 2 группы:

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

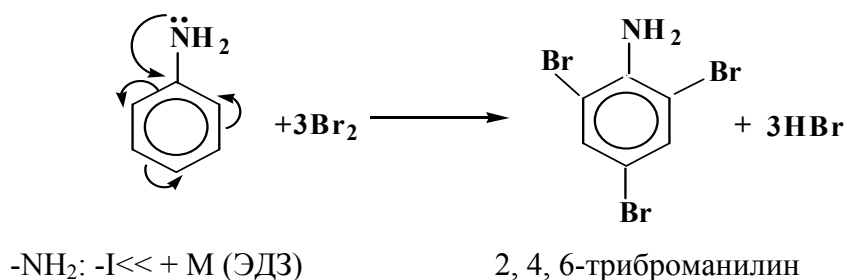
Заместители I рода облегчают электрофильное замещение по сравнению с незамещенным бензолом и направляют новые заместители в орто- и пара-положения.



Примечание. Y-электродонорный заместитель; +I и +M

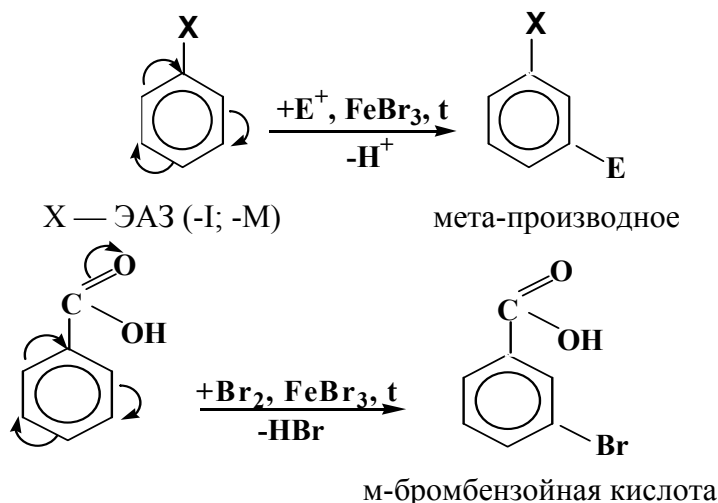


При большом избытке брома образуется 2, 4, 6-трибромпроизводное.



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

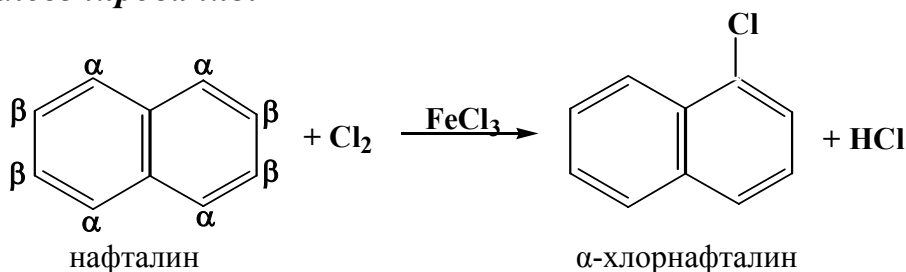
II. Заместители II рода: ЭАЗ — затрудняют реакции электрофильного замещения по сравнению с незамещенным бензолом, причем, входящая группа вступает в мета-положение. Заместители II рода проявляют –I и –M эффекты: $-\text{NO}_2$; $-\text{SO}_3\text{H}$; $-\text{CN}$; $-\text{CHO}$; $-\text{COOH}$:



Электрофильное замещение в конденсированных аренах

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

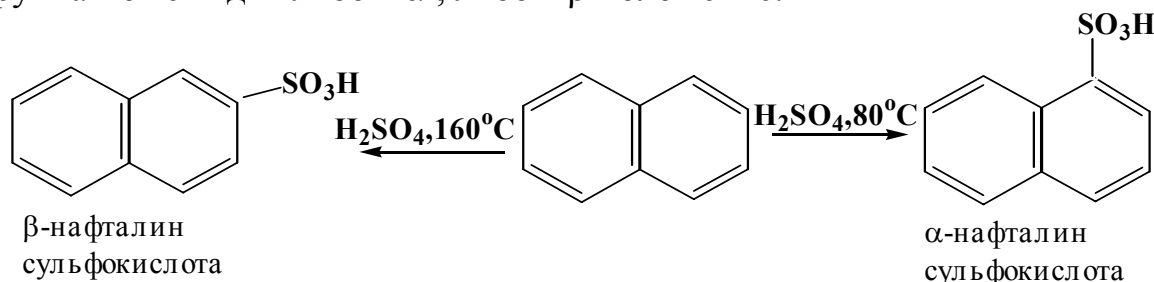
1. Галогенирование:



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:

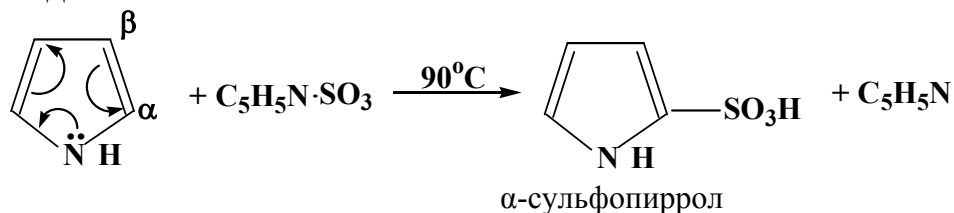


5.3 Реакции S_E в гетероциклических соединениях

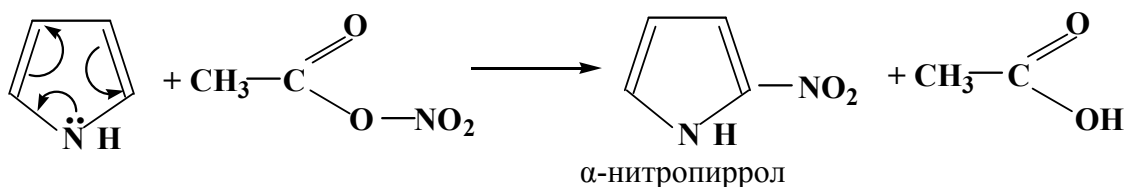
Гетероатомы в ароматических системах могут оказывать активирующее (пиррол) и дезактивирующее влияние (пиридин).

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:

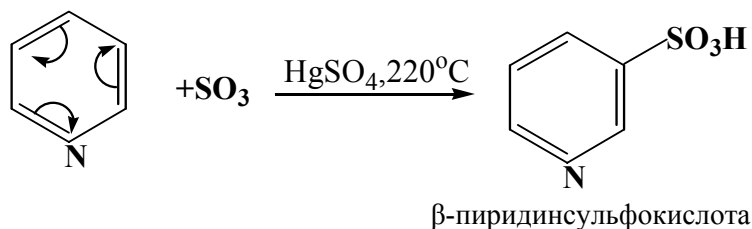


Нитрование пиррола проводят в мягких условиях ацетилнитратом.

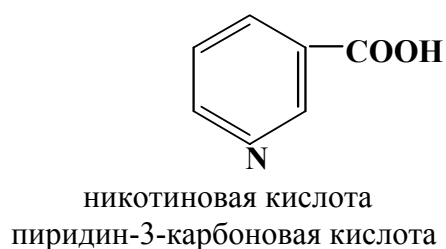


Пиридин является π -недостаточной ароматической системой. Общая электронная плотность в ароматическом кольце понижена по сравнению с бензолом и смещена к азоту, поэтому реакции S_E затруднены и протекают преимущественно в β -положение.

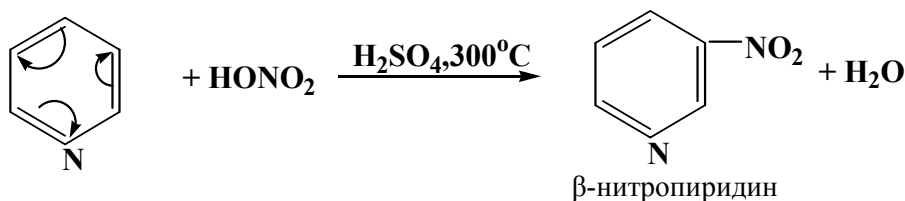
Пиридин сульфируется в жестких условиях олеумом в присутствии катализатора ($HgSO_4$) при сильном нагревании



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



Аналогично протекает нитрование.



ГЛАВА 6

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА 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.

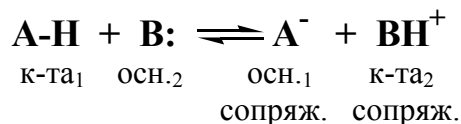
Из множества функциональных групп, входящих в состав органических соединений наиболее важны в биологическом плане — группы -OH, -SH, -NH₂, -COOH, которые обуславливают кислотно-основные свойства органических соединений.

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 2 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:

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

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 и 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.

ЭАЗ усиливают кислотные свойства, а ЭДЗ 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.

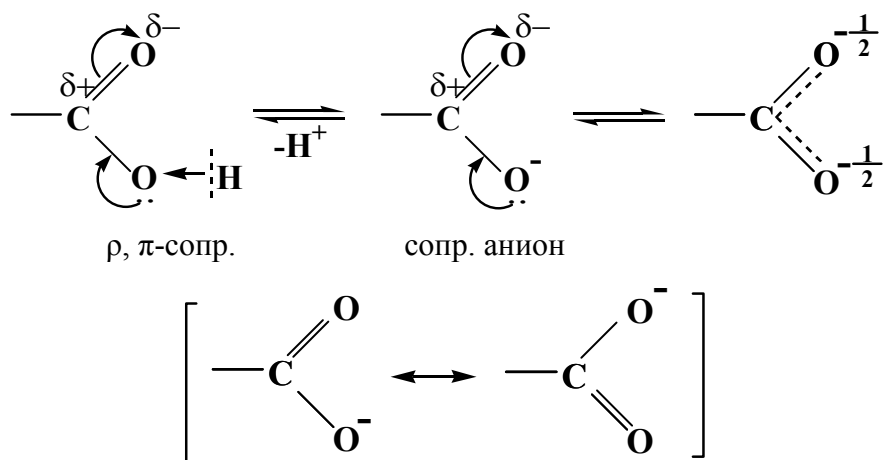
SH-кислоты: тиолы, тиоловые кислоты.

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

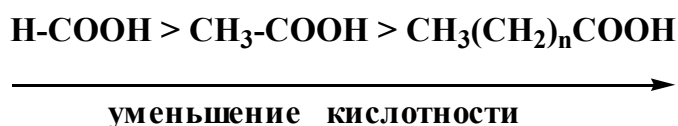
СН-кислоты: углеводороды и их производные.

ОН-Кислоты

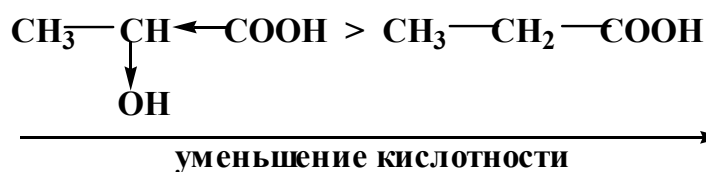
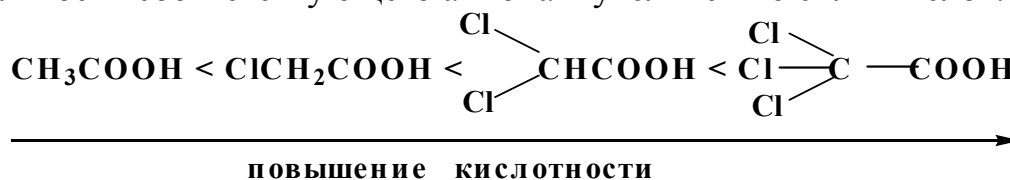
Среди ОН-кислот карбоновые кислоты — самые сильные кислоты, что объясняется легкостью отщепления протона и стабильностью образовавшегося карбоксиона:



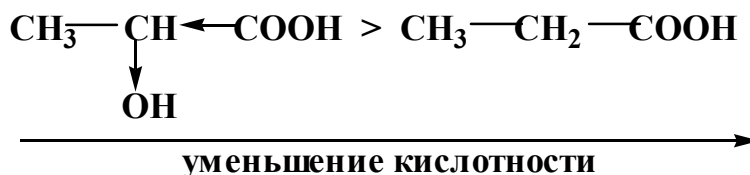
Введение ЭДЗ приводит к уменьшению кислотности:



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



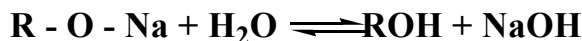
Удаление ЭАЗ от кислотного центра приводит к уменьшению кислотности.



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 CCH ₂ OH	12,24

Поэтому вода легко вытесняет спирты из их алкоголятов:

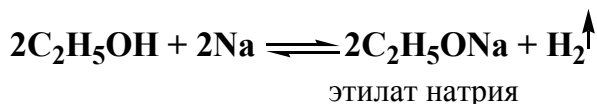


При этом равновесие практически полностью сдвинуто вправо.

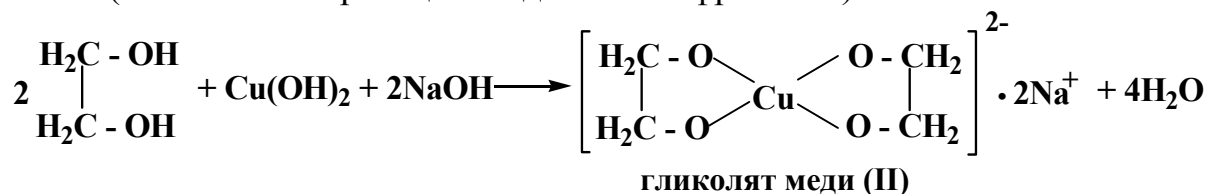
В алкоксид-ионах делокализация электронной плотности невозможна из-за +I эффекта, вследствие чего спирты являются очень слабыми кислотами:



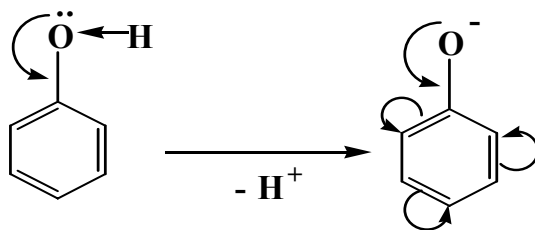
Слабые кислотные свойства спиртов подтверждаются реакцией с активными щелочными металлами

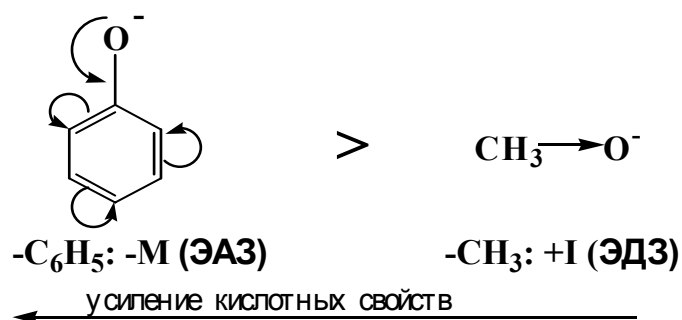


Многоатомные спирты по сравнению с одноатомными проявляют большую кислотность, что подтверждается их способностью взаимодействовать с гидроксидами тяжелых металлов с образованием хелатных соединений (качественная реакция на диольный фрагмент):

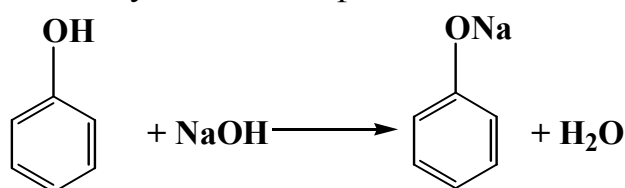


Фенолы также относят к OH-кислотам, причем они проявляют по сравнению со спиртами, более сильные кислотные свойства. Это объясняется ЭА влиянием бензольного кольца (-M) и устойчивостью образующегося аниона за счет делокализации отрицательного заряда (ρ, π-сопряжение).



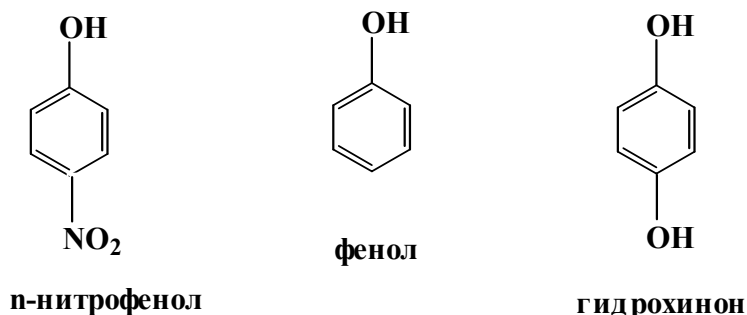


Фенолы, в отличие от спиртов, легко взаимодействуют со щелочами, с образованием достаточно устойчивых фенолятов:

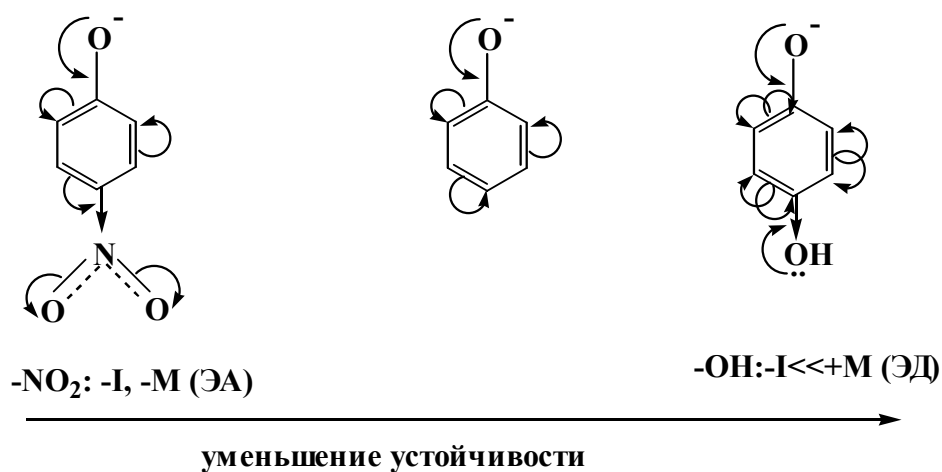


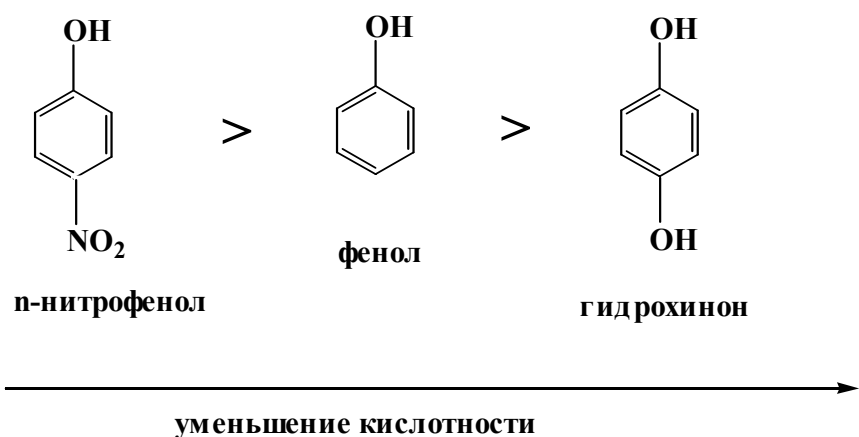
В феноксид-ионе отрицательный заряд делокализован на ароматическом кольце, поэтому фенолы легко окисляются кислородом воздуха.

Влияние заместителей на кислотность фенолов наиболее сильно, если заместители находятся в п-положении. ЭАЗ усиливают кислотность, а ЭДЗ — уменьшают.



Рассмотрим устойчивость соответствующих анионов.

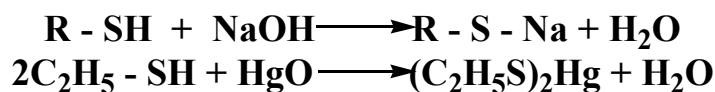




SH-кислоты

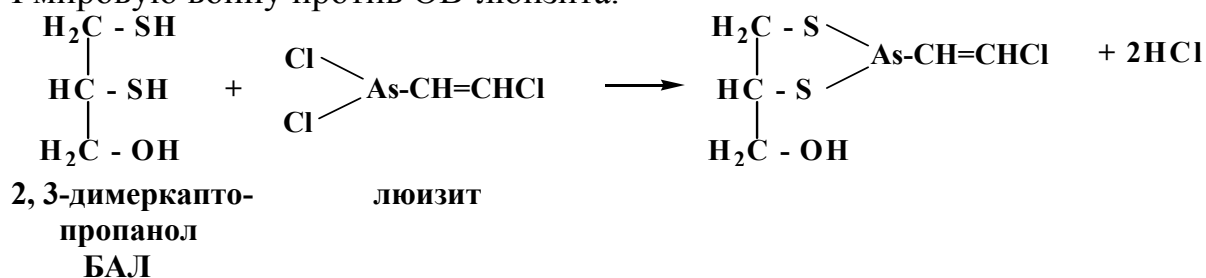
SH-кислоты — тиоспирты (меркапталы), тиофенолы, тио- и дитиокислоты являются более сильными кислотами по сравнению с соответствующими OH-кислотами (спирты, фенолы). Для оценки их кислотности преобладающим фактором является поляризуемость. Атом S больше по размеру, чем атом O и имеет вакантные d-орбитали. 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:

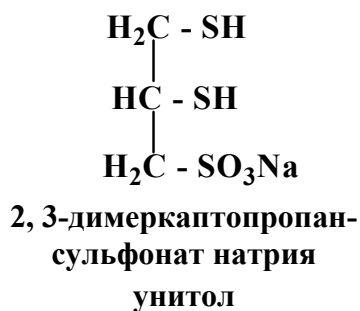


Тиоловые соединения — сильные кислоты, легко окисляются в организме и выполняют роль антиоксидантов, их широко используют в химии лекарственных средств при острых и хронических отравлениях соединениями As, Hg, Cr, Bi и др.

Впервые для этих целей применим британский антилюизит (БАЛ) в I мировую войну против ОВ-люизита.



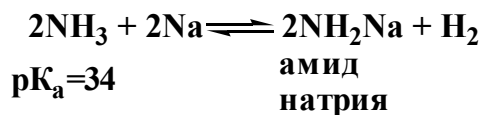
В настоящее время в лекарственной практике широко применяется унитиол для лечения острых и хронических отравлений соединениями As, Hg, Cr и т. д. (их еще называют «тиоловые яды»), а также в наркологии при лечении алкоголизма.



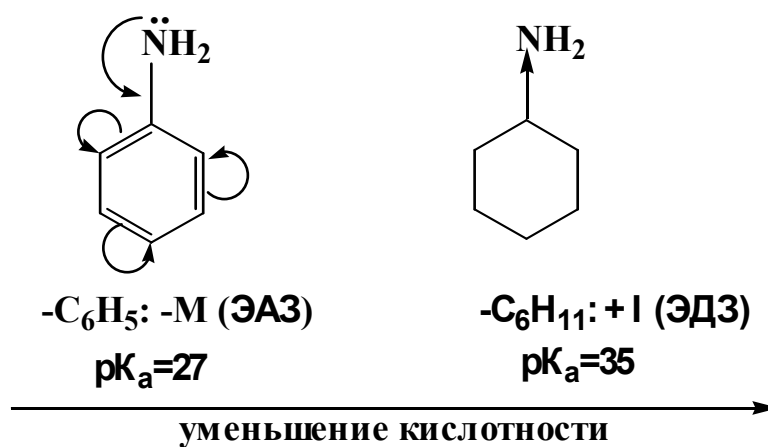
НН-Кислоты

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

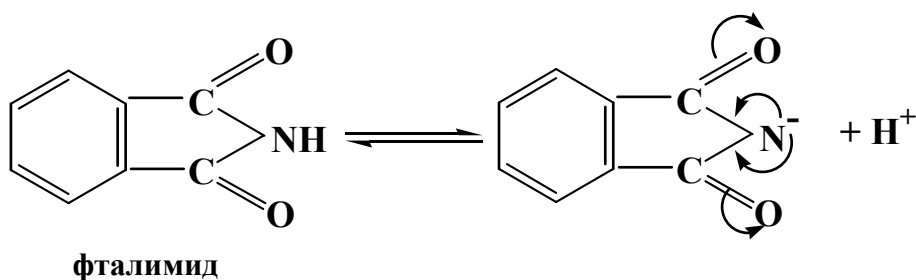
К НН-кислотам можно также отнести и аммиак ($pK_a = 34$), т. к. щелочные металлы способны вытеснять из него водород.



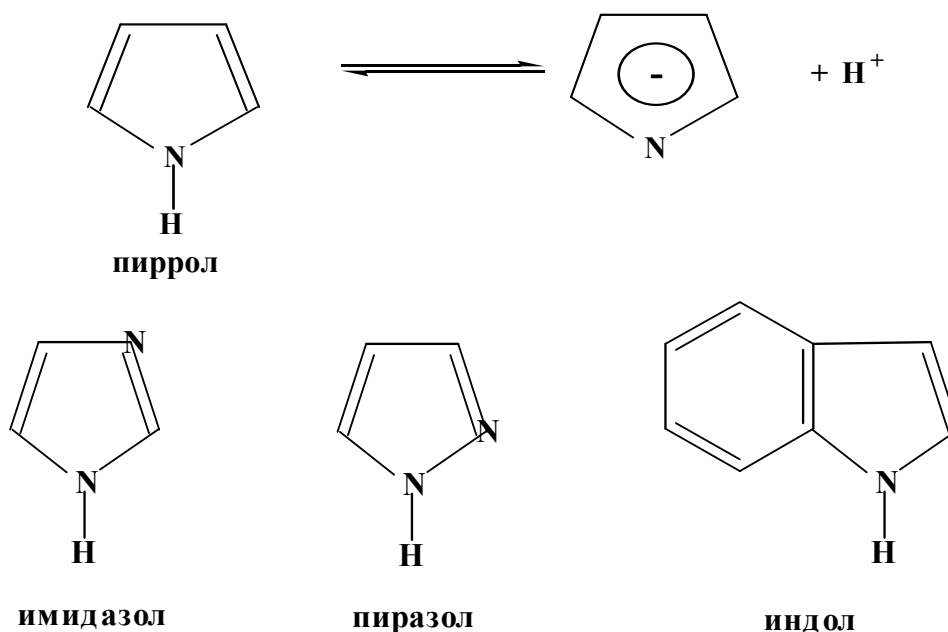
Кислотность аминов сильно зависит от природы радикала, связанного с кислотным центром.



Из НН-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.



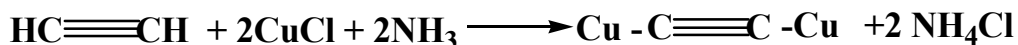
СН-Кислоты

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

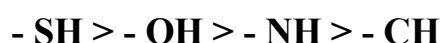
Однако и в данном случае введением в молекулу ЭА-заместителей можно повысить кислотность.

Соединение	pKa
CH_4	40,0
C_2H_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.

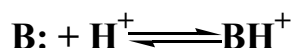


Кислотность соединений с одинаковыми радикалами падает в ряду:



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 ониевыми основаниями. Это могут быть как нейтральные молекулы, так и заряженные частицы.

Различают 2 типа оснований. n-основания или ониевые и π -основания (наличие двойной связи), рисунок 14.



Рисунок 14 — Классификация оснований

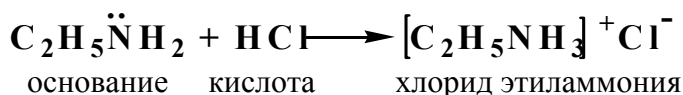
Аммониевые основания



Оксониевые основания



Сульфониевые основания

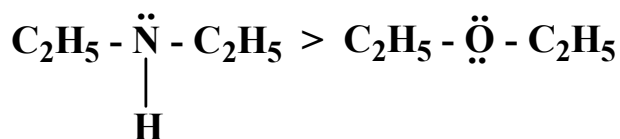


Основность органических соединений определяется устойчивостью образовавшегося катиона или величиной электронной плотности на атоме основного центра, что определяется рядом факторов:

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

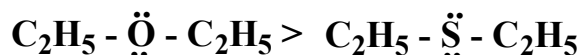
2. Чем выше электронная плотность на атоме основного центра, тем выше основность.

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:



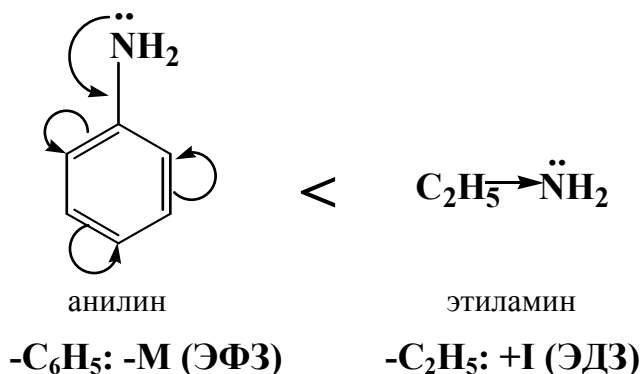
5. Существенную роль в проявлении основных свойств играет растворимость. Чем выше эффект сольватации, тем более ярко выражены основные свойства.

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



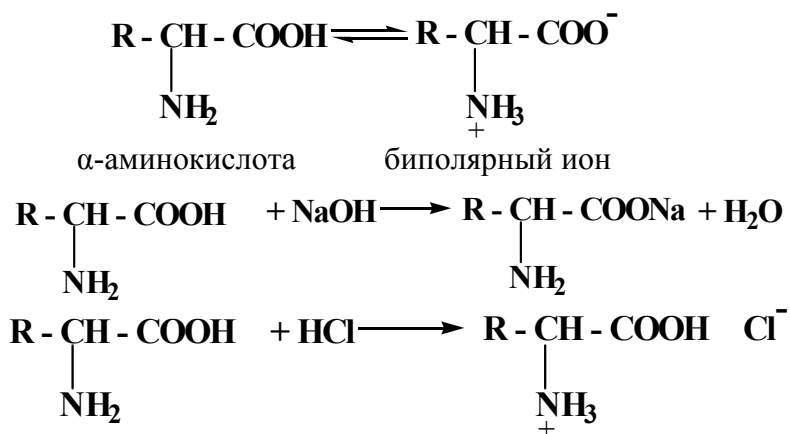
6.3 Амфотерность органических соединений

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*.

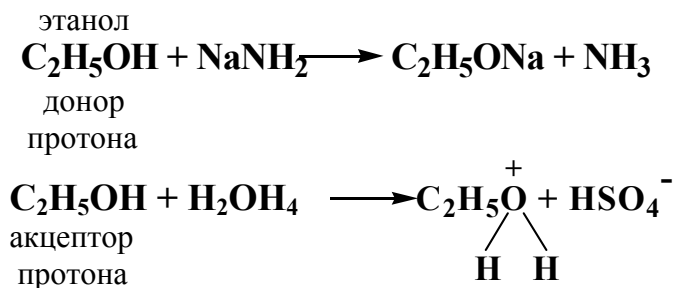
Наиболее ярко амфотерные свойства выражены у бифункциональных соединений, содержащих кислотные и основные функциональные группы.

Примерами таких соединений могут быть:

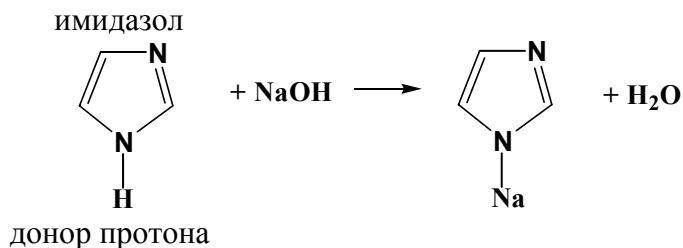
1) аминокислоты:

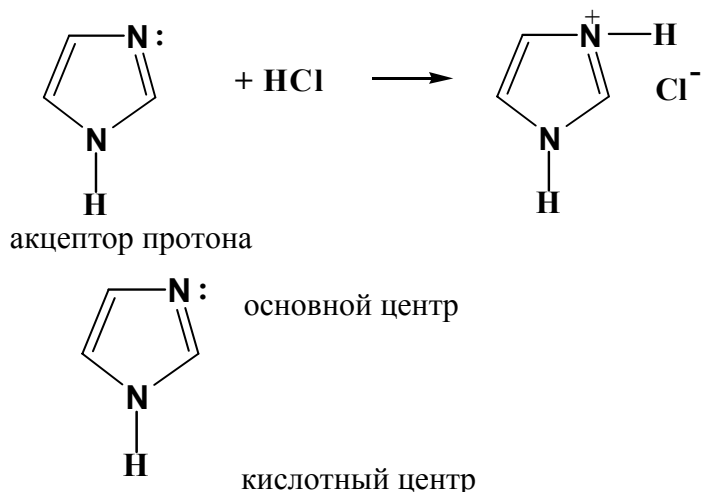


2) спирты:

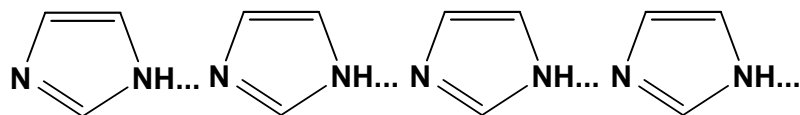


3) гетероциклические соединения:





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



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

$\begin{array}{c} \text{H}-\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}\cdots \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{R} \quad \quad \text{R} \quad \quad \text{R} \end{array}$	
Соединение	$t_{\text{кип.}}$
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.

ГЛАВА 7

КОНКУРЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ У НАСЫЩЕННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

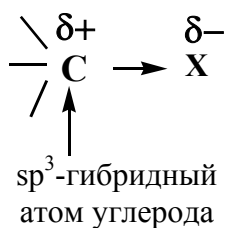
7.1 Реакции нуклеофильного замещения (S_N)

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

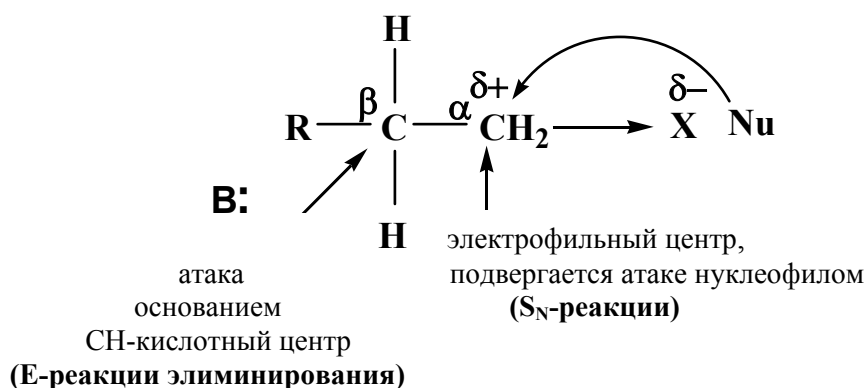
Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода представляет собой одну из наиболее важных в синтетическом плане органических реакций и широко используется для синтеза биологически активных веществ. По типу S_N и элиминирования протекают и многие биологические реакции (алкилирование, дегидратация).

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:



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

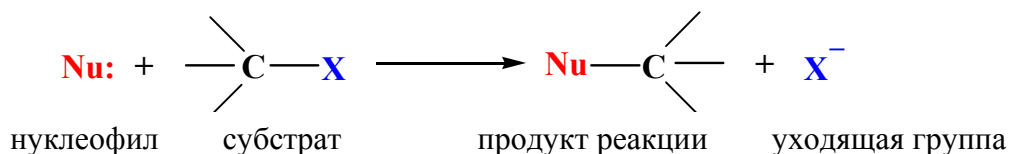


В таких соединениях атом углерода связан σ -связью с электроакцепторным атомом (Hal, O, N, S) и вследствие большей электроотрицательности гетероатома связь C-X поляризована. Атом углерода становится электронодефицитным (электрофильным) и может подвергаться атаке нуклеофилом.

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

Остановимся только на этих 2-х реакционных центрах, хотя остальная часть молекулы может иметь довольно сложное строение, что, как правило, и характерно для биологически активных соединений.

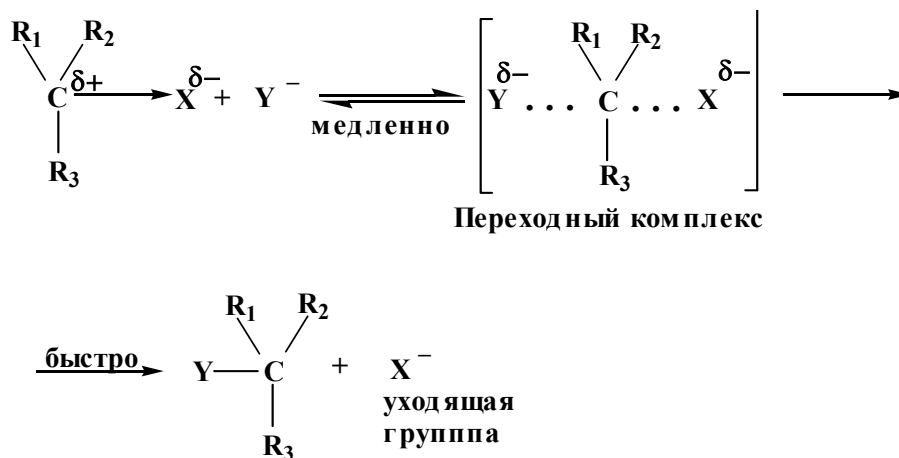
Схема реакции S_N :



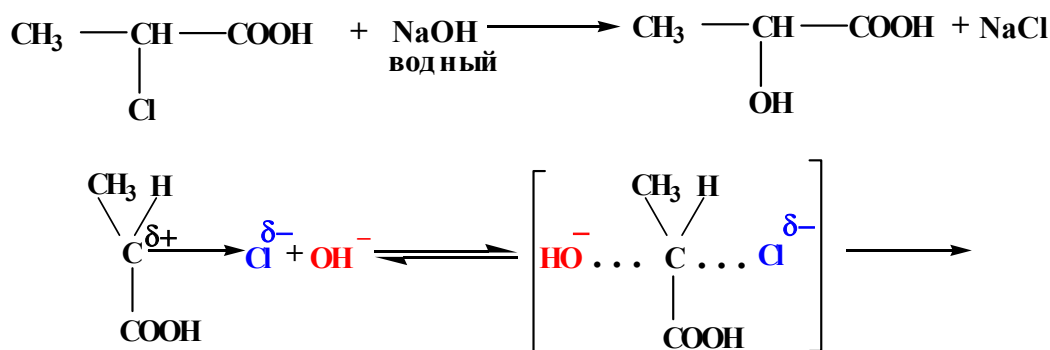
В продукте реакции новая связь образуется за счет электронной пары, которую приносит нуклеофил, а к уходящей группе переходят электроны бывшей связи C-X.

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 :



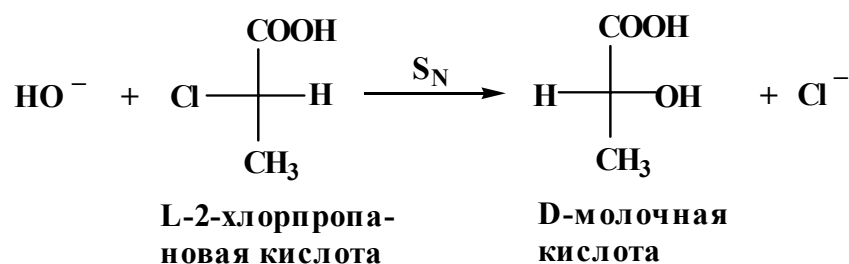
Рассмотрим образование молочной кислоты, протекающей по механизму S_N :





Вначале нуклеофильная частица Y^- атакует атом углерода с наиболее выгодной стороны (противоположной уходящей группе «атака с тыла»). Разрыв старой связи C-X и образование новой C-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.

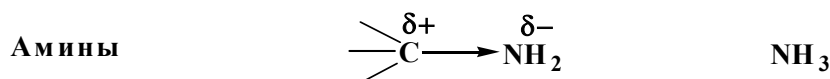
Протекание реакции нуклеофильного замещения приводит к «обращению» конфигурации атома углерода (т. е. происходит изменение положения заместителей в пространстве):



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:

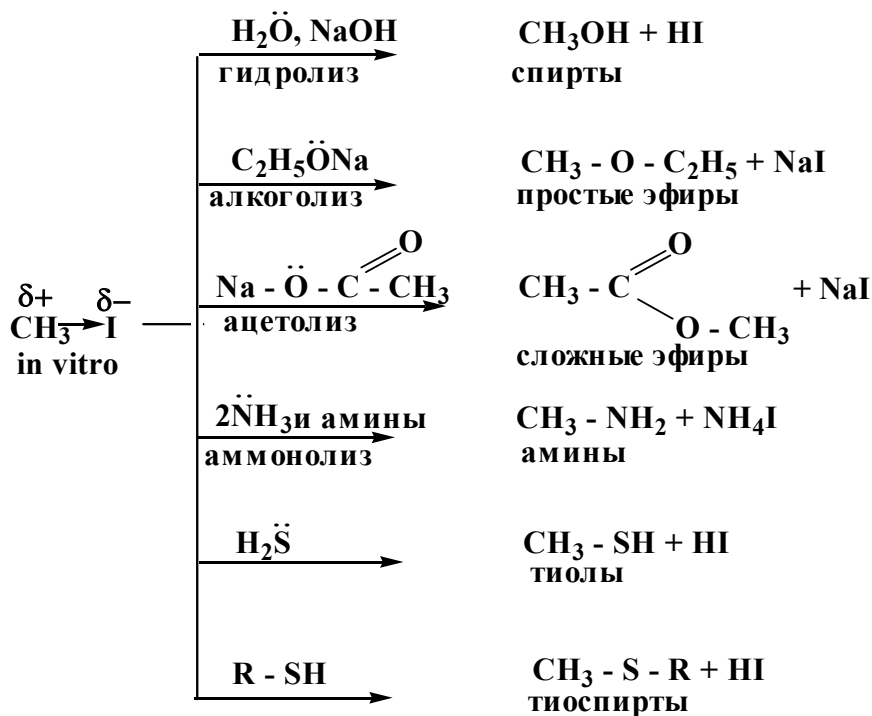
Субстраты	Связь	Уходящие группы
	$\begin{array}{c} \delta+ \\ \text{C} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \delta- \\ \text{X} \end{array}$	
Галогенпроизводные	$\begin{array}{c} \delta+ \\ \text{C} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \delta- \\ \text{Hal} \end{array}$	$\text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-$
Спирты	$\begin{array}{c} \delta+ \\ \text{C} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \delta- \\ \text{OH} \end{array}$	H_2O


$$\text{CH}_3 - \overset{\delta+}{\text{CH}_2} \longrightarrow \overset{\delta-}{\text{O}}\text{H} + \text{HCl} \xrightarrow[\text{-H}_2\text{O}]{\text{H}_2\text{SO}_4} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{Cl}$$
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \overset{\delta+}{\text{CH}_2} \longrightarrow \overset{\delta-}{\text{OH}} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \overset{+}{\text{O}} \begin{array}{l} \diagup \text{H} \\ \diagdown \text{H} \end{array} \xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}} \\ \longrightarrow \text{CH}_3 - \overset{+}{\text{CH}_2} \xrightarrow{+\text{Cl}^-} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{Cl} \end{array}$$

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 B₁₂ и т. д.

Примеры реакций S_N у sp³ гибридного атома углерода (in vitro)



7.2 Реакции элиминирования (E)

Реакция элиминирования заключается в отщеплении 2-х атомов или групп, входящих в состав одной молекулы.

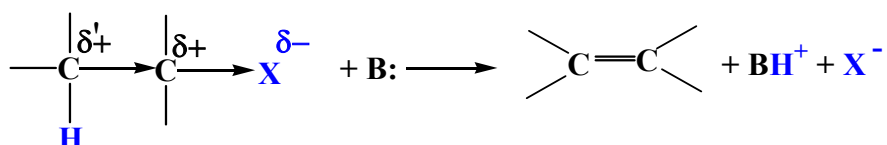
Различают α-, β- и γ-элиминирование.

α-элиминирование — отщепление 2-х атомов или групп атомов происходит от одного и того же атома углерода.

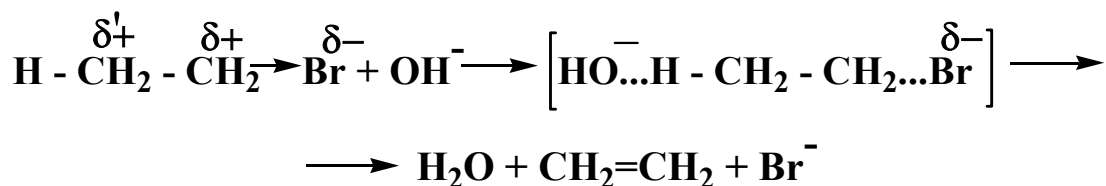
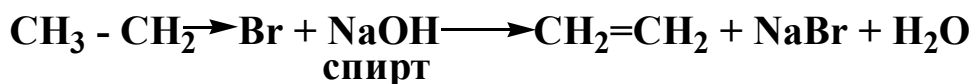
β-элиминирование — отщепление 2-х атомов или групп атомов происходит от соседних атомов углерода.

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

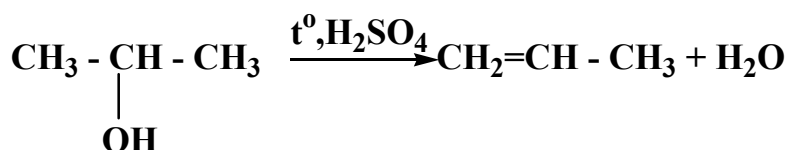
Схема реакции E:



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).

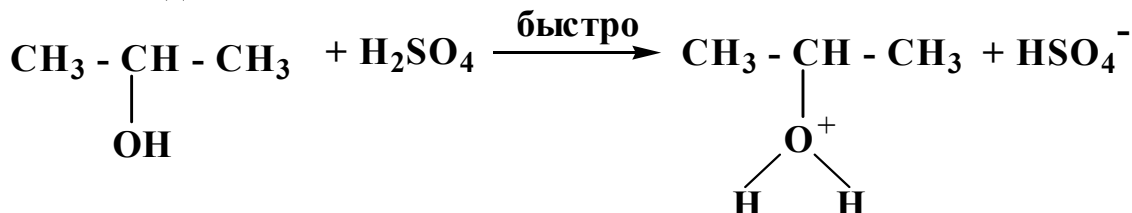


Гидроксид-ион относится к плохо уходящим группам, поэтому для того, чтобы реакция протекала в прямом направлении, необходимо плохо уходящую группу (OH^-) превратить в хорошо уходящую (H_2O). Это осуществляется в условиях кислотного катализа.

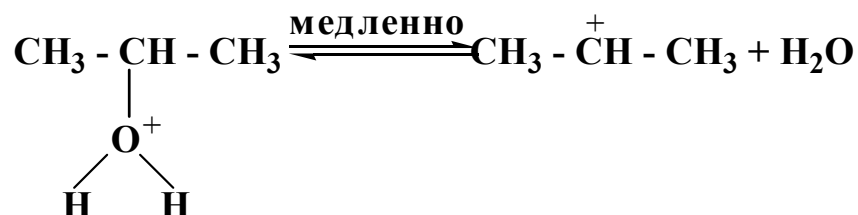
Механизм реакции

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

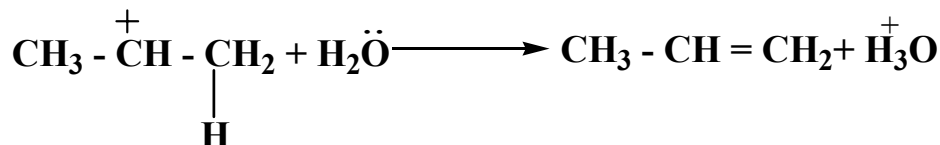
— 1 стадия:



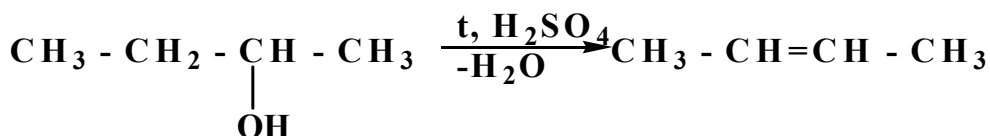
— 2 стадия:



— 3 стадия. На 3-й стадии вода выступает в роли основания и принимает протон от CH -кислотного центра:



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

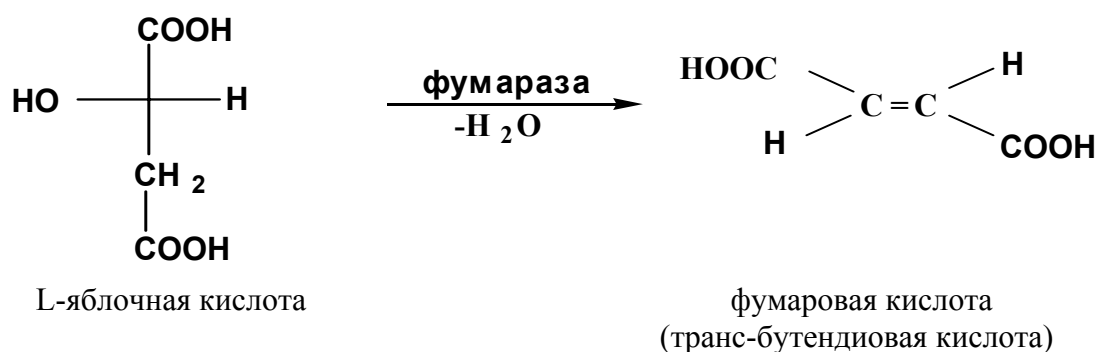


Бутанол-2

Бутен-2

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

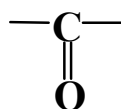
Классический пример — дегидратация яблочной кислоты. Реакция специфична. Фермент фумараза способен катализировать только один оптический изомер яблочной кислоты — L-яблочную кислоту:



ГЛАВА 8 ОКСОСОЕДИНЕНИЯ

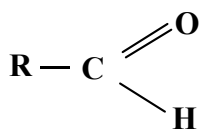
8.1 Общая характеристика оксосоединений (карбонильных соединений)

К карбонильным соединениям относят соединения, содержащие группу:

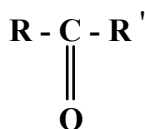


Это альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты.

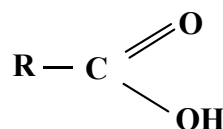
В альдегидах карбонильная группа связана, по крайней мере, с одним атомом водорода, в кетонах — с 2-мя радикалами, в карбоновых кислотах она входит в состав карбоксильной группы.



альдегиды



кетоны



карбоновые кислоты

Альдегиды. Классификация

В зависимости от радикала различают предельные, непредельные и ароматические альдегиды (рисунки 15, 16, 17, 18, 19):

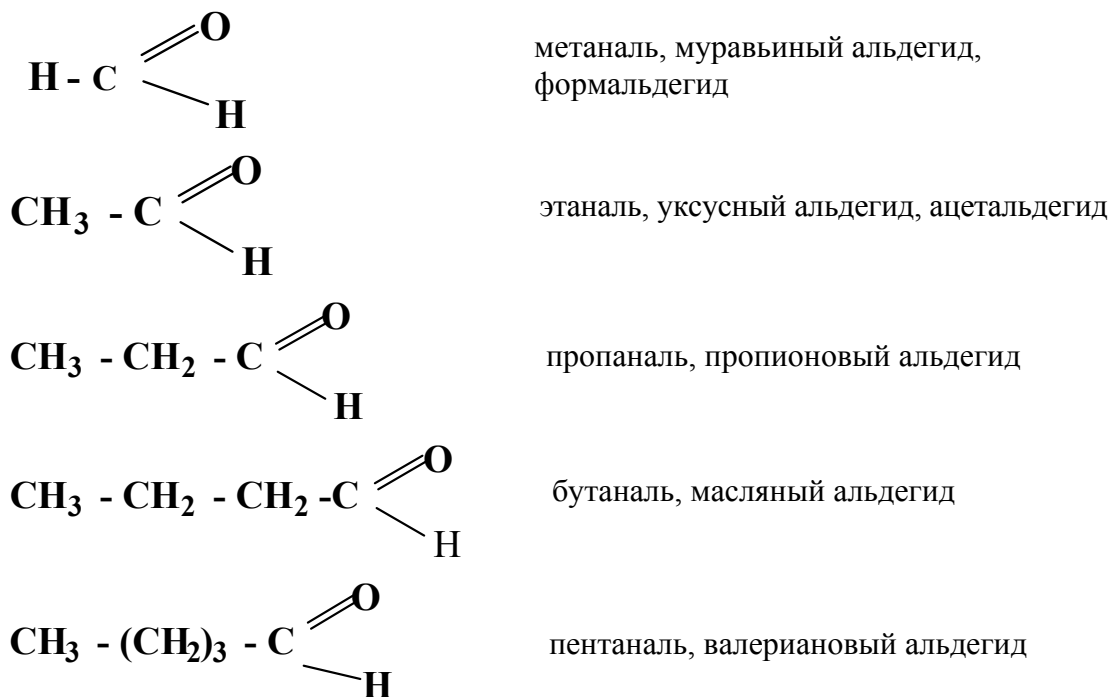


Рисунок 15 — Предельные альдегиды



Рисунок 16 — Непредельные альдегиды

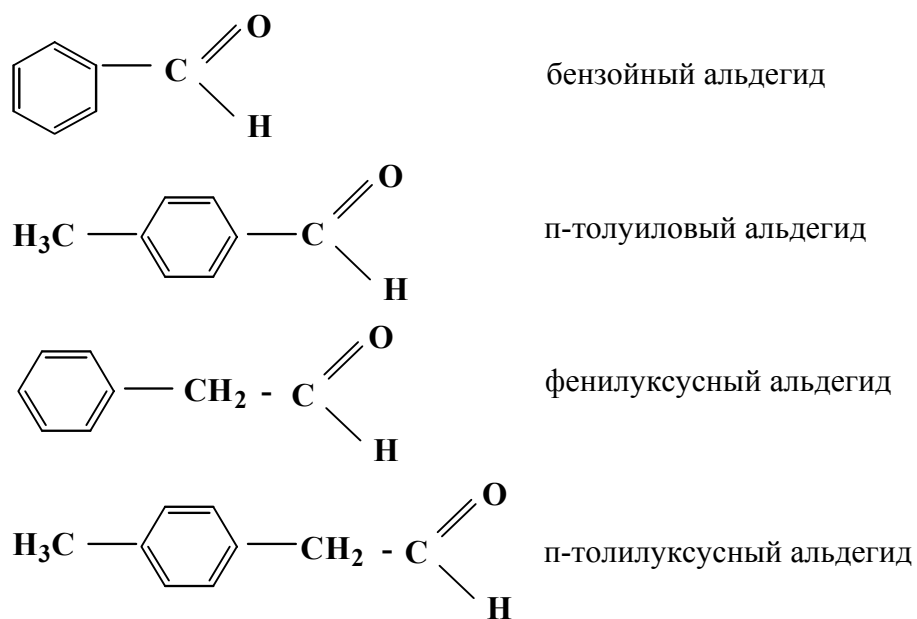
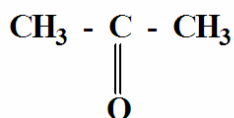
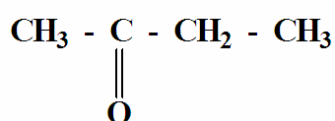


Рисунок 17 — Ароматические альдегиды

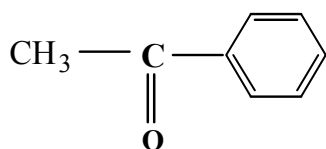


пропанон, ацетон, диметилкетон

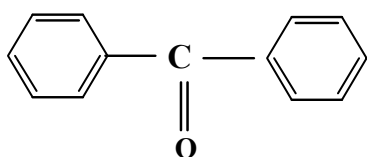


бутанон, метилэтилкетон

Рисунок 18 — Кетоны



метилфенилкетон



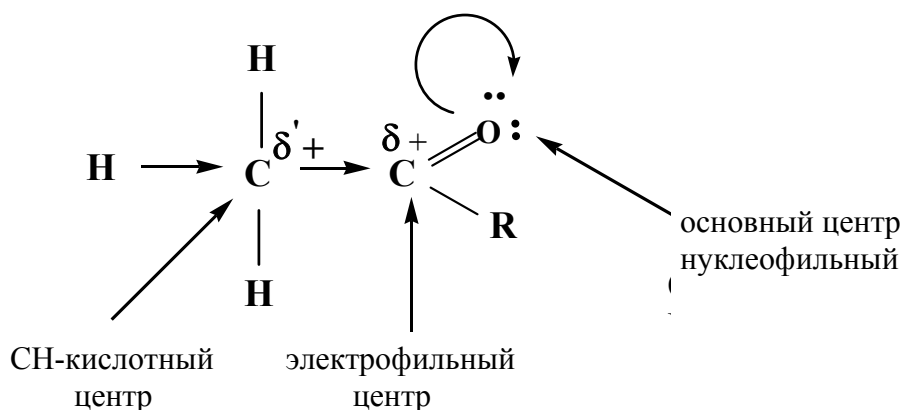
дифенилкетон

Рисунок 19 — Смешанные жирноароматические кетоны

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:

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



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

8.2 Реакции нуклеофильного присоединения в ряду альдегидов и кетонов

Схема механизма реакции нуклеофильного присоединения к карбонильным соединениям представлена на рисунке 20:

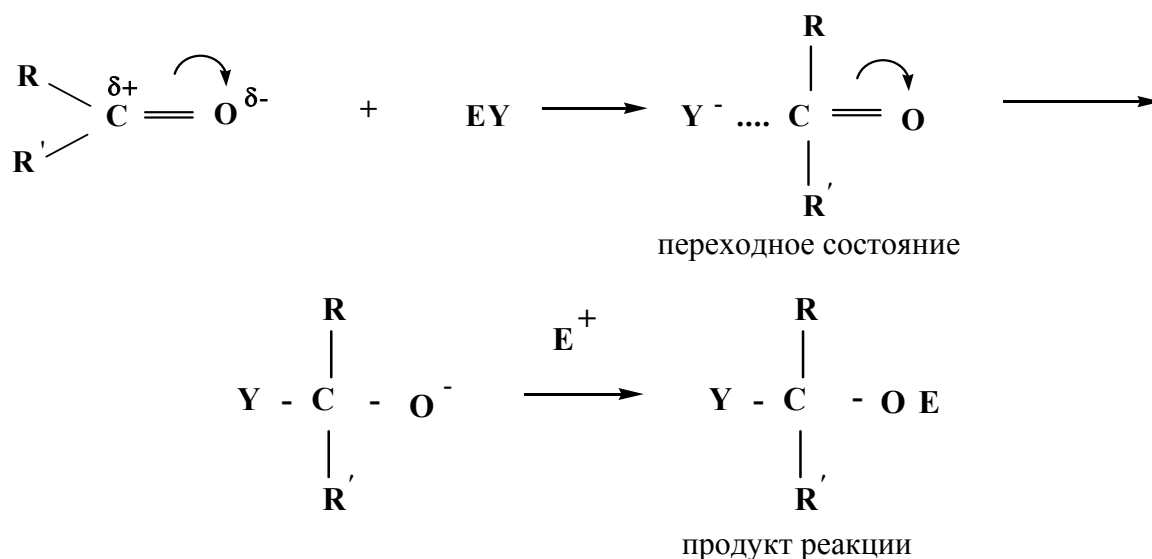
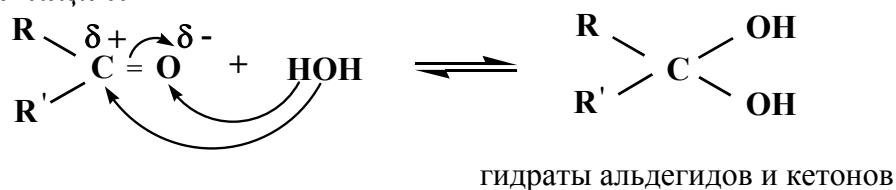


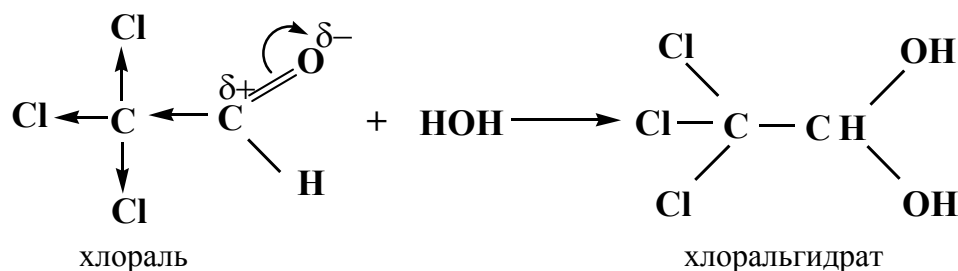
Рисунок 20 — Схема механизма реакции нуклеофильного присоединения к карбонильным соединениям

Примеры реакций A_N

1. Гидратация:

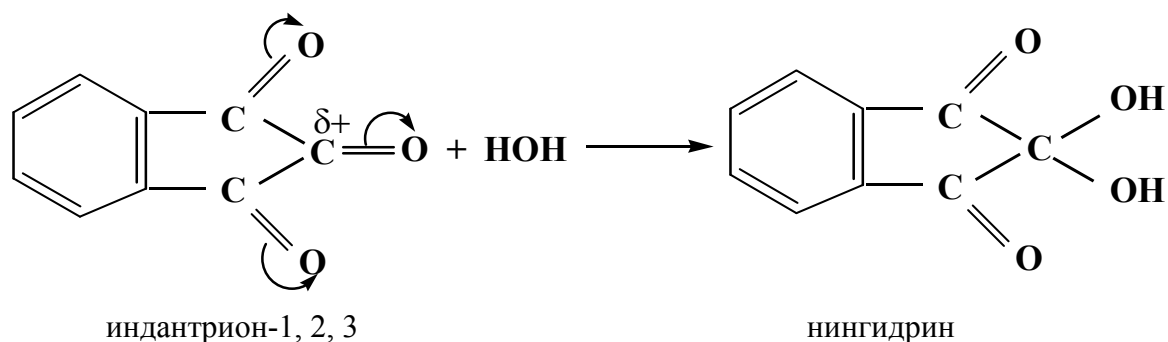


Гидраты альдегидов и кетонов в свободном виде выделить, как правило, не удастся, т. к. равновесие этой реакции сдвинуто влево. Однако, гидрат трихлоруксусного альдегида достаточно устойчив.

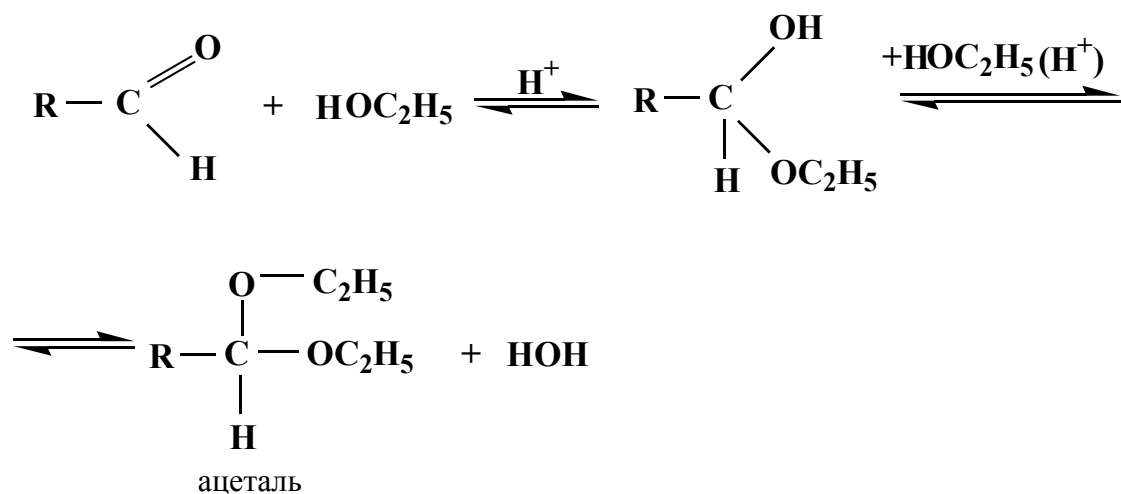


Хлораль гидрат используется в медицине в качестве успокаивающего, снотворного средства.

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 представлен на рисунке 21:

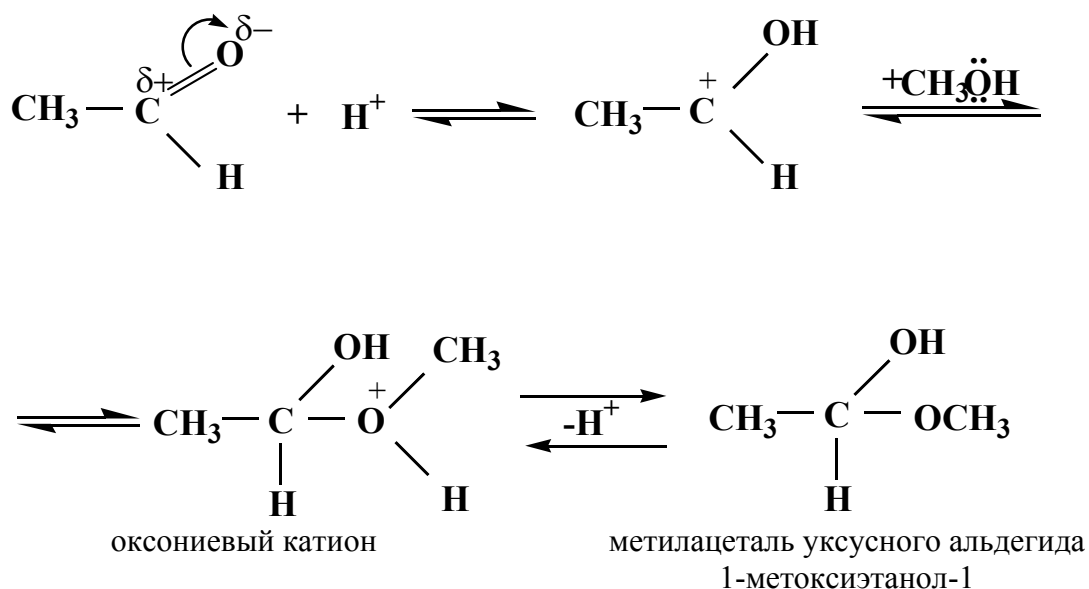


Рисунок 21 — Механизм реакции образования полуацеталей

Механизм реакции образования ацеталей представлен на рисунке 22:

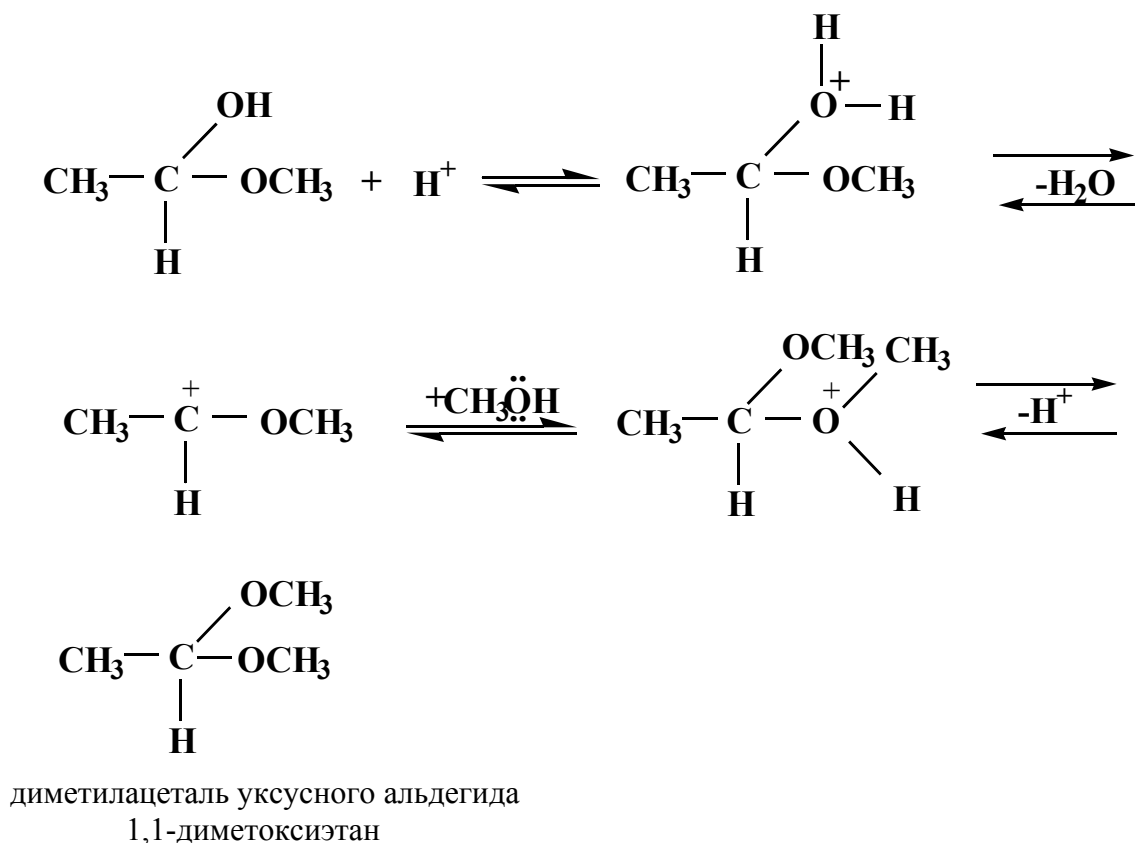


Рисунок 22 — Механизм реакции образования ацеталей

Реакция образования полуацеталей и ацеталей обратима в кислой среде.

Механизм реакции гидролиза полуацеталей и ацеталей в кислой среде представлен на рисунке 23:

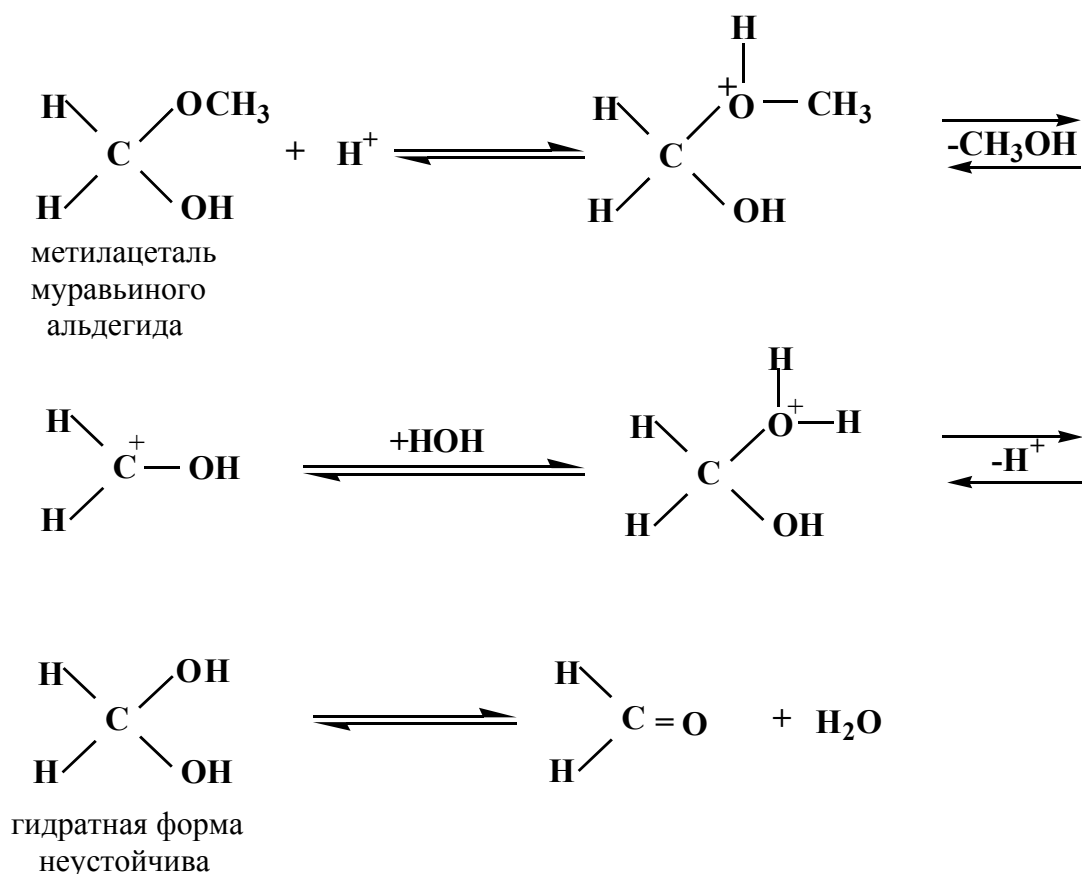
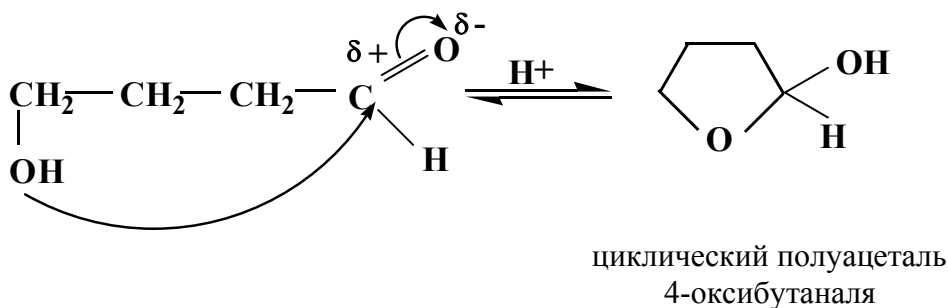


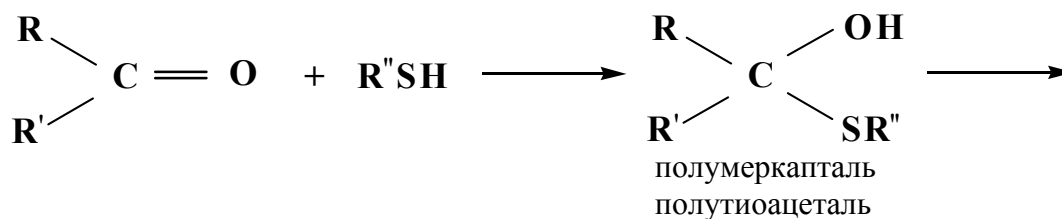
Рисунок 23 — Механизм реакции гидролиза полуацеталей и ацеталей в кислой среде

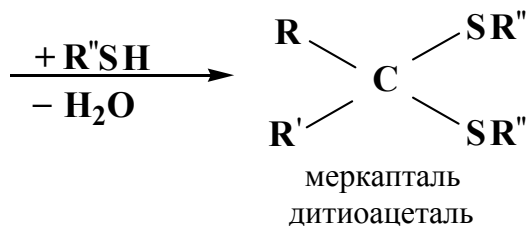
Если альдегидная и спиртовая группы находятся в одной молекуле, то за счет внутримолекулярной реакции может образовываться циклический полуацеталь.



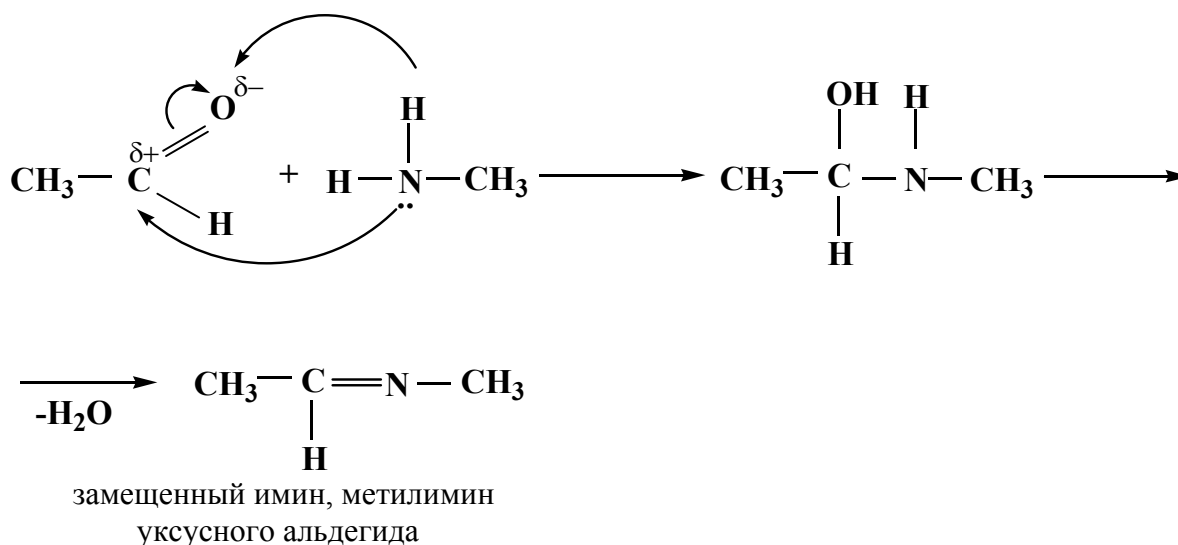
Эта реакция имеет большое значение в химии углеводов.

3. Присоединение тиолов. Тиолы активнее спиртов в реакциях с альдегидами и кетонами





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



Механизм реакции представлен на рисунке 24:

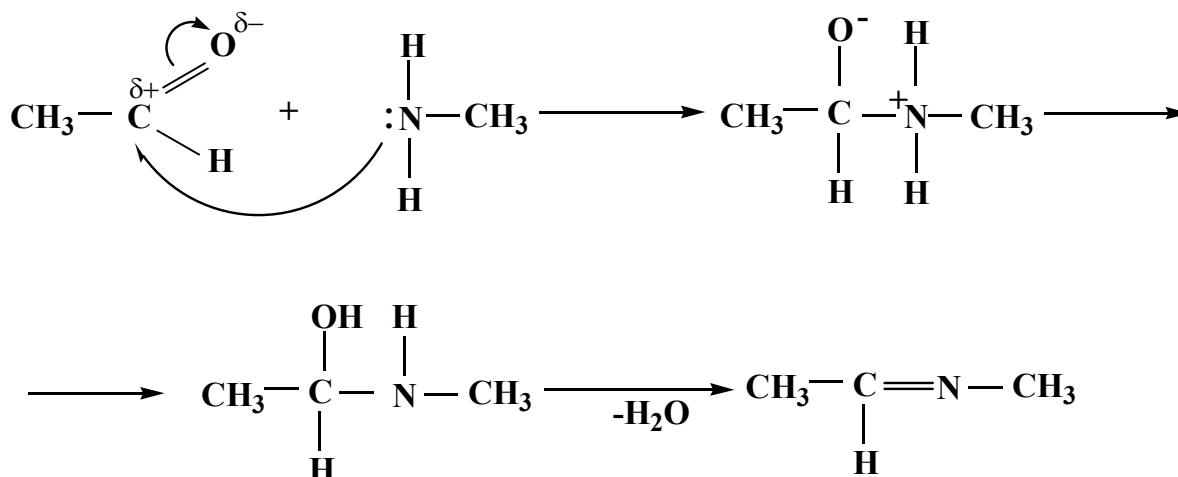
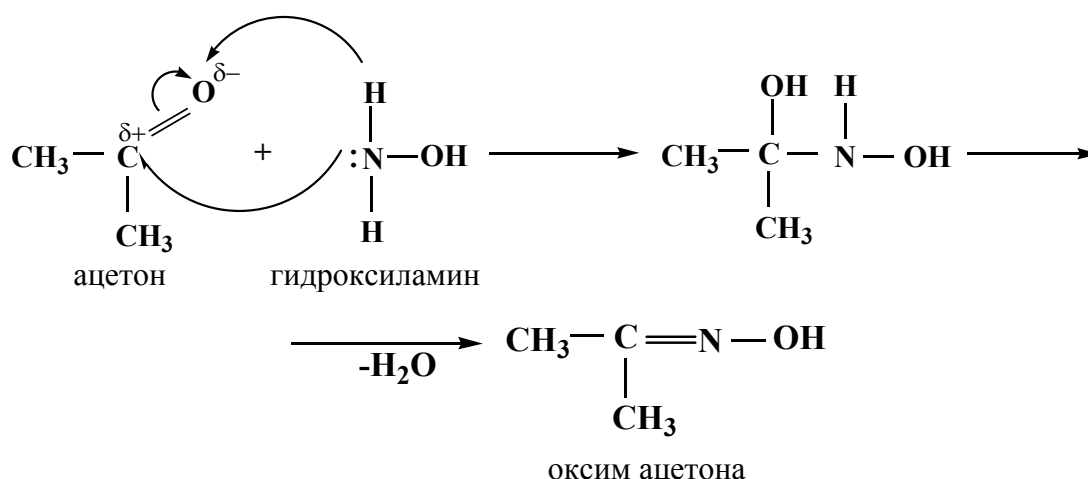
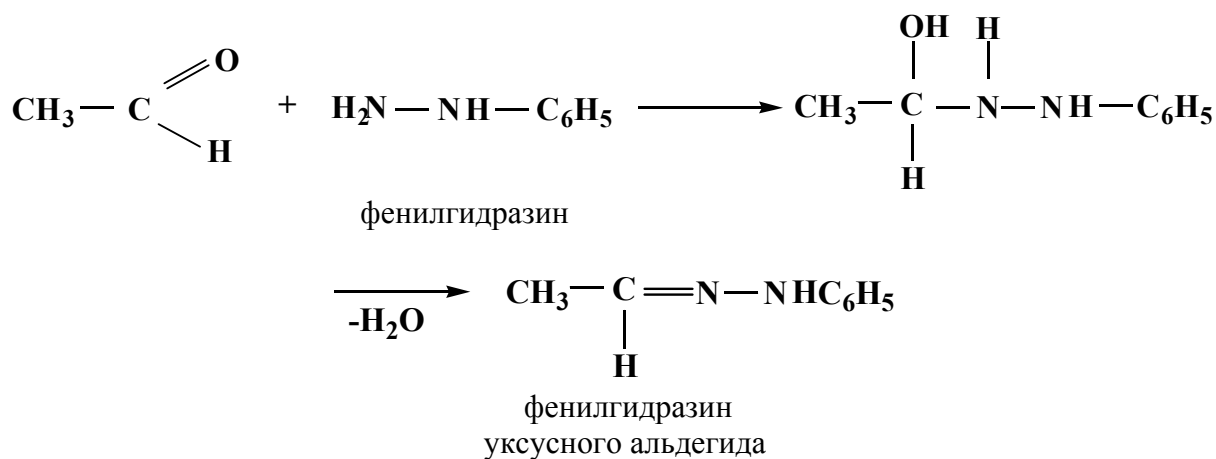


Рисунок 24 — Механизм реакции

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

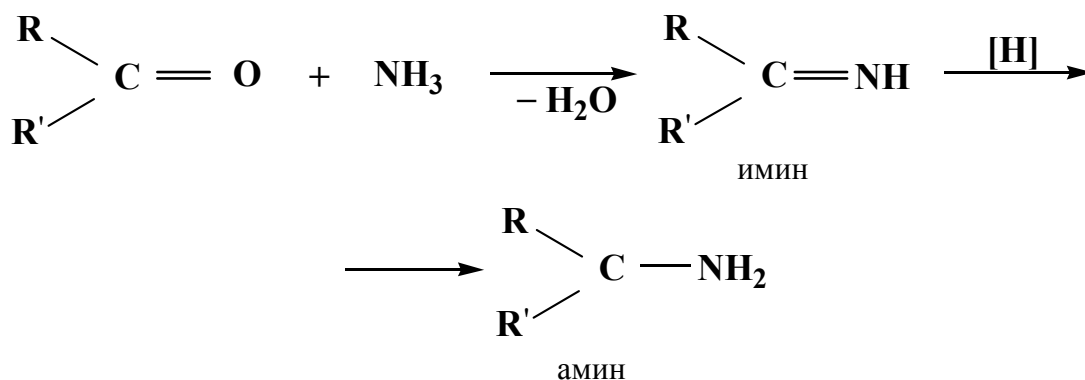


Взаимодействие с фенилгидразином:



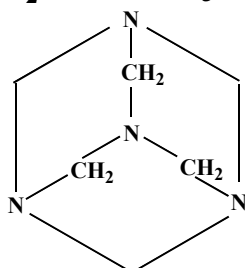
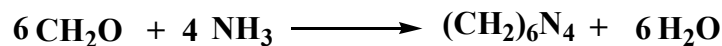
Большое значение в биологическом плане имеет реакция карбонильных соединений (альдегидов и кетонов) с аммиаком, при этом образуются имины (основания Шиффа), очень неустойчивые, легкогидролизующиеся соединения.

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



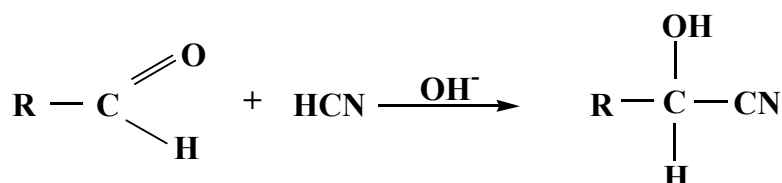
Например, в организме по такой схеме синтезируются некоторые α-аминокислоты.

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

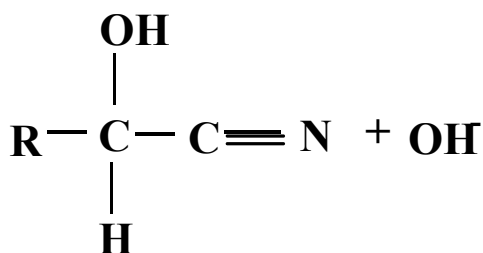
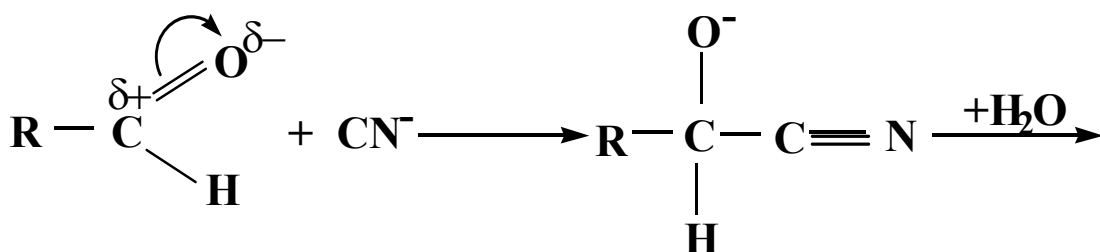
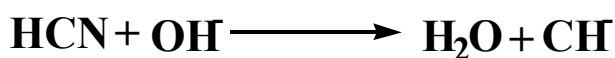


уротропин

5. Присоединение синильной кислоты (HCN):



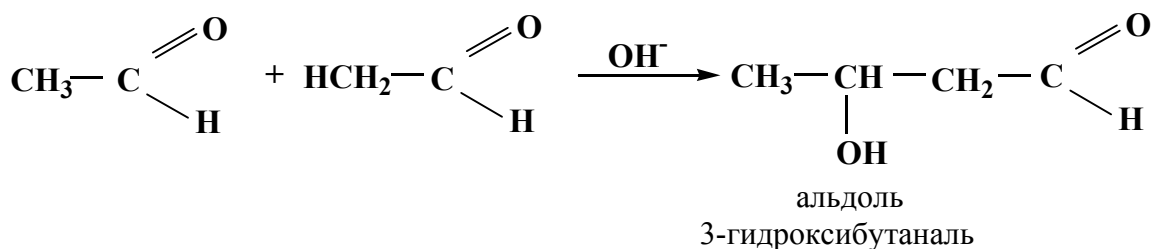
Механизм реакции представлен на рисунке 25:



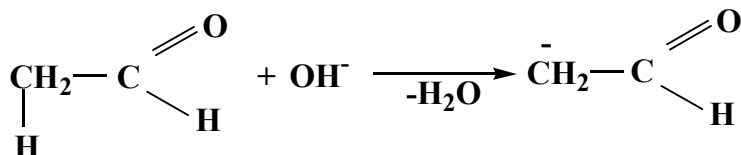
возврат катализатора

Рисунок 25 — Механизм реакции

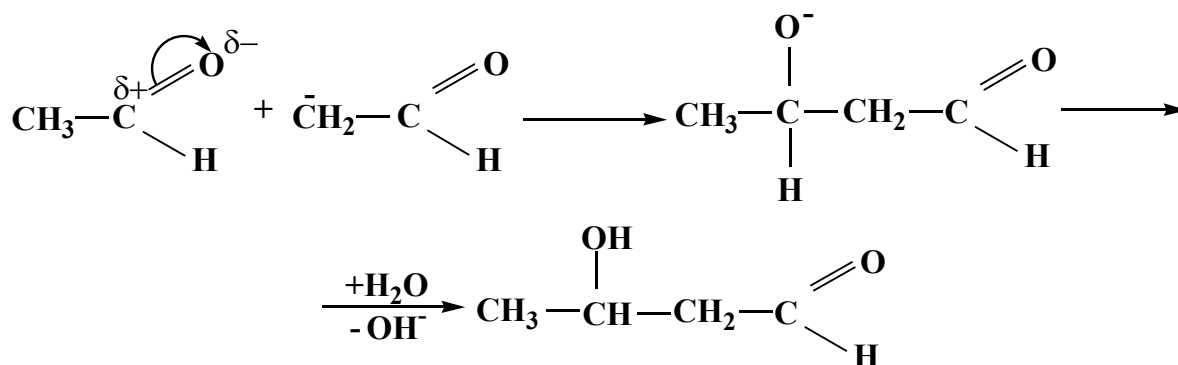
6. Реакция альдольной конденсации возможна только для тех карбонильных соединений, в молекулах которых имеется α-СН-кислотный центр (подвижный атом водорода у α-углеродного атома). В присутствии оснований на 1-й стадии реакции происходит кислотно-основное взаимодействие, поэтому в реакцию могут вступить 2 молекулы различных альдегидов, кетонов:



— 1-я стадия:



— 2-я 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 (рисунок 26).

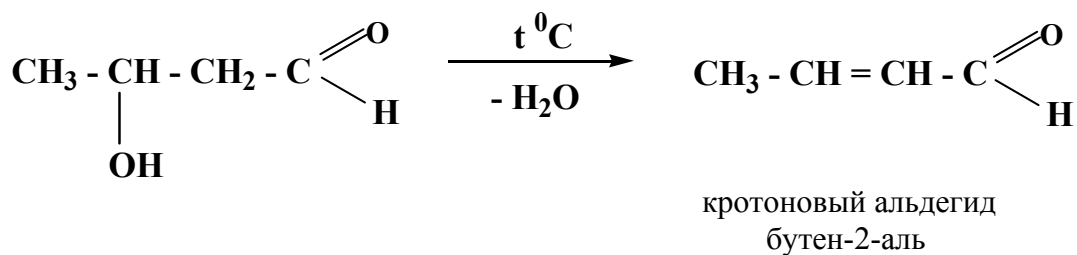
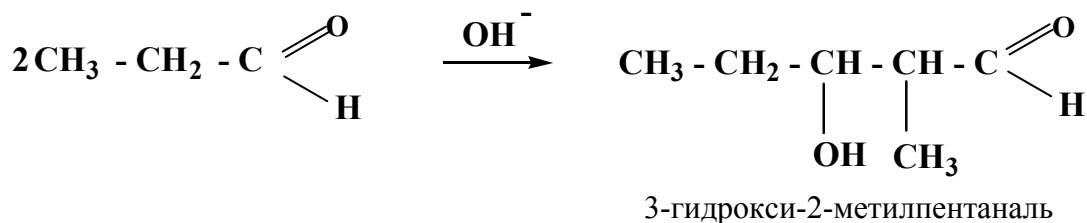


Рисунок 26 — Кротоновая конденсация

Рассмотрим альдольную конденсацию для пропионового альдегида:



Механизм реакции альдольной конденсации представлен на рисунке 27.

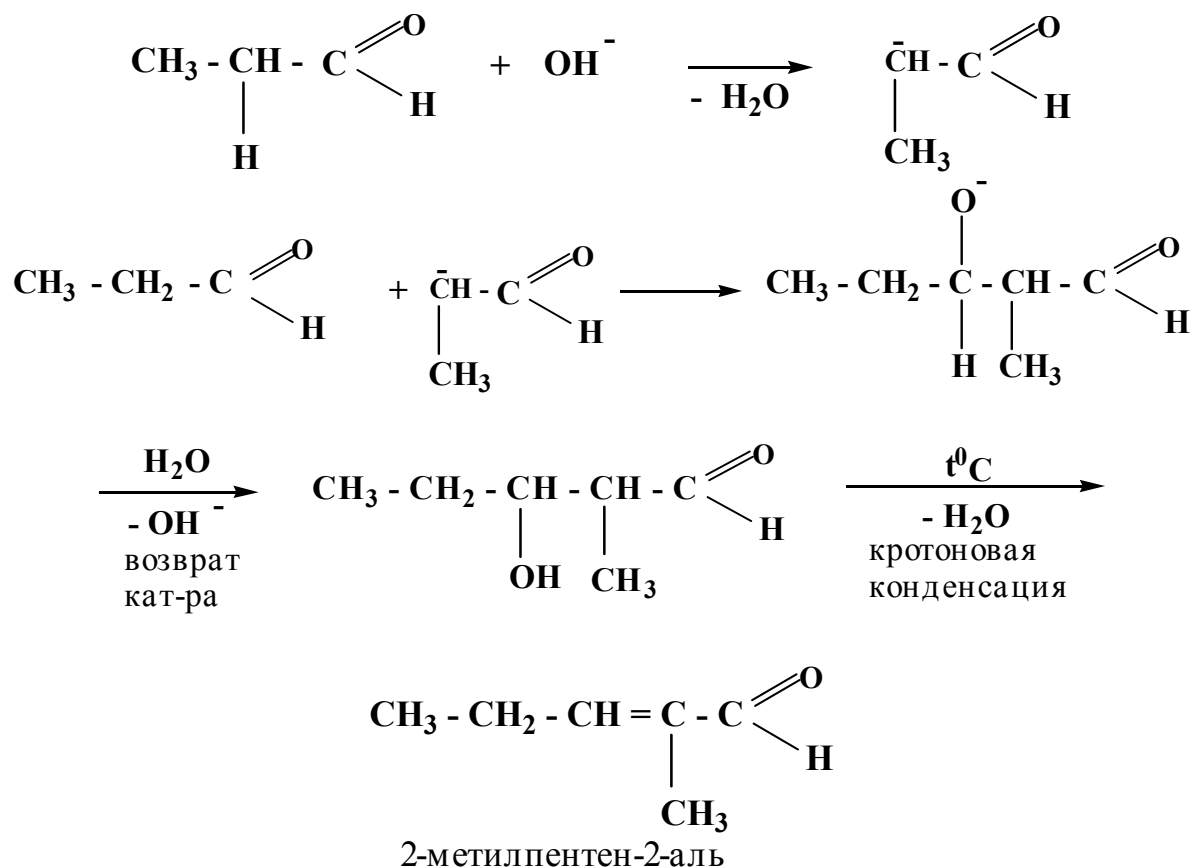
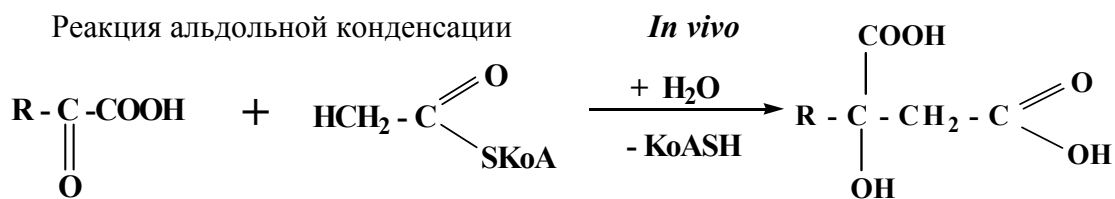
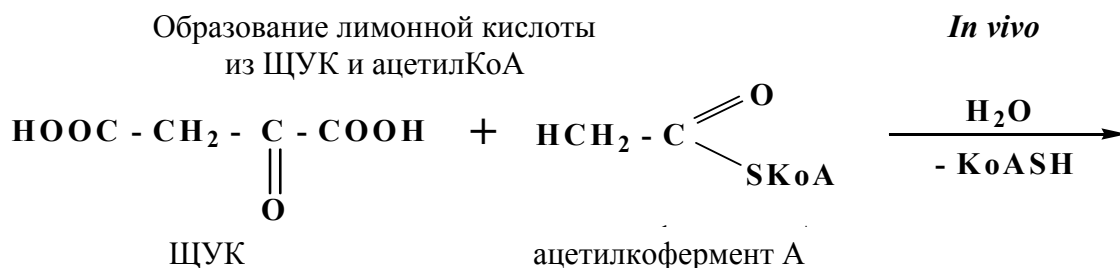


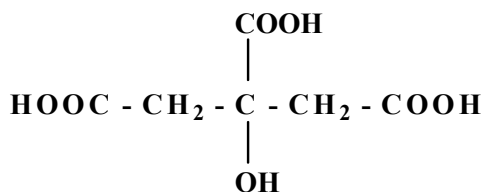
Рисунок 27 — Механизм реакции альдольной конденсации

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 ЩУК и ацетилКоА:





лимонная кислота

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 реакция — Канницаро-Тищенко (рисунки 28, 29).

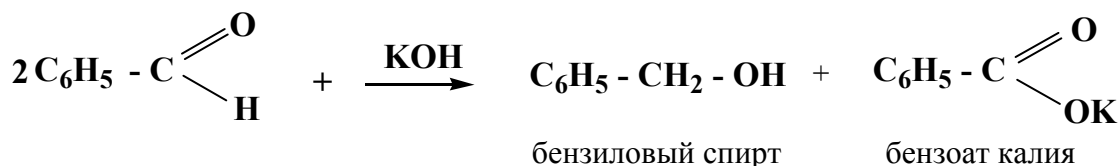


Рисунок 28 — Реакция Канницаро-Тищенко

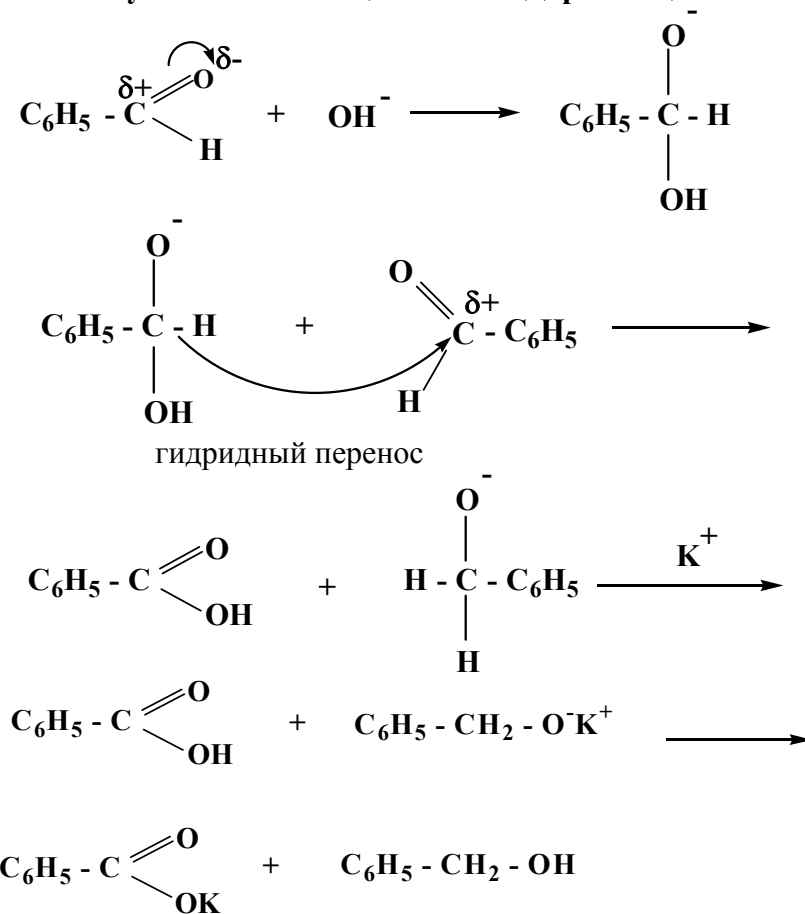
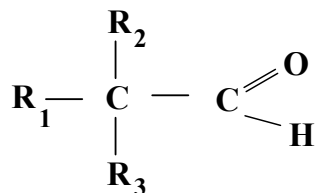


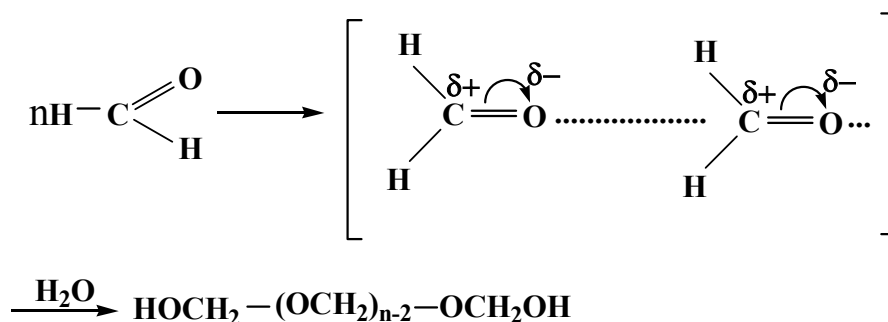
Рисунок 29 — Механизм реакции Канницаро-Тищенко

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

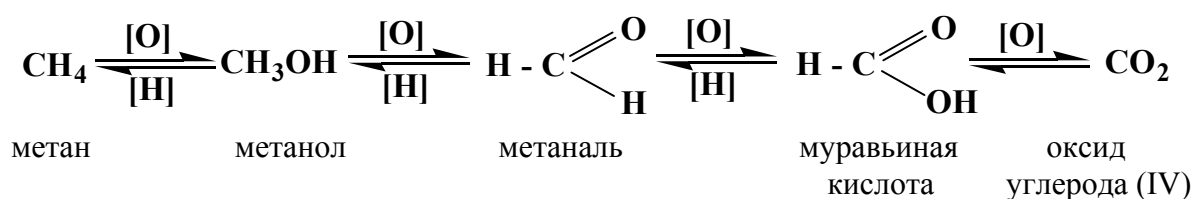
Реакции окисления и восстановления имеют большое значение в процессе метаболизма (катаболизма), в цепи переноса электронов и окислительном фосфорилировании, что составляет основу клеточного дыхания. В результате окисления веществ выделяется энергия, которая запасается в форме высокоэнергетических соединений, 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.

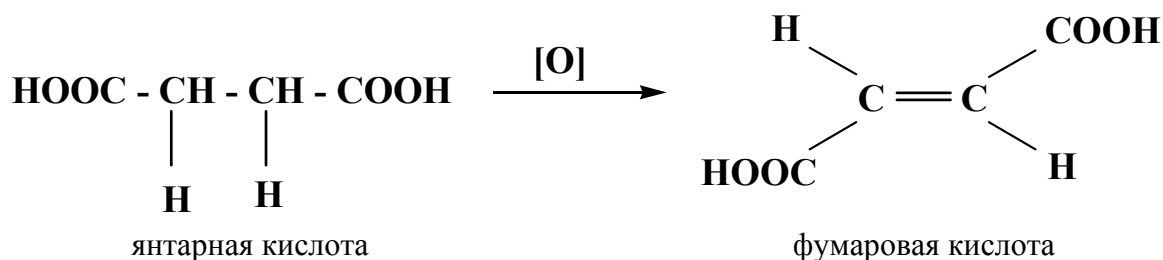
Восстановители — доноры электронов, окислители — акцепторы электронов.

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 2 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.

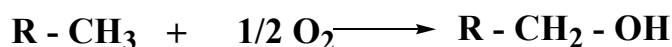
2. Перенос атома водорода (свободнорадикальный разрыв связи R–H).

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.

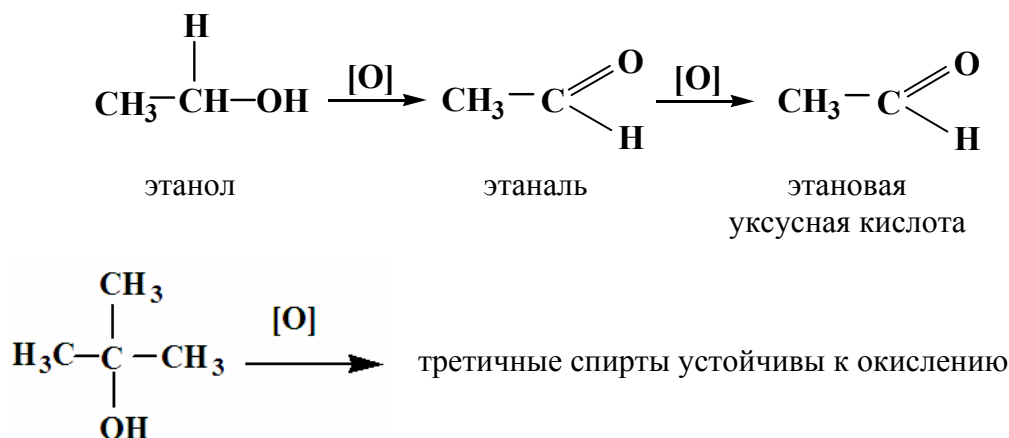
При этом происходит взаимодействие ЛС с кислородом в митохондриях:



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

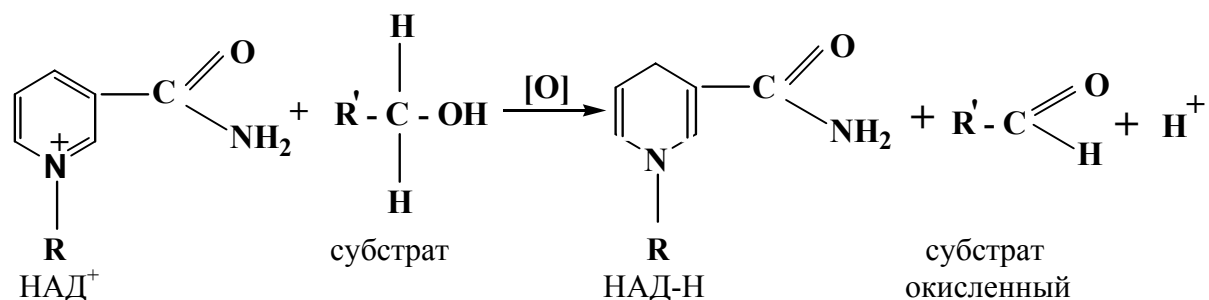
Окисление гидроксильных и оксогрупп

Спирты обладают большей способностью к окислению, чем насыщенные углеводороды:



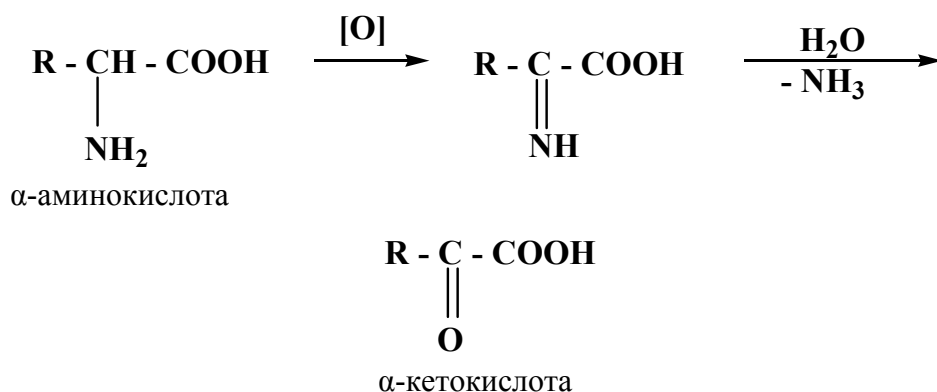
Первичные и вторичные спирты легко окисляются до альдегидов и кетонов соответственно, третичные спирты к окислению устойчивы. Альдегиды окисляются в более мягких условиях, чем спирты, реакция окисления альдегидов до соответствующих кислот является качественной на альдегиды (серебряного зеркала и с $\text{Cu}(\text{OH})_2$).

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 $\text{НАД}\times\text{H}$. Очевидно, что $\text{НАД}\times\text{H}$ 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:



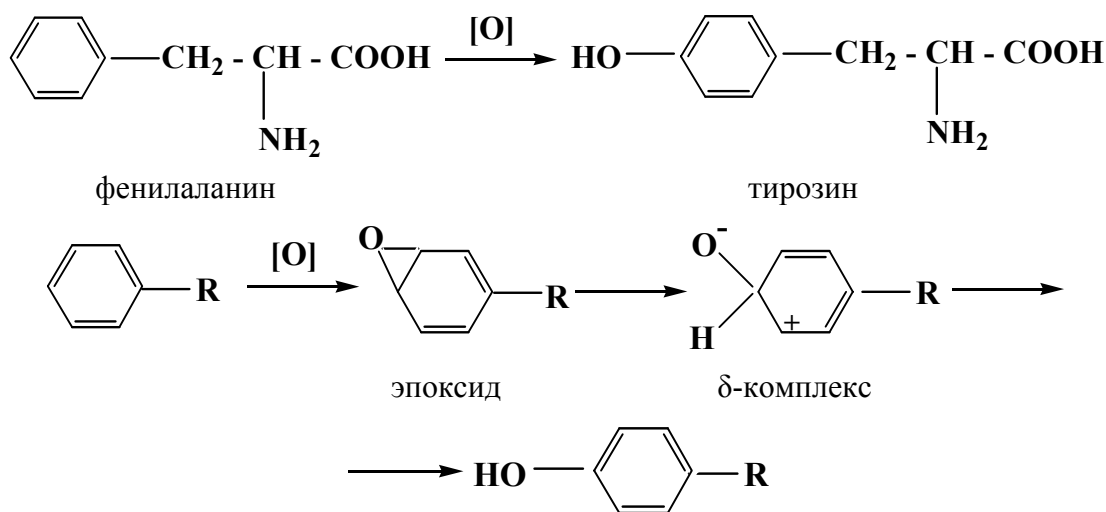
Окисление непредельных и ароматических соединений

Микросомальное окисление кислородом двойных связей приводит к образованию эпоксидов. Кислород при этом восстанавливается до H_2O .

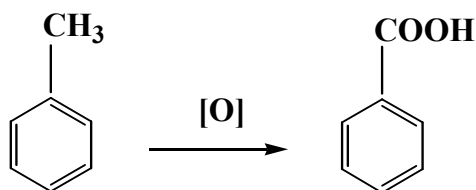
Эпоксиды конденсированных ароматических соединений канцерогенны.

Образование эпоксидов является промежуточным этапом реакции ароматического гидроксилирования.

Так, гидроксилирование 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:

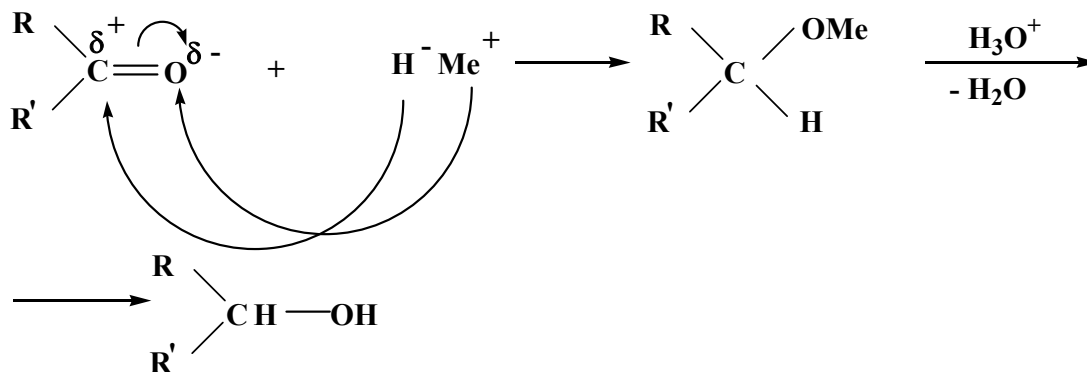


Поэтому толуол менее токсичен, чем бензол, т. к. в организме толуол окисляется в бензойную кислоту, которая ввиду высокой полярности сравнительно быстро выводится из организма.

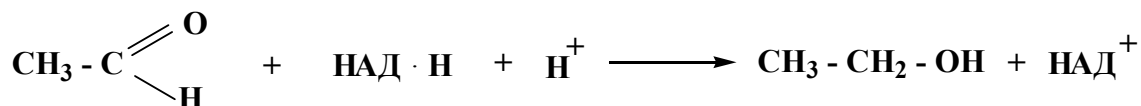
Реакции восстановления

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

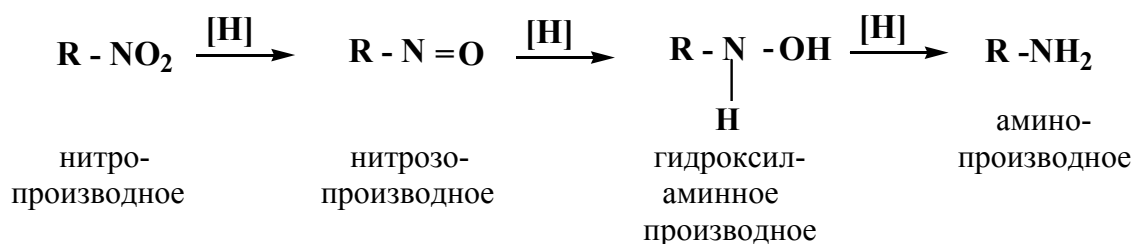
В качестве восстанавливающего агента *in vitro* используют алюмогидрид лития (LiAlH_4), либо гидриды щелочных металлов:



In vivo восстановление карбонильной группы происходит с участием ферментов, коферментом которых является НАД $\times$ Н, он поставляет гидрид-ион.

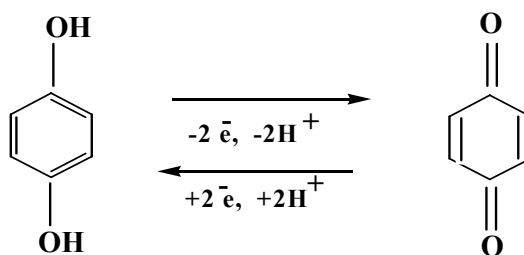


Несколько отличным путем происходит восстановление нитросоединений. Эта реакция характерна для лекарственных средств производных ряда нитрофурана, в которых, в результате биотрансформации происходит восстановление нитрогруппы до аминогруппы через нитрозо- и гидроксиламинное производное.



Обратимые ОВ-системы организма

К ним относятся системы — 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:

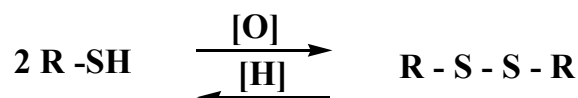


гидрохинон

хинон

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 C–H связь, а S–H связь:



Из 2-х молекул цистеина образуется цистин (рисунок 30). Дисульфидная связь содержится во многих пептидах и белках и участвует в создании третичной структуры. Особенно много цистеиновых звеньев в белке волос и шерсти — кератин.

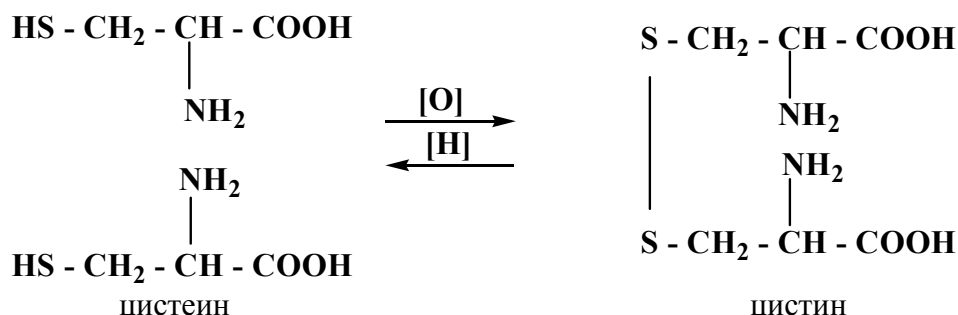
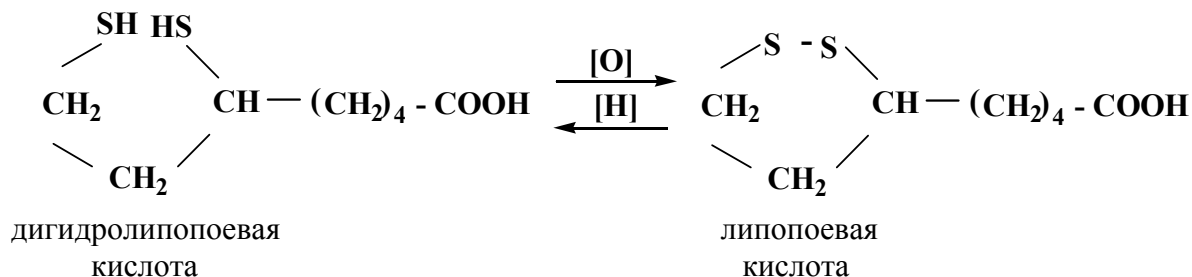


Рисунок 30 — Образование цистина

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



ГЛАВА 9

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В РЯДУ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

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 (рисунки 31–35):

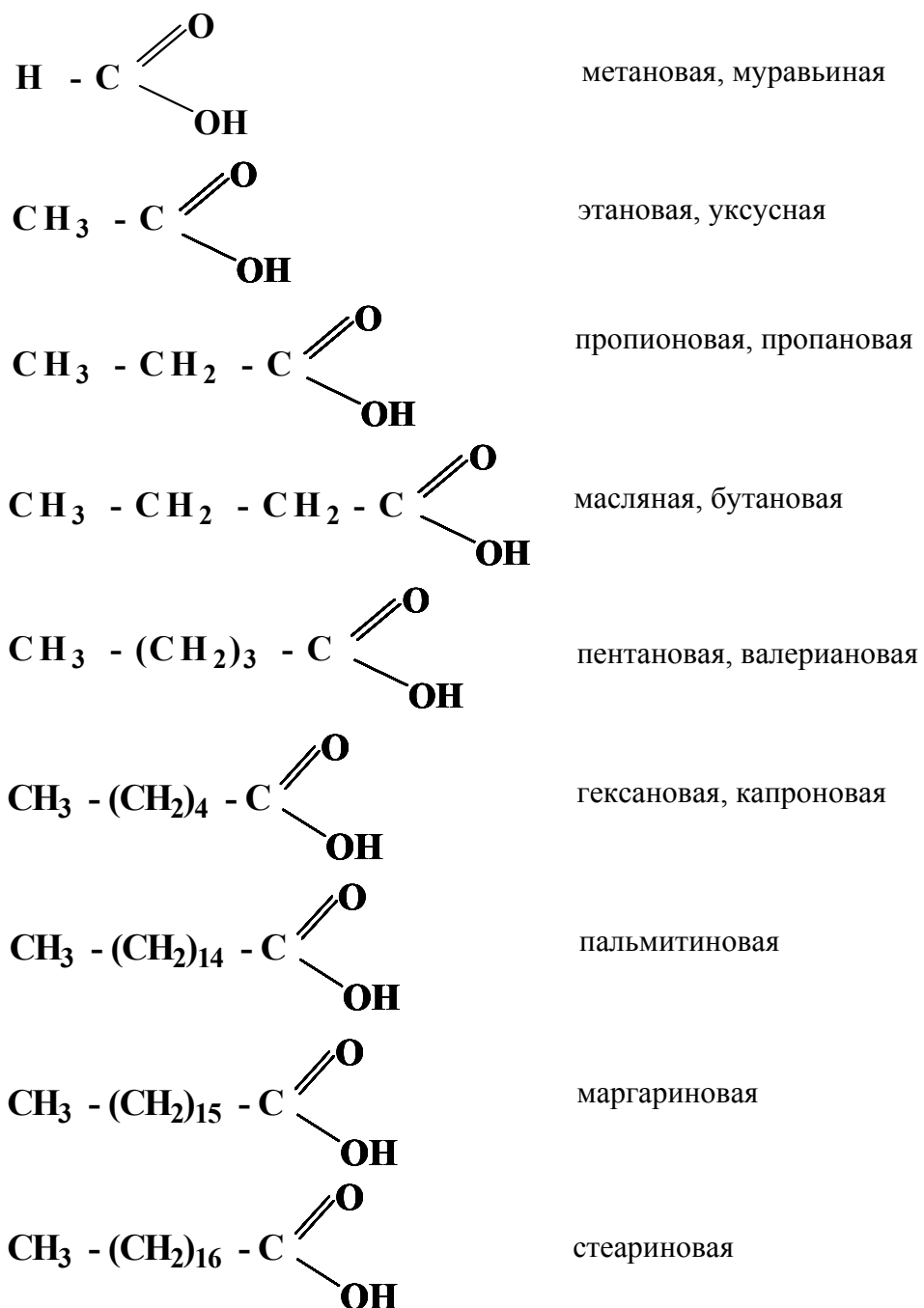
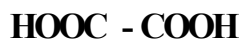
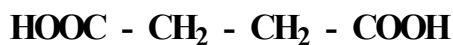


Рисунок 31 — Предельные одноосновные карбоновые кислоты



этандиовая, щавеливая



пропандиовая, малоновая



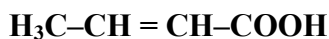
бутандиовая, янтарная

пентандиовая, глутаровая

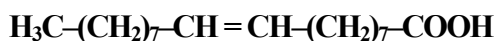
Рисунок 32 — Двухосновные предельные кислоты



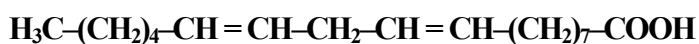
пропеновая, акриловая



бутен-2-овая, кротоновая



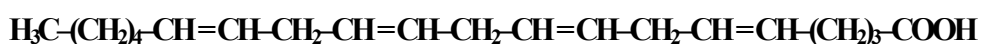
олеиновая



линолевая

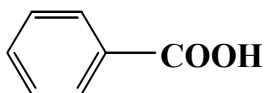


линоленовая

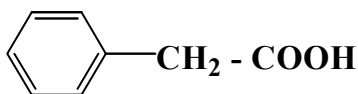


арахидоновая

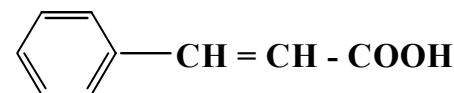
Рисунок 33 — Непредельные одноосновные кислоты



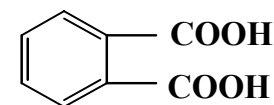
бензойная кислота



фенилуксусная кислота

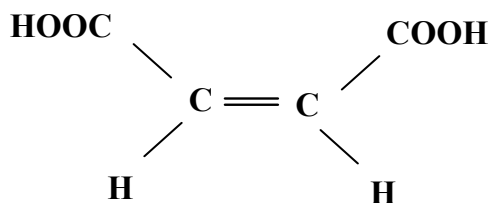


коричная кислота

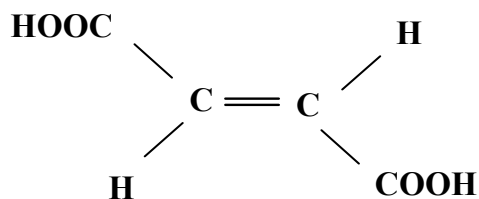


фталевая кислота

Рисунок 34 — Ароматические кислоты



малеиновая кислота

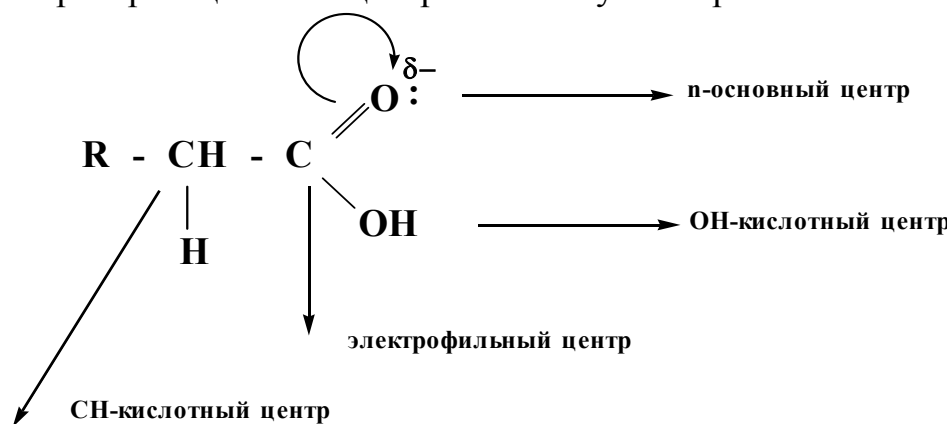


фумаровая кислота

9.2 Электронное и пространственное строение карбоксильной группы

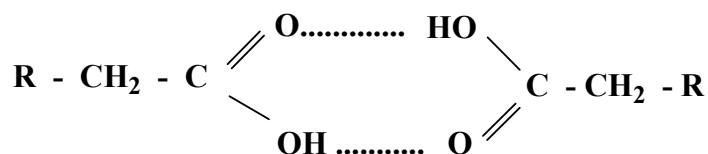
Карбоксильная группа состоит из карбонильной и гидроксильной групп, которые, взаимно влияя друг на друга, приводят к новому качеству.

Рассмотрим реакционные центры в молекулах карбоновых кислот:

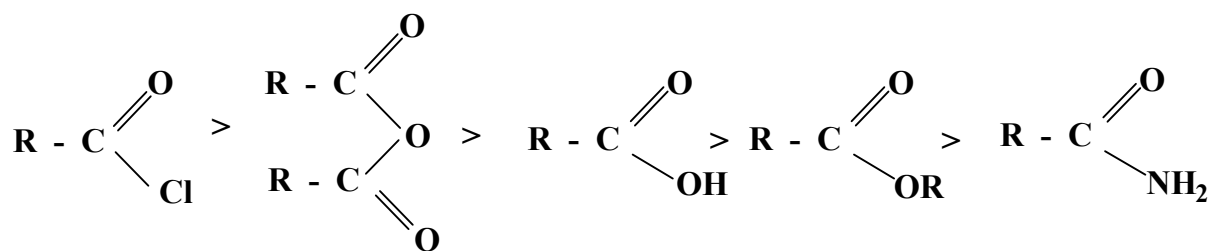


Исходя из электронного строения и электронных эффектов (индуктивного и мезомерного) можно охарактеризовать реакционную способность карбоновых кислот следующим образом:

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.), рисунок 36.

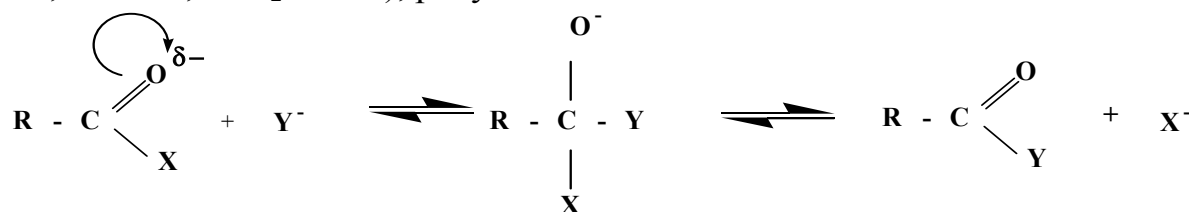
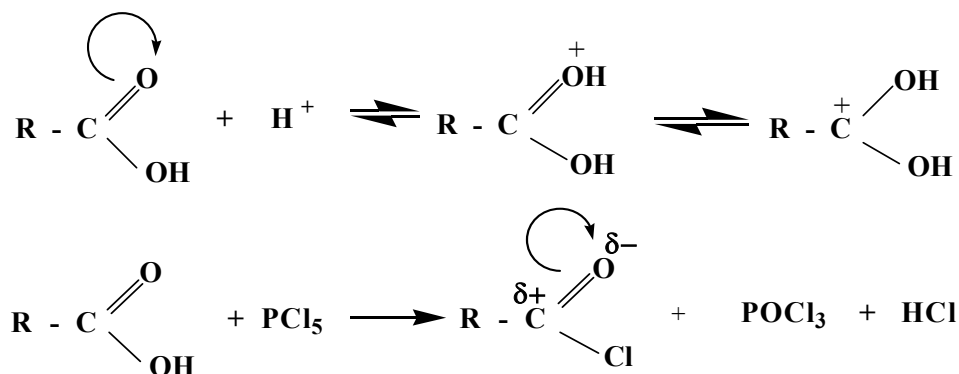


Рисунок 36 — Схема механизма реакций нуклеофильного замещения у атома углерода в sp^2 -гибридизации

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:



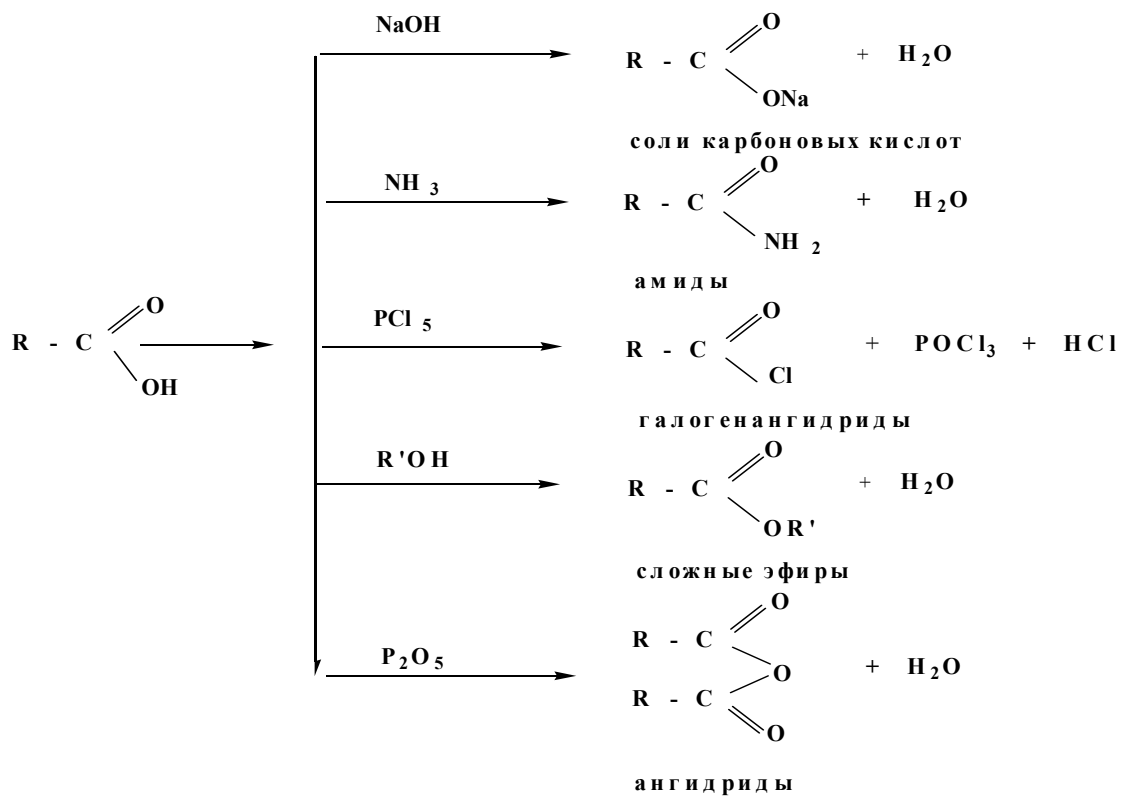
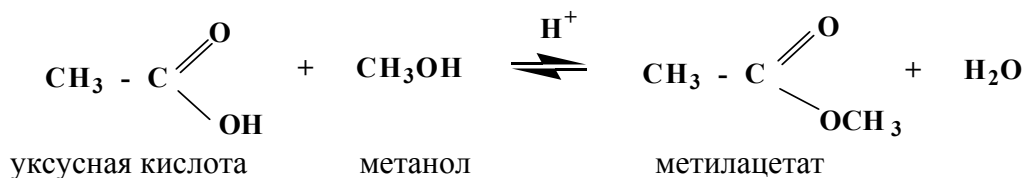


Рисунок 37 — Примеры реакций S_N в ряду карбоновых кислот

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



Механизм реакции представлен на рисунке 38:

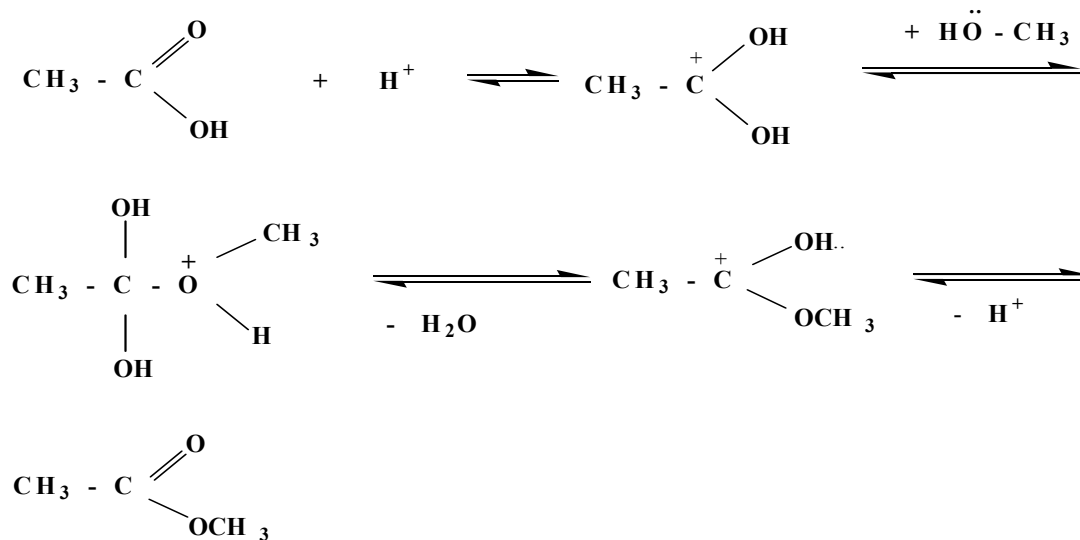
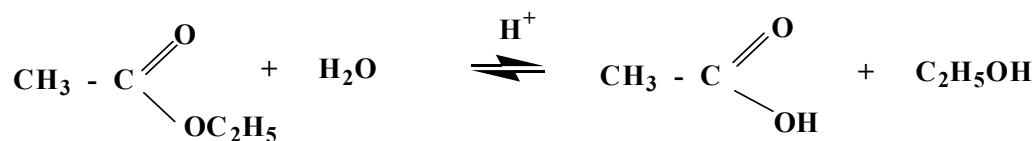


Рисунок 38 — Механизм реакций

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



Механизм реакции гидролиза представлен на рисунке 39:

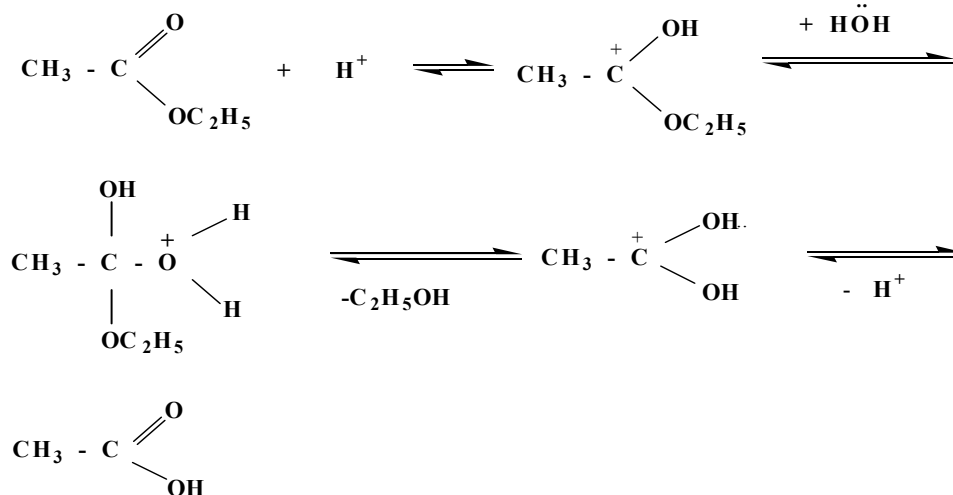
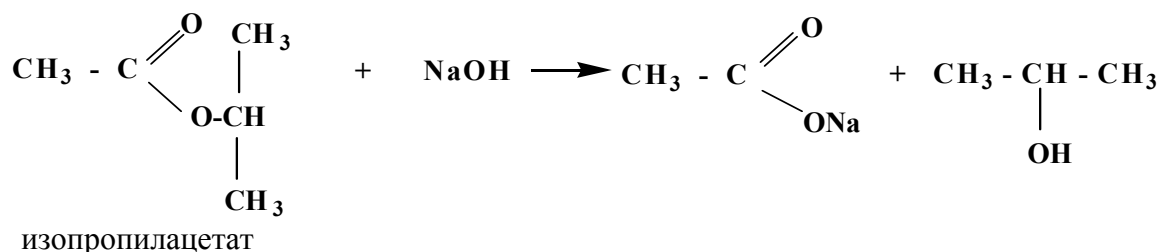


Рисунок 39 — Механизм реакции гидролиза в кислой среде

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 в щелочной среде представлен на рисунке 40:

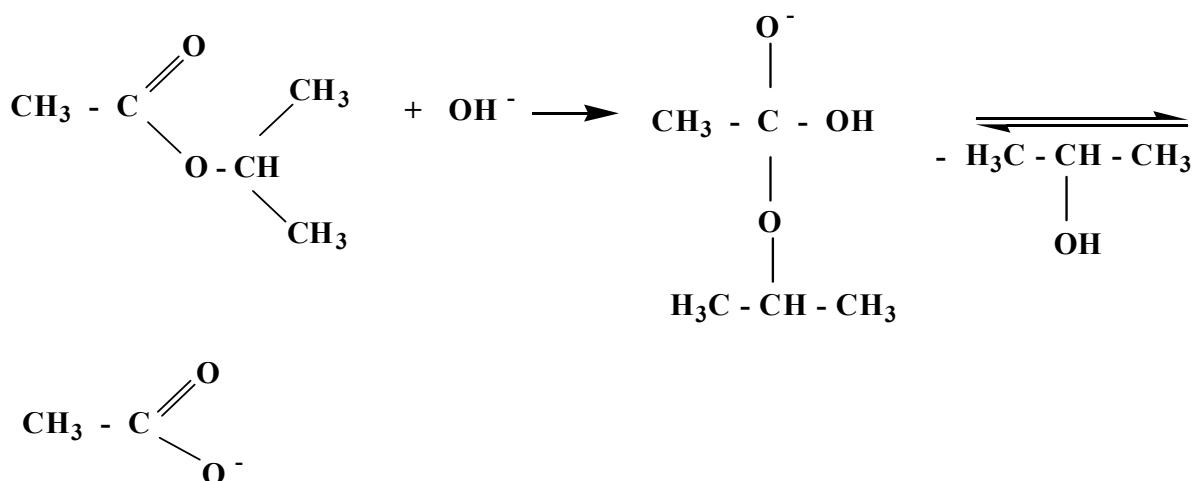
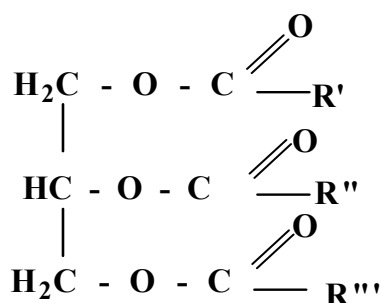


Рисунок 40 — Механизм реакции гидролиза в щелочной среде

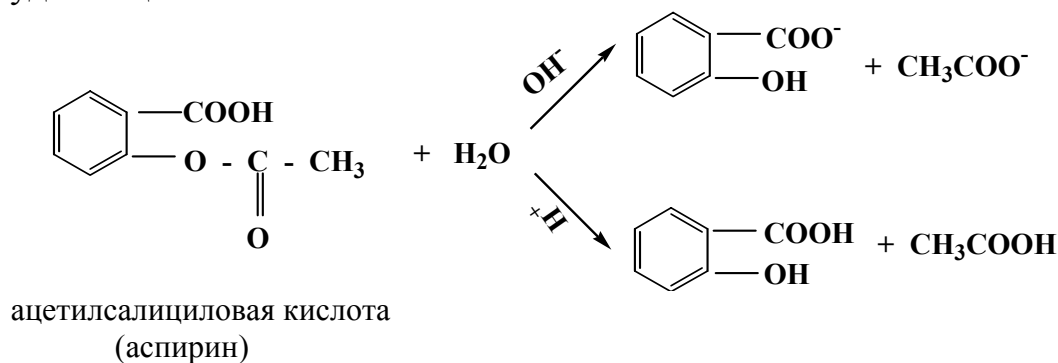
Для практического получения сложных эфиров обычно используют реакцию ацилирования спиртов галогенангидридами или ангидридами кислот, при этом выход эфиров составляет от 60 до 80 % (в отличие от ацилирования кислотами, где выход составляет приблизительно 30–40 %).

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

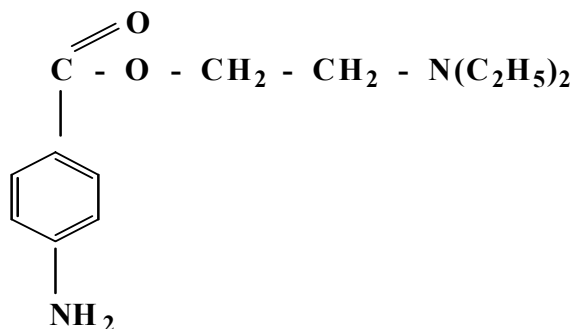


Общая формула нейтрального жира

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



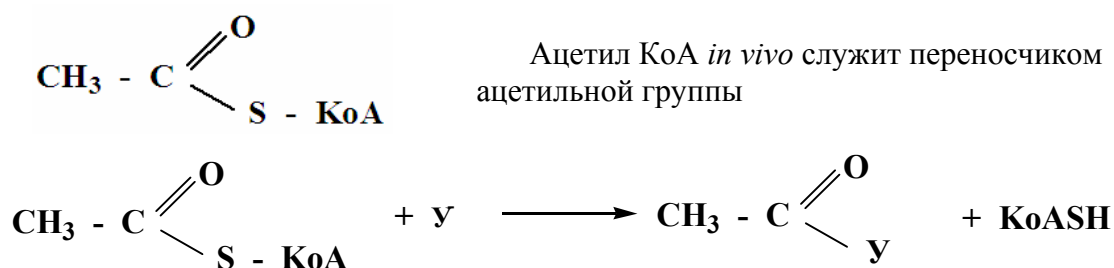
Аналогично можно представить уравнение гидролиза новокаина:



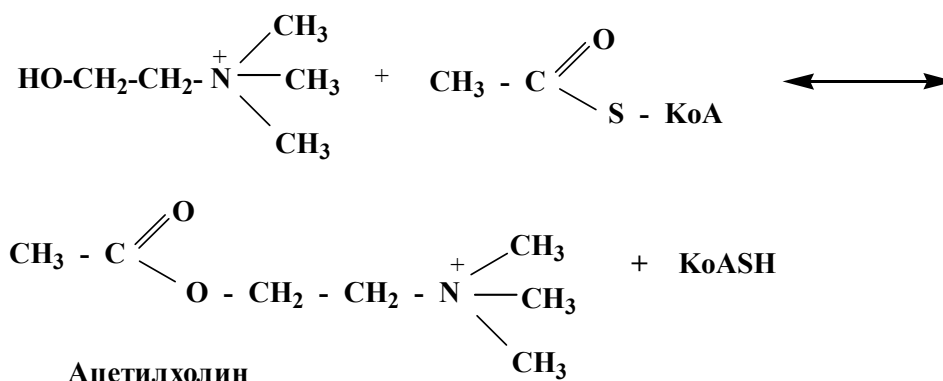
Сложные тиоэфиры $\text{R} - \text{C}(=\text{O}) - \text{SR}$ наряду со сложными эфирами являются



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.

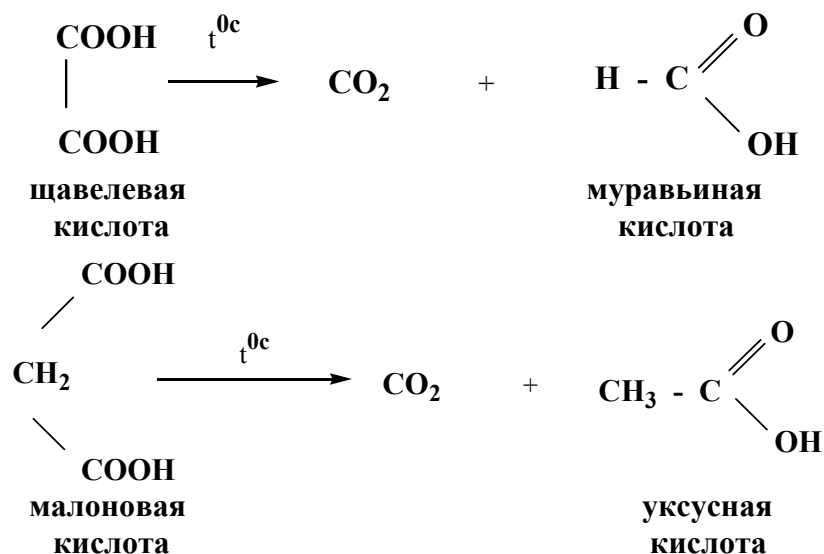


Ацетилхолин синтезируется в окончаниях нервных волокон и мигрирует к белковому рецептору следующей нервной клетки. Так происходит передача нервного импульса. Связывание ацетилхолина с белковым рецептором является причиной передачи сигнала далее, а ацетилхолин гидролизуются, оставляя клетку готовой для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

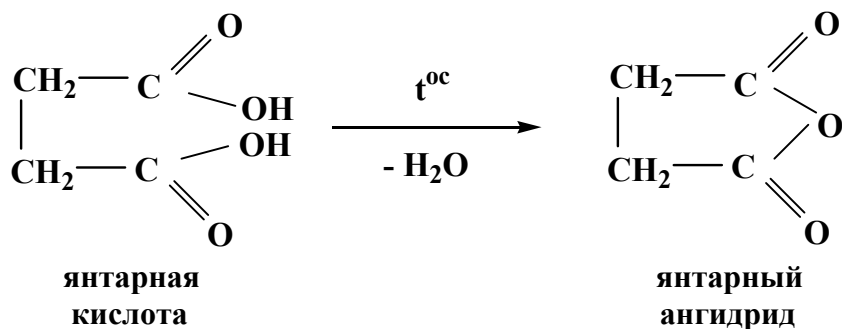
Реакции декарбоксилирования

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:

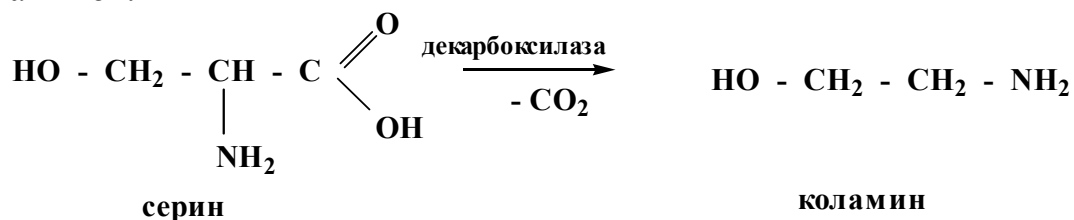


Щавелевая и малоновая кислоты при нагревании легко декарбоксилируются, а при нагревании янтарной и глутаровой кислот происходит образование циклических ангидридов, что обусловлено образованием 5- или 6-членных гетероциклов, имеющих устойчивые конформации «полукресла» и «кресла»:

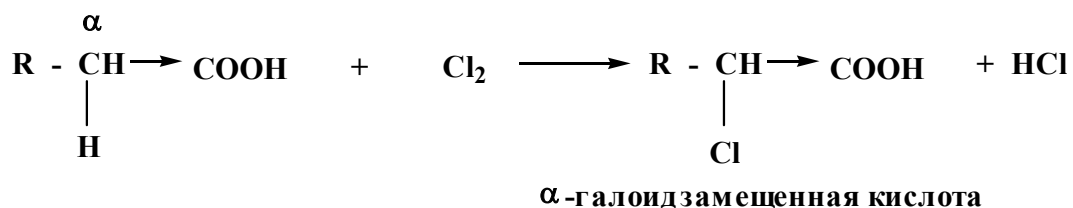


В биологических системах реакции декарбоксилирования протекают с участием ферментов — декарбоксилаз.

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.

ГЛАВА 10 ЛИПИДЫ

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. Можно сказать, что при потреблении ежедневно только 3 г жира, считая на сухой вес «лишней» по энергозатратам пищи за 10 лет может накопиться 10 кг избыточной массы.

4. Защитная функция. Липиды в организме выполняют роль термоизоляционного материала, т. к. неполярная природа липидов является причиной их низкой электро- и теплопроводности. Они предохраняют организм как от охлаждения, так и от перегрева. Поэтому наибольшие жировые отложения у животных, обитающих в воде, особенно у китов (китовое молоко са-

мое жирное имеет 30 % жирности, в сравнении с коровьим — 4–6 %). Невысокая плотность жиров (0,91–0,97 г/см³) обеспечивает лучшую плавучесть.

5. Липиды служат растворителем для жирорастворимых витаминов и некоторых других биологически-активных соединений (известно, что морковь лучше употреблять в пищу со сметаной или растительным маслом).

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). Верблюды полностью удовлетворяют свои потребности во влаге за счет эндогенной 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 2 группы — 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, 3-х-атомный спирт глицерин, 2-х-атомный непредельный аминокислотный спирт — 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 с числом атомов углерода от C₄ до C₂₈. 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.

Высшие жирные кислоты (ВЖК), входящие в состав липидов, подразделяют на:

1) *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

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ стеариновая кислота

2) *ненасыщенные ВЖК*:

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$ олеиновая кислота

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$ линолевая кислота

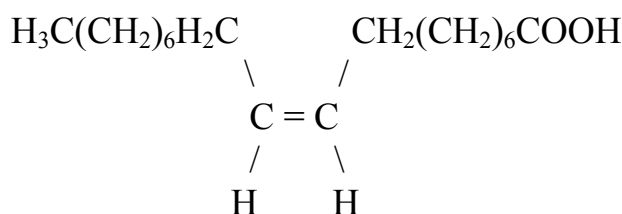
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$ линоленовая кислота

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$

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

Насыщенные кислоты — твердые воскообразные вещества, ненасыщенные — жидкие.

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



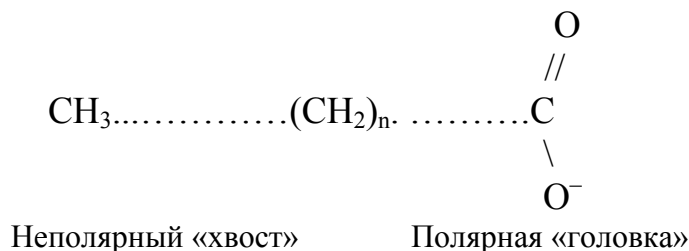
олеиновая кислота

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 2-мя 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, т. к. 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).

Высшие жирные кислоты нерастворимы в воде, т. к. их молекулы содержат большой неполярный углеводородный радикал, эта часть молекулы называется гидрофобной. Однако их натриевые, калиевые и аммониевые соли (мы-

ла), будучи гидролизованы в воде, обладают хорошей растворимостью, т. к. содержат высокополярный гидрофильный анион карбоксильной группы:



Высшие жирные кислоты обладают химическими свойствами карбоновых кислот, ненасыщенные к тому же и свойствами алкенов (реакции присоединения и окислительного расщепления по двойным связям). Классификация омыляемых липидов приведена на рисунке 5.

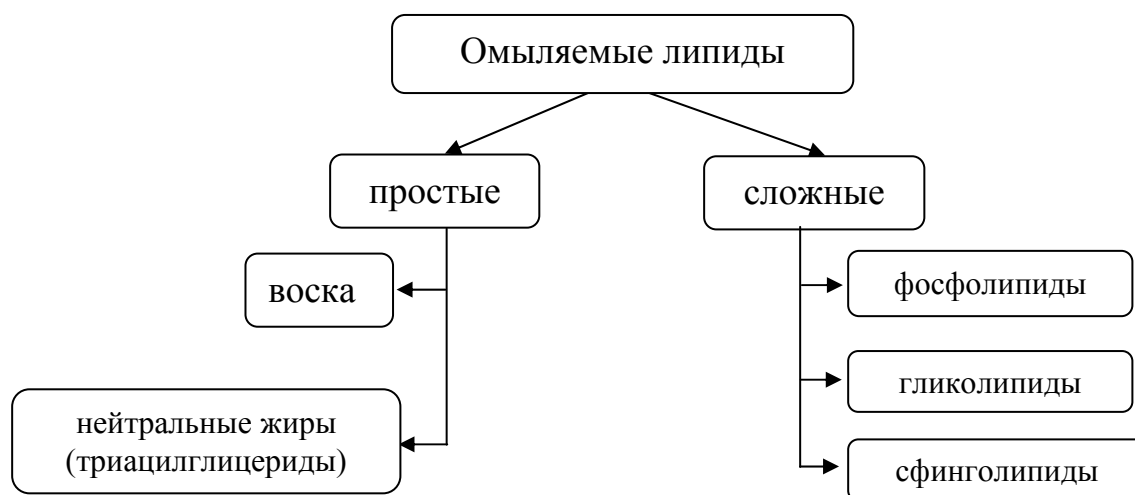


Рисунок 41 — Классификация омыляемых липидов

Простые липиды. К ним относятся воска, жиры и масла. Воска представляют собой сложные эфиры высших одноатомных спиртов и ВЖК. Они практически нерастворимы в воде. Синтетические и природные воска широко применяются в быту, медицине, в частности, 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: $\text{C}_{30}\text{H}_{61}\text{CH}_2\text{OCOC}_{15}\text{H}_{31}$.

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

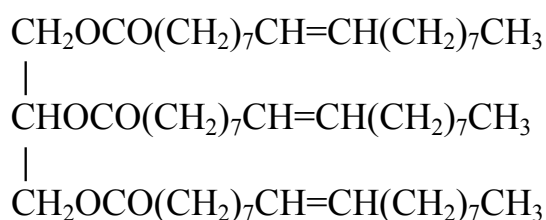
Воска выполняют защитную функцию, покрывая поверхность кожи, меха, перьев, листьев и плодов. Восковое покрытие листьев и плодов растений уменьшает потерю влаги и снижает возможность инфекции. Воска широко используют в качестве основы кремов и мазей. Для этой цели широко применяют ланолин — очищенное воскоподобное вещество, получаемое из про-

мывных вод овечьей шерсти. Он хорошо смягчает кожу и легко проникает в нее, способствуя резорбции лекарственных веществ из мазевой основы.

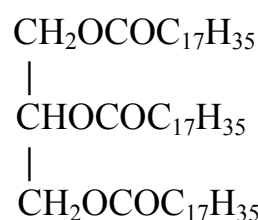
Нейтральные жиры и масла — представляют собой сложные эфиры глицерина и ВЖК. Их относят к триацилглицеринам (триглицериды). Общая формула триацилглицеринов:



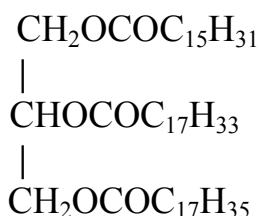
Различают простые и смешанные триацилглицерины. Простые — содержат остатки одинаковых ВЖК, а смешанные — остатки различных кислот:



Триолеоилглицерин



Тристеароилглицерин



1-пальмитоил-2-олеоил-3-стеароилглицерин

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

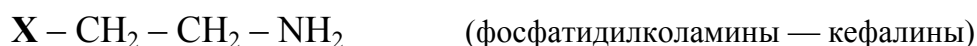
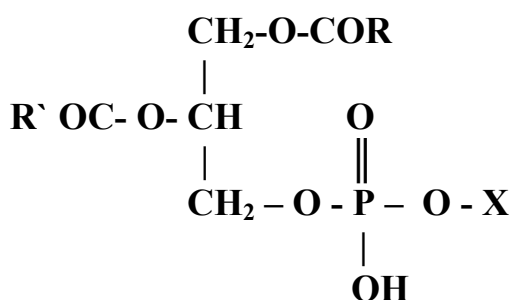
10.3 Сложные липиды. Фосфолипиды как структурные компоненты биологических мембран

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 представлена на рисунке 42:



+

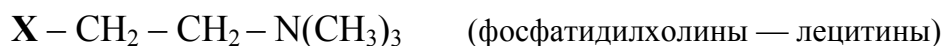


Рисунок 42 — Общая формула фосфолипидов

Фосфатидилхолины — (лецитины) содержат в своем составе аминокислот — холин (в переводе «лецитин» — «желток»). 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 представлена на рисунке 43:

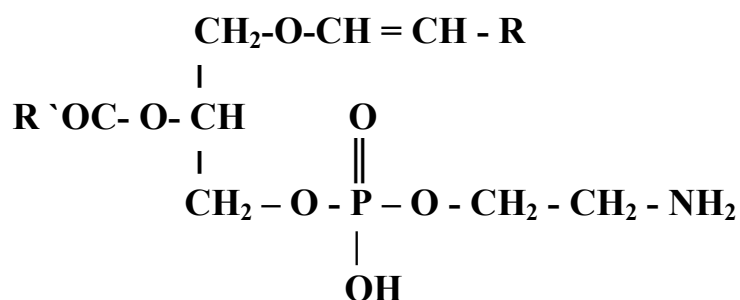


Рисунок 43 — Общая формула плазмалогенов

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.).

Фосфолипидная мембрана представлена на рисунке 44:

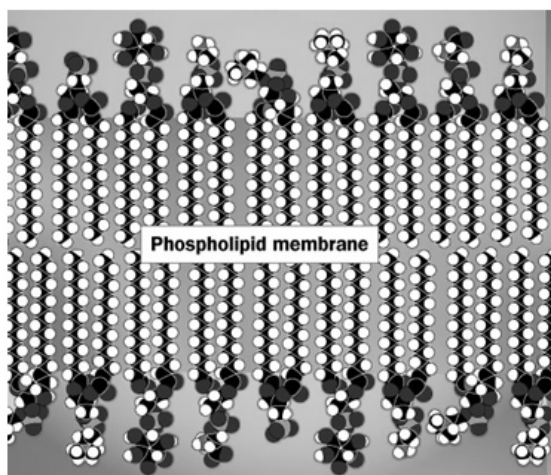
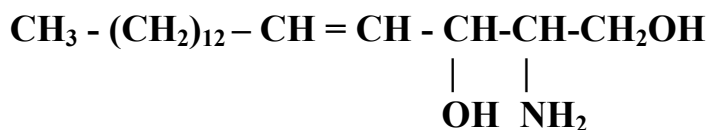


Рисунок 44 — Фосфолипидная мембрана

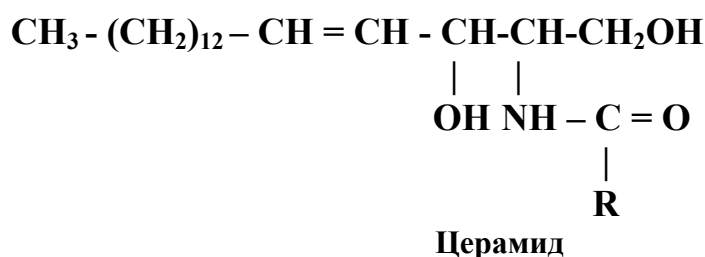
Вследствие амфифильности эти липиды в водной среде образуют многомолекулярные структуры с упорядоченным расположением молекул. Гидрофобные части вытесняются из водной среды и взаимодействуют друг с другом, а гидрофильные контактируют с водой.

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):



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 (рисунок 45) 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 транспорте ионов через мембрану.

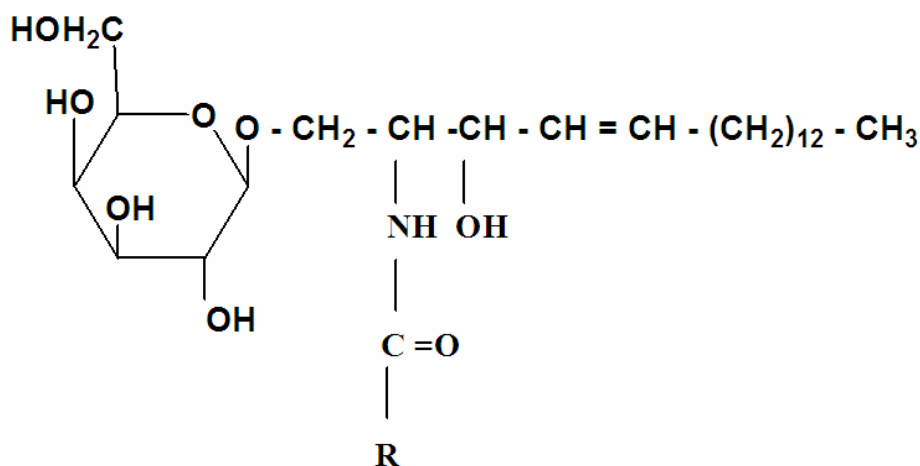
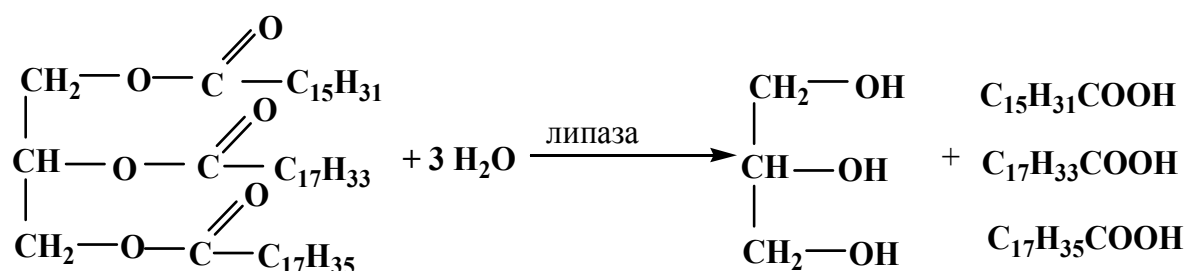


Рисунок 45 — Цереброзид, R — остаток ВЖК

10.4 Химические свойства омыляемых липидов

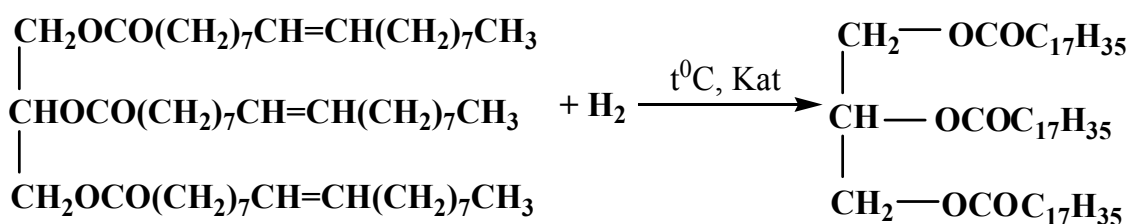
1. Гидролиз протекает как в кислой, так и в щелочной среде и представляет собой обычную реакцию гидролиза сложного эфира. Гидролиз в кислой среде обратим, катализируется в присутствии кислот. Гидролиз в щелочной среде необратим, получил название «омыление», т. к. в результате гидролиза образуются соли 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.

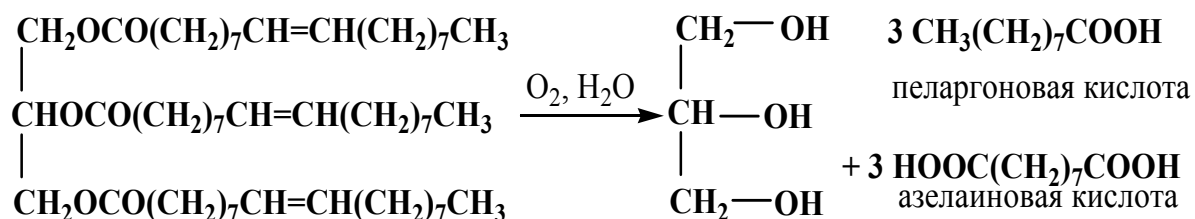
Процесс гидрирования можно представить следующей схемой:



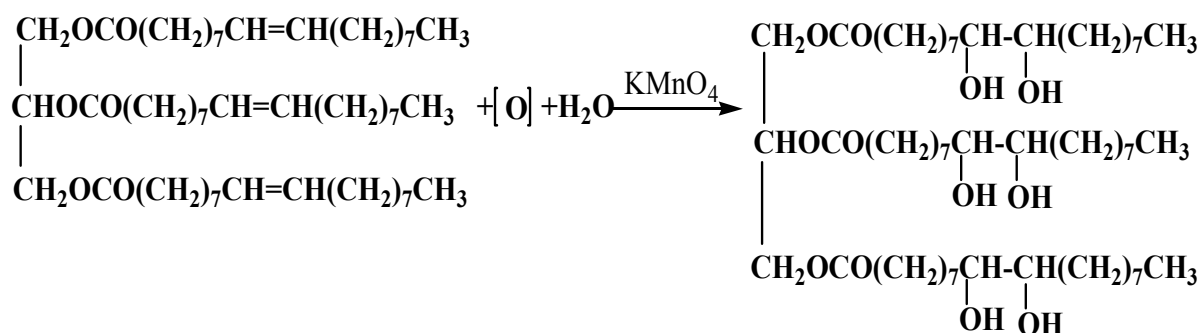
Интересна реакция присоединения иода. Эта реакция протекает легко, является одной из характеристик жиров. Иодное число — число граммов иода, которые может присоединить 100 грамм жира. Иодное число характеризует степень насыщенности остатков ВЖК, входящих в состав жира. Если иодное число больше 70 — масло, меньше 70 — твердый жир.

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».



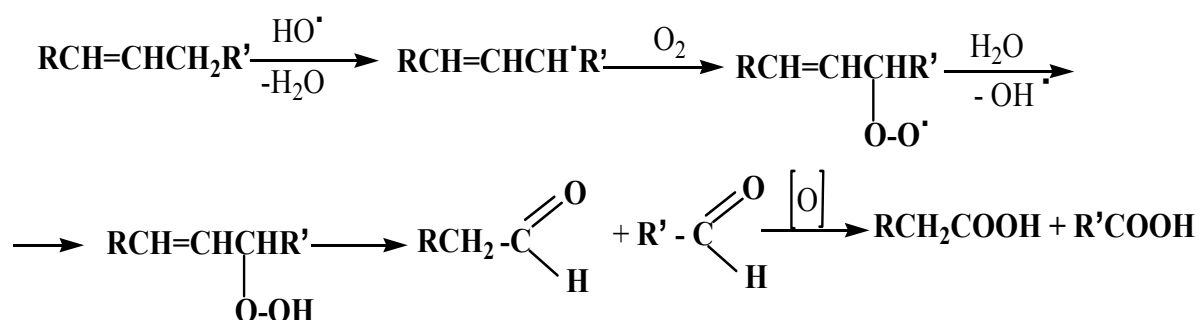
В мягких условиях, например окисление калия перманганатом приводит к образованию гликолей:



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 $\text{HO}^\bullet$ или $\text{HO}_2^\bullet$, 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.



ГЛАВА 11

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ КАК ПРИЧИНА ПОЯВЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГИДРОКСИ-, АМИНО- И КЕТОКИСЛОТ

11.1 Стереизомерия соединений с одним центром хиральности

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-й тип — соединения, которые не могут быть совмещены со своим зеркальным отражением, называются хиральными (рисунок 46), 2-тип — соединения, которые могут быть совмещены со своим зеркальным отражением — ахиральные (рисунок 47).

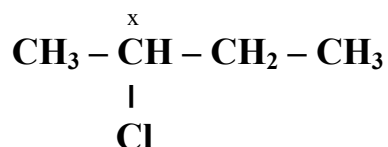


Рисунок 46 — Хиральная молекула 2-хлорбутана

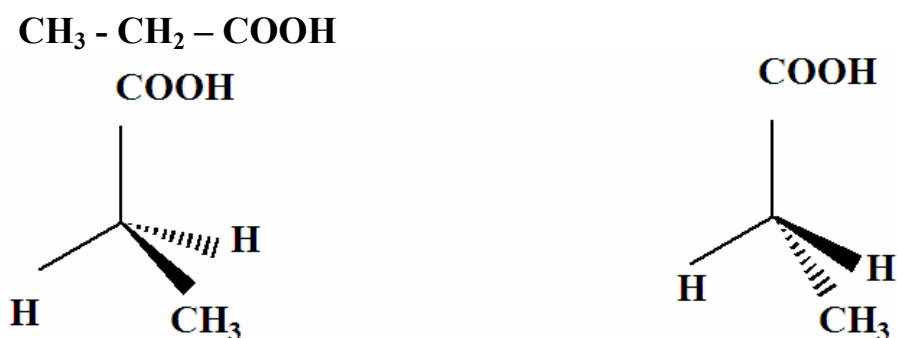


Рисунок 47 — Ахиральная молекула пропановой кислоты

Термин хиральность (от древнегреч. «*хир*» — «рука») ввел английский физик Кельвин в 1884 г. 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 4-мя 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, имеют 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, т. к. многие реагенты природного происхождения (ферменты) обычно вступают в реакции только с одним из энантиомеров.

3. При смешении равных количеств 2-х энантиомеров образуется оптически неактивная смесь (рацемат). Процесс превращения одного из энантиомеров в рацемическую форму называют рацемизацией, а перевод одного из энантиомеров в другой — инверсией.

Стереоизомеры, 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.

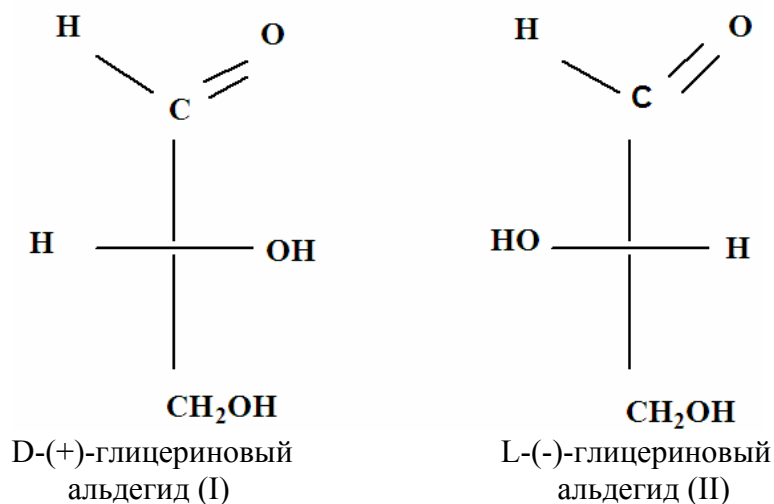
Диастереомеры делятся на 2 группы — σ - и π -диастереоизомеры. Стереоизомеры, у которых хиральный центр связан с заместителями σ -связями называют σ -диастереоизомерами, а стереоизомеры, содержащие в качестве стерического центра π -связь — π -диастереоизомеры.

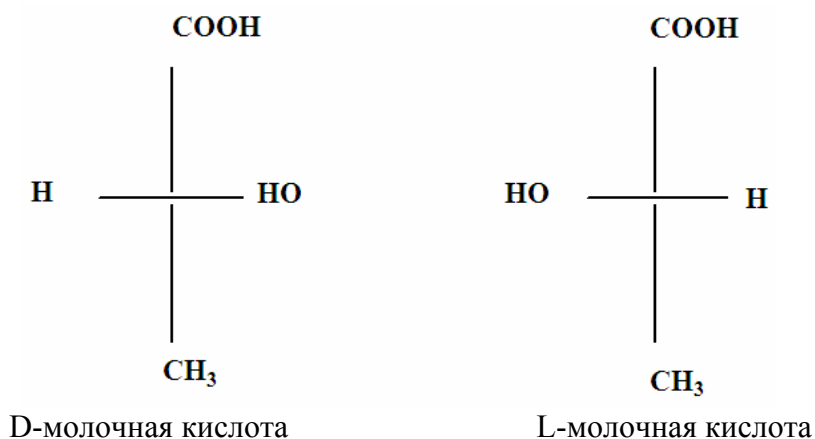
Стереоизомеры с одним центром хиральности. Молекулы, имеющие центры хиральности на плоскости принято изображать в виде проекционных формул Фишера: в точке пересечения горизонтальных и вертикальных линий подразумевается нахождение асимметрического атома углерода (без написания его символа), вверху располагают 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, amino-группу и т. д.

Молекулы с одним центром хиральности существуют в виде 2-х энантиомеров, которые относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение.

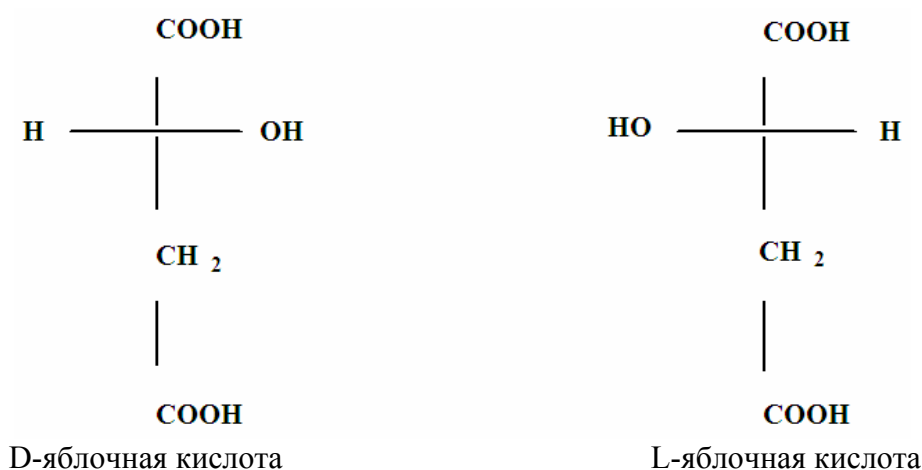
Абсолютную конфигурацию, отражающую истинное расположение заместителей в пространстве впервые определили в 1951 г. с помощью рентгеноструктурного анализа для (+)-винной кислоты, однако это трудоемкий дорогостоящий метод.

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 1-й 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 2-мя 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 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 (рисунок 48).

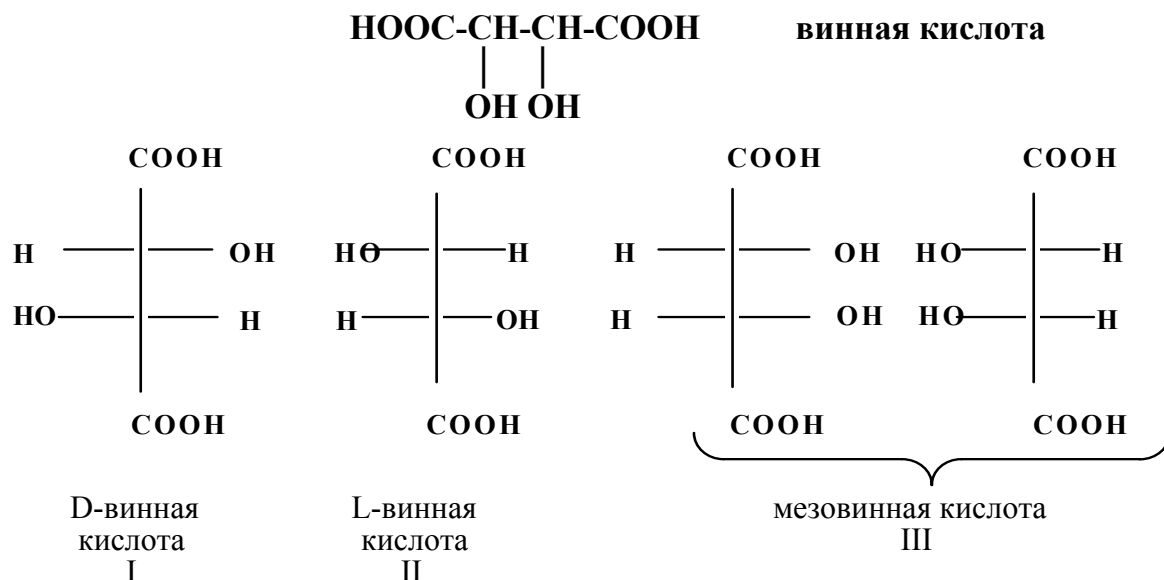
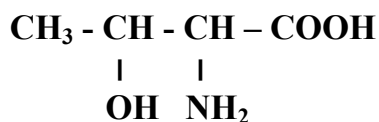


Рисунок 48 — Стереизомеры винной кислоты

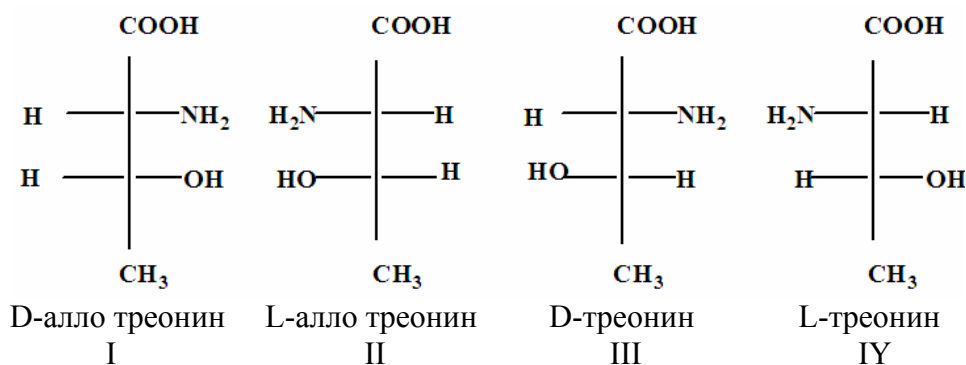
Примечание. I и II — энантиомеры, I и III, II и III — диастереомеры.

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

К соединениям с 2-мя центрами хиральности относят также и некоторые аминокислоты, участвующие в биосинтезе белков. Примером такой аминокислоты служит треонин:



Стереизомеры треонина представлены на рисунке 49:



Примечание. Энантиомеры — I и II; III и IV; диастереомеры — I и III; I и IV; II и III; II и IV.

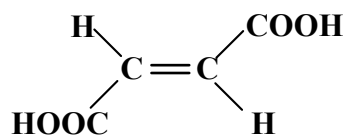
Приставка алло используется для той пары энантиомеров, L-изомер которой не является структурным элементом белков.

11.3 Стереоизомерия соединений с двойной связью (π-диастереоизомерия)

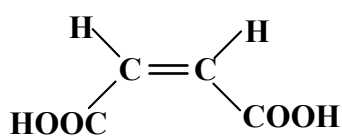
К конфигурационным стереоизомерам относятся π-диастереомеры. Их название обусловлено содержанием в структуре органических соединений π-связи как стерического центра. Этот вид изомерии наблюдается у соединений с двойными связями ($>C = C<$, $>C = N-$, $-N = N-$), строение которых исключает свободное вращение 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. также обозначают π-диастереомеры как цис- и транс-стереоизомеры.

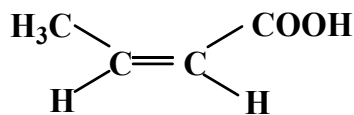
Не все соединения, содержащие двойную связь, образуют π-диастереомеры. При наличии в молекуле 2-х одинаковых заместителей при одном атоме углерода с двойной связью существование цис- и транс- изомеров невозможно:



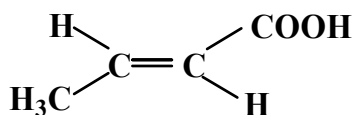
малеиновая кислота



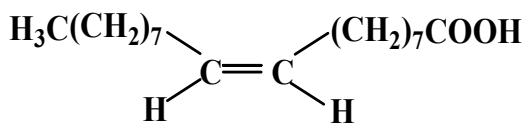
фумаровая кислота



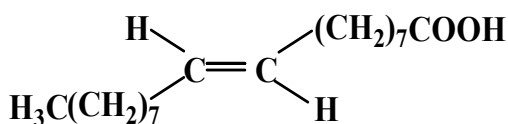
изокротоновая кислота



кротоновая кислота



олеиновая кислота



элаидиновая кислота

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 1 из 2-х энантиомеров, либо только 1 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 2-х энантиомеров более физиологически активный — называют **эвтомер**, 2-й (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

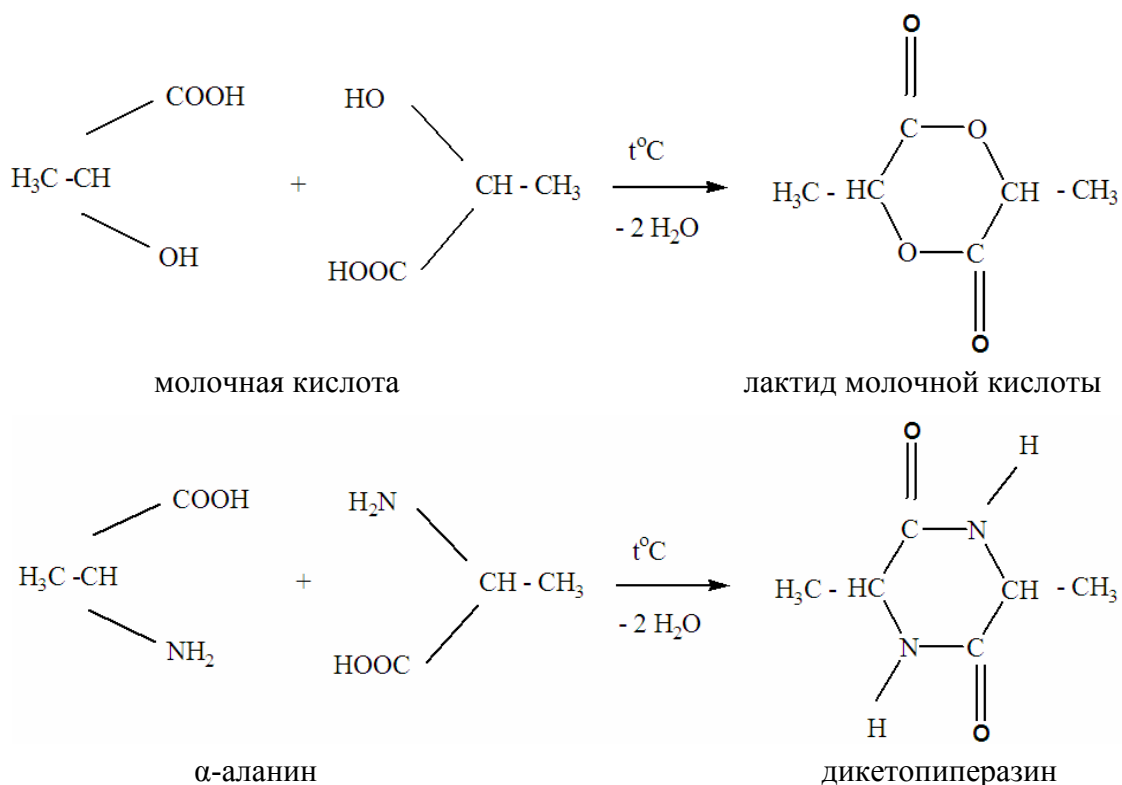
К гетерофункциональным производным, участвующим в процессах жизнедеятельности относят — аминокислоты, гидрокси- и аминокислоты, альдегидо- и кетокислоты, а также некоторые полигетерофункциональные соединения: 2-х- и 3-х-основные гидроксикислоты, полигидрокси-альдегиды и кетоны (углеводы) будут рассмотрены 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:

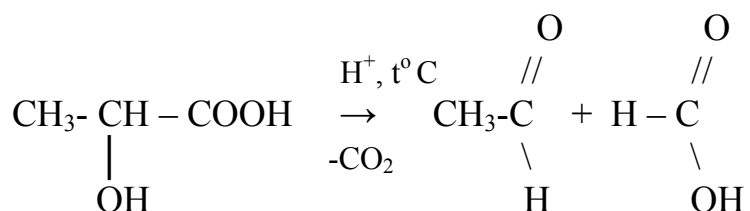
$\text{HOCH}_2\text{-CH}_2\text{NH}_2$	-OH	аминоспирты
	-NH ₂	
$\text{CH}_3\text{-CHCOOH}$	-COOH	
	-OH	гидроксикислоты
OH		
$\text{CH}_3\text{-CHCOOH}$	-COOH	
	-NH ₂	аминокислоты
NH ₂		
$\text{CH}_3\text{-C-COOH}$	-COOH	
	> C = O	кетокислоты
O		
O		
	-COH	альдегидокислоты
C-COOH	-COOH	
/		
H		

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 гетерофункциональных групп. Поскольку индукционный эффект затухает через 3–4 связи, важным обстоятельством является близость расположения функций в углеродной цепи. Различают α -, β - и 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:



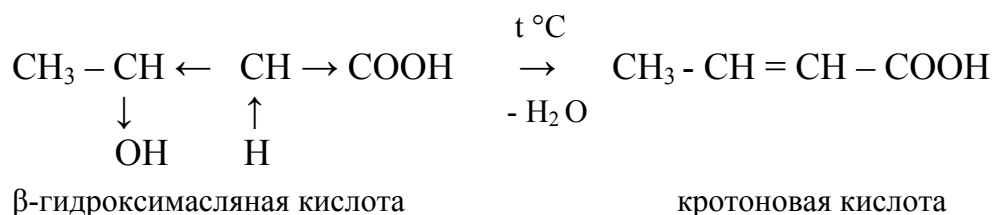
При нагревании в кислой среде α -гидроксикислоты разлагаются с образованием муравьиной кислоты:



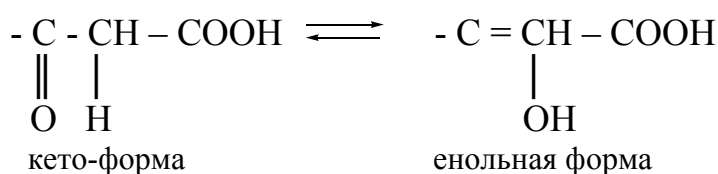
β -расположение гетерофункциональных групп предопределяет нахождение между ними метиленовой группы CH_2 , которая, испытывая влия-

ние электроноакцепторных групп с 2-х сторон, превращается в СН-кислотный центр за счет повышения подвижности атома водорода.

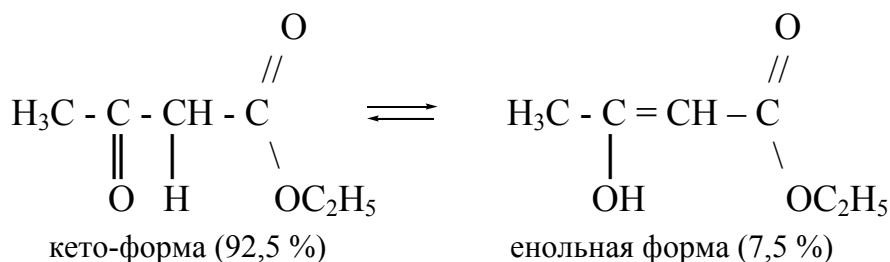
β-расположение предполагает реакции элиминирования:



У β-оксокислот появление СН-кислотного центра служит причиной таутомерии, т. е. динамической изомерии, когда одновременно сосуществуют 2 таутомерные кето- и енольная формы:



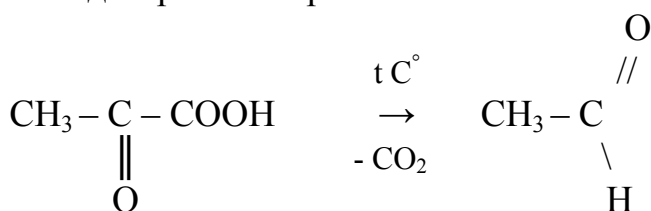
Кето-енольная таутомерия характерна для β-оксокислот. Наиболее удобно рассмотреть кето-енольную таутомерию на примере ацетоуксусного эфира:



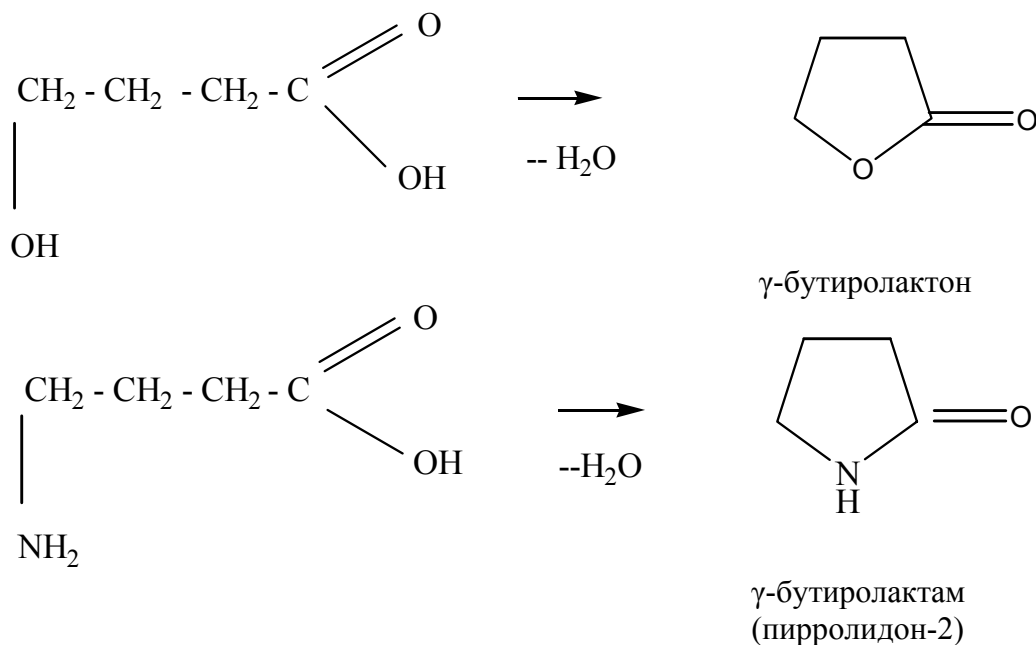
Правило Ельтекова: соединения, в которых гидроксильная группа находится при атоме углерода с двойной связью, неустойчивы, легко изомеризуются в соответствующие оксо-соединения.

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.

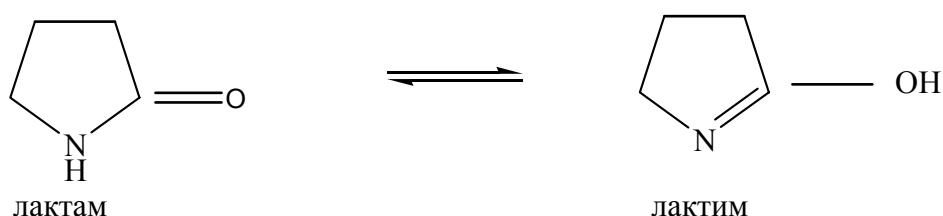
Если по отношению к карбоксильной группе в α- или β-положении находится сильная электроноакцепторная группа, то такие соединения способны к декарбоксилированию.



γ-расположение способствует реакциям внутримолекулярной циклизации, в результате образуются циклические сложные эфиры или амиды. Определяющим фактором становится термодинамическая устойчивость образующегося цикла. В связи с этим образующийся цикл, как правило, 5- или 6-членный. Продуктами циклизации гидроксикислот являются лактоны, а аминокислот — лактамы:



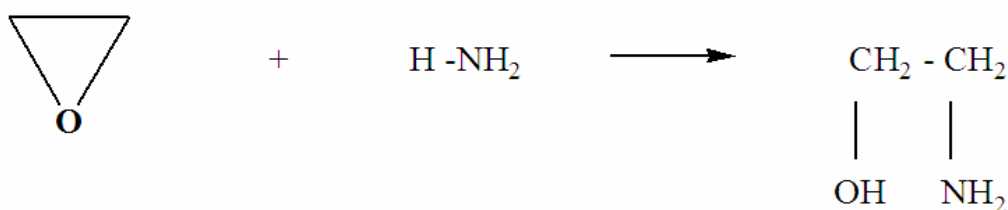
Для незамещенных по азоту лактамов возможна лактам-лактимная таутомерия:



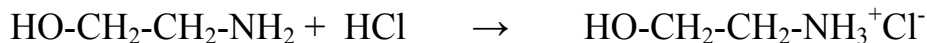
Стремление к образованию термодинамически выгодных 5- и 6-членных циклов лежит в основе явления, свойственного полигетерофункциональным соединениям, а именно к образованию хелатных комплексных соединений (реакция хелатообразования).

Аминоспирты: коламин, димедрол, холин, катехоламины.

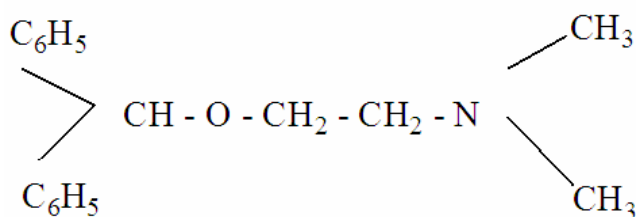
Коламин в лаборатории получают при действии аммиака на оксид этилена:



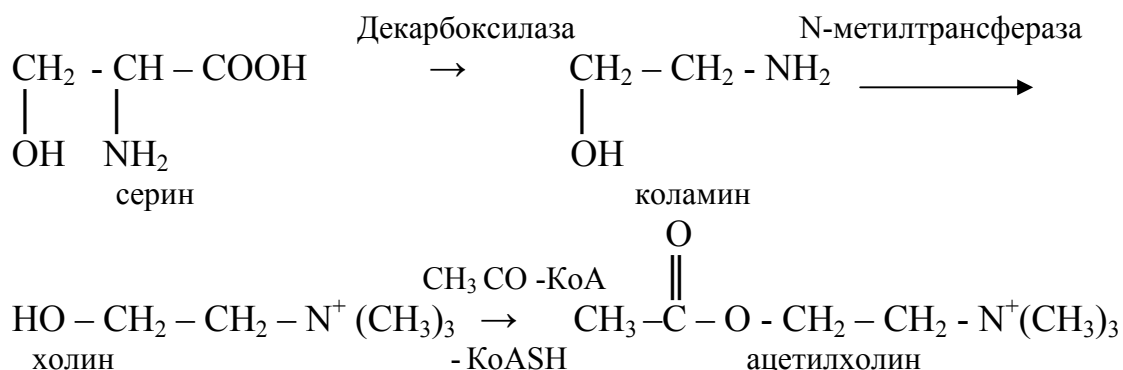
Коламин представляет собой густую жидкость, смешивающуюся с водой с характерным запахом аминов. Коламин обладает хорошо выраженными основными свойствами, легко образует соли при взаимодействии с сильными кислотами:



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

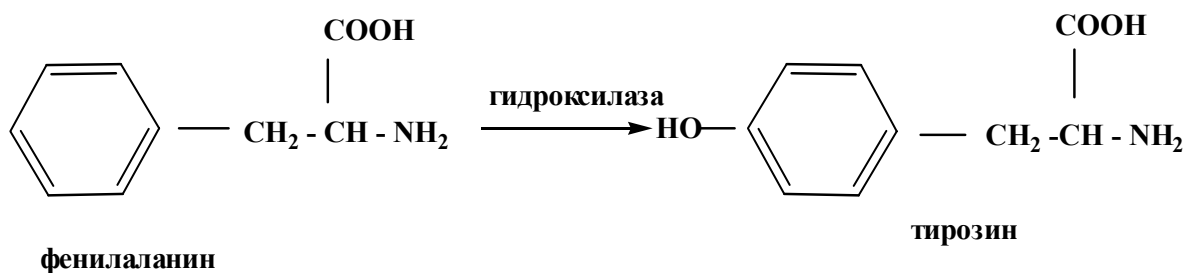


Холин $[\text{HO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}(\text{CH}_3)_3]^+\text{OH}^-$ — гидроксид триметил-2-гидроксиэтиламмония входит в состав сложных липидов, используется как витаминоподобное вещество, регулирует жировой процесс, понижает кровяное давление. В организме холин образуется из аминокислоты 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 (рисунок 50).



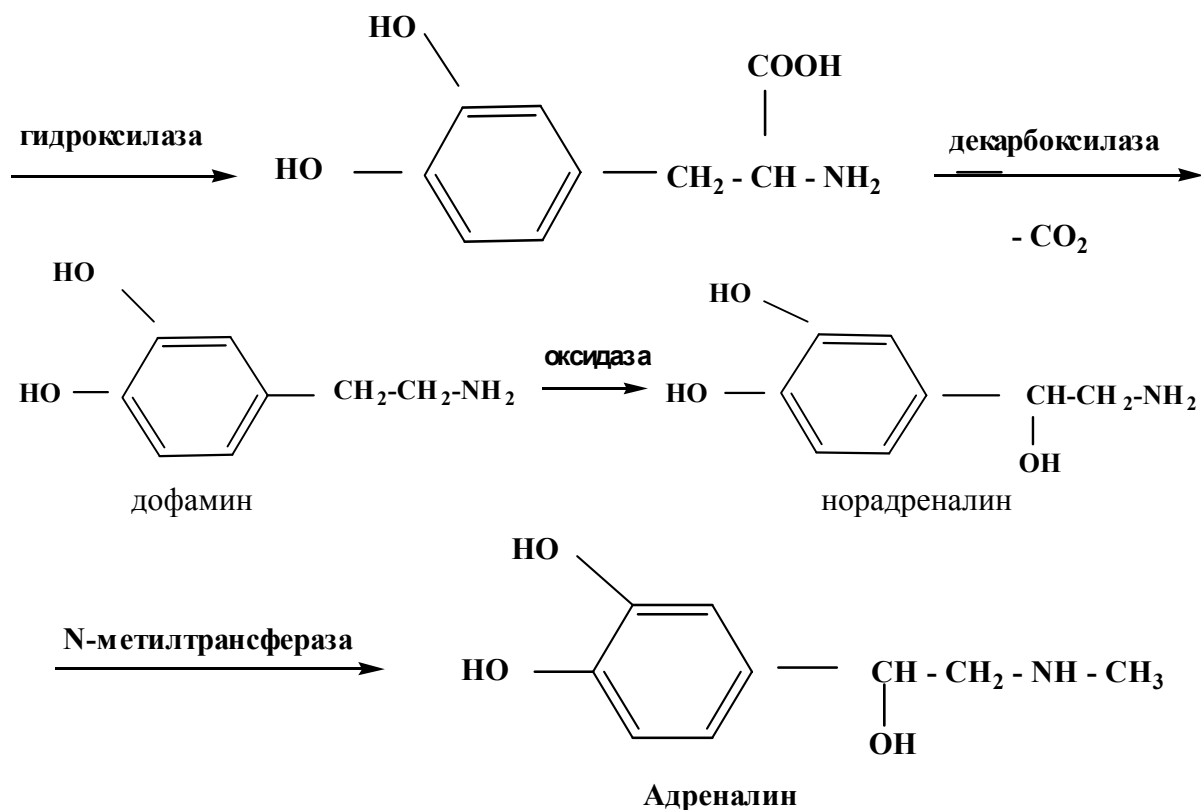


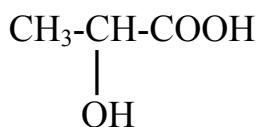
Рисунок 50 — Схема биосинтеза катехоламинов

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 -ОН с -COOH группы. Различают α-, β- и γ-гидроксикислоты.



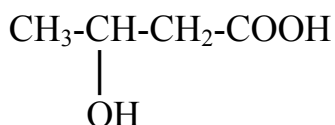
2-гидроксиэтановая кислота,
гликолевая кислота (α-кислота)



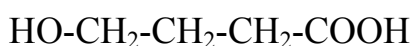
2-гидроксипропановая кислота
молочная кислота (α-кислота)



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 (рисунок 51):

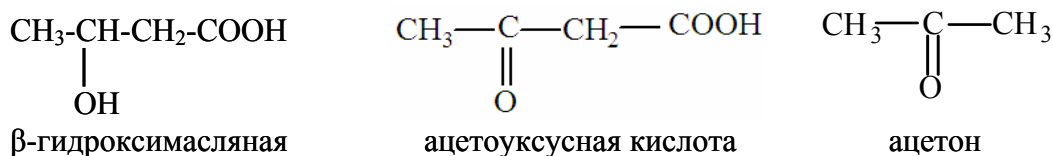
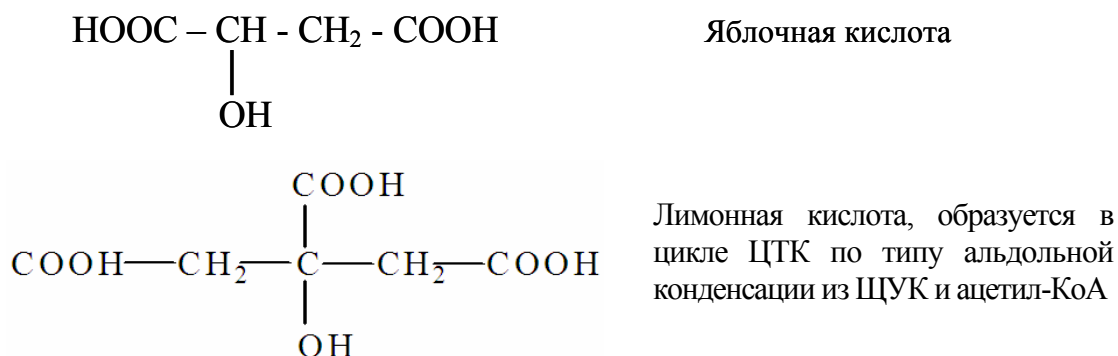
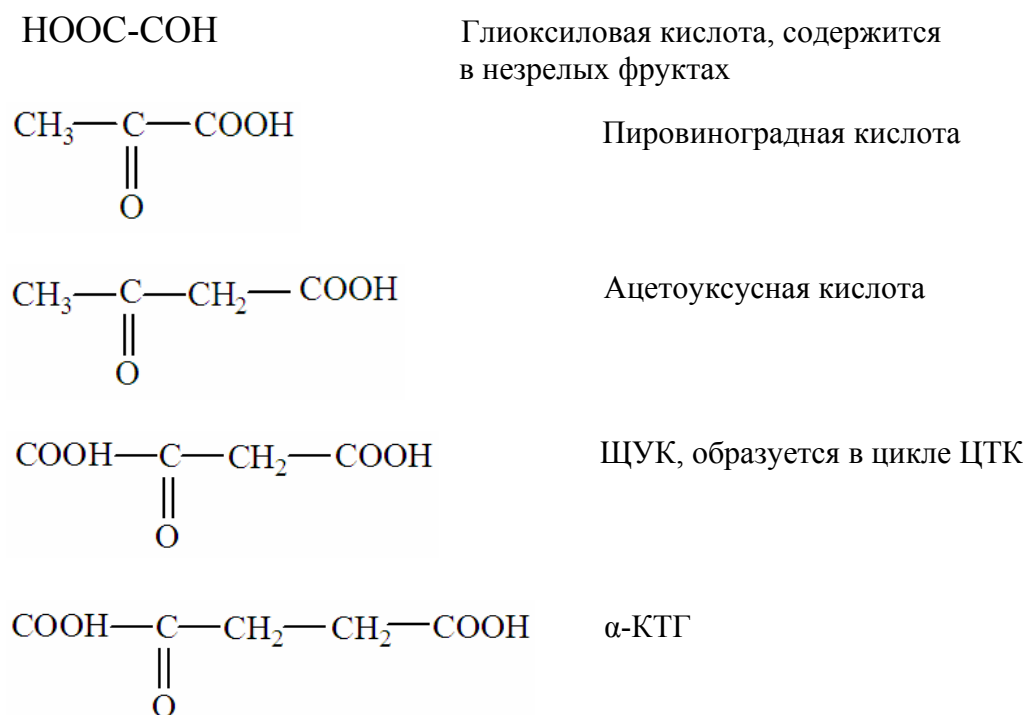


Рисунок 51 — Кетоновые (ацетоновые) тела

Из многоосновных кислот биологически наиболее важные:



Оксокислоты — различают альдегидо- и кетокислоты:



ГЛАВА 12

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АРОМАТИЧЕСКОГО И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДОВ

12.1 Биологически активные производные ароматического ряда

Производные **П-аминобензойной кислоты (ПАБК)** представлены на рисунке 52:

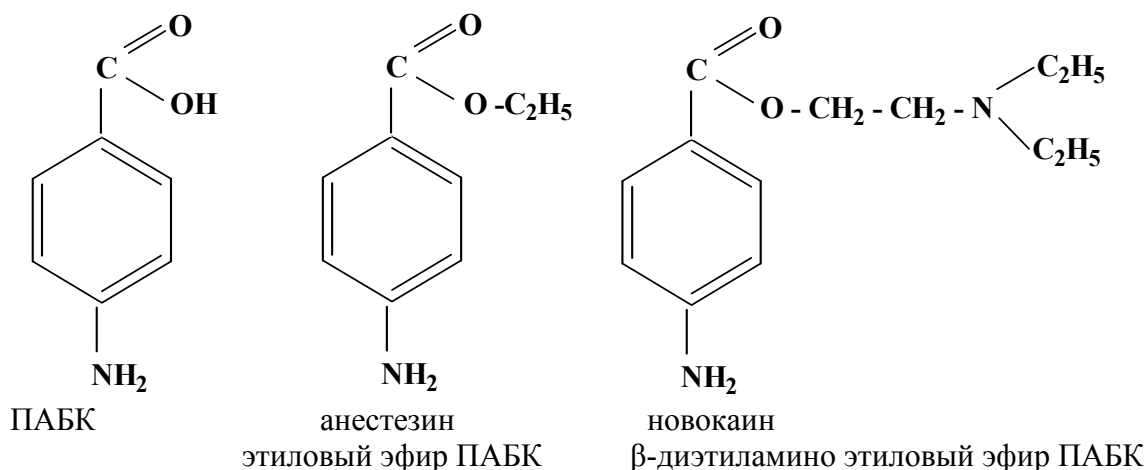


Рисунок 52 — Производные п-аминобензойной кислоты

Производные **сульфаниловой кислоты (сульфаниламиды)** представлены на рисунке 53:

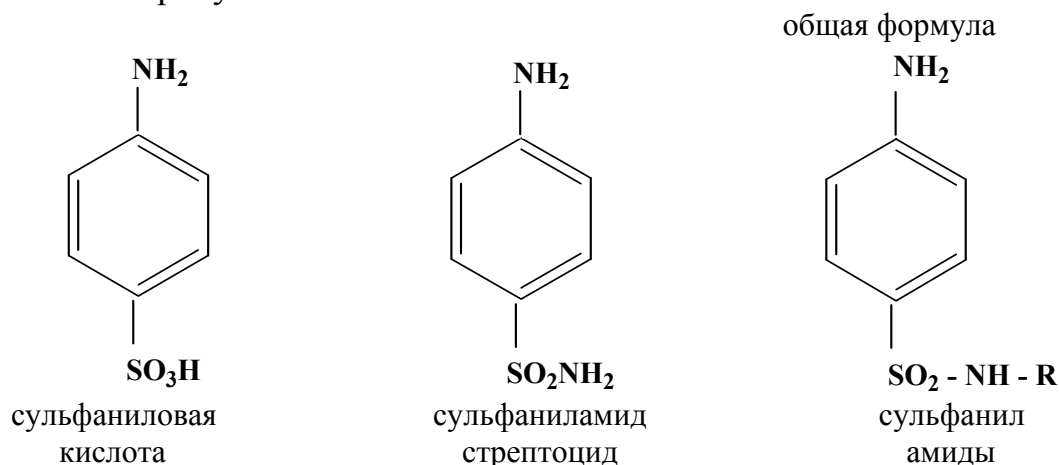


Рисунок 53 — Производные сульфаниловой кислоты (сульфаниламиды)

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 г., как полупродукт в производстве красителей, только в 1935 г. было обнаружено его антибактериальное действие.

В настоящее время производится более 100 сульфаниламидных препаратов, в том числе и пролонгированного действия (рисунки 54–56):

Производные сульфаниловой кислоты сульфаниламиды

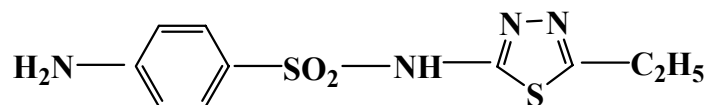


Рисунок 54 — Сульфаниламиды

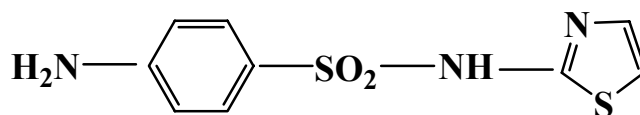


Рисунок 55 — Этазол

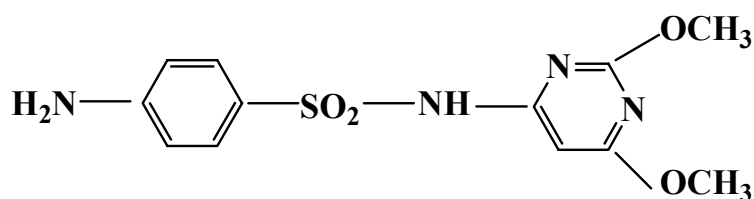
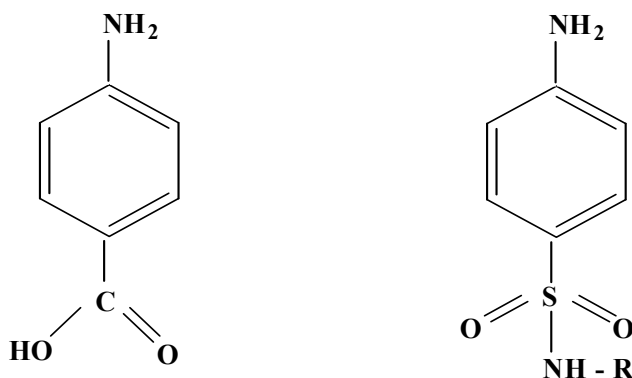


Рисунок 56 — Сульфадиметоксин

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



Производные салициловой кислоты представлены на рисунке 57:

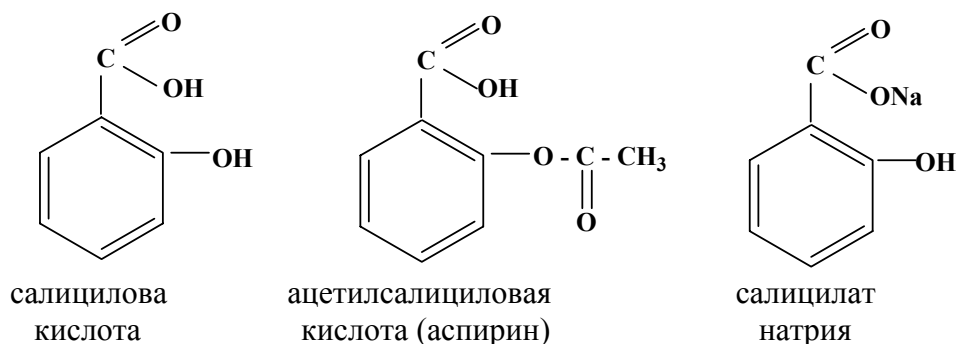
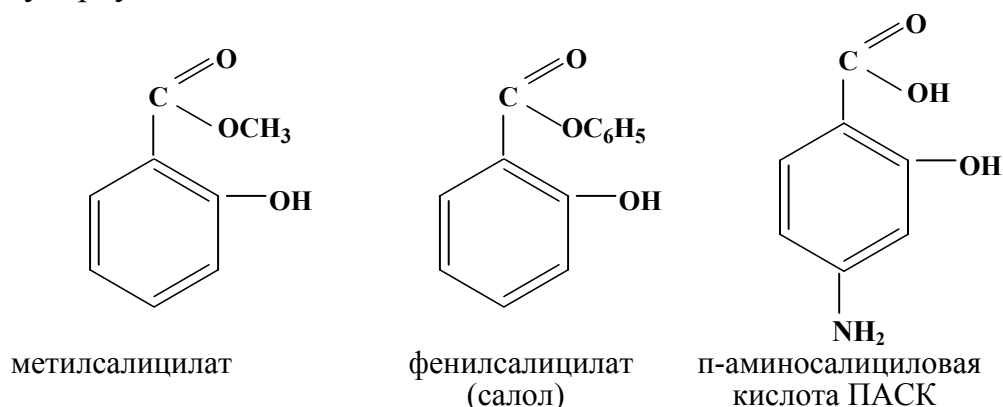


Рисунок 57 — Производные салициловой кислоты

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

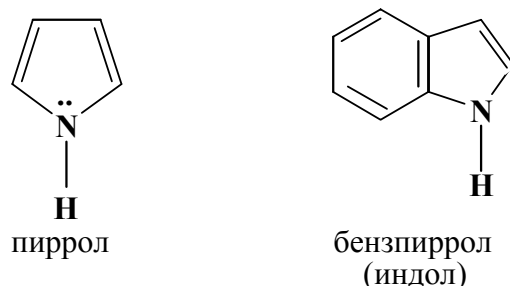
Аспирин обладает анальгетическим, жаропонижающим, противовоспалительным действием, улучшает реологические свойства крови.

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

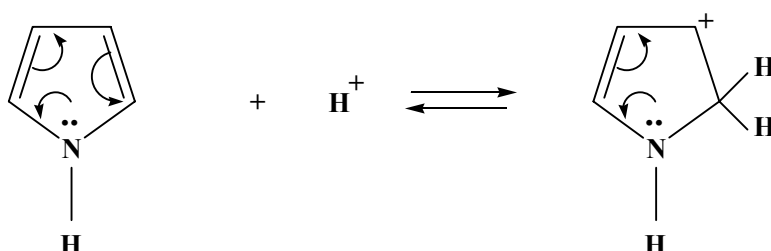
Преимущественное положение среди биологически активных веществ занимают соединения, структурную основу которых составляют азотсодержащие гетероциклы:



Пиррол и индол — ароматические соединения.

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.

Реакция сульфирования представлена на рисунке 58:

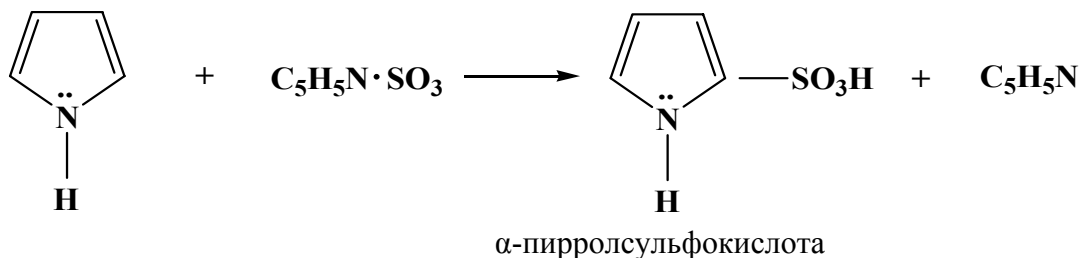


Рисунок 58 — Реакция сульфирования

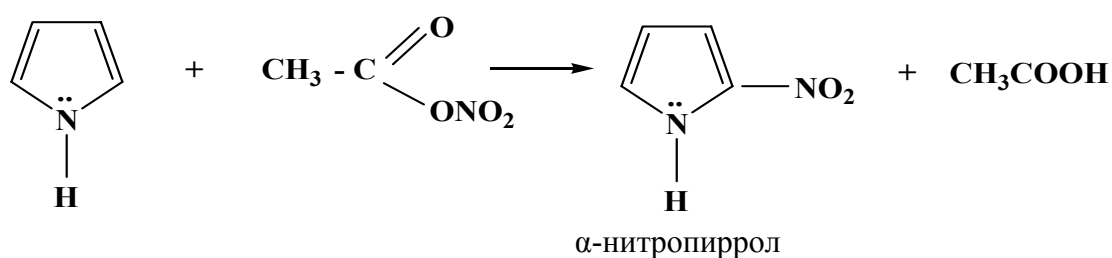
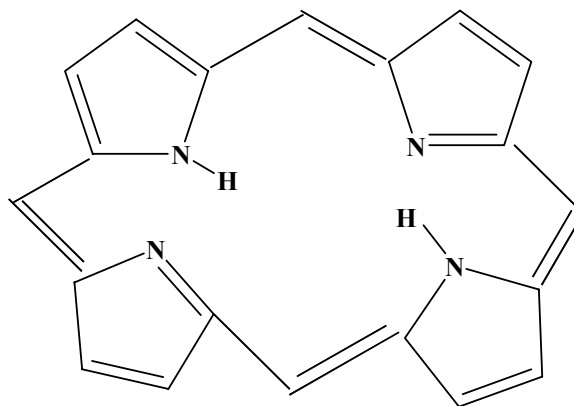


Рисунок 59 — Реакция нитрования

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.

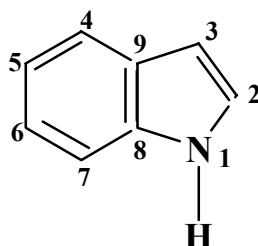
Четыре пиррольных кольца образуют циклическую сопряженную систему порфин, которая входит в состав хлорофилла, гемоглобина и цитохромов. Порфиновое кольцо обладает высокой термодинамической устойчивостью, его энергия сопряжения ≈ 840 кДж/моль. Порфиновый цикл может содержать различные заместители:



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

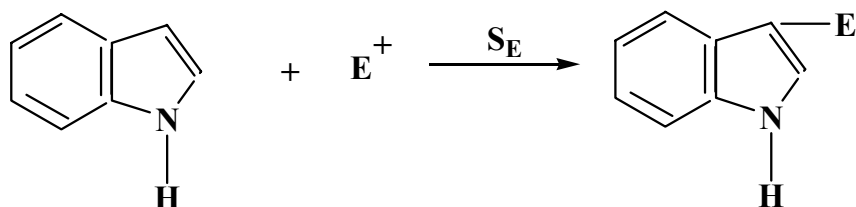
Пиррол входит в состав конденсированной системы — бензопиррола.

Индол



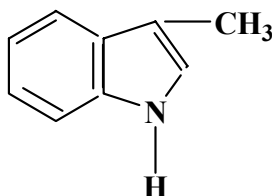
Индол — бесцветное кристаллическое вещество, его циклическая система входит в состав многих природных веществ — аминокислот, алкалоидов и т. д.

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:



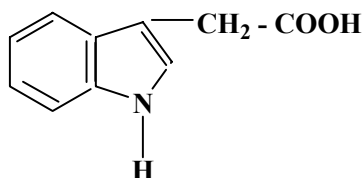
Индол относят, как и пиррол, к NH-кислотам, однако его кислотность выше, чем у пиррола, что связано с электроноакцепторными свойствами бензольного ядра.

Биологически важные производные индола:



3-метилиндол (скатол)

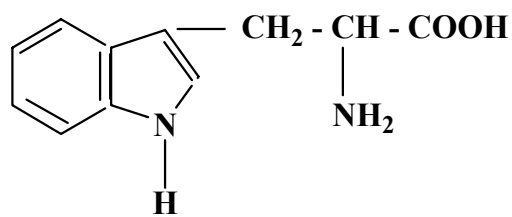
В живом организме скатол образуется как конечный продукт азотистого обмена веществ:



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 относится к незаменимым L- (-) — аминокислотам, необходим для синтеза белков.



триптофан

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 представлены на рисунке 60:

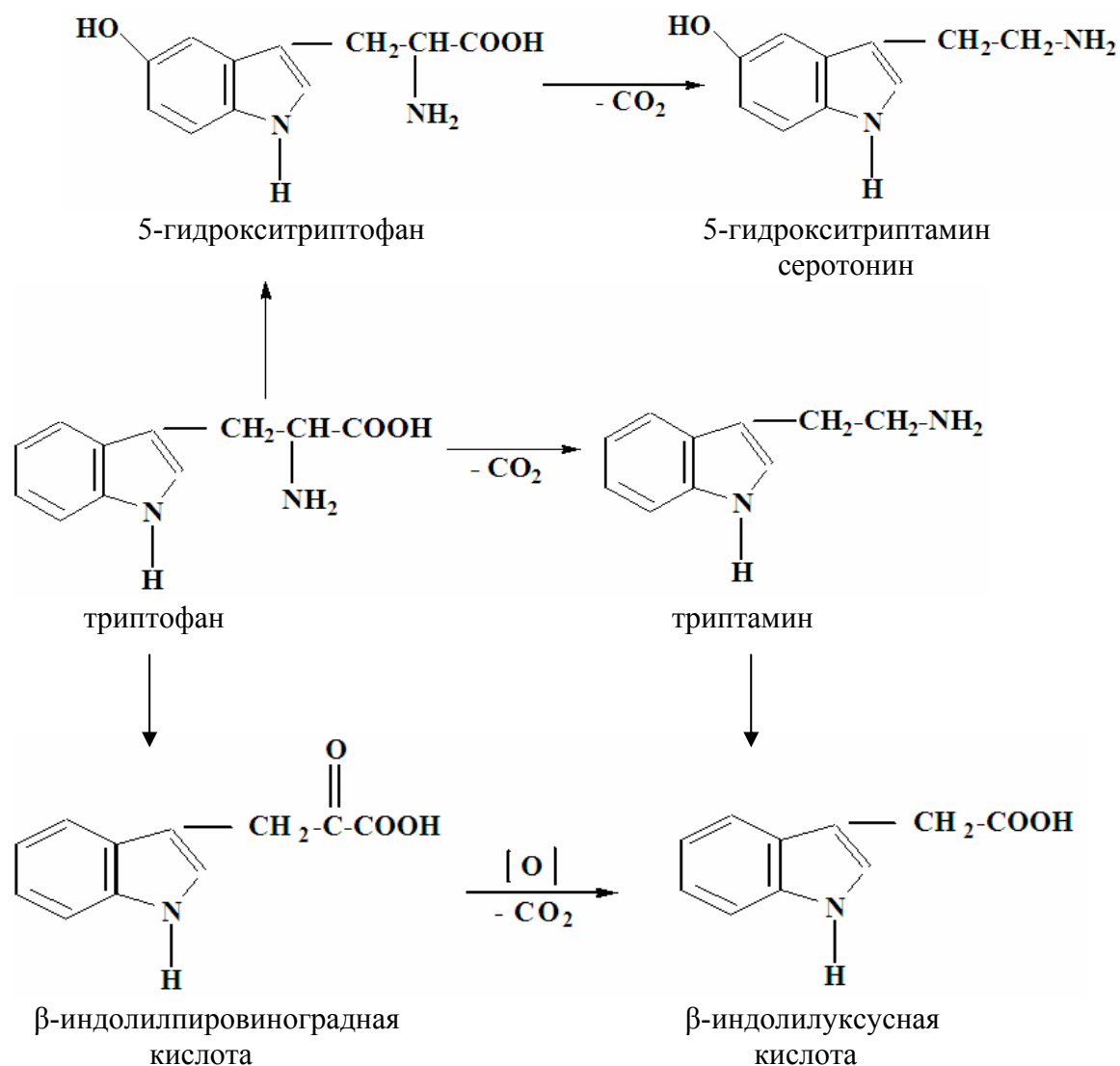


Рисунок 60 — Пути метаболизма триптофана

12.3 Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота

Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота представлены на рисунке 61:

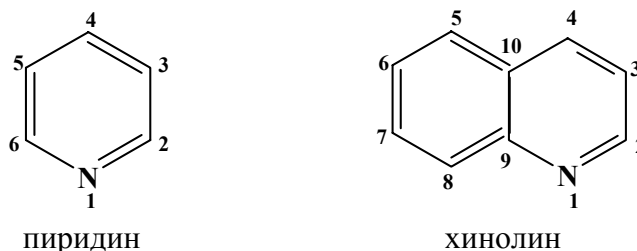
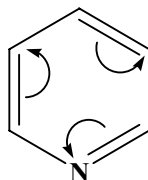


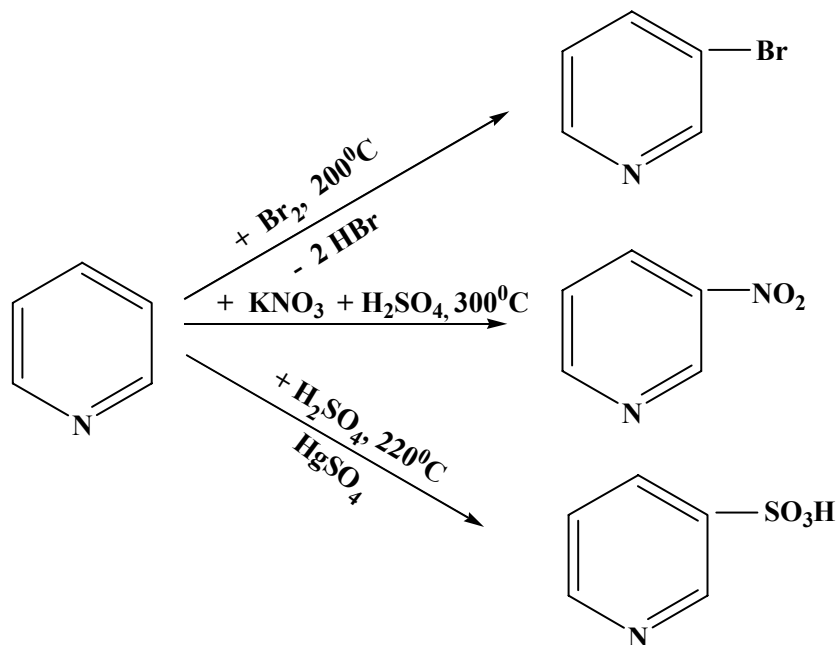
Рисунок 61 — Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота

Пиридин

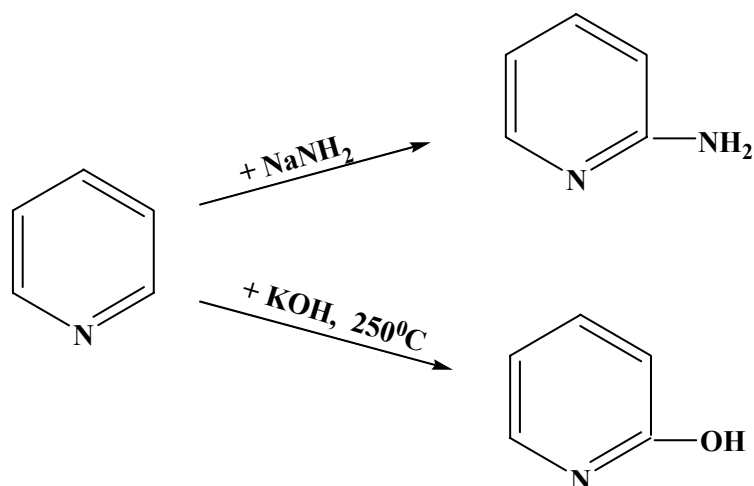
Пиридин является π -недостаточной ароматической системой, максимальная электронная плотность сосредоточена на атоме N, вследствие его высокой электроотрицательности. А электронная плотность в β -положениях выше, чем α -, это и объясняет его химические свойства.



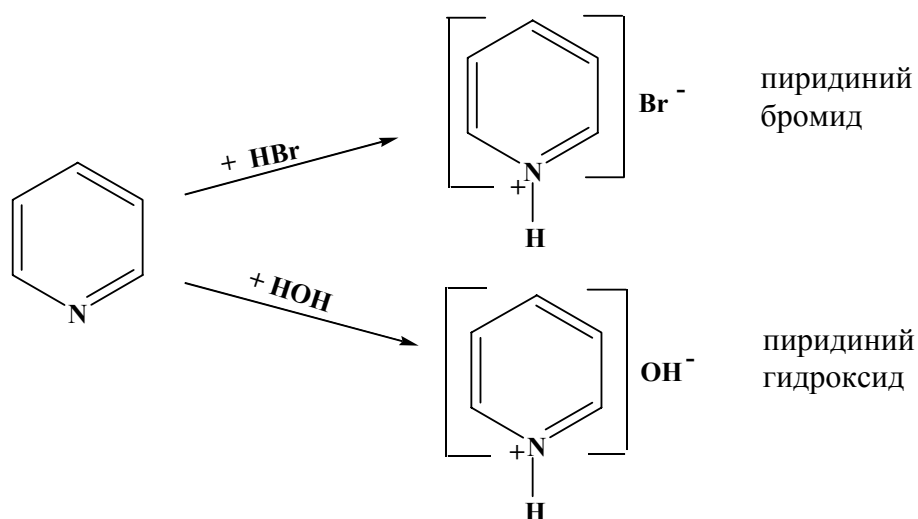
Реакции S_E для пиридина и его гомологов протекают намного тяжелее, чем для бензола и преимущественно в β -положение



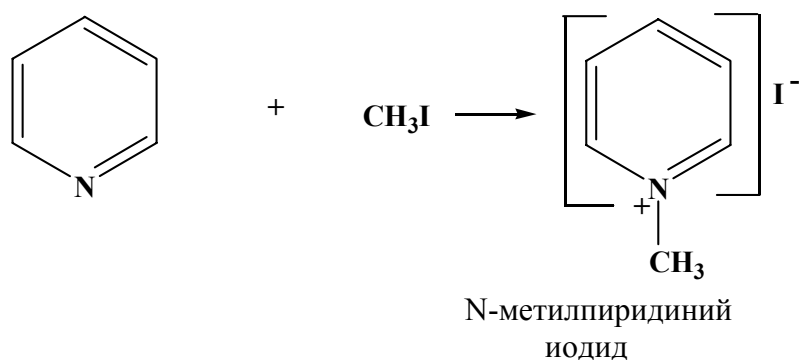
В связи с тем, в α -положениях значительно снижена электронная плотность, для пиридина возможны также реакции, протекающие по механизму S_N :



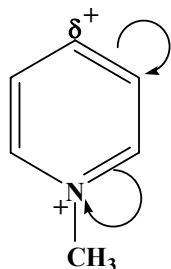
Пиридин и его гомологи проявляют слабые основные свойства (близки по основным свойствам к третичным аминам). Это связано с наличием атома азота как аммониевого центра. Они образуют четвертичные соли с сильными кислотами.



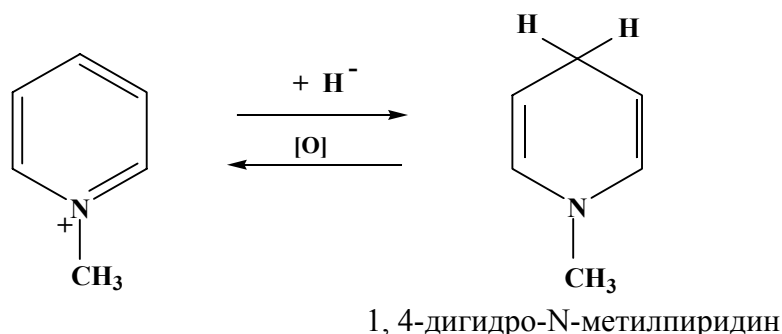
Пиридин легко взаимодействует с галогеналкилами:



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



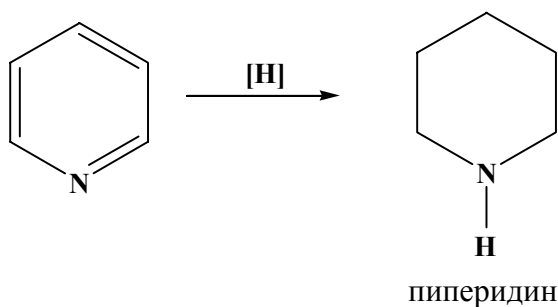
Действие сильного нуклеофила — гидрид иона (H^-) приводит к восстановлению:



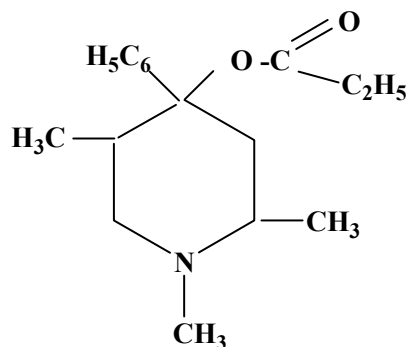
В 1, 4-дигидро-N-метилпиридине нарушается ароматичность, молекула нестабильна и стремится за счет окисления перейти в ароматическое состояние.

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

Пиридин легко восстанавливается до пиперидина:

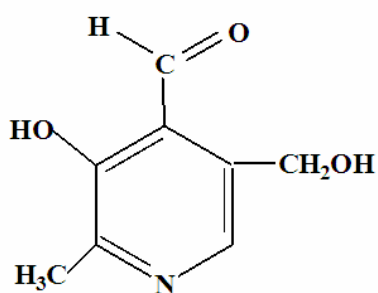


Пиперидиновое кольцо входит в состав одного из наиболее эффективных анальгетиков — промедола:

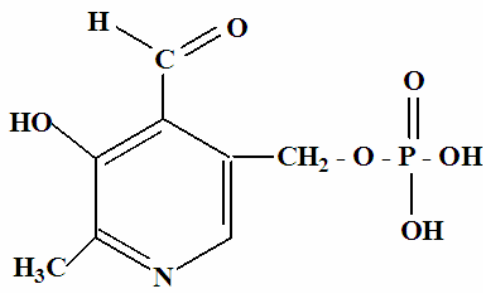


промедол

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



пиридоксаль

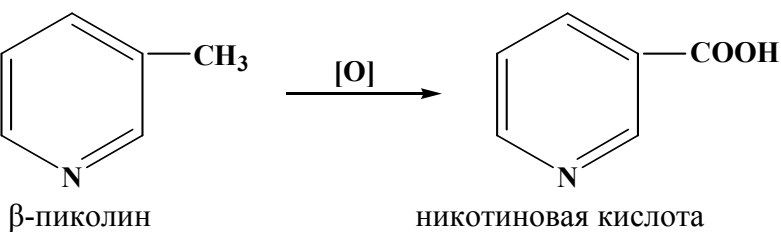
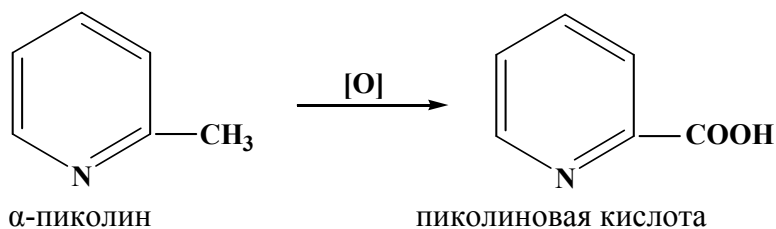


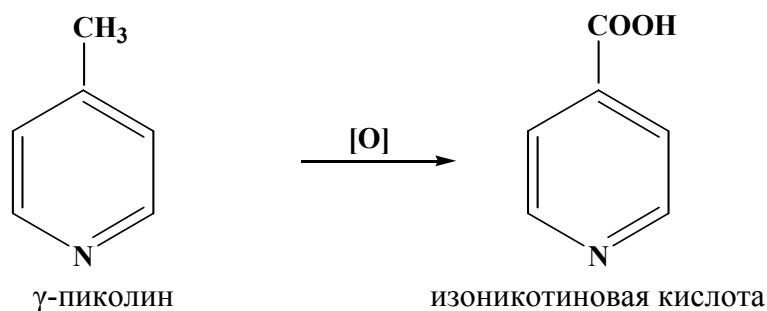
пиридоксальфосфат

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 пиколинов:





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 (рисунок 62):

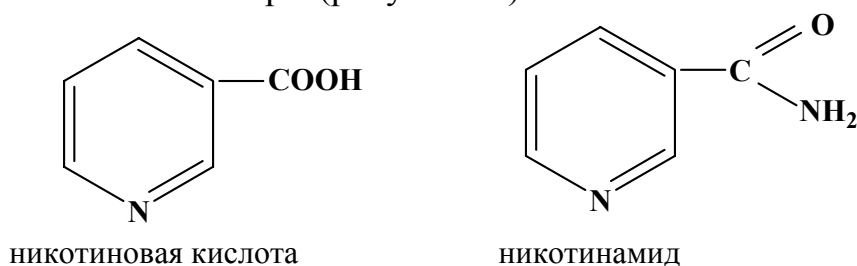
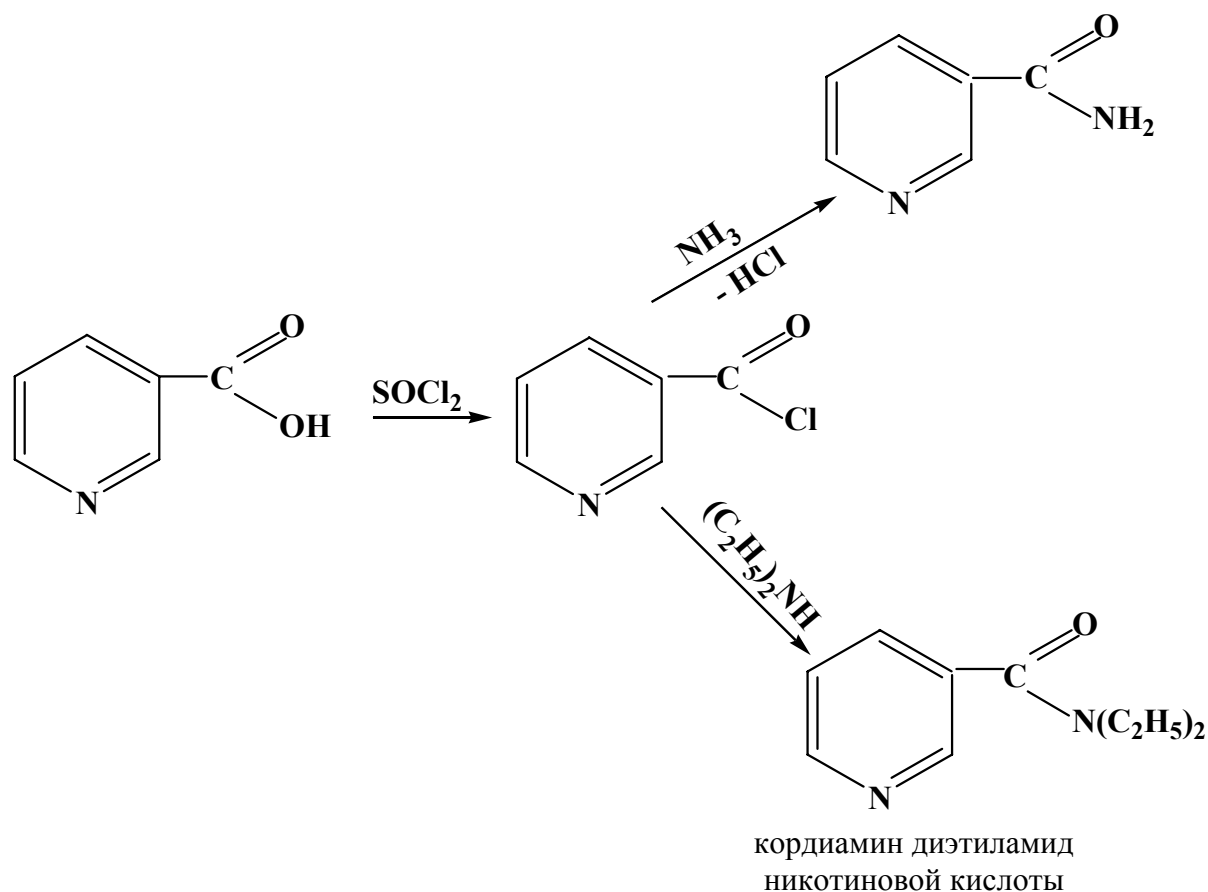


Рисунок 62 — Витамин РР

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



Корdiamин — стимулятор ЦНС, средство, возбуждающее сердечную деятельность.

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:

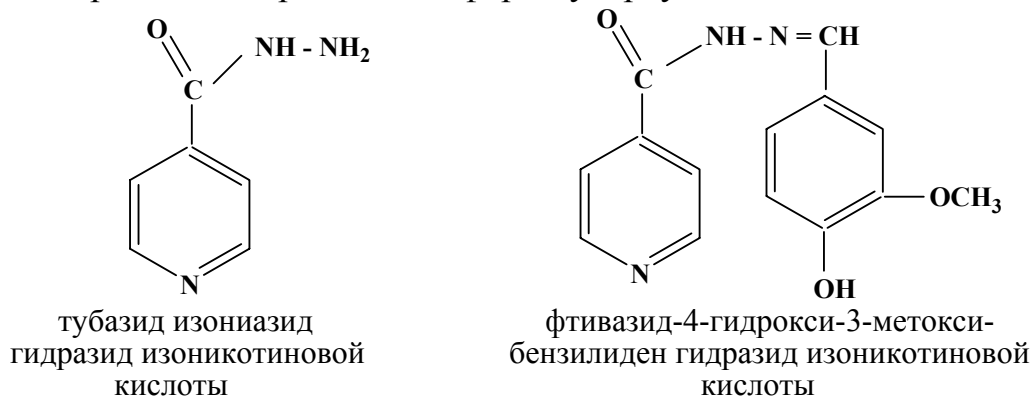


Схема получения тубазида и фтивазида представлена на рисунке 63:

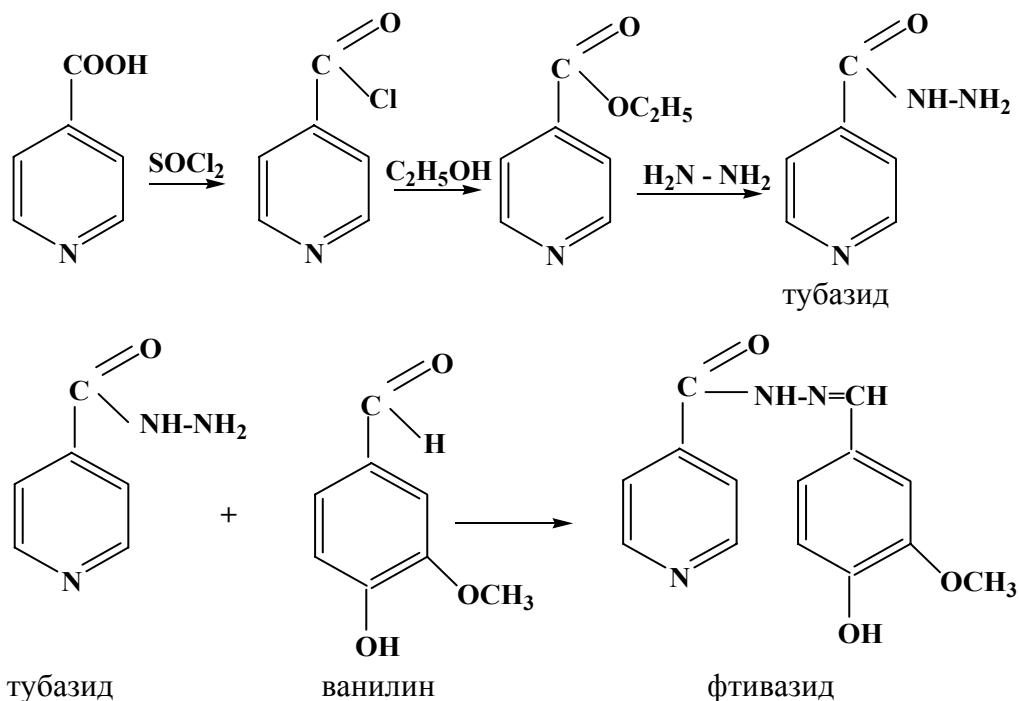
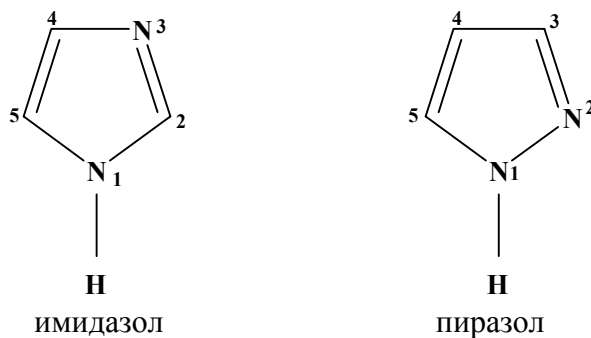


Рисунок 63 — Схема получения тубазида и фтивазида

12.4 Пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота

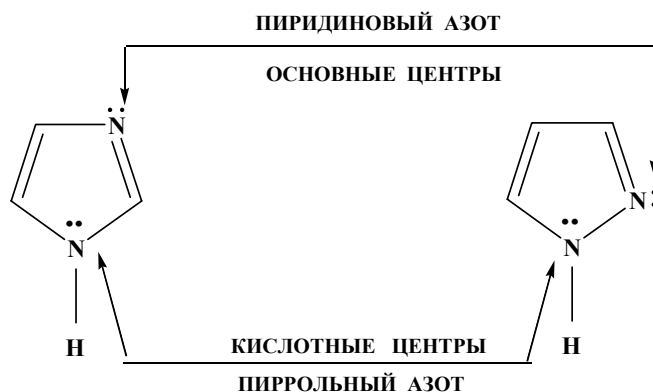
Пятичленные гетероциклы с 2-мя атомами азота носят общее название — азолы.

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

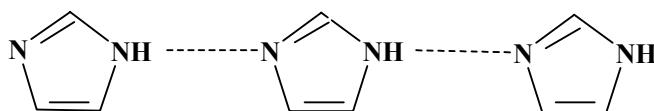


Нумерацию начинают от пиррольного атома азота, затем нумеруют таким образом, чтобы 2-й гетероатом получил наименьший номер.

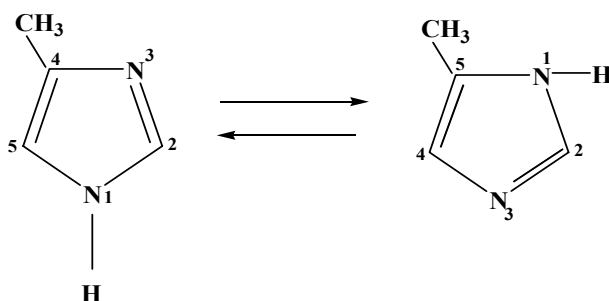
В молекулах этих соединений имеются разные атомы азота: пиридиновый (основный центр) и пиррольный (кислотный центр), т. е. эти соединения проявляют амфотерные свойства.



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



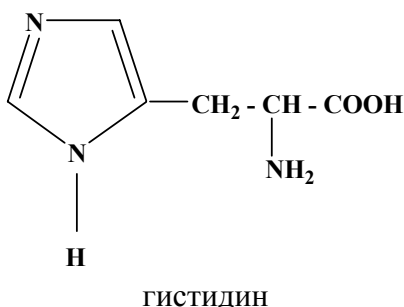
Следствием такой ассоциации является быстрый водородный обмен, который, в свою очередь, является причиной прототропной таутомерии у производных этих гетероциклов, а также у конденсированного пурина:



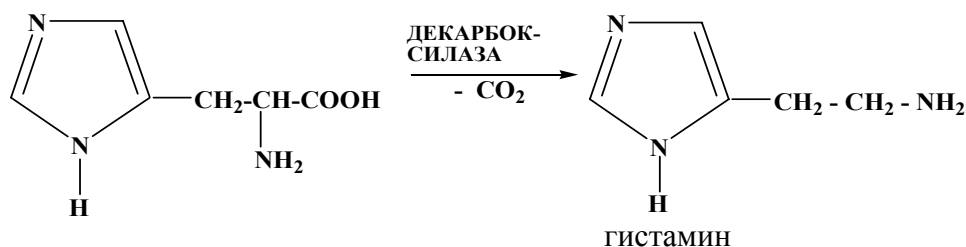
Переход водорода осуществляется очень быстро (10 раз в секунду).

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

Из биологически активных производных имидазола большое значение имеет α -аминокислот-гистидин:

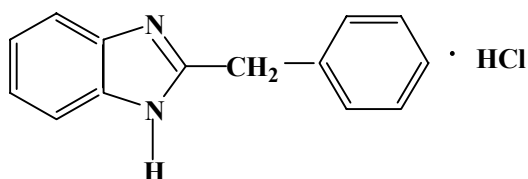


Гистидин при декарбоксилировании легко превращается в биогенный амин — гистамин.



Гистамин — гормоноподобное вещество, участвующее в регуляции жизненно-важных 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:

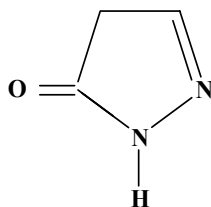


дибазол

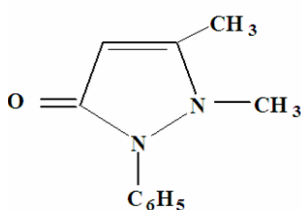
2-бензилбензимидазола гидрохлорид

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

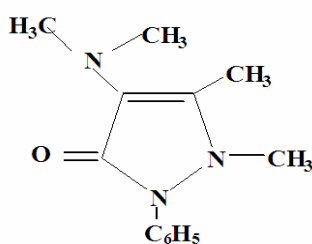
Особый интерес в получении данных препаратов имеет пиразолон-5, который лежит в основе целого ряда препаратов:



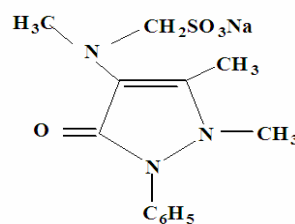
пиразолон-5



антипирин



амидопирин



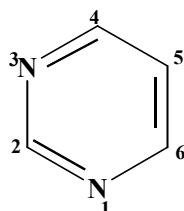
анальгин

Антипирин и амидопирин обладают больше выраженным жаропонижающим, а анальгин — обезболивающим действием.

12.5 Шестичленные гетероциклы с 2-мя атомами азота

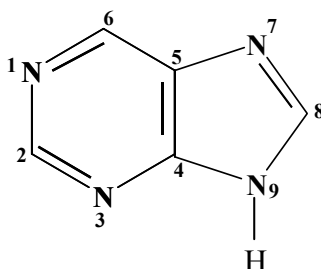
Шестичленные гетероциклы с 2-мя атомами азота в виде различных производных наиболее широко распространены в природе.

Основу таких гетероциклических соединений составляет пиримидин:



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.

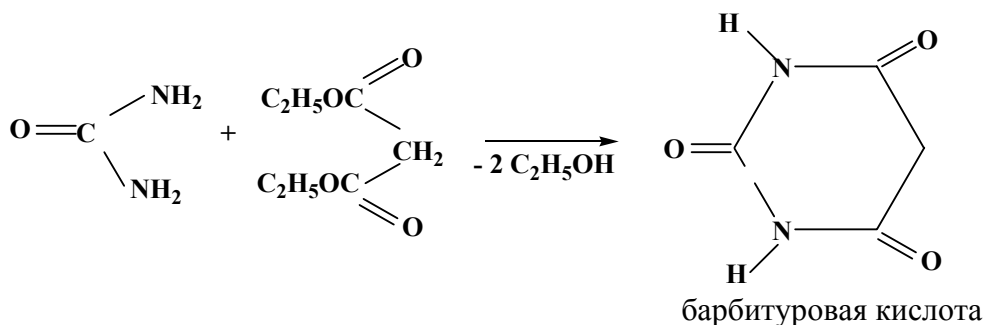


пурин

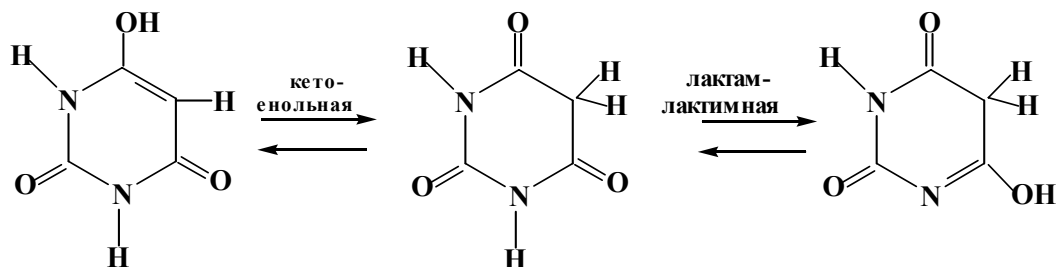
Среди производных пиримидина и пурина, имеющих биологическое значение и применяемых в медицине, наиболее важными являются аминокислоты и гидроксипроизводные.

Гидроксипроизводные пиримидина

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



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



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

Общая формула барбитуратов представлена на рисунке 64:

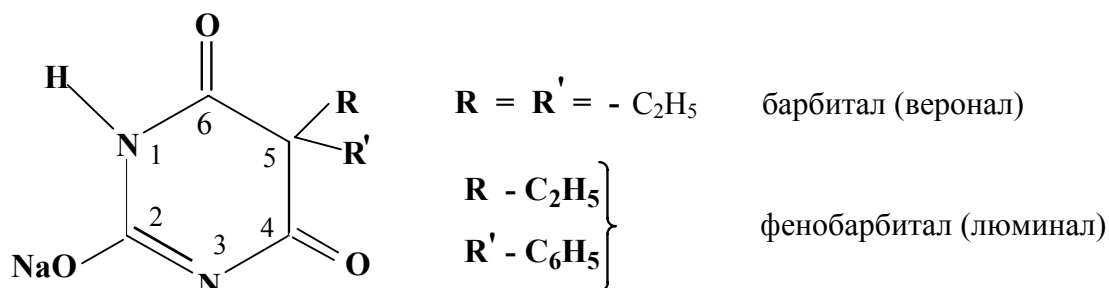
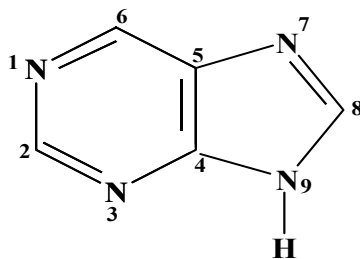


Рисунок 64 — Общая формула барбитуратов

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.

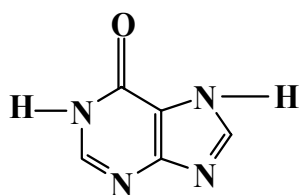
Гидроксипроизводные пурина



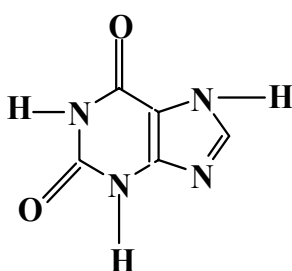
пурин

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

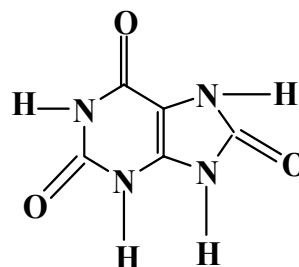
Из гидроксипроизводных наиболее важны:



гипоксантин
6-оксопурин
6-гидроксипурин

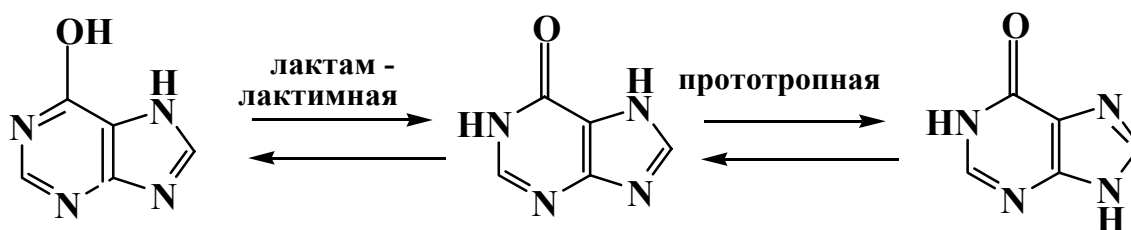


ксантин
2,6-диоксопурин
2,6-дигидроксипурин



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, т. к. 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 представлена на рисунке 65:

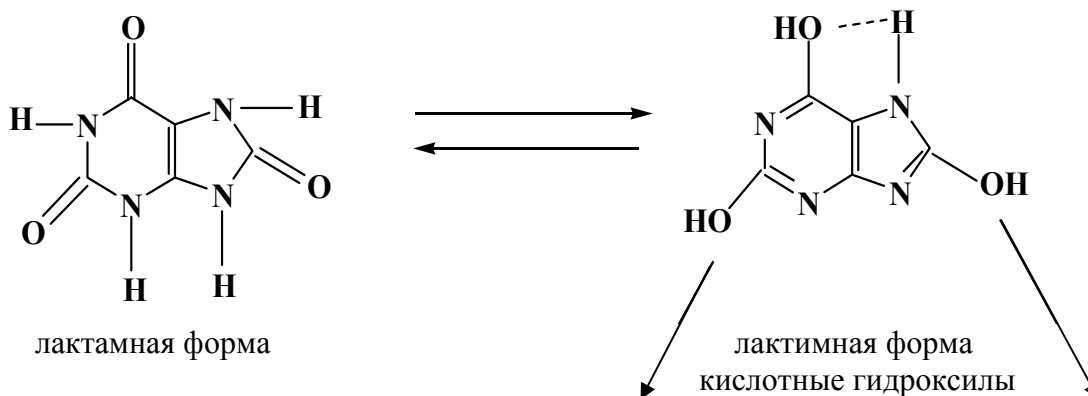


Рисунок 65 — Лактам-лактимная таутомерия мочевой кислоты

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

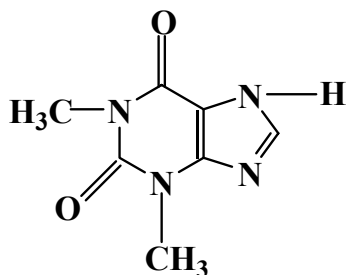
Соли мочевой кислоты называют уратами, при нарушениях обмена могут откладываться в суставах и в виде почечных камней.

12.6 Понятие об алкалоидах

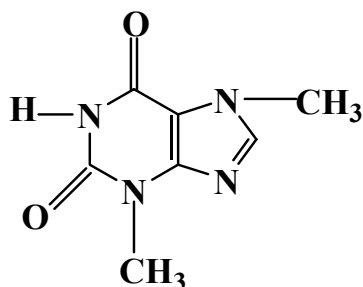
Алкалоиды — гетероциклические азотсодержащие соединения растительного происхождения, для которых характерна высокая физиологическая активность.

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.

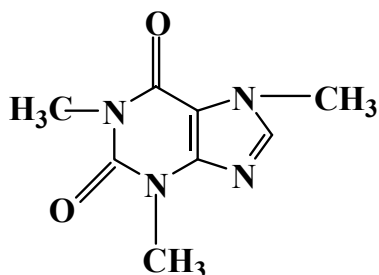
Метилированные ксантины (пуриновые алкалоиды) представлены на рисунке 66:



Теofilлин
1,3-диметилксантин



Теобромин
3,7-диметилксантин



Кофеин
1,3,7-триметилксантин

Рисунок 66 — Метилированные ксантины (пуриновые алкалоиды)

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 на ЦНС.

ГЛАВА 13

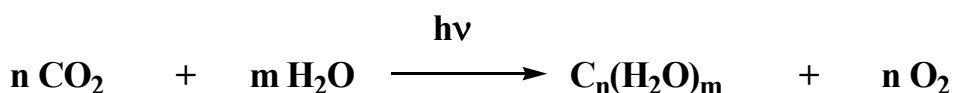
УГЛЕВОДЫ. МОНОСАХАРИДЫ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА

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 ≈ 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 кислоты).

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. Стереизомерия

По способности к гидролизу углеводы делят на:

- моносахариды — простые сахара, не подвергающиеся гидролизу;
- олигосахариды — углеводы, гидролизующиеся с образованием не-большого 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 (гиалуровая кислота).

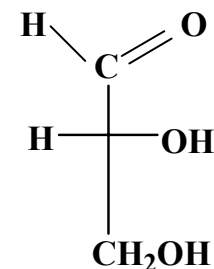
В зависимости от функциональной группы различают альдозы (содержат альдегидную группу и кетозы (содержат оксо-(кето-)группу).

В зависимости от числа углеродных атомов, моносахариды подразделяют на:

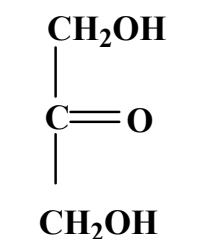
- 3C — триозы;
- 4C — тетрозы;
- 5C — пентозы;
- 6C — гексозы;
- 7C — гептозы.

В природе наиболее широко распространены пентозы и гексозы.

Простейшие представители моносахарид:



глицериновый
альдегид



диоксиацетон

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

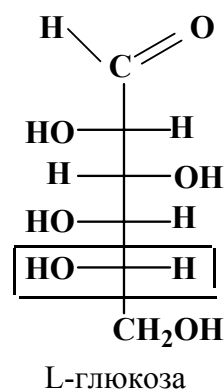
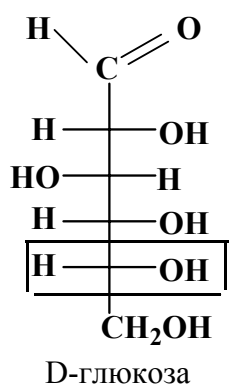
Пяти- и шестичленные цепи имеют клешневидную конфигурацию и вследствие этого возможно сближение в пространстве 2-х функциональ-

ных групп — альдегидной или кетогруппы с гидроксильной и по типу реакции A_N образуется циклический полуацеталь.

В циклической форме возникает дополнительный центр хиральности, т. е. асимметрическим становится карбонильный атом углерода. Этот новый хиральный центр называют **аномерным**, а 2 стереоизомера — **α - и β -аномерами**, **ОН** — называют **гликозидным гидроксилом**.

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

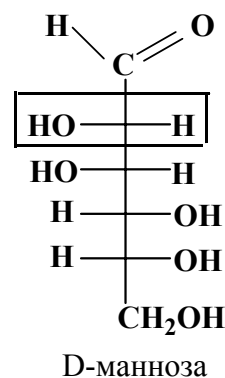
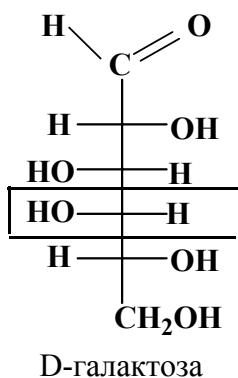
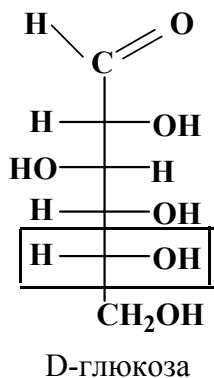
Относительная конфигурация моносахаридов, т. е. принадлежность к D-и L-стереохимическим рядам определяется путем сравнения конфигурации хирального атома углерода, наиболее удаленного от альдегидной или кетогруппы с конфигурацией хирального атома углерода глицеринового альдегида — конфигурационного стандарта:



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

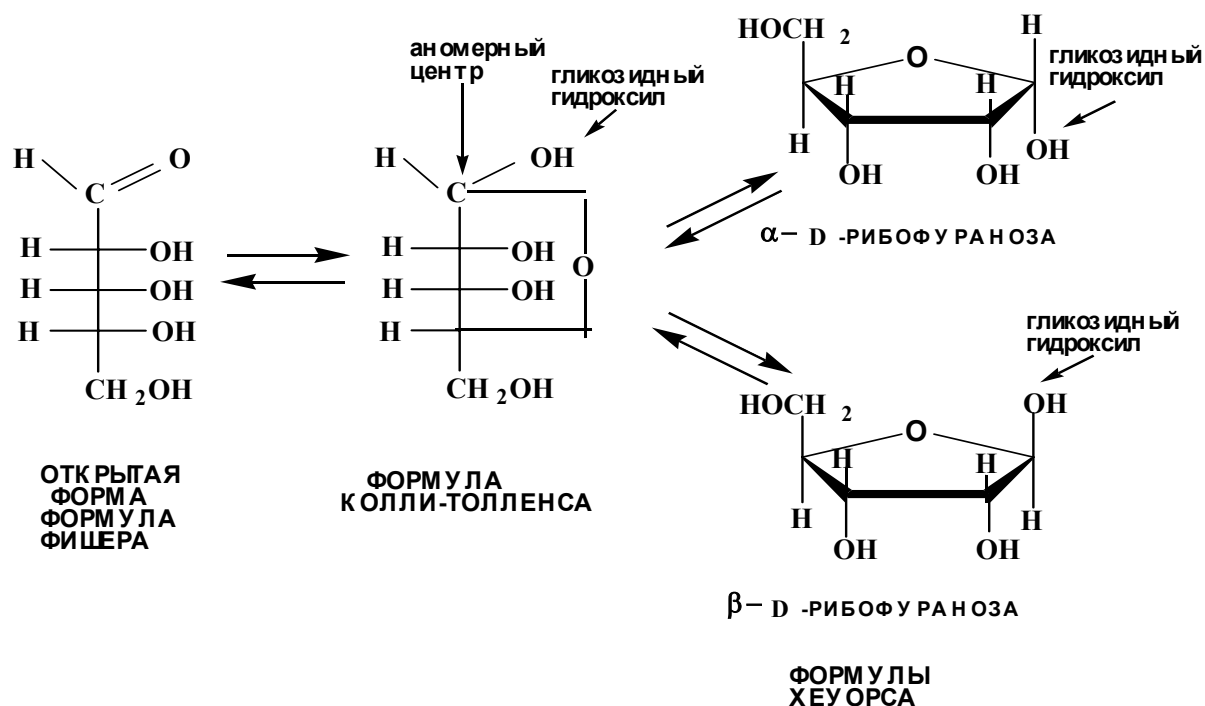
Подавляющее большинство природных моносахаридов относится к D-ряду, но могут быть и моносахариды L-ряда (L-арабиноза).

Эпимеры — диастереомеры, различающиеся конфигурацией только одного хирального атома.

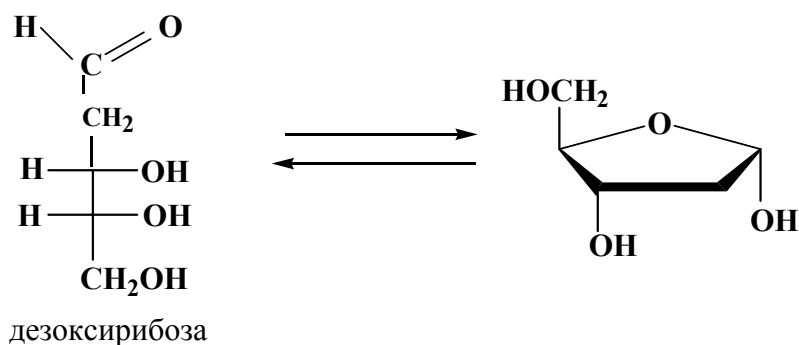


13.3 Пентозы. Гексозы

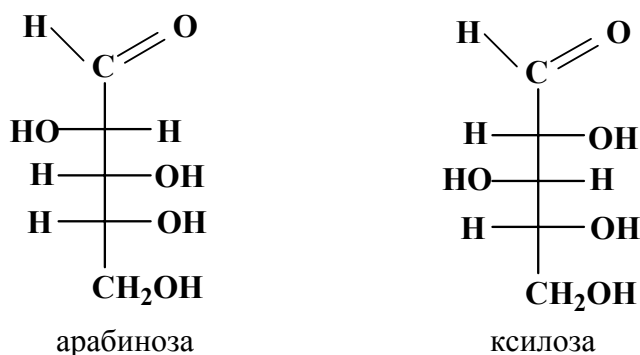
Важнейшим представителем пентоз является рибоза:



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

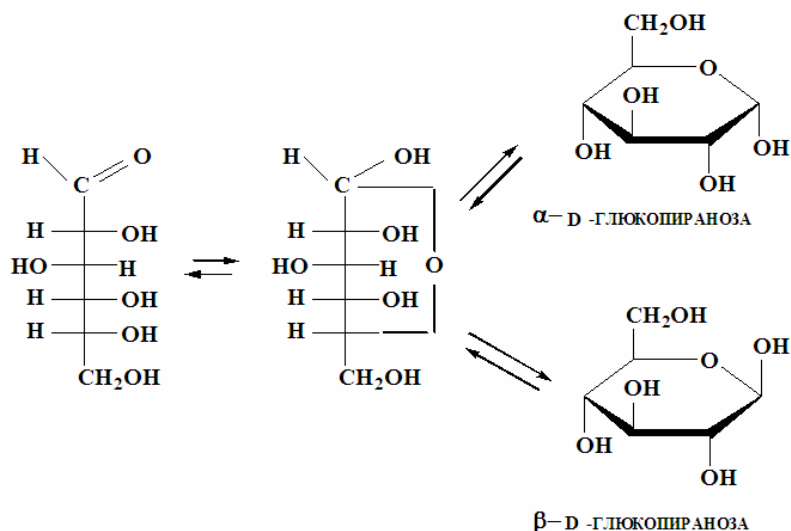


Дезоксирибоза входит в состав нуклеиновых кислот:

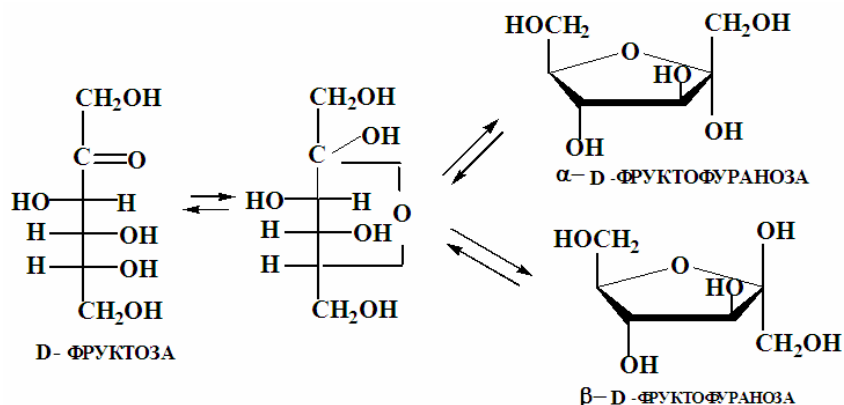


Арабиноза широко распространена в гемицеллюлозах и пектиновых веществах. Ксилоза — древесный сахар. Восстановленный спирт — ксилит применяют больные сахарным диабетом.

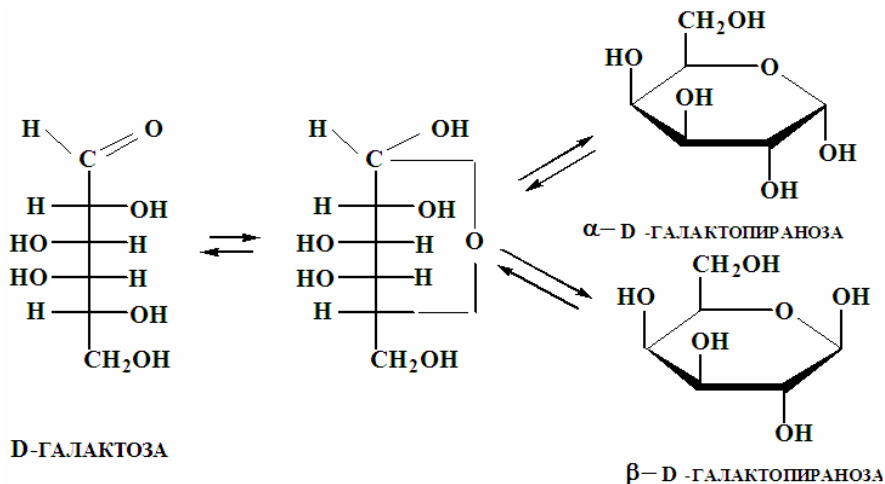
Самым распространенным моносахаридом является гексоза — глюкоза.



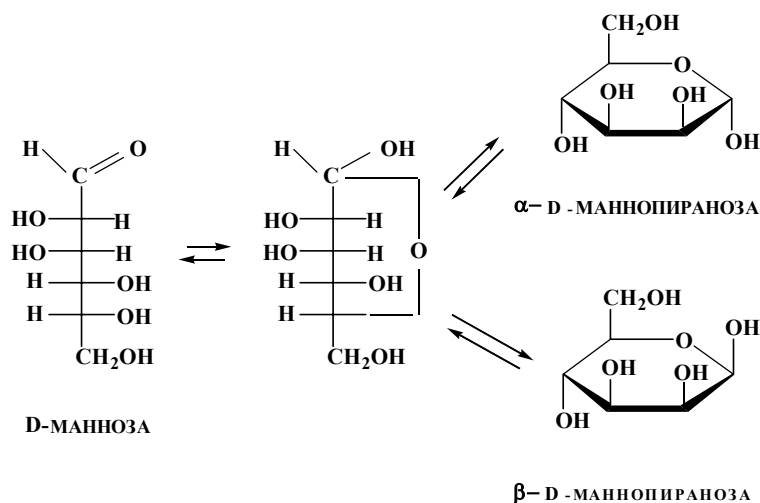
Глюкоза (виноградный сахар) содержится во всех фруктах, ягодах, меде. В крови человека содержание глюкозы составляет 0,08–0,12 %. Глюкоза входит в состав сахарозы, крахмала, гликогена, целлюлозы и т. д.



Фруктоза — плодовый 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 дисахаридов — лактозы и мелибиозы, входит в состав цереброзидов и ганглиозидов.



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-оксотаутомерия

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 (рисунок 67).

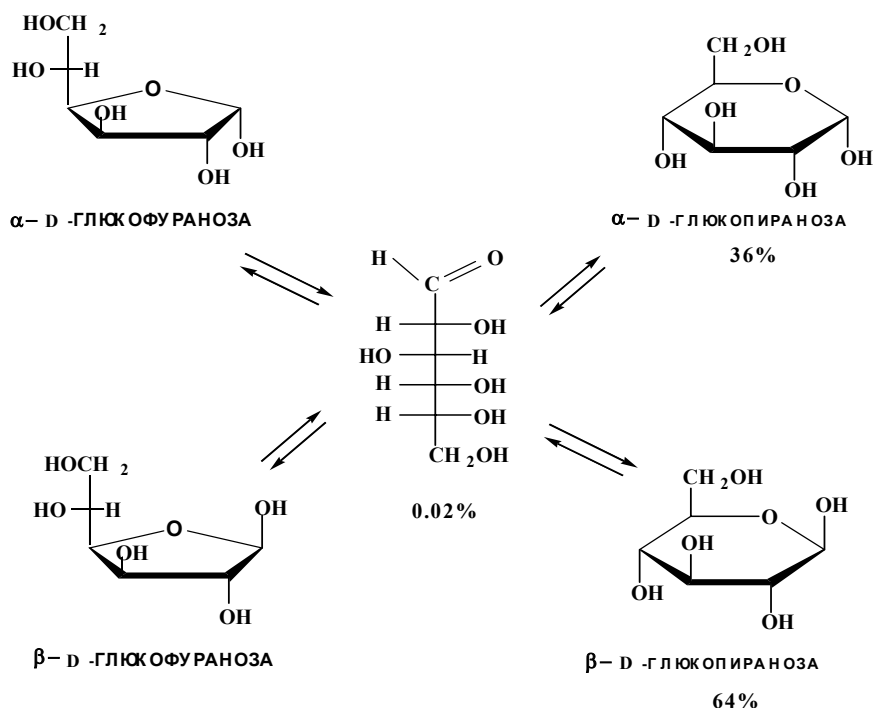


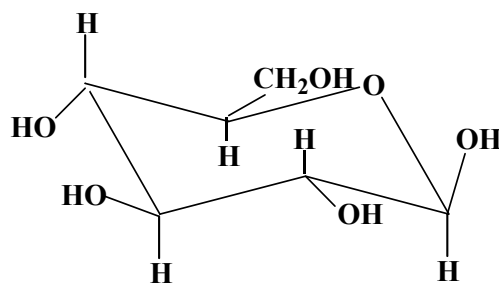
Рисунок 67 — Таутомерные формы глюкозы

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 расхождения одной формы, она вновь образуется, потому что таутомеры легко переходят один в другой.

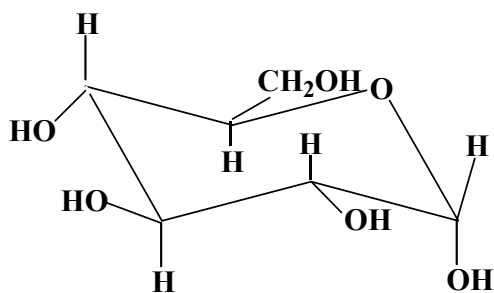
Конформации. Для пиранозной формы наиболее предпочтительна конформация кресла. Конформационное строение D-глюкопиранозы проливает свет на уникальность β -D-глюкопиранозы: единственный моносахарид с полным экваториальным расположением заместителей:



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

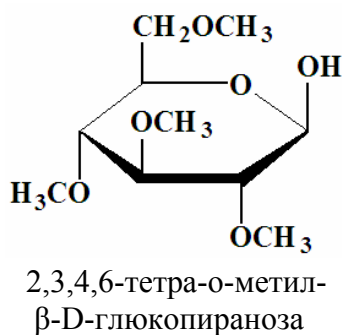
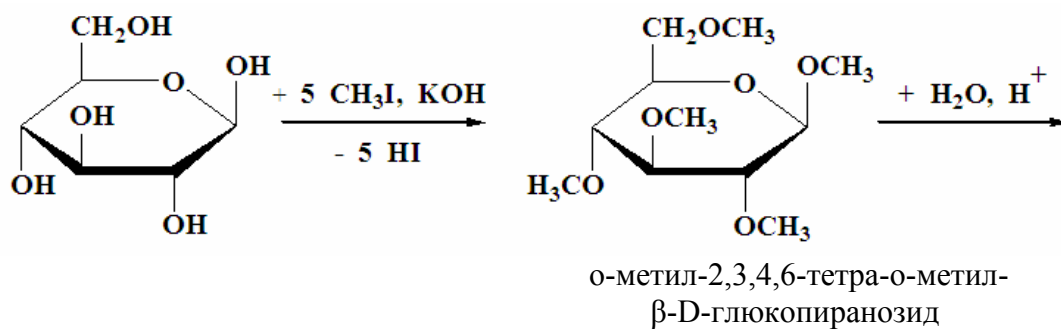
13.5 Химические свойства моносахаридов

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

I. Реакции, обусловленные спиртовыми группами.

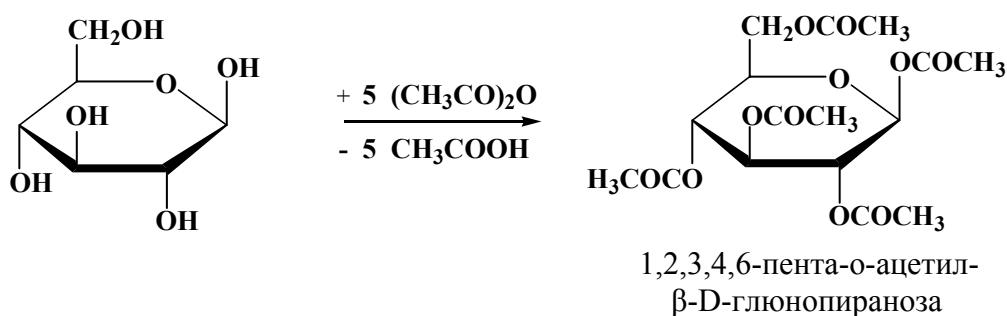
1. Образование простых эфиров.

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

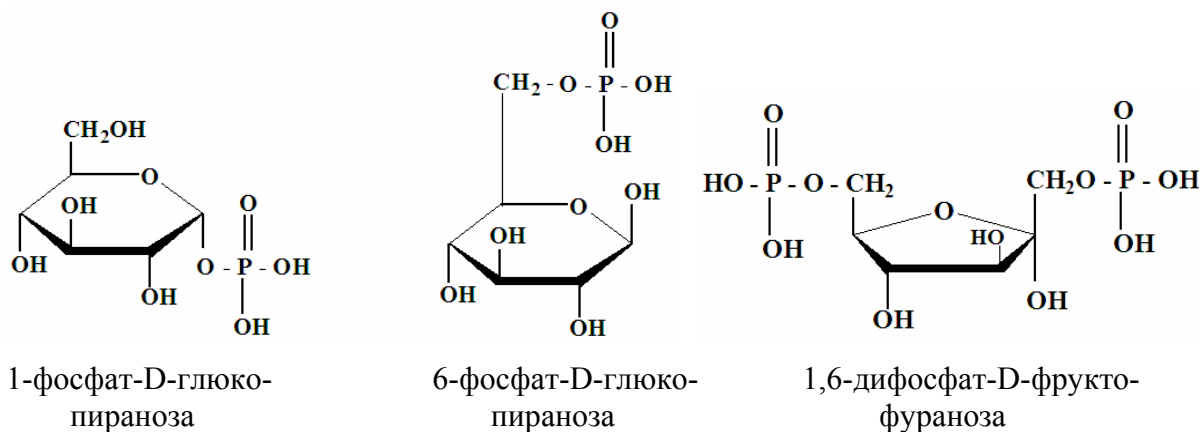


2. Образование сложных эфиров.

Сложные эфиры легко образуются при ацилировании ангидридами кислот:

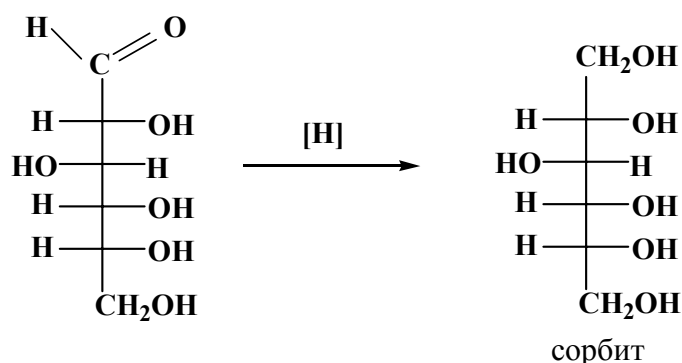


Из сложноэфирных производных наибольшее значение имеют эфиры фосфорной кислоты (фосфаты), они содержатся во всех растительных и животных организмах, наибольшее значение имеют 6-фосфат, 1-фосфат глюкозы и 1,6-дифосфат фруктозы:



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

1. Восстановление приводит к образованию многоатомных спиртов:

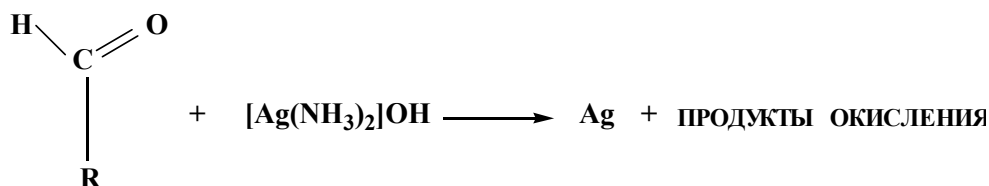


При восстановлении ксилозы образуется ксилит, галактозы — дульцит, маннозы — маннит, рибозы — рибит.

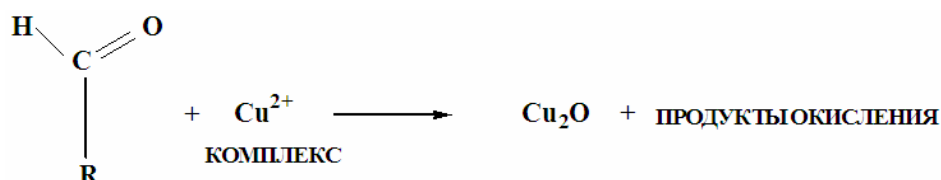
2. Реакции окисления.

1) окисление в щелочной среде:

а) окисление реактивом Толленса (реакция серебряного зеркала):

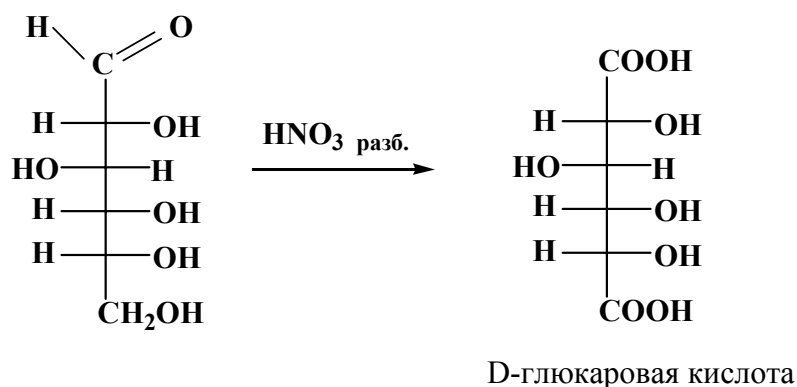


б) окисление реактивом Фелинга (тарtratный комплекс с Cu^{2+}), реактивом Бенедикта (цитратный комплекс с Cu^{2+}):

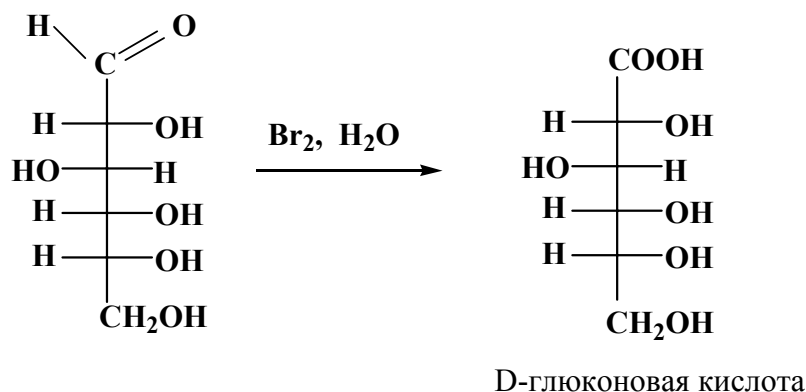


Сахара, которые дают положительные реакции окисления в щелочной среде, называются восстанавливающими.

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

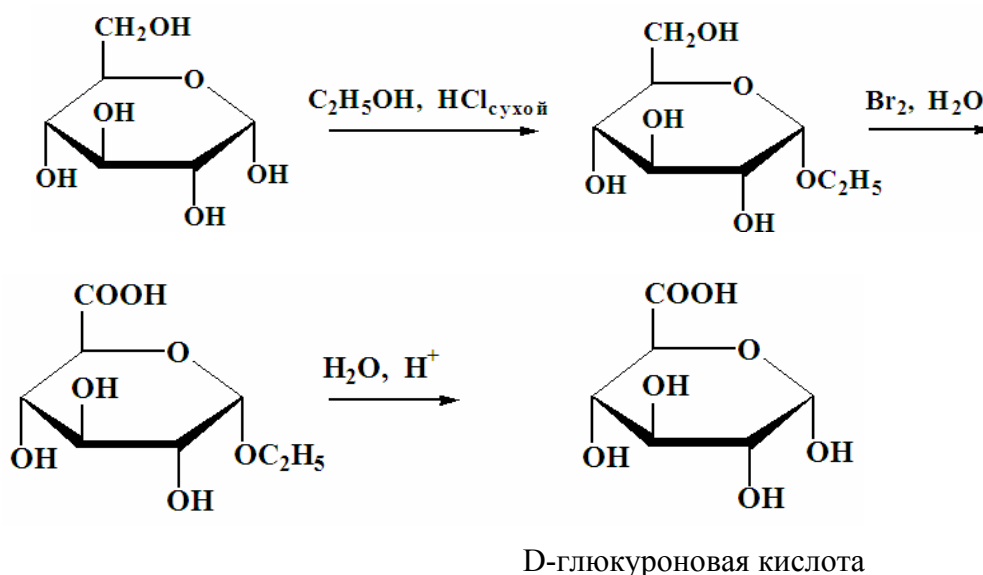


Мягкие окислители окисляют только альдегидную группу, не затрагивая первичную спиртовую:



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

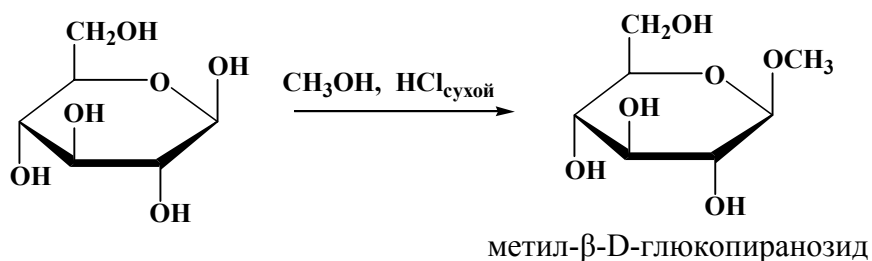
При окислении только первичной спиртовой группы получают гликуроновые кислоты. Предварительно необходимо «защитить» гликозидный гидроксил.



D-глюкуроновая кислота входит в состав гетерополисахаридов.

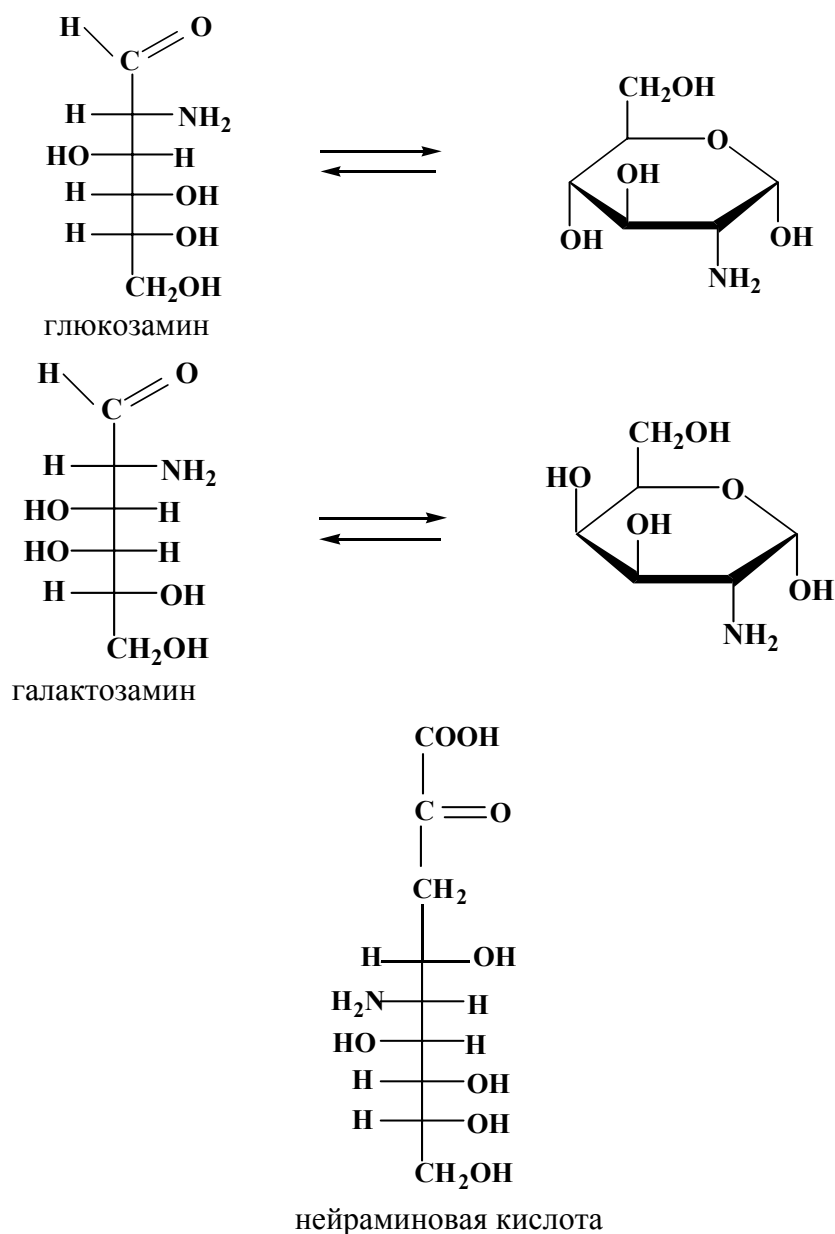
3. Специфические свойства гликозидного гидроксила. О-гликозиды.

Гликозидный гидроксил может легко взаимодействовать со спиртами, образуя полный ацеталь, который называют О-гликозидом:



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

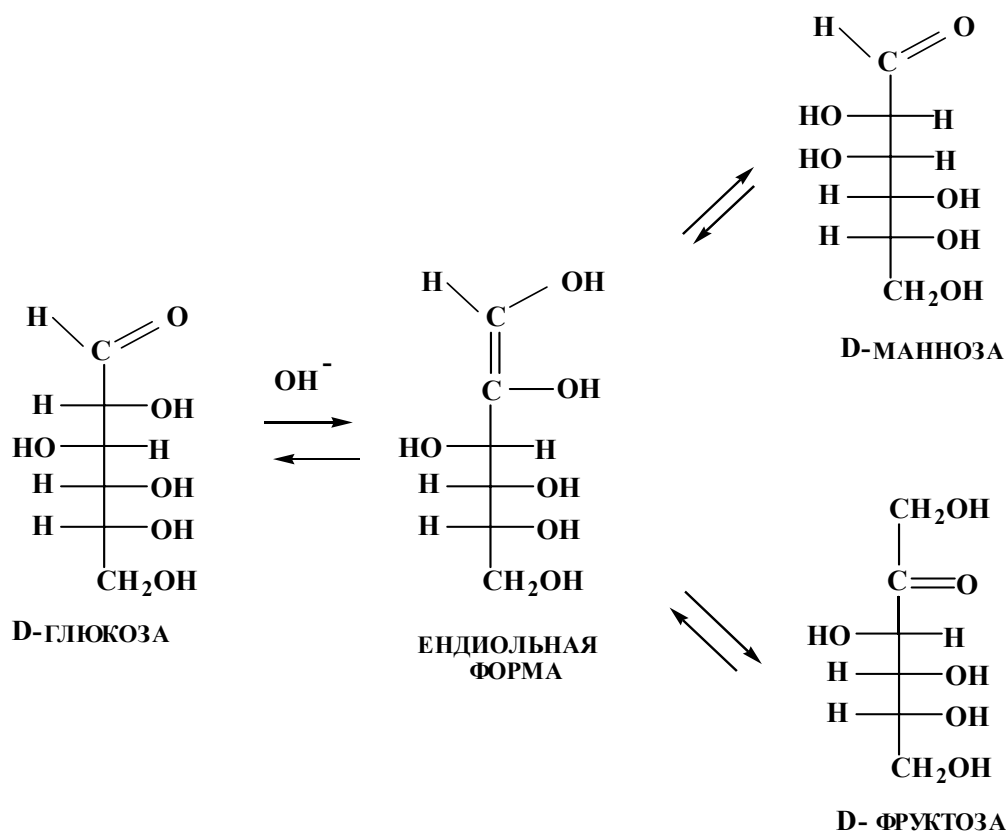
Большой интерес представляют аминопроизводные, аminosахара, они входят в состав мукополисахаридов в организме человека и животных. Важнейшие из них — глюкозамин, галактозамин и нейраминовая кислота.



Производные нейраминовой кислоты — сиаловые кислоты содержатся в спинно-мозговой 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.

ГЛАВА 14 ДИСАХАРИДЫ И ПОЛИСАХАРИДЫ

14.1 Восстанавливающие дисахариды

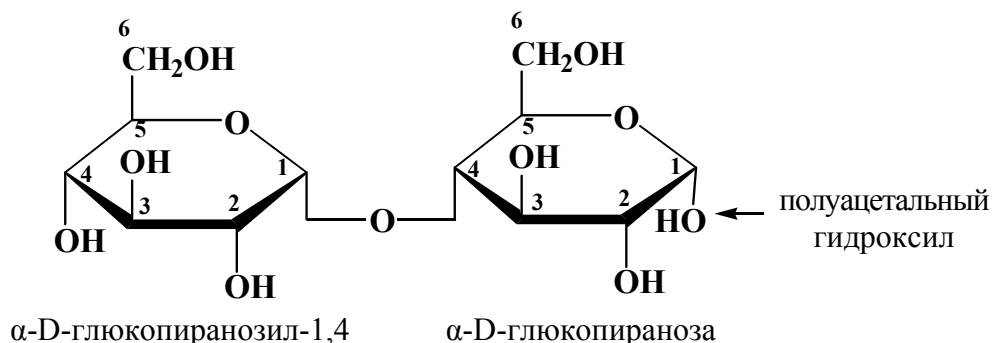
Дисахариды (биозы) состоят из 2-х моносахаридных звеньев, одинаковой или разной природы, соединенных гликозидной связью. Основные дисахариды, которые существуют в природе — мальтоза, лактоза, целлобиоза, сахароза имеют молекулярную формулу $C_{12}H_{22}O_{11}$.

В образовании гликозидной связи в дисахаридах участвуют 2 -ОН группы: полуацетальный гидроксил одного моносахарида (обязательно) и любая -ОН группа 2-го моносахарида. Если вторым гидроксилом является спиртовый, 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 (рисунок 68):



В образовании гликозидной (1,4) связи участвуют С-1 — одной молекулы глюкозы (полуацетальный) или С-4 — 2-й 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 (рисунок 69):

Цикло-оксо-таутомерия

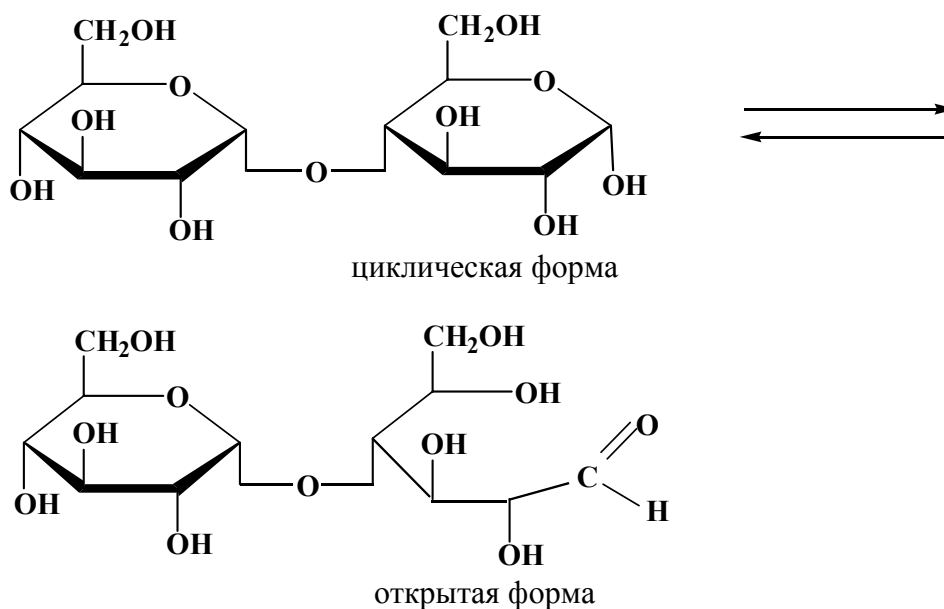


Рисунок 69 — Цикло-оксо-таутомерия

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 (β -лактоза), связанных β -1,4-гликозидной связью (рисунок 70):

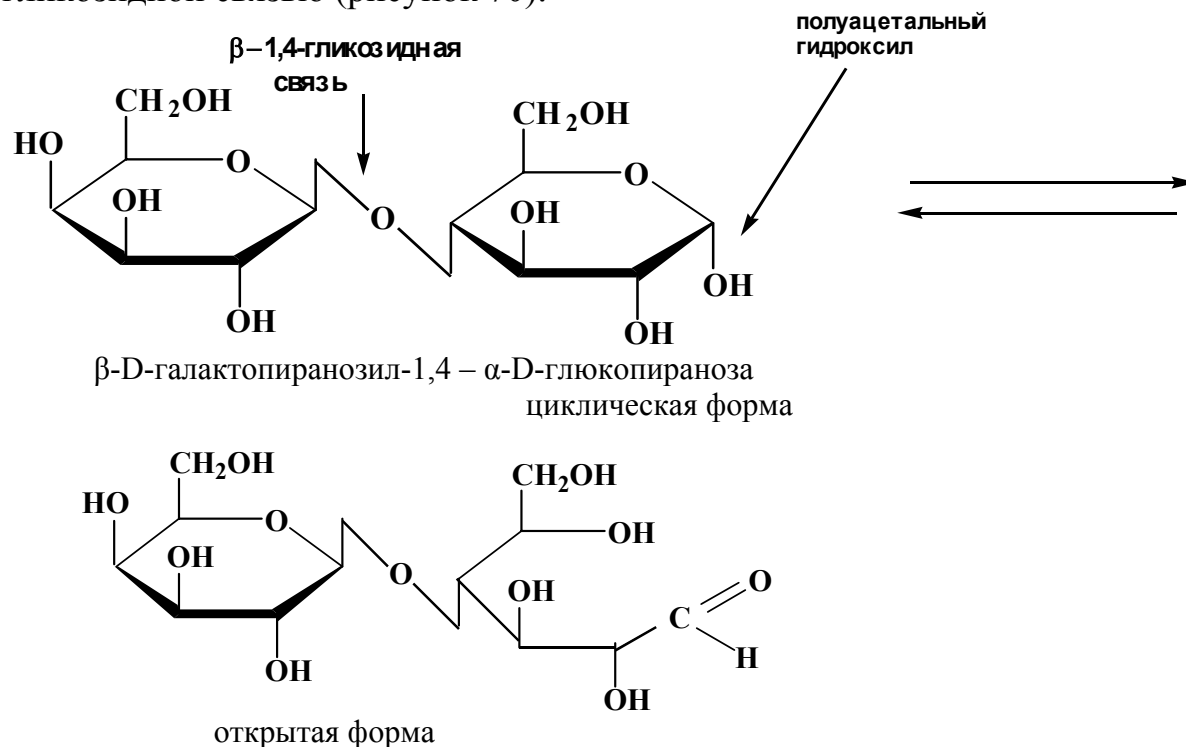
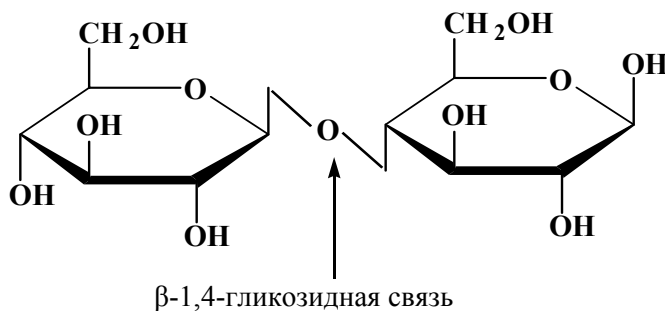


Рисунок 70 — Лактоза

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 лактогенных бактерий.

Целлобиоза — состоит из 2-х молекул β -D-глюкопираноз, связанных β -1,4-гликозидной связью.



β -D-глюкопиранозил-1, 4 – β -D-глюкопираноза

Рисунок 71 — Целлобиоза

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 2 полуацетальных гидроксильных группы обоих моносахаридов. Сахароза — самое распространенное низкомолекулярное кристаллическое вещество.

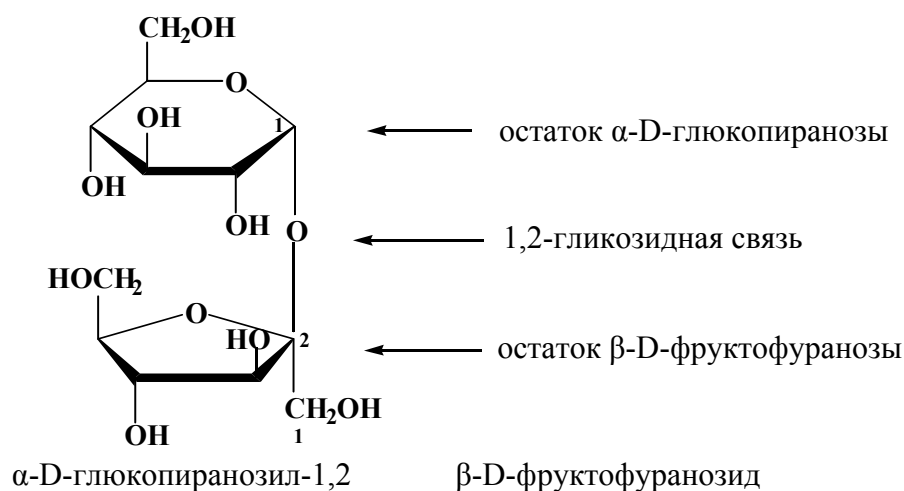


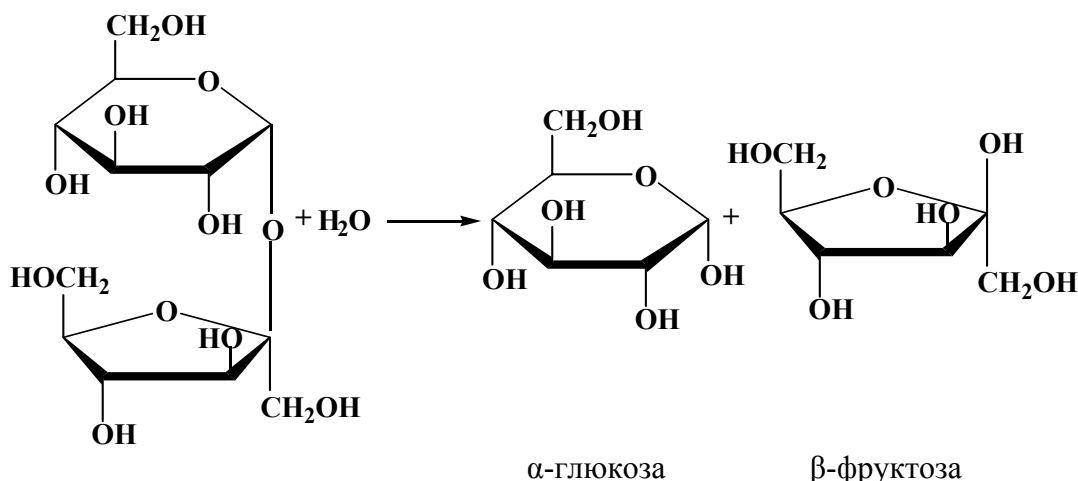
Рисунок 72 — Сахароза

В сахарозе и подобно построенных олигосахаридах нет свободных полуацетальных гидроксильных групп, поэтому сахароза не имеет 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 и т. д. 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, т. к. 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 ($-\text{OH}$) 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.

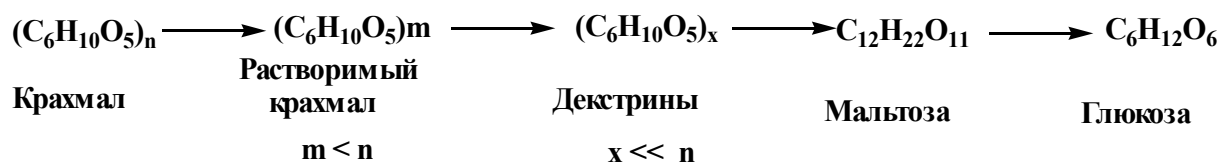
Полисахариды имеют высокую молекулярную массу. Для них характерен высокий уровень организации молекул и характерна *первичная структура* — определенная последовательность мономерных остатков,

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.

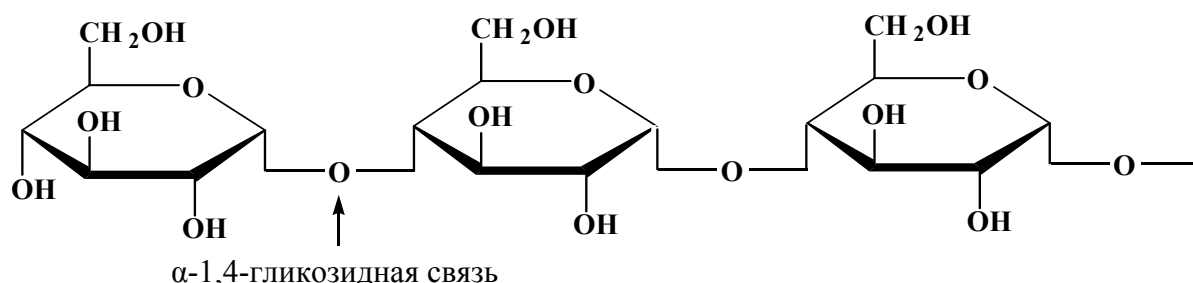
Крахмал — относится к запасным полисахаридам. Общая формула $(C_6H_{10}O_5)_n$ — основной запасной полисахарид растений. Образуется в растениях в процессе фотосинтеза, «запасается» в клубнях, корнях, зернах злаковых культур. Крахмал откладывается в клетке в виде зерен. Крахмал — белое аморфное вещество.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

Качественной реакцией на крахмал является реакция с йодом — синефиолетовое окрашивание, исчезающее при нагревании. При нагревании в кислой среде протекает поэтапный гидролиз крахмала.



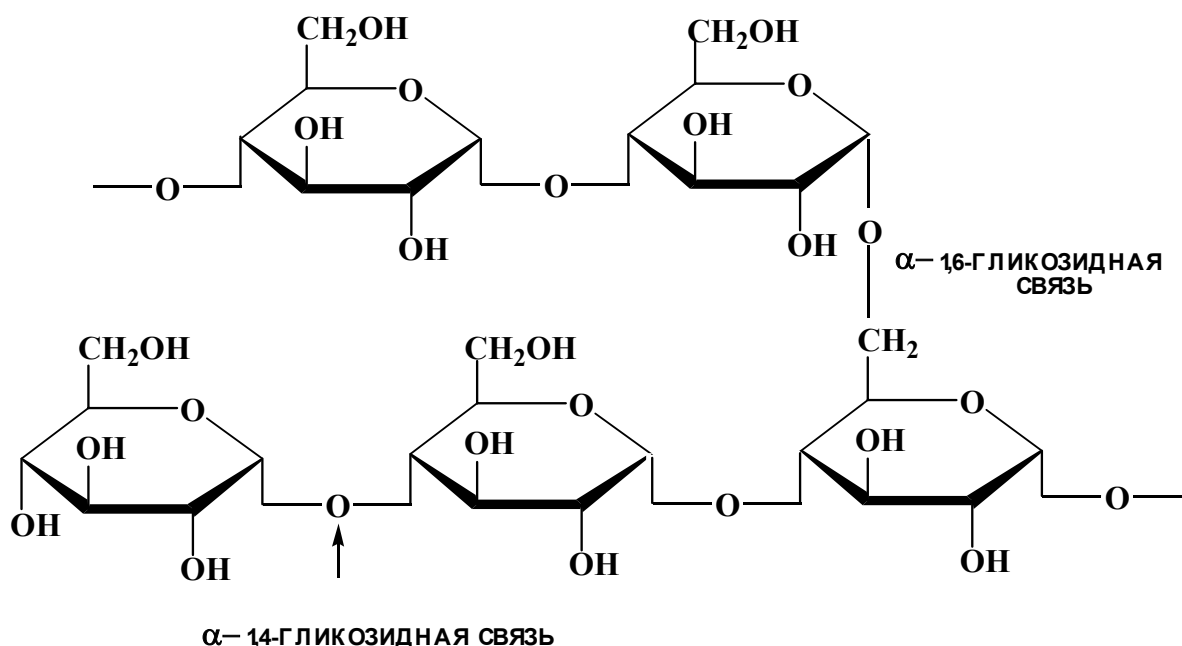
Крахмал представляет собой смесь двух гомополисахаридов: *амилоза* (10–20 %) и *амилопектин* (80–90 %).

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 крахмала 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 (≈ 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.

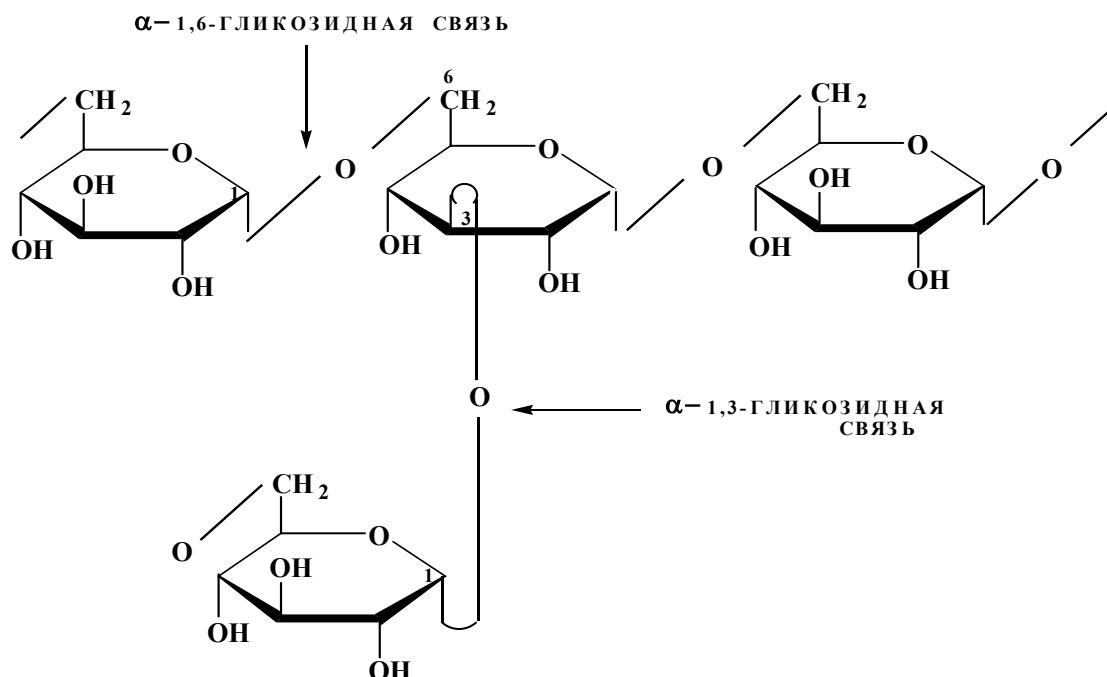
По строению гликоген подобен амилопектину, но имеет более разветвленное строение. В гликогене между точками разветвления содержится 10–12 глюкозных звеньев, иногда их может быть 6. Компактная и сильно разветвленная структура гликогена способствует выполнению *энергетической* функции, т.к. только при 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 гидролизуетея количественно с образованием глюкозы, которую можно определить любым количественным методом. Эта реакция гидролиза применяется при анализе тканей на содержание гликогена.

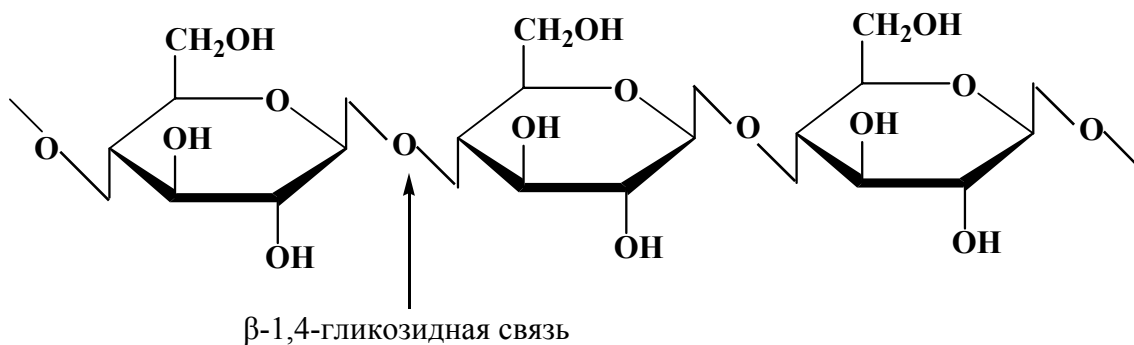
Декстраны — полисахариды бактериального происхождения, построены из α -D-глюкопиранозных остатков, соединенных, преимущественно, 1,6-гликозидными связями в основной цепи, а в местах разветвле-

ния 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., применяется при изготовлении сефадексов для гельфильтрации. Частично гидролизованный декстран с молекулярной массой ≈ 50 – 100 тыс. используют 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.



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, содержит от 2,5–12 тыс. 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

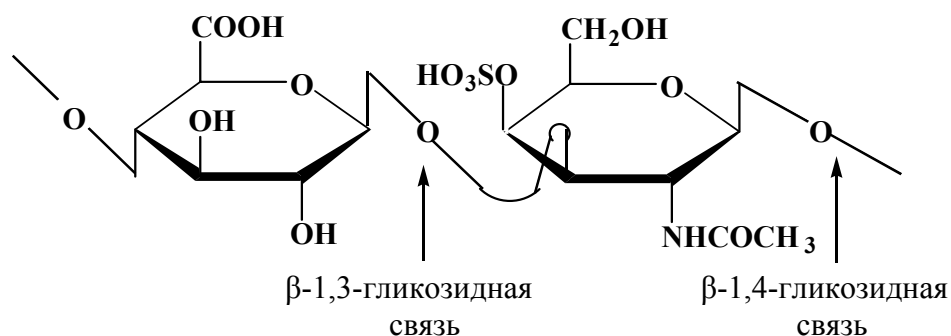
В животных организмах важную роль играют гетерополисахариды, состоящие из различных моносахаридных звеньев. Чаще всего они состоят из повторяющихся дисахаридных блоков (реже бывают 3–4-звенные блоки, например, в полисахаридах бактерий).

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

Полисахариды соединительной ткани также называют кислые мукополисахариды.

Хондроитинсульфат — содержится в коже, хрящах, сухожилиях.

Хондроитинсульфаты состоят из дисахаридных блоков, связанных β -1,4-гликозидными связями. В блоке один моносахарид — D-глюкуроновая кислота, 2-й — D-галактозамин, связаны между собой β -1,3-гликозидными связями.



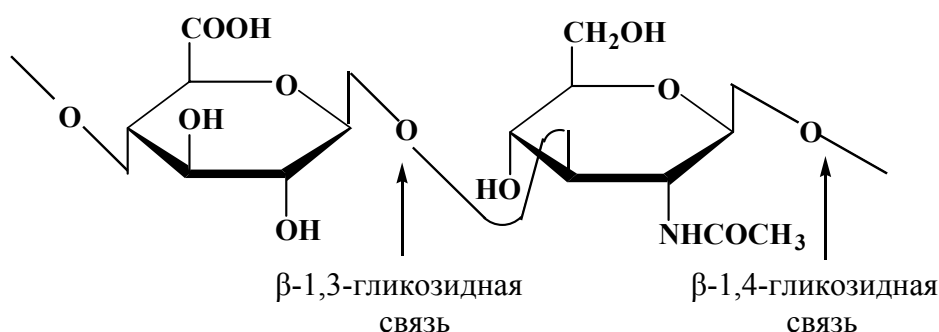
Хондроитинсульфаты в свободном виде в организме не встречаются, обычно связаны с белками в виде *протеогликанов*.

Гиалуроновая кислота построена из дисахаридных звеньев, соединенных β -1,4-гликозидными связями. В дисахаридном звене — один остаток — D-глюкуроновая кислота, 2-й — 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 $\approx 10^6$, ее растворы обладают высокой вязкостью, что и обеспечивает непроницае-

мость соединительной ткани для болезнетворных бактерий. Гиалуроновая кислота регулирует распределение жизненно-важных веществ в тканях.

В соединительной ткани гиалуроновая кислота связана с белками.



Гепарин — в состав входят остатки D-глюкозаминов и D- или L-уроновые кислоты.

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

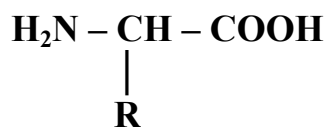
Гликопротеины представляют собой смешанные биополимеры, состоящие из молекул белка, к которым присоединены олигосахаридные цепи. Гликопротеины входят в состав всех органов и тканей человека и животных, содержатся в секреторных жидкостях и плазме крови.

ГЛАВА 15 АМИНОКИСЛОТЫ

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.

I. По структуре углеродной цепи (рисунок 73):

АМИНОКИСЛОТЫ

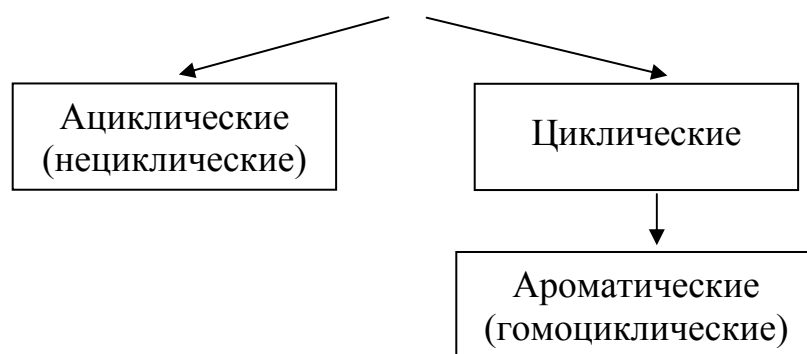


Рисунок 73 — Классификация аминокислот в зависимости от структуры

II. По кислотно-основным группам, наличию других функциональных групп и радикалов.

III. По числу амино- и карбоксильных групп аминокислоты разделяют на:

1. Моноаминокарбоновые (нейтральные) аминокислоты:

1) $\text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ аминоксусная кислота,
2-аминоэтановая кислота, глицин (ГЛИ)

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

2) $\text{CH}_3 - \underset{\text{NH}_2}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{COOH}$ α -аминопропионовая кислота,
2-аминопропановая кислота,
аланин (АЛА)

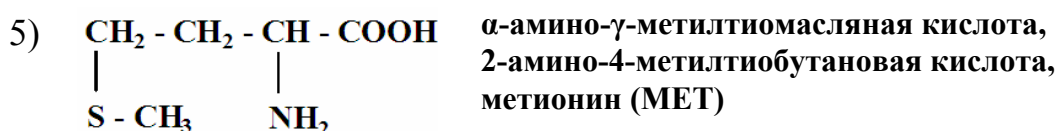
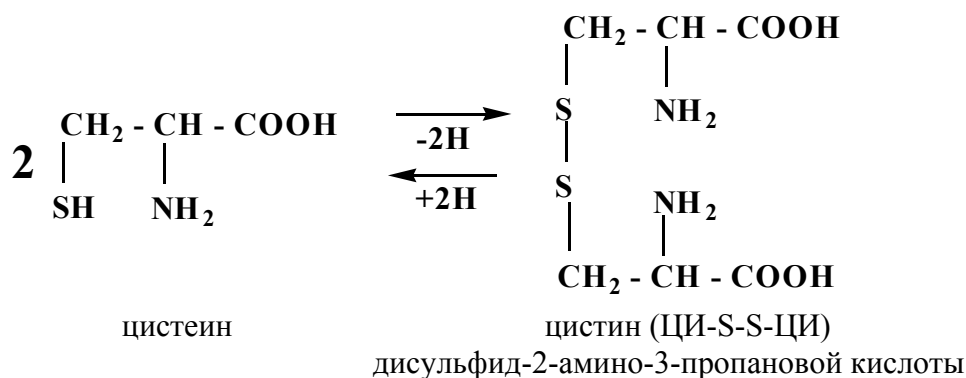
3) $\underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}_2}} - \underset{\text{NH}_2}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{COOH}$ α -амино- β -гидроксипропионовая кислота,
2-амино-3-гидроксипропановая кислота,
серин (СЕР)

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

4) $\underset{\text{SH}}{\underset{|}{\text{CH}_2}} - \underset{\text{NH}_2}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{COOH}$ α -амино- β -тиопропионовая кислота,
2-амино-3-меркаптопропановая кислота,
цистеин (ЦИС)

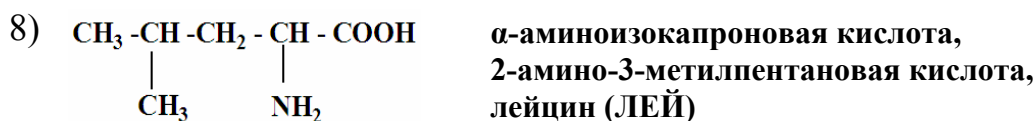
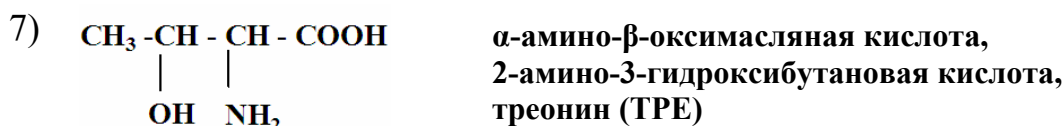
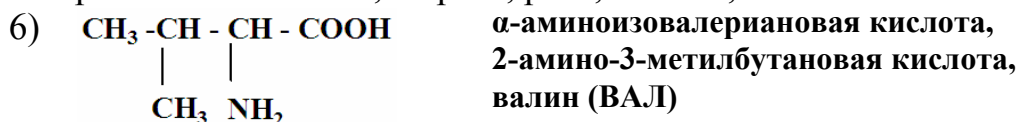
Цистеин участвует в обмене серы в организме, есть данные, подтверждающие, что изменение хрусталика глаза при катарактах, связаны с нарушением обмена цистеина. Цистеин играет важную биологическую роль, т. к. многие токсические вещества блокируют SH группу, включая радионуклиды.

Цистеин легко окисляется до цистина.

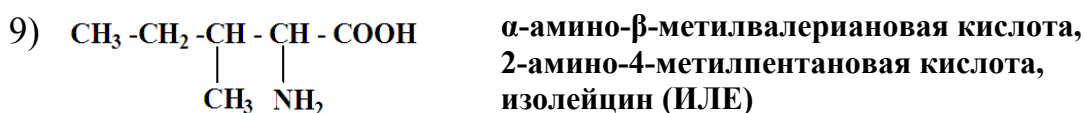


Метионин имеет метильную группу, благодаря которой способствует предупреждению ожирения печени, метионин участвует в синтезе гормонов, ферментов, за счет подвижной метильной группы способен удалять токсические вещества. Метионин используется в качестве лекарственного препарата для лечения и предупреждения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

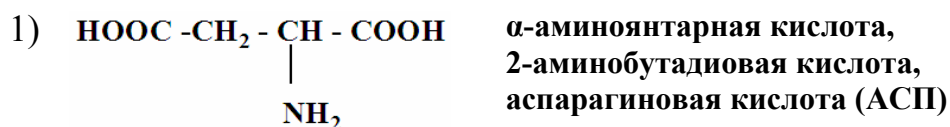
Метионин и цистеин относят к так называемым серусодержащим аминокислотам, их особенно много в белках, которые входят в состав роговых образований: волосы, шерсть, рога, копыта, ногти.



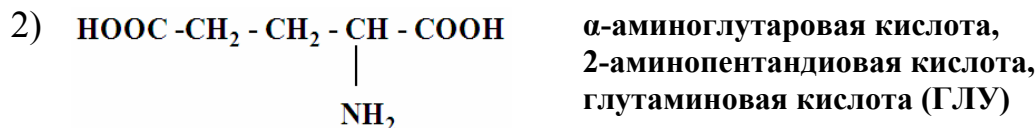
Лейцин в большом количестве содержится в гемоглобине, казеине, яичном альбумине.



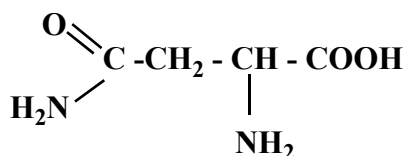
2) Моноаминодикарбоновые аминокислоты (кислые):



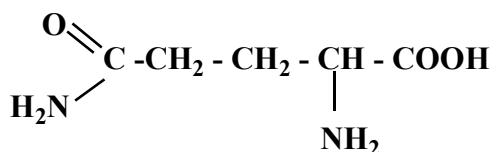
Аспарагиновая кислота принимает участие в реакциях переаминирования.



В биосинтезе белков принимают участие амиды аспарагиновой и глутаминовой кислот.

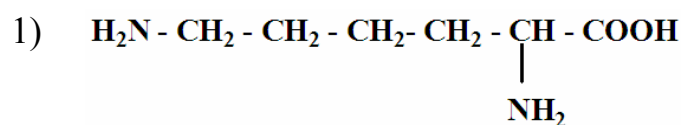


амид аспарагиновой кислоты (АСП)

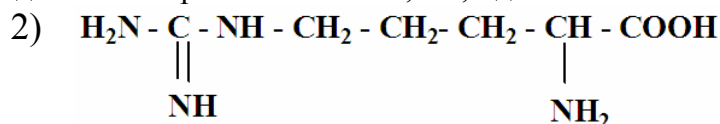


амид глутаминовой кислоты (ГЛН)

3. Диаминомоникарбоновые аминокислоты (основные):

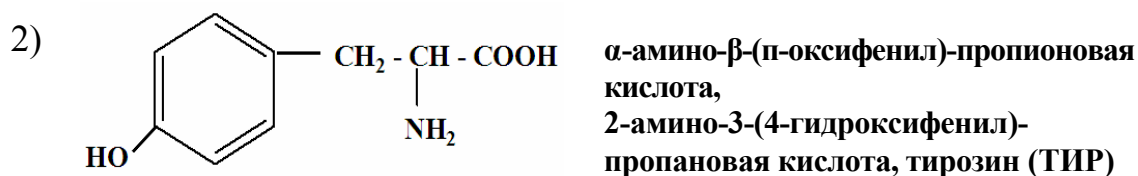
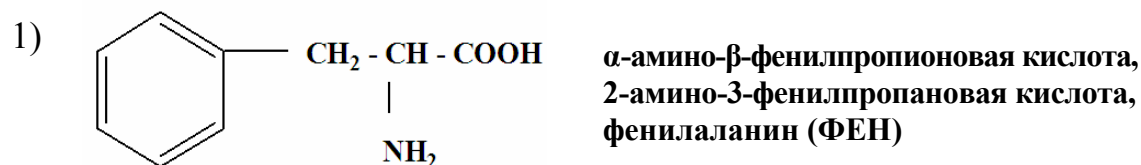


α,ϵ -диаминокапроновая кислота, 2,6-диаминогексановая кислота, лизин (ЛИЗ)

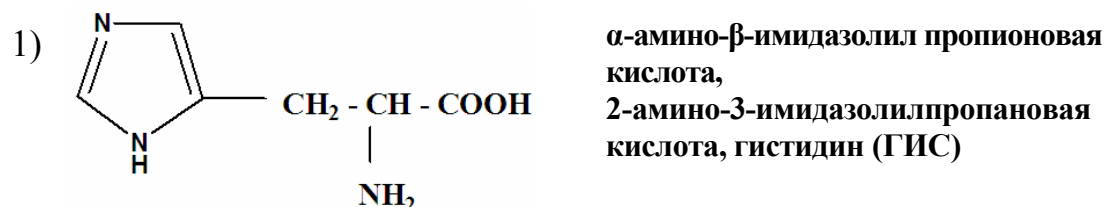


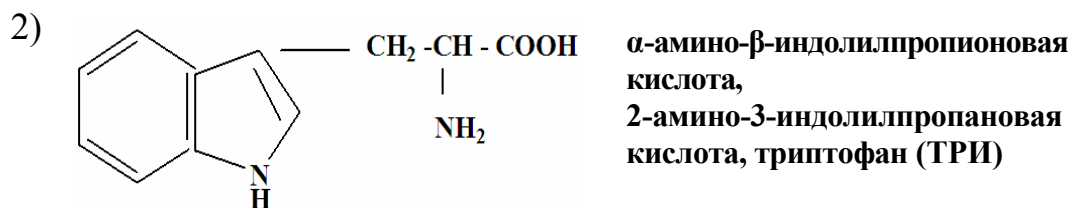
α -амино- Δ -гуанидилвалериановая кислота, 2-амино-5-гуанидилпентановая кислота, аргинин (АРГ)

4. Ароматические аминокислоты

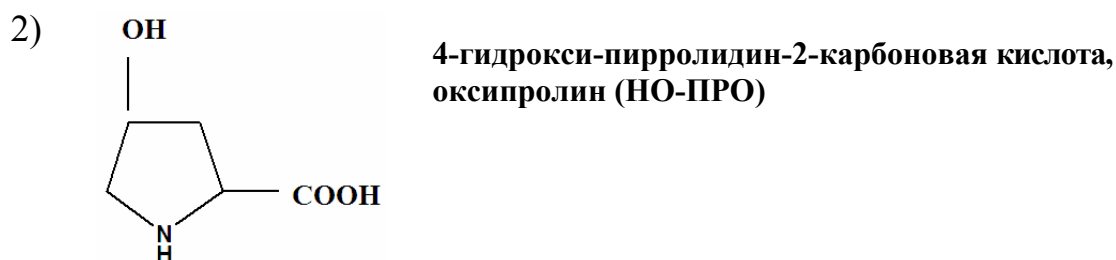
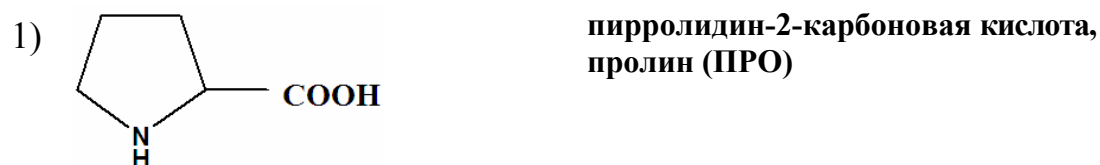


5. Гетероциклические аминокислоты:

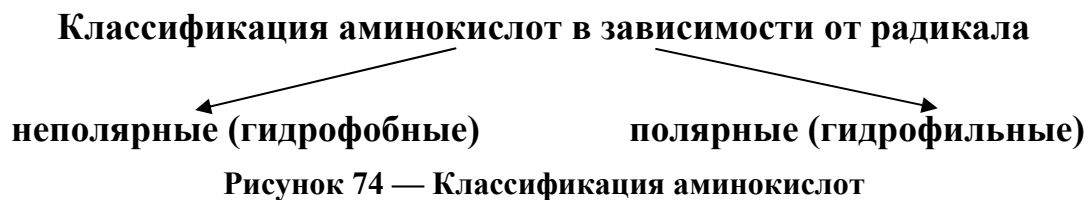




6. Иминокислоты:

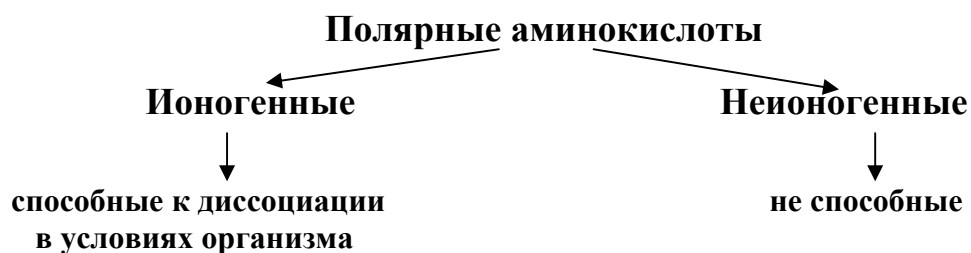


Классификация аминокислот в зависимости от радикала представлена на рисунке 74:



Неполярные аминокислоты — с алифатическими и ароматическими боковыми радикалами (**АЛА, ВАЛ, ЛЕЙ, ИЛЕ, МЕТ, ФЕН, ТРИ**).

Классификация полярных аминокислот представлена на рисунке 75:



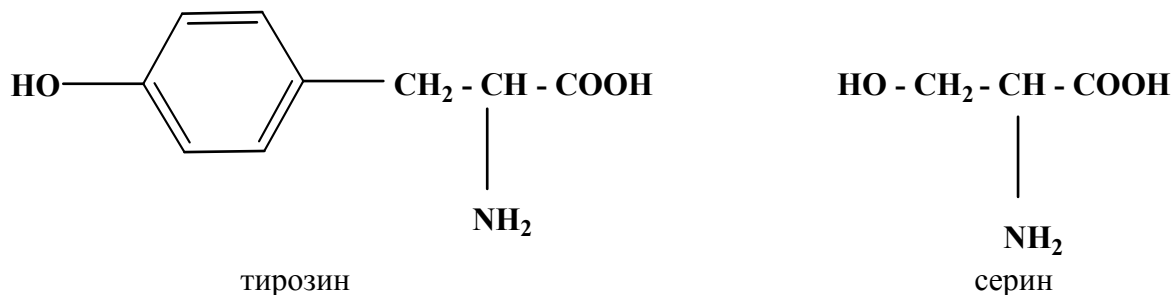


Рисунок 75 — Классификация полярных аминокислот

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

В виде анионов

АСП
ГЛУ
ТИР
ЦИС

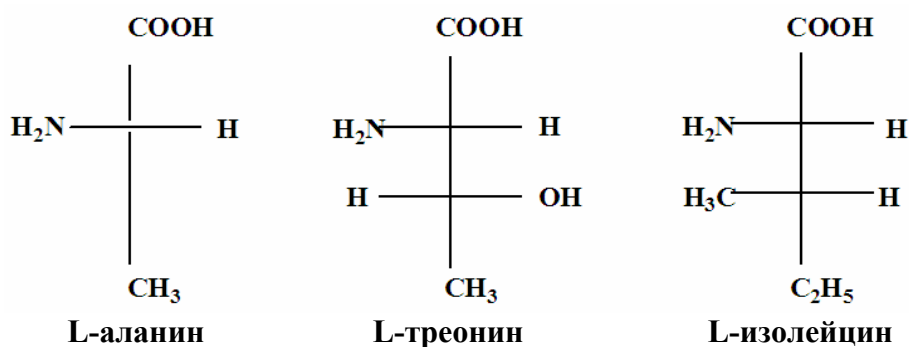
В виде катионов

ЛИЗ
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 аминокислоты D-ряда. D-аминокислоты животным организмом не усваиваются.

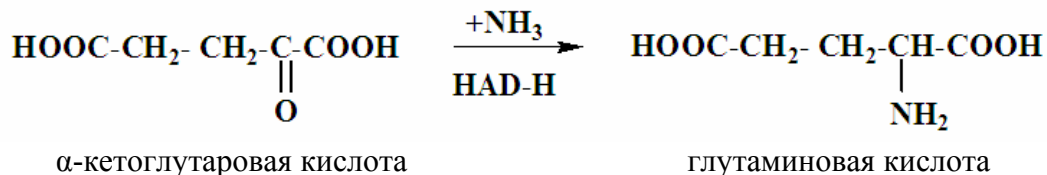


Три аминокислоты имеют 2 центра хиральности: треонин, изолейцин, 4-гидроксипролин.

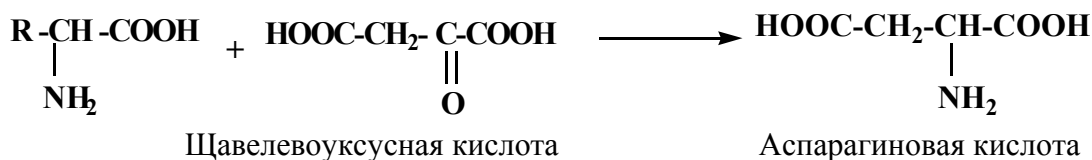
15.2 Биосинтетические пути образования аминокислот

Биосинтез α-аминокислот осуществляется из α-кетокислот — продуктов метаболизма углеводов. Возможны 2 пути превращения кетокислот в аминокислоты:

1. Восстановительное аминирование с участием кофермента НАД-Н:

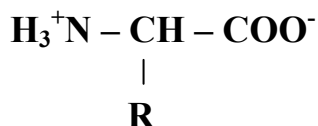


2. Трансаминирование (переаминирование). Источником группы NH₂ для кетокислот является другая аминокислота. Эта реакция протекает при участии кофермента пиридоксальфосфата:



15.3 Химические свойства аминокислот

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



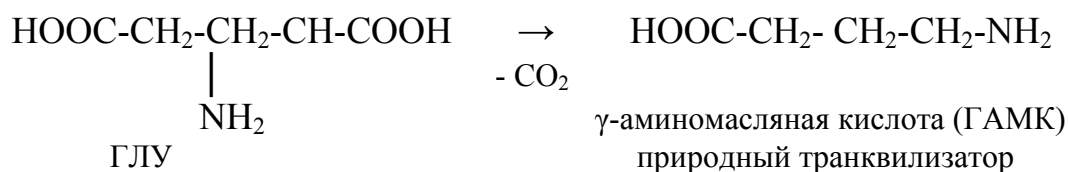
Аминокислотам присущи все свойства, как карбоновых кислот, так и аминов.

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

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

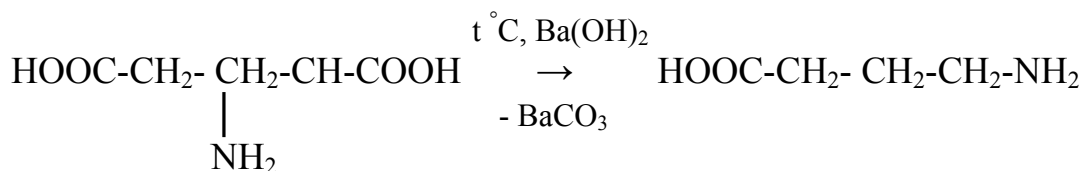
Кроме того, для аминокислот характерен целый ряд специфических реакций, обусловленных наличием в их структуре COOH- и NH₂-групп у одного и того же атома углерода. Рассмотрим некоторые реакции, протекающие в организме. Все эти реакции — ферментативные, хотя многие из них могут быть осуществлены *in vitro*.

Декарбоксилирование *in vivo* приводит к образованию биогенных аминов.

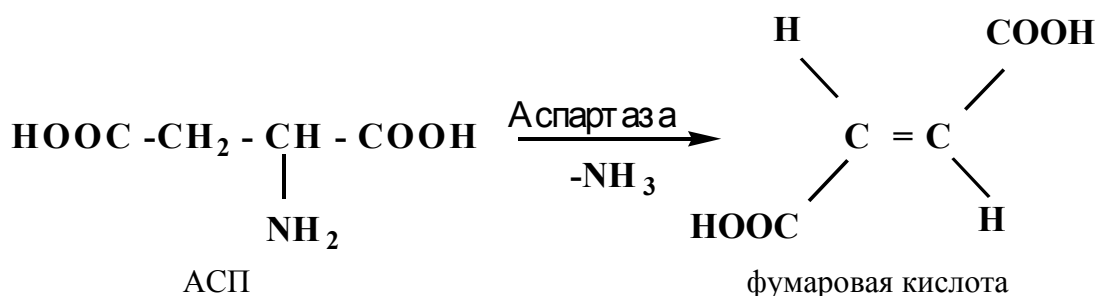


В результате реакций декарбоксилирования образуются биогенные амины (триптамин, гистамин, коламин, дофамин, серотонин).

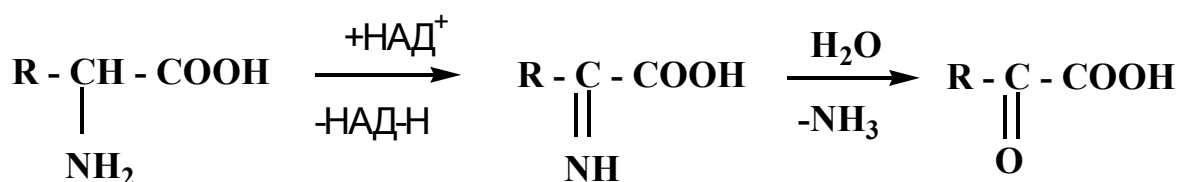
Декарбоксилирование *in vitro* протекает аналогично:



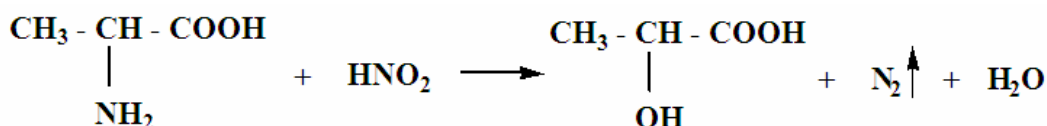
Дезаминирование (удаление NH_2 -группы) бывает неокислительным (без участия O_2):



Окислительное дезаминирование протекает при участии кофактора НАД^+ :

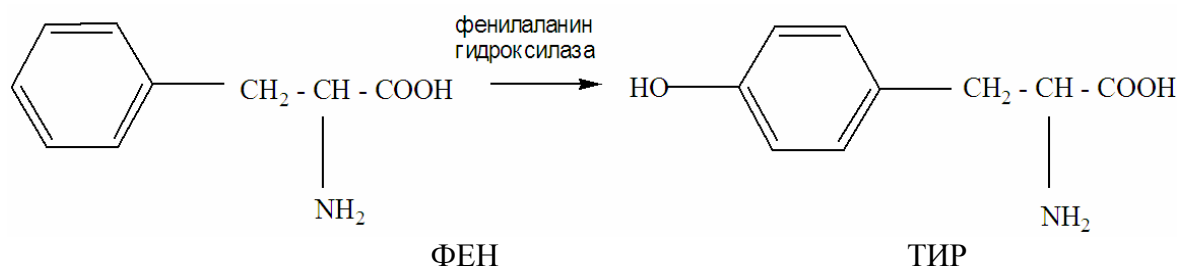


Дезаминирование *in vitro*:



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

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

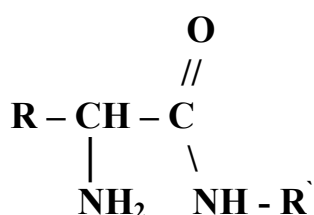


Отсутствие или недостаток в организме фермента катализирующего эту реакцию приводит к тяжелому заболеванию — фенилкетонурия.

ГЛАВА 16 ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

16.1 Пептиды

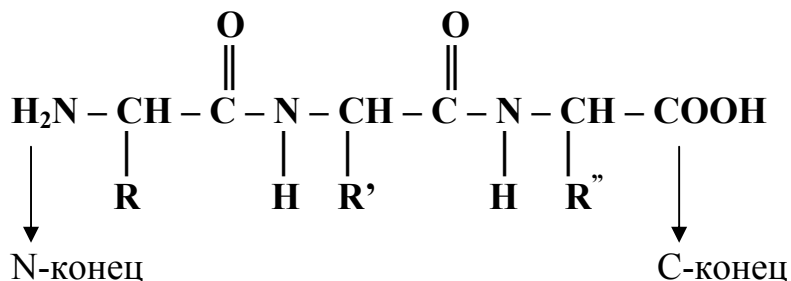
Среди производных α-аминокислот важнейшими являются амиды, в которых замещенная аминогруппа представляет собой остаток 2-й аминокислоты. Амиды такого типа называют пептидами.



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

Функции пептидов. Пептиды выполняют роль 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 ботулинический токсины.

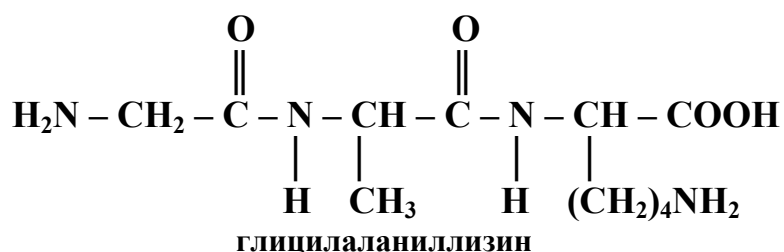
Общую формулу пептидов можно представить следующим образом:



Один конец, на котором находится аминокислота со свободной NH₂ группой называют N-концом, другой — на котором находится аминокислота, имеющая свободную COOH группу называют C-концом. Пептидные и белковые молекулы принято записывать, начиная с N-конца. При по-

строении названий пептидов в названии аминокислот окончание **ин** заменяется на **ил**, а название аминокислоты, содержащей свободную карбоксильную группу остается без изменения.

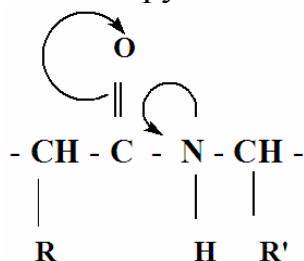
При построении белковых молекул с диамино- или дикарбоновыми аминокислотами в образовании пептидной связи участвуют α -NH₂ или α -COOH.



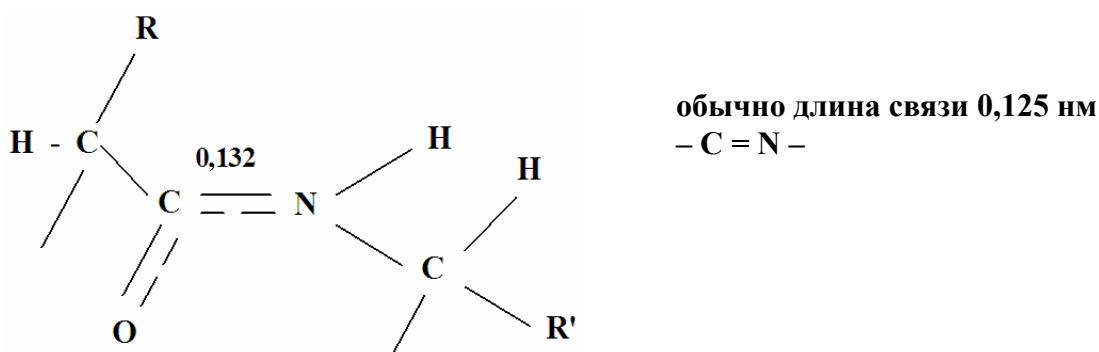
Последовательность остатков α -аминокислот в пептидах и белках характеризует первичную структуру.

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:



p , π -сопряжение в пептидной группе приводит к частичной двоевязанности C-N-связи, 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 умещаются 3,6 аминокислотных остатка, т. е. каждая аминокислота связывается с 5-й 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

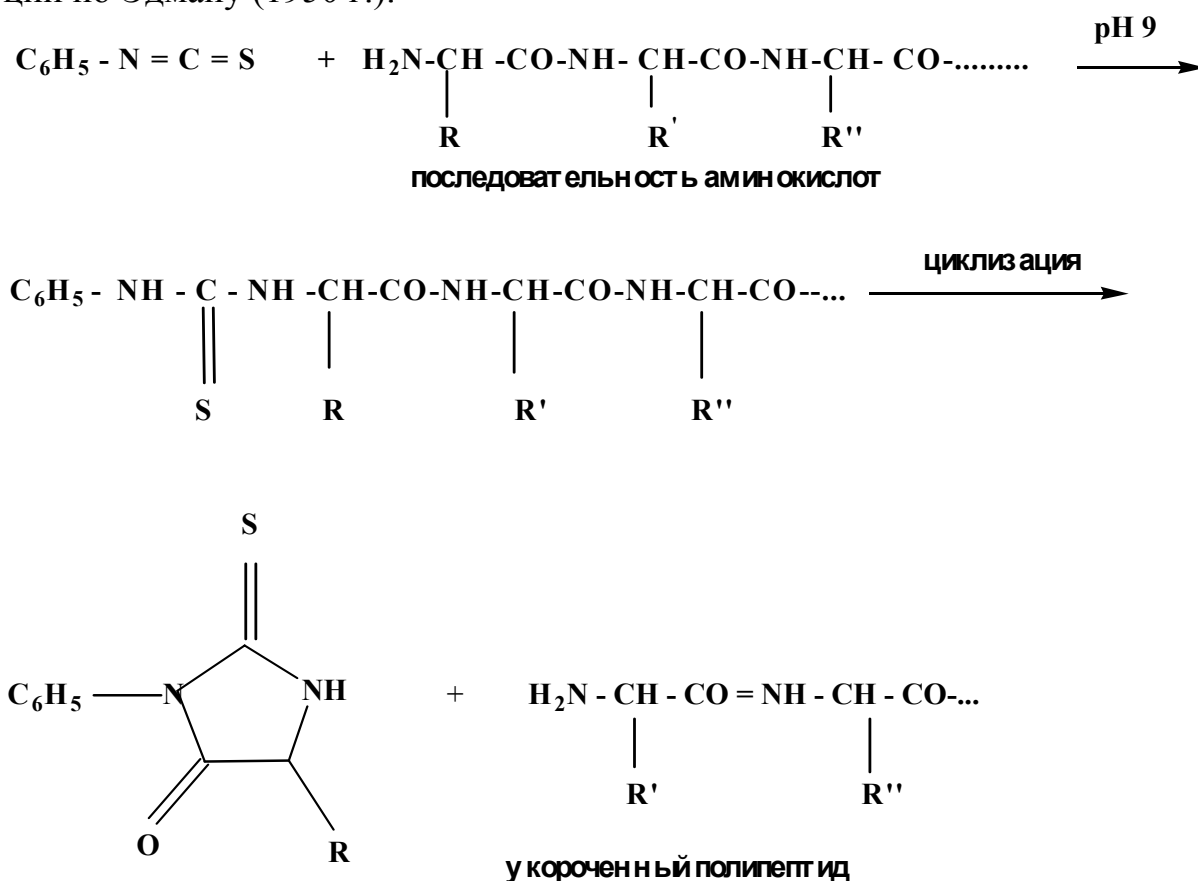
Первичная структура пептидов и белков определяется путем последовательного отщепления α -аминокислот с какого-либо конца макромолекулярной цепи и их идентификации.

Разработано много методов определения аминокислотной последовательности.

В настоящее время наиболее широко используется метод Эдмана.

Метод Эдмана с фенилизотиоцианатом (ФТИ).

Преимуществом этого метода является то, что при отщеплении каждой N-концевой α-аминокислоты, остальная 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 (от англ. *sequence* — «последовательность») или аминокислотный анализатор. Полученное на каждой стадии производное идентифицируется газожидкостной хроматографией (ГЖХ) или тонкослойной хроматографией (ТСХ), или жидкостной хроматографией (ЖХ).

16.3 Стратегия пептидного синтеза

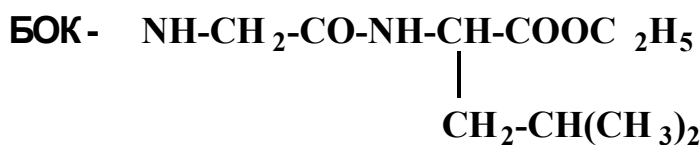
Схематично рассмотрим синтез дипептида **ГЛИ – ЛЕЙ**.

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.

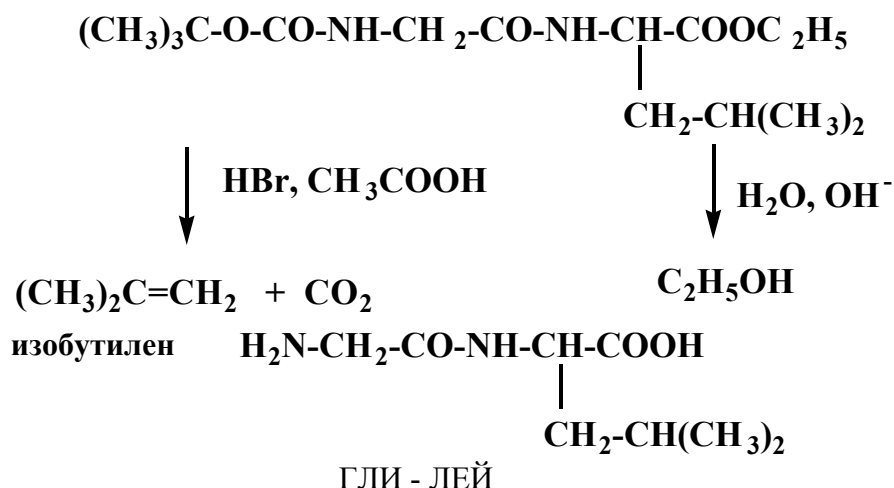
$\text{H}_3\text{C}-$ 

БОК-защита

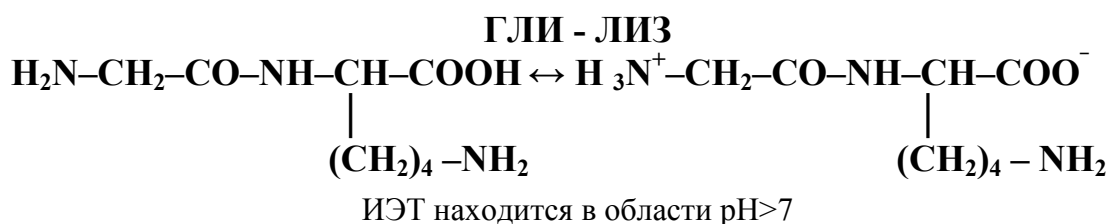
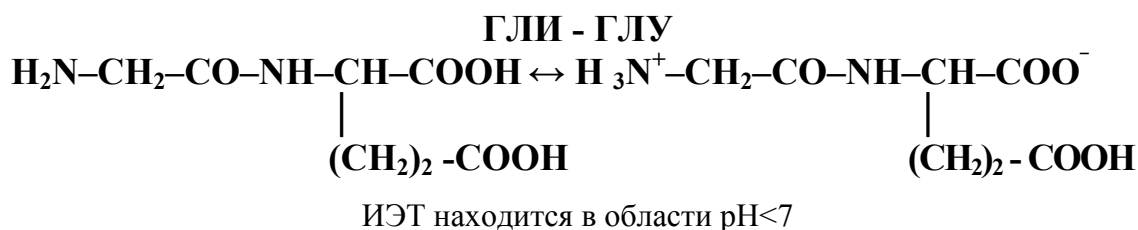
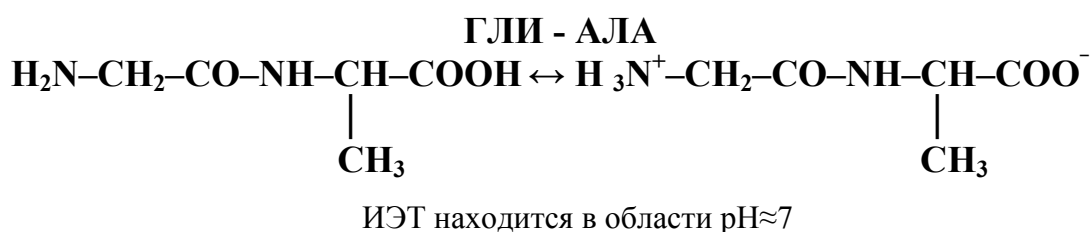
$$\text{БОК} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$$
$$\text{BOK} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{COOH} \xrightarrow{\text{PCl}_5} \text{BOK} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{Cl} \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ | \qquad \qquad | \\ \text{CH}_3 \qquad \text{NH}_2 \\ \text{лейцин} \end{array} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \xrightarrow[\text{-H}_2\text{O}]{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C} \\ | \qquad \qquad | \qquad \diagup \text{O} \\ \text{CH}_3 \qquad \text{NH}_2 \qquad \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$$
$$\text{БОК} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{---} \\ \text{Cl} \end{array} + \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array} \longrightarrow$$


Защищенный дипептид ГЛИ-ЛЕЙ

167



Пептиды и белки являются полиэлектролитами. Важной характеристикой их является изоэлектрическая точка (ИЭТ). Рассмотрим простейшие примеры дипептидов:



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 ин-

формации, построение структур клетки и организма, протекание метаболических процессов, иммунную защиту организма.

Для белков характерен высокий уровень организации макромолекул: первичная, вторичная, третичная, для некоторых белков и 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, вандервальсово, 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, приводящей 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 (одинаковых полипептидных цепей), 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 2-х идентичных α -цепей и 2-х идентичных β -цепей, соединенных солевыми мостиками. Каждая цепь, образующая комплекс с группой гема 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 3-х 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 2,5 тыс. 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. В ИЭТ белки крайне неустойчивы и плохо растворимы.

Денатурация — процесс разрушения природной, нативной макроструктуры белков под влиянием ряда факторов: химических веществ (фенол, мочевина), повышенной температуры, изменения рН среды, облучения УФ 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.

Цветные реакции белков

Биуретовая реакция — появление синего окрашивания при действии на белок щелочи и разбавленного раствора сульфата меди, окраска обусловлена наличием пептидной связи $\text{CO} - \text{NH}$.

Нингидриновая реакция — появление фиолетового окрашивания при взаимодействии с нингидрином — обусловлена наличием свободных аминогрупп в молекуле белка, а также наличием пептидной 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 серусодержащих аминокислот цистеина и метионина.

ГЛАВА 17

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

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 нуклеином. 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 в. 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 2 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 (рисунок 76):

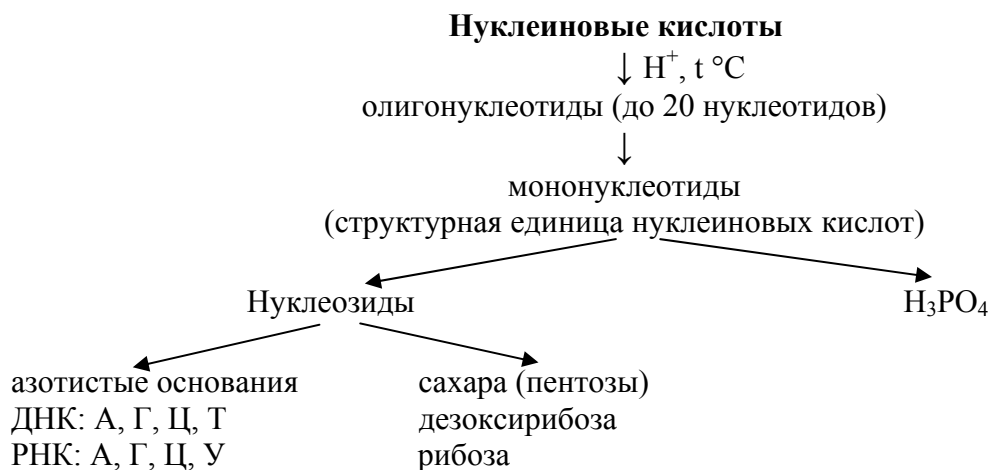
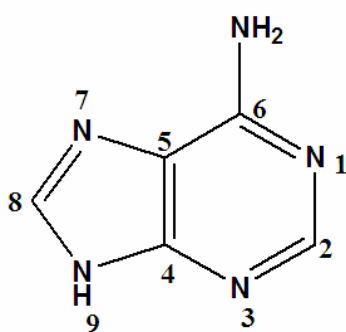


Рисунок 76 — Гидролиз и компоненты нуклеиновых кислот

Азотистые основания: пуриновые, пиримидиновые, майорные и минорные (рисунок 77).

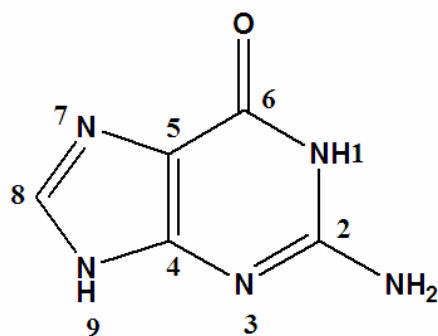
Пуриновые и пиримидиновые основания называют майорными.

Пиримидиновые основания



аденин
6-аминопурин

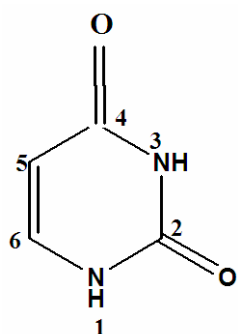
А



гуанин
2-амино-6-оксопурин
2-амино-6-гидроксипурин

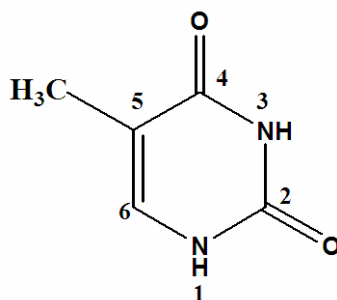
Г

Пиримидиновые основания



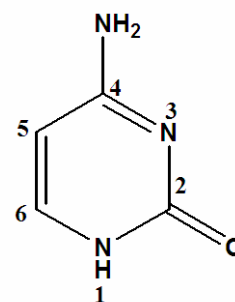
урацил
2,4-диоксопиримидин
2,4-дигидрокси-
пиримидин

У



тимин
5-метил-2,4-диоксопиримидин
5-метил-2,4-дигидрокси-
пиримидин

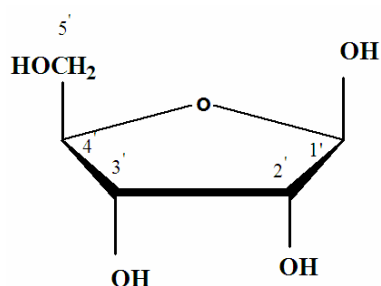
Т



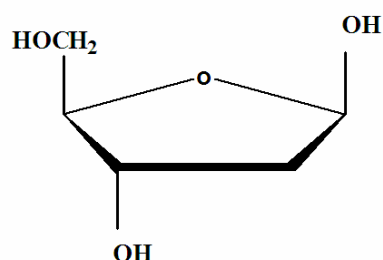
цитозин
4-амино-2-оксопиримидин
4-амино-2-гидрокси-
пиримидин

Ц

Моносахариды (пентозы)



β -D-рибофураноза

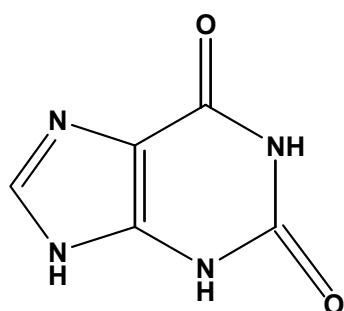


β -D-2-дезоксирiboфураноза

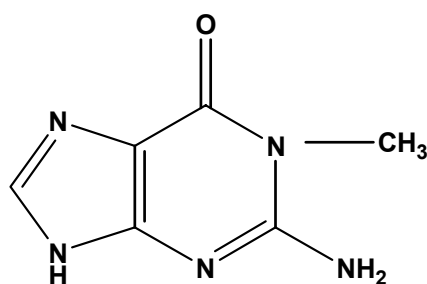
Рисунок 77 — Пуриновые, пиримидиновые основания и моносахариды

Нуклеиновые кислоты, содержащие рибозу, называют РНК, а дезоксирибозу — ДНК. Нумерацию атомов углерода в пентозах осуществляют цифрами со штрихами. Гликозидный гидроксил в пентозе обязательно имеет β -конфигурацию.

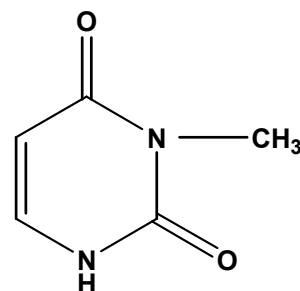
В состав нуклеиновых кислот также входят минорные (редковстречающиеся) основания, минорные основания встречаются в структуре НК бактерий, вирусов.



гипоксантин



1-N-метилгуанин



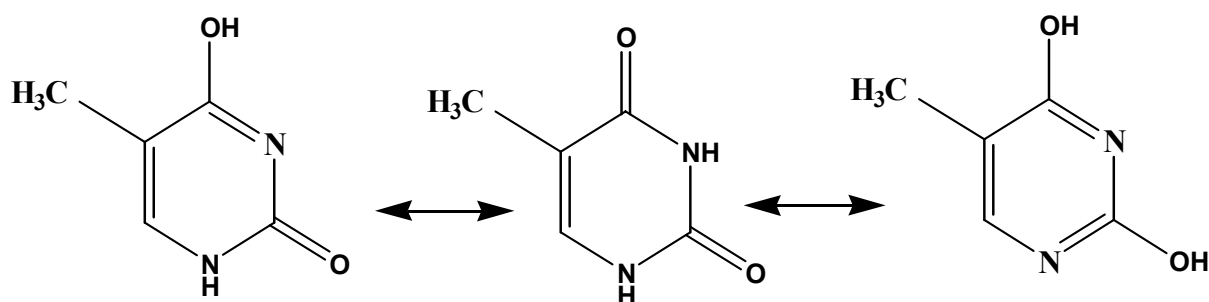
3-N-метилурацил

Пиримидиновые и пуриновые основания — ароматические системы, имеют плоское строение, в структуре НК азотистые основания присутствуют в энергетически более выгодной форме (более устойчивой) лактамной форме.

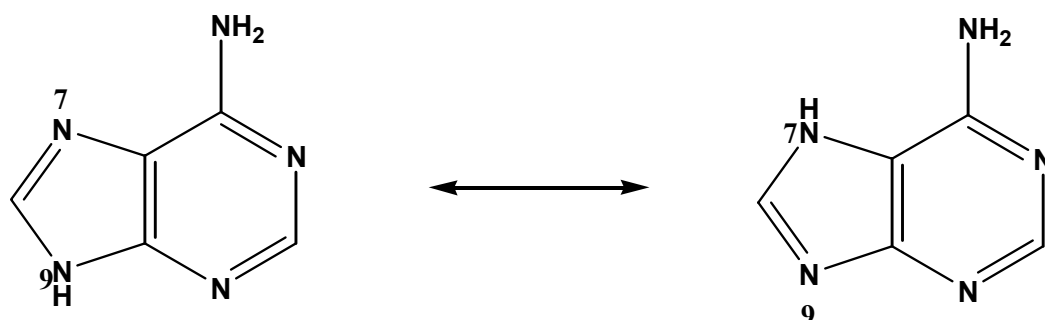
Для оксопроизводных пиримидина и пурина характерна лактим-лактанная таутомерия, а для производных пурина еще и прототропная таутомерия, т. е. миграция водорода между положениями 7 и 9 имидазольного кольца.

Наиболее устойчивы лактамные формы, в виде лактамов азотистые основания входят в состав нуклеозидов и нуклеотидов.

Лактам-лактимная таутомерия на примере тимина:



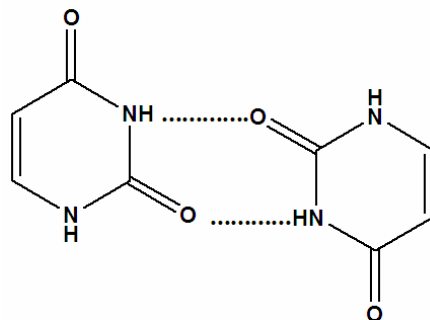
Прототропная таутомерия на примере аденина:



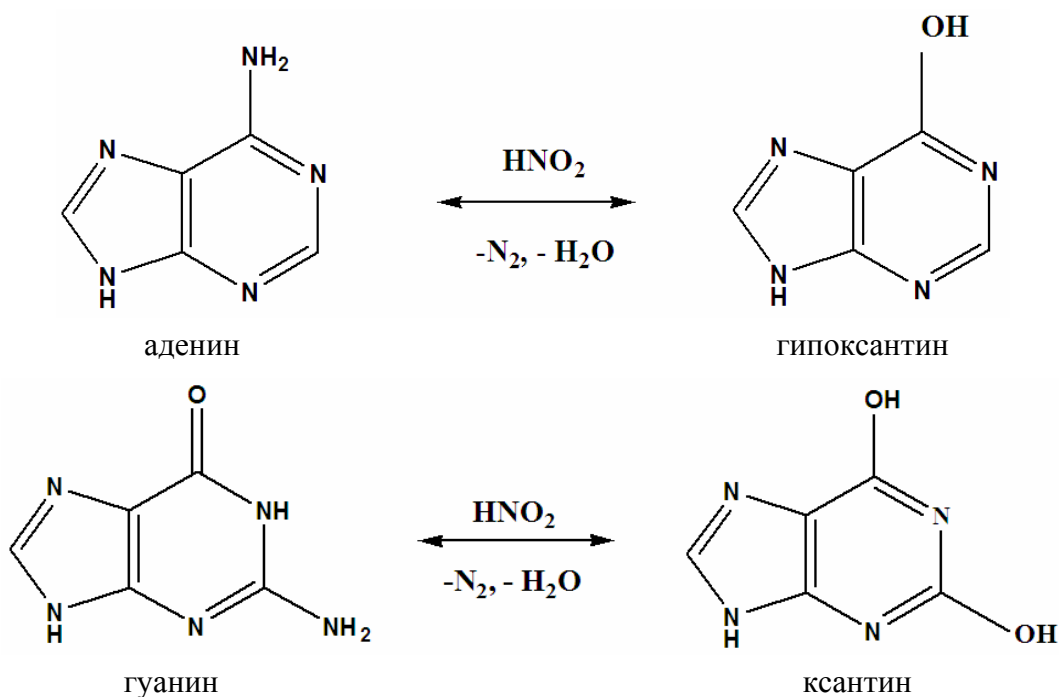
В водных растворах таутомера NH-7 в 2,5 раза больше, чем таутомера NH-9.

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.



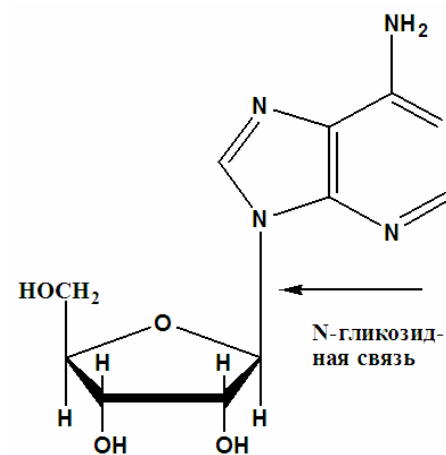
Пуриновые и пиримидиновые основания ДНК несут генетическую информацию, тогда как углеводные и фосфатные группы выполняют структурную роль.

17.2 Нуклеозиды

Нуклеозиды — это азотистые аналоги О-гликозидов, т. е. N-гликозиды, образованные гетероциклическими основаниями и полуаце-

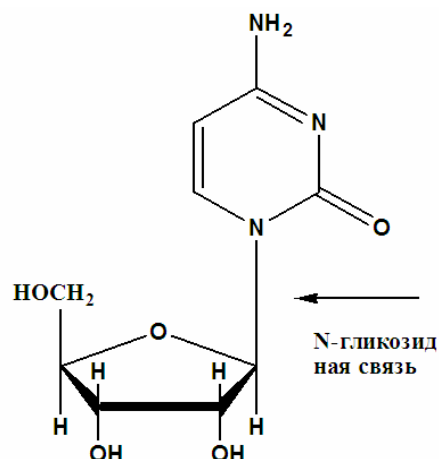
тальным гидроксилем пентозы. Нуклеозиды бывают 2-х типов — пуриновые и пиримидиновые.

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.**



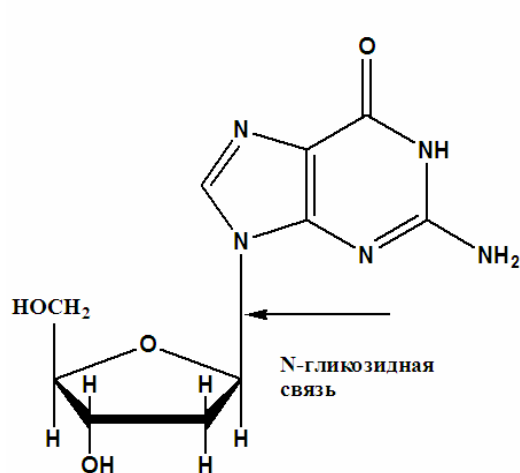
аденозин

9-β-D-рибофуранозил-аденин



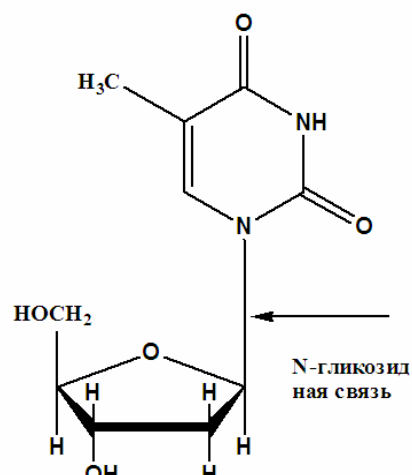
цитидин

1-β-D-рибофуранозил-цитозин



дезоксигуанозин

9-β-D-деоксирибофуранозил-гуанин



тимидин

1-β-D-деоксирибофуранозил-тимин

При названии пуриновых и пиримидиновых дезоксинуклеозидов добавляется приставка дезокси — дезоксицитидин и т. д., 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 рН (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.

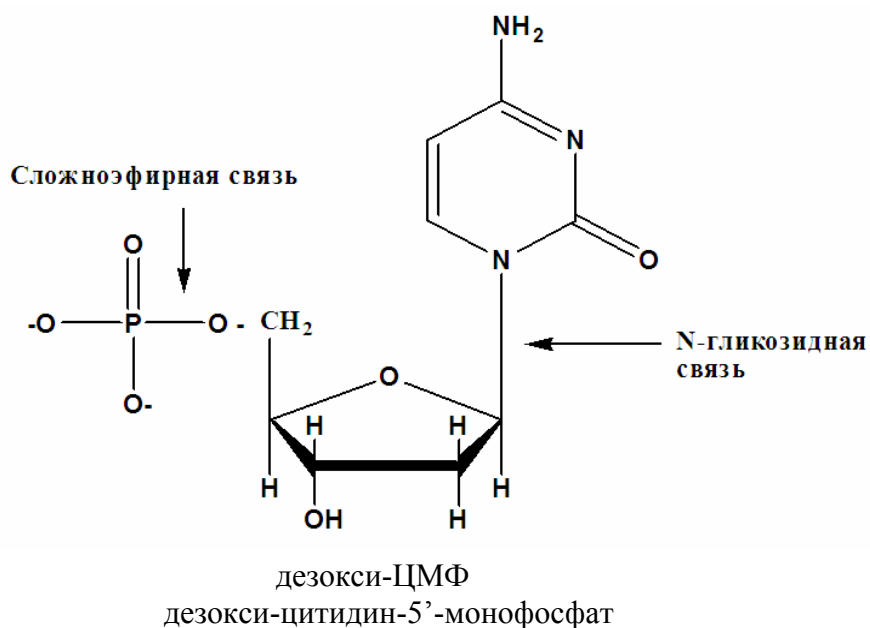
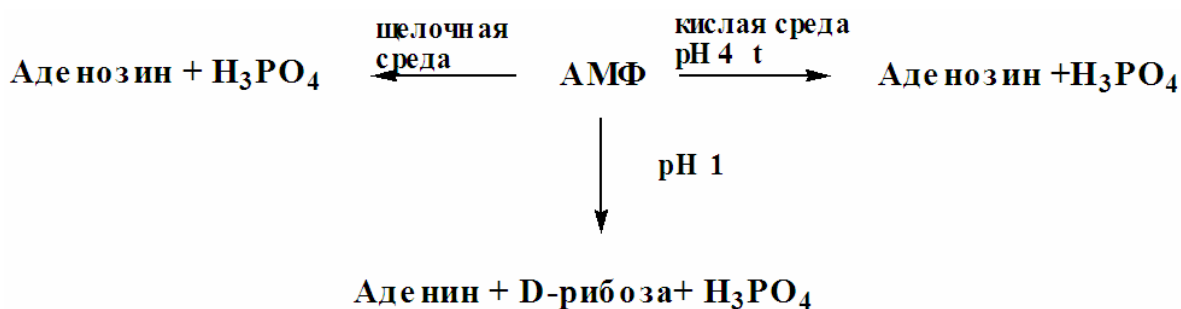


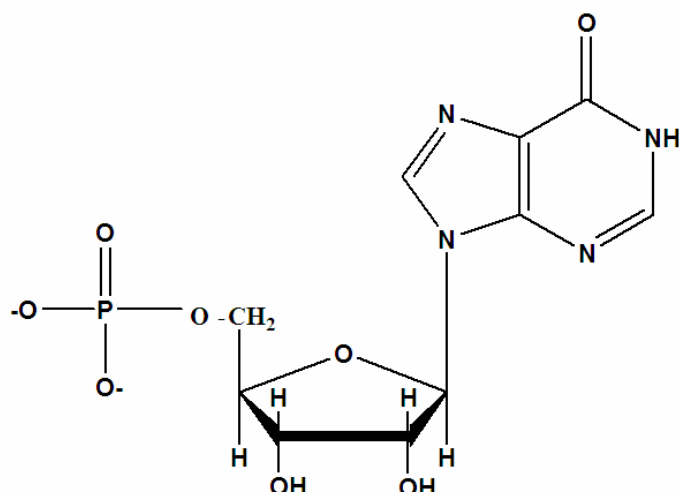
Схема гидролиза нуклеотидов на примере АМФ:



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.

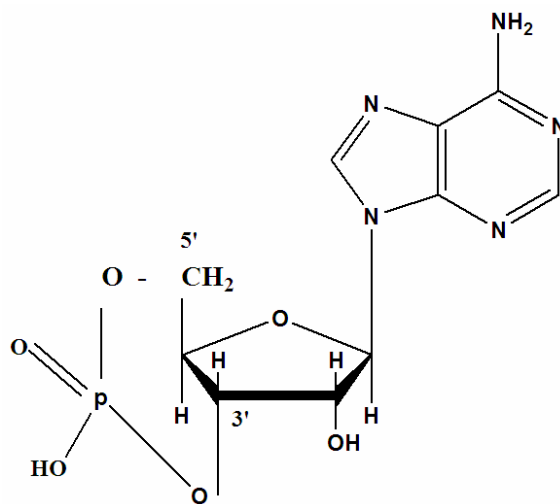
Нуклеотиды встречаются в клетке в свободном состоянии.

Кроме фосфатов основных нуклеозидов известны и фосфаты минорных нуклеозидов, например, 5'-инозиновая кислота — монофосфат инозита.



5'-инозиновая кислота

Известны нуклеотиды, в которых фосфорная кислота одновременно этерифицирует 2 гидроксильные группы пентозы. Такие нуклеотиды относят к циклическим фосфатам, они являются регуляторами внутриклеточных процессов. Примером таких циклических фосфатов является циклическая АМФ. цАМФ 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:



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 (рисунки 78, 79):

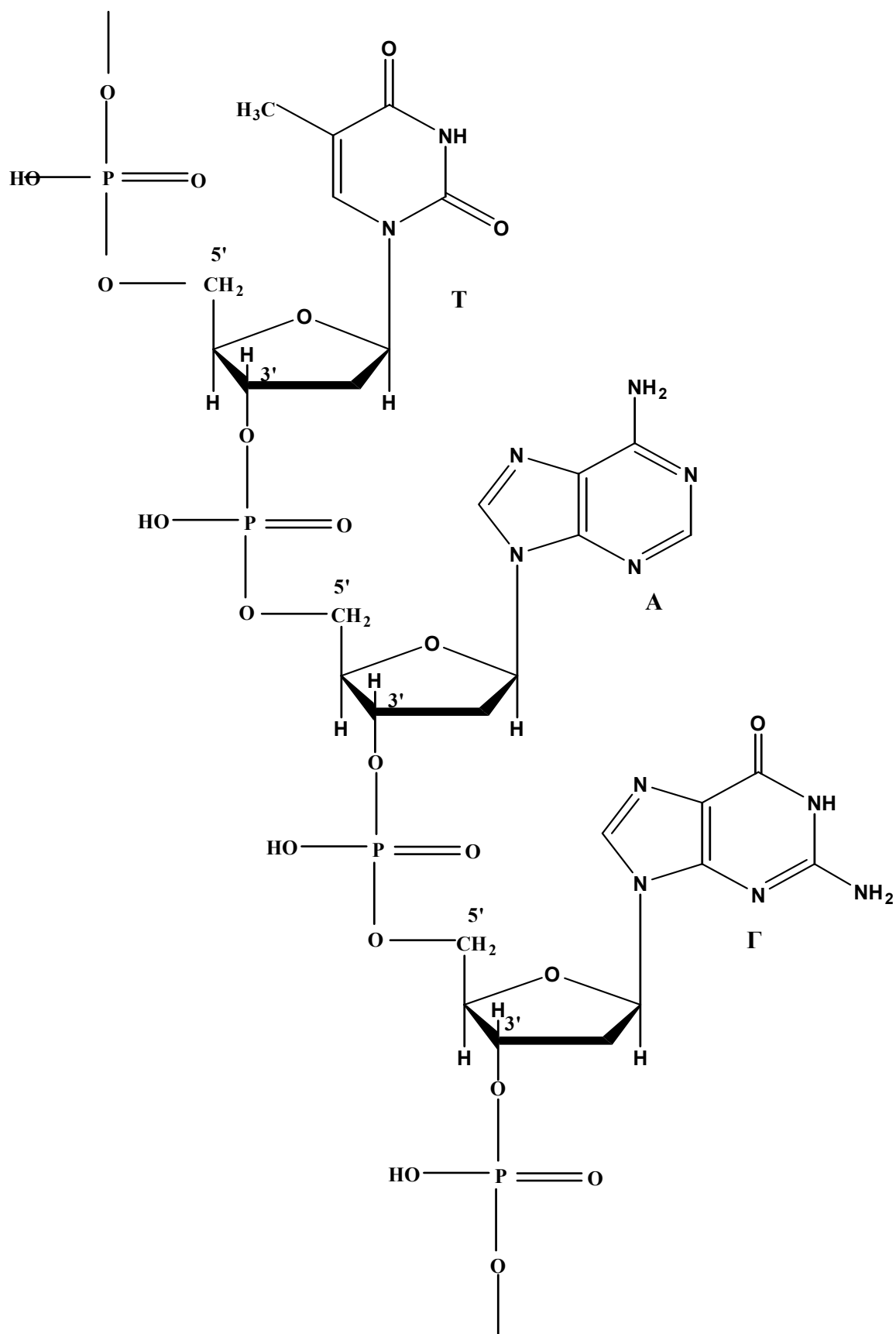


Рисунок 78 — Триплет ДНК

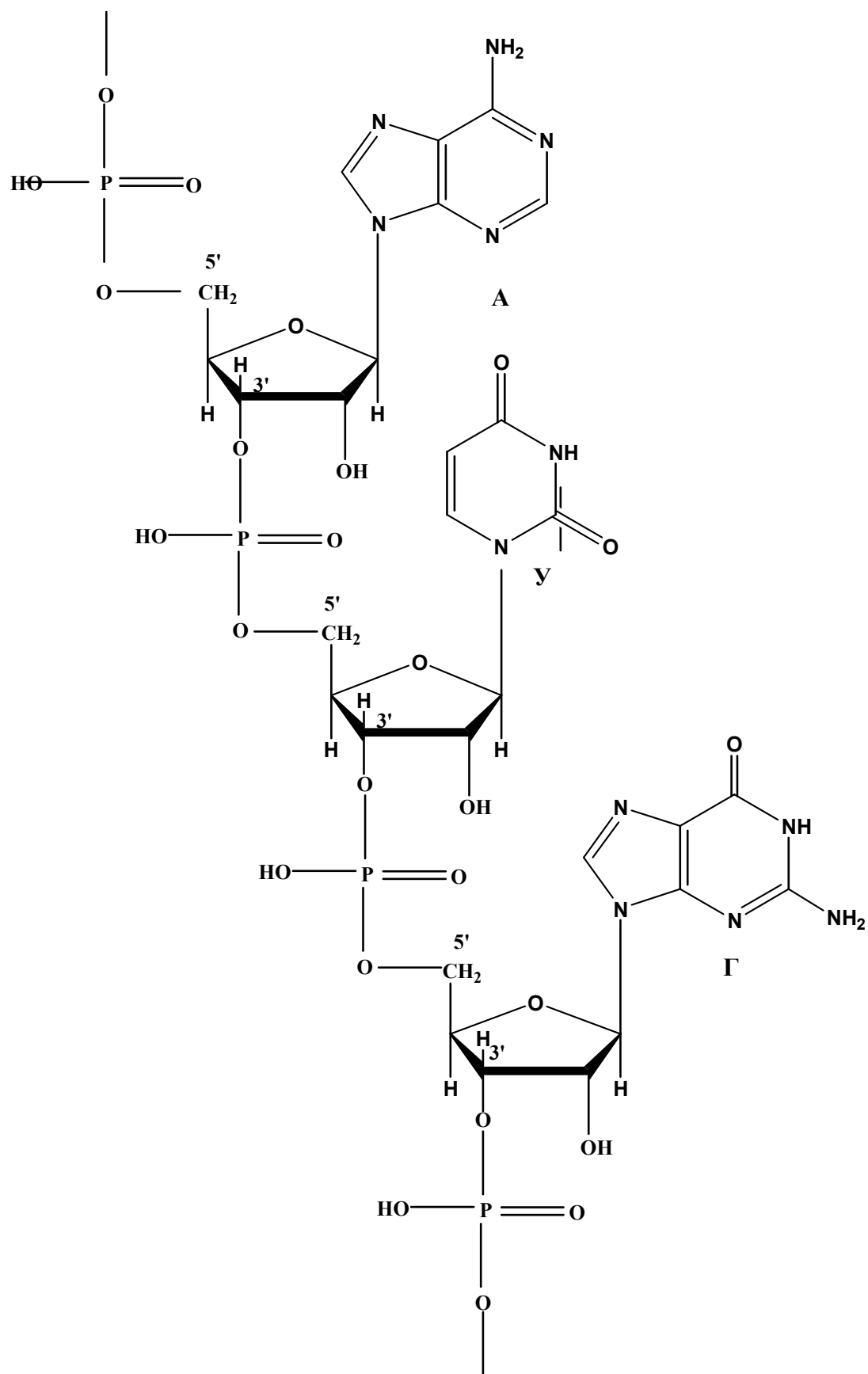
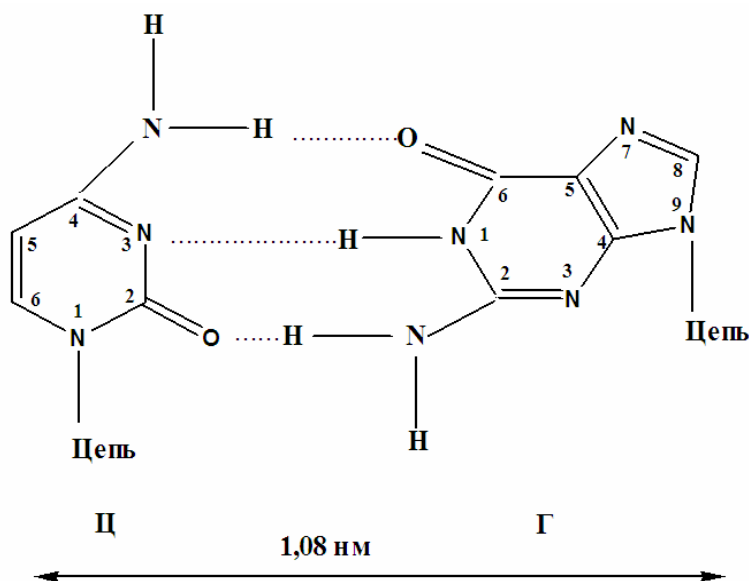
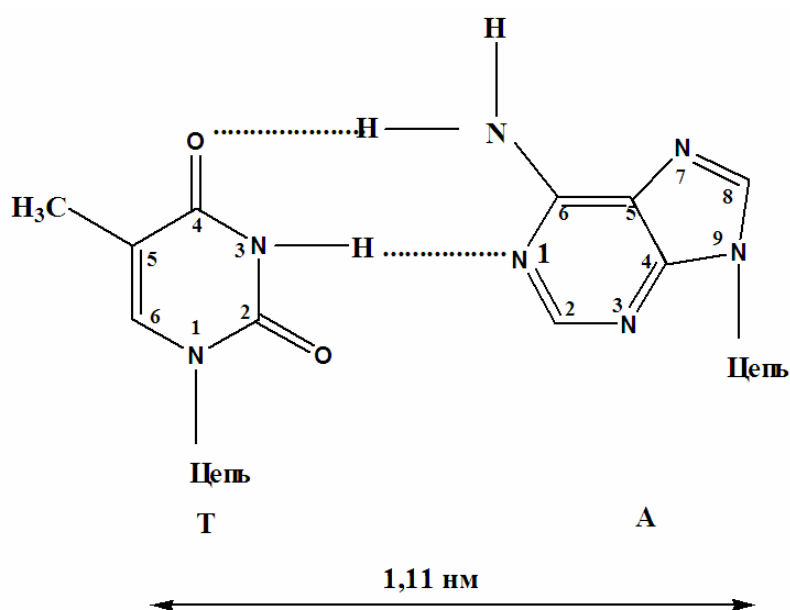


Рисунок 79 — Триплет РНК

Вторичная структура ДНК — это 2 спиральные полинуклеотидные цепи, закрученные вокруг общей оси. Удерживаются 2 спирали друг относительно друга водородными связями между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями противоположных цепей. Водородные связи возникают между 2-мя 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 2-х цепочек молекулы ДНК и синтез 2-х новых дочерних цепочек ДНК. Такой процесс возможен вследствие комплементарности 2-х цепей идентичных по структуре и последовательности нуклеотидов родительской молекулы ДНК, при этом одна цепь остается от родительской молекулы, а 2-я — вновь синтезированная.

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 — одно-цепочечные. Содержание РНК в клетке в пересчете на массу в 5–10 раз выше, чем ДНК. Каждый из типов РНК характеризуется определенным нуклеотидным составом, что характеризует 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.

17.4 Адениндинуклеотиды

Строение НАД⁺ представлено на рисунке 80:

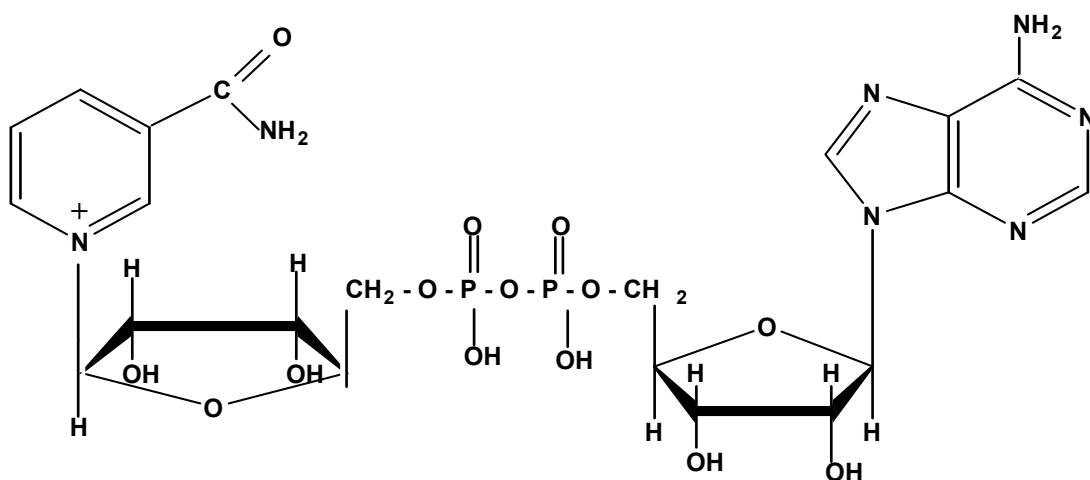
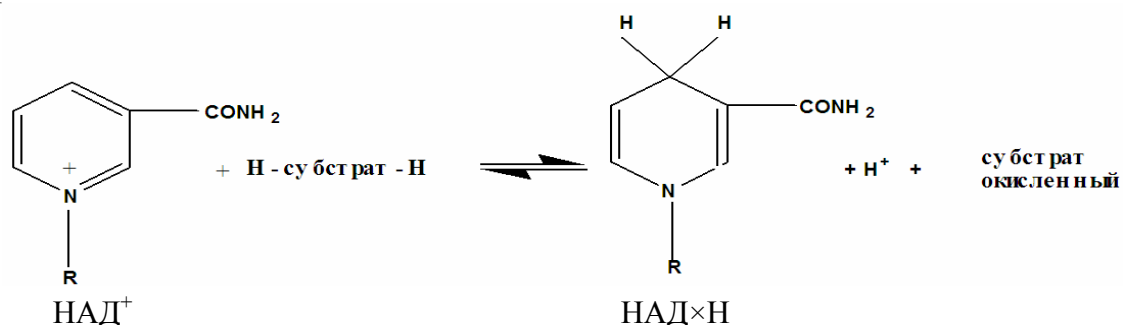


Рисунок 80 — Строение НАД⁺

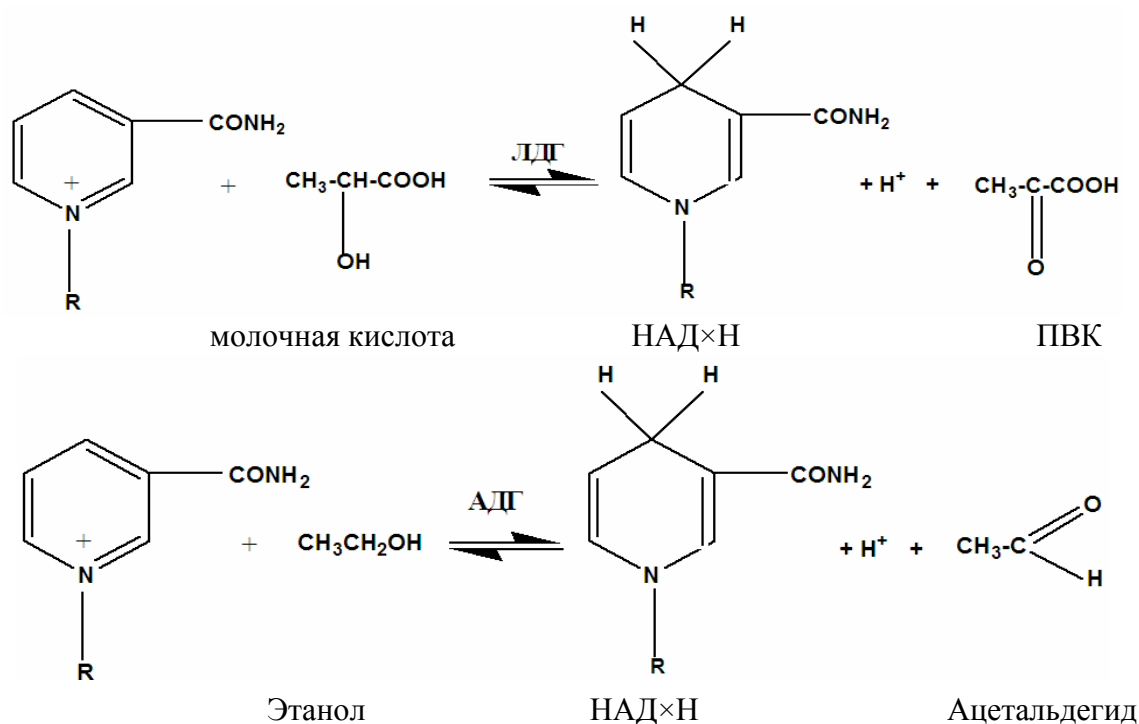
Адениндинуклеотиды являются компонентами 3-х коферментов (небелковая часть фермента) НАД⁺ — никотинамидадениндинуклеотид, ФАД — флавинадениндинуклеотид, кофермент А — КоА.

НАД⁺ и НАДФ⁺ — динуклеотиды, в которых мононуклеотиды связаны между собой через остатки фосфорной кислоты. В состав одного из нуклеотидов входит амид никотиновой кислоты (витамин РР), другой мононуклеотид представляет собой адениловую кислоту.

НАД⁺ и НАДФ⁺ участвуют в реакциях биологического окисления, которые имеют вид:



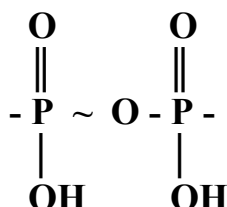
γ-положение никотинамидного фрагмента акцептирует гидрид ион (Н⁻). В результате присоединения Н⁻ происходит восстановление НАД⁺ и его пиридиновое кольцо переходит в 1,4-дигидропиридиновый фрагмент. Происходит потеря ароматичности, и в связи с этим увеличивается величина энергии НАДН по сравнению с НАД⁺. 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 (ЛДГ) или окисление этилового спирта до ацетальдегида под действием фермента алкогольдегидрогеназа (АДГ):



17.6 Аденозинтрифосфорная кислота

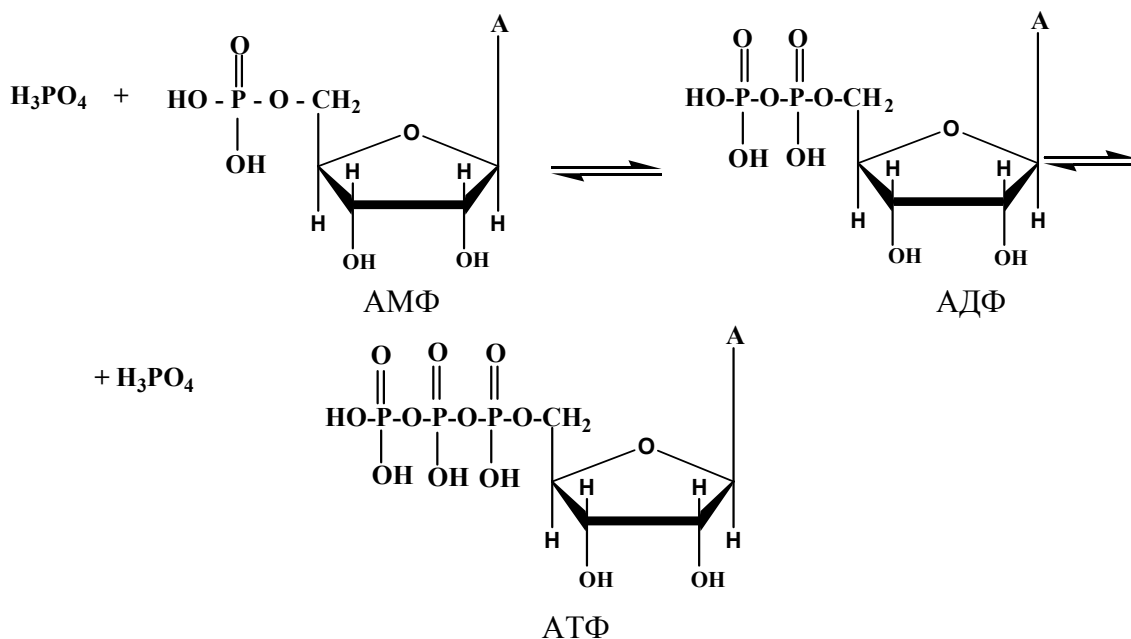
Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) выполняет роль аккумулятора (накопителя) и передатчика энергии в клетке, обеспечивая синтез донора метильных групп — S-аденозилметионина из АТФ и метионина, участвует в переносе фосфатных групп.

АТФ содержит богатые энергией ангидридные макроэргические связи:

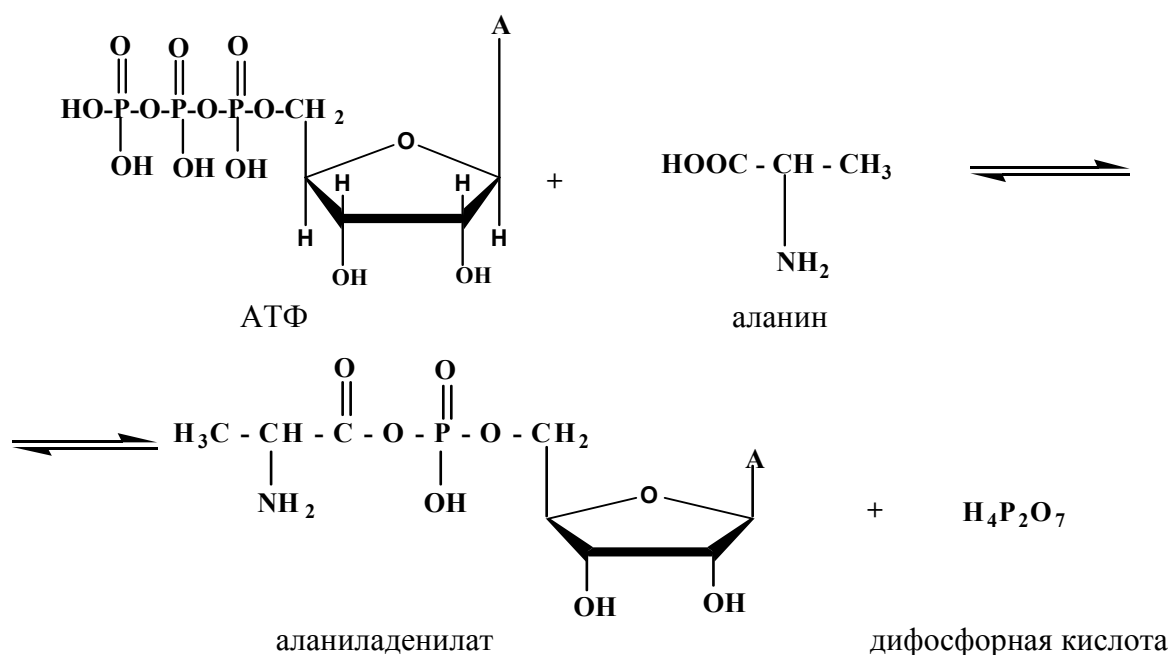


При расщеплении этой связи выделяется энергия ≈ 32 кДж/моль. Нуклеозидная часть молекулы важна для узнавания и связывания с различными ферментами. При физиологических значениях pH АТФ находится в ионизированном состоянии и в клетке связывается с Mg^{2+} , Ca^{2+} . АТФ способна переносить потенциальную 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 в момент ухода дифосфат иона.

ГЛАВА 18 СТЕРОИДЫ

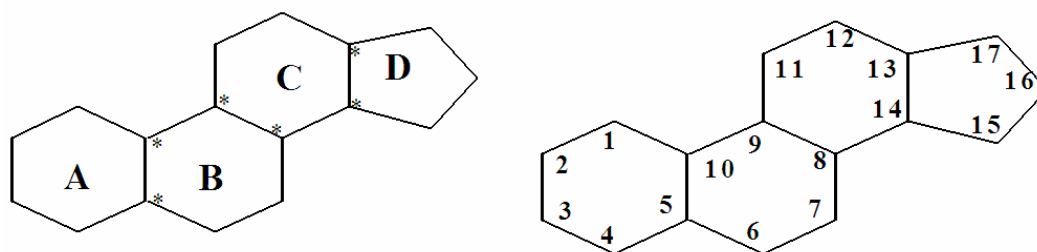
18.1 Общая характеристика стероидов. Классификация

К неомыляемым липидам относятся терпены и стероиды.

Терпены — объединяют ряд углеводов 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.

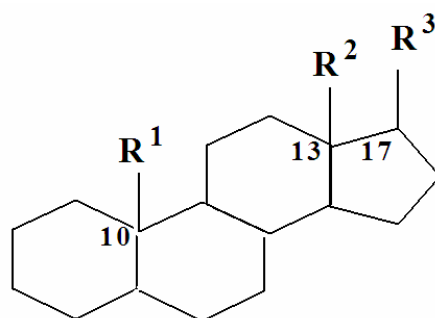
Ядро гонана представляет собой конденсированную систему, состоящую из 3-х ядер циклогексана (А, В, С) и ядра цикlopentана (D). В функциональном плане в этой системе можно выделить 2 фрагмента: 1-й — система декалина, состоящая из ядер А и В и 2-й — система гидриндана, состоящая из циклов С и D. Нумерацию осуществляют последовательно, вначале в декалиновом фрагменте, а затем в гидриндановом:



В молекуле стерана 6 хиральных центров (обозначены звездочками), следовательно, возможно 64 стереоизомера. Из 64 возможных стереоизомеров гонанового ядра в структуре природных стероидов встречаются 2 стереоизомера, различающиеся характером сочленения колец А и В.

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 представлены в таблице 2.

Таблица 2 — 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	$\begin{array}{c} \text{-CH(CH}_3\text{)(CH}_2\text{)}_3\text{CH(CH}_3\text{)-CH}_3 \\ \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \end{array}$	Холестан
-CH ₃	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Холан

Каждый углеводород — родоначальник группы стероидов, обладающих теми или иными физиологическими функциями.

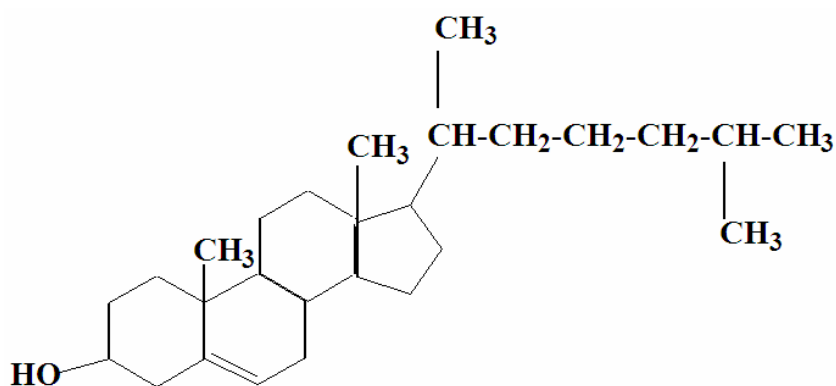
Производные **эстрана** — эстрогены (женские половые гормоны).
Производные **андростана** — андрогены (мужские половые гормоны).
Производные **прегнана** — гормоны коры надпочечников (кортикостероиды).

Производные **холана** — желчные кислоты.

Производные **холестана** — стерины.

18.2 Холестерин. Биологическая роль

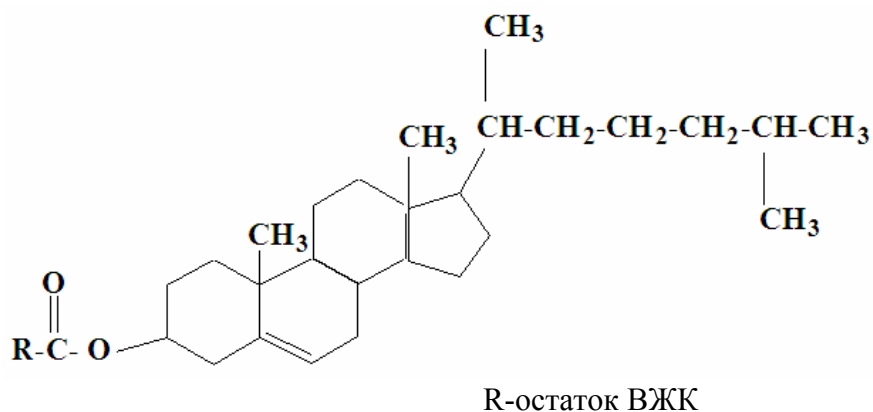
Холестерин присутствует во всех животных липидах, крови, желчи. Особенность его строения — наличие двойной связи в кольце В между 5 и 6 атомами углерода. Восстановление ее приводит к 2-м стереоизомерам — холестанолу и капростану:



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.

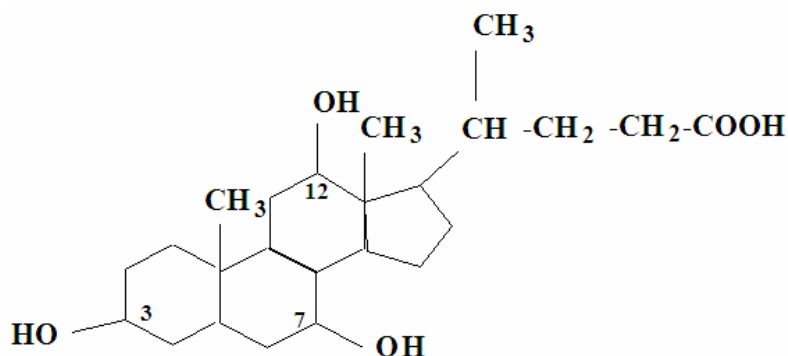


Холестерин нерастворим в воде, растворяется в ацетоне, спирте, эфире, животных и растительных жирах. Холестерин способен образовывать интенсивно окрашенные продукты при взаимодействии с сильными кислотами. Это свойство холестерина используется для его аналитического определения.

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:



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

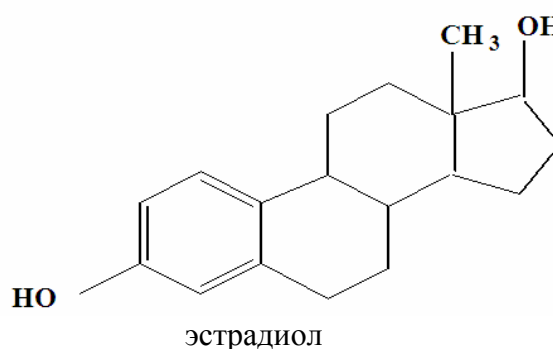
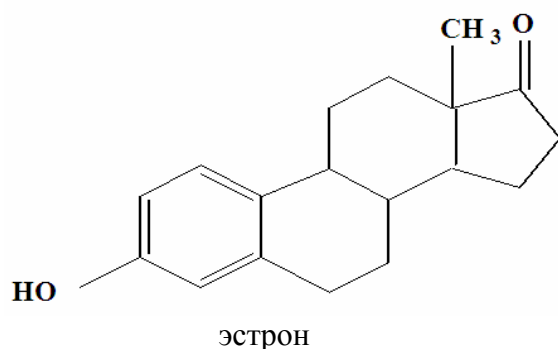
Стероидные гормоны — вещества, участвующие в регуляции обмена веществ и физиологических функций, образующиеся в результате деятельности желез внутренней секреции.

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:

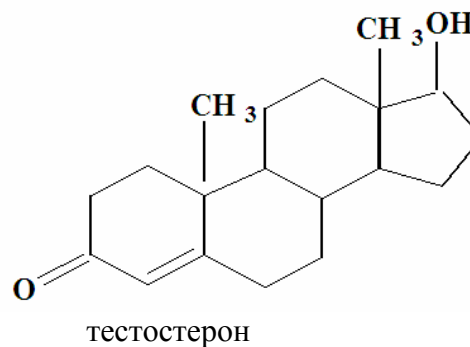
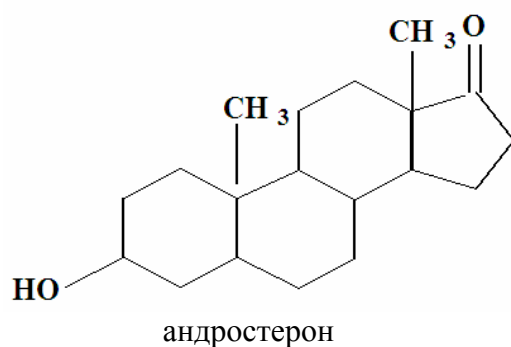


Эстраны синтезируются в яичниках, а также в плаценте (при беременности). Небольшое количество синтезируется в клетках семенников. Характерно, что кольцо А — ароматично, имеет плоское строение в пространстве, что необходимо для эффективного связывания эстрогенов с их клеточными рецепторами. Однако наибольшую эффективность стероид-рецепторного взаимодействия обуславливает сочетание общих для всех природных эстрагенов структурных свойств с наличием в 17-м 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 стибена. Синтетические аналоги эстрадиола нашли применение в качестве пероральных противозачаточных средств — контрацептивов.

Мужские половые гормоны

Главными представителями являются андростерон и тестостерон.



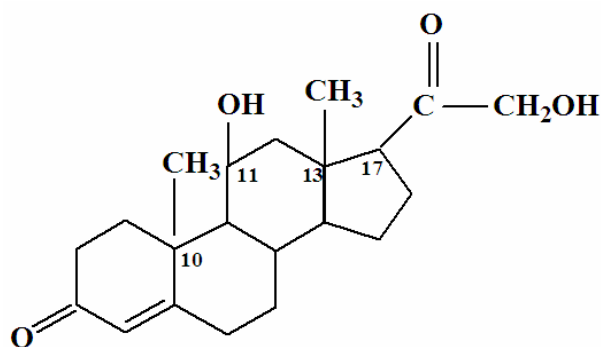
Основное место образования мужских половых гормонов клетки семенников, небольшое их количество синтезируется в яичниках, плаценте и коре надпочечников. Следует отметить, что тестостерон, наряду с андрогенными эффектами (развитие мужского полового аппарата, вторичных мужских половых признаков, регуляция 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 анаболических стероидов. Анаболический эффект достигается введением углеводородных радикалов в 17-м положение, наличием сложноэфирной связи. Эти препараты нашли широкое применение в клинике миодистрофий, гипопизарной карликовости, ожогов, травм, анемий.

Прегнановые стероидные гормоны

Прегнановые стероидные гормоны — производные прегнана. Это семейство состоит из 2-х основных групп: кортикостероидов (гормонов коры надпочечников) и прогестинов (гормонов яичников и плаценты).

Кортикостероиды по биологической активности делят на 2 группы: глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды.

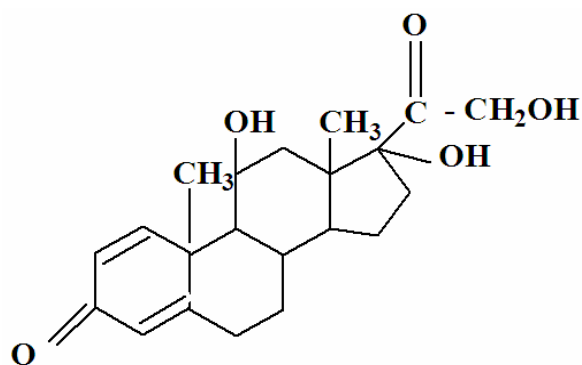
Типичным представителем глюкокортикостероидов является кортикостерон:



Кортикостерон

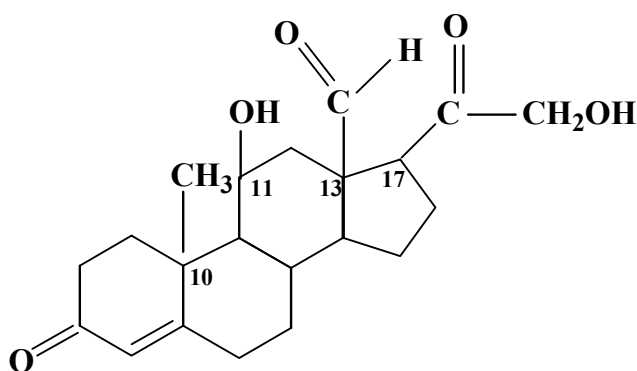
Глюкокортикостероиды — мощные регуляторы углеводного и белкового обменов. Кроме этого, они повышают устойчивость организма к различным раздражителям (адаптивный эффект), в больших дозах оказывают противовоспалительное и антиаллергенное действие.

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:



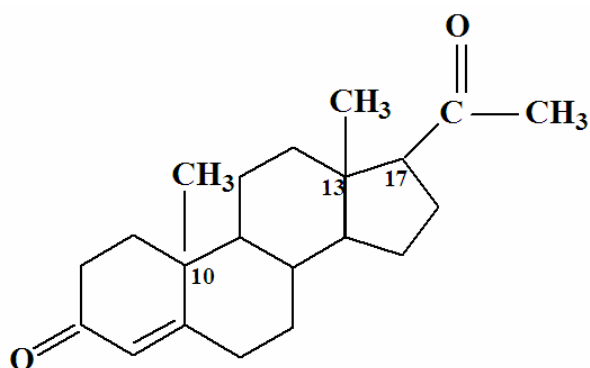
Преднизолон

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 того они могут быть промежуточными продуктами биосинтеза кортикостероидов, андрогенов и эстрогенов. Главным гестагенным гормоном является прогестерон:



Прогестерон

ЛИТЕРАТУРА

1. *Тюкавкина, Н. А.* Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. — 7-е изд. — М., 2008. — 543 с.
2. *Романовский, И. В.* Основы биоорганической химии: в 2 ч. / И. В. Романовский. — Минск, 2001. — 307 с.
3. Руководство к практикуму по биоорганической химии: учеб.-метод. пособие / И. В. Романовский [и др.]. — 4-е изд. — Минск: БГМУ, 2002. — 126 с.
4. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии / И. Н. Артемьева [и др.]; под ред. Н. А. Тюкавкиной. — М., 1999. — 155 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Глава 1. Классификация и номенклатура органических соединений	4
1.1 Классификация органических соединений	4
1.2 Номенклатура органических соединений	8
Глава 2. Пространственное строение органических соединений	11
2.1 Теория строения органических соединений А. М. Бутлерова	11
2.2 Изомерия. Типы изомерии	11
2.3 Конфигурация и конформации соединений с открытой цепью	13
2.4 Конформации циклических соединений	16
Глава 3. Взаимное влияние атомов и способы его передачи в молекулах органических соединений	18
3.1 Сопряжение. Сопряженные системы с открытой цепью	18
3.2 Замкнутые сопряженные системы. Ароматичность	21
3.3 Индуктивный эффект	26
3.4 Мезомерный эффект	29
Глава 4. Классификация и механизмы органических реакций	31
4.1 Классификация органических реакций	31
4.2 Классификация реагентов	33
4.3 Реакции радикального замещения (S_R)	34
4.4 Реакции электрофильного присоединения (A_E)	36
Глава 5. Реакции электрофильного замещения в ароматическом ряду	40
5.1 Реакции S_E для бензоидных ароматических соединений	40
5.2 Ориентирующее влияние заместителей	43
5.3 Реакции S_E в гетероциклических соединениях	45
Глава 6. Кислотно-основные свойства органических соединений	46
6.1 Кислотность органических соединений	46
6.2 Основность органических соединений	54
6.3 Амфотерность органических соединений	56
Глава 7. Конкурентные реакции у насыщенного атома углерода	58
7.1 Реакции нуклеофильного замещения (S_N)	58
7.2 Реакции элиминирования (E)	62
Глава 8. Оксосоединения	64
8.1 Общая характеристика оксосоединений (карбонильных соединений)	64
8.2 Реакции нуклеофильного присоединения в ряду альдегидов и кетонов	67
8.3 Реакции окисления и восстановления органических соединений	77

Глава 9. Реакции нуклеофильного замещения в ряду карбоновых кислот	82
9.1 Классификация и номенклатура карбоновых кислот	82
9.2 Электронное и пространственное строение карбоксильной группы	84
9.3 Реакции нуклеофильного замещения (S_N)	85
Глава 10. Липиды	91
10.1 Классификация и биологическая роль липидов	91
10.2 Омыляемые липиды. Воска, нейтральные жиры, масла.....	92
10.3 Сложные липиды. Фосфолипиды как структурные компоненты биологических мембран.....	96
10.4 Химические свойства омыляемых липидов.....	99
Глава 11. Полифункциональность и гетерофункциональность как причина появления специфических свойств гидрокси-, amino- и кетокислот	101
11.1стереоизомерия соединений с одним центром хиральности	101
11.2стереоизомерия соединений с 2-мя центрами хиральности	104
11.3стереоизомерия соединений с двойной связью (π-диастереоизомерия).....	106
11.4Реакционная способность гетерофункциональных соединений.....	107
Глава 12. Биологически активные гетерофункциональные производные ароматического и гетероциклического рядов.....	114
12.1 Биологически активные производные ароматического ряда	114
12.2 Пятичленные гетероциклы с одним атомом азота	116
12.3 Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота	120
12.4 Пятичленные гетероциклы с 2-мя атомами азота	125
12.5 Шестичленные гетероциклы с 2-мя атомами азота	128
12.6 Понятие об алкалоидах	131
Глава 13. Углеводы. Моносахариды, строение, свойства.....	132
13.1 Введение. Биологическая роль	132
13.2 Классификация. Стереоизомерия.....	133
13.3 Пентозы. Гексозы	134
13.4 Цикло-оксотаутомерия.....	137
13.5 Химические свойства моносахаридов	138
Глава 14. Дисахариды и полисахариды.....	143
14.1 Восстанавливающие дисахариды.....	143
14.2 Невосстанавливающие дисахариды.....	146
14.3 Гомополисахариды	147
14.4 Гетерополисахариды	150

Глава 15. Аминокислоты	152
15.1 Аминокислоты, входящие в состав белков. Классификация. Стереоизомерия	152
15.2 Биосинтетические пути образования α -аминокислот	157
15.3 Химические свойства аминокислот	157
Глава 16. Пептиды и белки	159
16.1 Пептиды	159
16.2 Установление первичной структуры пептидов	161
16.3 Стратегия пептидного синтеза	162
16.4 Белки	164
Глава 17. Нуклеиновые кислоты	168
17.1 Строение нуклеиновых кислот	168
17.2 Нуклеозиды	171
17.3 Нуклеотиды	173
17.4 Первичная структура нуклеиновых кислот	174
17.5 Адениндинуклеотиды	178
17.6 Аденозинтрифосфорная кислота	180
Глава 18. Стероиды	181
18.1 Общая характеристика стероидов. Классификация	181
18.2 Холестерин. Биологическая роль	183
18.3 Желчные кислоты. Строение, биологическая роль	184
18.4 Стероидные гормоны	184
Литература	188

ISBN 978-985-506-389-7



Учебное издание

Лысенкова Антонина Владимировна
Филиппова Валентина Анатольевна

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебно-методическое пособие
для студентов 1 курса медицинских вузов

Редактор *О. В. Кухарева*
Компьютерная верстка *С. Н. Козлович*

Подписано в печать

Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 11,16. Уч.-изд. л. 12,2. Тираж 500 экз. Заказ № 41.

Издатель и полиграфическое исполнение

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

ЛИ № 02330/0549419 от 08.04.2009

Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.