

**Н.Т. АЛИМХОДЖАЕВА Г. Г. СУЛЕЙМАНОВА
Х. Н. АКБАРХОДЖАЕВА**

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник для студентов медицинских вузов

ТАШКЕНТ – 2013

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ЦЕНТР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

“УТВЕРЖДАЮ”

**Начальник Главного
управления науки и
учебных заведений
МЗ Р Уз У.С. Исмаилов**

2013 г «__» _____

№ _____ Протокол

“СОГЛАСОВАНО”

**Директор Центра
развития медицинского
образования МЗ РУз
М.Х. Абдуллаева**

2013 г «__» _____

№ _____ Протокол

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник для студентов 1-курса факультетов «Педиатрического», «Медико-педагогического» и «Лечебного дела» медицинских вузов

Ташкент– 2013

Составители:

1. Н.Т. Алимходжаева
2. Г.Г. Сулейманова
3. Х.Н. Акбарходжаева

Рецензенты:

1. А.Д. Жураев - д.х.н., профессор кафедры «Биологической и биоорганической химии» ТМА.
2. З.К. Зиямуддинова - к.б.н., доцент кафедры «Биологической, бионеорганической и биоорганической химии» ТашПМИ.

**Учебник предназначен для студентов 1-курса факультетов
«Педиатрического», «Медико-педагогического» и «Лечебного дела»
медицинских вузов**

**Учебник был обсужден на заседании Центрального методического
совета ТашПМИ**

2013 у «___» _____ № _____ протокола.

Учебник был утвержден на заседании Ученого совета

2013 у «___» _____ № _____ протокола.

Ученый секретарь, д.м.н.

Шомансурова Э.А.

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

Н.Т. АЛИМХОДЖАЕВА Г. Г. СУЛЕЙМАНОВА
Х. Н. АКБАРХОДЖАЕВА

Область знаний – Социальное обеспечение и здравоохранение – 500000

Область образования – Здравоохранение – 510000

Учебник
«БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»
по предмету
Биоорганическая химия

Направление бакалавриата – педиатрическое дело – 5510200,

Медико – педагогическое дело - 5140900 и

Лечебное дело – 5510100

ТАШКЕНТ – 2013

Аннотация

Республикамизда ишлаб чиқарилган Кадрлар тайёрлаш миллий дастури юқори малакали, ҳар томонлама етук тиббиёт ҳодимларини етказишни талаб қилади. Шу муносабат билан мутахассисларни тайёрлашда ёрдам берадиган янги ўқув адабиётлари яратиш муҳим бўлгани учун, тиббиёт олийгоҳлари талабаларига мўлжалланган “Биоорганическая химия” номли дарслик рус тилида ёзилди.

Ушбу дарсликда органик кимёнинг назарий асослари келтирилган ва организмда содир бўладиган реакцияларга катта аҳамият берилган. Органик кимё қонуниятлари, органик бирикмаларнинг синфланиши, кимёвий хоссалари, уларнинг биологик аҳамиятга эга бўлган хоссалари ва улар асосида олинган доривор препаратларга эътибор берилган. Китобда талабалар ўрганаётган мавзу чуқур эгаллашлари учун мавзу бўйича тестлар, вазиятли масалалар, мустақил ўзлаштириш учун саволлар келтирилган.

Аннотация

Национальная программа подготовки кадров Республики Узбекистан предусматривает подготовку высококвалифицированных специалистов - врачей. В связи с этим возникла необходимость создания новой учебной литературы, которая может быть полезным при подготовке специалистов. Солгано изложенному подготовлен учебник “Биоорганическая химия”. В данном учебнике представлены теоретические основы органической химии, большое внимание уделено наиболее важным химическим реакциям, протекающим в организме. Описаны законы органической химии, классификация органических соединений, химические свойства, имеющие биологическое значение, а также полученные на их основе лекарственные препараты. В учебнике для закрепления каждой темы, приведены тесты нового поколения и ситуационные задачи, вопросы для закрепления темы.

Abstract

State Educational Standards of the Republic of Uzbekistan include the preparation of highly qualified professionals - doctors. In this regard, the need for new textbooks, such as “Биоорганическая химия” that can be helpful in training of doctors.

This book presents the theoretical foundations of organic chemistry, much attention is paid to the most important chemical reactions occurring in the body. Described laws of Organic Chemistry, classification of organic compounds, chemical properties, biological properties having a value obtained as well as medicaments based thereon. In the manual for fixing each topic are given tests of the new generation and case studies, questions for self-study.

Рецензенты:

3. **Абдукаххор Джалилович Жураев** - д.х.н., профессор кафедры «Биологической и биоорганической химии» ТМА.
4. **Зухра Каюмовна Зиямудинова** - к.б.н., доцент кафедры «Биологической, бионеорганической и биоорганической химии» ТашПМИ.

СОДЕРЖАНИЕ

1.	Введение	7
2.	Классификация и номенклатура органических соединений	9
3.	Пространственное строение органических соединений	22
4.	Сопряженные системы. Ароматичность	37
5.	Кислотные и основные свойства органических соединений	54
6.	Реакционная способность углеводородов. реакции радикального замещения(S_R), электрофильного присоединения(A_E) и электрофильного замещения(S_E)	71
7.	Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода. Реакции отщепления	92
8.	Карбонильные соединения. Альдегиды и кетоны	106
9.	Биологически важные карбоновые кислоты и их функциональные производные	124
10.	Реакции окисления и восстановления органических соединений	140
11.	Гетерофункциональные соединения алифатического ряда, участвующие в процессах метаболизма	155
12.	Гетерофункциональные соединения ароматического ряда, участвующие в процессах метаболизма	180
13.	Физиологически активные гетероциклические соединения	194
14.	Биологически важные α -аминокислоты.	219
15.	Пептиды и белки	241
16.	Углеводы. Моносахариды. Ди- и полисахариды.	263
17.	Ди- и полисахариды	284
18.	Липиды. Омыляемые липиды	305
19.	Неомыляемые липиды	322
20.	Нуклеиновые кислоты РНК и ДНК	336

Mundarija

1.	S o'z boshi	7
2.	Organik birikmalarning sinflanishi va nomlanishi	9
3.	Organik birikmalarning fazoviy tuzilishi	22
4.	Tutash sistemalar. Aromatiklik. Molekulalardagi atomlarning o'zaro ta'siri	37
5.	Organik birikmalarni kislota va asos xossalari	54
6.	Uglevodorodlarning reaksiya qobiliyati. Radikal o'rin olish (S_r), elektrofil birikish (a_e) va elektrofil o'rin olish (S_e) reaksiyalari	71
7.	Tetragonal uglerod atomida nukleofil o'rin olish (S_N) va ajralish (eliminlash) (e) reaksiyalari	92
8.	Organik birikmalarning oksidlanish va qaytarilish reaksiyalari	106
9.	Karbonil birikmalar. Aldegid va ketonlarning biologik ahamiyatga ega bo'lgan reaksiyalari	124
10.	Biologik ahamiyatli karbon kislotalar va ularning funktsional hosilalari	140
11.	Modda almashinuvida ishtirok etadigan alifatik geterofunksional birikmalar	155
12.	Benzol qatoridagi biologik aktiv geterofunksional birikmalar	180
13.	Biologik faol geterostiklik birikmalar	194
14.	Aminokislotalar	219
15.	Peptidlar va oqsillar	241
16.	Uglevodlar. Monosaxaridlar.	263
17.	Uglevodlar. Di- va polisaxaridlar	284
18.	Sovunlanadigan lipidlar.	305
19.	Sovunlanmaydigan lipidlar.	322
20.	Nuklein kislotalar. RNK va DNK	336

CONTENTS

1.	Introduction	7
2.	Classification and Nomenclature of Organic Compounds	9
3.	The spatial structure of organic compounds	22
4.	Coupled systems . aromaticity	37
5.	Acidic and basic properties of organic compounds	54
6.	Reactivity uglevodorodov. Reaktsii radical substitution (SR), electrophilic addition (AE) and electrophilic substitution (SE)	71
7.	Nucleophilic substitution at nayschennogo carbon atoms. Cleavage reaction	92
8.	Carbonyl compound. Aldehydes and ketones	106
9.	Biologically important carboxylic acids and their functional derivatives	124
10.	Oxidation and reduction of organic compounds	140
11.	Heterofunctional aliphatic compounds involved in metabolism	155
12.	Heterofunctional aromaticheskogo number of connections involved in metabolism	180
13.	Physiologically active heterocyclic compounds	194
14.	Biologically important α - amino acids.	219
15.	Peptides and proteins	241
16.	Carbohydrate . Monosaccharides	263
17.	Di- and polysaccharides	284
18.	Lipids . Saponifiable lipids	305
19.	Unsaponifiable lipids	322
20.	Nucleic acids RNA and DNA	336

ВВЕДЕНИЕ

Биоорганическая химия изучает строение и свойства веществ, участвующих в процессах жизнедеятельности, в непосредственной связи с познанием их биологических функций.

Биологические функции органических веществ изучаются в медицинских вузах, главным образом в курсах биологической химии и физиологии. Биоорганическая химия как учебная дисциплина основное внимание уделяет вопросам строения и реакционной способности биологически значимых соединений.

В состав всех органических соединений входят атомы углерода. Этот химический элемент образует огромное количество соединений, устойчивых в физико-химических условиях нашей планеты – известно около 20 млн органических соединений.

Большинство компонентов живой природы представлено веществами, построенными с использованием элемента углерода, т.е. органическими соединениями. Они могут поступать в организм извне или синтезироваться в организме. В каждой клетке живого организма протекают тысячи различных химических реакций. Лекарственные препараты, используемые в медицинской практике являются органическими соединениями. В живом организме протекает множество реакций. Совокупность всех этих реакций называется обменом веществ или метаболизмом. Метаболические процессы протекают с участием ферментов, т.е. соединений, которые белковой природы, которые находятся в клетках организма и выполняют функцию катализаторов.

Простейшие органические вещества – углеводороды, они являются родоначальниками органических соединений разных классов. В связи с этим органическую химию можно определить как:

- химию соединений углерода;
- химию углеводородов и их производных.

Биоорганическая химия находится в тесной связи с биохимией, молекулярной биологией, фармакологией, биофизикой и другими медико-биологическими дисциплинами.

Биоорганическая химия основывается на идеях и методах органической химии, которая возникла как наука, изучающая вещества живой природы.

В медицинских вузах биоорганическая химия является составной частью общего химического образования. Государственный Образовательный Стандарт нашей республики предусматривает подготовку высококвалифицированного специалиста. Актуальность такого подхода во многом зависит от превращения медицины в крупную отрасль социальной сферы, в поле зрения которой находятся проблемы экологии, токсикологии и биотехнологии.

Поскольку в учебных планах медицинских вузов отсутствует общий курс органической химии, в настоящем учебнике отводится определенное место основам органической химии, которые необходимы для изучения биоорганической химии. В учебнике расширен круг соединений и реакций, имеющих важное значение в медицинской практике и по возможности исключен материал о процессах, которые не встречаются в организме и биомедицинском анализе.

В учебнике для закрепления материала приводятся также по каждой теме тесты нового поколения, ситуационные задачи и вопросы для самостоятельной подготовки студентов.

В учебнике не исключено наличие некоторых ошибок и недостатков. Авторы выражают благодарность всем коллегам и студентам за замечания и пожелания по поводу некоторых недостатков и допущенных технических ошибок при написании данного учебника.

КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.

Цель занятия: Сформировать знания об основных классах органических соединений, об основных правилах заместительной номенклатуры ИЮПАК и умение использовать их в названиях органических соединений, являющихся объектами изучения биоорганической химии.

Перечень рассматриваемых вопросов

1. Классификация органических соединений.
2. Номенклатура органических соединений.
 - 2.1 Номенклатура ациклических соединений.
 - 2.2 Номенклатура циклических соединений.
 - 2.3 Номенклатура ароматических соединений.
3. Значение изучения названия и свойств органических соединений в медицине.

Органические соединения классифицируют по следующим признакам:

- по строению углеводородной цепи;
- по природе функциональной группы.

Наиболее простыми органическими веществами являются углеводороды, молекулы которых состоят только из атомов углерода и водорода.

Углеводороды различают по:

- последовательности соединения атомов углерода (углеводороды с линейными или разветвленными цепями, а также с замкнутыми цепями-циклами);
- наличием между атомами углерода одинарных, двойных и тройных связей;
- числу атомов углерода

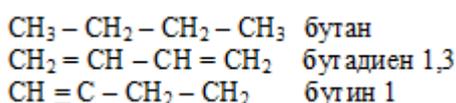
Все эти признаки легли в основу классификации углеводородов по строению углеводородной цепи.

Схема1

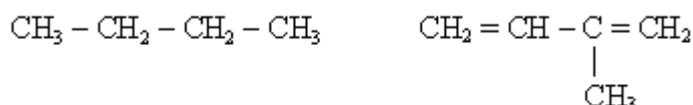


Ациклические углеводороды - соединения с (незамкнутой, открытой) углеродной цепью. Их простейшим представителем являются алифатические углеводороды.

Алифатические углеводороды - содержат только атомы углерода и водорода и могут быть насыщенными и ненасыщенными. К насыщенным углеводородам относятся алканы (C_nH_{2n+2}), к ненасыщенным – алкены (C_nH_{2n}), алкины (C_nH_{2n-2}) и алкадиены (C_nH_{2n-2}).



Углеродная цепь может быть неразветвленной и разветвленной (например n - бутан, 2-бутадиен-1,3).



Циклические соединения это соединения с замкнутой цепью. Они в зависимости от природы атомов, находящихся в цикле делятся на:

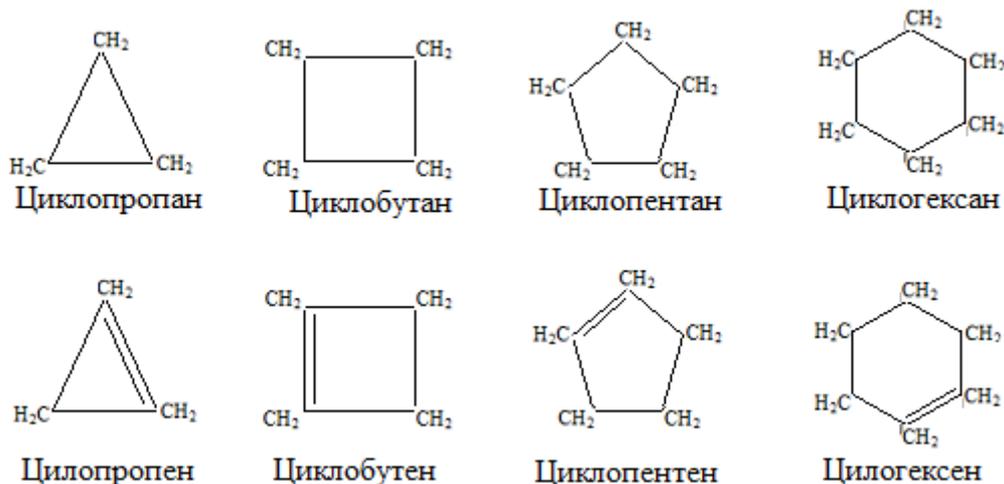
- карбоциклические;
- гетероциклические

Карбоциклические соединения содержат в цикле только атомы углерода и делятся на:

- алициклические (C_nH_{2n});
- ароматические (C_nH_{2n-6}).

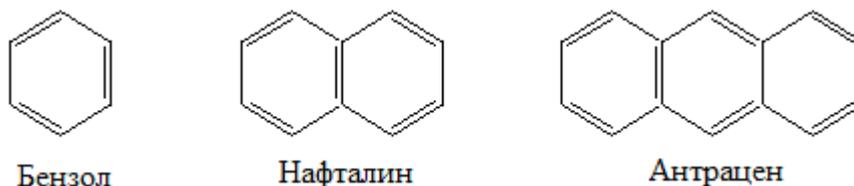
Алициклические углеводороды в свою очередь подразделяются на насыщенные – циклоалканы и ненасыщенные – циклоалкены.

Представителем насыщенных алициклических соединений (циклоалканов) является циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, непредельных (циклоалкенов) – циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен.



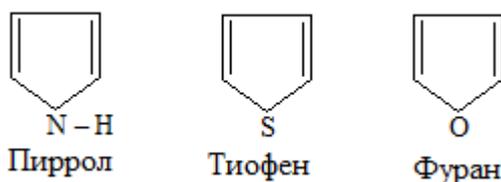
Число атомов углерода в цикле может быть от трех и более. Известны большие циклы, состоящие из 30 и более атомов углерода (макроциклы).

Представителем **ароматических углеводородов** (аренов) является бензол. Нафталин и фенантрен относятся к бициклическим и трициклическим (полициклическим) аренам, так как содержат конденсированные бензольные кольца.



Гетероциклические соединения - циклические соединения, содержащие в цикле помимо атомов углерода атомы других элементов (азот,

кислород, сера, кремний). Представителем пятичленных гетероциклов, содержащих гетероатомы азот, серу и кислород являются пиррол, тиофен, фуран.



Органические соединения классифицируют также по природе функциональной группы.

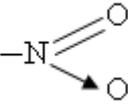
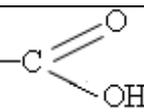
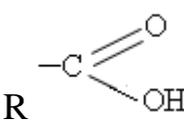
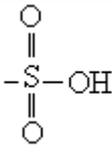
Функциональные группы – это атомы или группа атомов, замещающие один или несколько атомов водорода в углеводородах, определяющие принадлежность веществ к определенному классу соединений, а также многие его физические и химические свойства.

В зависимости от природы функциональных групп производные углеводородов делят на классы органических соединений. В таблице 1 приведены основные классы органических соединений.

Таблица 1.

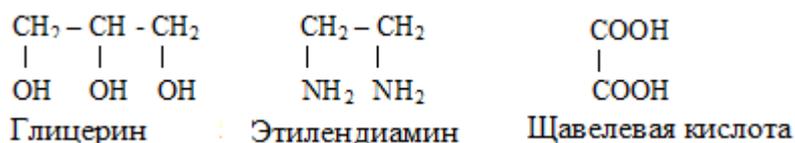
Основные классы органических соединений

Функциональные группы	Название	Название класса	Общая формула класса
		Углеводороды	R – H
-F, -Cl, -Br, -I, (-Hal)	Галогены	Галогенпроизводные	R – Hal
-OH	Гидроксильная	Спирты	R – OH
- O –R	Алкоксильная	Простые эфиры	R – O– R
- SH	Тиольная	Тиолы(тиоспирты, меркаптаны)	R – SH

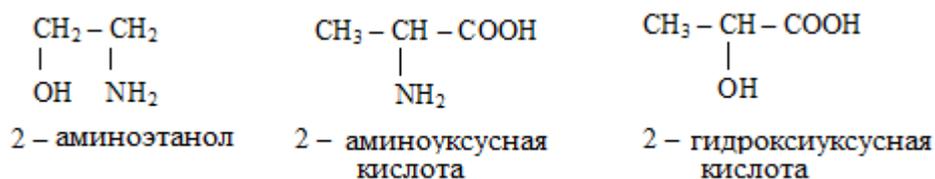
- NH ₂	Амино	Амины(первичные) (вторичные) (третичные)	R – NH ₂ R ₂ NH R ₃ N
	Нитро	Нитросоединения	R – NO ₂
>C=O	Карбонильная	Альдегиды Кетоны	R >C=O
	Карбоксильная	Карбоновые кислоты	
	Сульфоновая	Сульфокислоты	RSO ₃ H

Монофункциональные соединения содержат одну функциональную группу, например этанол, уксусная кислота: CH₃CH₂OH, CH₃COOH

Полифункциональные соединения содержат несколько одинаковых функциональных групп, например глицерин, этилендиамин, щавелевая кислота:



Гетерофункциональные соединения содержат разные функциональные группы, например аминспирты, аминокислоты, оксикислоты:



Углеводороды и органические соединения других классов образуют гомологические ряды.

Гомологический ряд – последовательность органических соединений с одинаковыми функциональными группами и однотипным строением, отличающихся друг от друга на CH_2 группу. CH_2 группа называется **гомологической разностью**.

Члены гомологического ряда, состав их молекул выражается одинаковой общей формулой. Например, общая формула гомологического ряда предельных углеводородов определяется формулой $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$, где n-число атомов углерода. Первый член гомологического ряда метан CH_4 . Гомологи метана этан C_2H_6 , пропан C_3H_8 , бутан C_4H_{10} и т.д. каждый последующий член гомологического ряда отличается от предыдущего на CH_2 группу. Гомологи характеризуются сходными химическими свойствами и способами получения. Однако могут быть и различия, особенно они заметны у первых членов гомологического ряда.

Номенклатура органических соединений - это язык химии, который используется для передачи в названиях соединений их строения. При названии органических соединений используют следующие номенклатуры:

- тривиальная номенклатура;
- заместительная номенклатура.

Тривиальные названия отражают природные источники и способы получения, особо заметные свойства и области применения данного соединения. Например, муравьиная кислота впервые выделена из муравьёв, яблочная кислота – из яблок, лактоза (молочный сахар) выделена из молока, пировиноградная кислота получена при пиролизе виноградной кислоты,

глицерин (от греческого *glukus* - сладкий) имеет сладкий вкус. Особенно распространены тривиальные названия среди природных соединений – аминокислот, углеводов, алкалоидов.

Заместительная номенклатура ИЮПАК (ИЮПАК- Международный союз теоретической и прикладной химии) является наиболее всеобъемлющей и систематической из всех существующих номенклатур.

По заместительной номенклатуре классы углеводородов, имеющие определенные общие формулы называют так:

- C_nH_{2n+2} - алканы
- C_nH_{2n} - алкены
- C_nH_{2n-2} - алкины
- C_nH_{2n-2} - алкадиены
- C_nH_{2n-6} – арены

Для пользования заместительной номенклатурой ИЮПАК необходимо знать содержание ряда терминов:

- органический радикал
- родоначальная структура
- характеристическая группа
- заместитель

Органический радикал это остаток молекулы, из которого удалены один или несколько атомов водорода. Названия одновалентных радикалов получают замещением суффикса –**ан** на суффикс –**ен**. Например CH_3 - метил, C_2H_5 - этил, фенил C_6H_5 -, винил $CH_2=CH$ -.

Родоначальная структура это химическая структура, которая составляет основу называемого соединения. Как правило в качестве родоначальной структуры в ациклических соединениях рассматривается главная углеродная цепь, в карбоциклических и гетероциклических соединениях - цикл.

Характеристическая группа это функциональная группа, связанная с родоначальной структурой или частично входящая в её состав. Например: аминогруппа-NH₂, гидроксильная группа -ОН, нитрогруппа -NO₂.

Заместитель это атом или группа атомов, замещающие в исходном соединении атом водорода. Заместителем может любая функциональная группа или углеводородный радикал, присоединенные к родоначальной структуре.

Характеристические группы (заместители) делят на два типа:

I тип - заместители, которые в названиях обозначаются только префиксами в алфавитном порядке(-F, -Cl, -Br, -I, -NO₂);

II тип – заместители, которые в названиях обозначаются как префиксами, так и суффиксами в зависимости от старшинства. В таблице 2 приведены некоторые характеристические группы и их названия в порядке убывания старшинства.

Таблица 2.

Некоторые характеристические группы и их названия в порядке убывания старшинства

		Характеристические группы	
Класс соединений	Формула	Названия	
		в префиксе	в суффиксе
Карбоновые кислоты	- COOH	карбоксо -	-овая кислота
Сульфоновые кислоты	- SO ₃ H	сульфо -	- сульфокислота
Альдегиды	- CH = O	оксо – (формил -)	- ал (-карбалдегид)
Кетоны	> C = O	оксо -	- он
Спирты	- OH	гидрокси -	- ол
Тиолы	- SH	меркапто -	- тиол
Амины	- NH ₂	амино -	- амин

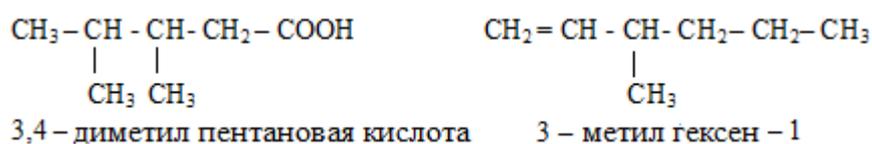
Имины	= NH	имино -	- имин
-------	------	---------	--------

Составление названия углеводородов по заместительной номенклатуре проводят в следующей последовательности:

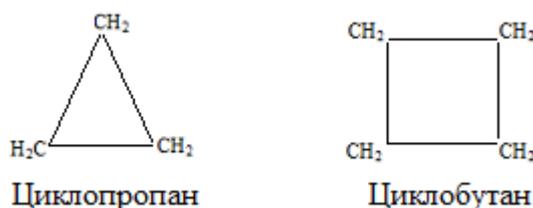
- выбирают наиболее длинную неразветвленную углеродную цепь и нумеруют атомы углерода с того конца, к которому ближе заместители;
 - нумеруют атомы углерода с того конца, к которому ближе заместитель;
 - названия радикалов (заместителей) располагают по алфавиту с указанием номеров углерода, с которым они связаны;
 - сумма чисел, обозначающих положения заместителей, должна быть минимальна;
 - называют углеводород по числу атомов углерода в наиболее длинной цепи
- При названии алкенов и алкинов суффикс **-ан** заменяют на суффикс **-ен** и **-ин** и нумерацию проводят с того конца, к которому ближе двойная или тройная связь.

При названии производных углеводородов необходимо определить главную цепь и типы заместителей, которые находятся за пределами главной цепи.

Например:



При названии циклических углеводородов к названию предельного углеводорода добавляется приставка «цикло».



При названии ароматических углеводородов и их гомологов положение заместителей указывается цифрами или маленькими буквами *o*-(*орто*), *m*-(*мета*) и *p*-(*пара*) положения.

А. часть молекулы, которая образуется при гомолитическом разрыве ковалентной связи

Б. часть молекулы, которая образуется при гетеролитическом разрыве ковалентной связи

В. часть молекулы, которая образуется при воздействии температуры

Г. часть легко взаимодействующих молекул

4. Укажите вещество, не относящееся к углеводородам

А. фенол

Б. бензол

В. бутан

Г. пропан

5. Укажите непредельный углеводород

А. пропилен

Б. пропан

В. этан

Г. бутан

6. Карбоциклические соединения классифицируются на ... 2 ответа

А. гетероциклические

Б. ароматические

В. ациклические

Г. алициклические

Д. циклические

7. Укажите 3 ответа, характеризующих функциональную группу

А. может быть гетероатомом

Б. определяет свойства данного класса соединений

В. может быть группой содержащей гетероатом

Г. может быть углеводородным радикалом

8. Укажите соответствующие радикалы

1. $\text{CH}_3 - \text{CH}_2^\bullet$

2. $(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}^\bullet$

3. $(\text{CH}_3)_3 - \text{C}^\bullet$

4. $\text{CH}_2 = \text{CH}^\bullet$

а. первичный

б. вторичный

в. третичный

А. 1а2б3в4а

Б. 1а2а3в4б

В. 1а2в3б4б

Г. 1б2а3в4а

Д. 1в2а3б4в

9. Охарактеризуйте вторичный атом углерода 3 ответа

А. связан с одним атомом углерода

Б. sp^3 гибридизованный

В. sp^2 гибридный Г. связан с двумя атомами углерода
Д. имеет сигма связь с другим атомом углерода

10. Охарактеризуйте третичный атом углерода 3 ответа

А. связан с одним атомом углерода Б. sp^3 гибридный
В. sp^2 гибридный Г. связан с тремя атомами углерода
Д. имеет сигма связь с другим атомом углерода

11. Перечислите 2 основных пункта заместительной номенклатуры

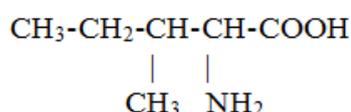
А. отсчет количества характеристических групп Б. подсчет органических радикалов
В. нумерация выбранной углеродной цепи
Г. выбор длинной и сложной цепи молекулы

12. Назовите данное соединение в следующем порядке: тривиальное (историческое) название, рациональная, систематическая номенклатура IUPAC $CH_3 - CHNH_2 - COOH$

1. α -аланин 2. α -аминопропионовая кислота 3. 2-аминопропановая кислота
А. 1,2,3 Б. 3,1,2 В. 2,1,3 Г. 3,2,1

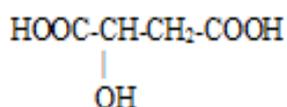
Ситуационные задачи

1. В состав гормона окситоцина входит изолейцин. Назовите по заместительной номенклатуре ИЮПАК и укажите функциональные группы в молекуле изолейцина:



2. В качестве подсластителя продуктов для больных сахарным диабетом используется ксилит, называемый по заместительной номенклатуре ИЮПАК пентанпентаолом –1,2,3,4,5. Напишите структурную формулу ксилита и определите, к какому классу соединений он относится.

3. Двухосновная гидроксикарбоновая кислота, впервые выделенная из незрелых яблок, известна под тривиальным названием яблочная кислота. Назовите по заместительной номенклатуре ИЮПАК и укажите функциональные группы в молекуле яблочной кислоты:



4. В основе одной из групп жаропонижающих и болеутоляющих средств лежит 4-аминофенол (4-амино-1-гидроксибензол). Напишите структурную формулу этого соединения и назовите функциональные группы.

Вопросы для усвоения темы

1. Каким правилам нужно придерживаться при составлении названия органического вещества по заместительной номенклатуре?
2. Чем отличаются друг от друга члены гомологического ряда?
3. По каким признакам можно проклассифицировать органические соединения?
4. Какой, ученый разработал теорию строения органических соединений?
5. Напишите структурные формулы пяти изомеров алициклических углеводородов состава C_5H_{10} . Назовите изомеры по заместительной номенклатуре ИЮПАК.

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Цель занятия: Сформировать представление о единстве строения, конфигурации и конформации органических молекул, как основу для дальнейшего понимания связи пространственного строения с биологической активностью.

Перечень рассматриваемых вопросов

1. Пространственное строение органических молекул, конфигурация, конформация
2. Выражение конформации по проекции Ньюмена
3. Конфигурации и конформации органических соединений, содержащих циклогексановое кольцо
4. Хиральные молекулы
5. Органические соединения, имеющие один и более хиральных центров
6. Связь между пространственным строением органических соединений и их биологической активностью

Реакционная способность и биологическая активность органических соединений связана с их пространственным строением.

Область химии, изучающая пространственное строение органических соединений называется **стереохимией**.

Для описания расположения атомов в молекуле используют три основных понятия:

- химическое строение;
- конфигурация;
- конформация;

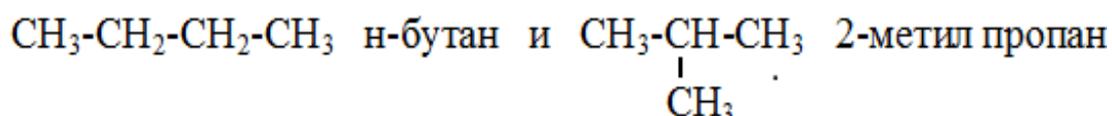
Химическое строение молекулы определяет, какие атомы, и в какой последовательности, связаны между собой химическими связями.

Вещества, имеющие одинаковый качественный и количественный состав, одинаковую молекулярную массу, но отличающиеся друг от друга химическим строением называются **изомерами**.

Различают структурные и пространственные изомеры.

Структурные изомеры или изомеры строения различаются последовательностью соединения атомов в молекулах. Структурные изомеры делятся на следующие группы:

Изомеры углеводородного скелета. Например бутан C_4H_{10} имеет два изомера:



Изомеры положения кратных связей и функциональных групп:

- в зависимости от расположения кратных связей $CH_2=CH-CH_2-CH_3$ бутен-1 и $CH_2-CH=CH-CH_3$ бутен-2.
- в зависимости от расположения функциональных групп $CH_3-CH_2-CH_2OH$ пропанол-1 и $CH_3-CH(OH)-CH_3$ пропанол-2.

Межклассовая изомерия или изомеры функциональных групп.

Например, эмперической формуле C_2H_6O соответствует и спирт, и простой эфир: CH_3CH_2OH этанол и CH_3OCH_3 диметиловый эфир.

Структурные изомеры различаются последовательностью соединения атомов в молекулах, пространственные изомеры или стереоизомеры – расположением атомов или групп атомов в пространстве.

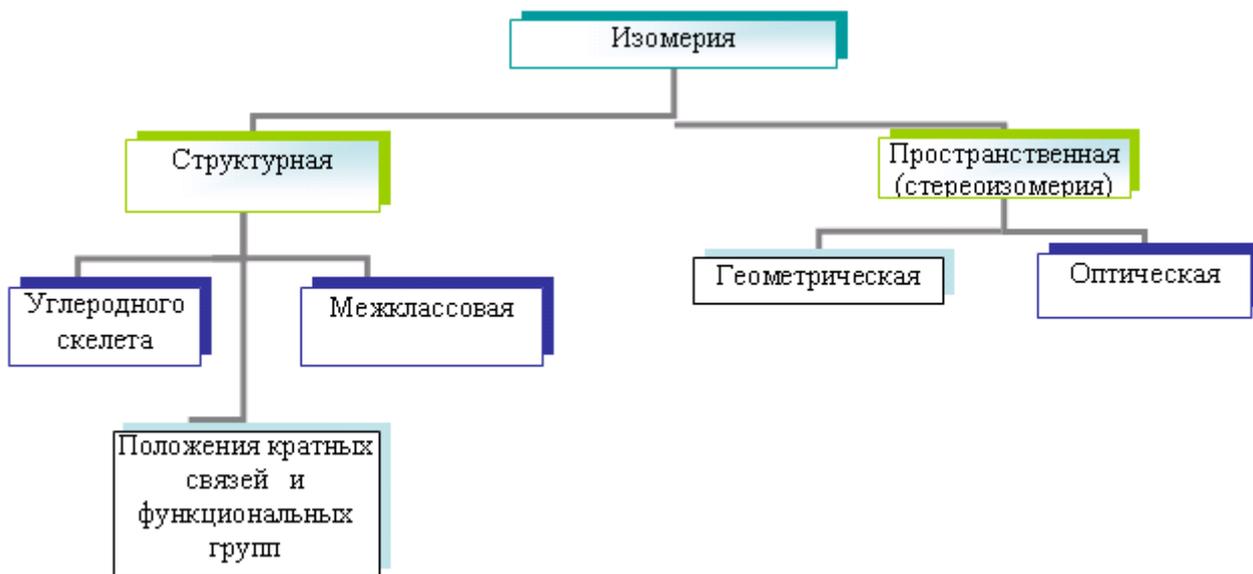
Сtereoизомеры – соединения, молекулы которых имеют одинаковую последовательность химических связей атомов, но различное расположение этих атомов в пространстве относительно друг друга.

Пространственные изомеры или стереоизомеры имеют одинаковые состав и химическое строение, однако некоторые атомы благодаря

электронным или геометрическим особенностям отличаются пространственным строением, т.е. конфигурацией и конформацией.

Типы изомерии органических соединений приведены в схеме 2.

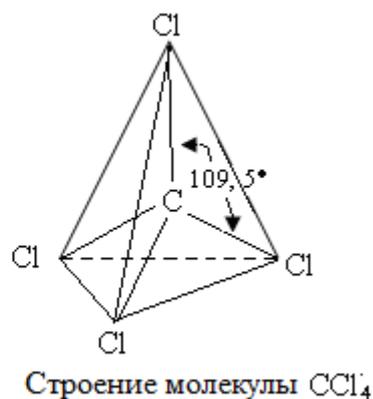
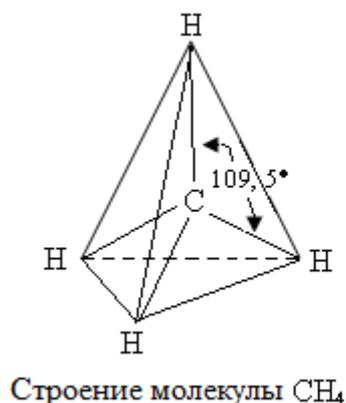
Схема 2.



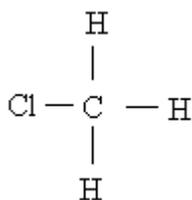
Конфигурация – порядок расположения атомов в пространстве без учета различий, возникающих в следствие вращения вокруг одинарных связей.

Атом углерода, у которого одинаковые все четыре заместителя имеет тетраэдрическое строение, в центре которого находится атом углерода в sp^3 гибридном состоянии, а в вершинах располагаются заместители. Валентные углы при этом равны $109,5^\circ$ и их принято называть нормальными.

Например, такое строение имеют молекулы CH_4 и CCl_4 .



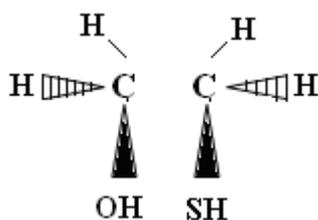
В случае, когда с атомом углерода связаны разные заместители, валентные углы отличаются от нормального на несколько градусов. Например, в хлорметане CH_3Cl атом углерода имеет тетраэдрическую конфигурацию, но валентный угол H-C-H равен 111° .



Атом углерода, находящийся в sp^3 -гибридном состоянии имеет тетраэдрическую конфигурацию, поэтому его называют тетраэдрическим атомом углерода.

Тетраэдрическая конфигурация атома углерода изображается на плоскости с помощью стереохимических формул. Стереохимические формулы представляют собой структурные формулы с внесёнными в них элементами, отражающими пространственное расположение атомов.

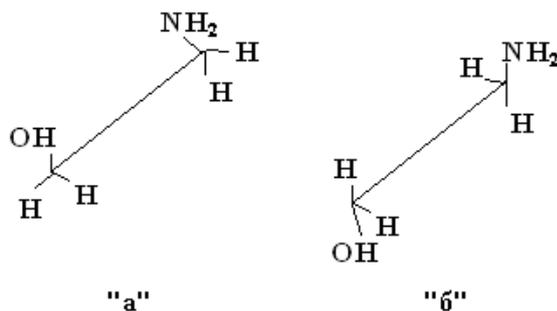
В стереохимических формулах атом углерода и две его связи располагают в плоскости бумаги и графически изображают черточкой (—). Связь, направленную к наблюдателю изображают жирной клином (\blacktriangledown), а другую связь, расположенную за плоскостью обозначают заштрихованным клином (\blacktriangleleft).



В молекуле 2-меркаптоэтанола C-OH и C-SH связи направлены к наблюдателю, две C-H связи расположены за плоскостью, две C-H связи и одна C-C связь расположены в одной плоскости. Углерод, водород и другие атомы могут свободно вращаться вокруг этих связей. В результате вращения вокруг σ -связи молекула может принимать различные положения.

Конформации молекул это различные её геометрические формы, возникающие в результате вращения вокруг одинарных C – C σ -связей.

Стереизомеры, различие между которыми вызвано поворотом отдельных участков молекулы вокруг одинарных C – C связей называются **конфигурационными стереоизомерами**. Например, в молекуле коламина атомы могут располагаться в « а » или « б » положениях.



Взаимные переходы конформаций осуществляются без разрыва связей. Угол поворота вокруг σ -связи называют **торсионным**. За минимальный отсчет торсионного угла принимают 60° . Следовательно, из всех возникающих конформаций учитываются только шесть. ($360 : 6 = 6$)

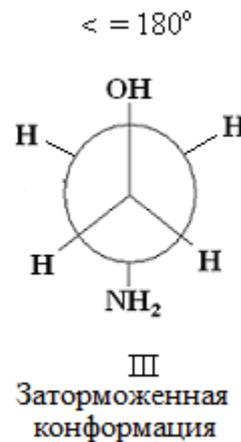
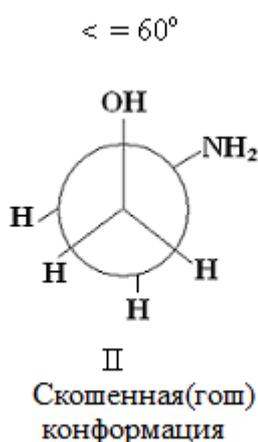
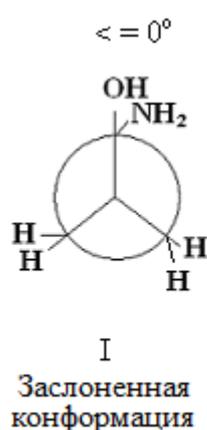
Для изображения конформаций пользуются проекционной формулой Ньюмена. Ближайший к наблюдателю атом углерода обозначается точкой в центре круга. Удаленный атом углерода обозначается кругом. Три связи каждого атома изображается в виде линий, расходящихся от центра круга-

для ближайшего атома углерода, из-за круга – для удаленного атома углерода.

∧ - атом углерода, находящийся близко к наблюдателю и его связи.

⊙ - Удаленный атом углерода и его связи.

Вышеуказанные конформации «а» и «б» по проекционной формуле Ньюмена изображаются так:



Между двумя «а» и «б» положениями может быть ещё множество положений. Эти положения изображают истинное состояние молекулы 2-аминоэтанола.

Положение заместителей относительно друг друга определяется углом вращения φ , который называется **торсионным углом**. В зависимости от величины торсионного угла образуются различные конформации.

Заслоненная ($\varphi=0$) Скошенная ($\varphi=60^\circ, 300^\circ$) Заторможенная ($\varphi=180^\circ$)

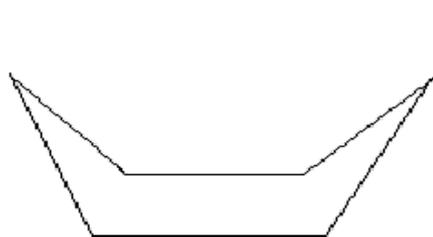
Конформации, в которых заместители расположены в наиболее близком положении к друг другу называются **заслоненными**. Эти конформации имеют большую внутреннюю энергию и поэтому молекула находится в неустойчивом состоянии.

Конформации, в которых заместители расположены наиболее далеко друг от друга в пространстве называются **заторможенными**. Эти

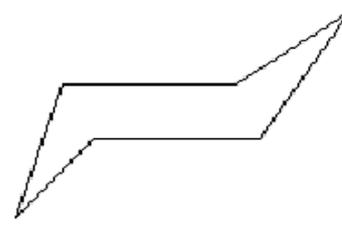
конформации обладают относительно меньшей внутренней энергией и поэтому наиболее устойчивые.

Конформации, которые образуются при вращении вокруг σ -связи на 60° называются **скошенными (гош)**. Другие конформации образуются при вращении атома углерода по σ -связи по часовой стрелке.

Молекула циклогексана имеет две устойчивые конформации: конформация **кресла** и **ванны**.



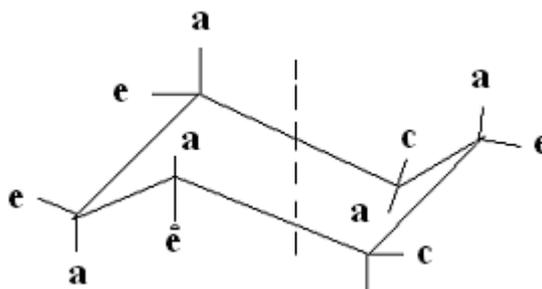
Конформация ванна



Конформация кресло

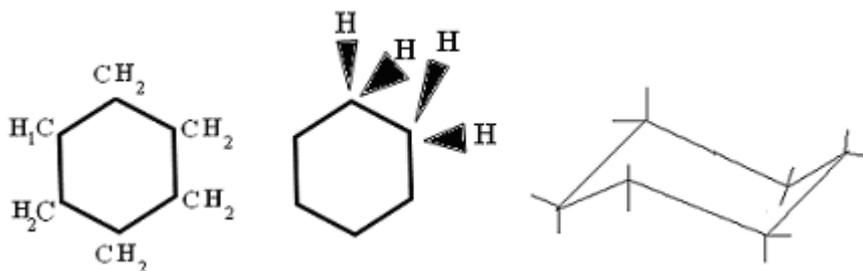
Конформация кресла обозначаются – С, ванны – В. При комнатной температуре 99,9% молекул циклогексана существует в конформации кресла.

Шесть связей С-Н, параллельные оси симметрии кресловидной формы циклогексана, направленные попеременно вверх и вниз, называются **аксиальными (а)**. Остальные шесть С-Н связей расположены под углом $109,5^\circ$ к этой оси и также попеременно направлены вверх и вниз. Эти связи называются **экваториальными(е)**. Следовательно у каждого атома углерода одна связь с водородом расположена аксиально, одна связь – экваториально.



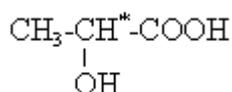
Экваториальная конформация считается термодинамически устойчивой конформацией. В равновесной смеси 95% молекул циклогексана находится

в экваториальной конформации. Структуру, конфигурацию и конформацию циклогексана можно изобразить так:

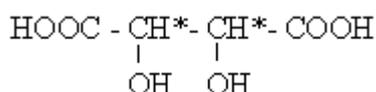


Оптическая (зеркальная) изомерия характерна для соединений, в молекулах которых имеется хотя бы один асимметрический атом углерода.

Атом углерода, находящийся в sp^3 гибридном состоянии, связанный с четырьмя разными заместителями называется **асимметрическим (хиральным) атомом углерода**. Асимметрический атом углерода обозначается C^* . Например, в молекуле 2-гидроксипропановой (молочной) кислоты второй атом углерода является асимметрическим, так как связан с карбоксильной группой, водородом, метильной и гидроксильной группой.



В молекуле винной кислоты содержится два асимметрических атома углерода.



По количеству хиральных атомов число стереоизомеров определяется по следующей формуле:

$$N=2^n$$

Здесь N -число стереоизомеров, n - число хиральных атомов в молекуле.

Молекула, содержащая один хиральный атом имеет два стереоизомера, два хиральных атома имеет четыре стереоизомера, которому соответствует два энантиомера.

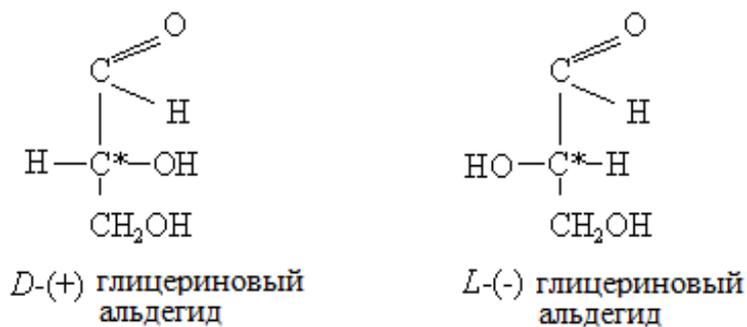
Энантиомеры - это стереоизомеры, молекулы которых относятся между собой как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение. Энантиомеры одинаковы по физическим и химическим свойствам. Они имеют одинаковые температуры плавления и кипения, обладают одинаковой растворимостью, вступают с одинаковой скоростью в одни и те же реакции в обычных условиях.

Энантиомеры способны вращать плоскость поляризации света, т.е. обладают **оптической активностью** и поэтому их называют **оптическими изомерами**. Энантиомеры имеют одинаковые значения величин угла вращения, но противоположные его направления: один - левовращающий (+), другой – правовращающий (-).

Смесь равных количеств энантиомеров называется **рацематом**. Рацематы не обладают оптической активностью.

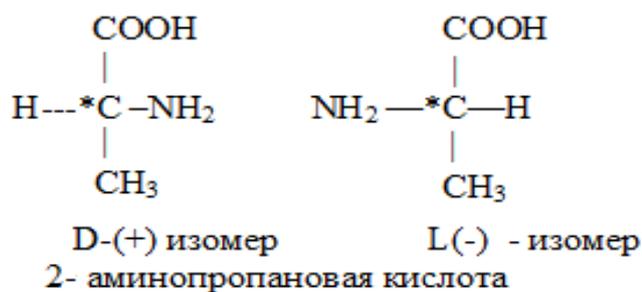
Хиральность молекулы доказывается несовместимостью в пространстве тетраэдрических моделей “предмета” и его зеркального изображения. Чтобы установить, является молекула хиральной или нет необходимо построить ее модель и модель зеркального изображения. Если модель совмещается с зеркальным изображением – молекула ахиральна, если не совмещается – молекула хиральна.

Для установления истинного расположения заместителей у хирального центра его сравнивают с конфигурацией глицеринового альдегида, конфигурация которого принята за стандарт. Право- и левовращающим энантиомерам глицеринового альдегида приписаны определенные конфигурации, обозначаемые как на D-(+) и L(-) - глицериновые альдегиды.

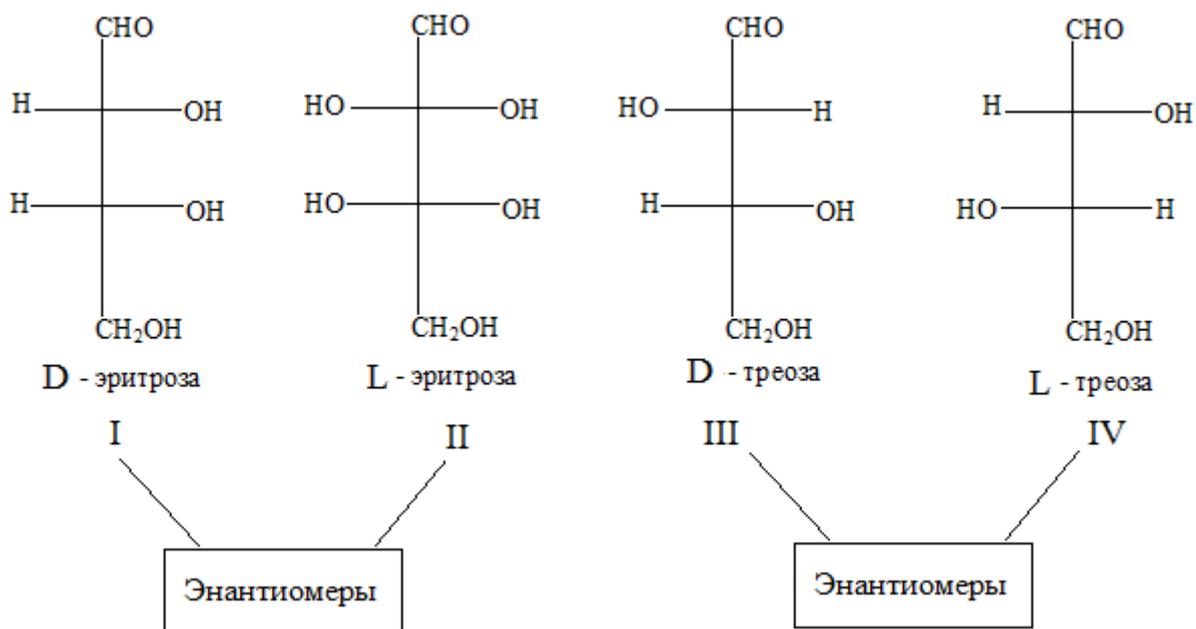


У *D*-(+) - стереохимического ряда глициринового альдегида ОН группа располагается справа, у *L*-(-) - стереохимического ряда - слева.

Например:



Примером пары природных энантиомеров является 2,3,4-тригидроксибутаналь (эритроза). Эритроза имеет два хиральных центра и образует четыре стереоизомера, которые существуют в виде двух энантиомеров.



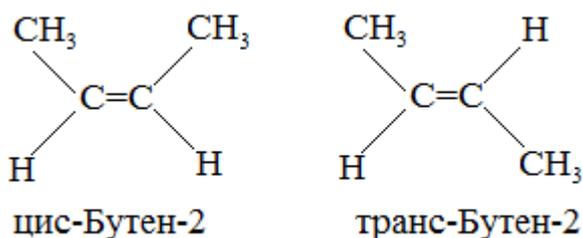
Энантиомеры I и II а также энантиомеры III и IV имеют одинаковые физические и химические свойства, но противоположные знаки вращения плоскости поляризации. Stereoизомеры I и III а также I и IV представляют собой пары диастереомеров.

Такие диастереомеры называют **σ -диастереомерами**, т.к. в их молекулах заместители связаны с хиральными атомами σ -связями. σ -диастереомерами являются также стереоизомеры II и III или II и IV.

Стереизомеры, не являющиеся энантиомерами, называют диастереомерами.

Диастереомеры в отличии от энантиомеров отличаются друг от друга физическими и химическими свойствами.

Геометрические изомеры (π -диастереомеры) отличаются друг от друга различным расположением заместителей в пространстве относительно плоскости двойной связи (или цикла). Основной причиной существования геометрических изомеров является отсутствие свободного вращения вокруг двойной связи или цикла без её нарушения. Геометрическая изомерия характерна для алкенов, в молекулах которых каждый из двух sp^2 -гибридных атомов углерода связан с различными атомами или группами атомов.



Относительно плоскости π -связи одинаковые заместители у двух атомов углерода могут располагаться по одну (**цис-**) и по разные (**транс-**) стороны. Это приводит к существованию стереоизомеров, называемых **цис- и транс-изомерами**.

Геометрическая изомерия возможна также для циклоалканов, в молекулах которых каждый из двух соседних атомов углерода связан с двумя разными атомами или группами атомов.

Молекулы цис-, транс- изомеров алкенов не имеют центра хиральности, поэтому они относительно друг друга являются диастереомерами.

Пространственное строение органических соединений влияет на их биологическую активность. Например, белки организма человека состоят только из аминокислот L- ряда. В состав многих полисахаридов входят моносахариды D-ряда.

Циклогексан входит в состав стероидов, гормонов, алкалоидов, которые составляют основу биологически активных соединений. Например, стрептидин, холестерин также содержит кольцо циклогексана. В этих соединениях циклогексан находится в конформации «кресло».

Геометрические изомеры часто встречаются среди природных соединений. В молекуле ретинола (витамин А) содержится несколько двойных связей. Относительно каждой из них осуществляется транс-расположение углеводородных радикалов. Среди его изомеров 9-цис-ретинол менее эффективен. Витамин А принимает участие в процессе зрительного восприятия и важен для обеспечения остроты зрения при слабой освещаемости.

Тесты

1. Что такое конфигурация?

- А. пространственное расположение атомов в молекуле
- Б. расположение молекул на одной плоскости
- В. расположение атомов на одной плоскости
- Г. определение молекулярной структуры

2. Укажите энергетически устойчивую конформацию для этана

- А. заторможенная
- Б. заслоненная
- В. скошенная
- Г. гош

3. Углеродный атом, который связан с четырьмя различными атомами или группами называется

- А. асимметричным Б. симметричным
В. подвижным Г. не хиральным

4. Укажите ахиральную молекулу

- А. 2-гидроксипропановая кислота Б. 2-аминопропановая кислота
В. 3-оксибутановая кислота Г. бензол

5. Укажите 2 пункта, характеризующих, заторможенную конформацию

- А. образуется при повороте на 180 градусов
Б. образуется при повороте на 60 градусов
В. термодинамически более устойчива, чем другие конформации
Г. при вращении на 360 градусов встречается 3 раза

6. Укажите 2 пункта, относящиеся к заслоненной конформации

- А. угол поворота составляет 60 градусов
Б. угол поворота составляет 0 градусов
В. при вращении на 360 градусов встречается 2 раза
Г. при вращении на 360 градусов встречается 3 раза

7. Укажите 2 основных правила, используемых при составлении стереохимических формул

- А. связь расположенную на плоскости изображают пунктиром
Б. связь направленную к наблюдателю изображают заштрихованным клином
В. связи С-С и С-Н расположенные на плоскости изображают черточкой
Г. связь направленную от плоскости к наблюдателю изображают закрашенным клином
Д. связь направленную в пространство изображают закрашенным клином

8. Укажите 2 свойства хиральных молекул

- А. обладают оптической активностью
- Б. не содержат асимметрических атомов углерода
- В. образуют энантиомеры, число которых определяется по формуле 2^n
- Г. совместимы со своим зеркальным изображением

9. Выберите 2 соединения, молекулы которых имеют центр хиральности

- А. молочная кислота Б. уксусная кислота
- В. α -аланин Г. лимонная кислота

10. Каким 3-м требованиям должны отвечать молекулы углеводов способных образовывать оптические изомеры?

- А. иметь асимметричный атом углерода
- Б. иметь четвертичный атом углерода
- В. иметь центр хиральности
- Г. совмещаться с со своим зеркальным изображением
- Д. не совмещаться с своим зеркальным изображением

11. Укажите ряд уменьшения размера угла конфигурационных изомеров

- 1. sp (линейный) 2. sp²-плоский треугольник
- 3. sp³- тетраэдрический
- А. 1,2,3 Б. 3,1,2 В. 2,1,3 Г. 3,2,1

12. Укажите ряд увеличения размера угла конфигурационных изомеров

- 1. sp³- тетраэдрический 2. sp²- плоский треугольник
- 3. sp (линейный)
- А. 1,2,3 Б. 3,1,2 В. 2,1,3 Г. 3,2,1

Ситуационные задачи

1. β – аланин (3-аминопропановая кислота) является единственной β - аминокислотой, которая содержится в животных тканях в свободном виде. Изобразите различные конформации, возникающие при вращении вокруг σ -связи С-2 – С-3 в β – аланине.
2. В организме на основе этиленгликоля (этанediол) синтезируются в небольшом количестве липиды. Изобразите с помощью соответствующих формул строение, конфигурацию и соответствующие конформации этиленгликоля.
3. Меркамин (2-аминоэтанtiол) обладает радиоактивным действием. Изобразите в пространстве и на плоскости конфигурацию молекулы меркамина.
4. Изобразите в пространстве (в виде тетраэдра) и на плоскости (стереохимическая формула) конфигурацию молекулы хлороформа CHCl_3 (средство для ингаляционного наркоза).

Вопросы для усвоения темы

1. Дайте определение конфигурации и конформации. Какие виды формул используются для изображения конформации.
2. Какая из конформаций наиболее энергетически выгодна и почему.
3. Изобразите заторможенную и заслоненную конформации молекул этиламина, этантиола.
4. Какая конформация наиболее энергетически выгодна для циклогексана.
5. Изобразите строение, конформацию циклогександиола 1,2.
6. Изобразите строение, конформацию бромциклогекса.

СОПРЯЖЕННЫЕ СИСТЕМЫ. АРОМАТИЧНОСТЬ

Цель занятия: Сформировать знания об электронных эффектах как основного способа передачи взаимного влияния атомов и электронного строения молекул с сопряженными связями как термодинамически устойчивых систем, используемых при построении биологически важных соединений. Дать понятие о влиянии заместителей, проявляющих индуктивный и мезомерный эффект на биологическую активность логанических соединений.

Перечень рассматриваемых вопросов

1. Понятие о диеновых углеводородах.
2. Сопряженные системы. Системы с открытой и с замкнутой цепью сопряжения.
3. π , π -сопряжение. ρ , π -сопряжение.
4. Ароматичность. Критерии ароматичности.
5. Взаимное влияние атомов в молекуле органических соединений и способы его передачи.
 - 5.1 Индуктивный эффект.
 - 5.2 Мезомерный эффект.
6. Влияние электронного эффекта заместителей на биологическую активность органических соединений.

Соединения, содержащие две двойные связи называются **диеновыми углеводородами**, более двух двойных связей **полиенами**.

В зависимости от расположения двойных и одинарных связей системы могут быть :

- **Изолированные** – когда двойные связи разделены несколькими одинарными связями



- **Кумулированные** – когда несколько двойных связей расположены одна за другой



- **Сопряженные** – когда наблюдается чередование одинарных и двойных связей



Среди полиенов наиболее устойчивой системой являются сопряженные системы.

Соединения, содержащие кратные связи, отделенные одной простой связью от соседнего атома, называются **сопряженными системами**. Сопряженные системы бывают с открытой цепью сопряжения и с замкнутой цепью сопряжения.

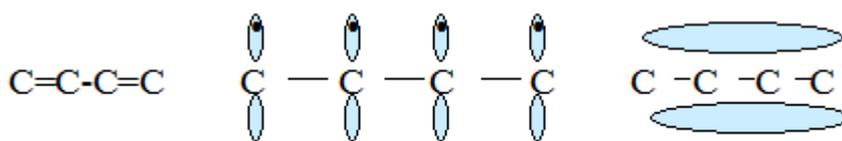
Сопряжение бывает двух видов:

- π, π - сопряжение;
- p, π - сопряжение.

Примером π, π - сопряженных систем с открытой углеродной цепью сопряжения является бутадиен – 1,3 $\text{H}_2\text{C=CH - CH = CH}_2$ и их производные. CH_2 , 2-метил бутадиен- (изопрен) $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}=\text{C} - \text{CH} = \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$

В молекуле бутадиена - 1,3 все атомы углерода и водорода, и следовательно все σ -связи лежат в одной плоскости, образуя плоский σ -скелет. π, π - сопряжение в молекуле бутадиена – 1,3 показано на **рисунке 1**.

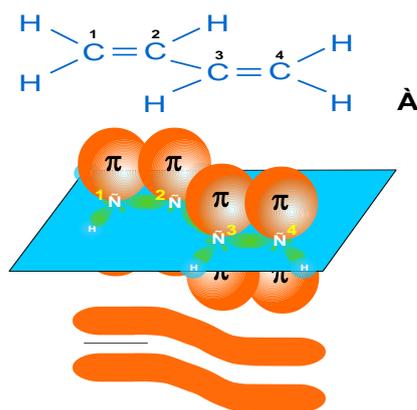
Рисунок 1.



$\pi - \pi$ сопряжение

Все атомы углерода находятся в состоянии sp^2 – гибридизации. Негибридизованные p - атомные орбитали каждого атома углерода расположены перпендикулярно плоскости σ - связей и параллельны друг другу, что является необходимым условием для их перекрывания. Перекрывание происходит между p - атомными орбиталями C – 1 и C – 2, C – 3 и C – 4, а также между p - атомными орбиталями C – 2 и C – 3. В результате дополнительного перекрывания p -атомных орбиталей C – 2 и C – 3 осуществляется сопряжение двойных связей и образуется единое π - электронное облако. Этот вид сопряжения называется π, π - сопряжением, т.к. перекрываются орбитали π - связей. В результате сопряжения возникает делокализованная π - система.

Рисунок 2.



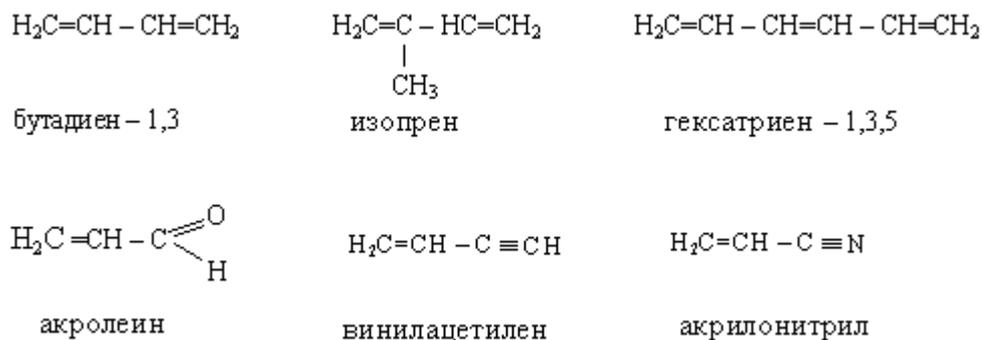
Сопряжение – это явление выравнивания связей и зарядов в реальной молекуле(частице) по сравнению с идеальной, но не существующей структурой. Сопряжение – энергетически выгодный процесс, т.к. при этом увеличивается степень перекрывания орбиталей и происходит делокализация p -электронов.

Делокализованная связь – это связь, молекулярная орбиталь которой охватывает более двух орбиталей. В процессе делокализации электронов

происходит выравнивание длины связей. Длина связи С - 1 и С - 2 а также С -3 и С - 4 в бутадиене 1,3 несколько увеличивается, длина связи С – 2 и С – 3 укорачивается по сравнению с обычными одинарными и двойными связями. Сопряжение – энергетически выгодный процесс, так как при делокализации электронов π - связей происходит выделение энергии. Поэтому сопряженные системы обладают повышенной **термодинамической устойчивостью**.

В **π, π -сопряженных системах** делокализованные молекулярные орбитали охватывают две и более орбитали. Такой тип сопряжения наблюдается в молекулах бутадиена–1,3, изопрена, гексатриена–1,3,5, акролеина, винилацетилена, акрилонитрила, β - каротина, ретинола, ретиналя, из циклических углеводородов - бензола, пиридина и других.

π, π – сопряженные системы



В этих соединениях атом углерода находится в sp^2 гибридном состоянии и в результате сопряжения выравниваются длина связей и устойчивость соединений увеличивается. Чем больше длина сопряжения тем больше устойчивость соединения. В молекуле природных соединений, например молекула β - каротина содержит 11 сопряженных кратных связей и поэтому это соединение обладает большой термодинамической устойчивостью.

В органических соединениях возможно и **p, π – сопряжение**, когда сопряжение осуществляется при наличии рядом с π - связью атома углерода

с негибридизированной p-орбиталью. Такими системами являются карбанионы, карбокатионы, свободные радикалы. Например: в аллил-анионе $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^-$ sp^2 – гибридный атом углерода C-3 поставляет в общую сопряженную систему два электрона, в аллильном радикале $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^\bullet$ – один, а в аллильном карбокатионе $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^+$ не поставляет ни одного электрона. Формально атом C-3 в аллил – катионе заряжен положительно, в аллил - анионе отрицательно, а в аллильном радикале несет неспаренный электрон. В действительности электронная плотность в таких сопряженных системах делокализована, что приводит к выравниванию связи, зарядов и увеличению относительной устойчивости.

Представителем **p, π- сопряженных систем** с гетероатомами в цепи является молекула винилметилового эфира $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, в которой осуществляется сопряжение двойной связи с p-орбиталью гетероатома кислорода. Делокализованная трехцентровая связь образуется за счет перекрывания двух p-атомных орбиталей sp^2 – гибридных атомов углерода и одной p-атомной орбитали гетероатома с парой π-электронов.

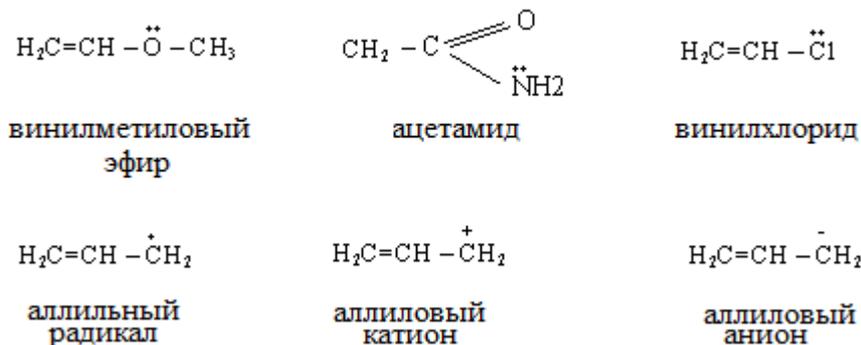
p,π- сопряжение в молекуле ацетамида показано на рисунке 3.

Рисунок 3.



p, π- сопряжение наблюдается в молекулах винилметилового эфира, ацетамида, винилхлорида, в аллильном радикале, аллил катионе, аллил анионе, ацетонитриле, ацильной группе.

ρ, π – сопряженные системы

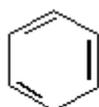


Таким образом, сопряжение это явление выравнивания связей и зарядов в системе π-связей, приводящее к стабилизации молекулы. Сопряжение – энергетически выгодный процесс. При этом увеличивается степень перекрывания орбиталей и происходит делокализация p-электронов. Степень термодинамической устойчивости количественно оценивается как разность полной π-электронной энергии соединения с сопряженными связями и энергии всех локализованных π-связей. Эта энергия называется **энергией сопряжения**.

Особым случаем сопряжения является ароматичность, которая возникает, если цепь сопряжения замкнута. Однако не все соединения с замкнутой цепью сопряжения обладают ароматичностью. Соединения обладают ароматичностью в том случае, когда они отвечают трем **критериям ароматичности**:

1. Система должна иметь плоский замкнутый цикл
2. В цепи все атомы должны находится в sp^2 – гибридованном состоянии, т.к. только в этом случае не гибридованные p-орбитали перекрываясь между собой могут образовывать единое π-электронное облако, охватывающее все атомы цикла т.е. будет наблюдаться сопряжение.
3. Согласно правилу Хюккеля в системе должно быть $(4n + 2)$ π электронов.

Типичным примером ароматического соединения является бензол.

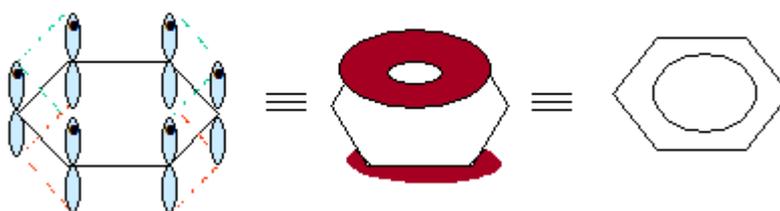


Бензол

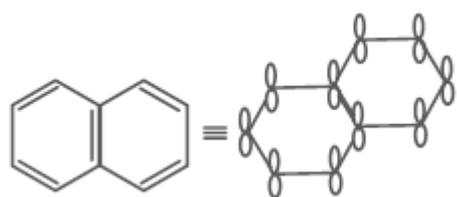
Молекула бензола имеет плоский замкнутый цикл. Все шесть атомов углерода находятся в sp^2 – гибрилизированном состоянии. Все сигма связи (C-C и C-H) лежат в одной плоскости. Шесть негибридизированных р-атомных орбиталей углерода образуют π -электронную систему, которая находится параллельно друг другу над плоскостью и под плоскостью молекулы. Каждая р-атомная орбиталь может в равной степени перекрываться с двумя соседними р-атомными орбиталями. В результате такого перекрывания возникает единая делокализованная π -система, наибольшая электронная плотность в которой находится над и под плоскостью сигма скелета и охватывает все атомы углерода цикла. π -Электронная плотность равномерно распределена по всему циклу. Все связи между атомами углерода в бензольном кольце имеют одинаковую длину (0,139 нм) связи. Следовательно, бензол отвечает всем трем критериям ароматичности, молекула бензола ароматична.

На рисунке 4 показано строение молекулы бензола.

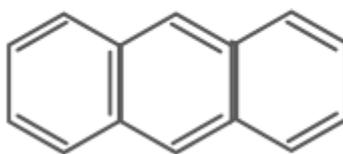
Рисунок 4.



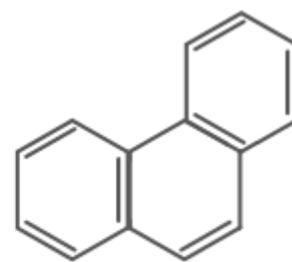
Соединения с плоским конденсированным циклом (нафталин, антрацен, фенантрен) также отвечают критериям ароматичности.



Нафталин

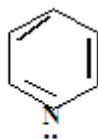


Антрацен



Фенантрен

Ряд гетероциклических соединений также проявляют ароматичность. К ним относятся шестичленные гетероциклы с одним или несколькими атомами азота. Например, в молекуле пиридина наблюдается π, π -сопряжение.



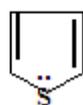
Пиридин

В молекуле пиридина содержится один гетероатом азот, который находится в состоянии sp^2 гибридизации. Атом азота поставляет в ароматический секстет один p - электрон. Свободная неподеленная пара электронов на sp^2 гибридной орбитали определяет свойства пиридина как основания. В результате большой электроотрицательности азота по сравнению с атомом углерода пиридиновый атом азота понижает электронную плотность на атомах углерода ароматического кольца. Поэтому системы с пиридиновым атомом азота называют π -недостаточными (π -электронодефицитными).

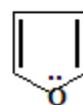
В пятичленном гетероцикле пирроле, тиофене, фуране осуществляется p, π -сопряжение.



Пиррол

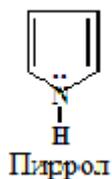


Тиофен



Фуран

В молекуле пиррола от атома азота в ароматический секстет включается находящаяся на негибридизированной р- орбитали неподленная пара электронов.



Три электрона на sp^2 гибридных орбиталях участвуют в образовании трех σ -связей. Шестиэлектронное π - облако в пирроле делокализовано на пяти атомах цикла, поэтому пиррол представляет собой π - избыточную систему.

Ароматические системы весьма энергетически выгодны, т.е. стабильны. Для их разрушения нужно затратить значительное количество энергии, поэтому ароматические соединения плохо вступают в реакции присоединения, вступают в основном в реакции замещения.

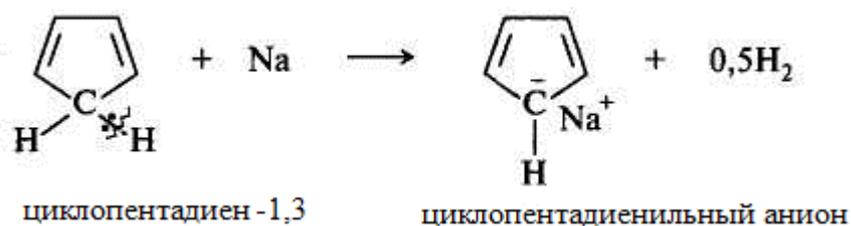
Конденсированные гетоциклические соединения, содержащие два и более гетероцикла также обладают ароматичностью. Так конденсированное гетоциклическое соединение пурин состоящий из пиримидина и имидазола также является ароматическим.



Делокализованное электронное облако в пурине включает 10 π -электронов.

Некоторые циклические соединения, несмотря на то, что не содержат бензольное кольцо обладают ароматичностью, поскольку отвечают критериям ароматичности. Они составляют группу небензоидных ароматических соединений, к которым кроме нейтральных молекул входят катионы и анионы. Например, при отрыве протона водорода от циклопентадиена – 1,3, который не отвечает критериям ароматичности

образуется циклопентадиенильный анион, который отвечает требованиям ароматичности:



Кольцо циклопентадиенильного аниона входит в состав ферроцерона, который используется в медицине при железодефицитной анемии, одновременно он стимулирует и процессы кроветворения.

В цепи заместители связанные с атомами углерода оказывают определенное влияние. Это влияние связано с различной электроотрицательностью элементов.

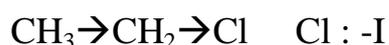
Электроотрицательность - способность атома в молекуле притягивать к себе электроны. По мере увеличения электроотрицательности атома возрастает степень смещения электронов связи в его сторону. Молекула, состоящая из атомов, имеющих одинаковое значение электроотрицательности (H–H, N≡N, Cl–Cl и другие) не полярная. Если в молекуле имеется атом или группа с большим значением электроотрицательности, то электронная плотность смещается к атому с большим значением электроотрицательности. В результате этого наблюдается перераспределение электронной плотности в цепи, что приводит к возникновению пространственных эффектов – это индуктивный и мезомерный эффекты.

Индуктивный эффект – это перераспределение электронной плотности, передаваемое по системе σ-связи. Направление индуктивного эффекта заместителя принято качественно оценивать сравнением с атомом водорода, индуктивный эффект которого принят за O(I_H = 0).

Графически действие - I -эффекта изображают стрелкой, совпадающей с положением валентной черточкой и направленной остриём в сторону более электроотрицательного атома.

Заместитель X, притягивающий электронную плотность σ – связи сильнее, чем атом водорода, проявляет **отрицательный индуктивный эффект, - I**. Такие заместители называют электроноакцепторными, так как они в целом снижают электронную плотность системы.

Отрицательный индуктивный эффект проявляют галогены, гидроксильная, карбоксильная, нитрогруппы.

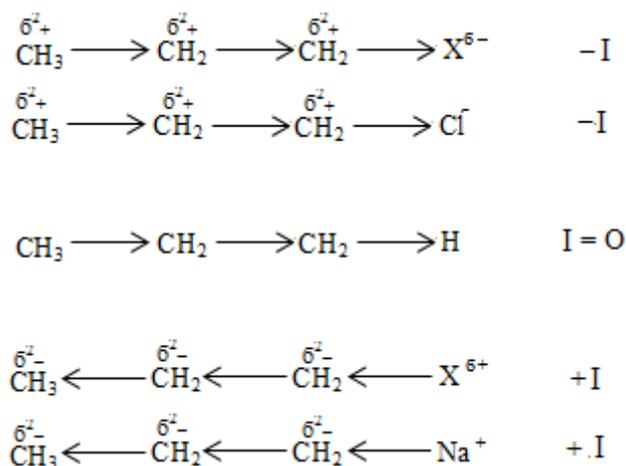


Индуктивный эффект из-за слабой поляризуемости σ - связи затухает через 3-4 σ - связи в цепи. Его действие наиболее сильно проявляется на атоме углерода, соседнем с тем, у которого находятся заместители. Графически действие - I -эффекта изображают стрелкой, совпадающей с положением м валентной черточкой и направленной остриём в сторону более электроотрицательного атома.

Индуктивные эффекты



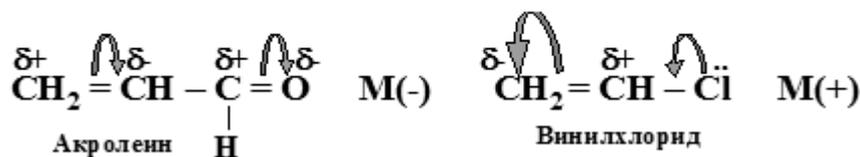
Если заместитель по сравнению с атомом H увеличивает электронную плотность в цепи, то он проявляет **положительный индуктивный эффект +I**. Такие заместители называют электронодонорными, так как они в целом увеличивают электронную плотность системы. Положительный индуктивный эффект проявляют алкильные радикалы, металлы, анионы.



Мезомерный эффект это передача электронного влияния заместителя передаваемое по системе π - связи. Также как и индуктивный эффект мезомерный эффект бывает двух видов:

- + M – положительный мезомерный эффект;
- - M – отрицательный мезомерный эффект.

Мезомерные эффекты



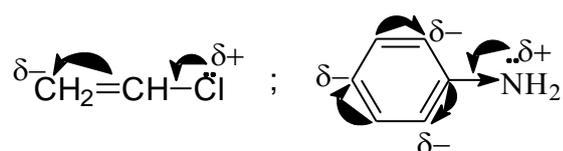
Мезомерный эффект проявляется только в сопряженных системах, где в передаче электронного влияния основную роль играют π -электроны делокализованных ковалентных связей.

Мезомерный эффект - это передача электронного влияния заместителей по сопряженной системе.

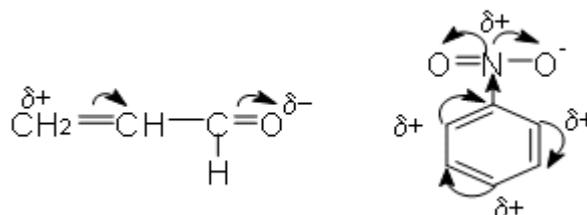
Графически смещение электронной плотности обозначается изогнутыми стрелками, начало которых показывает, какие π - или p - орбитали смещаются, а конец – связь или атом, к которому они смещаются.

Заместители, повышающие электронную плотность в сопряженной системе, проявляют **положительный мезомерный эффект +M**.

Положительный мезомерный эффект проявляют заместители, содержащие атомы с неподеленной электронной парой или целым отрицательным зарядом. К заместителям, оказывающим положительный +M –эффект на сопряженную систему связей, относятся -I, -Br, -Cl, -F, -OH, -NH₂, NHR, N₂R. Заместитель с неподелённой парой электронов частично теряет свой отрицательный заряд, и приобретает некоторый положительный заряд. Такой заместитель проявляет электронодонорные свойства по отношению к остальной части системы связей, электронная плотность на которой увеличивается.



Заместители, оттягивающие электронную плотность из сопряженной системы, проявляют отрицательный мезомерный эффект -M. К заместителям проявляющим -M эффект на сопряженную систему относятся группы -CHO, -COOH, -COOR, -CN, -SO₂OH и -NO₂.

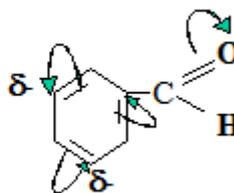


В молекуле бензола электронная плотность равномерно распределена между шестью атомами углерода. В монозамещенных гомологах бензола в зависимости от природы заместителя электронная плотность смещается. В следствие этого образуются орто-(o)-, мета-(m) и пара-(p) - изомеры.

Мезомерные эффекты

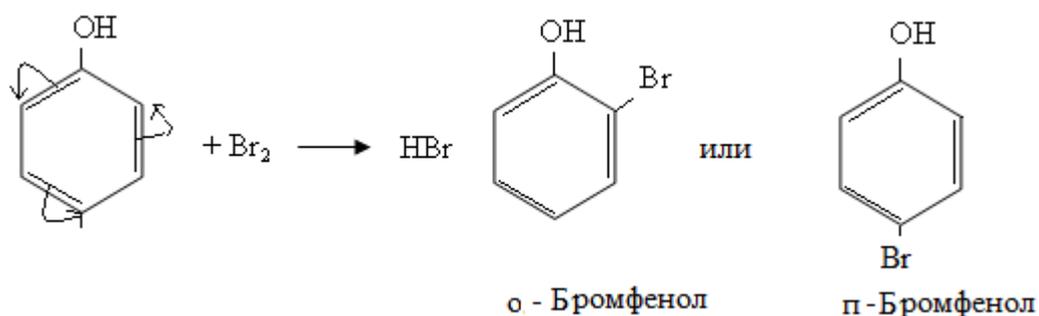


Анилин М(+)

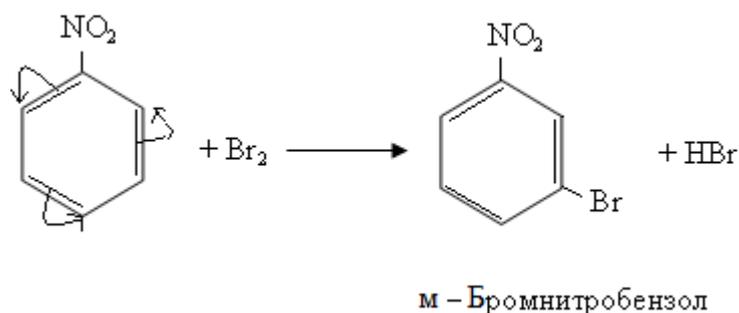


Бензальдегид М(-)

Заместители, проявляющие положительный индуктивный эффект(+I) и положительный мезомерный эффект (+M) (заместители I рода) увеличивают электронную плотность бензольного ядра (электронодонорные заместители) облегчают реакции замещения по сравнению с незамещенным бензолом, и направляют входящую группу в **орто-** и **пара-** положение. К заместителям первого рода относятся: -OH, -OR, -NH₂, -NHR, -N₂R и другие.



Заместители, проявляющие отрицательный мезомерный эффект (-M) (заместители II рода) уменьшают электронную плотность бензольного ядра (электроноакцепторные заместители) затрудняют реакции замещения и направляют входящую группу в **мета-** положение. К ним относятся -NH₃⁺, -CHO, -COOH, -COOR, -CN, -SO₃H, -NO₂ и другие.



В целом, при оценке влияния заместителей на распределение электронной плотности в молекуле необходимо учитывать суммарное действие индуктивного и мезомерного эффекта. Все заместители в зависимости от того, повышают они или понижают электронную плотность в молекуле, рассматриваются как электронодонорные или электроноакцепторные.

Тесты

1. **Определите 2 электронодонорных (ЭД) заместителя для аренов**

А. $-\text{NO}_2$ Б. $-\text{OH}$ 3. $-\text{COOH}$ Г. $-\text{SO}_3\text{H}$ Д. $-\text{NH}_2$

2. **Укажите 3 электроноакцепторных (ЭА) заместителя для аренов**

А. $-\text{NO}_2$ Б. $-\text{OH}$ В. $-\text{COOH}$ Г. $-\text{SO}_3\text{H}$ Д. $-\text{NH}_2$

3. **Укажите критерии ароматичности молекул 3 ответа**

А. открытая система Б. сопряженная система В. закрытая система

Г. количество электронов соответствует $(4n+2)$

Д. закрытая система и количество электронов $(2n+2)$

4. **Укажите 3 функциональные группы, проявляющие отрицательный мезомерный эффект**

А. $-\text{OH}$ Б. $-\text{NO}_2$ В. $-\text{SO}_3\text{H}$ Г. $-\text{COOH}$ Д. $-\text{OR}$

5. **Укажите 3 функциональные группы, проявляющие отрицательный индуктивный эффект**

А. $-\text{CH}_3$ Б. $-\text{NH}_2$ В. $-\text{Cl}$ Г. $-\text{C}_2\text{H}_5$ Д. $-\text{COOH}$

6. **Охарактеризуйте третичный атом углерода 3 ответа**

А. связан с одним атомом углерода Б. sp^3 гибридизированный

В. sp^2 гибридизированный Г. связан с тремя атомами углерода

Д. имеет сигма связь с другим атомом углерода

7. Определите ряд, в котором указаны критерии ароматичности

1. соответствует формуле Хюккеля
2. система является плоским замкнутым циклом
3. система должна быть сопряженной
4. система с открытой цепью

A. 1,2,3 Б. 3,1,2 В. 2,1,3 Г. 3,2,1

8. Определите 1. орта – пара и 2. мета ориентанты

а. – CH_3 б. – NH_2 в. – OH г. – CHO д. SO_3H

A. 1абв2гд Б. 1аг2двб В. 1бд2гав Г. 1гд2авб

9. Определите индуктивные эффекты заместителей

1. – NO_2 2. – CH_3 3. – OH 4. – COOH

а. электроноакцепторный б. электронодонорный

A. 1а2б3б4а Б. 1б2б3а4а В. 1а2а3б4б Г. 1а2б3а4а

10. Определите индуктивный эффект заместителей

1. – CH_3 2. – Cl 3. – C_2H_5 4. – NH_2

а. положительный индуктивный эффект б. отрицательный индуктивный эффект

A. 1а2б3а4б Б. 1а2б3б4а В. 1б2б3а4а Г. 1а2а3б4б

11. Определите мезомерный эффект заместителей

1. – OH 2. – Cl 3. – SO_3H 4. COOH

а. положительный мезомерный эффект

б. отрицательный мезомерный эффект

A. 1а2а3б4б Б. 1а2б3а4б В. 1б2б3а4а Г. 1а2б3а4а

12. Распределите типы диеновых углеводородов

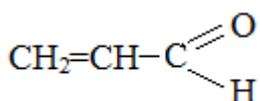
1. $\text{CH}_2 = \text{C} = \text{CH}_2$ 2. $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH}_2$

3. $\text{CH}_2 = \text{CH} - (\text{CH}_2)_n - \text{CH} = \text{CH}_2$ 4. C_6H_6

- а. кумулированный б. конъюгированный в. отдаленный
А. 1а2б3в4б Б. 1а2в3в4б В. 1а2а3б4б Г. 1б2а3в4а Д. 1в2а3б4в

Ситуационные задачи

1. Пиримидин является гетероциклическим соединением, его производные входят в состав нуклеиновых кислот. Объясните, почему пиримидин является ароматическим соединением.
2. Укажите вид электронного эффекта в карбоксильной группе данного соединения $C_6H_5-CH=CH-COOH$.
3. Объясните, почему пиррол относится к ароматическим соединениям.
4. Какой вид сопряжения существует в данной молекуле



Вопросы для усвоения темы

1. Сравните термодинамическую устойчивость изопрена, пентадиен-1,4 и гексатриен-1,3,5.
2. Приведите строение тиофена и объясните его ароматичность.
3. Что такое электронодонорные и электроноакцепторные заместители? Определите вид заместителя ОН группы в этиловом спирте.
4. Приведите строение пурина и докажете его ароматичность.
5. Приведите примеры, проявляющие положительный и отрицательный индуктивные эффекты.
6. Укажите индуктивный эффект в молекуле ксилола.
7. Приведите примеры, проявляющие положительный и отрицательный мезомерные эффекты.
8. Укажите мезомерный эффект в молекуле сульфаниловой кислоты.

КИСЛОТНЫЕ И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Цель занятия. Сформировать знания об основных теориях кислотности и основности органических соединений как важнейших свойств, определяющих большинство химических реакций в живых организмах. Изучить факторы, влияющие на их выраженность и позволяющие качественно оценивать кислотность и основность органических соединений. На основе изученного, дать понятия о химических реакциях протекающих в живых организмах.

Перечень рассматриваемых вопросов

1. Кислотность и основность по Бренстеду-Лоури.
2. Зависимость кислотно-основных свойств от различных факторов.
3. Стабильность аниона.
4. Зависимость стабильности аниона от различных факторов.
5. Сравнительная характеристика кислотно-основных свойств спиртов, тиолов, фенолов, карбоновых кислот.
6. Основные свойства аминов, эфиров, тиолов и спиртов.
7. Кислотно-основные свойства органических соединений в живом организме.

Наиболее распространенной концепцией кислотности и основности органических соединений является теория **Бренстеда–Лоури**.

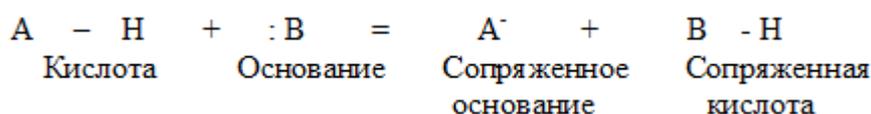
По теории Бренстеда кислотность и основность соединений связывается с переносом протона водорода.

Кислоты Бренстеда – это нейтральные молекулы или ионы, способные в растворе отдавать протон (доноры протона), а **основания** — нейтральные молекулы или ионы, способные присоединять протон. Эта теория получила

название протолитической, так как кислотность и основность связывают со способностью отдавать или присоединять протон.

Кислотность и основность является не абсолютными, а относительными свойствами соединений. Кислотные свойства проявляются лишь в присутствии оснований, а основные свойства – только в присутствии кислот.

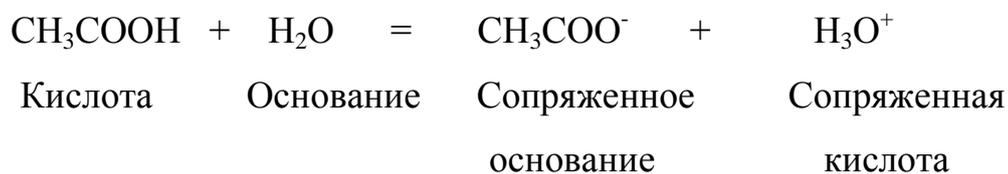
Реакцию между кислотой и основанием в общем виде можно представить следующим образом:



Из обратимой реакции следует, что каждая кислота отдавая протон, превращается в сопряженное основание и каждое основание принимая протон превращается в сопряженную кислоту. Кислота и сопряженное основание, основание и сопряженная кислота связанные процессами присоединения и отщепления протона образуют кислотно-основные пары. Кислота и основание в кислотно-основной паре взаимосвязаны: чем сильнее кислота, тем слабее сопряженное основание и наоборот.

Кислотность обычно определяется по отношению к воде или к основанию.

Количественно она оценивается константой равновесия реакции:



Константа этой реакции равна:

$$K = \frac{[\text{CH}_3\text{COO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{CH}_3\text{COOH}][\text{H}_2\text{O}]}$$

Концентрация воды постоянна; и произведение $K \cdot [H_2O]$ называется константой кислотности (K_a), которая определяется по следующему уравнению:

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

Чем больше величина K_a , тем сильнее кислота. Для уксусной кислоты $K_a = 1,75 \cdot 10^{-5}$. Для количественной характеристики кислотных свойств используется величина $pK_a = -\lg K_a$.

pK_a показатель кислотности (для уксусной кислоты он равен 4,75).

Чем меньше величина pK_a тем сильнее кислота.

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

В зависимости от природы элемента, с которым связан протон, т.е. в зависимости от строения кислотного центра, Бренстедовские кислоты делятся на следующие основные типы:

- | | | |
|--------|----------|-----------------------------------|
| •O – H | Кислоты: | Карбоновые кислоты, фенолы, спирт |
| •S – H | Кислоты: | Тиолы, тиоспирты |
| •N – H | Кислоты: | Амины, имины, имиды |
| •C – H | Кислоты: | Углеводороды и их производные |

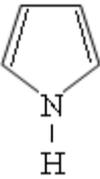
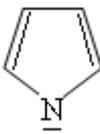
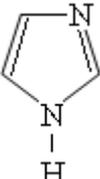
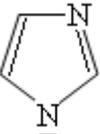
За исключением карбоновых кислот большинство органических соединений имеют довольно слабые кислотные свойства ($pK_a > 15$). Поэтому они не окрашивают индикаторы.

Значения pK_a некоторых органических кислот приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Значения pK_a растворов некоторых кислот Бренстеда

Кислота	Сопряженное основание	pK_a	Кислота	Сопряженное основание	pK_a
Неорганические кислоты			Органические кислоты		
<i>Сильные кислоты ($pK_a < 2$)</i>			<i>ОН – кислоты</i>		
HI	I ⁻	- 11	ROH	RO ⁻	16-18
HBr	Br ⁻	- 9	ArOH	ArO ⁻	8-11
HCl	Cl ⁻	- 7	HCOOH	HCOO ⁻	3,7
H ₂ SO ₄	HSO ₄ ⁻	- 9	RCOOH	RCOO ⁻	4,7-4,9
					4,2
<i>Слабые кислоты ($pK_a \geq 2$)</i>			CH ₂ =CHOOH	CH ₂ =CHCOO ⁻	
HSO ₄ ⁻	CO ₄ ²⁻	2,0	HOCCOOH	HOCCOO ⁻	1,2
H ₃ PO ₄	H ₂ PO ₄ ⁻	2,1	HOOCCH ₂ COOH	HOOCCH ₂ COO ⁻	2,8
H ₂ PO ₄ ⁻	HPO ₄ ²⁻	7,2	CH ₂ CHONCOOH	CH ₃ CHONOO ⁻	2,8
HPO ₄ ²⁻	PO ₄ ³⁻	12,4	C ₆ H ₅ COOH	C ₆ H ₅ COO ⁻	4,2
HF	F ⁻	3,4	ArCOOH	ArCOO ⁻	3,5-4,5
H ₂ S	HS ⁻	7,0	Ацетилсалициловая кислота (аспирин)		3,5
HS ⁻	S ²⁻	17,9	C ₆ H ₅ SO ₃ H	C ₆ H ₅ SO ₃ ⁻	0,7
H ₂ O	HO ⁻	15,7	Сульфаниловая кислота		3,2
H ₂ COO ₃	HCO ₃ ⁻	6,4	Лимонная		3,1

HCO_3^-	CO_3^{2-}	10,3	кислота		
Органические кислоты			Аскорбиновая		4,1
<i>SH – кислоты</i>			кислота		
			<i>CH – кислоты</i>		
$\text{C}_2\text{H}_5\text{SH}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{S}^-$	10,5	Cl_3CH	Cl_3C^-	15,7
RSH	RS^-	10-	$\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$	$\text{CH}_3\text{CO}\hat{\text{C}}\text{HCOO}^-$	
		11	$-\text{COOC}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	10,7
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$	6,5	CH_3COCH_3	$\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$	20
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$	6,5	$\text{CH}\equiv\text{CH}$	$\text{CH}\equiv\text{C}^-$	25
<i>NH – кислоты</i>			$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2=\text{CH}^-$	36,5
$\text{CH}_3\text{C(O)NH}_2$	$\text{CH}_3\text{C(O)NH}^-$	25	C_6H_6	C_6H_5^-	37
		16,5	CH_4	CH_3^-	48
			Барбитуровая		4,0
			кислота		
			Мочевая		5,4
			кислота		
		14,5			

Качественной характеристикой кислотных свойств может служить стабильность образующегося аниона. Сила кислоты определяется стабильностью аниона, образующегося из этой кислоты: чем стабильнее

анион, тем сильнее кислота. Стабильность аниона, в свою очередь, определяется характером распределения отрицательного заряда аниона и зависит от ряда факторов:

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

Электроотрицательность имеет значение, когда сравнивается кислотность соединений, имеющих одинаковые радикалы и элементы кислотного центра, относящиеся к одному и тому же периоду периодической системы Д.И. Менделеева (т.е. когда практически не изменяется поляризуемость). В таблице 4 указаны кислоты Бренстеда и значения их pK_a .

Таблица 4.

Кислоты Бренстеда и значения их pK_a

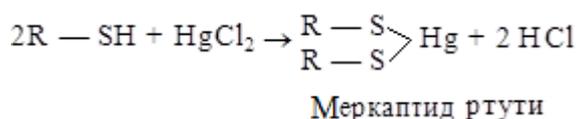
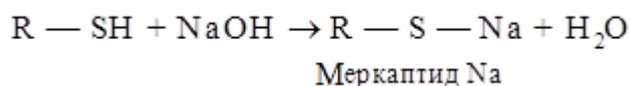
С–Н Кислота	N–Н Кислота	O–Н Кислота	S–Н Кислота	O–Н Кислоты	
$C_2H_5CH_2-$ Н Пропан	C_2H_5NH-H Этиламин	C_2H_5O-H Этанол	C_2H_5S-H Этантиол	C_6H_5O-H Фенол	CH_3COO-H Уксусная кислота
$pK_a = 50$	$pK_a = 30$	$pK_a = 16$	$pK_a = 10,6$	$pK_a = 10$	$pK_a = 4,8$

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



Поляризуемость атома характеризует меру смещения (расседоточения) валентных электронов под действием внешнего электрического поля. Чем больше электронов в атоме и чем дальше они расположены от ядра, тем больше его поляризуемость. В пределах группы таблицы элементов Д.И.Менделеева стабильность анионов возрастает с увеличением атомного номера элемента, так как увеличивается объем электронных орбиталей, и создается лучшая возможность для делокализации отрицательного заряда. Электроотрицательность серы (2,5) меньше, чем кислорода (3,5), но поляризуемость ее выше (порядковый номер S равна 16, а O равна 8). Вследствие этого отрицательный заряд на атоме серы делокализован в большей степени, и меркапид ион стабильнее, чем алкоксид ион.

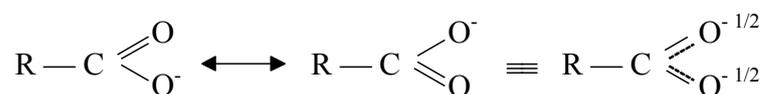
Поэтому SH-кислоты являются более сильными кислотами, чем OH-кислоты. Тиолы, как более сильные кислоты, в отличие от спиртов, реагируют не только с щелочными металлами, но и со щелочами, а также оксидами и солями тяжелых металлов (ртуть, свинец, мышьяк, хром, висмут и др.):



Итак, при одинаковых радикалах кислотность уменьшается в ряду:

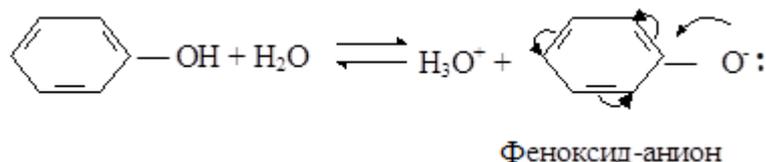
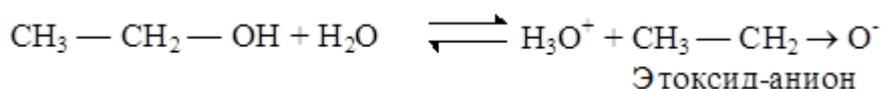


Из OH- кислот кислотность карбоновых кислот больше, чем спиртов. Высокая кислотность карбоновых кислот обусловлена образованием в карбоксилат-анионе резонансной p-π сопряженной системы, где отрицательный заряд распределяется поровну между атомами кислорода:



Поэтому при диссоциации карбоновых кислот образуется ацилат-ион - самый стабильный органический анион. Чем больше стабильность аниона, тем сильнее кислота.

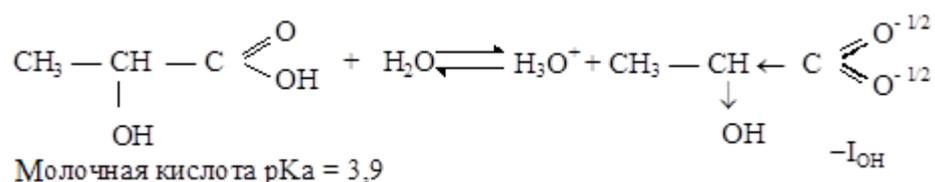
Характер связанного с кислотным центром органического радикала является определяющим фактором при оценке кислотности соединений, имеющих одинаковый кислотный центр. При этом главную роль играют электронные эффекты заместителей и образование системы сопряженных связей. Сравним кислотность этанола и фенола:



Этоксид-анион неустойчив, так как содержит электронодонорную этильную группу.

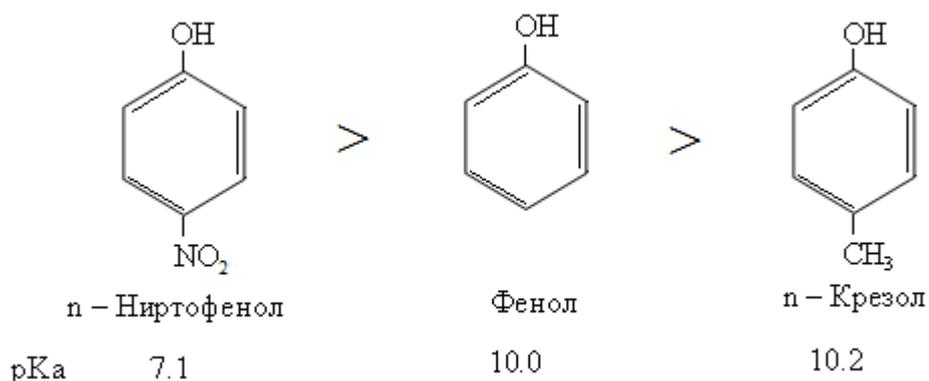
В феноксид-анионе отрицательный заряд делокализуется по сопряженной системе π -связей ароматического кольца, что стабилизирует анион и увеличивает кислотные свойства фенола по сравнению с этанолом.

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



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

В ароматическом ряду (как и в алифатическом) электронодонорные заместители уменьшают кислотность фенолов и ароматических кислот, а электроноакцепторные заместители – увеличивают. Пара- нитрофенол по сравнению с фенолом проявляет более выраженные кислотные свойства, в то время, когда как последний незначительно кислее пара- крезола.

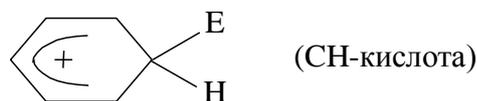


Уменьшение кислотности

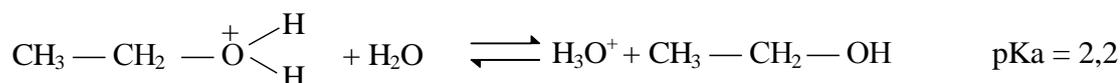
Растворители оказывают существенное влияние на стабилизацию аниона (**эффект сольватации**). Как правило, лучше гидратируются небольшие по размеру ионы с низкой степенью делокализации заряда. Например, в ряду карбоновых кислот с увеличением длины алифатического (гидрофобного) радикала кислотность уменьшается.

НСООН	СН ₃ СООН	СН ₃ -СН ₂ -	С ₁₅ Н ₃₁ -СООН
муравьиная	Уксусная	СООН	Пальмитиновая
		пропановая	
pK _a 3,7	4,8	4,9	

Кислотные свойства могут проявлять не только молекулы, но и положительно заряженные ионы: алкилксониевый ион — R O⁺H₂ (ОН-кислота), алкиламмониевый ион — RNH⁺₃ (NH-кислота), σ-комплекс.



При диссоциации таких кислот образуются нейтральные молекулы.



Основания Бренстеда для образования ковалентной связи с протоном должны содержать или электроны π -связи или свободную электронную пару, в качестве которой чаще всего используется p – электроны гетероатомов – O, N, S, галогенов и других элементов.

В связи с этим основания Бренстеда делятся на две группы:

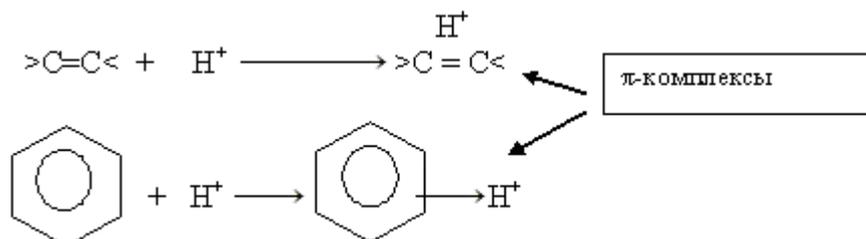
- π -основания
- n -основания (ониевые).

В π -основаниях, к которым относятся алкены, алкадиены, арены, центром основности, т.е. местом присоединения протона являются электроны π -связи.



π -основания

Это очень слабые основания, т.к. протонируемые электронные пары не свободны. Частичное перекрывание свободной s – орбитали протона со связывающей π -МО кратной связи или сопряженной системы приводит к образованию короткоживущей частицы, называемой π -комплексом:



Для π - комплексов характерно отсутствие преимущественной связи между протоном и одним из атомов углерода кратной связи. В ряде случаев они могут претерпевать дальнейшее превращение в σ - комплексы.

n-основания (ониевые основания) классифицируются в зависимости от природы гетероатома, к неподеленной паре электронов которого присоединяется протон, т.е. в зависимости от центра основности:

- **аммониевые** (центр основности атом азота) это первичные, вторичные и третичные алифатические или ароматические амины, азометины, нитрилы, гетероциклические азотсодержащие соединения.
- **оксониевые** (центр основности кислород) – это спирты, простые эфиры, альдегиды, кетоны, функциональные производные кислот, галогены.
- **сульфониевые** (центр основности сера) – это тиоспирты, тиоэфиры.

Органические n- основания для присоединения протона должны иметь либо неподеленную пару электронов у гетероатома, либо быть анионами:

n-основания:

R-OH — спирты

R-O-R — простые эфиры

$$\begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{R}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H (R)} \end{array}$$
 альдегиды
 кетоны

$$\begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{R}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$$
 карбоновые
 кислоты

R-SH — тиолы

R-NH₂ — амины

Анионы

HO⁻ — гидроксид-ион

RO⁻ — алкоксид-ион

RS⁻ — алкил-тиолят-ион

H₂N⁻ — амид-ион

RCOO⁻ — ацилат-ион

H⁻ — гидрид ион

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



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

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

и соответственно, константа основности:

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

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



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

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

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

Гидроксид натрия > 14

Этиламин 11

Аммиак 9

Хинин 8

Анилин, пиридин 5

п-Нитроанилин 1

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

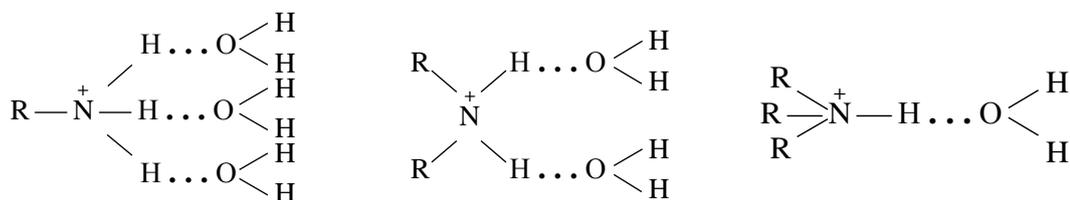
В пределах одного и того же периода таблицы Д.И.Менделеева, чем больше **электроотрицательность** элемента основного центра, тем прочнее он удерживает неподеленную пару электронов, и тем менее она доступна для протона. Поэтому, если сравнивать основность соединений с одинаковыми радикалами, $\text{CH}_3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

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

Электронодонорные заместители повышают основные свойства, так как увеличивают электронную плотность на атоме основного центра, а **электроноакцепторные** заместители понижают электронную плотность и выраженность основных свойств.

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

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



Способность к образованию водородных связей с молекулами воды растет в ряду:

третичный амин < вторичный амин < первичный амин < NH_3 .

Комбинация этих двух факторов приводит к следующему ряду основности аминов:

NH_3 < третичный < первичный < вторичный амин.

Некоторые органические соединения обладают одновременно и кислотными и основными свойствами, т.е. являются амфотерными. Это обуславливает их межмолекулярную ассоциацию за счет водородных связей. Амфотерные соединения могут существовать в виде внутренних солей, как например α – аминокислоты и ароматические аminosульфокислоты.

Тесты

1. Укажите 2 свойства кислот Бренстеда

- А. являются донорами протонов Б. являются акцепторами протонов
 В. могут быть ионами способными отдавать протон Г. могут быть только молекулами

2. Укажите 2 свойства оснований Бренстеда

- А. являются акцепторами протонов Б. являются донорами протонов
 В. могут быть простыми или сложными ионами способными присоединять

протон

Г. могут быть только ионами способными присоединять протон

3. Выберите 2 правильных ответа, описывающих зависимость кислотности органических соединений от различных факторов

А. ЭА заместители увеличивают кислотность

Б. чем больше углеводородный радикал, тем больше кислотность органических соединений

В. с увеличением величины углеводородного радикала уменьшается кислотность органических соединений

Г. чем меньше поляризуемость гетероатома в кислотном центре, тем больше кислотность органических соединений

4. Выберите 2 правильных ответа, описывающих зависимость основности органических соединений от различных факторов

А. ЭА заместители увеличивают основность органических соединений

Б. чем больше радиус атома в основном центре, тем меньше основность органических соединений

В. чем больше углеводородный радикал-заместитель, тем больше основность органических соединений

Г. ЭД заместители увеличивают основность органических соединений

5. Какие амины обладают большей основностью?

А. алифатические Б. ароматические В. оба одинаковы Г. не обладают

**6. Как изменяется кислотность соединений в данном ряду НСООН
СН₃СООН С₂Н₅СООН С₃Н₇СООН?**

А. уменьшается Б. увеличивается В. не изменяется Г. кислотность не проявляется

7. Укажите, как меняется кислотность в данных спиртов
 CH_3OH , $(\text{CH}_3)_2\text{CH-OH}$, $(\text{CH}_3)_3\text{-COH}$

- А. уменьшается Б. повышается В. не меняется
Г. сначала повышается кислотность, затем уменьшается

8. Укажите правильный порядок увеличения кислотности в данных соединениях

1. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 2. $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ 3. CH_3COOH

- А. 1,2,3 Б. 3,1,2 В. 2,1,3 Г. 3,2,1

9. Укажите последовательность понижения силы кислоты в группах

1. SH 2. OH 3. NH 4. CH

- А. 1,2,3,4 Б. 3,1,2,4 В. 2,1,3,4 Г. 4,3,2,1

10. Выберите порядок увеличения собственной основности данных соединений

1. NH_3 2. $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ 3. CH_3NH_2 4. $(\text{CH}_3)_3\text{N}$

- А. 1,2,3,4 Б. 1,3,2,4 В. 4,2,1,3 Г. 3,2,1,4,4

11. Сгруппируйте соединения по теории Бренстеда

1. CH_3COOH 2. CH_3SH 3. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ 4. $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 = \text{CH}_2$

а. OH – кислоты б. SH – кислоты в. NH – кислоты г. SH – кислоты

- А. 1а2г3в4б Б. 1г2а3в4б В. 1б2в3а4г Г. 1в2а3б4г Д. 1а2б3в4г

12. Сгруппируйте соединения по теории Бренстеда

1. CH_3SH 2. $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ 3. $\text{CH}_3 - \text{O} - \text{CH}_3$ 4. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

а. сульфониевые основания б. аммониевые основания

в. оксониевые основания

- А. 1а 2б3в4в Б. 1б2б3а4в В. 1в2а3б4а Г. 1а2а3б4в Д. 1в2в3а4б

Ситуационные задачи

1. Объясните, почему фенол обладает большей кислотностью, чем этиловый спирт?
2. Сравните основность алифатических и ароматических аминов.
3. Качественно сравните кислотность фенола и п-крезола, используемых в качестве дезинфицирующих средств.
4. Сравните кислотность двух наркотических средств этанола и нарколана (2,2,2-трибромэтанол).

Вопросы для усвоения темы

1. Дайте определение понятия «кислота» по теории Бренстеда.
2. Почему фенол в отличие от спиртов способен взаимодействовать со щелочами?
3. Дайте определение понятия «основности» по теории Бренстеда.
4. Сравните основность диэтиламина и анилина.
5. Какие факторы влияют на кислотность кислотных центров органических соединений?
6. Какие факторы влияют на основность центров органических соединений?

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ УГЛЕВОДОРОДОВ. РЕАКЦИИ РАДИКАЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ(S_R), ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ(A_E) И ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ(S_E)

Цель занятия: Сформировать знания о реакционной способности органических соединений как основу для понимания реакций, протекающих в организме.

На основании знаний об электронном строении атома углерода и электронном влиянии заместителей и гетероатома предсказать реакционную способность углеводородов.

Перечень рассматриваемых вопросов

1. Типы разрыва ковалентной связи.
2. Типы органических реакций
3. Реакции радикального замещения, характерные для алканов, циклоалканов
4. Реакции электрофильного присоединения, характерные для алканов, циклоалкенов
5. Реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре
6. Реакции электрофильного замещения гетероциклических, конденсированных систем.
7. Реакции электрофильного замещения, встречающиеся в организме.

Способность веществ вступать в химическую реакция с большей или меньшей скоростью называется его реакционной способностью. При этом, вещество, вступающее в химическую реакцию называется **субстратом**, а добавляемое соединение – **реагентом**.

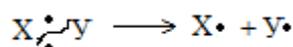
Углеводороды входят в состав многих соединений, содержащихся в организме и участвующих в процессе метаболизма а также составляют

основу многих биологически активных веществ. Поэтому изучение реакционной способности углеводов имеет очень большое значение.

По характеру разрыва ковалентной связи реагента различают следующие виды разрыва связи:

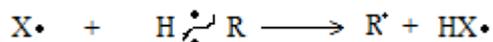
- гомолитический разрыв;
- гетеролитический разрыв.

В результате **гомолитического** (радикального) разрыва ковалентной связи (гомолиз) каждый атом оставляет у себя по одному электрону и образуются свободные атомы или частицы с неспаренным электроном, т.е. свободные радикалы.



Гомолиз обычно протекает при облучении или высокой температуре, а также введении реакции в газовой фазе.

Образовавшиеся радикалы взаимодействуют со следующей молекулой и образуют новую молекулу и новый радикал.



Такой механизм реакции называется реакцией **радикального замещения** и обозначается (S_R).

При **гетеролитическом** разрыве (ионном) ковалентной связи (гетеролиз) электронная пара остается у атома, у которого больше значение электроотрицательности. В ходе гетеролиза, которому благоприятствует полярный, сольватирующий растворитель, образуются частицы с положительным и отрицательным зарядом, т.е. электрофильные и нуклеофильные частицы.



E^+ - электрофильная частица, имеющая незаполненный валентный уровень, часто заряжена положительно и за счет электронной пары партнера образует новую ковалентную связь:

$:Nu^-$ - нуклеофильная частица, имеющая электронную пару, за счет которой образует новую ковалентную связь, часто заряжена отрицательно.

Ионные или гетеролитические реакции сопровождаются гетеролизом связи в субстрате. В зависимости от природы атакующего реагента реакции могут быть электрофильными (E) и нуклеофильными(N).

Электрофильные реагенты – положительно заряженные ионы:
 H^+ , NO_2^+ , Br^+ , $AlCl_3(FeCl_3)$, $C\ sp^2$, H_3O^+ , R_3C^+ ; $R-C=O^+$ и др.

Нуклеофильные реагенты – отрицательно заряженные ионы:
 OH^- ; RO^- ; RS^- ; $RCOO^-$; Hal^- ; CN^-

Многие реакции, протекают по нуклеофильному механизму. Реакции нуклеофильного замещения обозначаются символом (S_N), нуклеофильного присоединения - (A_N).

Реакции, протекающие по механизму **электрофильного замещения** обозначаются символом (S_E), **электрофильного присоединения** - (A_E).

Некоторые реакции протекают под действием кванта лучей и при этом образуются свободные радикалы. Реакции, протекающие по механизму **радикального замещения** обозначаются символом (S_R), **радикального присоединения** - (A_R).

Реакции, протекающие протекают с отщеплением воды из спирта или галогеноводорода от алкилгалогенидов. Такие реакции называются реакцией **элиминирования или отщепления** и обозначаются (E). Механизмы органических реакций изображены в таблице 5.

Таблица 5.

Механизмы органических реакций

Реакция	Радикальные	Нуклеофильные	Электрофильные
---------	-------------	---------------	----------------

Замещения (S)	S_R	S_N	S_E
Присоединение (A)	A_R	A_N	A_E
Отщепления (E)	E_R	E_N	E_E

В зависимости от электронного строения атома углерода и природы химической связи углеводороды могут вступать в различные реакции.

Для насыщенных углеводородов, содержащих sp^3 – гибридизированный атом углерода (алканы, циклоалканы) – характерны реакции радикального замещения (S_R) реакцияси, для ненасыщенных углеводородов, содержащих sp^2 - и sp гибридизированные атомы углерода (алкены, алкадиены, алкины) характерны реакции электрофильного присоединения (A_E), для ароматических углеводород характерны реакции электрофильного замещения (S_E).

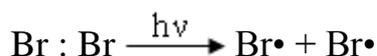
Насыщенные углеводороды алифатического ряда (алканы) и алициклического ряда (циклоалканы) содержат неполярные C-C и C-H σ -связи. Эти связи достаточно прочные и не склонны к гетеролитическому разрыву под действием электрофильных и нуклеофильных реагентов. Вследствие этого насыщенные углеводороды инертны в большинстве гетеролитических реакций. Они вступают только в реакции радикального замещения, в которых участвуют весьма реакционноспособные, обладающие высокой энергией частицы – радикалы. Эти реакции протекают при высокой температуре или в присутствии катализаторов или при помощи лучистой энергии.

Механизм реакции радикального замещения (S_R) включает процессы, протекающие в три стадии :

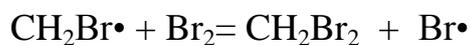
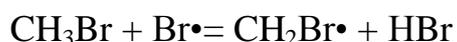
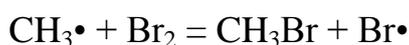
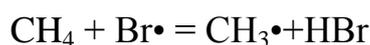
1. Инициирование
2. Рост цепи
3. Обрыв цепи.

Например, реакция галогенирования метана протекает по механизму радикального замещения (S_R).

1. Инициирование. Под действием УФ-лучей происходит гомолиз молекулы брома с образованием радикалов брома (атомарного брома).



2. Рост цепи. Образовавшийся радикал брома атакует молекулу метана. Связь С – Н разрывается гомолитически и образуется метильный радикал $\text{CH}_3\cdot$, который далее реагирует со следующей молекулой брома. Образуется бромметан и радикал брома, который продолжает процесс. Такие реакции называются цепными, поскольку образовавшийся первоначально радикал брома может инициировать бромирование многих молекул метана.



3. Обрыв цепи. Цепной процесс завершается, когда радикалы соединяясь между собой образуют молекулу и в цепи не останется свободных радикалов.



Реакции радикального замещения в первую очередь подвергаются третичные атомы углерода, затем вторичного и в последнюю очередь первичного атома углерода. (региоселективность). Это объясняется разной величиной энергии разрыва связи С – Н , которая соответственно составляет 406, 393,5 и 381 кДж/моль.

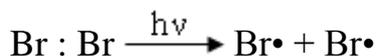
Еще большую избирительность (селективность) проявляет реакционная способность радикала галогена. Радикал бром менее реакционноспособный чем радикал хлора и поэтому бромирование алканов протекает в более мягких условиях, чем хлорирование алканов.

При бромировании пропана замещение протекает у вторичного атома углерода:

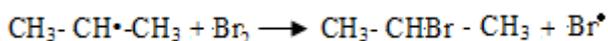
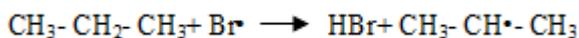


Механизм реакции включает следующие процессы:

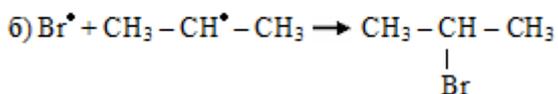
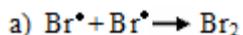
1. Инициирование



2. Рост цепи



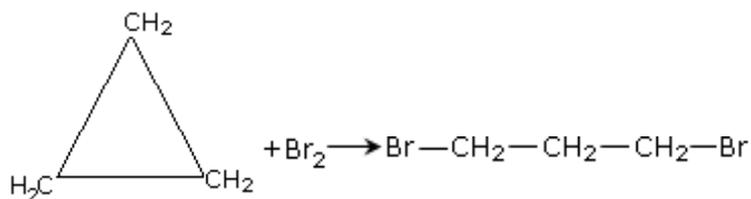
3. Обрыв цепи



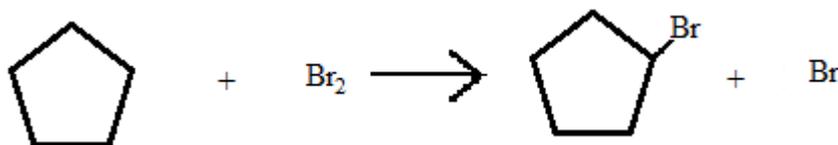
В молекуле циклоалканов атом углерода находится в sp^3 -гибридном состоянии. Различия в химических свойствах циклоалканов обусловлены их устойчивостью, которая зависит от размера цикла:

- малые циклы менее устойчивы, в определенных условиях склонны к реакциям присоединения.
- обычные циклы (5 и 6 членные) более устойчивы и склонны к реакциям замещения.

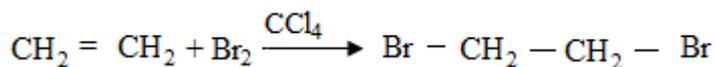
Реакционная способность малых циклов отличается от предельных углеводородов и обычных циклоалканов и напоминает непредельные соединения. Например, циклопропан, циклобутан уже на холоду присоединяет галогены с расщеплением трех- и четырехчленного цикла.



При галогенировании циклопентана, циклогексана аналогично предельным углеводородам за счет замещения протона образуются галогензамещенные циклоалканов.



В молекуле непредельных углеводородов (алкенов) имеется двойная связь и атомы углерода находятся в sp^2 гибридном состоянии. Одна из кратных связей σ связь, другая π связь. За счет электронов π -связи в молекулах алкенов имеется область повышенной электронной плотности. Поэтому они представляют собой нуклеофилы и, следовательно, склонны подвергаться атаке электрофильным реагентом. Для них характерны реакции электрофильного присоединения (A_E), протекающие с разрывом π -связи. Реакцию электрофильного присоединения рассмотрим на примере галогенирования:



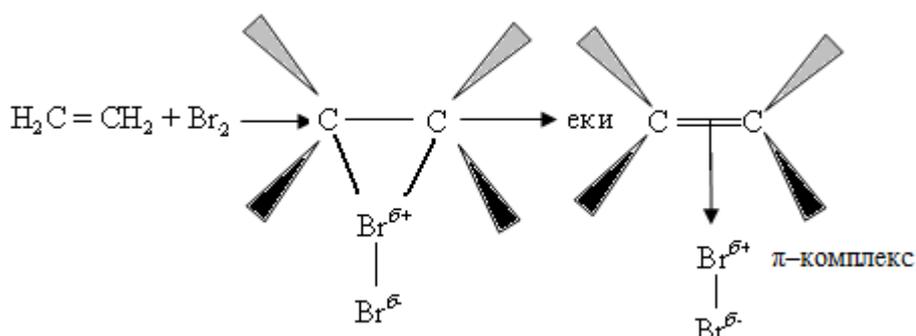
Эта реакция является также качественной реакцией на кратную связь: красная окраска бромной воды обесцвечивается.

Механизм (A_E) реакции включает следующие процессы, протекающие в три стадии:

1. Образование π -комплекса.

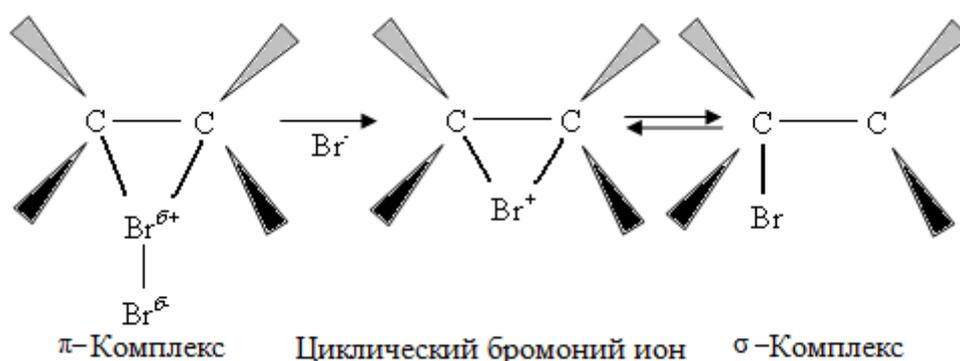
Молекула галогена поляризуется и происходит гетеролитический разрыв связи. Образующийся катион брома (электрофильная частица) атакует

молекулу алкена. В результате образуется в качестве промежуточного продукта галогенониевый ион (π -комплекс).



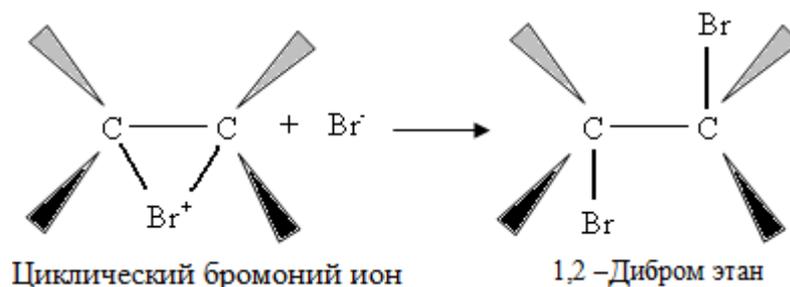
2. Превращение π -комплекса в σ -комплекс.

Связь в молекуле галогена между атомами гетеролитически разрывается и образуется σ -комплекс, который находится в равновесии с так называемым карбокатионом.



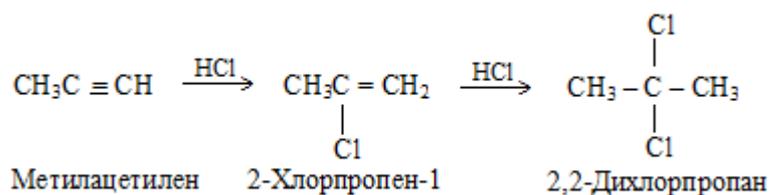
3. Нуклеофильная атака галогенониевого иона нуклеофильной частицей.

Нуклеофильная атака галогенониевого иона галогенид ионом (нуклеофильной частицей) происходит со стороны, противоположной по отношению к уже имеющемуся в галогенониевом ионе атому галогена (анти- присоединение) и образуется транс- изомер.

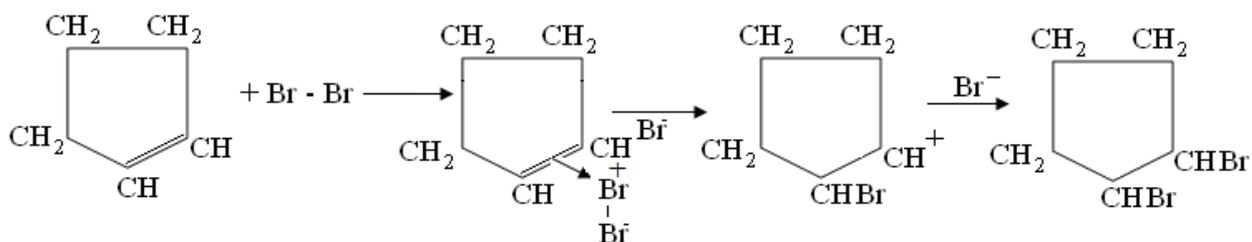


Присоединение хлора происходит еще легче, чем присоединение брома.

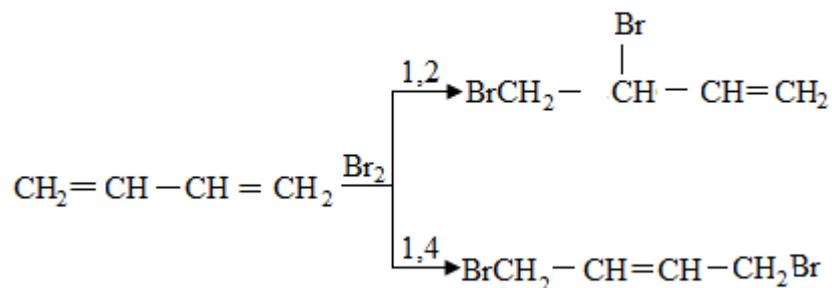
Реакции присоединения к алкинам протекают по вышеуказанному механизму, но в две стадии.



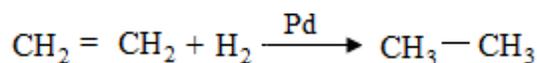
Галогенирование циклоалкенов протекает по вышеуказанному механизму и образуется транс-изомер.



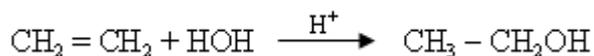
Присоединение галогенов к сопряженным диенам также происходит по механизму электрофильного присоединения.



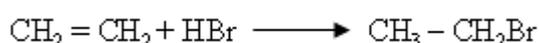
При гидрировании алкенов образуются алканы.



Гидратация алкенов легко осуществляется в присутствии каталитических количеств сильных кислот – серной, азотной и других кислот.

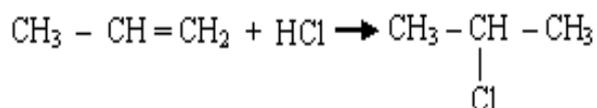


При гидрогалогенировании алкенов образуются галогенпроизводные углеводородов.



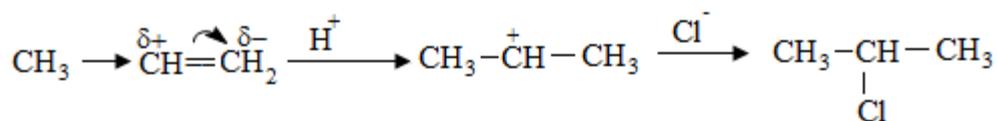
В случае несимметричных алкенов присоединение галогеноводородов и воды протекает согласно правила В.В.Марковникова(1869г.):

- при взаимодействии реагентов типа НХ (Х – галоген, ОН^Г к несимметричным алкенам или алкинам водород присоединяется к наиболее гидrogenизированному атому углерода двойной или тройной связи, т.е. атому углерода, содержащему большее число атомов водорода при двойной или тройной связи.

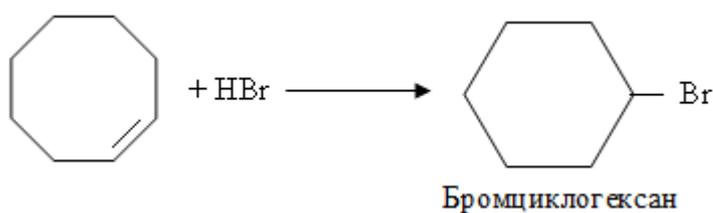


Данный результат можно объяснить с учетом электронных эффектов заместителей. Метильная группа, связанная с sp²- гибридным атомом углерода двойной связи проявляет +I – эффект. В результате в молекуле пропилена между связанными двойной связью атомами углерода электронная плотность увеличивается, а π-связь поляризуется. Это выражается в появлении частичных зарядов: на атоме углерода метиленовой группы =CH₂ возникает частичный отрицательный, а на атоме углерода метеновой группы = CH₂ - частичный положительный заряды. Таким образом, распределение электронной плотности в молекуле пропилена благоприятствует электрофильной атаке по концевой метиленовой группе с

образованием вторичного карбкатиона. Далее присоединяется ион галогена и образуется конечный продукт.



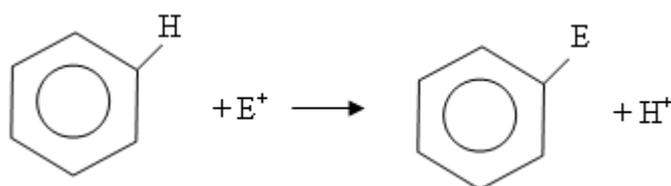
Гидрогалогенирование циклоалкенов протекает в достаточно мягких условиях и образуются галогенпроизводные циклоалканов.



Легкость присоединения определяется силой кислоты. Реакционная способность галогенводородов возрастает в ряду:



Для ароматических соединений бензольного ряда, конденсированных и гетероциклических соединений характерны реакции электрофильного замещения (S_E). Электрофильные частицы – это положительно заряженные частицы: NO_2^+ , Br^+ , Cl^+ , I^+ , F^+ , SO_3^+ и другие. Наличие π -электронной плотности с двух сторон плоского ароматического скелета приводит к тому, что бензольное кольцо является нуклеофилом и склонно подвергаться электрофильной атаке. В общем виде реакции замещения протона водорода в бензольном кольце на другие электрофилы могут быть представлены следующим образом.



Примером реакций электрофильного замещения ароматических соединений являются реакции галогенирования, сульфирования, нитрования, ацилирования, алкилирования бензола. Механизм этих реакций включает следующие процессы:

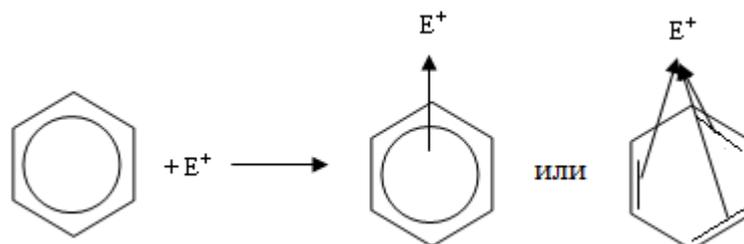
1. Генерирование электрофильной частицы.

Электрофильная частица образуется при взаимодействии реагента EY с катализатором. В результате происходит поляризация реагента и образование электрофильной частицы:



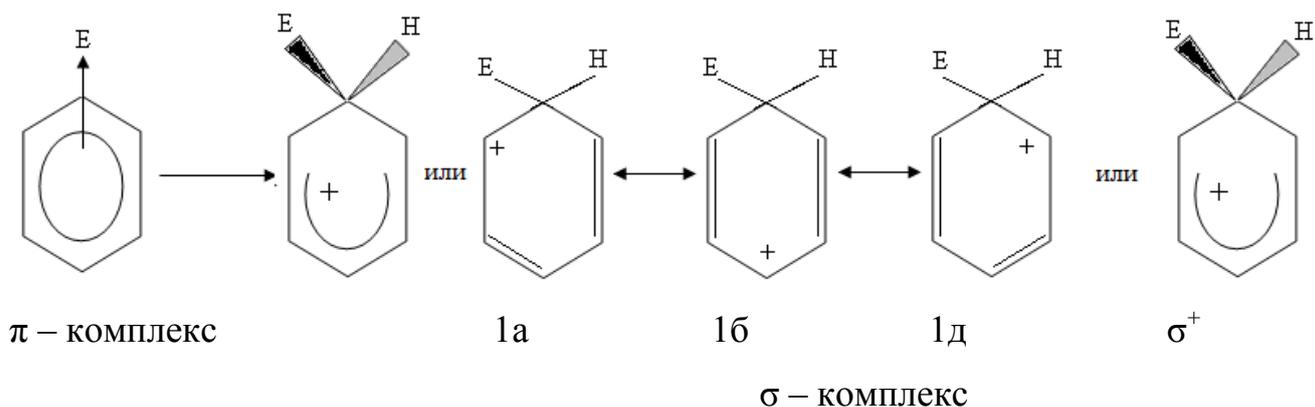
2. Образование π – к о м п л е к с а .

Электрофильная частица атакует бензольное кольцо и образует нестойкий π-комплекс, в котором она одновременно связана со всеми π-электронами ароматической системы.



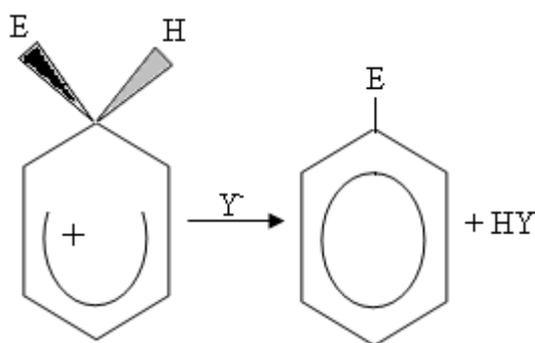
3. Образование σ - к о м п л е к с а .

Стадия образования σ- комплекса является наиболее важной (наиболее медленная стадия реакции). Электрофил “забирает” два электрона π-системы и образует σ-связь с одним из атомов углерода бензольного кольца. В σ-комплексе ароматичность бензола нарушается, так как один из атомов углерода кольца перешел в sp^3 гибридизированное состояние.

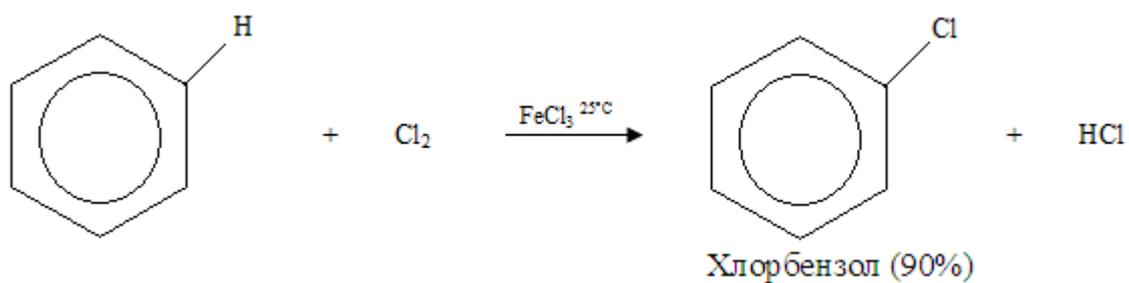


4. Отщепление протона от σ - комплекса.

На этой стадии процесса σ -комплекс отщепляет протон (H^+), который связывается с нуклеофильной частью реагента. Аromaticность бензола восстанавливается.

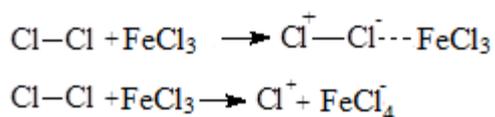


Галогенирование бензола хлором проходит только при наличии катализатора – кислот Льюиса и в общем виде представляет:

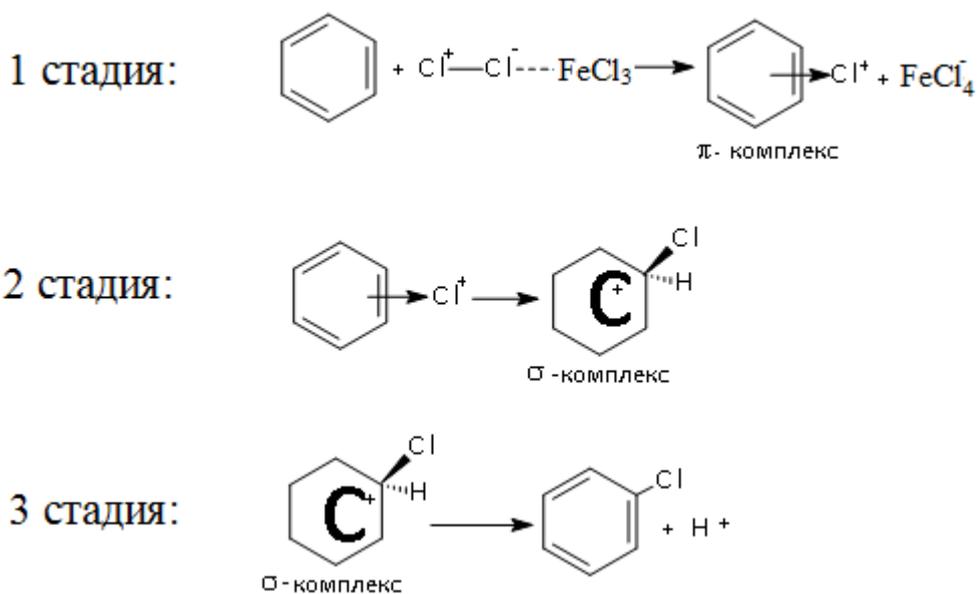


Механизм этой реакции включает следующие процессы:

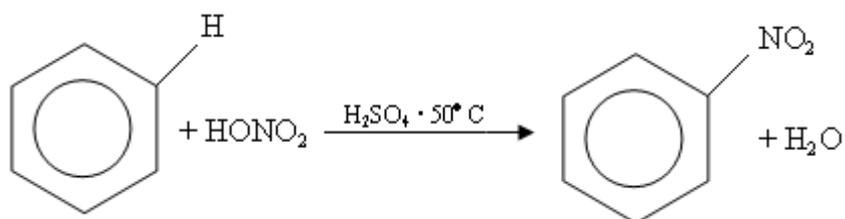
Под действием кислот Льюиса ($AlCl_3, FeCl_3$) происходит поляризация молекулы Cl_2 и образуется :



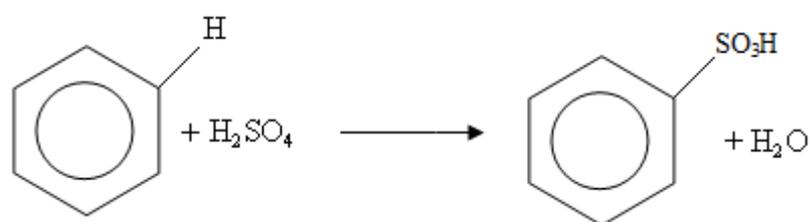
Затем образовавшийся комплекс алкилгалогенида с кислотой Льюиса атакует молекулу бензола в результате которого образуется в начале неустойчивый π -комплекс, затем σ -комплекс и продукт реакции.



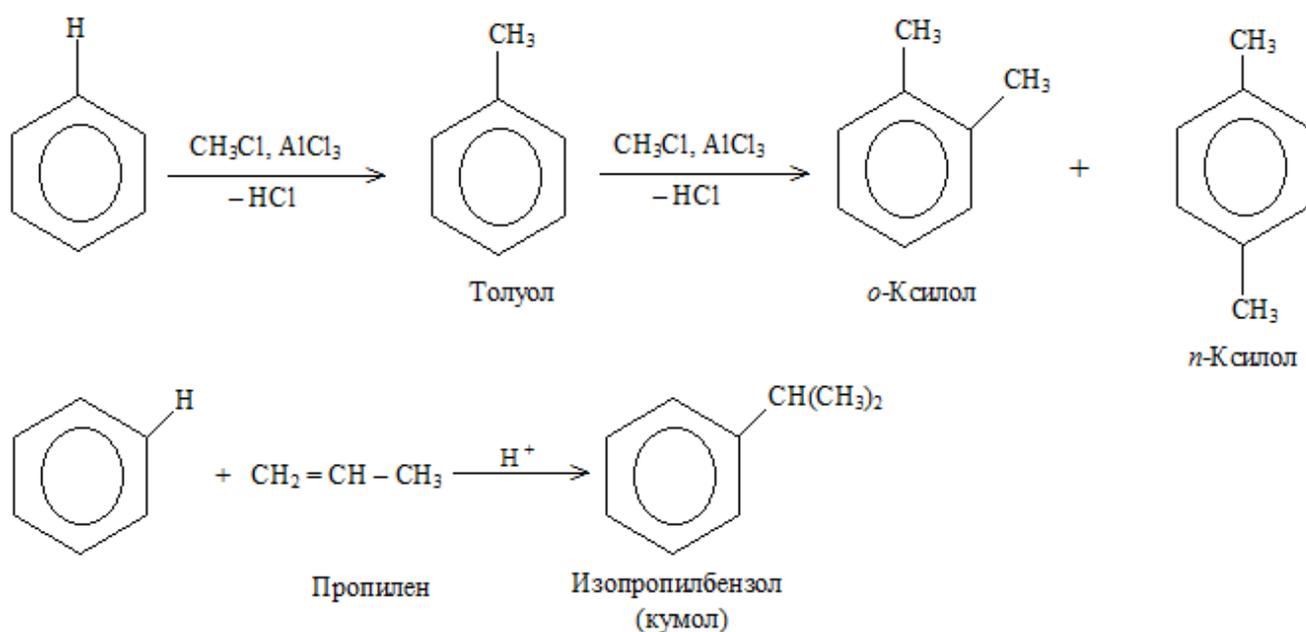
Нитрование бензола проводится в присутствии нитрующей смеси (1 часть концентрированной азотной кислоты и 2 части концентрированной серной кислоты):



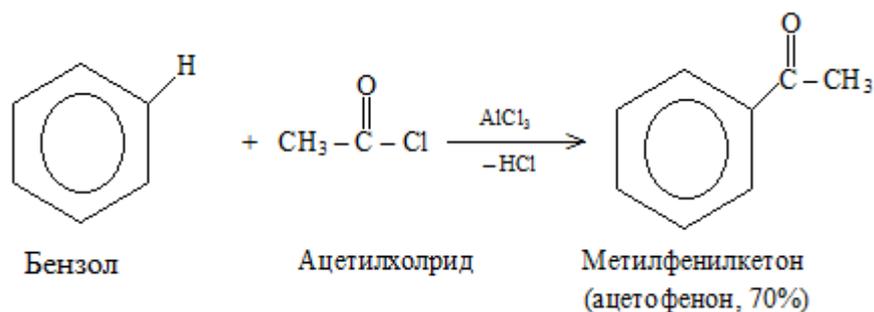
Сульфирование бензола проводится дымящей серной кислотой, содержащей избыток растворенного в ней оксид серы SO_3 .



Алкилирование ароматических углеводородов протекает с участием комплексов алкил- или ацилгалогенида с кислотой Льюиса, или свободных карбокатионов (реакция Фриделя – Крафтса, 1887). При этом образуются гомологи бензола. Алкилирование как правило не останавливается на стадии монозамещения и протекает дальше, поскольку введение в молекулу бензола первой алкильной группы активирует её в реакциях электрофильного замещения.

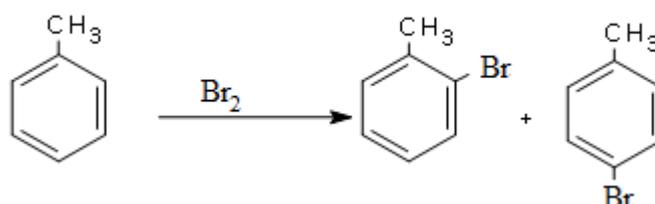


Ацилирование ароматических протекает в присутствии кислот Льюиса. При этом образуются ароматические кетоны.

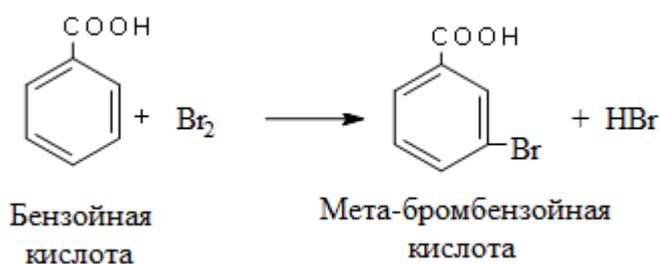


В случае монозамещенных производных бензола нарушается симметрия π -электронного облака (нарушается равномерность распределения электронной плотности между атомами углерода). Это оказывает влияние на направление последующего электрофильного замещения.

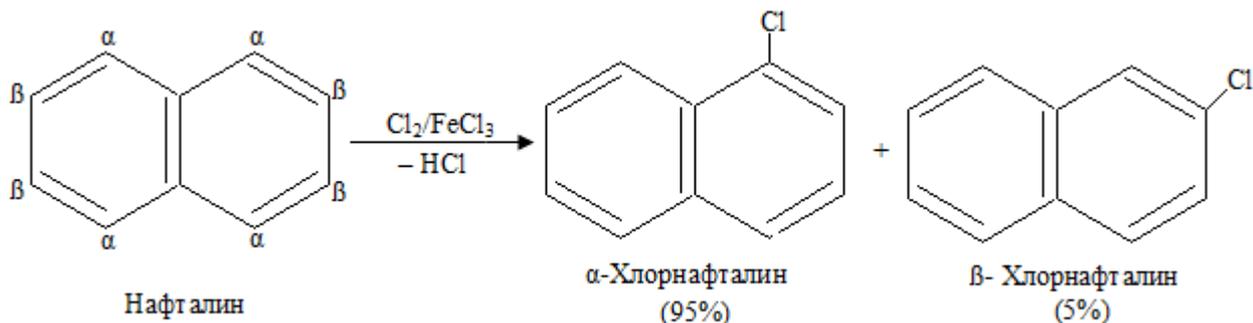
Заместители первого или ориентанты I-рода –алкилы $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{NH}_2$, NR_2 , Cl , Br , I , F , SH , и другие проявляют +I эффект, (орто- и пара-ориентанты), увеличивают реакционную способность бензольного кольца по сравнению с бензолом и направляют входящую группу в орто- и пара-положение. Например при бромировании толуола (метилбензола) образуется смесь орто- и пара- изомеров с преобладанием пара- изомера.



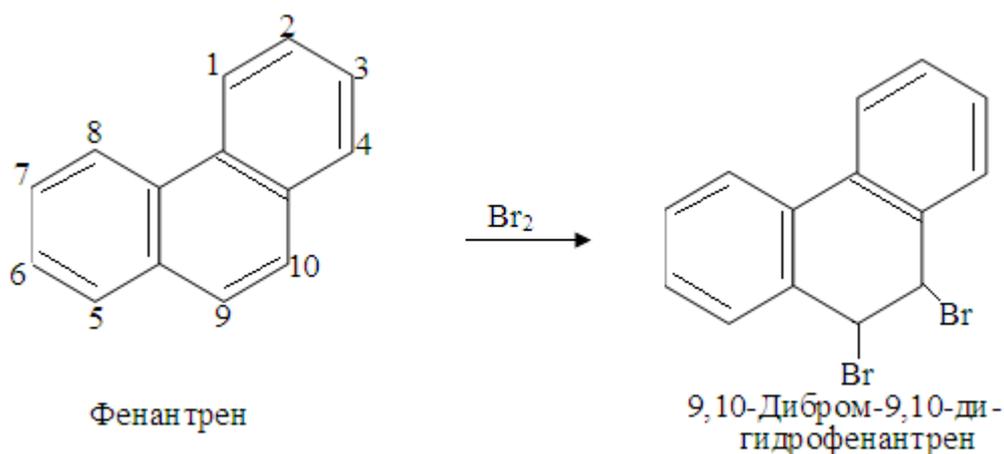
Заместители или ориентанты II-рода - NO_2 , $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CHO}$, NO и другие, проявляют -I и -M эффект (мета - ориентанты), уменьшают реакционную способность бензольного кольца по сравнению с бензолом и направляют входящую группу в мета- положение. При бромировании бензойной кислоты образуется мета - бромбензойная кислота.



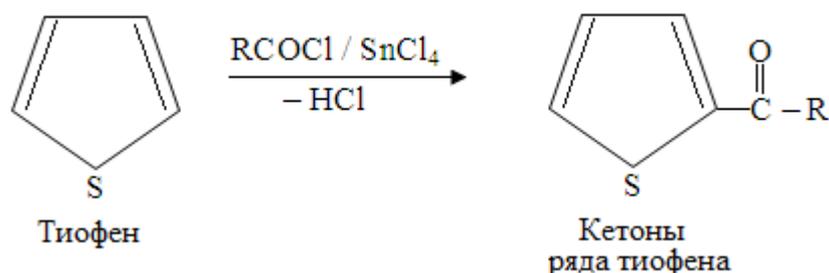
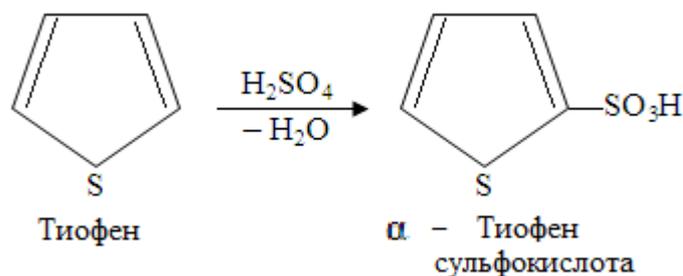
Реакции нуклеофильного замещения конденсированных аренов протекает в относительно мягких условиях. В молекуле нафталина имеется четыре эквивалентных α - и β - положений. При галогенировании нафталина преимущественно образуются α - галогенпроизводные.



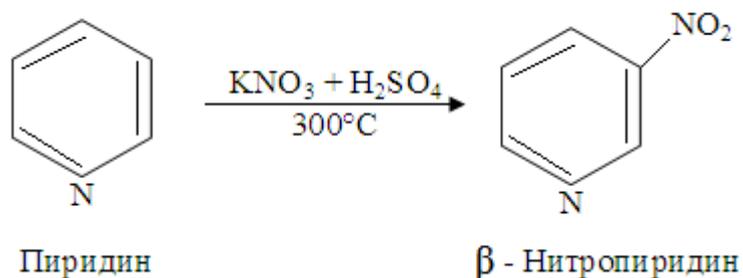
Реакция галогенирование фенантрена происходит за счет разрыва связи между С-9 и С-10 .



Гетероциклические соединения пиррол, тиофен, фуран относятся к “электронноизбыточным” системам, поэтому они более склонны к реакциям электрофильного замещения чем бензол. Пятичленные гетероциклические соединения легко вступают в реакции нитрования, сульфирования, алкилирования, ацилирования. Замещение происходит у α -углеродного атома. Например, при сульфировании тиофена образуется α -тиофенсульфокислота, при ацилировании образуются кетоны.



Молекула пиридина является “электроннедостаточной” системой, поэтому реакции нитрования, сульфирования протекают в более жестких условиях (температура 300°, катализатор). Замещение в молекуле пиридина происходит у β-углеродного атома.



Алкилирование ароматических субстратов может осуществляться в живых организмах. Например, при биосинтезе некоторых коферментов и жирорастворимых витаминов для введения боковой изопренильной группы в качестве источника электрофила используется 3-метил-3-бутенилдифосфат.

Тесты

1. В каких углеводородах применяется правило Марковникова?

А. углеводороды с несимметричной двойной связью

- Б. углеводороды содержащие симметричную двойную связь
В. ароматические углеводороды Г. гетероциклические углеводороды

2. Какой катализатор используется при бромировании анилина и фенола?

- А. катализатор не используется Б. хлорид железа
В. бромид железа Г. Температура

3. По какому механизму происходит сульфирование бензола?

- А. по электрофильному замещению Б. по нуклеофильному замещению
В. по электрофильному присоединению
Г. по нуклеофильному присоединению

4. Назовите 3 стадии реакций радикального замещения

- А. атака нуклеофилом Б. рост цепи В. инициирование Г. обрыв цепи

5. Укажите 2 ответа, характеризующих влияние карбонильной группы на реакционную способность бензальдегида в реакциях SE

- А. проявляет положительный индуктивный эффект
Б. является электронодонорным заместителем
В. является электроноакцепторным заместителем
Г. проявляет отрицательный мезомерный эффект

6. Укажите 2 ответа, характеризующих влияние - NH₂ группы на реакционную способность анилина в реакциях SE

- А. является электронодонорным заместителем
Б. проявляет положительный индуктивный эффект
В. проявляет положительный мезомерный эффект
Г. является электроноакцепторным заместителем

7. Укажите 2 типа реакций, проходящих по механизму электрофильного замещения у бензольного ядра

- А. галогенирование Б. нитрование
В. этерификация Г. гидрогалогенирование

8. Укажите 2 типа реакций, проходящих по механизму электрофильного присоединения к кратной связи

- А. галогенирование Б. этерификация
В. гидрогалогенирование Г. алкалирование

9. Выберите последовательность стадий реакций протекающих по механизму S_E

1. реагент 2. σ - комплекс 3. π - комплекс 4. продукт
А. 4,1,2,3 Б. 1,3,2,4 В. 2,1,4,3 Г. 4,3,2,1

10. Укажите порядок веществ, которые соответствуют следующей последовательности механизмов реакций S_R , A_E , S_E , A_N

1. этан 2. этилен 3. пиррол 4. этаналь
А. 1,2,3,4 Б. 4,3,1,2 В. 2,4,1,3 Г. 4,3,2,1

11. Определите тип реагента

1. CH_3^\cdot 2. NO_2^+ 3. Cl^- 4. CH_3COO^-
а. электрофил б. радикал в. нуклеофил
А. 1б2а3в4в Б. 1а2б3в4в В. 1б2б3а4в Г. 1в2а3б4а Д. 1в2в3а4б

12. Соотнесите реакционную способность углеводородов с механизмами реакций

1. $CH_3 - CH_3$ 2. $C_6H_5NH_2$ 3. C_6H_6 4. $CH_2 = CH_2$
а. по S_R механизму б. по A_E механизму в. по S_E механизму
А. 1а2в3в4б Б. 1б2в3а4а В. 1в2а3б4а Г. 1б2а3в4б Д. 1в2б3а4в

Ситуационные задачи

1. Напишите реакции сульфирования пиррола и пиридина. Объясните механизм реакции.
2. Напишите реакцию метилирования индола по Фридель-Крафтсу. Какое положение занимает метильная группа в молекуле индола?
3. К какому виду ориентантов относится аминогруппа?
4. Сравните реакцию бромирования анилина и бензола. Определите, в каком случае идет бромирование быстрее.

Вопросы для усвоения темы

1. Приведите примеры различным типам органических реакций
2. Из каких стадий состоит механизм реакции замещения?
3. Приведите пример механизму реакции радикального замещения
4. Приведите пример реакции протекающего по механизму электрофильного присоединения
5. Почему гидратация пропена протекает при участии серной кислоты
6. Напишите схему реакции хлорирования циклопропана и объясните механизм реакции

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ У НАБЫЩЕННОГО АТОМА УГЛЕРОДА. РЕАКЦИИ ОТЩЕПЛЕНИЯ (ЭЛИМИНИРОВАНИЯ).

Цель занятия: Дать понятие о механизме нуклеофильного замещения у тетрагонального атома углерода. Выработать умение прогнозировать реакционную способность спиртов и галогенопроизводных углеводородов в конкурентных реакциях нуклеофильного замещения и элиминирования в зависимости от строения субстрата и типа реагента.

Перечень рассматриваемых вопросов

4. Механизм реакции нуклеофильного замещения у тетрагонального атома углерода.
 1. Общие определения биологически важных соединений типа R-X (спирты, галогенпроизводные, амины, тиолы и др.).
 2. Определение реакционных центров в соединениях типа R-X
 3. Типы органических реагентов.
 4. Рассмотреть реакции протекающие по мономолекулярному и бимолекулярному механизму в соединениях типа R-X.
5. Реакции отщепления (элиминирования).
6. Научить заранее прогнозировать прохождение реакций в соединениях типа R-X по механизму нуклеофильного замещения или элиминирования

Производные углеводородов, образованные замещением одного или нескольких атомов водорода в углеводородах на галоген, гидроксильную группу, тиогруппу и аминогруппу называются **галогенопроизводными углеводородов, спиртами, тиолами, аминами.**

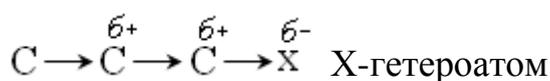
В насыщенных углеводородах, содержащих эти группы атом углерода находится в sp^3 гибридизированном состоянии, является тетрагональным

и с заместителями связан σ -связью. Для насыщенных соединений, содержащих галоген, гидроксильную группу, тиогруппу и аминогруппу характерны реакции нуклеофильного замещения (S_N) и реакции элиминирования (E).

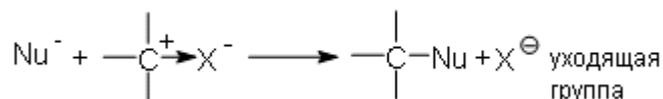
Выявление механизма реакции нуклеофильного замещения и элиминирования для галогенпроизводных углеводородов, спиртов, тиолов, аминов очень важно при изучении биохимических процессов, протекающих в организме человека.

В зависимости от природы органического радикала галогенпроизводные углеводородов, спирты, тиолы, амины могут быть **алифатические, ароматические и гетероциклические**.

В молекулах алифатических галогенпроизводных, спиртов, тиолов, аминов электроотрицательность гетероатома, связанного с sp^3 гибридизированным тетрагональным атомом углерода больше электроотрицательности атома углерода. Поэтому электронная плотность в этих соединениях смещена к более электроотрицательному гетероатому. С другой стороны гетероатом имеет по крайней мере одну пару π -электронов. В результате σ -связь между атомом углерода и гетероатомом поляризуется, что обуславливает их реакционную способность.



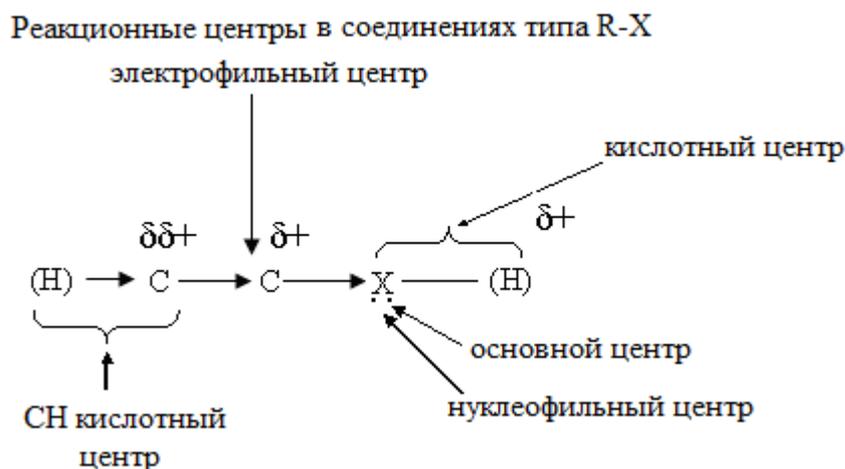
Атом углерода связанный с этими элементами заряжается положительно, приобретает электрофильный характер и подвергается **нуклеофильной атаке**:



Поэтому алифатические галогенпроизводные, спирты, тиолы, амины в реакциях нуклеофильного замещения выполняют функцию субстрата.

Распределение электронной плотности в монофункциональных производных углеводородов с учетом передачи электронного влияния электроноакцепторного гетероатома по π -связям представляется в схеме 3.

Схема 3



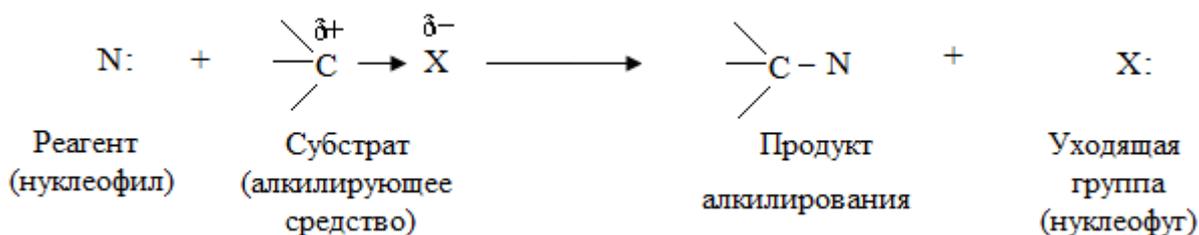
Перераспределение электронной плотности обуславливает реакционную способность этих соединений. В молекуле монозамещенных углеводородов имеется основной и кислотный центры, что обуславливает их кислотно-основные свойства. Наличие электрофильного центра предопределяет возможность нуклеофильной атаки. Поэтому эти соединения являются субстратами в реакциях нуклеофильного замещения S_N .

Спирты, тиолы и амины в реакциях нуклеофильного замещения могут быть сами и нуклеофильными реагентами или за счет присутствия в их молекуле нуклеофильного центра или в результате образования анионов за счет разрыва связи гетероатом – водород.

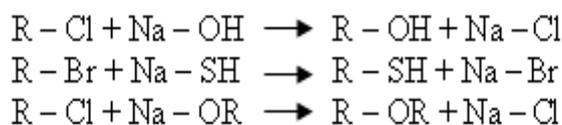
В молекуле монозамещенных углеводородов имеется слабый СН – кислотный центр. Следовательно при действии сильных оснований эти соединения могут быть субстратами в реакции элиминирования (отщепления) E.

В реакциях нуклеофильного замещения атакующий реагент (нуклеофил) отдает субстрату свою пару электронов, за счет которой образуется связь

между атомом углерода субстрата и нуклеофилом, а уходящая группа (нуклеофуг) отщепляется со своей парой электронов.



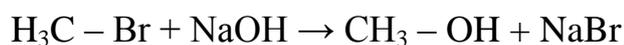
Нуклеофил и нуклеофуг могут быть нейтральные молекулы и отрицательно заряженные ионы. Субстрат и продукт реакции могут быть нейтральной молекулой или положительно заряженным ионом. Реакции алкилгалогенидов с водным раствором щелочи, гидросульфидами щелочных металлов, с алкоксидами щелочных металлов являются примером реакции нуклеофильного замещения S_N .



Для осуществления реакции нуклеофильного замещения необходимо, чтобы уходящая группа была стабильной, обладала меньшей энергией по сравнению с атакующим нуклеофилом (входящая группа). В связи с этим уходящие группы делятся на следующие виды:

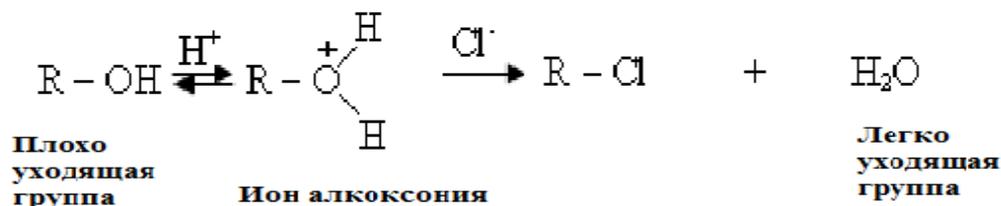
- **Хорошо уходящие группы:** Cl^- , Br^- , I^- , H_2O , $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, NH_3
- **Плохо уходящие группы:** OH^- , SH^- , NH_2^- , NHR^- , NR_2^-

К легко уходящим группам относятся галогенид-ионы. Замещение галогенид -ионов на другие группы происходит без катализатора, при комнатной температуре. Поэтому реакция взаимодействия первичного алкилгалогенида с водным раствором гидроксида натрия протекает в мягких условиях.

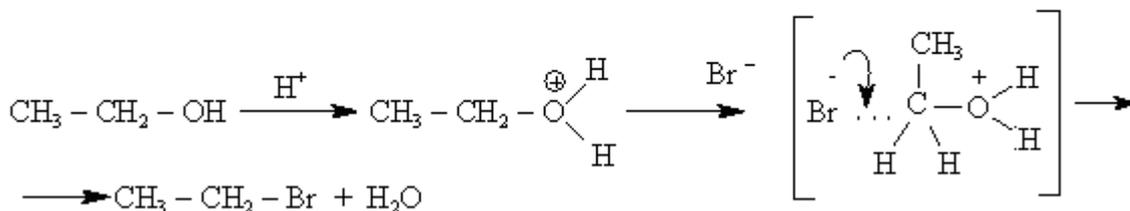


В отличие от галогенид-ионов сильные основания – гидроксид ионы HO^- , алкоксид- ионы RO^- , амид- ионы NH_2^- являются плохо уходящими группами. Поэтому их прямое нуклеофильное замещение осуществить невозможно. В таких случаях необходимо плохо уходящую группу преобразовать в хорошо уходящую группу. Для этого в субстрате уходящую группу переводят в ониевую, которая в дальнейшем отщепляется в виде нейтральной молекулы. В случае спиртов реакцию проводят в условиях кислотного катализа.

Преобразование плохо уходящей группы в легко уходящую группу:



Например, HO^- является плохо уходящей группой, поэтому в субстрате уходящую группу переводят в ониевую, которая в дальнейшем отщепляется в виде нейтральной молекулы воды.



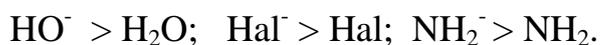
Нуклеофильность - это способность к взаимодействию с атомом углерода, несущим частичный положительный или полный положительный заряд (т.е. сродство к углероду).

Нуклеофильность заместителя X зависит от энергии связи C-X и природы уходящей группы. В группах периодической системы Д.И.Менделеева сверху вниз нуклеофильность ионов увеличивается, связь углерод – галоген ослабевает и легче разрывается:



Нуклеофильность в ряду $NaI^- < NO^- < NH_2^-$ увеличивается.

Нуклеофильность ионов выше нуклеофильности соответствующих нейтральных молекул:



Аминогруппа является наиболее сильным нуклеофилом и поэтому легко замещает другие группы. Среди органических соединений самыми сильными нуклеофилами являются амины.

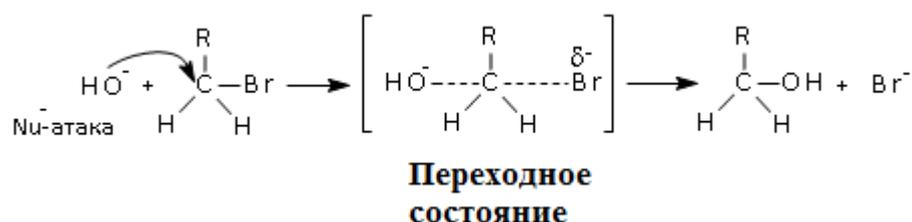
Реакции нуклеофильного замещения могут протекать по следующим механизмам:

- **S_N1 мономолекулярное нуклеофильное замещение.**
- **S_N2 бимолекулярное нуклеофильное замещение.**

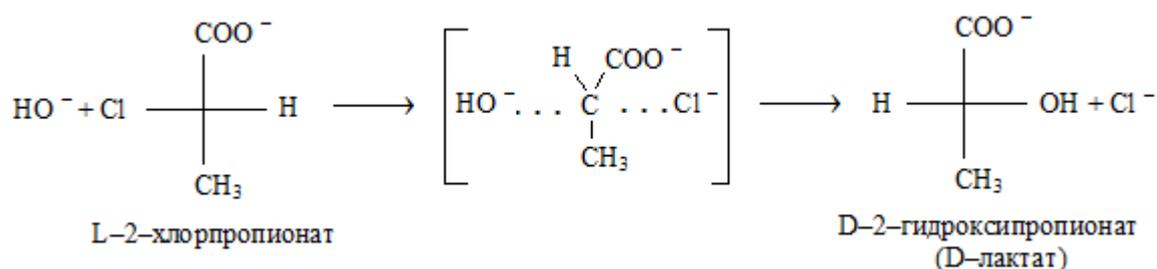
В реакциях бимолекулярного нуклеофильного замещения S_N2 атакующая нуклеофильная частица – гидроксид ион OH⁻ постепенно вытесняет уходящую группу бромид ион Br⁻.



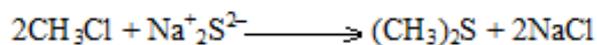
Скорость реакции зависит от концентрации как субстрата, так и реагента. Одновременно происходит разрыв старой связи C – Br и образование новой связи C–O. Процесс является синхронным и включает переходное состояние, в котором отрицательный заряд распределяется между атакующей и уходящей группами.



В переходном состоянии три нереагирующие связи лежат в одной плоскости, а входящая гидроксильная группа и уходящий атом брома расположены на прямой, перпендикулярной этой плоскости. Нуклеофильная атака осуществляется с тыла, и если реакционным центром в субстрате является асимметрический атом углерода, то имеет место обращение конфигурации. Например, при реакции L-2-хлорпропионата с водным раствором щелочи, протекающей по S_N2-механизму, образуется D-2-гидроксипропионат – соединение с конфигурацией, противоположной конфигурации исходного галогенопроизводного.

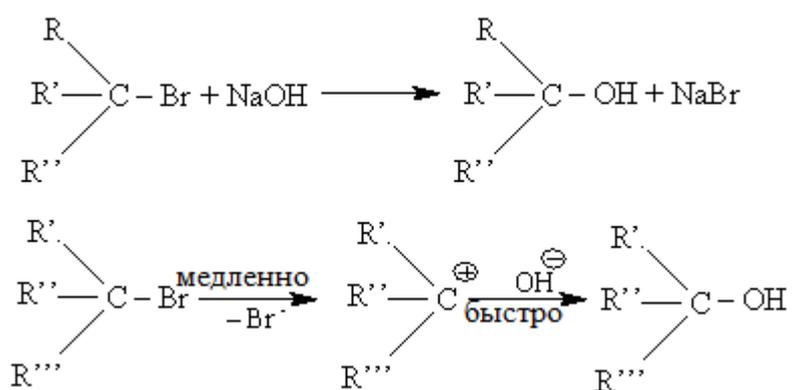


Первичные алкилгалогениды взаимодействуют с щелочами, феноксидами, с солями карбоновых кислот, тиолятами, сульфидами по S_N² механизму и в этих реакциях галогенид-ионы по сравнению с ионами HO⁻, HS⁻ являются легко уходящей группой.

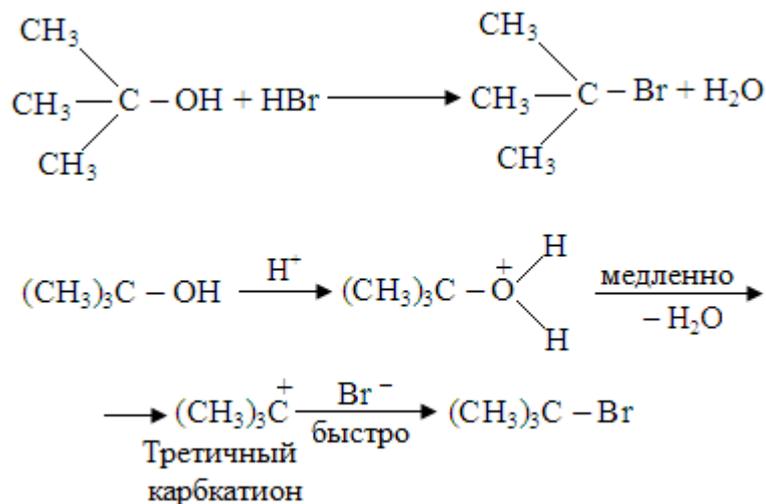


Реакции мономолекулярного нуклеофильного замещения $\text{S}_{\text{N}}1$ характерны, для первичных и вторичных алкилгалогенидов, спиртов. Реакции мономолекулярного нуклеофильного замещения не являются синхронным процессом, и состоит из двух основных стадий. Первая стадия определяет скорость процесса в целом. В этой стадии участвует только молекула субстрата, которая относительно медленно диссоциирует с образованием карбокатиона и уходящей группы. Благодаря тому, что в этой стадии участвует только одна молекула, реакция называется мономолекулярной. Поэтому скорость реакции не зависит от концентрации нуклеофила.

В следующей стадии нуклеофил быстро атакует карбокатион и образует конечный продукт реакции.



Обратная реакция – замена гидроксильной группы на галоген протекает по аналогичному механизму, однако в этом случае, как и в реакции $\text{S}_{\text{N}}2$, нуклеофильному замещению предшествует быстрое протонирование спирта, необходимое для превращения плохо уходящей группы HO^- в хорошо уходящую группу – молекулу воды.

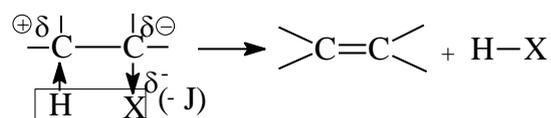


Способность насыщенных соединений типа R – X участвовать в реакциях нуклеофильного замещения по механизму S_N1 или S_N2 зависит от строения радикала. Как правило, объёмистые заместители затрудняют подход нуклеофила к реакционному центру.

Субстраты, содержащие третичные радикалы реагируют по механизму S_N1, первичные радикалы - по механизму S_N2.

Субстраты с вторичными радикалами в зависимости от природы нуклеофила, уходящей группы и растворителя реагируют по механизму S_N1 и S_N2.

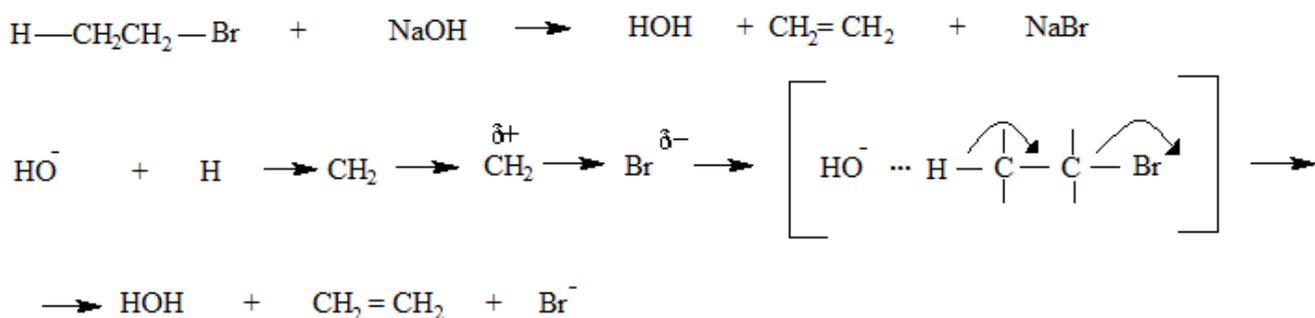
Реакция элиминирования (отщепления) – отщепление галогеноводорода от алкилгалогенидов и отщепление воды от спирта. Конечным продуктом реакции являются алкены. Легче всего элиминирование проходит от третичных алкилгалогенидов и спиртов. В случае вторичных, и особенно первичных производных реакция протекает в более жестких условиях. Реакции элиминирования также как и реакции нуклеофильного замещения протекают по двум механизмам - мономолекулярному E1 и бимолекулярному E2 механизмам. В алкилгалогенидах реакция протекает в спиртовой среде, а дегидратация в присутствии водоотнимающих средств с образованием непредельного соединения.



Бимолекулярное элиминирование E2 конкурирует с реакцией нуклеофильного замещения S_N2. Реакция бимолекулярного элиминирования E2 протекает при повышенной температуре и использовании нуклеофилов, являющихся сильными основаниями.

Такие нуклеофилы атакуют не только электронно-дефицитный атом углерода субстрата, связанный с электрофильным центром, но и СН-кислотный центр, находящийся у соседнего атома углерода, на котором за счет отрицательного индуктивного эффекта гетероатома возникает частичный положительный заряд. В процессе реакции элиминирования отщепление брома и протона протекает одновременно т.е. синхронно.

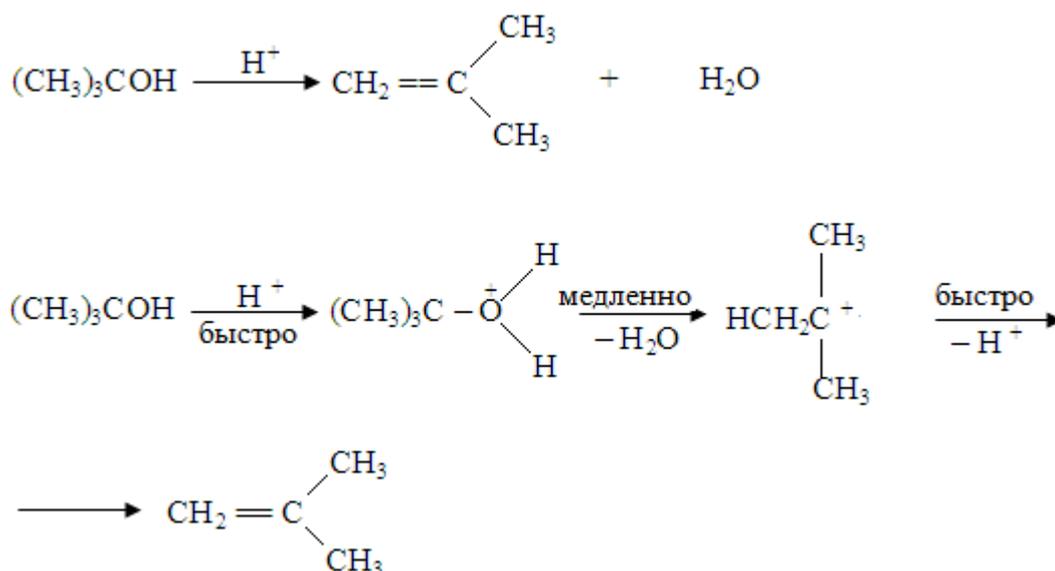
Примером реакции бимолекулярного элиминирования E2 является образование этилена из этилбромида. Процесс протекает при действии концентрированной щелочью или спиртовым раствором алкоксида щелочного металла при нагревании.



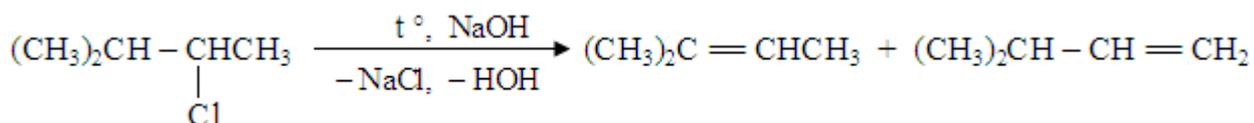
Механизм E2 становится преобладающим при взаимодействии третичных и вторичных алкилгалогенидов с нуклеофилами, являющимися сильными основаниями.

Мономолекулярное элиминирование E1 конкурирует с реакцией нуклеофильного замещения S_N1. Реакция бимолекулярного элиминирования E1 преимущественно протекает при повышенной температуре. По механизму

E1 протекает отщепление воды от третичных спиртов в присутствии серной кислоты.



В реакциях отщепления галогеноводорода от алкилгалогенида или воды от спирта наблюдается преимущественное отщепление протона от наименее гидрогенизированного атома углерода (правило Зайцева).



Правилу Зайцева подчиняются реакции отщепления, протекающие по E2 и E1 механизмам.

Алифатические галогенпроизводные, спирты, тиоллы ва амины широко применяются в медицине, а также участвуют в физиологических процессах, протекающих в живом организме. Галогенпроизводные углеводороды применяются в медицине в качестве наркотических средств. Спирты применяются как дезинфицирующие средства. Спирты в организме выполняют функцию субстрата при синтезе карбоновых кислот. Тиольные группы входят в кофермента А, дигидролипоевой кислоты, аминогруппы входят в состав аминокислот.

Тесты

1. Укажите 2 типа реакций нуклеофильного замещения

1. S_N1 2. A_N 3. S_N2 4. S_E
А. 1,2 Б. 1,3 В. 2,3 Г. 3,4

2. Укажите 2 типа реакций элиминирования

1. S_N1 2. $E1$ 3. S_N2 4. $E2$
А. 1,2 Б. 1,3 В. 2,4 Г. 3,4

3. Укажите 3 легко уходящие группы

- А. NH_2 Б. OH^- В. C_2H_5OH Г. Cl

4. Укажите плохо уходящие группы

- А. NH_2 Б. OH^- В. C_2H_5OH Г. Cl

5. Укажите 3 одноатомных спирта

- А. этанол Б. этиленгликоль В. метанол Г. бутанол

6. Укажите 2 спирта, которые не являются одноатомными

- А. этиленгликоль Б. этанол В. глицерин Г. изопропил спирт

7. Укажите 2 условия, которые не соответствуют механизму реакции элиминирования

- А. Образуются высокомолекулярные соединения
Б. Образуются алкены В. Отщепляется $H-Hal$, H_2O
Г. Образуются высокомолекулярные предельные углеводороды

8. Укажите 2 соединения, при восстановлении которых образуются спирты

- А. Нитрилы Б. кетоны В. алкены Г. альдегиды

9. Укажите международное название спиртов

1. изопропиловый спирт 2. Третичный бутиловый спирт

3. Вторичный бутиловый спирт

а. пропанол-2 б. 2-метилпропанол-2 в. бутанол-2

A. 1a2б3в Б. 1б2в3а В. 1a2в3б Г. 1в2б3а

10. Сопоставьте следующие спирты

1. изобутиловый спирт 2. этиленгликоль 3. глицерин

а. одноатомный спирт б. двухатомный спирт

в. трехатомный спирт

A. 1a2б3в Б. 1б2в3а В. 1a2в3б Г. 1в2б3а

11. Укажите международное название спиртов

1. этиленгликоль 2. изобутиловый спирт 3. глицерин

а. 2-метилпропанол-1 б. пропантриол-1,2,3

в. этандиол 1,2

A. 1в2а3б Б. 1a2б3 Вв. 1б2в3а Г. 1a2в3б

12. Укажите продукты окисления следующих спиртов

1. CH_3OH 2. $(\text{CH}_3)_2 - \text{CH} - \text{OH}$ 3. $(\text{CH}_3)_3 - \text{C} - \text{OH}$

а. Третичный спирт не окисляется

б. При окислении вторичных спиртов образуются кетоны

в. При окислении вторичных спиртов образуются альдегиды

Ситуационные задачи

1. Напишите реакцию взаимодействия нормального пропил бромида с водным и спиртовым раствором гидроксида калия.

2. Укажите сходство и различие реакций нуклеофильного замещения и элиминирования.

3. Напишите реакцию получения 2-аминоуксусной кислоты из 2-хлоруксусной кислоты. Объясните механизм реакции.
4. α -аланин (α -аминопропионовая кислота) и β -аланин (β -аминопропионовая кислота) получают аминированием α -хлорпропионовой и β -хлорпропионовой кислоты. Напишите уравнение реакции и укажите, какая реакция протекает в более мягких условиях.
5. Напишите реакцию взаимодействия вторичного пропилбромида с концентрированным спиртовым раствором КОН. Объясните механизм реакции.

Вопросы для усвоения темы

1. Напишите реакцию получения 2-аминоуксусной кислоты из хлоруксусной кислоты. Объясните механизм реакции.
2. Природные аминокислоты α -аланин (α -аминопропионовая кислота) и β -аланин (β -аминопропионовая кислота) получают из α -хлорпропионовой и β -хлорпропионовой кислот путем аминирования. Напишите эти реакции и объясните, в каком случае реакция идет быстрее.
3. Напишите реакцию дегидратации этил спирта. Объясните механизм реакции.
4. Какие продукты образуются при взаимодействии спиртового раствора КОН с пропилбромидом? Напишите схему реакции и объясните механизм реакции.
5. Покажите распределение электронной плотности в молекуле этилбромида, этилового спирта.
6. Напишите механизм реакции нуклеофильного замещения и элиминирования на примере 2-хлорпропана.

КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ. АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

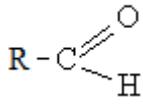
Цель занятия: Сформировать знания химических свойств карбонилсодержащих соединений для понимания их реакционной способности, обуславливающей протекание ряда реакций в биологических системах.

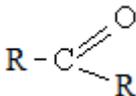
Перечень рассматриваемых вопросов

1. Классификация карбонильных соединений.
2. Электронное строение и реакционная способность карбонильных соединений.
3. Механизм реакции нуклеофильного замещения - A_N .
4. реакции присоединения – отщепления.
5. Реакция альдольной конденсации.
6. Реакция Канницаро-Тищенко.
7. Реакция Галоформа.
8. Биологически активные соединения в ряду альдегидов и кетонов.

Соединения, содержащие в молекуле карбонильную группу $=C=O$ называются **карбонильными** соединениями. В зависимости от характера связанных с карбонильной группой заместителей карбонильные соединения делятся на альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты и их функциональные производные. Альдегиды и кетоны также называют **оксосоединениями**.

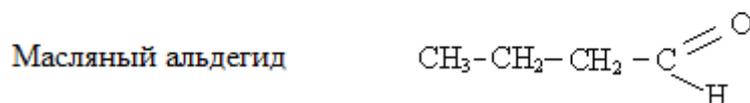
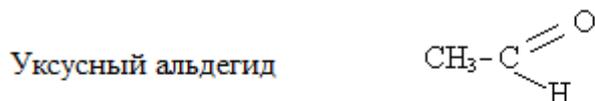
В молекуле **альдегидов** наряду с углеводородным радикалом

карбонильная группа связана с атомом водорода.  В **кетонах**

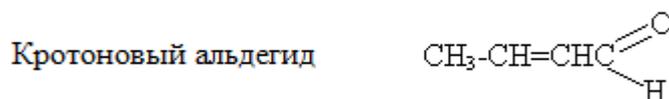
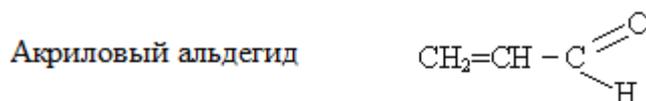
карбонильная группа  связана с двумя радикалами.

Альдегиды и кетоны классифицируют в зависимости от природы радикала. Альдегиды делятся на: насыщенные, ненасыщенные и ароматические.

К насыщенным относятся уксусный, масляный альдегиды.



Примером ненасыщенных альдегидов является акролеин, кротоновый альдегид, ароматических - бензальдегид.



В молекуле кетонов карбонильная группа связана с двумя одинаковыми или разными радикалами.

В зависимости от природы радикала различают алифатические (жирные), ароматические и смешанные.

Ацетон (диметилкетон) $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$ алифатический

Бутанон-2 (метилэтилкетон) $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ алифатический

Ацетофенон (метилфенилкетон) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}_3$ смешанный

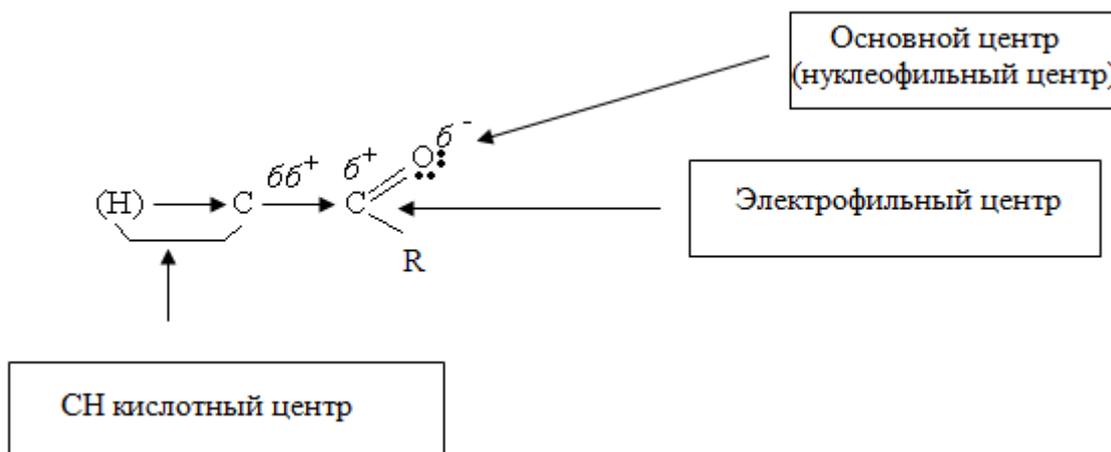
Общая формула альдегидов и кетонов $C_nH_{2n}O$. Наличие в молекуле альдегидов и кетонов карбонильной группы определяет их физические и химические свойства.

Альдегиды и кетоны – полярные соединения, у которых в жидкой фазе имеет место диполь – дипольное взаимодействие молекул друг другом. Поэтому они имеют более высокие температуры кипения, чем неполярные углеводороды. Однако в отличие от спиртов и карбоновых кислот, в их молекулах отсутствуют связанные с атомом кислорода подвижные атомы водорода. В связи с этим альдегиды и кетоны не ассоциированы за счет образования водородных связей. Альдегиды и кетоны могут взаимодействовать с молекулами воды, как акцепторы водородной связи. Поэтому они хорошо растворяются в воде (особенно первые члены гомологического ряда).

В молекуле альдегидов и кетонов содержится три реакционных центра:

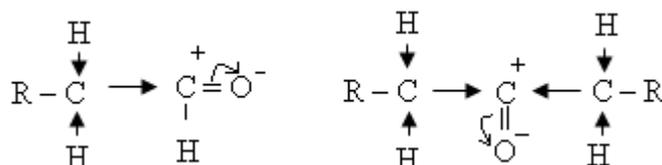
- углерод - электрофильный центр;
- кислород - основной (нуклеофильный) центр;
- $C-H$ - кислотный центр.

Распределение электронной плотности в альдегидах и кетонах с учетом передачи электронного влияния электронодефицитного атома углерода карбонильной группы по δ - связям связям представляется в схеме 4.



В молекуле оксосоединений содержится полярная π -связь и основные химические реакции протекают в этой части молекулы. Для выявления механизма этих реакций необходимо рассмотреть электронное строение карбонильной группы.

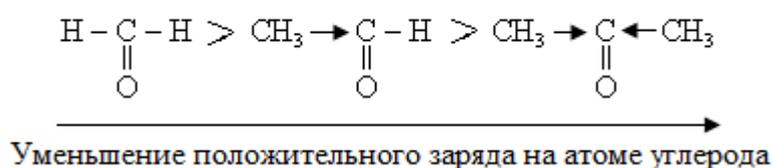
В карбонильной группе атом углерода находится в sp^2 -гибридизированном состоянии. Атом углерода образует три σ -связи, лежащие в одной плоскости, и π -связь с атомом кислорода за счет негибридизированной p -орбитали. Вследствие различия в электроотрицательности атомов углерода и кислорода π -связь между ними сильно поляризована. В результате на атоме углерода карбонильной группы возникает эффективный положительный заряд δ^+ , а на атоме кислорода – отрицательный заряд δ^- . Поскольку атом углерода электронно-дефицитен, то он представляет собой удобный центр для нуклеофильной атаки.



Вследствие этого альдегиды и кетонны склонны к реакциям **нуклеофильного присоединения** A_N за счет разрыва связи $C=O$.

Легкость нуклеофильной атаки по атому углерода карбонильной группы зависит от величины эффективного положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы, его пространственной доступности и кислотно-основных свойств среды. Алкильные радикалы в молекулах оксосоединений проявляют положительный индуктивный эффект +I и смещают электронную плотность в сторону карбонильной группы. Вследствие этого положительный заряд на карбонильном атоме углерода частично уменьшается. В молекуле кетонов алкильные радикалы с двух сторон смещают электронную плотность в сторону карбонильной группы. Поэтому альдегиды более реакционноспособны, чем кетоны. Электронодонорные заместители затрудняют реакцию, электроноакцепторные заместители повышают реакционную способность карбонильных соединений.

Кроме того, пространственная доступность карбонильного атома углерода уменьшается при замене водорода на более объемистые органические радикалы. В молекуле формальдегида отсутствует алкильный радикал и поэтому π -связь более поляризована. Следовательно, реакционная способность формальдегида больше чем у других алифатических альдегидов.



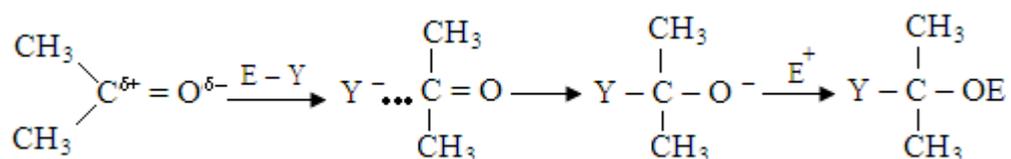
В кислой среде активность карбонильной группы, как правило, увеличивается, поскольку вследствие протонирования атома кислорода на атоме углерода возникает полный положительный заряд.

Все химические превращения альдегидов и кетонов преимущественно протекают с расщеплением:

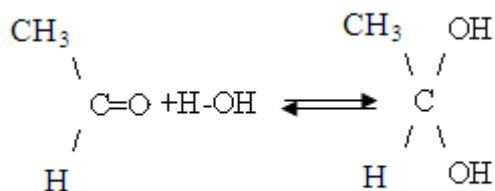
- π -связи в карбонильной группе;
- связи C-H в альдегидной группе и связей C_α -C в кетонах;
- связи C_α -H.

Типичные реакции альдегидов и кетонов – реакции **нуклеофильного присоединения (A_N)**.

Реакции нуклеофильного присоединения протекают за счет разрыва π-связи карбонильной группы C=O. Процесс начинается с атаки нуклеофила по карбонильному атому углерода. Затем образующийся на первой стадии тетраэдрический интермедиат присоединяет протон и образуется продукт реакции.

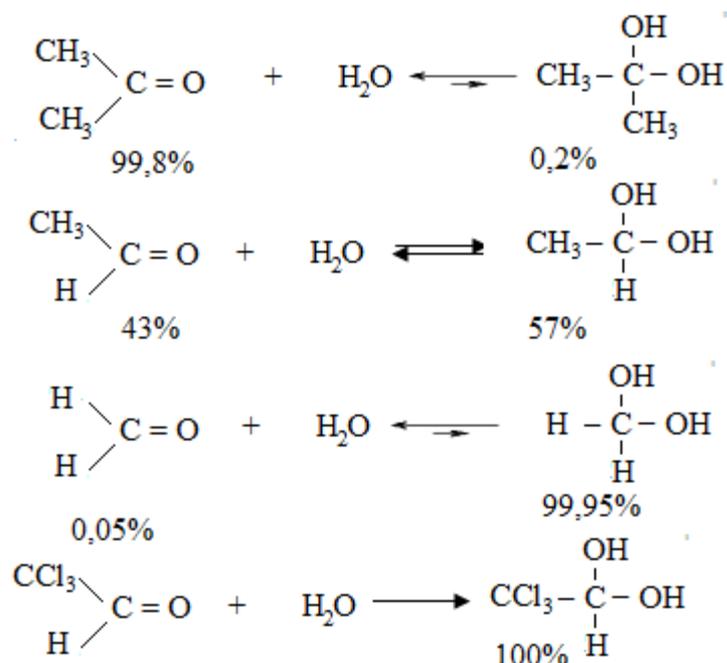


Альдегиды и кетоны присоединяют воду (гидратация) по механизму нуклеофильного замещения. Реакция протекает обратимо. Образующиеся гидраты термодинамически не стабильны. Равновесие смещено в сторону продуктов присоединения только в случае активных карбонильных соединений.

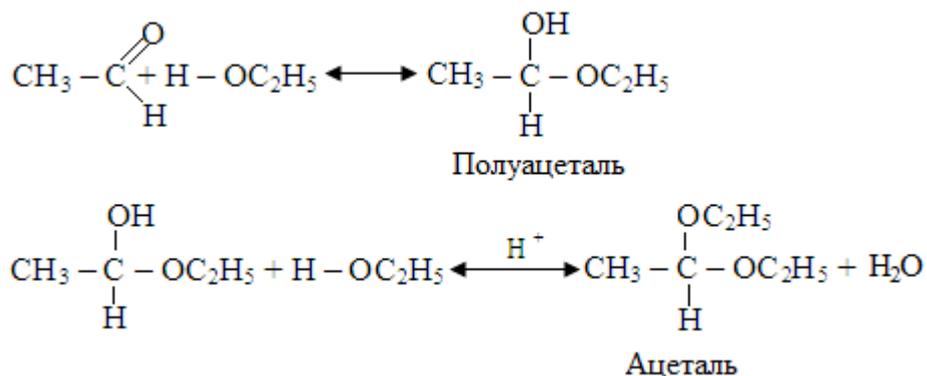


Степень гидратации альдегида или кетона в водном растворе зависит от строения субстрата. Например, формальдегид в водном растворе гидратирован на 99,95%, ацетальдегид приблизительно на 57%. Кетоны практически не гидратированы 0,2%. Трихлоруксусный альдегид гидратирован полностью 100%. Продукты гидратации, как правило, в свободном виде выделить не удастся, так как они разлагаются на исходные компоненты. Однако хлоральгидрат (продукт гидратации трихлоруксусного альдегида) из-за наличия в молекуле электроноакцепторной

трихлорметильной группы является стабильным и отщепляет воду только в присутствии водоотнимающих средств.



Альдегиды присоединяют спирты с образованием **полуацеталей**. При избытке спирта и в присутствии кислотного катализатора реакция идет дальше – до образования **ацеталей**.

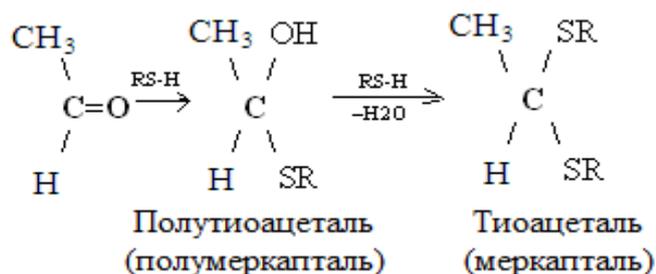


Процесс образования ацетала идет как нуклеофильное замещение OH группы в полуацетале, и возможен только в условиях кислотного катализа, когда группа OH превращается в хорошую уходящую группу (H₂O).

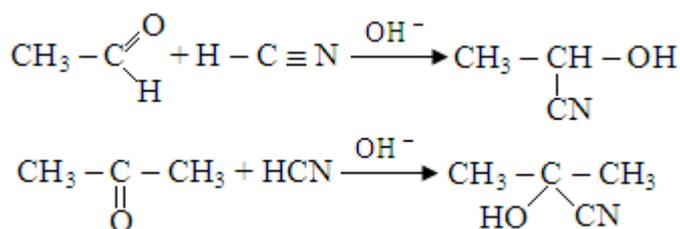
Образование ацеталей – обратимый процесс. В кислой среде полуацетали и ацетали легко гидролизуются. В щелочной среде полуацетали и ацетали не гидролизуются.

Реакции образования и гидролиза ацеталей играют важную роль в химии углеводов. Кетоны в аналогичных условиях кеталей не образуют.

Тиолы как более сильные нуклеофилы, чем спирты, образуют продукты присоединения и с альдегидами, и с кетонами.

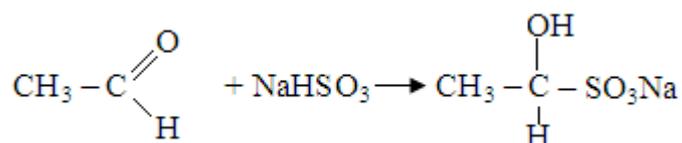


Синильная кислота присоединяется к карбонильным соединениям в условиях основного катализа с образованием циангидринов (α -гидроксинитрилов).



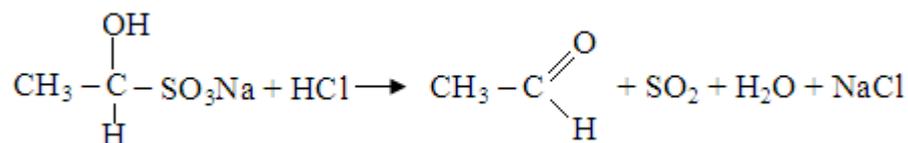
Реакция имеет препаративное значение и используется в синтезе α -гидрокси- и α -аминокислот. Плоды некоторых растений (например, горький миндаль) содержат циангидрины. Выделяющаяся при их расщеплении синильная кислота, оказывает отравляющее действие.

Альдегиды и метилкетоны присоединяют бисульфит натрия NaHSO_3 с образованием бисульфитных производных.

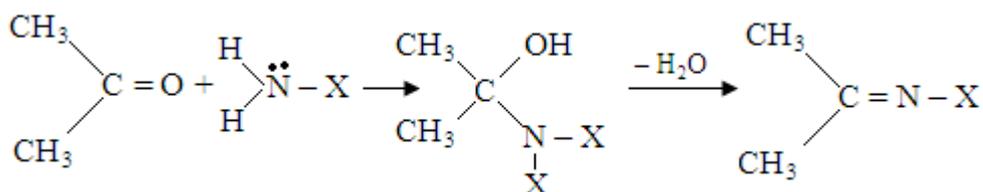


Бисульфитные производные карбонильных соединений – кристаллические вещества, не растворимые в избытке раствора бисульфита

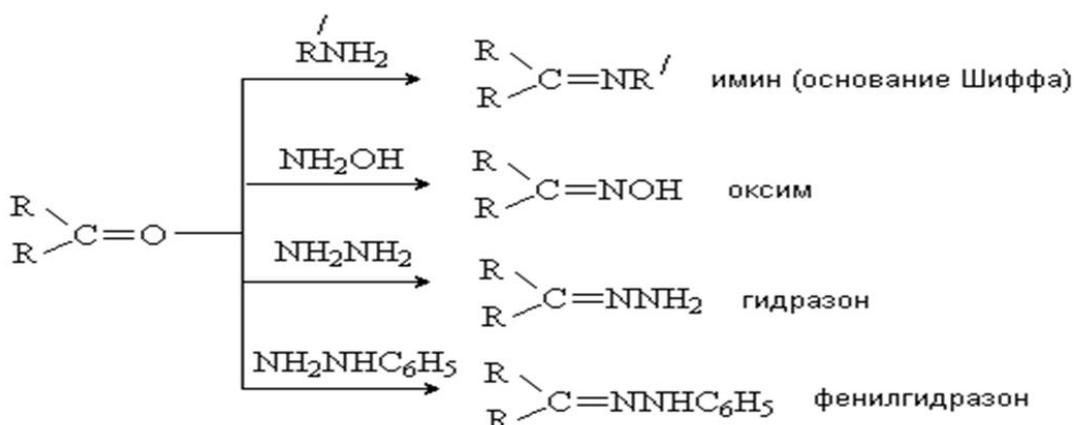
натрия. Реакция используется для выделения карбонильных соединений из смесей. Карбонильное соединение может быть легко регенерировано обработкой бисульфитного производного кислотой или щелочью.



Реакции присоединения аминов и их производных протекают по общей схеме как процесс **присоединения-отщепления**. Образующийся на первой стадии продукт присоединения не устойчив и легко отщепляет воду.

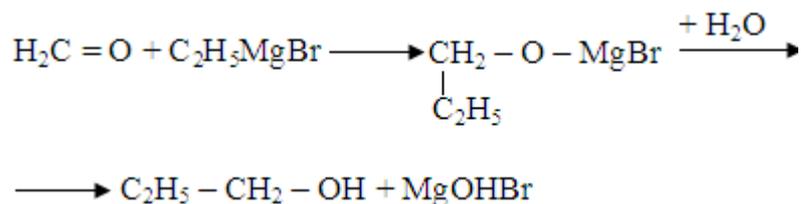


По приведенной схеме с карбонильными соединениями реагируют аммиак, первичные амины, гидразин, замещенные гидразины, гидроксилламин.

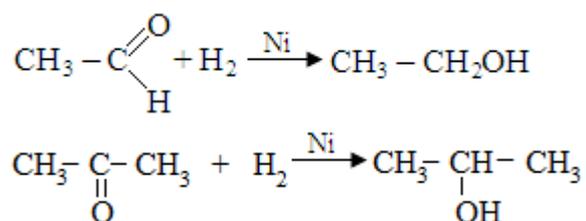


Образующиеся производные используют для выделения и идентификации карбонильных соединений.

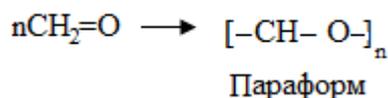
При взаимодействии муравьиного альдегида с магниорганическими соединениями (реактив Гриньяра) образуется первичный спирт, другие альдегиды образуют вторичные спирты. Кетоны с магниорганическими веществами образуют третичные спирты.



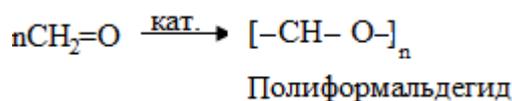
При гидрировании альдегидов образуются первичные спирты, при гидрировании кетонов образуются вторичные спирты.



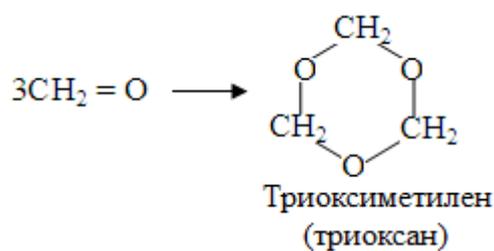
При длительном стоянии формальдегида за счет разрыва π -связи карбонильной группы образуется параформ ($n=8-10$).



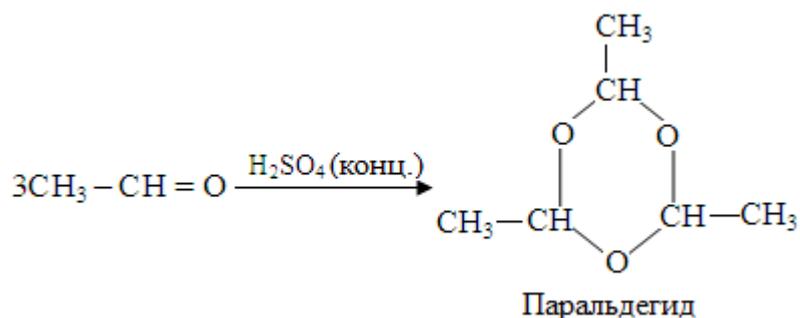
При полимеризации формальдегида в полярном растворителе в присутствии катализатора образуется полиформальдегид ($n > 1000$).



При перегонке 60% - ного водного раствора формальдегида с разбавленной H_2SO_4 образуется триоксиметилен (триоксан).

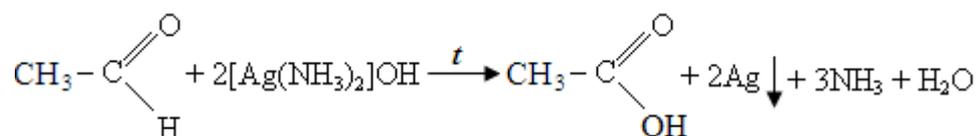


При внесении капли концентрированной H_2SO_4 происходит тримеризация уксусного альдегида и образуется паральдегид.

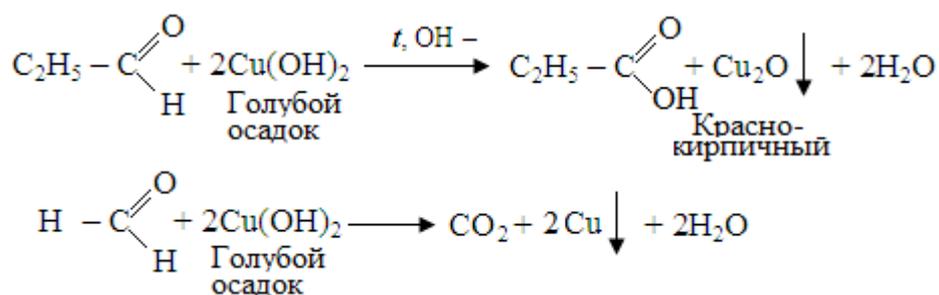


Реакции окисления альдегидов протекают с расщеплением связи **C-H** в альдегидной группе и связи **C_α-C** в кетонах.

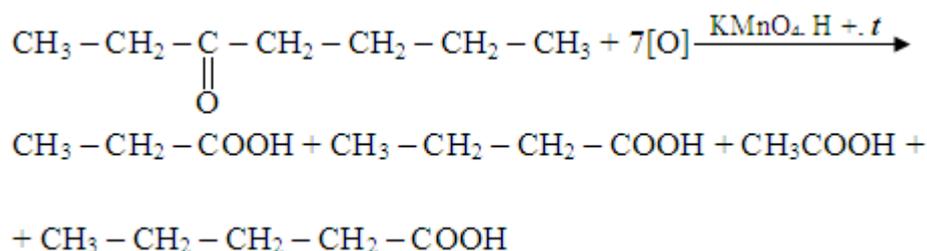
Альдегиды вступают в реакцию “серебряного зеркала”. Эта реакция является качественной реакцией на альдегиды.



При нагревании в щелочном растворе гидроксида меди(II) альдегиды окисляются, восстанавливая соединения меди (II) до Cu_2O . Муравьиный альдегид восстанавливает гидроксида меди(II) преимущественно до металлической меди. Эта реакция также является качественной реакцией на альдегиды.



Кетоны окисляются в более жестких условиях, чем альдегиды, при этом происходит расщепление углеродной цепи перед и после карбонильной группы с образованием смесей кислот.

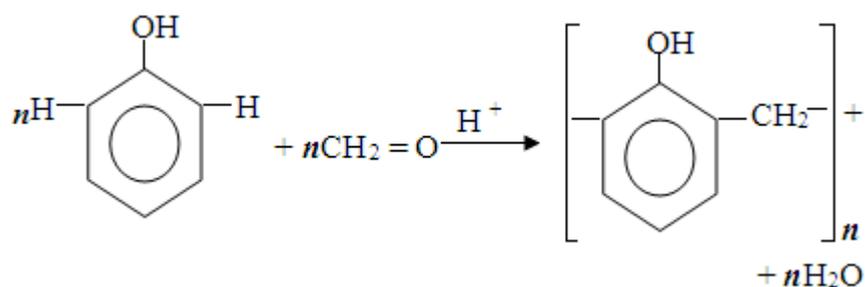


Альдегиды за счет $\text{C}_\alpha\text{-H}$ кислотного центра подвергаются реакции конденсации.

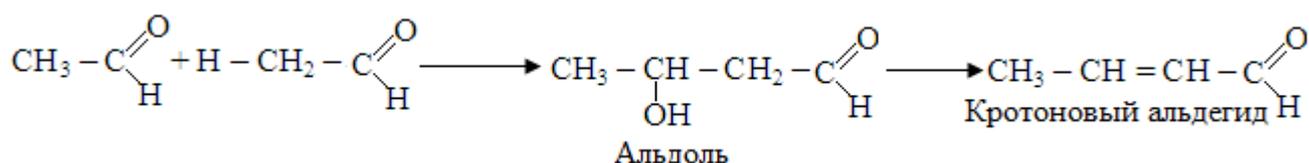
Конденсацией называется реакция, приводящая к усложнению углеродного скелета и возникновению новой углеродной связи, причем из двух или более относительно простых молекул образуется новая, более сложная молекула.

Обычно в результате реакции конденсации выделяется молекулы воды или другого вещества.

При конденсации формальдегида с фенолом образуется фенол-формальдегидная смола.

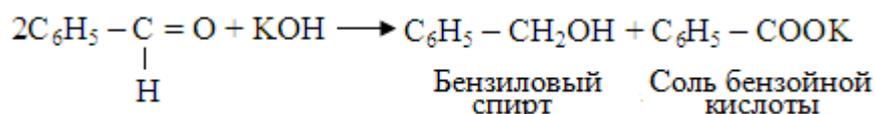


Реакции конденсации альдегидов и кетонов проходят в присутствии каталитических количеств кислот или щелочей. Так, уксусный альдегид на холоду при действии разбавленных растворов щелочей превращается в альдоль; при проведении реакции в более жестких условиях альдоль дегидратируется с образованием кротонового альдегида.



В организме реакции альдольной конденсации протекают в присутствии тиоэфиров карбоновых кислот – производных кофермента А. Например, лимонная кислота в организме образуется в результате конденсации щавелевоуксусной кислоты и ацетилкофермента А.

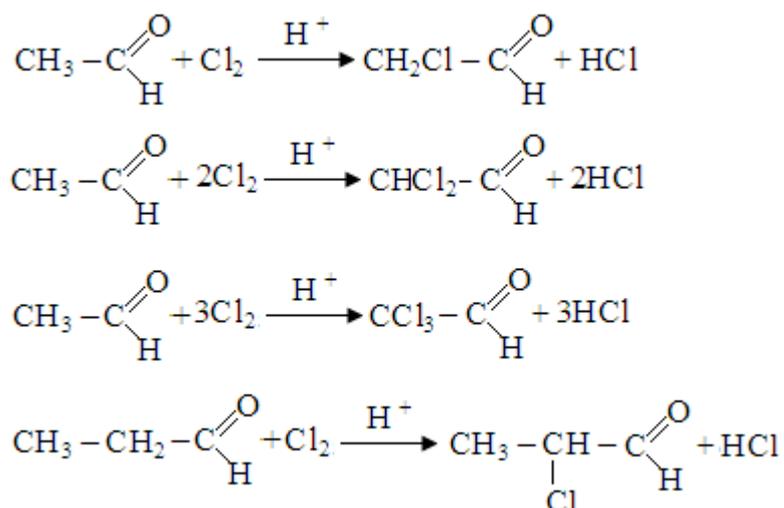
Реакция Канницаро-Тищенко также относится к реакциям окисления – восстановления (диспропорционирования). При взаимодействии бензальдегида с концентрированным раствором гидроксида калия (60% KOH) образуются продукты окисления и восстановления бензальдегида.



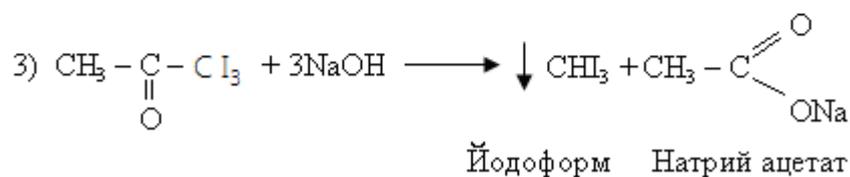
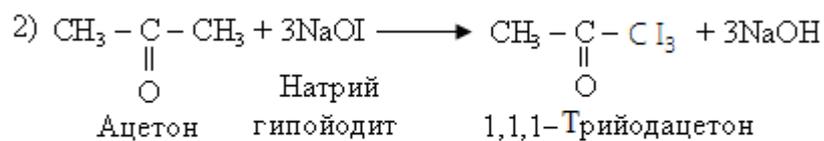
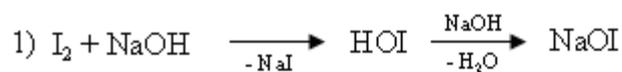
Поляризация карбонильной группы в молекуле альдегидов и кетонов оказывает влияние на соседнюю углерод – углеродную $\text{C}_\alpha - \text{H}$ связи. В

результате смещения электронного облака от соседних углеродных атомов к карбонильной группе ослабевает углерод – водородная связь в α положении и атомы водорода становятся более подвижными. В результате этого альдегиды легко вступают в реакции замещения.

Реакции бромирования, хлорирования, йодирования альдегидов катализируются как кислотами так и основаниями и протекает **за счет расщепления связи С–Н.**



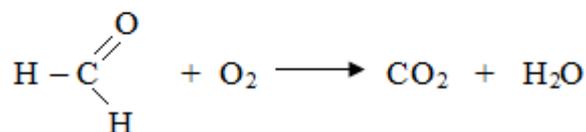
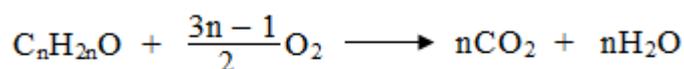
За счет СН кислотности альдегидов и кетонов осуществляется галаформная реакция. Эта реакция имеет очень важное значение в клиническом анализе. При сахарном диабете в моче больного увеличивается количество ацетона. С помощью галаформной реакции определяется содержание сахара в моче.



Образовавшийся йодоформ применяется в медицине в качестве антисептического средства.

При **полном окислении** альдегидов (горении) разрываются все связи и образуется углекислый газ и вода.

Реакции протекающие с разщеплением всех связей



Оксосоединения имеют важное значение в медицине. 40% ный раствор муравьиного альдегида называется формалином. Формалин применяется в медицине в качестве дезинфицирующего средства.

Формальдегид применяется для синтеза гексаметилентетрамина – уротропина. Уротропин широко применяется в медицине для лечения воспалительных процессов мочевых путей.

При тримеризации уксусного альдегида образуется паральдегид, который применяется в медицине как снотворное средство.

Хлоральгидрат $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ применяется в медицине как успокаивающее, снотворное средство.

Метилфенилкетон применялся в медицине в качестве успокаивающего, снотворного средства. Благодаря приятному запаху метилфенилкетон в настоящее время широко применяется в парфюмерной промышленности.

Представитель кетонов—ацетон применяется для получения лекарственных препаратов.

Тесты

1. Отличительные реакции альдегидов от кетонов это...

- А. реакции окисления Б. реакции присоединения- отщепления
В. реакции восстановления Г. образование оснований шиффа

2. Какое вещество применяется в медицине как дезинфицирующее средство и консервант анатомических препаратов?

- А. формалин Б. хлораль В. 1,25% раствор муравьиной кислоты Г. уксусная кислота

3. При каких заболеваниях наблюдается накопление ацетона в организме?

- А. при сахарном диабете Б. при воспалении
В. при заболеваниях легких Г. при гастрите

4. Какая реакция характерна для карбонильных соединений?

- А. A_N Б. S_R В. S_N Г. E_1

5. Выберите 2 соединения, способных участвовать в реакциях A_N у карбонильного атома углерода

- А. ацетон Б. ацетилхлорид В. этилацета Г. формальдегид

6. Укажите 2 ответа, характеризующих механизм реакции диспропорционирования формальдегида

- А. процесс известен под названием Канницарро-Тищенко
Б. одна молекула альдегида восстанавливается с образованием метанола
В. проходит только в кислой среде Г. проходит только в щелочной среде

7. Выберите 3 соединения, не относящиеся к альдегидам

А. ацетон Б. метилэтил кетон В. пропаналь Г. бутаналь Д. пропанол

8. Укажите ряд альдегидов в следующей последовательности: насыщенные, ненасыщенные, ароматические

1. этаналь 2. кротоновый альдегид 3. бензальдегид

А. 1,2,3 Б. 3,1,2 В. 2,1,3 Г. 3,2,1

9. Укажите кетоны в следующем порядке алифатические, ароматические и полуароматические кетоны

1. метил, изопропил кетон 2. дифенил кетон 3. метил, фенил кетон

А. 1,2,3 Б. 3,1,2 В. 2,1,3 Г. 3,2,1

10. Укажите порядок образования веществ при реакции альдегидов с данными реагентами в соответствующей последовательности: спирт, вода, амин, альдегид

1. альдоль 2. гидраты 3. основания Шиффа 4. ацеталь

А. 4,1,2,3 Б. 4,3,1,2 В. 2,4,1,3 Г. 3,2,1,4

11. Какие реакции протекают между альдегидами и ниже перечисленными веществами

1. Ag_2O 2. H_2O 3. $\text{NH}_2 - \text{NH}_2$ 4. CH_3CHO

а. реакция присоединения б. реакция окисления

в. реакция основанная на подвижности α -водорода на радикале

г. реакция присоединения-отщепления

А. 1б2а3г4в Б. 1г2а3в4б В. 1в2г3а4б Г. 1а2б3в4г

12. Найдите названия соединений

1. $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_3$ 2. $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{C}_2\text{H}_5$ 3. $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}$ 4. $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{CO}$

а. диметилкетон б. метилэтилкетон в. дифенилкетон г. диэтилкетон
А. 1а2б3в4г Б. 1а2г3в4б В. 1г2а3в4б Г. 1в2г3а4б Д. 1б2а3в4г

Ситуационные задачи

1. Напишите реакцию альдольной конденсации этанала и пропаналя. Какое вещество образуется при нагревании продукта реакции?
2. Получите метилпропионат из соответствующей кислоты и спирта. Напишите механизм реакции
3. Напишите реакцию получения ацетамида из хлорангидрида уксусной кислоты.
4. Напишите схему превращения ацетона в йодоформ. Какое общее название имеют реакции такого типа и где они находят применение?

Вопросы для усвоения темы

1. Напишите реакцию взаимодействия акролеина с этиловым спиртом и объясните механизм реакции.
2. Напишите реакцию получения полуацеталя из γ - гидроксимасляного альдегида.
3. Напишите схему реакции получения этанола.
4. Напишите реакцию пропаналя с 2,4- динитрофенилгидразином и объясните механизм реакции.
5. Напишите реакцию альдольной конденсации пропаналя и объясните механизм реакции
6. Какой из альдегидов – 2-метил-2-этилбутаналь или 2-бутаналь будет вступать в реакцию альдольной конденсации.

БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Цель занятия: Сформировать знания о закономерностях и особенностях в химическом поведении карбоновых кислот и их функциональных производных, являющихся участниками ряда биохимических процессов

Перечень рассматриваемых вопросов

1. Карбоксилат ион $>C = O$, его электронное строение;
2. Реакционная способность карбоновых кислот;
3. Получение функциональных производных карбоновых кислот;
4. Механизм реакции нуклеофильного замещения S_N в карбоновых кислотах и их функциональных производных;
5. Химические свойства двухосновных карбоновых кислот;
6. Биологически важные высшие жирные кислоты;
7. Биологическое значение карбоновых кислот и их функциональных производных.
8. Применение карбоновых кислот и их функциональных производных в медицине

Карбоновыми кислотами называются органические вещества, молекулы которых содержат одну или несколько карбоксильных групп – $COOH$, соединенных с углеводородным радикалом. Название карбоксил произошло от слов карбонил и гидроксил. $=C=O$ группа называется карбонильной группой, OH группа – гидроксильной группой.

По числу карбоксильных групп различают:

Монокарбоновые кислоты:

$HCOOH$ муравьиная (метановая) кислота

$\text{H}_3\text{C} - \text{COOH}$ уксусная (этановая) кислота

$\text{H}_3\text{C} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ пропионовая (пропановая) кислота

Двухосновные (дикарбоновые) кислоты:

$\text{HOOC} - \text{COOH}$ щавелевая (этандиовая) кислота

$\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ малоновая (пропандиовая) кислота

$\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ янтарная (бутандиовая) кислота

Трехосновная кислота:

$\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{OH})(\text{COOH}) - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ – лимонная кислота.

В зависимости от природы радикала карбоновые кислоты бывают: ациклические предельные и непредельные, ароматические и гетероциклические.

Предельные ациклические карбоновые кислоты:

$\text{H}_3\text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ масляная (бутановая) кислота

$\text{H}_3\text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ валериановая (пентановая) кислота.

Непредельные ациклические карбоновые кислоты: $\text{H}_2\text{C} = \text{CH} - \text{COOH}$

акриловая кислота

$\text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH} - \text{COOH}$ – кротоновая кислота.

Предельные высокомолекулярные (жирные) карбоновые кислоты (ВЖК):

$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ – пальмитиновая кислота

$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ – стеариновая кислота

$\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{COOH}$ – лигноцириновая кислота

$\text{C}_{23}\text{H}_{46}(\text{OH})\text{COOH}$ – цереброновая кислота.

Непредельные высокомолекулярные карбоновые кислоты:

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$ – олеиновая кислота (одна двойная связь)

$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$ – линолевая кислота (две двойных связи)

$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$ – линоленовая кислота (три двойных связи)

$\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{COOH}$ – нервоновая кислота (одна двойная связь).

Одноосновные и двухосновные ароматические кислоты:

$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ – бензойная кислота

HOOC-C₆H₄COOH – фталевая кислота.

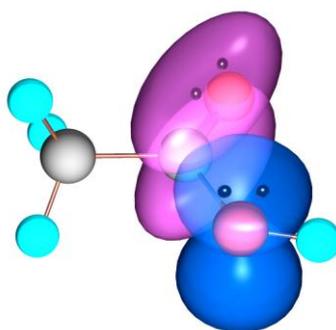
Гетероциклическая кислота:

C₅H₄NCOOH – никотиновая кислота.

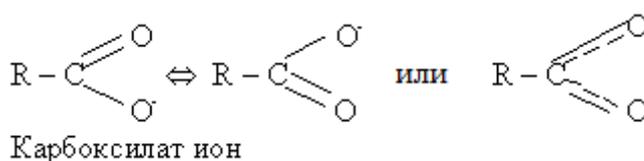
Функциональными производными карбоновых кислот называются соединения, образованные замещением гидроксильной группы карбоновых кислот на различные заместители. Важнейшими производными карбоновых кислот являются сложные эфиры, тиоэфиры, амиды, гидрозиды, галогенангидриды, ангидриды и другие. При гидролизе этих соединений образуются карбоновые кислоты

Атом углерода карбоксильной группы находится в sp^2 -гибридном состоянии и соединен с соседними атомами тремя σ -связями. Между атомом углерода и одним из атомов кислорода имеется π -связь, как и в карбоксильной группе. Атом кислорода гидроксильной группы имеет неподеленную пару р-электронов. Смещение π -электронного облака карбонильной группы в сторону более электроотрицательного атома кислорода приводит к появлению частичного положительного заряда на карбоксильном атоме углерода. За счет смещения неподеленной пары р-электронов атома кислорода гидроксильной группы он частично гасится и увеличивается полярность связи O–H. Водород становится подвижнее и легче отщепляется в виде протона, что обуславливает общие свойства карбоновых кислот. Строение карбоксильной группы приведено на рисунке 5.

Рисунок 5.



Карбоновые кислоты являются слабыми электролитами. Величина pK_a равна 4,7 – 4,9. Они проявляют более высокую кислотность по сравнению с спиртами и фенолами. Это объясняется тем, что при диссоциации карбоновых кислот образуется достаточно стабильный карбоксилат-ион, связи и заряды в котором выравнены.



Величина кислотности карбоновых кислот зависит от природы радикала.

Заместители, проявляющие положительный индуктивный эффект (+I) уменьшают кислотные свойства. В гомологическом ряду карбоновых кислот с увеличением углеводородного радикала кислотные свойства ослабевают. Как следствие самая сильная - муравьиная кислота.



Кислотность уменьшается

Заместители, проявляющие отрицательный индуктивный эффект (-I) увеличивают кислотные свойства. По мере удаления заместителя от карбоксильной группы его действие ослабевает.



Кислотность увеличивается

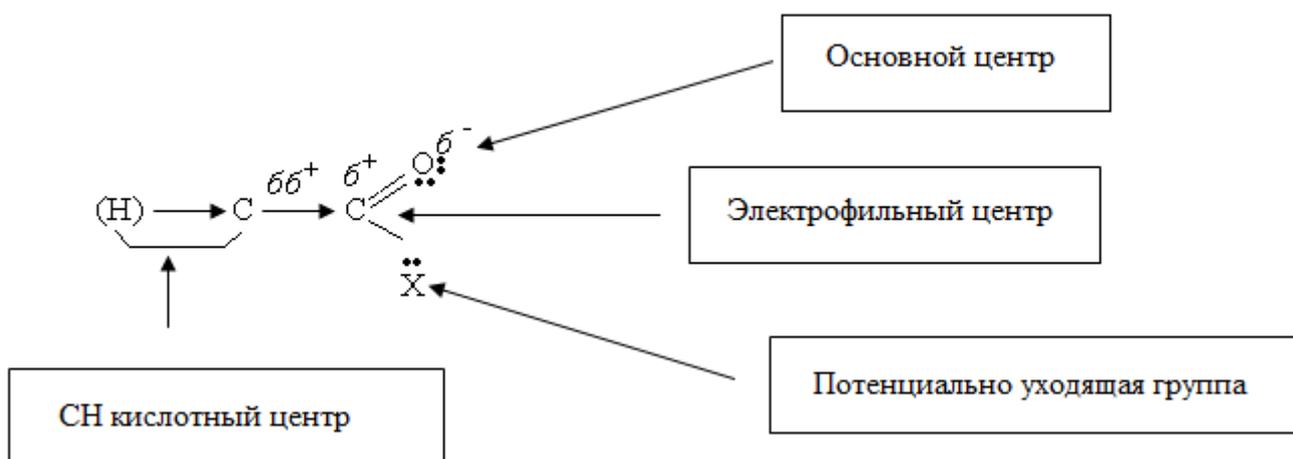
В молекуле карбоновых кислот имеется четыре реакционных центра:

- электрофильный центр;

- основной центр;
- С-Н кислотный центр;
- потенциально уходящая группа X.

Распределение электронной плотности в карбоновых кислотах с учетом передачи электронного влияния электронодефицитного атома углерода карбонильной группы по δ -связям представляется в схеме 5.

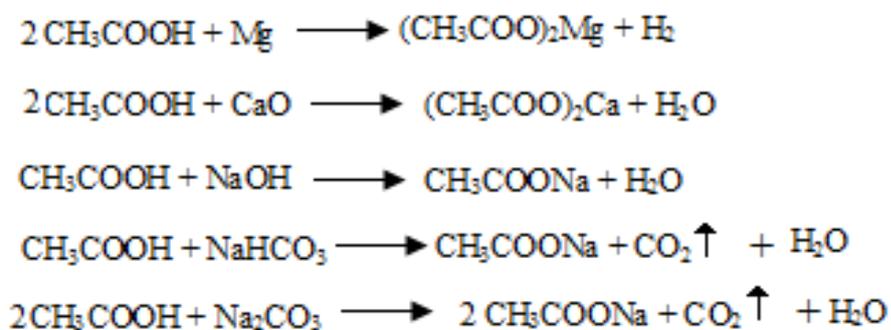
Схема 5.



Все химические превращения карбоновых кислот протекают с расщеплением связей:

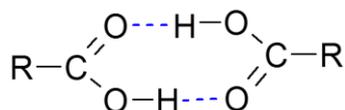
- O – H связи гидроксильной группы;
- C – OH связи карбоксильной группы;
- C_a–H связи.

Реакции, протекающие с расщеплением O – H. Карбоновые кислоты как неорганические кислоты взаимодействуют с металлами, оксидами металлов, основаниями, карбонатами, гидрокарбонатами и образуют соли.



Соли карбоновых кислот легко гидролизуются и образуют щелочную среду.

В карбоксильной группе присутствуют три полярные ковалентные связи: две связи между атомом углерода и атомами кислорода и связь O–H. Карбоновые кислоты полярны, их O–H и C=O группы могут принимать участие в образовании водородных связей.

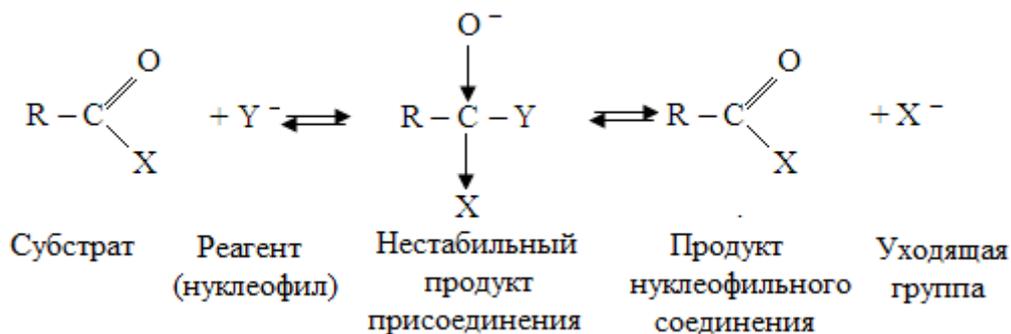


За счет связей с молекулами воды низшие карбоновые кислоты ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) в ней неограниченно растворимы. В молекулах карбоновых кислот можно выделить гидрофильную часть (карбоксильную группу $-\text{COOH}$) и гидрофобную часть (органический радикал R); с увеличением последней растворимость в воде уменьшается. Высшие карбоновые кислоты алифатического ряда (начиная с C_{10}) практически в воде не растворимы.

Реакции, протекающие с расщеплением C - OH связи протекают по механизму нуклеофильного замещения S_N .

Механизм реакций S_N включает образование нестабильного продукта присоединения нуклеофила к атому углерода карбонильной группы. Этот механизм называют тетраэдрическим, так как в ходе реакции тригональный sp^2 -гибридизированный атом углерода карбонильной группы превращается в тетраэдрический sp^3 -гибридизированный атом углерода в нестабильном продукте присоединения.

За счет +I-эффекта отрицательно заряженного атома кислорода на атоме углерода в продукте присоединения возникает частичный отрицательный заряд δ^- , что облегчает отщепление уходящей группы X.

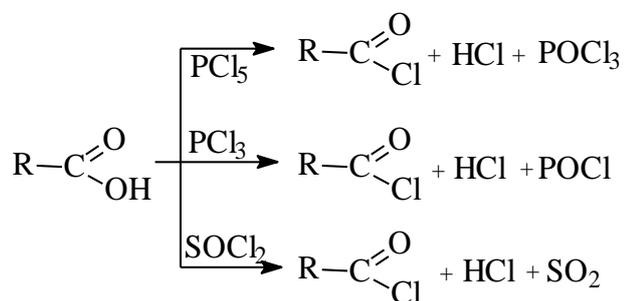


Реакция проводится в присутствии сильного нуклеофила и хорошо уходящей группы или в условиях кислого катализа.

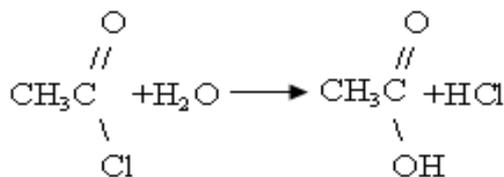
Последнее условие обязательно, т.к. положительный заряд атома углерода в карбонильной группе за счет +M эффекта заместителя недостаточен для его атаки. В таких случаях протонирование кислорода в карбонильной группе приводит к возникновению полного положительного заряда на атоме углерода, что облегчает нуклеофильную атаку.

По механизму нуклеофильного замещения протекают реакция образования ангидридов карбоновых кислот, реакция образования сложных эфиров, сложных тиоэфиров, амидов.

Реакция замещения гидроксильной группы на галоген протекает при добавлении к карбоной кислоте галогенидов фосфора PCl_5 , PCl_3 , или тионил хлорида SOCl_2 .

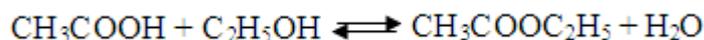


Галогенангидры среди производных карбоновых кислот являются сильными ацилирующими реагентами. Например, ацetylхлорид легко подвергается гидролизу (ацетилюет воду) и образуется уксусная кислота.



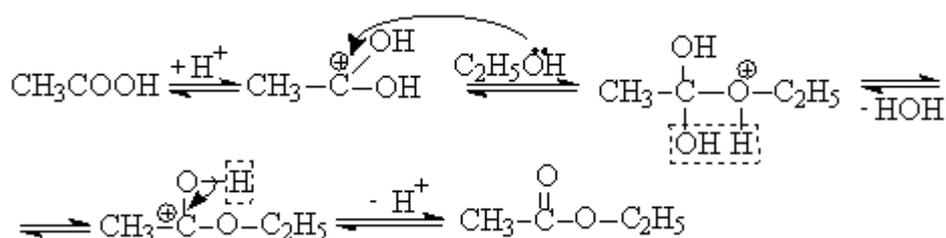
Галогенангидриды широко используются в органическом синтезе благодаря их высокой реакционной способности.

Реакция взаимодействия карбоновых кислот со спиртами с образованием сложного эфира называется реакцией **этерификации**.

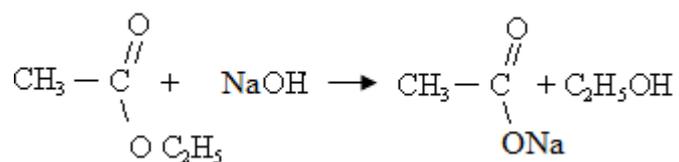


Реакция этерификации протекает только в присутствии катализатора (серной, хлороводородной кислот). Механизм реакции включает следующие процессы:

1. Ионы H^+ катализатора взаимодействуют с неподеленной парой электронов кислорода карбонильного углерода. Протонированная кислота взаимодействует с неподеленной парой электронов гидроксильной группы спирта (нуклеофильный реагент) и образует ион оксония. При отщеплении водорода и воды образуется продукт реакции. Реакция протекает по механизму нуклеофильного замещения:



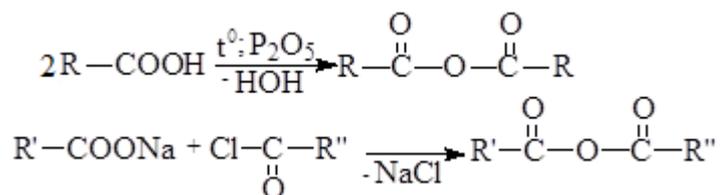
2. Кислотный гидролиз обратим, щелочной необратим и требует эквимолярного количества щелочи.



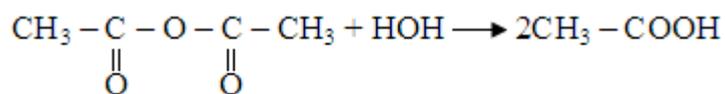
Важным свойством карбоновых кислот является образование ангидридов кислот. При этом можно получить простые или смешанные ангидриды.

Простые ангидриды (R-CO-OCOR) – содержат остатки одинаковых кислот. Для их получения реакцию проводят в присутствии водоотнимающих средств, например P₂O₅ (межмолекулярная дегидратация).

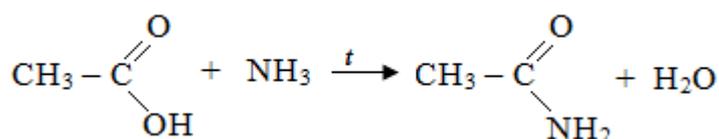
Смешанные ангидриды (R-CO-OCO-R) – содержат остатки различных кислот. Их получают при взаимодействии галогенангидрида одной кислоты с солью другой кислоты.



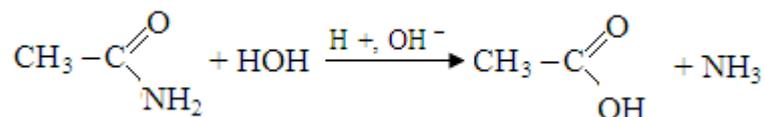
Ангидриды кислот легко гидролизуются и образуют карбоновые кислоты.



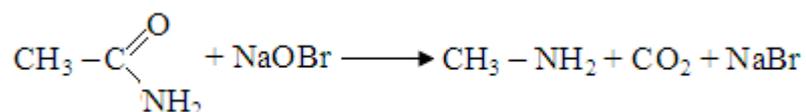
Карбоновые кислоты взаимодействуют с аммиаком и его производными по механизму нуклеофильного замещения. При этом образуются амиды кислот.



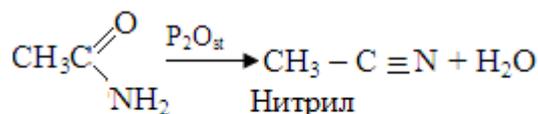
Амиды кислот в довольно жестких условиях (многочасовое кипячение с концентрированным раствором кислоты или щелочи) подвергаются гидролизу и образуют карбоновую кислоту.



Амиды кислот взаимодействуют с щелочным раствором гипохлорита или гипобромита и образуют первичные амины.

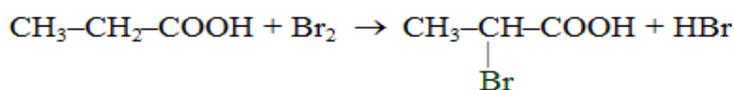
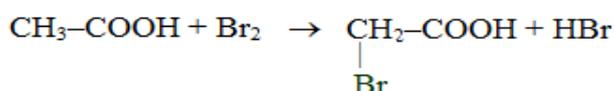


При дегидратации амидов в присутствии водоотнимающих средств (P_2O_5), а также при взаимодействии алкилгалогенидов с цианидами щелочных металлов образуются нитрилы.



Нитрилы представляют собой довольно слабые основания.

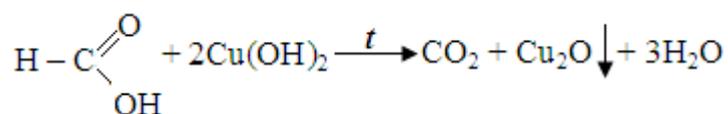
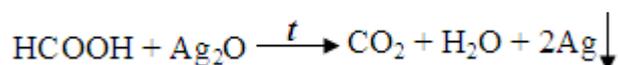
Реакции, протекающие с расщеплением связи $\text{C}_\alpha - \text{H}$. Под влиянием карбоксильной группы в молекуле карбоновых кислот увеличивается подвижность атомов водорода, находящихся при атоме углерода, соседнем с карбоксильной группой т.е. в α -положении. Поэтому они в присутствии фосфора могут быть замещены на атомы галогенов.



При избытке галогена возможно дальнейшее замещение водорода на галоген.

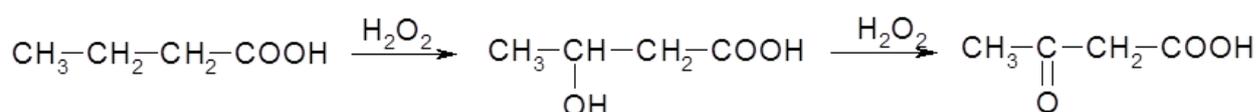
Галоген карбоновые кислоты используются в качестве исходного сырья при синтезе аминокислот, гидроксикислот.

Муравьиная кислота HCOOH в отличие от других карбоновых кислот содержит не только карбоксильную группу, но и альдегидную, поэтому легко окисляется. Она вступает в реакции, характерные для альдегидов. Например, при действии аммиачного раствора оксида серебра (реакция серебряного зеркала), при действии оксида меди(II) муравьиная кислота окисляется.



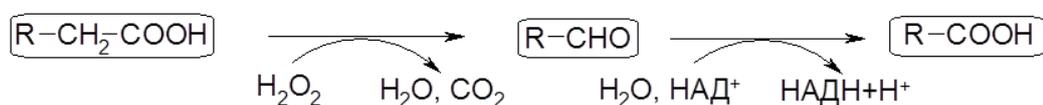
В организме (*in vivo*) карбоновые кислоты окисляются в основном за счёт так называемого бетта - окисления.

In vitro некоторые аналогичные реакции бетта-окисления можно осуществить с помощью 3% ного раствора перекиси водорода.

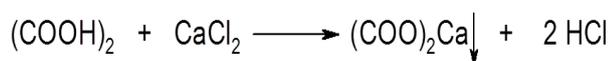


Процесс окисления идёт в пероксисомах. При нарушении этого процесса развивается синдром Рефсума, характеризующийся накоплением фитановой кислоты в мозге.

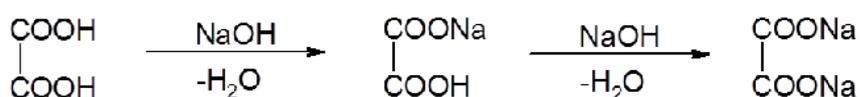
α -Окисление:



Соединения, содержащие в своем составе две карбоксильные группы COOH называются **двухосновными карбоновыми кислотами (дикарбоновые)**. Простейшим представителем является щавелевая кислота HOOC-COOH . Её соли называют оксалатами. Некоторые из них трудно растворимы и образуют соли в почках и мочевом пузыре, например оксалат кальция.



Предельные двухосновные кислоты являются более сильными кислотами. Для них характерны все химические свойства одноосновных кислот.



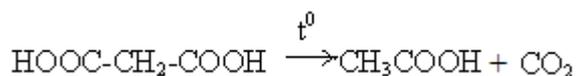
Кроме того для них характерны специфические свойства. Они неустойчивы и при нагревании подвергаются реакции декарбоксилирования. Например, щавелевая кислота при нагревании с серной кислотой разлагается. По первой ступени образуется муравьиная кислота и углекислый газ (декарбоксилирование).



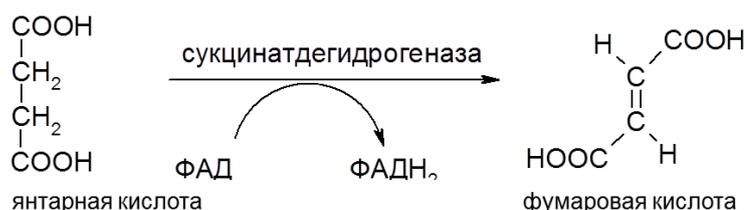
По второй ступени муравьиная кислота разлагается и образует воду и оксид углерода (II).



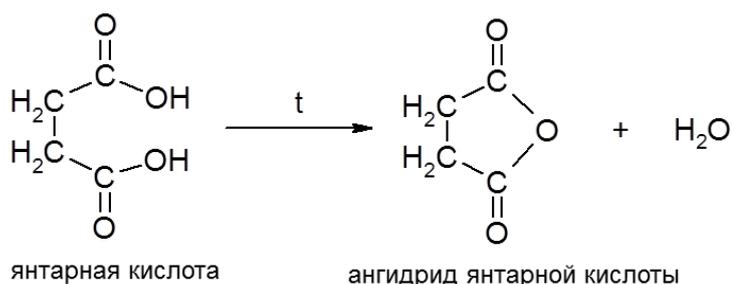
При нагревании малоновой кислоты образуется уксусная кислота и углекислый газ.



Окисление янтарной кислоты *in vivo* протекает в присутствии фермента сукцинатдегидрогеназа:



Реакции декарбоксилирования протекают *in vitro* при нагревании, *in vivo* с участием ферментов декарбоксилаз.



Высокомолекулярные предельные карбоновые кислоты

$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$ – пальмитиновая кислота, $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$ – стеариновая кислота, $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{COOH}$ – лигноцириновая кислота, $\text{C}_{23}\text{H}_{46}(\text{OH})\text{COOH}$ – цереброновая кислота проявляют все свойства, характерные для карбоновых кислот. Пальмитиновая, стеариновая кислоты взаимодействуют с трехатомным спиртом глицерином и образуют жиры.

Высокомолекулярные непредельные карбоновые кислоты

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$ – олеиновая кислота, $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$ – линолевая кислота, $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$ – линоленовая кислота, $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{COOH}$ – нервоновая кислота проявляют все свойства, характерные для карбоновых кислот. Олеиновая, линолевая, линоленовая кислоты взаимодействуют с трехатомным спиртом глицерином и образуют масла.

Карбоновые кислоты и их производные широко применяются в медицине.

Калиевая соль уксусной кислоты CH_3COOK – слабое мочегонное средство. Разбавленный раствор ацетата свинца применяется при лечении

Ситуационные задачи

1. Какое вещество образуется при взаимодействии ангидрида пропионовой кислоты с метиламином? Объясните механизм реакции.
2. Ацетанилид $C_6H_5-NHCOCH_3$ используется в ветеринарии. Напишите реакцию его получения из уксусной кислоты и анилина.
3. При нагревании амида никотиновой кислоты (витамин РР) в присутствии гидроксида натрия выделяется характерный запах аммиака. Напишите реакцию и объясните механизм реакции
4. Напишите реакцию гидролиза бензамида в присутствии кислотного катализатора и опишите механизм реакции.

Вопросы для усвоения темы

1. Какие реакционные центры содержат карбоновые кислоты и их производные?
2. Сравните реакционную способность карбоновые кислоты и их производные.
3. Чем объясняется усиление кислотных свойств у галогенозамещенных карбоновых кислот.
4. Приведите примеры реакциям, протекающим по механизму нуклеофильного замещения.
5. Приведите примеры карбоновым кислотам и их производным, которые применяются в медицинской практике.

РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Цель занятия: Ознакомить студентов с окислительно-восстановительными свойствами органических соединений на примере процессов протекающих в живых организмах.

Перечень рассматриваемых вопросов

1. Окисление, восстановление органических соединений..
2. Окисление С-Н связей, двойных С=С связей, гидроксильных и оксогрупп.
3. Окисление ароматических соединений.
4. Окисление азот и серасодержащих органических соединений.
5. Реакции восстановления.
6. Системы цистин-цистеин, хинон-гидрохинон.
7. Сравнительная оценка способности различных классов соединений к окислению.
8. Значение реакций окисления– восстановления в химических превращениях в живых организмах.

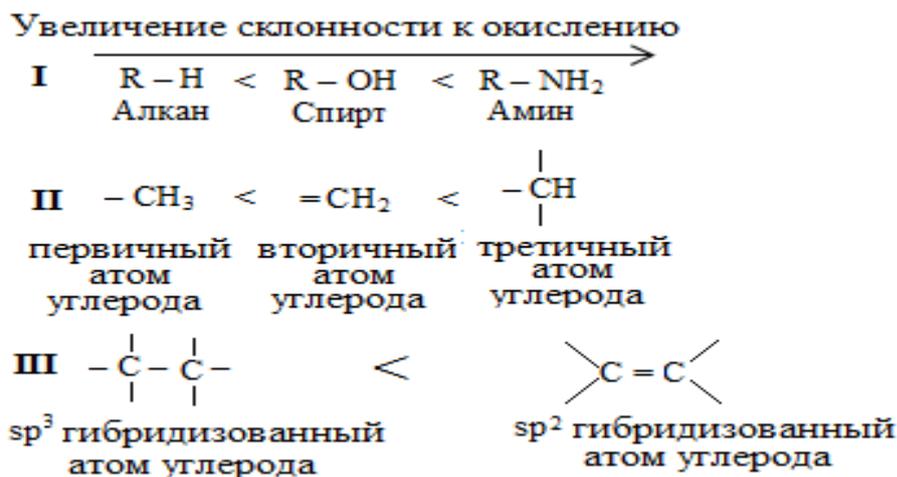
Окислительно-восстановительные реакции имеют важное значение в метаболических процессах, протекающих в живом организме.

В органической химии **окисление** – процесс удаления водорода с образованием кратной связи или новой связи между атомом углерода и гетероатомом, более электроотрицательным, чем водород (кислород, азот, сера).

Окислители – соединения, обладающие высоким сродством к электрону. Важнейшие окислители - кислород, пероксиды, азотная кислота, галогены, гипогалогениты, соединения металлов в высших степенях окисления (перманганат калия, дихромовая кислота и ее соли, оксид

марганца(IV). В процессе окисления электроны от органического субстрата переходят к реагенту – окислителю. Чем легче субстрат отдает электрон, тем легче протекает окисление органического субстрата.

По способности к окислению органические субстраты можно расположить в следующие ряды.



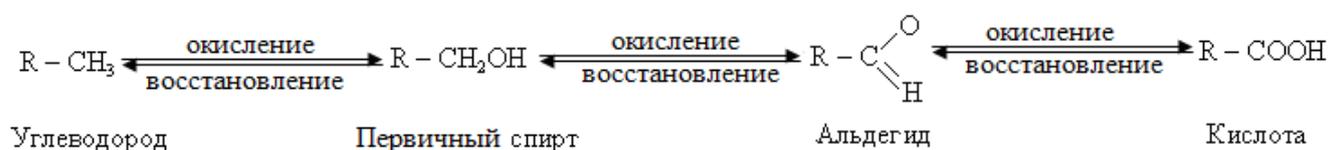
Окислительно-восстановительные реакции, протекающие вне организма обозначают (*in vitro*), внутри организма (*in vivo*). Как правило продукты окисления *in vivo* и *in vitro* одинаковые.

Окисление С-Н связи.

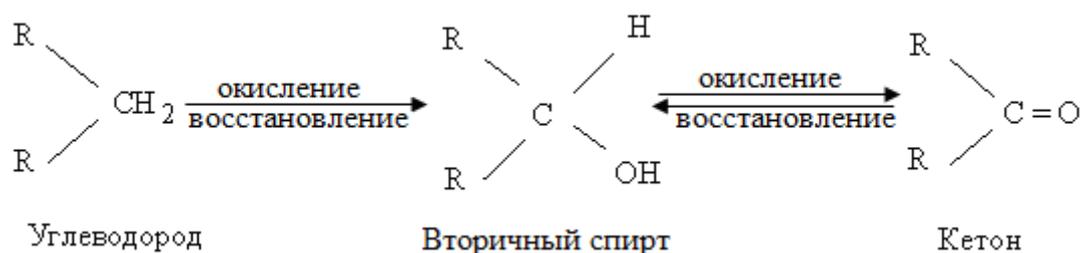
В результате полного окисления (горение) углеводородов образуется CO₂ и H₂O. При неполном окислении образуются различные продукты.

Среди органических соединений наиболее трудно окисляются насыщенные углеводороды. Они окисляются только при действии сильных окислителей (горячая хромовая смесь).

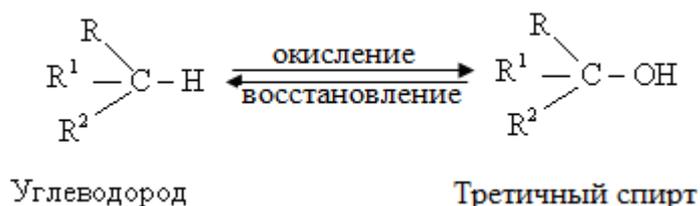
При окислении первичного атома углерода образуются первичные спирты, альдегиды и конечный продукт окисления – карбоновые кислоты.



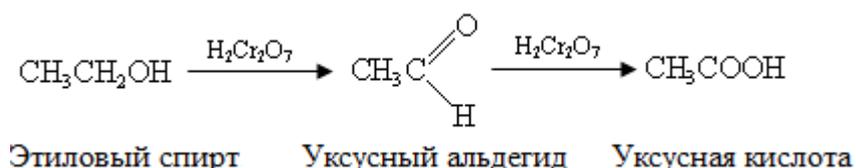
При окислении вторичного атома углерода образуются вторичные спирты и конечный продукт – кетоны.



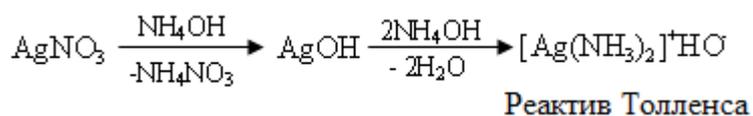
При окислении третичного атома углерода образуются третичные спирты.

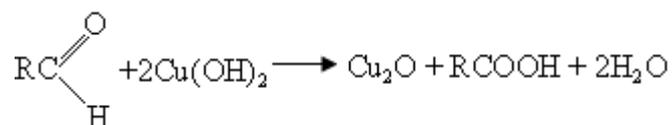
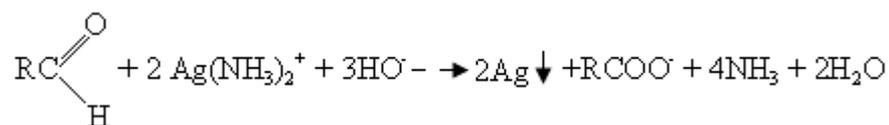


Первичные спирты, альдегиды окисляются в более мягких условиях (дихромовая кислота).



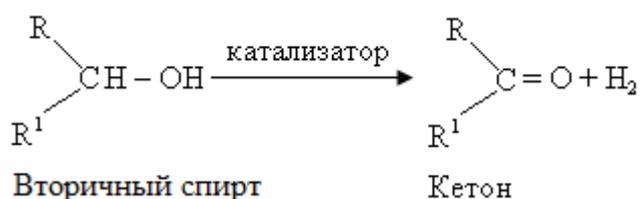
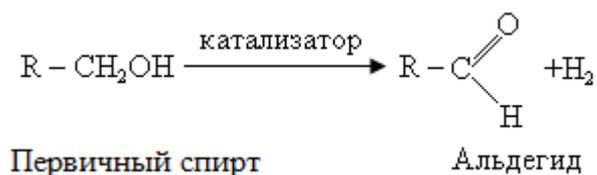
Альдегиды-наиболее легко окисляющиеся соединения. Они окисляются под действием таких слабых окислителей как аммиачный раствор гидроксида серебра (реактив Толленса), щелочной раствор тартратного комплекса меди (II) (реактив Фелинга), и даже кислородом воздуха.



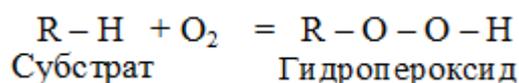


Дегидрирование – особый случай окисления, в ходе которого субстрат теряет два атома водорода, что эквивалентно потере двух протонов и двух электронов (2H^+ и $2e$) или протона и гидрид-иона (H^+ и H^-).

При дегидрировании первичных и вторичных спиртов при температуре $330 - 350^\circ\text{C}$ и в присутствии катализатора металлической меди образуются альдегиды и кетоны.

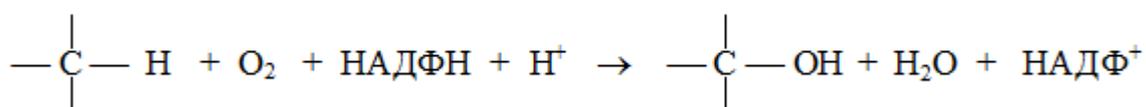


В организме в качестве промежуточных продуктов окисления С–Н связи образуются гидропероксиды.

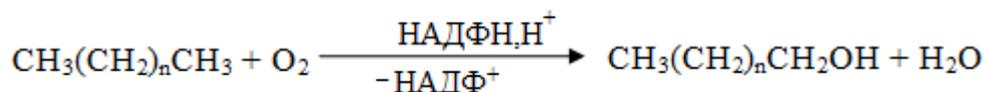


Другие пути окисления субстрата - введение одного атома кислорода по С – Н связи.

Этот процесс осуществляется под действием ферментов и называется **ферментативным окислением**. Окисление осуществляется молекулярным кислородом. При этом один атом кислорода входит в состав вводимой в субстрат гидроксильной группы, а другой восстанавливается с образованием молекулы воды. Для осуществления этого процесса необходим в реакции восстанавливающий агент, например, кофермент НАДН или НАДФН.

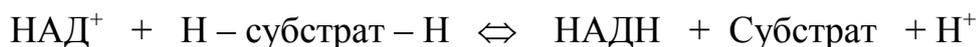


Например, гидроксилирование метильных групп в алканах:

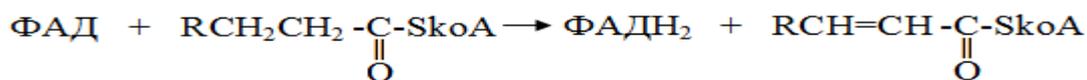


Также гидроксилированию могут подвергаться концевые CH_3 - группы углеводородных радикалов жирных кислот, N-алкильные заместители во вторичных и третичных аминах, атомы углерода ароматических колец.

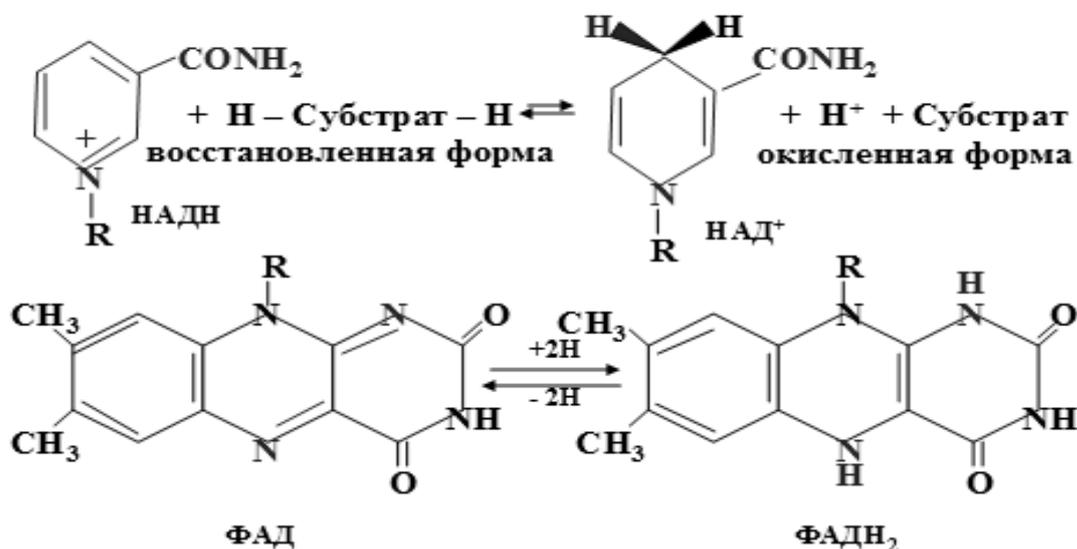
В процессе биологического дегидрирования спиртов в организме участвует кофермент НАД^+ , который служит акцептором гидрид-иона, превращаясь при этом в восстановленную форму НАДН.



Еще один важный участник процессов дегидрирования в организме – кофермент ФАД, который является акцептором двух атомов водорода и превращается в восстановленную форму ФАДН_2 . Например, α , β -дегидрирование насыщенных жирных кислот протекает с участием ФАД.

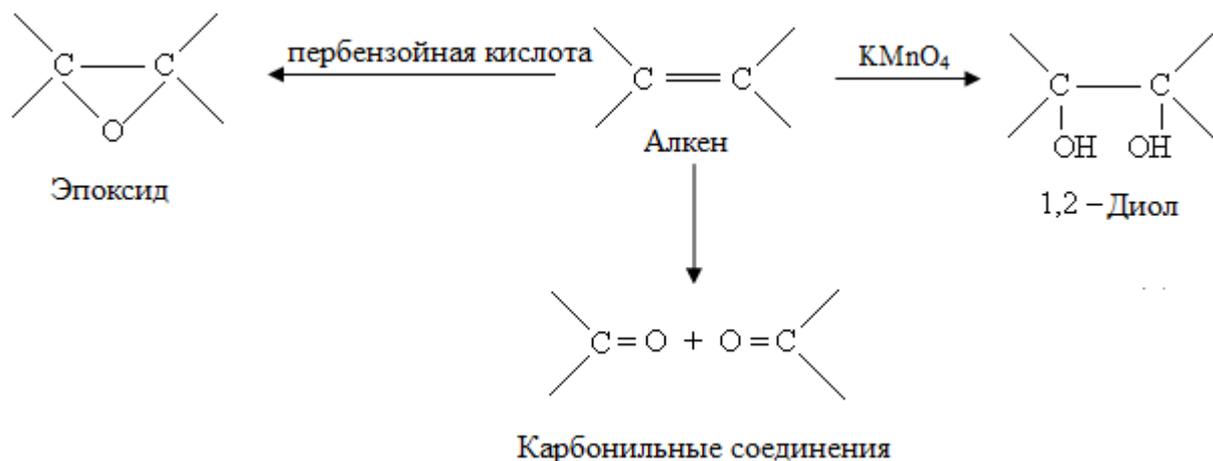


Окислительно-восстановительные коферменты

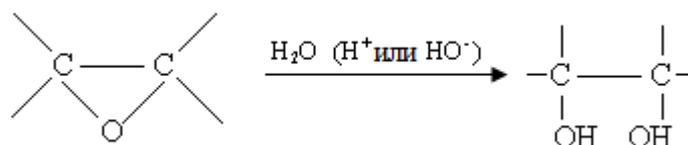


При окислении С=С связи алкенов в зависимости от условий образуются эпоксиды, 2,2-дио́лы или карбонильные соединения – продукты расщепления двойной связи.

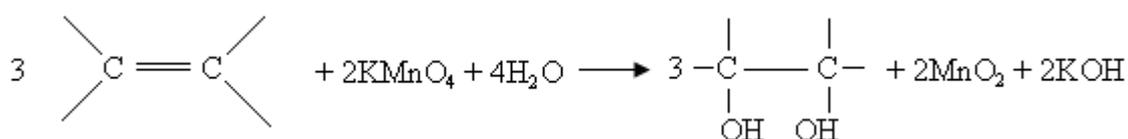
Окисление алкенов в мягких условиях действием слабого окислителя пербензойной кислоты приводит к образованию эпоксидов, более сильного окислителя перманганата калия - к образованию диолов.



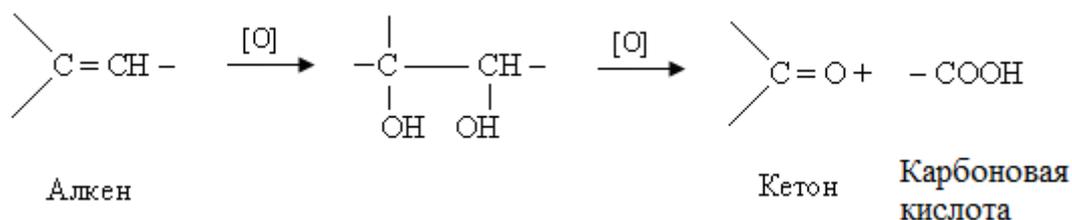
1,2 диолы могут быть получены при кислотном или щелочном гидролизе эпоксидов.



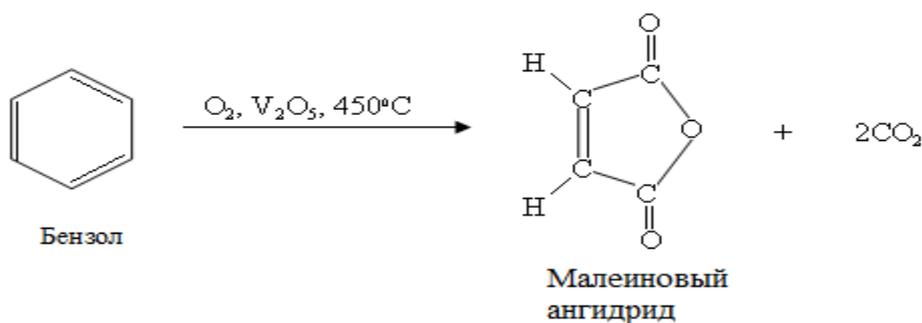
При непосредственном взаимодействии алкенов с раствором перманганата калия образуются 1,2 диолы (реакция Вагнера).



При окислении алкенов и 1,2 диолов в более жестких условиях разрывается связь углерод-углерод и образуются карбонильные соединения.



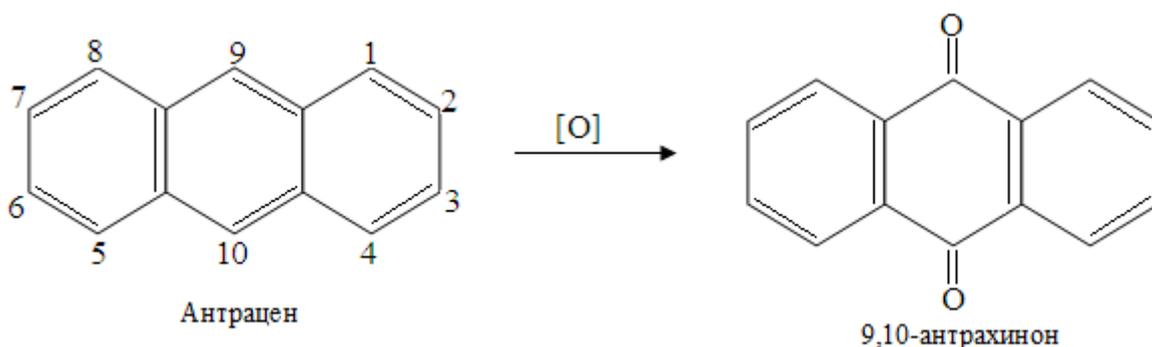
Способность к окислению ароматических углеводородов при переходе от бензола к нафталину и далее к антрацену заметно увеличивается. Бензол при очень жестких условиях (температура 450⁰ и катализатор V₂O₅) окисляется в малеиновый ангидрид.



При окислении нафталина в зависимости от условий образуется либо фталевый ангидрид, либо 1,4-нафтохинон.

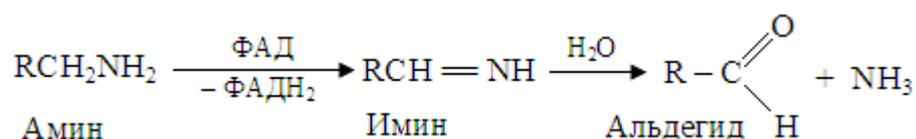


Антрацен при взаимодействии с азотной кислотой легко окисляется в 9,10-антрахинон.

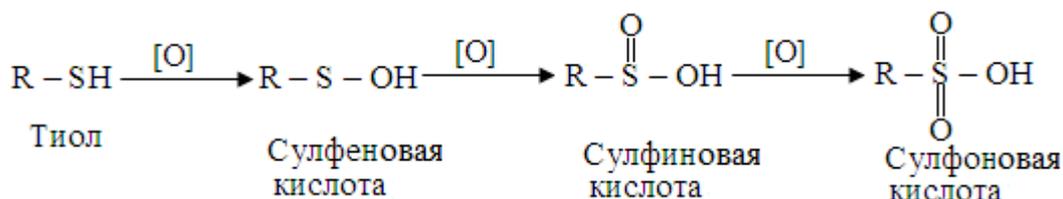


Окисление азотсодержащих органических соединений имеет важное значение.

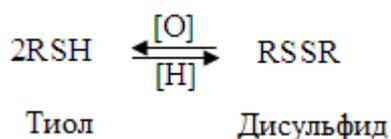
Азотсодержащие соединения окисляются в достаточно мягких условиях. Окисление азотсодержащих органических соединений в организме используется для удаления избытка биогенных аминов. Этот процесс осуществляется под действием кофермента ФАД и называется **окислительным дезаминированием**. Следует отметить, что в ходе реакции окисляется не только атом азота, а также связанный с ним атом углерода. В первой стадии процесса под действием кофермента ФАД происходит дегидрирование амина в имин. Далее при гидролизе имина образуются альдегид и аммиак.



Окисление серосодержащих органических соединений протекает с образованием ряда продуктов последовательного окисления – сульфеновые, сулфиновые и сульфоновые кислоты.

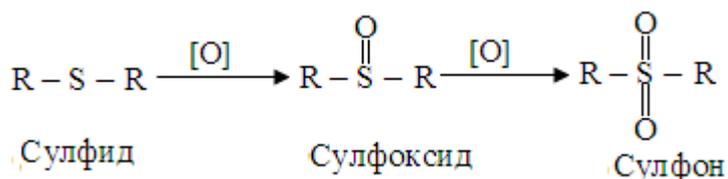


Тиолы под действием мягких окислителей (пероксид водорода, кислород воздуха) окисляются и образуют дисульфиды.

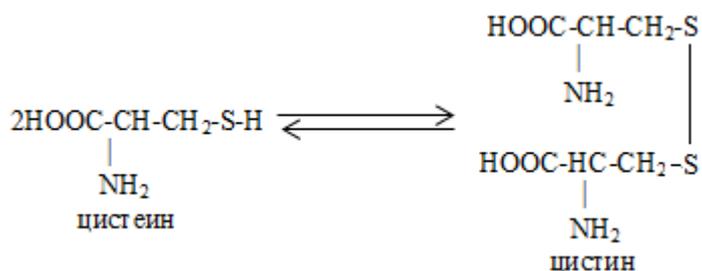


Процессы окисления тиолов а также восстановления дисульфидов имеют важное значение в биологических системах.

Сульфиды, как и тиолы легко окисляются. Промежуточные продукты окисления сульфоксиды, конечные продукты - сульфоны.



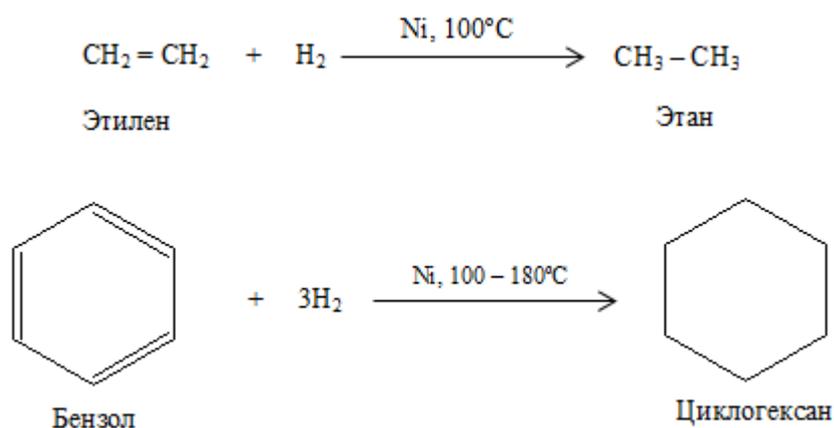
Примером окислительно – восстановительных реакций, протекающих в организме (*in vivo*) является система цистин – цистеин.



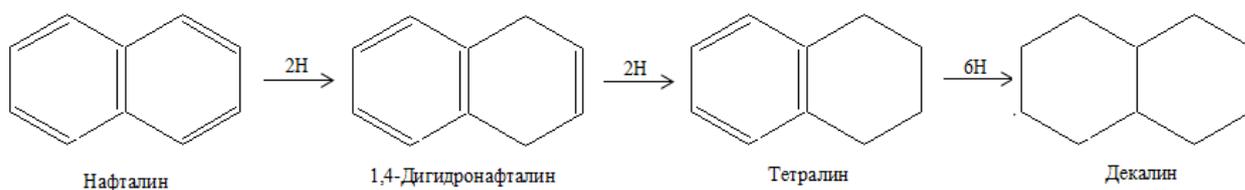
Система цистеин – цистин имеет очень важное значение в метаболических процессах организма.

Восстановление – это процесс, обратный окислению, т.е. процесс принятия электронов. В процессе восстановления электроны от окислителя переходят к субстрату. В качестве **восстановителей** используются водород в присутствии гетерогенных катализаторов, гидриды металлов и активные металлы Na или Zn.

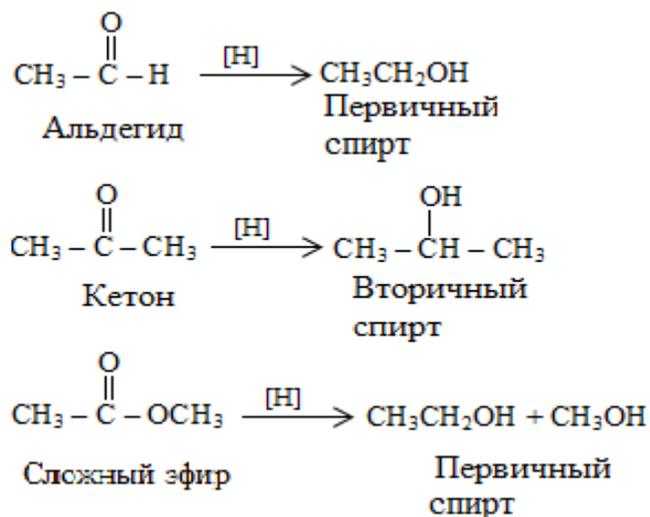
Примером реакции восстановления ненасыщенных углеводородов является **каталитическое гидрирование**. Алкены, алкины, амины и ароматические углеводороды и их производные в присутствии тонкоизмельченных металлов (Ni, Pt, Pd) присоединяют водород.



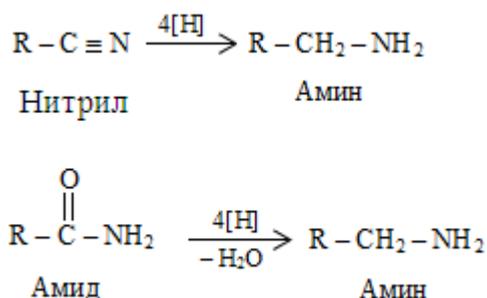
Процесс восстановления нафталина протекает ступенчато. В начале образуется 1,4-дигидронафталин, затем 1,2,3,4-тетрагидронафталин (тетралин). В условиях каталитического гидрирования тетралин превращается декагидронафталин (декалин).



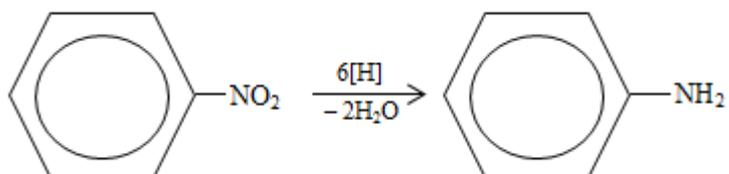
При восстановлении карбонильных соединений альдегидов, кетонов, сложных эфиров в присутствии гидридов металлов образуются первичные, вторичные и третичные спирты.



Восстановление азотсодержащих органических соединений- нитрилов и амидов приводит к образованию аминов.

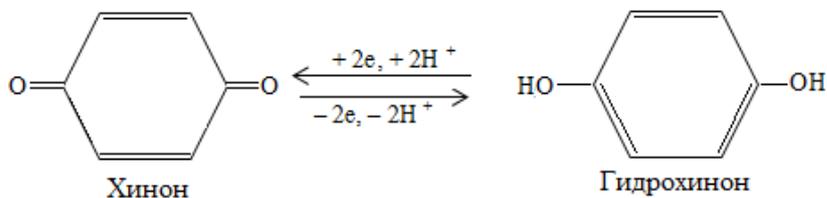


При восстановлении ароматических нитросоединений образуется анилин (реакция Зинина).



В организме карбонильные соединения восстанавливаются до спиртов в присутствии производного 1,4 –дигидропиридина фермента НАДН.

Окислительно – восстановительные свойства системы хинон-гидрохинон играют важную роль в организме. Хинон – сильный окислитель, принимая два электрона и два протона он восстанавливается в соответствующий гидрохинон.



Гидрохинон в свою очередь передавая электроны (через цитохромную систему) кислороду, обратно восстанавливается в хинон. Таким образом система хинон – гидрохинон участвует в процессе переноса электронов от субстрата к кислороду.

Окислительно-восстановительные процессы являются основой всех процессов в организме. С их помощью организм удовлетворяет свои энергетические потребности, поскольку при окислении органических веществ происходит выделение энергии. Эта энергия выделяется в виде тепла и расходуется для поддержания температуры организма (36,6°), а также накапливается в виде АТФ.

Окислительно-восстановительные реакции служат также для превращения пищи в компоненты клетки.

Тесты

1. Что образуется при полном окислении углеводов?

А. CO₂ и H₂O Б. карбоновая кислота В. альдегид Г. спирт и вода

2. Какая кислота образуется при окислении толуола?

А. бензойная кислота Б. ароматический альдегид В. спирт Г. фенол

3. Конечный продукт восстановления нафталина

А. декалин Б. 1,4-дигидронафталин В. тетрамин Г. антрацен

4. Укажите конечный продукт окисления производных бензола

А. ароматическая кислота Б. спирт
В. ароматический альдегид Г. фенол

5. Укажите 2 процесса, сопровождающих окисление органических соединений

А. удаление водорода с образованием кратной связи
Б. присоединение водорода с образованием новой связи
В. переход электронов от восстановителя (субстрата) к окислителю (реагенту)
Г. присоединение водорода с разрывом кратной связи

6. Укажите 2 возможных продукта окисления С=С связей в зависимости от условий

А. диены Б. алкины В. диолы Г. спирты Д. эпоксиды

7. Какие 3 ответа отражают процесс окисления С-Н связей?

А. первичный атом С окисляется до кислоты
Б. вторичный атом С окисляется до кетона
В. третичный атом С окисляется до третичного спирта
Г. вторичный атом С окисляется до кислоты

8. Укажите 3 продукта восстановления нафталина

А. тетралин Б. 1,4-дигидронафталин В. декалин Г. пенталин

9. Восстановление, каких 2-х типов соединений приводит к спиртам?

А. нитрилов Б. кетонов В. алкенов Г. альдегидов

10. Укажите порядок образующихся соединений при последующем окислении первичного углеродного атома

1. первичные спирты 2. альдегиды 3. карбоновые кислоты

А. 1,2,3 Б. 3,1,2 В. 2,1,3 Г. 3,2,1

11. Определите продукт окисления данных спиртов

1. CH_3OH 2. $(\text{CH}_3)_2 - \text{CH} - \text{OH}$ 3. $(\text{CH}_3)_3 - \text{C} - \text{OH}$

а. не окисляется б. кетон в. альдегид

А. 1в2б3а Б. 1а2б3в В. 1б2а3в Г. 1в2а3б Д. 1б2в3а

12. Найдите соответствующие свойства следующих веществ

1. 1,2 диметил бензол 2. этил бензол 3. кумол

а. при окислении образует бензойную кислоту

б. при окислении образует фталевую кислоту

в. при окислении можно получить фенол и ацетон

А. 1б2а3в Б. 1в2а3б В. 1а2б3в Г. 1б2в3а Д. 1а2в3б

Ситуационные задачи

1. Метиловый спирт при попадании в организм вызывает тяжелое отравление, сопровождаемое потерей зрения. Полагают, что это вызвана взаимодействием продукта окисления спирта с белками сетчатки глаза. Напишите реакцию окисления метанола.

2. В организме пировиноградная (2-оксопропановая) кислота восстанавливается в молочную кислоту. Напишите реакцию окисления пировиноградной кислоты.

3. Напишите реакцию окисления пирокатехина (1,2-дигидроксибензол). Какие реагенты можно использовать в этом случае?

4. Какой продукт образуется при окислении метил меркаптана (метилтиола)?

ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРОЦЕССАХ МЕТАБОЛИЗМА

Цель занятия. Дать понятия о реакционной способности гетерофункциональных соединений алифатического ряда, которые участвуют во многих метаболических превращениях в организме, а также показать строение и свойства основных представителей лекарственных препаратов, относящихся к этим соединениям.

Сформировать знания о химических свойствах и пространственном строении гетерофункциональных соединений как основу понимания их превращений в организме.

Перечень рассматриваемых вопросов

1. Понятие о поли- и гетерофункциональных соединениях.
2. Химические свойства аминспиртов и их производных.
3. специфические свойства гидрокси- и аминокислот.
3. Химические свойства оксокислот.
4. Отдельные представители гетерофункциональных соединений используемые в медицине в качестве лекарственных средств.
5. Таутомерия.
6. Биологическая роль гетерофункциональных соединений алифатического ряда.

В живом организме протекает множество химических реакций. Совокупность этих реакций называют обменом веществ или метаболизмом. Метаболизм включает два направления

- катаболизм;
- анаболизм.

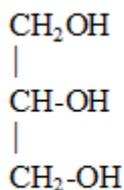
Катаболизм – процессы распада высокомолекулярных веществ, попадающих в организм с пищей в низкомолекулярные, сопровождающиеся окислением органических веществ и выделением энергии.

Анаболизм – процессы синтеза высокомолекулярных веществ из низкомолекулярных, в результате которого осуществляется образование и обновление структурных элементов живого организма и расходуется энергия.

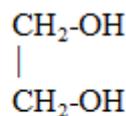
Большинство органических веществ, участвующих в данном процессе по составу и природе поли- и гетерофункциональные вещества.

Полифункциональные соединения – это соединения с несколькими одинаковыми функциональными группами. В составе таких молекул могут быть два и более гидроксильных, амино-, карбоксильных, сульфгидрильных и других групп. К полифункциональным соединениям относятся:

Многатовные спирты:

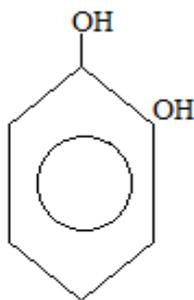


Пропантриол 1,2,3

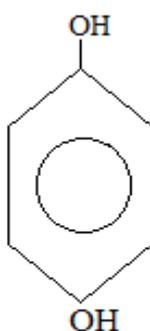


Этандиол 1,2

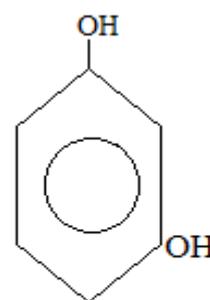
Двухатомные фенолы:



Пирокатехин

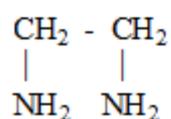


Резорцин

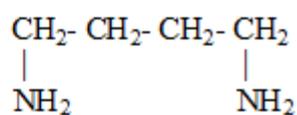


Гидрохинон

Диамины:

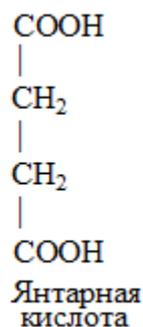
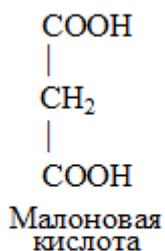
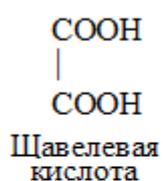


Этилендиамин 1,2



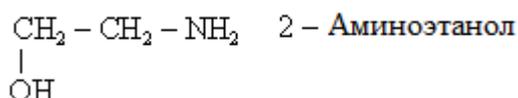
Бутандиамин 1,4

Дикарбоновые кислоты:

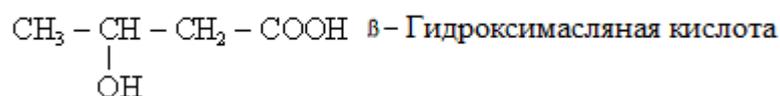


Гетерофункциональные соединения - это соединения с несколькими разными функциональными группами, отличающимися друг от друга по составу и по природе. К гетерофункциональным соединениям относятся:

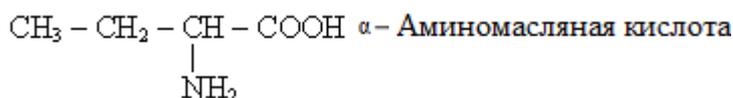
Аминоспирты:



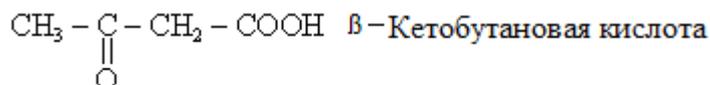
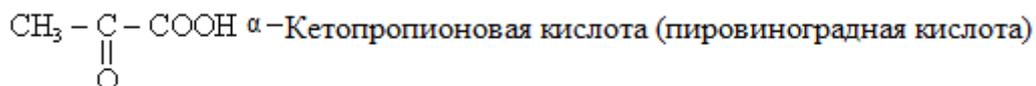
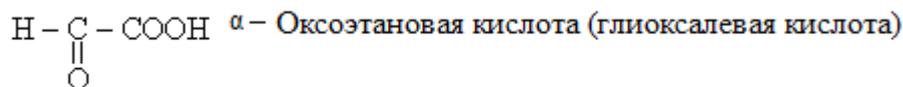
Гидроксикислоты:



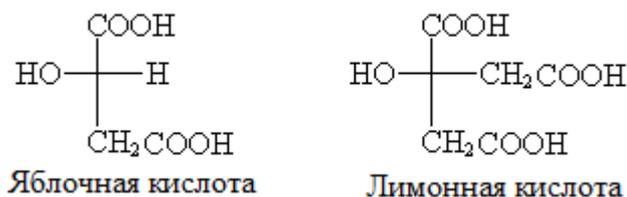
Аминокислоты:



Оксокислоты:



Соединения, содержащие более двух разных функциональных групп называются **полигетерофункциональными**.



Гетерофункциональные соединения вступают в химические реакции, присущие монофункциональным соединениям, т.е. вступают в реакции по каждой функциональной группе.

Например, гидроксикислоты вступают в химические реакции, характерные для спиртов и карбоновых кислот. Так, в гидроксильной группе OH-группа может быть замещена на галоген, окислена до карбонильных соединений, превращена в простую и сложную эфирную группу. За счет COOH-группы гидроксикислоты проявляют кислотные свойства и образуют функциональные производные, вступают в реакции декарбоксилирования. Однако, одновременное присутствие нескольких функциональных групп в молекуле приводит к появлению определенных различий в свойствах поли- и гетерофункциональных соединений.

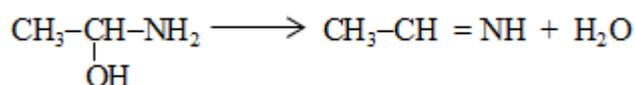
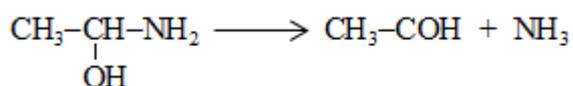
Накопление кислотных групп увеличивает кислотные свойства соединений. Например кислотные свойства двухатомного спирта этиленгликоля $\text{HOCH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ выше чем одноатомного спирта этанола $\text{CH}_3\text{-}$

CH₂OH. Также двухосновная щавелевая кислота HOOC-COOH является более сильной кислотой по сравнению с одноосновной уксусной кислотой CH₃-COOH. Это объясняется отрицательным индуктивным эффектом -ОН и -COOH групп.

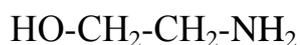
Накопление в молекуле основных аминогрупп увеличивает основные свойства соединений. Например, мочевины H₂NC(O)NH₂ является более сильным основанием, чем метиламин CH₃NH₂.

Гетерофункциональные соединения, содержащие функциональные группы, проявляющие одновременно и кислотные, и основные свойства называются амфотерными. Например, аминокислоты проявляют амфотерные свойства, так как содержат карбоксильную группу, проявляющую кислотные свойства и аминогруппу, проявляющую основные свойства.

Соединения, содержащие в своем составе одновременно амино- и гидроксильную группы, называются **аминоспиртами**. В аминспиртах эти две функциональные группы не могут находиться у одного атома углерода, т.к. идет отщепление аммиака и воды.

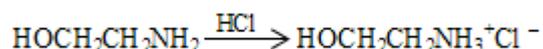


Простейшим представителем аминспиртов является 2-аминоэтанол (коламин)

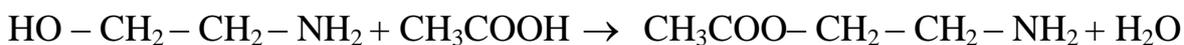


В молекуле коламина содержится и аминогруппа и гидроксильная группа, поэтому он проявляет свойства, характерные для аминогруппы и гидроксильной группы.

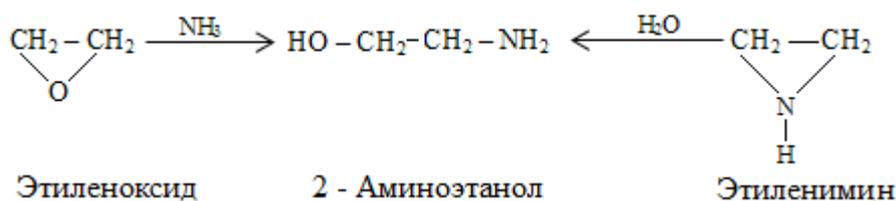
Как амины коламин взаимодействует с сильными кислотами и образует устойчивые соли.



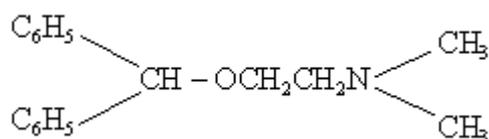
Проявляя свойства спиртов коламин взаимодействует с карбоновыми кислотами и образует сложные эфиры.



Коламин структурный компонент сложных липидов. Его получают путем размыкания напряженных трехчленных циклов этиленоксида и этиленимина аммиаком или водой соответственно.

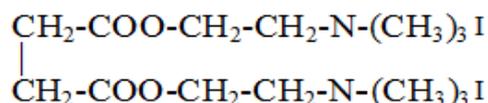


Производное коламина – димедрол оказывает противоаллергическое и слабое снотворное действие.



Димедрол

К биологически активным аминоспиртам относится также холин. Холин является структурным компонентом сложных липидов. В организме холин образуется в результате декарбоксилирования аминокислоты серина. При этом сначала образуется аминоспирт коламин, который затем подвергается исчерпывающему метилированию при участии S-аденозилметионина.

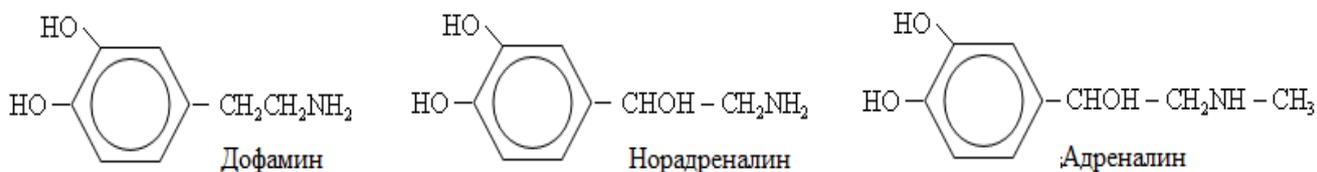


сложный эфир холина с янтарной кислотой, обладает свойством расслаблять мышцы. Продукт внутримолекулярной дегидратации холина – нейрин – (триметилвиниламмоний) образуется при гниении белков, содержится в нервных клетках, обладает высокой токсичностью, относится к трупным ядам.



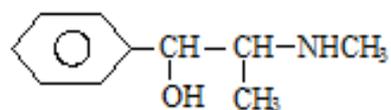
В организме важную роль выполняют аминоспирты, содержащие в качестве структурного фрагмента остаток пирокатехина (1,2-дигидроксibenзол, катехол). Их общее название катехоламины. Они образуются в организме в результате процессов метаболизма незаменимой α -аминокислоты фенилаланина.

К катехоламинам относятся дофамин, норадреналин и адреналин.

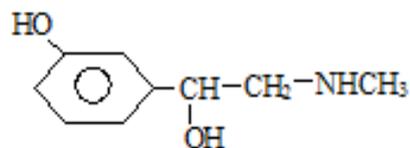


Адреналин гормон мозгового вещества надпочечников, участвует в процессе регуляции сердечной деятельности и обмена углеводов. При физиологических стрессах выделяется в кровь и повышает кровяное давление.

Ряд природных и синтетических биологически активных веществ схожи с катехоламинами и применяются в качестве лекарственных препаратов. К ним относятся эфедрин и мезатон.



Эфедрин



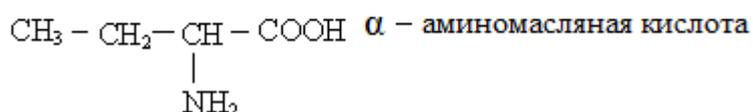
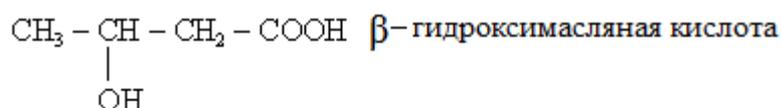
Мезатон

Эфедрин – оказывает сосудорасширяющее действие. Мезатон повышает кровяное давление.

Гидрокси (окси-) кислоты содержат в молекуле одновременно гидроксильную и карбоксильную группы.

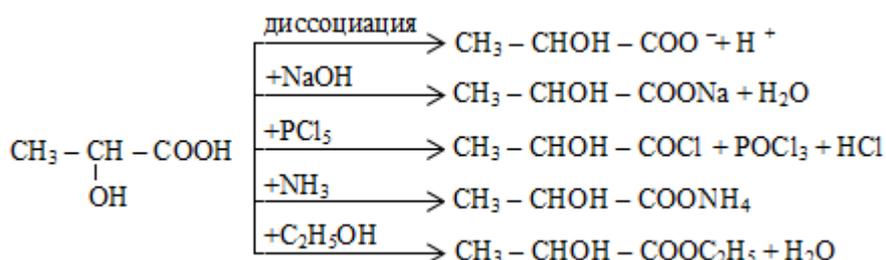
Аминокислоты содержат в молекуле одновременно амино- и карбоксильную группы.

В зависимости от расположения гидрокси- или аминогруппы по отношению к карбоксильной группе различают α -, β -, γ -, и т.д. гидроксикислоты и аминокислоты.

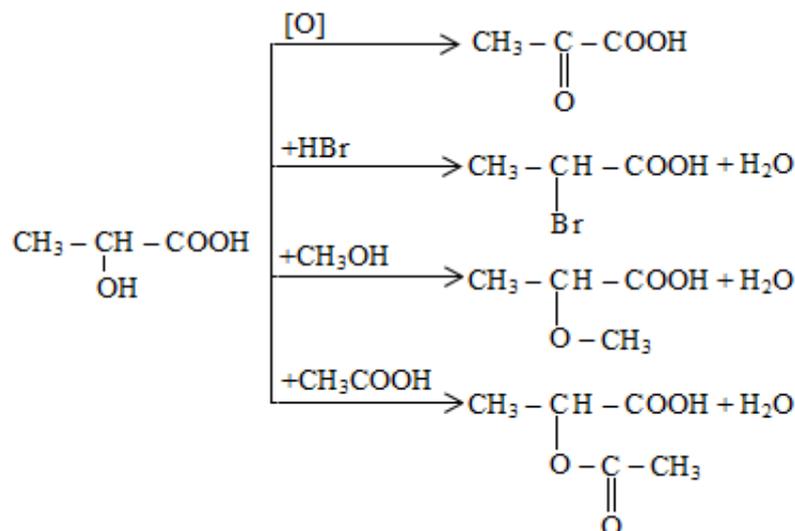


Так как в молекуле гидрокси- и аминокислот содержатся карбоксильная, амино- и гидроксильная группы они вступают в химические реакции, характерные для карбоновых кислот, спиртов и аминов.

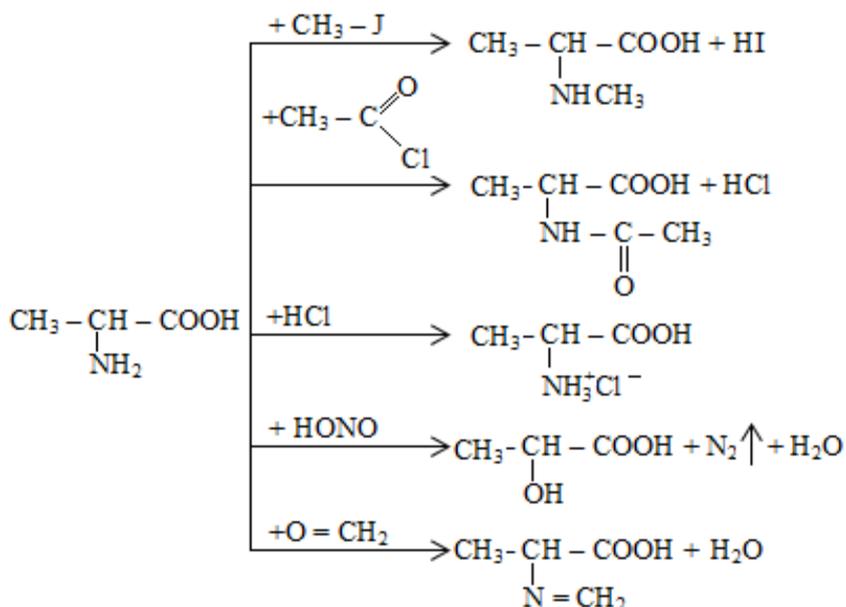
За счет карбонильной группы $-\text{COOH}$ они образуют соли, галогенангидриды, сложные эфиры и т.д..



Благодаря наличию гидроксильной группы гидроксикислоты окисляются, взаимодействуют с галогенводородами, спиртами, карбоновыми кислотами.

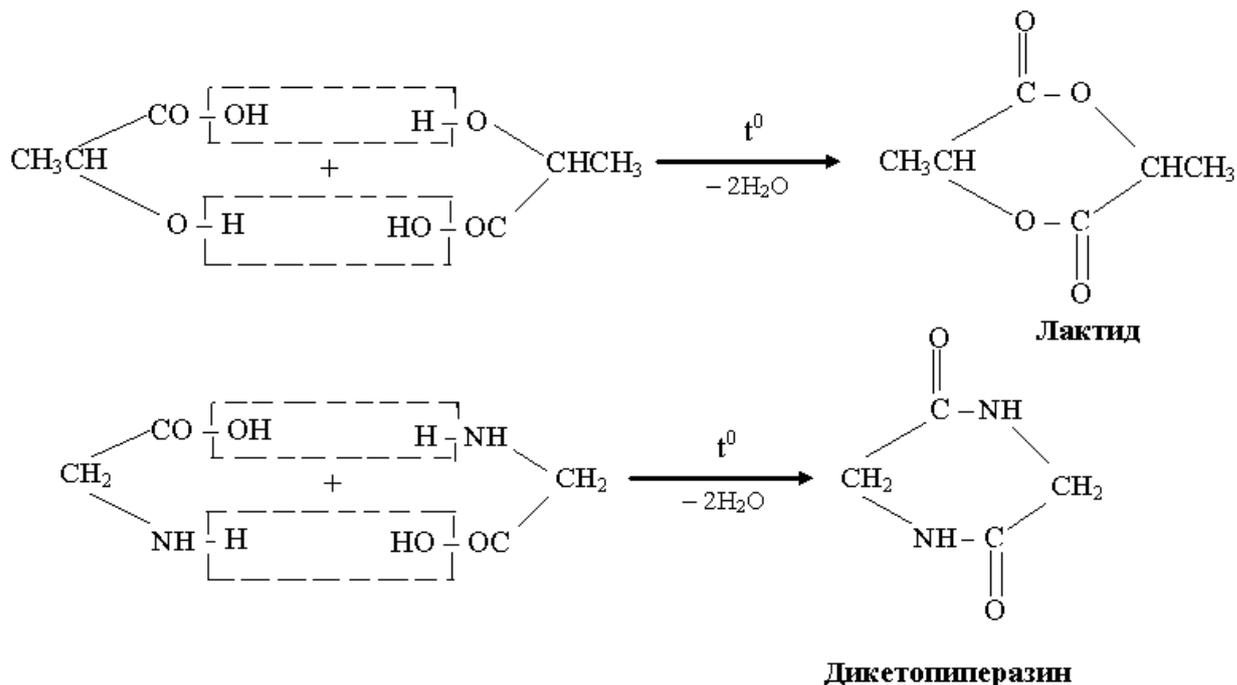


За счет аминогруппы аминокислоты вступают в реакции алкилирования, ацилирования, дезаминирования, образуют соли и т.д..



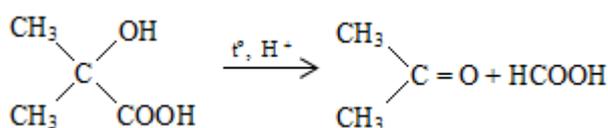
Одновременное наличие разных функциональных групп в молекуле гидрокси- и аминокислот ведет к появлению специфических свойств, характерных для этих соединений.

При нагревании **α -гидрокси-** и **α -аминокислоты** претерпевают межмолекулярную дегидратацию. При этом образуются шестичленные кислородсодержащие гетероциклы –лактиды и азотсодержащие гетероциклы – дикетопиперазины.



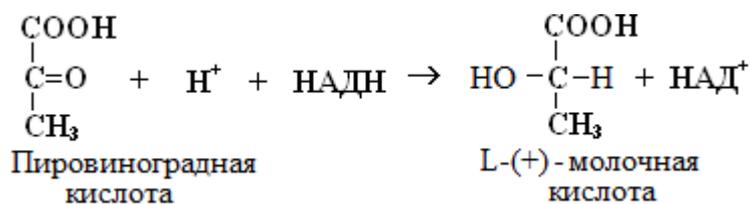
Лактиды и дикетопиперазины – циклические сложные эфиры и амиды - при кислотном или щелочном гидролизе образуют исходные продукты.

Важным свойством α -гидрокси кислот является их разложение в присутствии минеральных кислот при нагревании. При этом образуются карбонильные соединения и карбоновые кислоты.



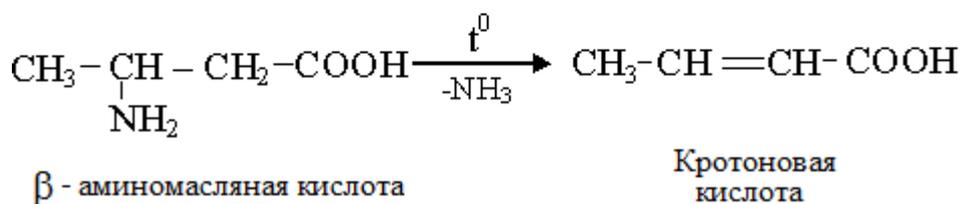
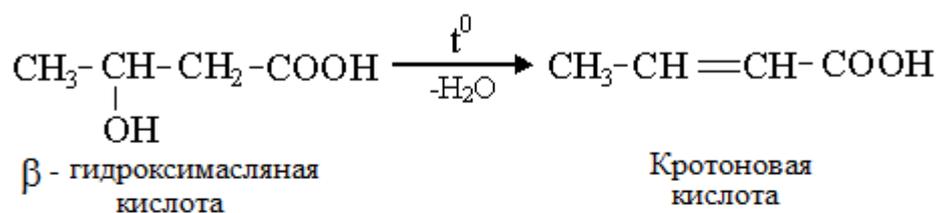
Представителем α -гидрокси кислот является гликолевая кислота $CH_2(OH)COOH$, молочная кислота $CH_3CH(OH)COOH$. Молочная кислота образуется при молочнокислом брожении лактозы. Ее соли называются лактатами. Молочная кислота накапливается в мышцах при интенсивной физической нагрузке и вызывает боль. Причиной накопления молочной кислоты в мышцах является недостаток кислорода, вследствие которого

происходит восстановление пировиноградной кислоты в молочную с участием кофермента НАДН.

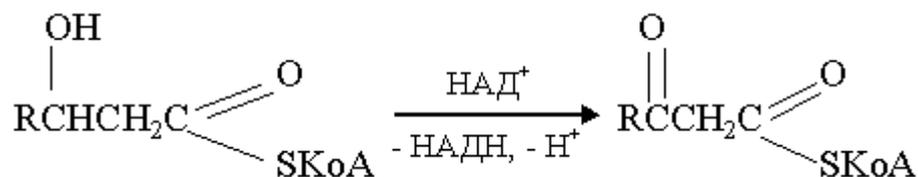


Этот процесс обратим. Во время отдыха запасы кислорода в организме возобновляются и вновь молочная кислота окисляется в пировиноградную кислоту.

При нагревании β -гидрокси- и β -аминокислоты претерпевают внутримолекулярное элиминирование с выделением воды или аммиака и образуют α , β ненасыщенные карбоновые кислоты. Например, при нагревании β -гидроксимасляной β -аминомасляной кислот образуется кротоновая кислота.

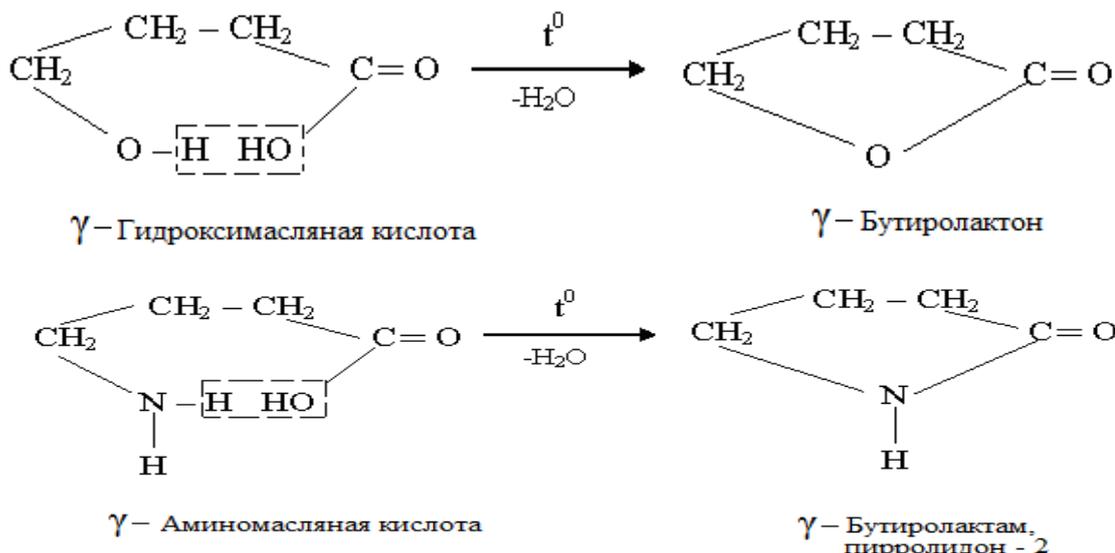


В процессе метаболизма жирных кислот окисление β -гидроксикилот в виде кофермента А в соответствующие производные β -оксоксикилот при участии кофермента НАД⁺ является важной стадией.



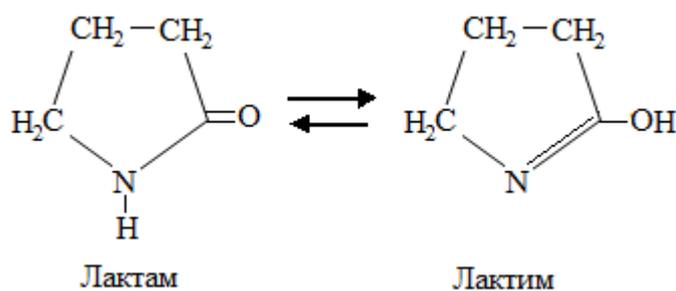
β -Гидроксимасляная кислота $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$ накапливается в организме у больных сахарным диабетом как промежуточный продукт β -окисления жирных кислот.

В молекуле γ -гидрокси и γ -аминокислот функциональные группы находятся в более удаленном расположении, вследствие этого при нагревании они претерпевают внутримолекулярную дегидратацию. Вследствие этого из гидроксикислот образуются внутренние циклические лактоны, из аминокислот – внутренние циклические амиды – лактамы.



Незамещенные по азоту лактамы являются простейшими соединениями, для которых возможна лактам-лактимная таутомерия.

Таутомерия – это равновесная динамическая изомерия. Сущность ее заключается во взаимном превращении изомеров с переносом какой-либо подвижной группы и соответствующим перераспределением электронной плотности. Если между лактамной и лактимной формами осуществляется перенос протона, то равновесие называется **прототропной** таутомерией.



Таутомерия определяет биологические свойства азотистых оснований нуклеиновых кислот.

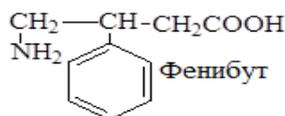
Ряд γ -окси- и γ -аминокислот проявляют высокую биологическую активность в *in vivo* условиях и их применяют в качестве лекарственных препаратов.

γ -аминомасляная кислота $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ГАМК – нейромедиатор, принимает участие в обменных процессах головного мозга. В медицине применяется под названием гамалон или аминалон при лечении нервно-психических заболеваний.

Лактамы ГАМК в медицине играют огромное значение. Полимер 1-винилпирролидона - 2-поливинилпирролидон является эффективным заменителем плазмы крови. Амид (1-пирролидон-2-ил)уксусной кислоты – пирацетам (ноотропил) широко применяется в медицине как представитель ноотропных, т.е. веществ, влияющих на мышление.



Структура ГАМК лежит в основе транквилизатора фенибута – гидроксхлорида- γ -амино β -фенилмасляной кислоты. Фенибут-транквилизатор, выпускается в Узбекистане, снимает страх, волнение, усиливает действие снотворных препаратов.

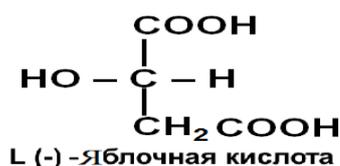


γ -гидроксимасляная кислота (ГОМК) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ имеет важное значение в медицине.

ГОМК-идеальное наркотическое средство. Его натриевая соль $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ оказывает обезболивающее, снотворное действие, также применяется в анестезиологии при операциях в качестве неингаляционного наркотического средства.

Важное значение в медицинской практике имеют полигетерофункциональные соединения, содержащие гидрокси- и карбонильную группу – **многоосновные гидроксикислоты**.

Представителем **полигетерофункциональных соединений, содержащих гидрокси- и карбонильную группу** является яблочная кислота (2 – гидроксипропандиовая кислота). Соли ее называются малатами.

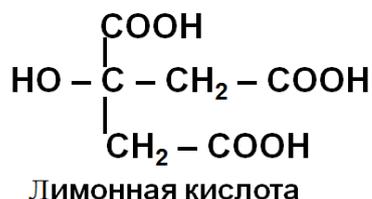


Яблочная кислота относится к дикарбоновым гидроксикислотам. Она принимает участие в цикле трикарбоновых кислот, называемом также циклом Кребса – этапе окислительного катаболизма углеводов, липидов и других соединений в присутствии кислорода. L-яблочная кислота в цикле Кребса образуется в результате гидратации фумаровой кислоты и далее окисляется коферментом НАД⁺ в щавелевоуксусную кислоту.

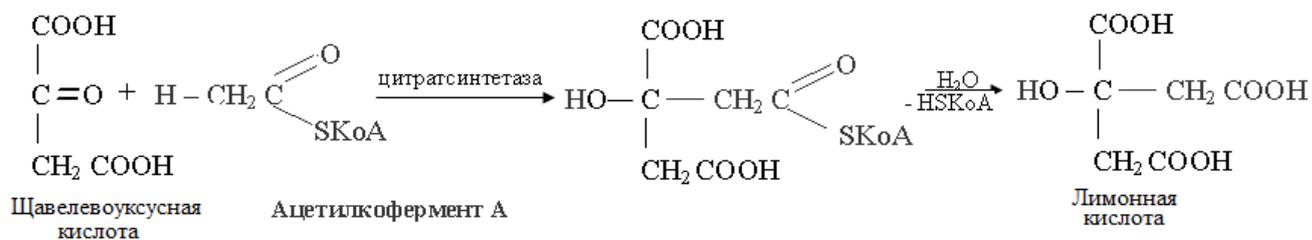
Яблочная кислота содержится в незрелых яблоках, фруктовых соках, рябине.

Представителем **многоосновных гидроксикислот** является также лимонная кислота (2-гидроксипропан-1,2,3 – трикарбоновая кислота). Соли ее называют цитратами.

Лимонная кислота относится к трикарбоновым кислотам.



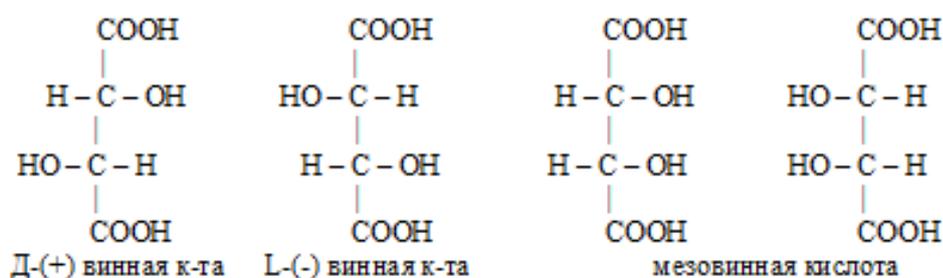
Лимонная кислота при нагревании в присутствии серной кислоты раслагается по типу разложения α -гидроксикарбоновых кислот. При этом образуется муравьиная и ацетондикарбоновая кислота, которые разлагаются на воду, монооксид углерода, диоксид углерода и ацетон. Лимонная кислота также принимает участие в цикле Кребса. Биосинтез лимонной кислоты в цикле Кребса происходит по механизму альдольной конденсации из щавелевоуксусной кислоты и ацетилкофермента А.



Лимонная кислота содержится в плодах цитрусовых растений (лимоны, апельсины), винограде и крыжовнике.

Винная кислота также является представителем многоосновных гидроксикислот.

Винная кислота существует в виде трех изомеров: оптические антиподы D-(+) и L-(-) винная кислоты и их диастереомер – оптически неактивная мезовинная кислота.



D-(+) винная кислота или просто винная кислота получена из винного камня. В медицине известна под названием виннокаменной кислоты. Смешанная калиево-натриевая соль винной кислоты называется сигнетовой солью.

L-(-) винная кислота имеет одинаковые свойства с D-(+) винной кислотой, но противоположный знак вращения и форму кристаллов. Следовательно, D-(+) и L-(-) винные кислоты являются энантиомерами.

При смешении равных количеств право- и левовращающих винных кислот образуется виноградная кислота.

Винная кислота содержится в винограде, рябине.

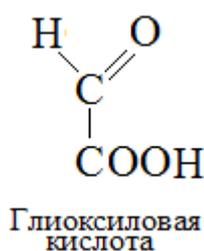
Соединения, в составе которых содержится и **карбонильная и карбоксильная** группа называются оксокислотами.

Оксокислоты в зависимости от природы функциональных групп подразделяются на **альдегидокислоты и кетонкислоты**.

Соединения, в составе которых содержится альдегидная и карбоксильная группа называются **альдегидокислотами**.

Соединения, в составе которых содержится кетонная и карбоксильная группа называются **кетонкислотами**.

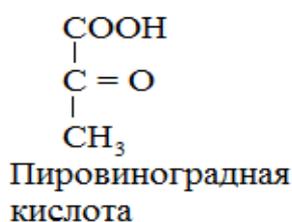
Простейший представитель **альдегидокислот** – глиоксиловая кислота (α – оксо этановая кислота).



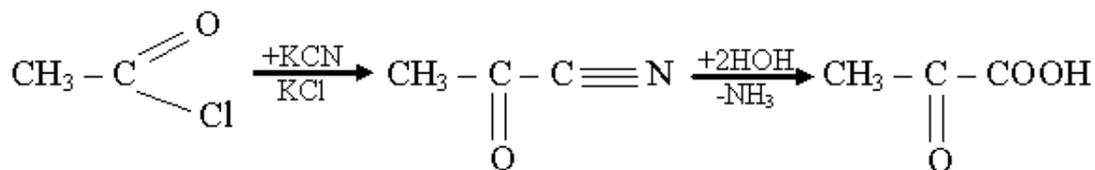
Глиоксиловая кислота обычно существует в виде гидрата $\text{HOOC} - \text{CH}(\text{OH})_2$.

Глиоксиловая кислота содержится в незрелых фруктах. По мере созревания фруктов количество глиоксиловой кислоты уменьшается.

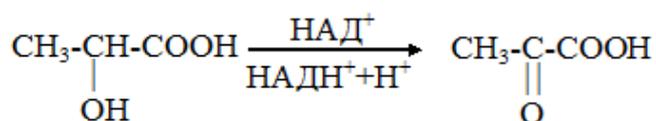
Кетонокислоты в *in vivo* условиях имеют огромное значение. Важнейшим представителем кетонокислот является пировиноградная кислота (2-оксопропановая кислота). Соли ее называют пируватами.



Пировиноградная кислота образуется при гидролизе кетонитрила, образованного при взаимодействии ацетилхлорида с цианидом калия.

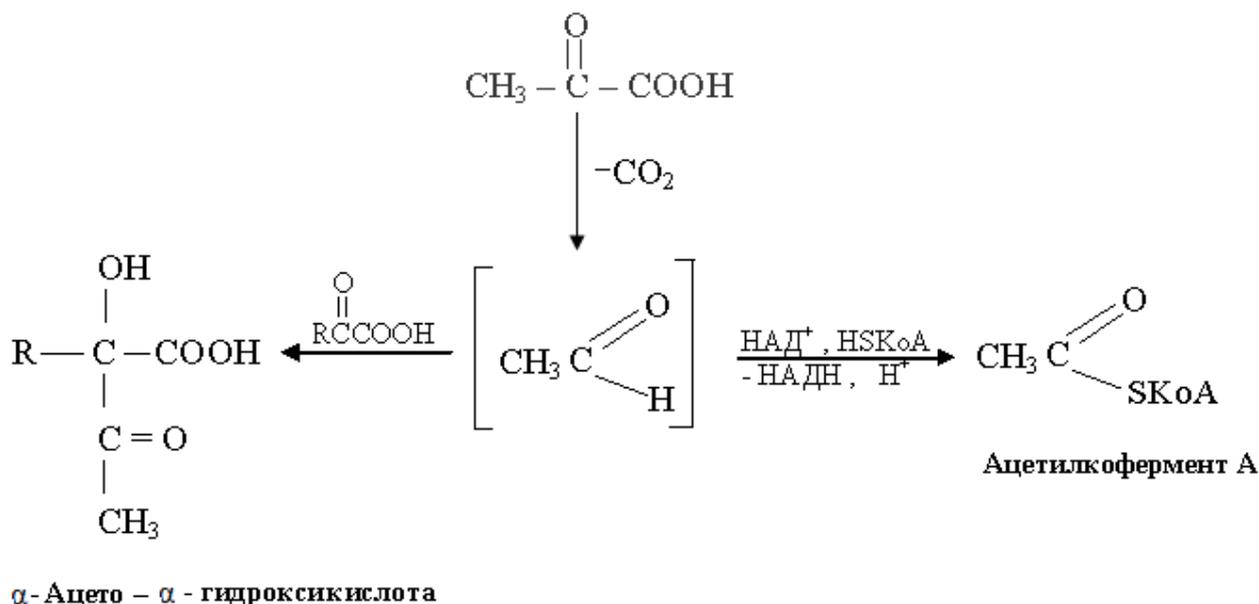


В организме пировиноградная кислота также образуется при окислении молочной кислоты. Она участвует в усвоении углеводов и входит в состав цикла Кребса.

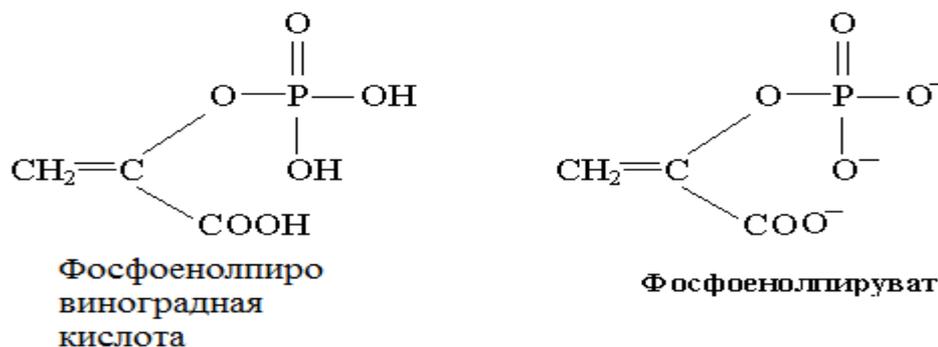


Пировиноградная кислота в присутствии фермента декарбоксилазы и соответствующего кофермента в условиях *in vivo* подвергается ряду метаболических изменений. Так в присутствии фермента декарбоксилаза происходит декарбоксилирование пировиноградной кислоты с образованием

ацетальдегида. Последний в присутствии кофермента присоединяется к α -кетоникислотам, образуя α -ацето- α -гидроксикислоты, предшественники некоторых α -аминокислот, или окисляться в присутствии кофермента А в ацетилкофермент А

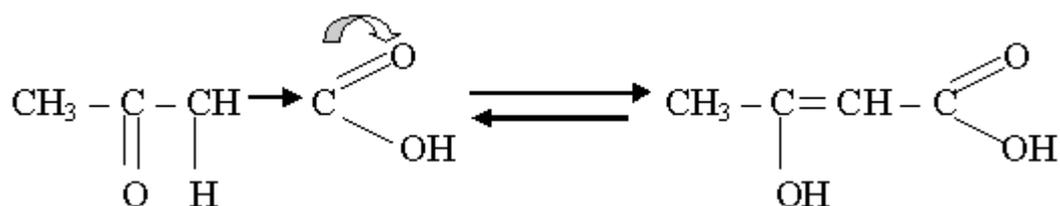


Пировиноградная кислота сильнее уксусной кислоты и способна к енолизации. Ее производное – фосфоенолпировиноградная кислота. Анион этой кислоты фосфоенолпироват *in vivo* образуется в процессе гликолиза и служит предшественником пирувата.



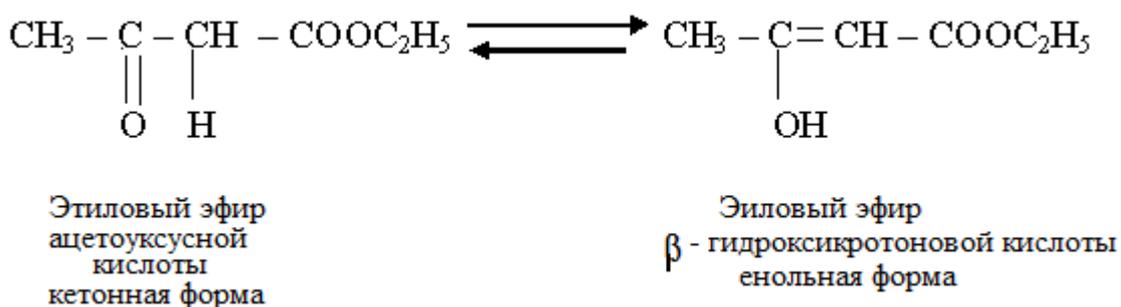
Ацетоуксусная кислота (3-оксобутановая кислота) относится к β -кетоникислотам и имеет важную роль в биохимических процессах.

За счет индуктивного влияния карбонильной и карбоксильной группы в молекуле ацетоуксусной кислоты увеличивается подвижность атома водорода в α – положении. Вследствие этого водород у α – углеродного атома присоединяется к кислороду карбонильной группы. Переход в оксокислотах кето- формы в енольную и наоборот называется кето-енольной таутомерией.



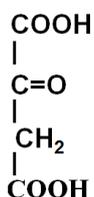
Важное значение в медицине имеют сложные эфиры ацетоуксусной кислоты с этиловым спиртом.

Ацетоуксусный эфир представляет смесь двух изомеров – кетона (92,5% и енола (7,5%), которые находятся в таутомерном равновесии.



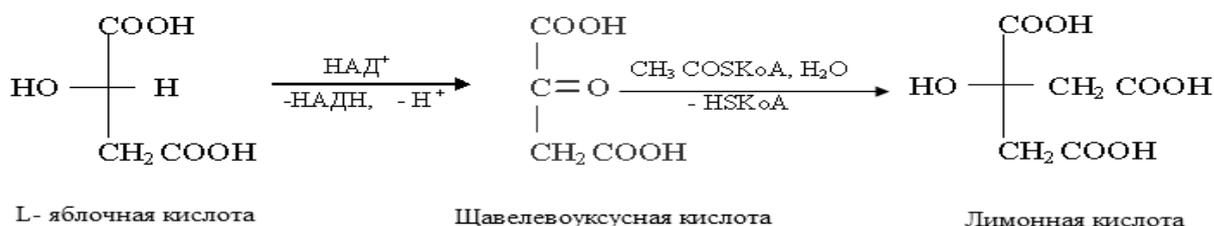
Эфиры ацетоуксусной кислоты широко применяются как исходное сырье для получения лекарственных препаратов.

Щавелевоуксусная кислота (2 – оксобутандиовая кислота) является представителем **полигетерофункциональных соединений, содержащих кетонную и карбоксильную группу.**

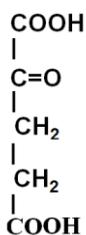


Щавелевоуксусная кислота

Щавелевоуксусная кислота является двухосновной кислотой и относится одновременно к α - и β - гидроксокислотам. В организме щавелевоуксусная кислота образуется в цикле трикарбоновых кислот при окислении яблочной кислоты. Образовавшаяся щавелевоуксусная кислота конденсируется с ацетилкоферментом А и превращается в лимонную кислоту.

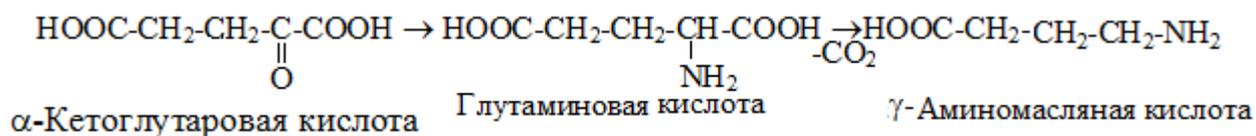


α - кетоглутаровая кислота является также представителем **дикарбоновых кетоникислот**.



α -Кетоглутаровая кислота

Она относится к α -кетоникислотам. α -Оксоглутаровая кислота участвует в цикле Кребса и служит предшественником важных аминокислот – глутаминовой и через нее γ -аминомасляной. При метаболизме α -кетоглутаровой кислоты образуется глутаминовая кислота, из нее γ -аминомасляная кислота.



Гетерофункциональные соединения в организме человека участвуют в качестве метаболитов и антиметаболитов в процессах обмена веществ.

Тесты

1. Производным какого соединения является димедрол?

А. 2-аминоэтанол Б. холин В. бетаин Г. серин

2. Молекулы какого соединения содержат и гидроксильные и аминогруппы?

А. аминоспирты Б. аминокислоты В. оксикислоты Г. оксокислоты

3. Какие соединения содержат в молекуле одновременно и гидроксильную и аминогруппу?

А. оксикислоты Б. аминокислоты В. аминоспирты Г. оксокислоты

4. Пировиноградная кислота участвует в обмене углеводов и входит в цикл Кребса. Укажите, к какому классу соединений она относится?

А. к оксокислотам Б. к оксикислотам В. к аминокислотам
Г. к катехоламинам

5. Что образуется при нагревании гамма -гидроксимасляной кислоты?

А. γ - бутиролактон Б. α -лактон В. β -лактон Г. γ -лактам

6. Выберите 2 соединения, являющихся производными коламина (2-аминоэтанола)

А. адреналин Б. холин В. димедрол Г. тридин

7. Укажите 2 специфических свойства гидрокси- и аминокислот

- А. межмолекулярная циклизация α -кислот Б. декарбоксилирование
В. внутримолекулярная циклизация γ -кислот Г. алкилирование

8. Выберите 2 соединения, относящихся к группе гидроксикислот

- А. аланин Б. молочная В. тирозин Г. винная

9. Найдите продукты дегидратации следующих соединений

1. $\text{CH}_3 - \text{CHOH} - \text{COOH}$ 2. $\text{HO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$
3. $\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$

- а. лактид б. кротоновая кислота в. лактон

- А. 1а2б3в Б. 1в2б3а В. 1б2а3в Г. 1а2в3б Д. 1б2в3а

10. Определите к какому классу соединений относятся данные вещества

1. $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$ 2. $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{COOH}$
3. $\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ 4. $\text{CH}_3 - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{COOH}$

- а. аминокислоты б. аминокислоты в. кетокислоты г. гидроксикислоты

- А. 1в2г3а4б Б. 1г2а3в4г В. 1а2б3в4г Г. 1б2а3г4в Д. 1в2б3г4а

11. Классифицируйте гетерофункциональные соединения

1. $\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ 2. $\text{OH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$
3. $\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ 4. $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$

- а. оксокислоты б. аминокислоты в. оксикислоты г. аминокислоты

- А. 1г2в3б4а Б. 1а2б3в4г В. 1б2в3а4г Г. 1в2б3а4г Д. 1г2а3б4в

12. Укажите соответствующие классы для данных соединений

1. одноосновная гидроксикислота
2. двухосновная кислота содержащая две ОН группы
3. двухосновная кислота содержащая одну ОН группу
4. трехосновная гидроксикислота

- а. винная кислота б. молочная кислота в. лимонная кислота
 г. яблочная кислота д. α гидроксимасляная кислота
 А. 1бд2а3г4в Б. 1а2б3в4гд В. 1б2г3д4ав Г. 1в2д3г4ба Д. 1г2д3аб4в

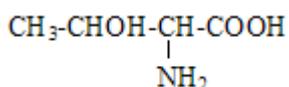
Ситуационные задачи

1. Один из стереоизомеров 2-амино-3-гидроксибутановой кислоты (треонин) входит в состав белков. Какие конфигурационные стереоизомеры возможны

для треонина? Напишите их формулы

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH-COOH} \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$$

2. Какие соединения получаются при нагревании α-аланина, β-аланина?



3. Напишите схемы гидролиза γ-бутиролактона, γ-бутиролактама

4. Напишите реакцию декарбоксилирования шавелевоуксусной (2-оксобутандиовая) кислоты. Какая из двух карбоксильных групп будет при этом отщепляться? Назовите образующееся соединение.

Вопросы для усвоения темы

1. По каким признакам классифицируют гетерофункциональные соединения?
2. Какие факторы влияют на реакционную способность и на биологические свойства гетерофункциональных соединений?
3. Объясните явление кето-енольной таутомерии.
4. Какие специфические реакции характерны для гетерофункциональных соединений?
5. Напишите проекционные формулы энантиомеров глициринового альдегида.

ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРОЦЕССАХ МЕТАБОЛИЗМА

Цель занятия. Дать понятия о реакционной способности гетерофункциональных соединений ароматического ряда, которые участвуют во многих метаболических превращениях в организме, а также показать строение и свойства основных представителей лекарственных препаратов, относящихся к гетерофункциональным соединениям ароматического ряда.

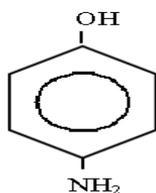
Перечень рассматриваемых вопросов

1. Понятие о поли- и гетерофункциональных соединениях ароматического ряда.
2. *p*-Аминофенол и его производные.
3. *p*-Аминобензойная кислота и ее производные.
4. Сульфаниловая кислота и ее производные.
5. Салициловая кислота и ее производные.
6. Биологическая роль гетерофункциональных соединений.

Структурную основу многочисленных лекарственных препаратов составляет бензольное ядро. Сам бензол является токсичным, он оказывает раздражающее действие на кожу, пары его в большой концентрации вызывают возбуждение, растройство дыхания. Однако гетерофункциональные производные бензола, такие как аминофенол, аминобензойная кислота и их производные в медицинской практике широко применяются в качестве лекарственных препаратов.

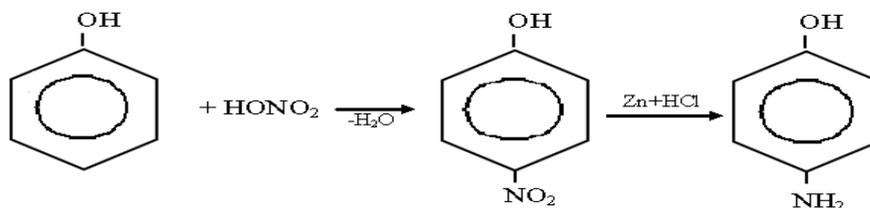
Аминофенол – это гетероциклическое соединение ароматического ряда, содержащий в молекуле амино- и гидроксильную группы.

В зависимости от расположения аминогруппы относительно гидроксильной группы различают орто-, мета- и пара- изомеры. Среди изомеров наиболее важное значение имеет пара- изомер, так как его производные широко применяются в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов.



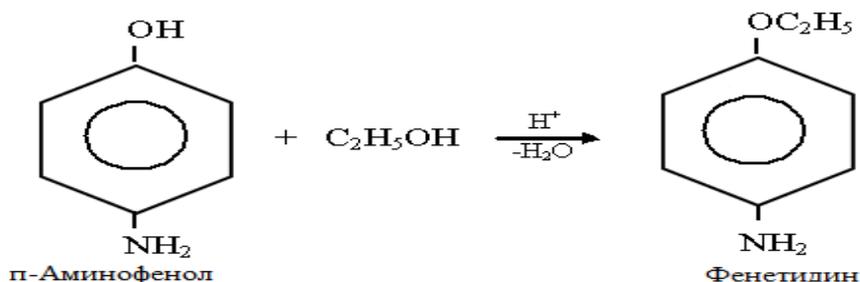
В молекуле п-аминофенола гидроксильная группа благодаря положительному мезомерному эффекту (+M) проявляет слабо кислотные свойства. Аминогруппа проявляет основные свойства. Поэтому п-аминофенол проявляет амфотерные свойства.

п-аминофенол получают из фенола по следующей реакции:

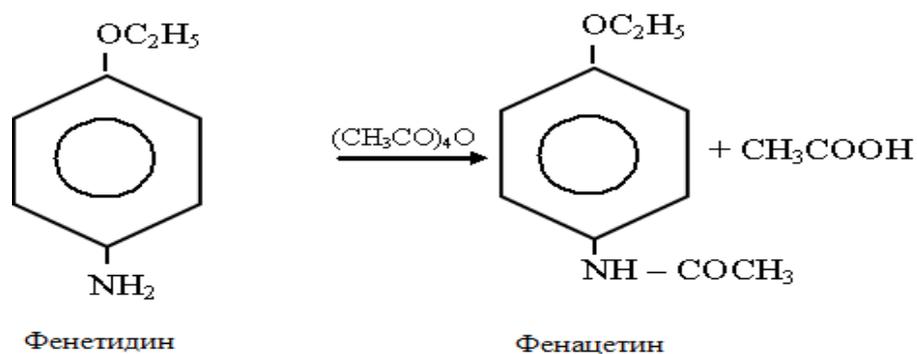


п-Аминофенол образует производные по каждой функциональной группе в отдельности и по двум функциональным группам.

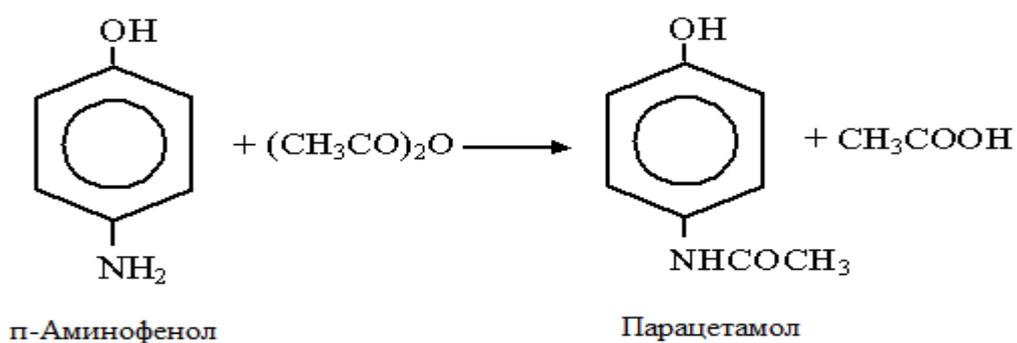
Сложный эфир п-аминофенола с этиловым эфиром называется фенетидином.



Ацелированием этилового эфира п-аминофенола (фенетидина) получают фенацетин.



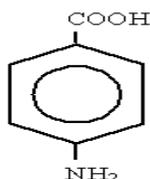
При ацетилировании п-аминофенола образуется N-ацетильное производное - парацетамол (п-ацетаминофенол).



Фенацетин и парацетамол широко применяются в медицине как препараты, оказывающие анальгетическое (обезболивающее) и жаропонижающее действие.

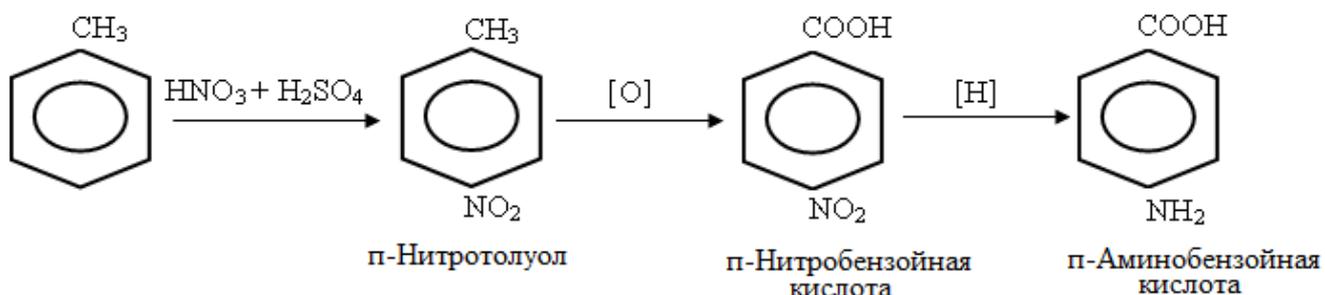
В молекуле **аминобензойной кислоты** содержатся амино- и карбоксильная группы.

В зависимости от расположения аминогруппы относительно карбоксильной группы различают орто-, мета- и пара- изомеры. Среди изомеров важное значение имеет п-аминобензойная кислота.

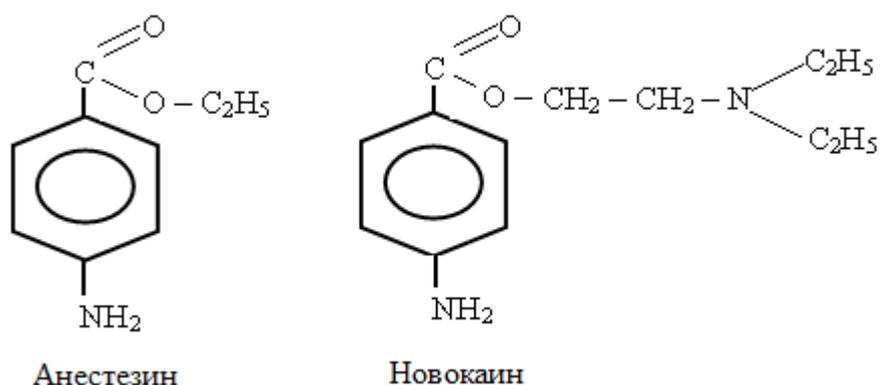


Лекарственные препараты, синтезированные на основе п-аминобензойной кислоты (ПАБК) нашли широкое применение в медицинской практике.

п-Аминобензойную кислоту получают из толуола по следующей реакции:



Эфиры ароматических аминокислот обладают способностью в той или иной степени вызывать местную анестезию, т.е. потерю чувствительности. Особенно это свойство выражено у пара- производных. В медицине широко используется этиловый эфир ПАБК – анестезин и β- диэтиламиноэтиловый эфир ПАБК – новокаин. Новокаин плохо растворим в воде, поэтому его применяют в виде соли (новокаин гидрохлорид).

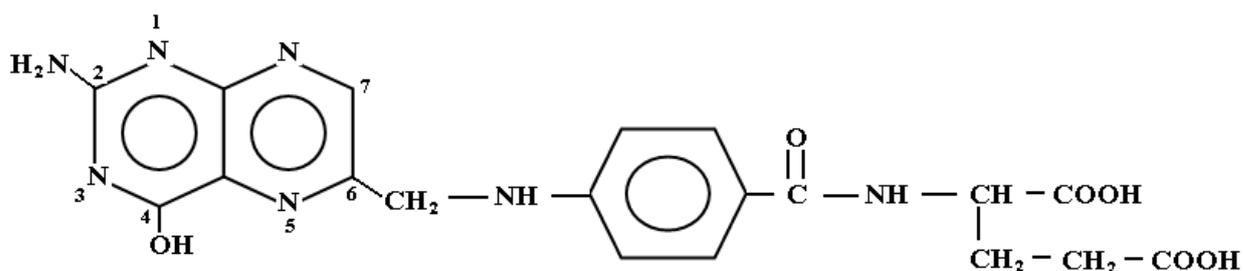


Анестезин и новокаин по силе анестезирующего действия несколько уступают кокаину, который ранее широко применялся в медицинской практике. Однако хроническое применение кокаина развивается лекарственная зависимость (кокаинизм). Поэтому замена кокаина на новокаин имеет важное значение.

p-Аминобензойная кислота участвует в синтезе фолиевой кислоты и является фактором роста микроорганизмов. При недостатке или отсутствии p-аминобензойной кислоты микроорганизмы погибают.

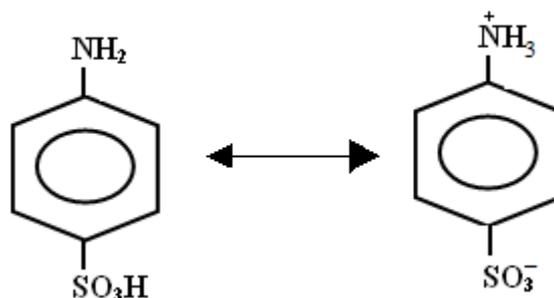
Фолиевая кислота в организме не синтезируется и попадает в организм вместе с пищей (салат, фасоль, помидоры, шпинат и др.) Фолиевая кислота также встречается в печени и почках животных. Она имеет важное значение в метаболизме нуклеиновых кислот и белков. Молекула фолиевой кислоты (витамин В₉) включает три структурных фрагмента:

Ядро птеридина, p-аминобензойную кислоту и L-глутаминовую кислоту.

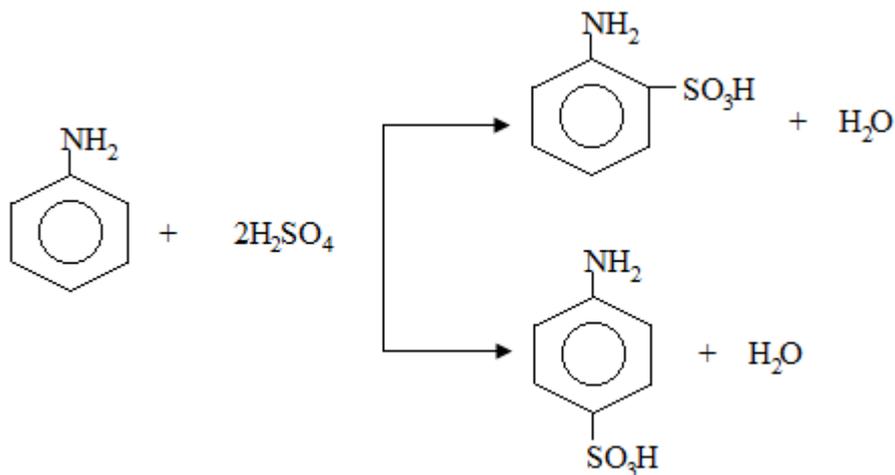


В медицинской практике фолиевая кислота применяется при лечении анемии, печеночных заболеваний, а также при беременности, для нормального развития плода.

В молекуле **сульфаниловой кислоты** или **p-аминобензолсульфокислоты** имеется аминогруппа, проявляющая основные свойства и сульфогруппа, проявляющая кислотные свойства. Поэтому сульфаниловая кислота проявляет амфотерные свойства. Она образует внутренние соли, т.е. существует в виде биполярного иона.



Сульфаниловую кислоту получают сульфированием анилина. Анилин с серной кислотой образует соль, которая при нагревании разлагается и образуется п-аминсульфо кислота.

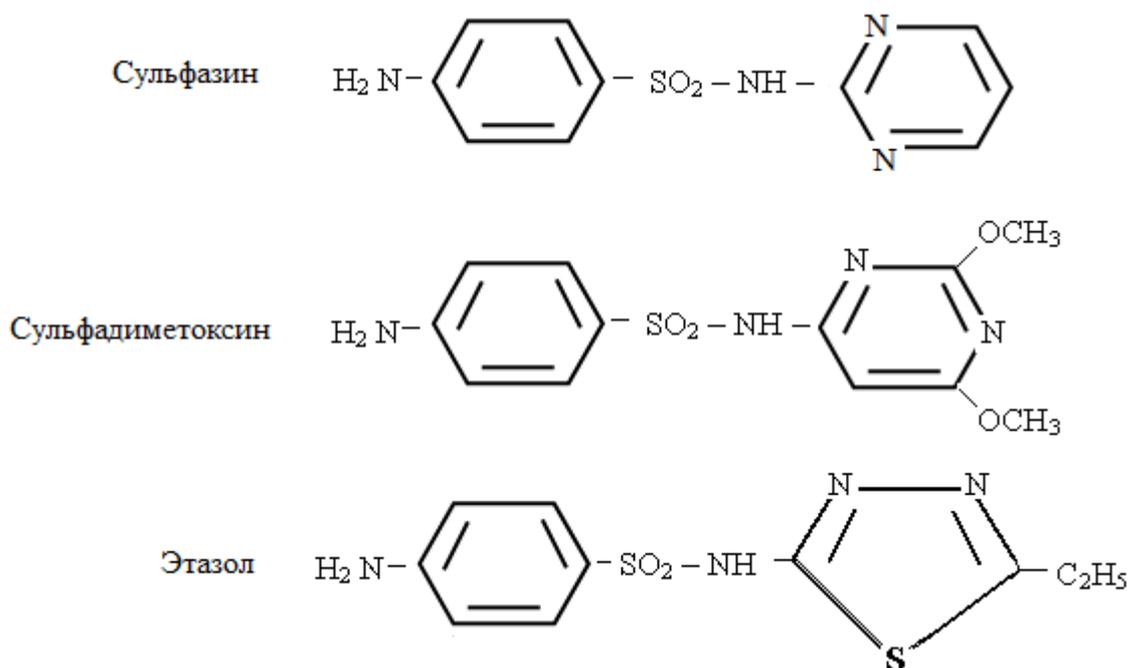


Амид сульфаниловой кислоты (сульфаниламид) широко применяется в медицинской практике под названием стрептоцид. Стрептоцид является родоначальником группы лекарственных веществ, называемых сульфаниламидными препаратами и обладающими антибактериальной активностью. Его антибактериальная активность выявлена в 1935 году.

Все сульфаниламиды проявляют антибактериальную активность и обязательно содержат в пара положении сульфамидную группу $-\text{SO}_2\text{NH}_2$. При замещении сульфамидной группы на другие группы антибактериальная активность теряется. Аминогруппа в пара- положении всегда должна оставаться незамещенной и в бензольное кольцо нельзя вводить другие заместители, так как они снижают антибактериальную активность соединений.

При замещении радикала на пиримидиновые, тиadiaзольные и другие гетероциклы образуются производные, которые широко применяются в медицинской практике.

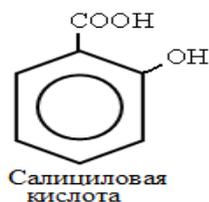
К ним относятся сульфазин, сульфадиметоксин, этазол и др.



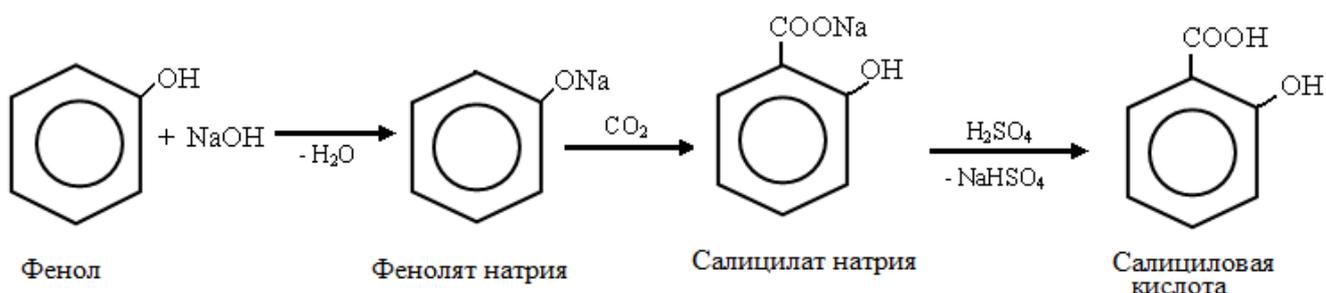
Сульфаниламиды являются антиметаболитами *p*-аминобензойной кислоты, которая участвует в биосинтезе фолиевой кислоты в микроорганизмах. На этом основано его антибактериальное действие. Структура амида сульфаниловой кислоты похожа со структурой *p*-аминобензойной кислоты. При наличии в бактериальной среде сульфаниламидов последние конкурируют с *p*-аминобензойной кислотой. Наличие сульфаниламидной группы останавливает синтез фолиевой кислоты, что приводит к гибели бактерий. Сульфаниламиды блокируют метаболические реакции, существенные для определенных бактерий (стрептококи, пневмококи и др.), но на организм человека не влияют.

Оксибензойная кислота (гидроксибензойная кислота) также являются гетерофункциональными производными бензола и содержат гидроксильную и карбоксильную группы. В зависимости от расположения гидроксильной и карбоксильной группы различают орто-, мета- и пара- изомеры.

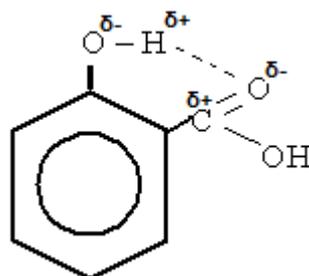
Орто – гидроксibenзойная кислота (1-карбоксил, 2-оксибензол) называется салициловой кислотой.



Салициловую кислоту в промышленности получают из фенола



Салициловая кислота обладает большей кислотностью, чем бензойная кислота, а также мета- и пара- изомеры. Это объясняется стабилизацией аниона за счет образования внутримолекулярной водородной связи:

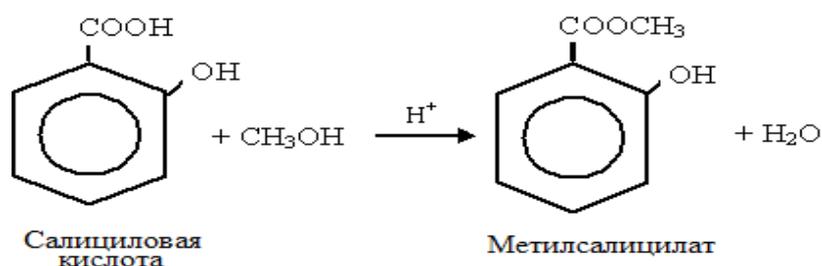


Салициловая кислота относится к группе фенолокислот, и поэтому она проявляет химические свойства, характерные как для карбоновых кислот, так и для спиртов. Как карбоновые кислоты салициловая кислота взаимодействует со спиртами, металлами, оксидами металлов, щелочами, солями. Как спирты она взаимодействует с карбоновыми кислотами, щелочными металлами. Поэтому салициловая кислота образует производные по каждой группе.

Салициловая кислота оказывает антиревматическое, жаропонижающее и антигрибковое действие. Ее нельзя принимать внутрь, так как вызывает раздражение пищеварительного тракта, вследствие этого салициловую кислоту применяют только наружно. В медицине салициловая кислота применяется в виде спиртовых растворов и мазей как антисептическое лекарственное средство. Благодаря антисептическому свойству салициловая кислота применяется при консервировании овощей и других пищевых продуктов.

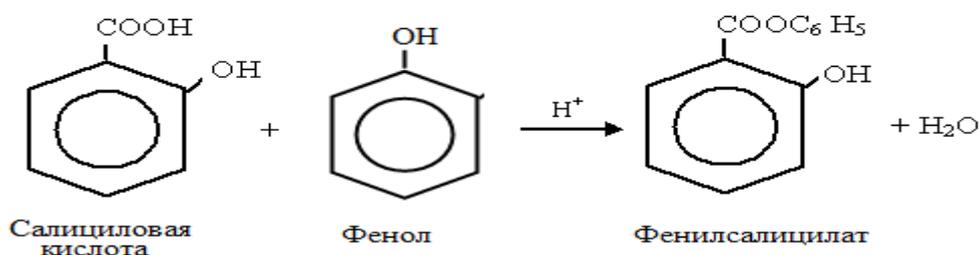
Важное значение в медицинской практике имеют сложные эфиры салициловой кислоты.

При взаимодействии салициловой кислоты с метанолом образуется производное по карбоксильной группе - метиловый эфир салициловой кислоты (метилсалицилат).



Метилсалицилат оказывает раздражающее действие и поэтому используется как противовоспалительное, анальгетическое средство только наружно (в виде мазей).

При взаимодействии салициловой кислоты с фенолом в кислой среде образуется производное по карбоксильной группе - фенолсалицилат (салол).

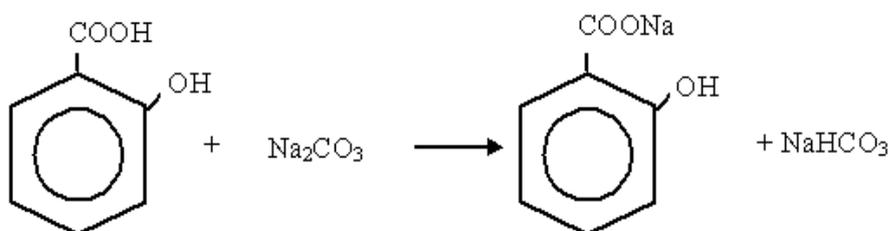


В молекуле фенолсалицилата имеется свободная гидроксильная группа, поэтому ее раствор дает с раствором хлорида железа (III) фиолетовое окрашивание, характерное для фенолов, что используется в качественном анализе.

Салол применяется как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях и примечателен тем, что в кислой среде желудка не гидролизуется. Он распадается только в кишечнике, поэтому его используют также в качестве материала для защитных оболочек некоторых лекарственных препаратов, которые не стабильны в кислой среде желудка.

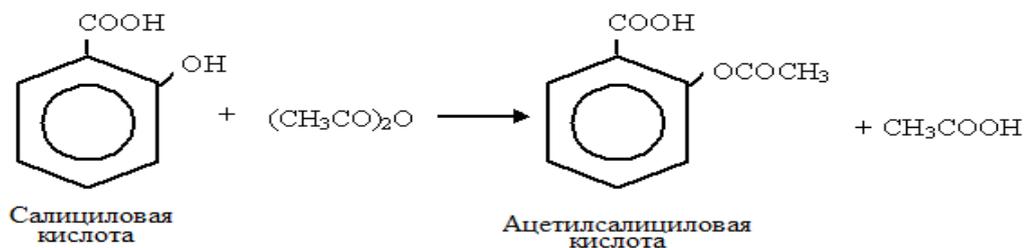
Фенолсалицилат входит в состав многих фармацевтических препаратов

При взаимодействии салициловой кислоты с карбонатом натрия образуется производное по карбоксильной группе - натриевая соль салициловой кислоты (натрий салицилат).



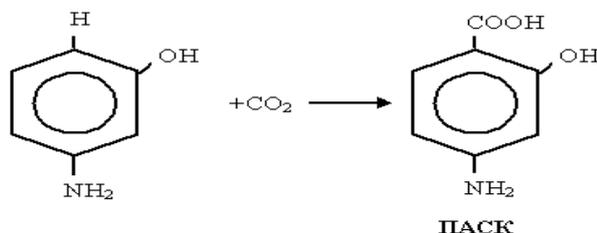
Салицилат натрия применяется в качестве анальгетического, противовоспалительного, жаропонижающего средства. Салицилат натрия не оказывает раздражающее действие и поэтому его применяют внутрь в виде растворов.

При взаимодействии салициловой кислоты с ангидридом уксусной кислоты образуется производное по гидроксильной группе - ацетилсалициловая кислота (аспирин).



Аспирин в медицине применяется при лечении ревматизма, как жаропонижающее и анальгетическое средство. В небольших дозах он применяется как антикоагулянт.

Большое значение в медицине имеет производное салициловой кислоты - пара-аминосалициловая кислота (ПАСК). Его получают взаимодействием мета-аминофенола с диоксидом углерода.



ПАСК широко применяется в медицине как противотуберкулезное средство. Противотуберкулезное действие ПАСК связано с тем, что он является антагонистом пара-аминобензойной кислоты, необходимой для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов.

Тесты

1. Производным, какого соединения является парацетамол?

- А. парааминофенол
Б. пара аминабензойная кислота
В. салициловая кислота
Г. сульфаниловая кислота

2. Какая аминокислота обладает противотуберкулезным действием и применяется в виде натриевой соли ?

- А. п - аминсалициловая кислота
Б. п-аминобензойная кислота
В. о-аминобензойная кислота
Г. аминокислота

3. Укажите аминокислоту являющуюся фактором роста микроорганизмов и участвующую в синтезе фолиевой кислоты

- А. п -аминобензойная кислота Б. о-аминобензойная кислота
В. п - аминосалициловая кислота Г. аминomásляная кислота

4. Какие 2 соединения дают интенсивное окрашивание с хлоридом железа (III)?

- А. салициловая кислота Б. ацетоуксусная кислота
В. пировиноградная кислота Г. кротоновая кислота
Д. карболовая кислота

5. Определите гетерофункциональные соединения ароматического ряда 3 ответа

- А. ацетоуксусная кислота Б. лимонная кислота В. салициловая кислота
Г. пара- аминобензойная кислота Д. ацетилсалициловая кислота

6. Укажите 3 соединения, которые относятся к производным п-аминофенола и являются анальгетиками

- А. новокаин Б. фенетидин В. парацетамол Г. фенацетин

7. Укажите 2 ответа, отражающих медицинское значение п-аминобензойной кислоты

- А. является структурным фрагментом фолиевой кислоты и является фактором роста микроорганизмов
Б. её этиловый эфир является препаратом - анестезин
В. при её избытке микроорганизмы погибают
Г. входит в состав парацетамола

8. Укажите 2 соединения, которые являются производными сульфаниловой кислоты и составляют группу сульфаниламидных препаратов

- А. стрептоцид Б. новокаин В. этазол Г. анестезин

9. Укажите 2 фактора, с которыми связана антибактериальная активность сульфаниламидных препаратов

- А. чем больше заместителей в бензольном кольце, тем выше активность
- Б. активность связана с наличием сульфамидной группы
- В. являются антиметаболитами пара-аминобензойной кислоты
- Г. амино-группа в пара-положении должна быть замещенной

10. Производными каких соединений являются следующие препараты

- 1. $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4\text{NHCOCH}_3$ парацетамол
 - 2. $\text{NH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COOC}_2\text{H}_5$ анестезин
 - 3. $\text{HOOC} - \text{C}_6\text{H}_4 \text{OCOCH}_3$ аспирин
 - 4. $\text{NH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$ стрептоцид
- а. п-аминофенола б. ПАБК в. салициловой кислоты
г. сульфаниловой кислоты
- А. 1а2б3в4г Б. 1г2б3в4а В. 1г2в3б4а Г. 1б2в3а4г Д. 1в2б3а4г

11. Укажите соответствующие формулы нижеследующих производных салициловой кислоты

- 1. ацетилсалициловая кислота
 - 2. фенолсалицилат
 - 3. метилсалицилат
 - 4. натрийсалицилат
- а. $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COONa}$ б. $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COOCH}_3$
в. $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COOC}_6\text{H}_5$ г. $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COOH}$
- А. 1г2в3б4а Б. 1а2б3в4г В. 1в2б3а4г Г. 1б2г3в4а Д. 1б2а3в4г

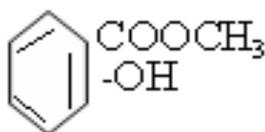
12. Винная кислота содержит

- 1. количество углеродных атомов
 - 2. количество –ОН групп
 - 3. количество карбоксильных групп
 - 4. количество водорода
- а. 2 б. 4 в. 6

А. 1б2а3а4в Б. 1а2б3в4а В. 1в2а3б4а Г. 1б2в3а4б Д. 1а2в3а4б

Ситуационные задачи

1. Напишите реакцию получения п-амида сульфаниловой кислоты (стрептоцид) из анилина.
2. Напишите схему получения фенилсалицилата (салол). Почему салол используется при кишечных заболеваниях?
3. Напишите схемы реакций получения производных п-аминофенола, имеющих лекарственное значение: этилового эфира п-аминофенола (фенетедин), п-ацетаминофенола(парацетамол).
4. Метилсалицилат относится к группе ненаркотических анальгетиков. Получите метилсалицилат, используя реакцию этерификации. Опишите механизм реакции.



Вопросы для усвоения темы

1. Дайте классификацию ароматическим гетерофункциональным соединениям.
2. Какие физико-химические и биологические свойства проявляют аминокислоты
3. Какие физико-химические и биологические, фармакологические свойства проявляют аминоспирты.
4. Какие физико-химические и биологические, фармакологические свойства проявляют производные сульфаниловой кислоты ?
5. Какие физико-химические и биологические свойства проявляют салициловая кислота и ее производные?

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Цель занятия. Расширить круг знаний о строении и химических свойствах циклических соединений, содержащих один или несколько гетероатомов, которые обладают биологической активностью и широко применяются в основе лекарственных препаратов.

Перечень рассматриваемых вопросов

1. Классификация физиологически активных гетероциклических соединений
2. Пятичленные гетероциклические соединения.
3. Строение свойства пиррола, пиразола, имидазола.
4. Шестичленные гетероциклические соединения.
5. Строение и свойства пиридина, пиримидина и барбитуровой кислоты.
6. Бициклический гетероциклы – пурин.
7. Наиболее важные аминопурины – аденин, гуанин.
8. Медико-биологическая роль гетероциклических соединений

Циклические органические соединения, в состав цикла которых, помимо атомов углерода, входят один или несколько атомов других элементов (гетероатомов N, O, S) называются **гетероциклическими соединениями**.

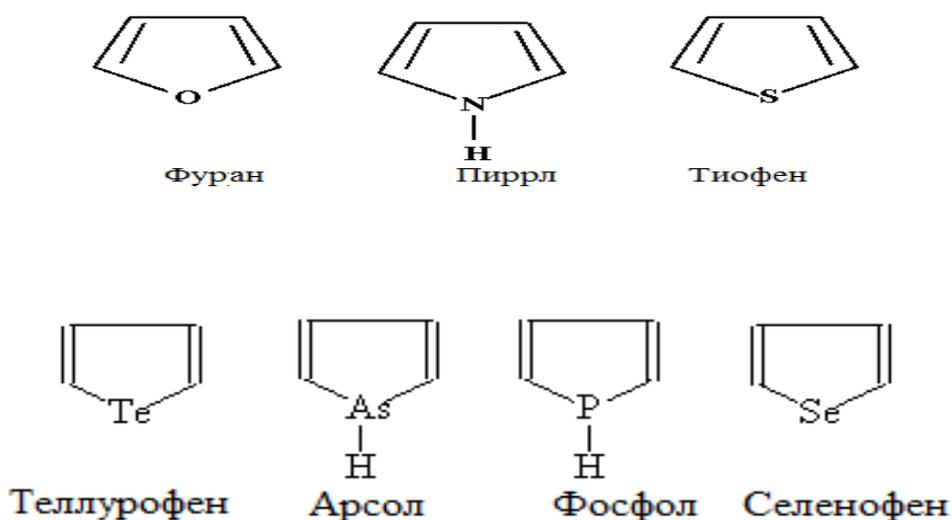
Большинство гетероциклических соединений являются лекарственными препаратами, а также участвуют в процессе метаболизма.

Гетероциклические соединения классифицируют по следующим признакам:

По количеству атомов в цикле различают трех-, четырех-, пяти-, шестичленные гетероциклы. Среди них пяти- и шестичленные гетероциклические соединения нашли широкое применение в медицине.



В зависимости от природы гетероатома различают азот-, кислород-, сера-, теллур-, мышьяк-, фосфор-, селен- содержащие гетероциклические соединения.



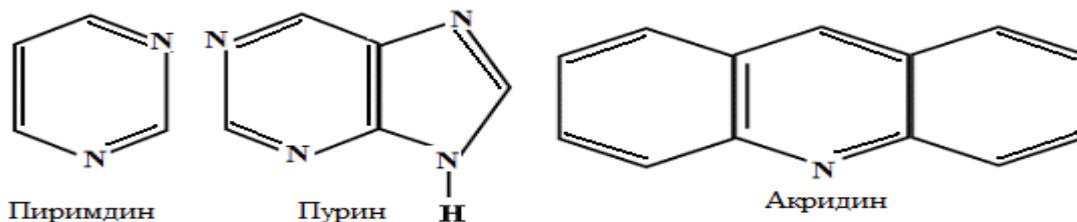
По степени насыщенности гетероциклические соединения могут быть насыщенные, ненасыщенные и ароматические. К насыщенным относятся этиленоксид, этиленимин, тетрагидрофуран.



К ненасыщенным относятся 1,4-диоксен, пирролин, пиразолин.



К ароматическим гетероциклическим соединениям относятся пиридин, пурин, акридин.



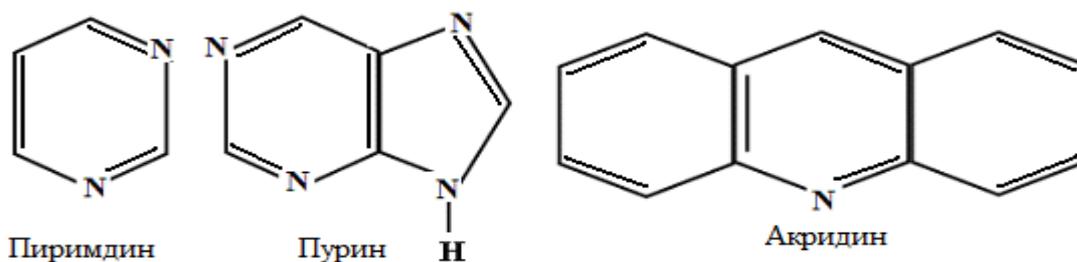
По количеству гетероатомов в цикле различают гетероциклические соединения, содержащие один, два и более гетероатомов.



Гетероциклические соединения, содержащие два и более разных гетероатома.



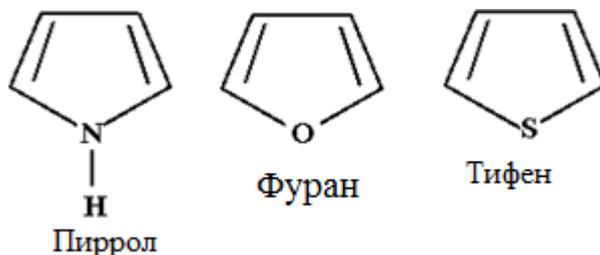
По количеству циклов различают моноциклические(пиридин), бициклические(пурин), трициклические(акридин) и т.д.(конденсированные) гетероциклические соединения.



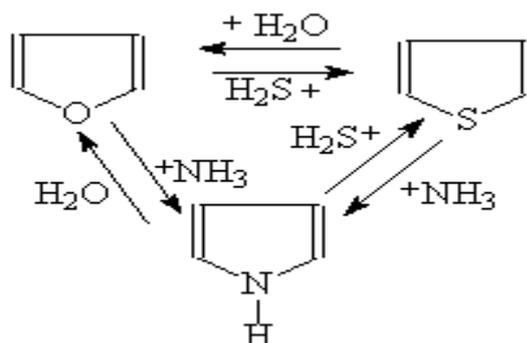
Биологическая активность гетероциклических соединений определяется природой гетероатома, взаимным влиянием атомов в молекуле и т.д.

В медицине, фармацевтике широко распространены пяти- и шестичленные азотсодержащие гетероциклические соединения.

Примером пятичленных гетероциклических соединений, содержащих один гетероатом являются пиррол, фуран, тиофен.



Эти гетероциклы генетически связаны между собой. Переходы между гетероциклами осуществляются при температуре около 400°C в присутствии катализатора оксида алюминия (Ю.К.Юрьев).

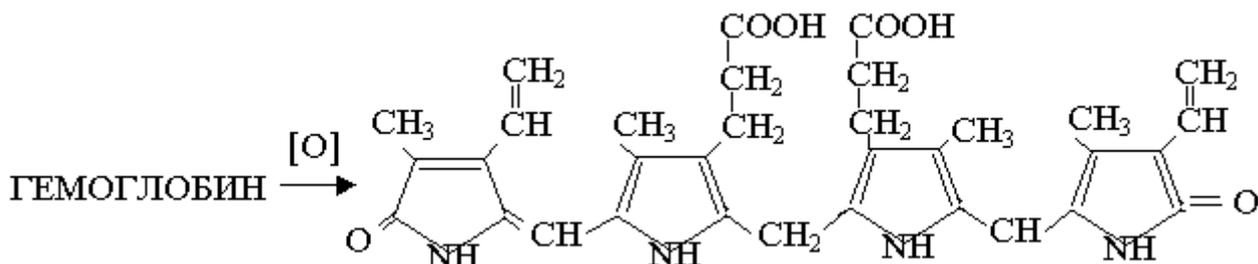


Среди пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом наиболее важное значение имеет **пиррол**.

Эмперическая формула пиррола $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$. В молекуле пиррола все атомы углерода и атом азота находятся в sp^2 -гибридном состоянии, причем на р-орбитали атома азота имеется неподеленная пара электронов. 10 сигма-связей находятся в одной плоскости. За счет бокового перекрывания оставшихся р-электронных облаков образуется единое 6 π -электронное облако с максимальной электронной плотностью над и под плоскостью сигма-связей, как в молекуле бензола. Таким образом, строение молекулы пиррола соответствует требованиям ароматичности. Однако, в молекуле

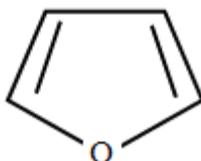
железа называют гемами. Комплекс порфирина с ионом трехвалентного кобальта близок к структуре витамина В₁₂.

При биологическом окислении гемоглобина и других гемсодержащих белков образуются окрашенные вещества, которые содержат линейную тетрапиррольную систему, называемую билирубиноидами. Их представитель – билирубин – имеет оранжевую окраску.



Билирубин и билирубиноиды являются пигментами желчи, часть которой выделяется с мочой, придавая ей характерный желтый цвет. При желтухе, гемсодержащие белки разрушаются и в крови постепенно накапливаются пигменты желчи, что приводит к пожелтению.

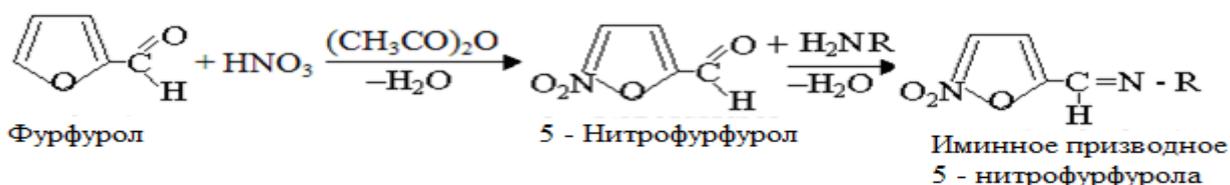
Фуран – пятичленное гетероциклическое соединение, содержащее один гетероатом -кислород.



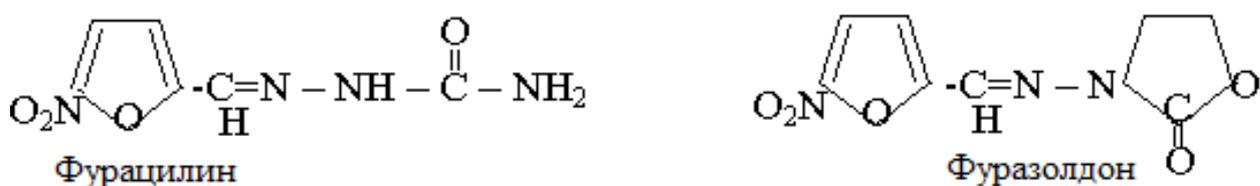
Фуран как и пиррол ацидофобен, с кислотами не взаимодействует. Обработка фурана минеральными кислотами приводит к образованию темной густой смолы.

Важное значение имеет его производное фурфурол (фуран-2-карбальдегид). Фурфурол по химическим свойствам напоминает бензальдегид. Из фурфурола получают 5-нитронитропроизводное фуранового ряда, который обладает сильными бактерицидными свойствами. Для этого фурфурол нитруют азотной кислотой в присутствии уксусного

ангидрида, а затем с помощью NH₂- содержащих реагентов синтезируют соответствующие иминопроизводные (Основания Шиффа).

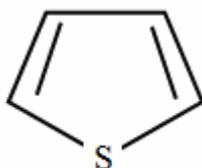


По такому же механизму получают лекарственные средства фурацилин и фуразолидон.



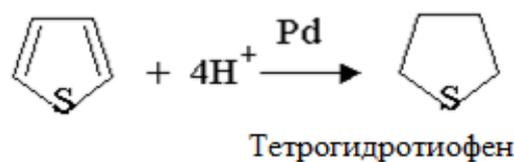
Фурацилин и фуразолидон широко используются в медицине при лечении гнойно-воспалительных процессов, вызываемых микроорганизмами (дизинтерия, брюшной тиф и т.д.).

Тиофен – пятичленный гетероцикл, содержащий один гетероатом серу.

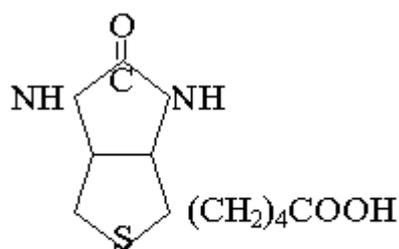


Тиофен из рассматриваемых пятичленных гетероциклических соединений менее ацидофобен, более стоек к действию минеральных кислот. Тиофен сульфuriруется непосредственно серной кислотой и образует тиофен-2-сульфокислоту, нитруется и образует 2-нитротиофен. Ароматические свойства более выражены по сравнению с пирролом и фураном.

При восстановлении тиофена в присутствии палладиевого катализатора образуется тетрагидротиофен.



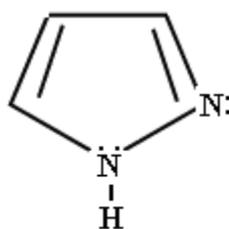
Тетрогидротиофен входит в состав биотина (витамин Н), который принимает участие в метаболизме белков и жиров в организме. Отсутствие биотина в пище нарушает обмен белков и жиров в организме и приводит к кожным заболеваниям.



**Д(+)
Биотин**

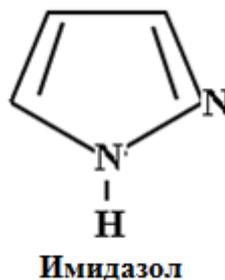
Производные тиофена входят в состав ихтиоловой мази, которая оказывает противовоспалительное, антисептическое и местное обезболивающее действие.

Пиразол – пятичленное гетероциклическое соединение, содержащее два гетероатома в 1-м и 2-м атоме азота. Один атом азота аналогичен атому азота в пирроле и проявляет слабокислотные свойства. Другой атом азота похож на пиридиновый азот и проявляет слабоосновные свойства. Пиразол проявляет амфотерные свойства.



Атомы азота в молекуле пиразола расположены рядом. Пиразол образует ассоциаты. Наиболее важным производным имидазола является пиразолон-5. Пиразолон-5 находится в двух таутомерных формах:

Имидазол – пятичленное гетероциклическое соединение, содержащее два гетероатома азота в 1-м и 3-м положениях кольца.

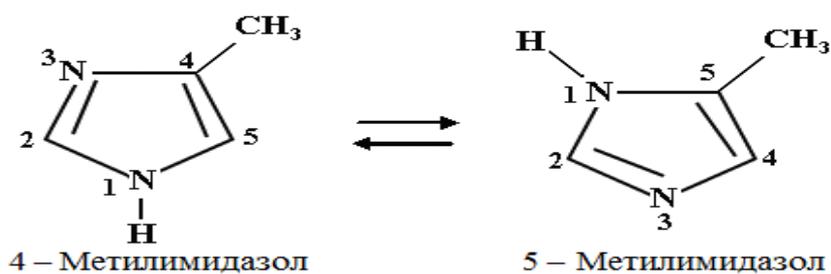


Имидазол проявляет амфотерные свойства. Он образует соли с сильными кислотами и щелочными металлами.

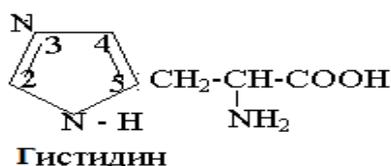
Вследствие наличие в молекуле имидазола N–H-кислотной группы и основного атома азота – N = между молекулами имидазола образуется межмолекулярная водородная связь.



В молекуле имидазола осуществляется быстрый межмолекулярный водородный обмен, который приводит к прототропной таутомерии.

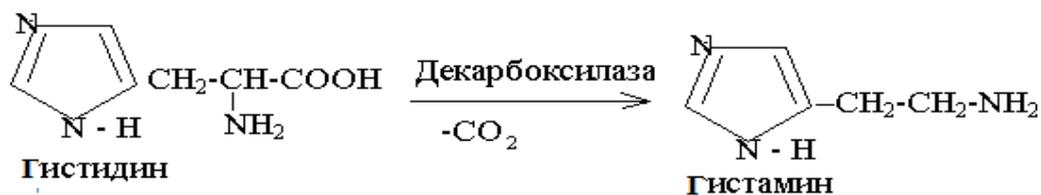


Производное имидазола – гистидин (α -амино- β -(4(5) –имидазолил пропионовая кислота) входит в состав многих белков, в том числе и глобина.



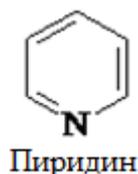
В молекуле гемоглобина за счет пиридинового атома азота имидазольного фрагмента гистидина белок глобин связывается с атомом железа гема.

При декарбосилировании гистидина образуется биогенный амин – гистамин.

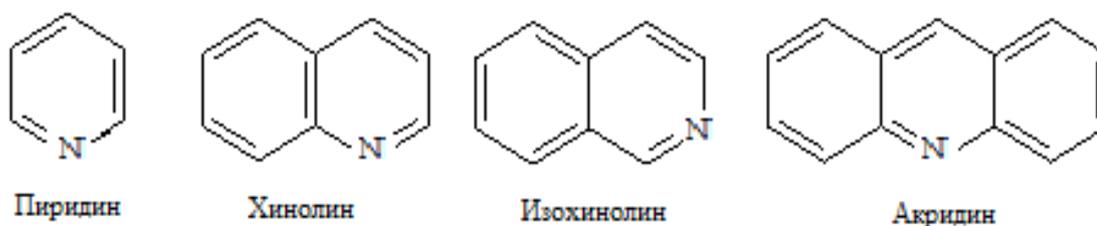


Гистамин обладает широким спектром биологического действия и, в частности, имеет отношение к аллергическим реакциям.

Пиридин – шестичленное гетероциклическое соединение, содержащее один гетероатом азот.



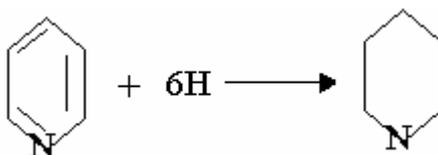
Наиболее важное значение имеют шестичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом азота – пиридин, хинолин, изохинолин, акридин.



В молекуле пиридина sp^2 -гибридизированный атом азота проявляет электроноакцепторный характер. Атом азота (3,0) более электроотрицателен, чем атом углерода(2,4). Поэтому электронная плотность кольца смещена в сторону азота, и пиридин по сравнению с бензолом оказывается

электронодефицитным. Вследствие этого пиридин труднее вступает в реакции электрофильного замещения, труднее окисляется и легче вступает в реакции гидрирования.

При гидрировании пиридина образуется гексагидропиридин - пиперидин.

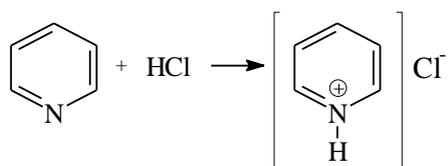


Пиридин

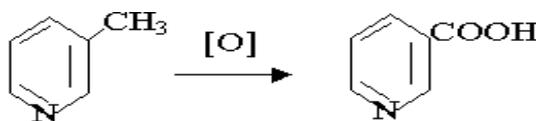
Пиперидин

Пиперидиновое кольцо входит в состав эффективного анестетика – промедола.

В молекуле пиридина неподеленная пара электронов атома азота не принимает участие в образовании π - электронного секстета и следовательно, ответственна за проявление его основных свойств. Водные растворы пиридина окрашивают лакмус в синий цвет. При взаимодействии пиридина с минеральными кислотами образуются кристаллические пиридиновые соли.



Пиридин окисляется труднее чем бензол. Однако его гомолог β -метилпиридин окисляется легко и образует β -пиридин карбоновую кислоту.



β -Метилпиридин

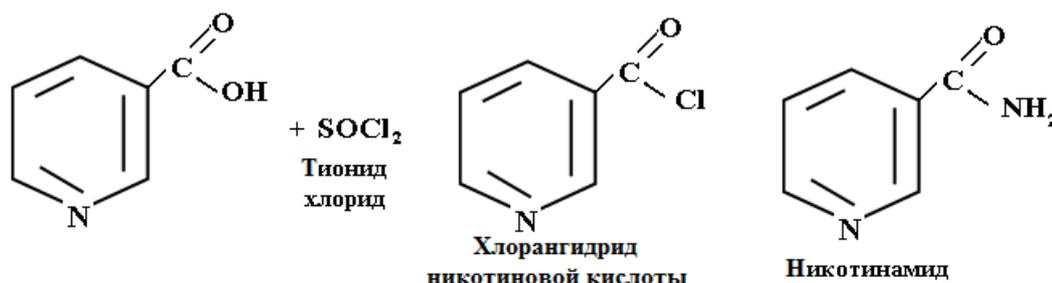
β -Пиридин карбон кислота

(β пиколин)

(никотин кислота (витамин PP))

Важным производным пиридина является **никотиновая кислота и никотинамид**. Они известны, как две формы витамина РР и входят в состав многих ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах организма. Недостаток витамина РР приводит к заболеванию пеллагра.

Амид никотиновой кислоты – никотинамид (витамин РР) получают по следующей реакции.



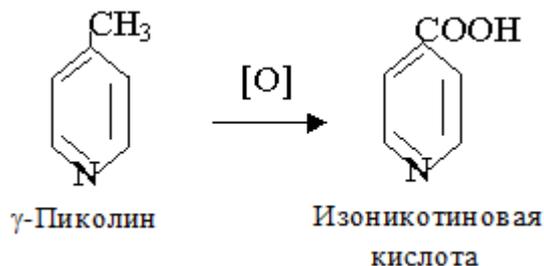
Диэтиловый эфир никотиновой кислоты – кордиамин – эффективный стимулятор нервной системы.



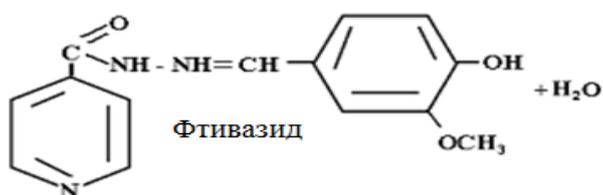
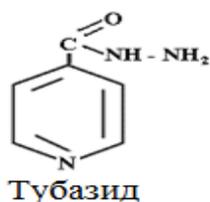
Амид никотиновой кислоты

Кордиамин (диэтиловый эфир никотиновой кислоты)

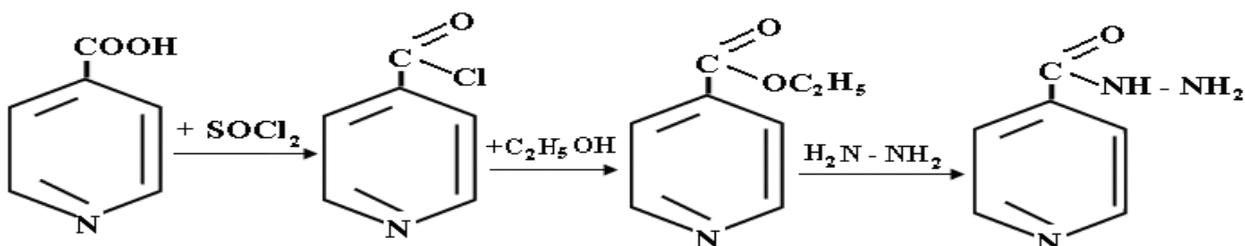
При окислении γ -метил пиридина (γ -пиколин) образуется изоникотиновая кислота.



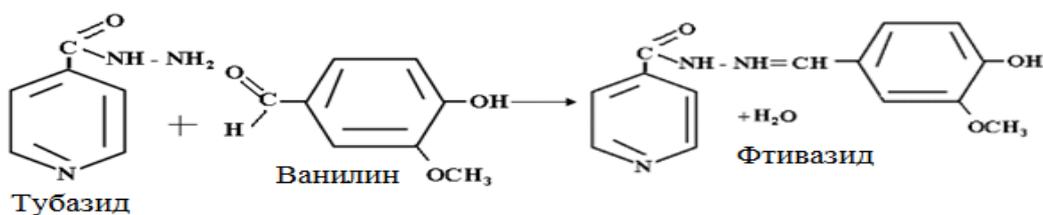
Из изоникотиновой кислоты синтезируют противотуберкулезные препараты тубазид и фтивазид.



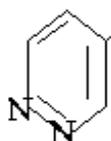
Тубазид (гидразид изоникотиновой кислоты) образуется при последовательной обработке изоникотиновой кислоты тинилхлоридом, этанолом и затем гидразином. Тубазид является токсичным соединением. Для снижения токсичности его обрабатывают ароматическим альдегидом ванилином, в результате чего образуется соответствующий гидразон – фтивазид.



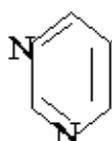
При взаимодействии фтивазид с альдегидом(ванилин) образуется фтивазид.



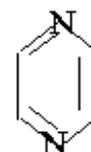
Пиримидин является шестичленным гетероциклическим соединением с двумя гетероатомами азота. В эту группу входят три изомера, называемые диазинами.



1,2 Диазин (пиридазин)



1,3 Диазин (пиримидин)

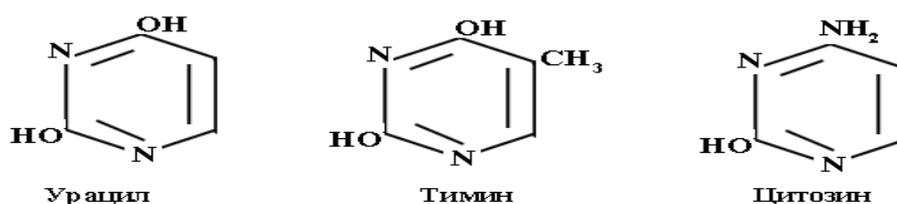


1,4 Диазин (пиразин)

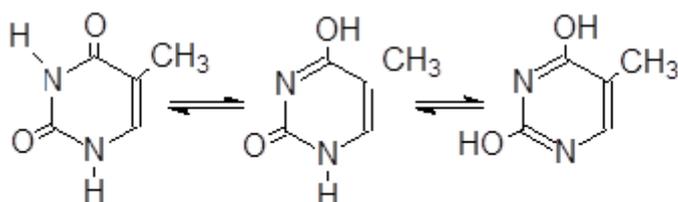
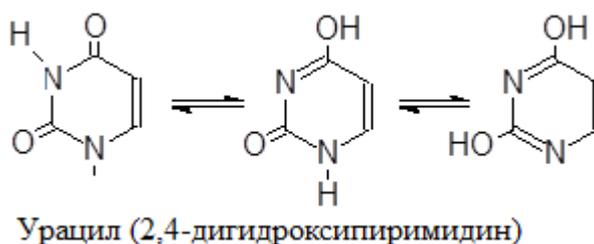
Введение в молекулу пиридина второго атома азота понижает активность гетероциклического ядра в реакциях нуклеофильного замещения. Основность пиридина также снижается по сравнению с пиридином.

Пиримидиновое ядро составляет основу алкалоидов и сульфаниламидных препаратов.

Из производных пиримидина особо важное значение имеют гидрокси- и аминопроизводные – урацил, тимин, цитозин. Они являются компонентами нуклеиновых кислот и называются нуклеиновыми основаниями.

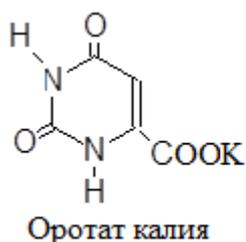


Для урацила, тимина, цитозина характерна лактам-лактимная таутомерия.



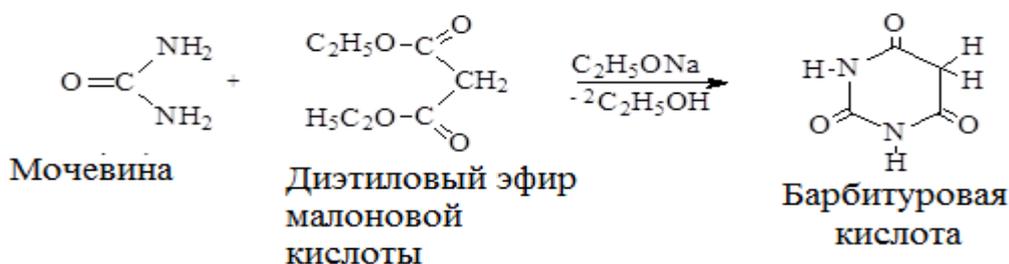
Обычно в равновесии преобладает лактамная форма.

Гидрокси-, amino- и тиопроизводные пириимидина широко применяются в медицине в качестве лекарственных препаратов. Калиевая соль урацил -6- карбоновой кислоты (оротовой кислоты) – оротат калия – стимулятор обменных процессов. Метилтиоурацил применяется при лечении заболеваний, связанных с нарушением функции щитовидной железы.



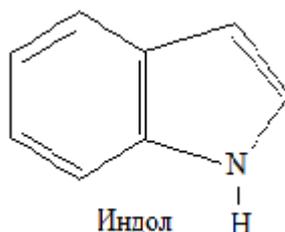
Гидрокси- производные пириимидина 2,4,6-тригидроксипириимидин – барбитуровая кислота и ее производные 5,5 - дизамещенные производные барбитуровой кислоты – барбитураты оказывают снотворное и противосудорожное действие.

Барбитуровую кислоту получают при взаимодействии диэтилового эфира малоновой кислоты в присутствии этоксида натрия с мочевиной.



5,5-дизамещенные производные барбитуровой кислоты называют барбитуратами. Они оказывают снотворное и противосудорожное действие. Например, 5,5-диэтилбарбитуровая кислота, барбитал (веронал), ее натриевая соль –барбитал натрий (мединал), 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота, фенобарбитал (люминал) широко применяются в медицине.

И н д о л - конденсированное гетероциклическое соединение, состоит из бензольного и пиррольного ядра, содержит один гетероатом азот (N).



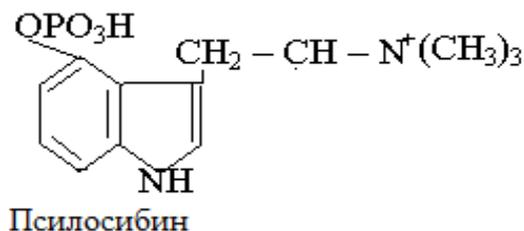
Индол ароматичен. Его обобществленная π - система содержит 10 π - электронов ($4n+2=10$) $n=2$. Химические свойства индола схожи с химическими свойствами пиррола (ацидофобность). Основные свойства выражены очень слабо. В химических реакциях ведет себя как слабая NH – кислота. Легко окисляется кислородом воздуха. Индол легко вступает в реакции электрофильного замещения, причем наиболее реакционноспособным является β – углеродный атом пиррольного ядра.

Индол входит в состав незаменимой аминокислоты – триптофан. Триптофан входит в состав полипептидов растительных и животных организмов. Важным направлением в метаболизме триптофана является гидроксирование под действием фермента гидроксилаза. В результате образуется 5-гидрокситриптофан, который далее подвергается декарбоксилированию с образованием 5-гидрокситриптамина (сератонин).



Сератонин является одним из нейромедиаторов головного мозга. Нарушение его обмена приводит к шизофрении.

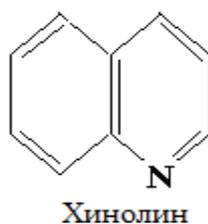
Родственное серотонину вещество псилоцибин находится в грибах. Оно вызывает зрительные галлюцинации.



Синтетическое средство индопан оказывает антидепрессивное и психоактивирующее действие.

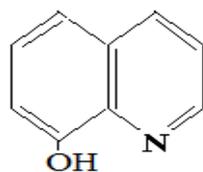


Х и н о л и н - конденсированное гетероциклическое соединение, состоит из бензольного и пиримидинового ядра, содержит один гетероатом азот (N). Хинолин по свойствам подобен пиридину, обладает основностью.



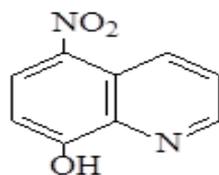
Хинолин легко окисляется и образует тетрагидрохинолин. При окислении хинолина разрушается бензольное кольцо и образуется 2,3-пиридинкарбоновая (хинолиновая) кислота. Ядро хинолина входит в состав некоторых алкалоидов.

К лекарственным препаратам, содержащим хинолин относится 8-гидроксихинолин(оксин). Его сульфопроизводные применяются как антисептическое средство.



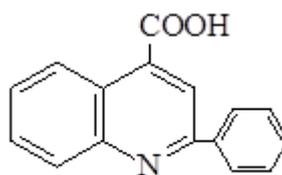
8-гидроксихинолин
(оксин)

Продукт нитрования 8-оксихинолина 5-НОК (8-гидрокси-5-нитрохинолин) обладает бактерицидным действием.



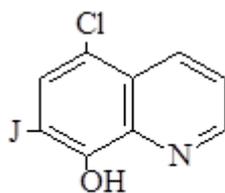
5 - НОК

Производное хинолина атофан (2-фенил 4-хинолин карбоновая кислота) применяется в медицине при лечении подагры и ревматизма.



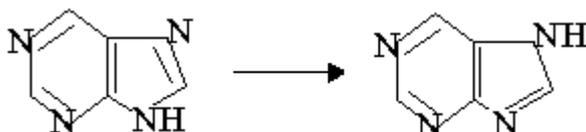
Атофан - синхофен

Галогенпроизводное 8-оксихинолина интеросептол (8-гидрокси-7-йод-5-хлорхинолин) оказывает сильное действие на микроорганизмы, вызывающие кишечные инфекции.



Интеросептол

П у р и н – бициклическое гетероциклическое соединение, содержит четыре гетероатома азота. Молекула пурина состоит из пиримидина и имидазола.

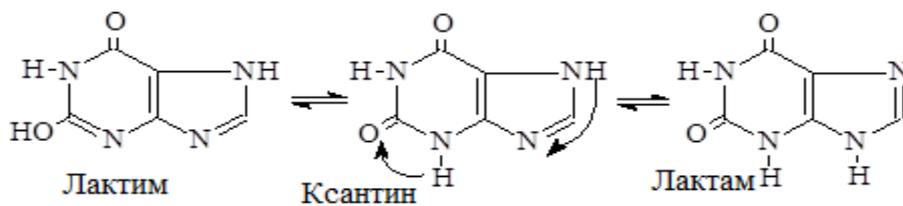


Пурин ароматичен. Он включает 8 π -электронов двойных связей и неподеленную пару электронов атома азота в положении 9 ($4n+2$ где $n=2$). Пурин проявляет амфотерные свойства и образует соли с сильными кислотами и щелочными металлами.

Важное значение имеют гидроксипурины (6-гидроксипурин или гипоксантин, 2,6-дигидроксипурин или ксантин и 2,4,6-тригидроксипурин или мочева кислота), которые принимают участие в метаболизме нуклеиновых кислот.



Гидроксипуринам характерна лактам-лактим таутомерия. Например, ксантин находится в следующей лактам – лактимной таутомерной форме.



Лактам-лактимная таутомерия

В медицине важное значение имеют метилированные ксантины: теofilлин, теобромин и кофеин.

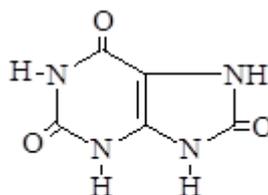


Теofilлин-содержится в листьях чая обладает мочегонным действием.

Теобромин-содержится в какао. Возбуждает центральную нервную систему.

Кофеин- содержится в составе кофе и листьях чая. Он возбуждает центральную нервную систему и улучшает трудоспособность.

Мочевая кислота является конечным продуктом пуриновых соединений в организме. В сутки вместе с мочой выделяется 0,5-1г.

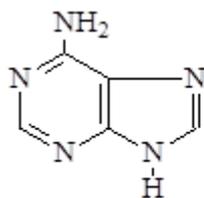


Мочевая
кислота

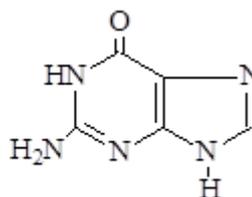
Мочевая кислота плохо растворима в воде. Соли мочевой кислоты называются уратами. При подагре, при нарушении функции почек они откладываются в суставах, а также в виде почечных камней.

Аминопурины – аденин, гуанин являются обязательными компонентами нуклеиновых кислот и называются нуклеиновыми основаниями.

Гуанин находится в лактам (оксо) и лактимной (гидрокси) форме. Чаще преобладает лактамная (оксо) форма.



Аденин



Гуанин

При взаимодействии аденина с азотистой кислотой образуется гипоксантин, гуанина с азотной кислотой –ксантин.

8. Расположите азотистые основания в порядке возрастания числа атомов кислорода в их молекуле

1. пурин 2. гипоксантин 3. ксантин 4. мочевая кислота
А. 1,2,3,4 Б. 3,1,4,2 В. 2,1,4,3 Г. 3,4,2,1

9. Классифицируйте гетероциклические соединения

1. пиррол 2. пиразол 3. пиридин 4. пиримидин
а. пятичленное гетероциклическое соединение с 2 гетероатомом
б. пятичленное гетероциклическое соединение с 1 гетероатомами
в. шестичленное гетероциклическое соединение с 1 гетероатомом
г. шестичленное гетероциклическое соединение с 2 гетероатомами
А. 1б2а3в4г Б. 1г2б3в4а В. 1в2б3а4г Г. 1а2б3в4г Д. 1г2в3б4а

10. Укажите соответствующее применение лекарственных препаратов

1. фурациллин 2. антипирин 3. 5-НОК 4. фенобарбитал
а. при гнойно-воспалительных процессах является бактерицидным средством
б. жаропонижающее обезболивающее средство
в. антибактериальный препарат при кишечных заболеваниях
г. успокоительное снотворное средство
А. 1а2б3в4г Б. 1г2б3в4а В. 1б2а3в4г Г. 1в2б3а4г Д. 1г2в3б4а

11. Укажите соответствующие названия данных гетероциклических соединений

1. трехчленные 2. шестичленные с одним гетероатомом
3. пятичленные 4. шестичленные с двумя гетероатомами
а. эпоксид б. пиримидин в. пиррол г. фуран д. пиридин

БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ α - АМИНОКИСЛОТЫ

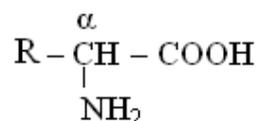
Цель занятия: Изучение строения, химического превращения аминокислот, значение аминокислот в обмене веществ в организме.

Перечень рассматриваемых вопросов

1. α -аминокислоты и их классификация
2. Стереоизомерия
3. Кислотно-основные свойства
4. Химические свойства α -аминокислот
5. Качественные реакции.
6. Биологически важные химические реакции.
7. Медико-биологическое значение α -аминокислот.

В живом организме одновременно протекают различные процессы. Особенность этих процессов зависит от прямых и косвенных факторов, т.е. от природы участвующих веществ и от потребности организма в полученном продукте, а также от среды и других факторов.

Гетерофункциональные соединения, содержащие аминогруппу и карбоксильную группу, называют аминокислотами. α -Аминокислоты в своем составе одновременно содержат кислотную группу (-COOH) и основную группу (-NH₂) находящиеся у одного и того же атома углерода.



Названия α -аминокислот строятся по заместительной номенклатуре, но обычно используют тривиальные названия аминокислот. Например, название CH₃ - CH (NH₂) - COOH по заместительной

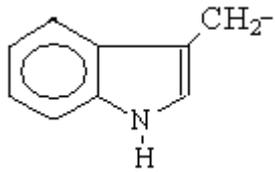
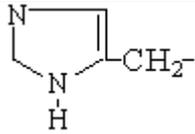
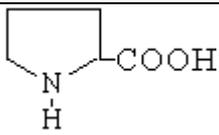
номенклатуре 2-аминопропановая (α -аминопропановая) кислота, тривиальное название α -аланин.

Общее количество встречающихся в природе аминокислот достигает 70. среди них выделяется группа 20 наиболее важных α -аминокислот, постоянно встречающихся во всех белках. В таблице 6 приведены наиболее важные α -аминокислоты.

Таблица 6

Важнейшие α -аминокислоты

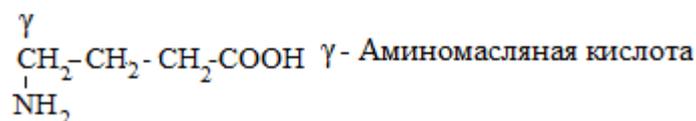
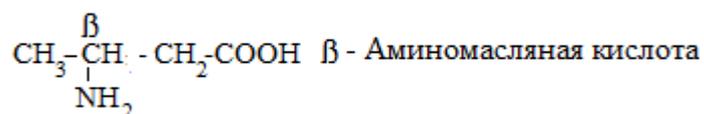
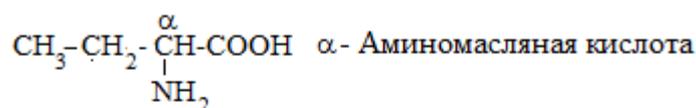
	Строение R	Название	Сокращенное название аминокислотного остатка
1.	H -	Глицин	Gly
2.	CH ₃ -	Аланин	Ala
3.	(CH ₃) ₂	Валин*	Val
4.	(CH ₃) ₂ CH- CH ₂	Лейцин*	Leu
5.	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)	Изолейцин*	Ile
6.	OH-CH ₂ -	Серин	Ser
7.	CH ₃ CH ₂ (OH) -	Треонин*	Thr
8.	HOOC- CH ₂ -	Аспарагин	Asn
9.	HOOC- CH ₂ - CH ₂ -	Глутаминовая кислота	Glu
10.	NH ₂ OC- CH ₂ -	Аспарагин	Asn
11.	NH ₂ OC- CH ₂ - CH ₂ -	Глутамин	Gln
12.	NH ₂ - (CH ₂) ₃ - CH ₂ -	Лизин*	Liz
13.	NH ₂ - C(=NH)- NH -(CH ₂) ₂ - CH ₂ -	Аргинин	Arg

14.	HS - CH ₂ -	Цистеин	Sis
15.	CH ₃ - S - CH ₂ - CH ₂ -	Метионин*	Met
16.	C ₆ H ₅ - CH ₂ -	Фенилаланин*	Fen
17.	ОН - C ₆ H ₅ - CH ₂ -	Тирозин	Tir
18.		Триптофан*	Tri
19.		Гистидин	Gis
20.		Пролин	Pro

α -Аминокислоты классифицируют по следующим признакам:

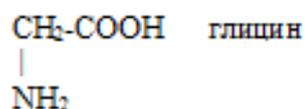
В зависимости от расположения $-\text{NH}_2$ группы относительно $-\text{COOH}$ группы.

Различают α -, β -, γ - и т.д. аминокислоты:

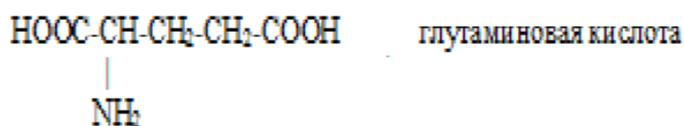


В зависимости от количества $-\text{NH}_2$ и $-\text{COOH}$ групп в молекуле различают:

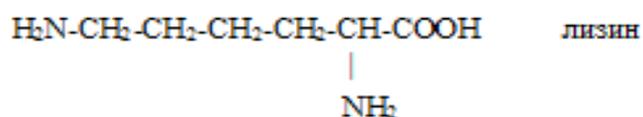
Моноаминомонокарбоновые кислоты (нейтральные аминокислоты):



Моноаминодикарбоновые кислоты (кислые):

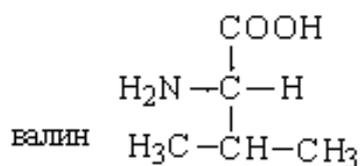


Диаминомонокарбоновые кислоты (основные):

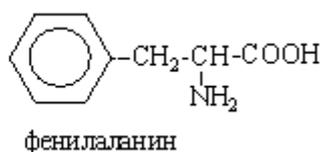
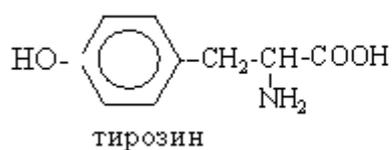


В зависимости от природы радикала R α-аминокислоты делятся на алифатические, ароматические и гетероциклические.

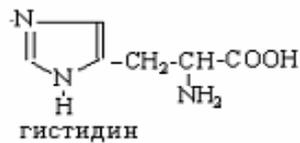
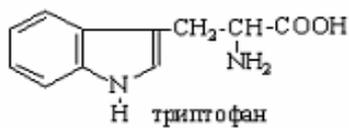
Алифатические аминокислоты составляют наиболее многочисленную группу.



Ароматические аминокислоты:

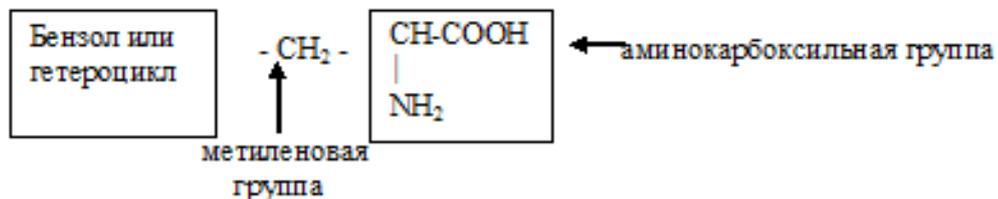


Гетероциклические аминокислоты:



В алифатическом радикале могут содержаться дополнительные функциональные группы, например гидроксильная (серин, треонин), карбоксильная (аспарагиновая, глутаминовая кислоты), тиольная (цистеин), амидная (аспарагин, глутамин) группы.

Ароматические и гетероциклические α -аминокислоты имеют общее строение. Углеродный атом, содержащий аминокарбоксильную группу, различает одна $-\text{CH}_2-$ группа.



Разделяющее метиленовое звено играет важную роль при формировании пространственной структуры белковой макромолекулы, имеющей в составе ароматические или гетероциклические α -аминокислоты.

По способности синтезироваться в организме α -аминокислоты классифицируются на заменимые α -аминокислоты - синтезируемый организмом и удовлетворяющий потребность организма:

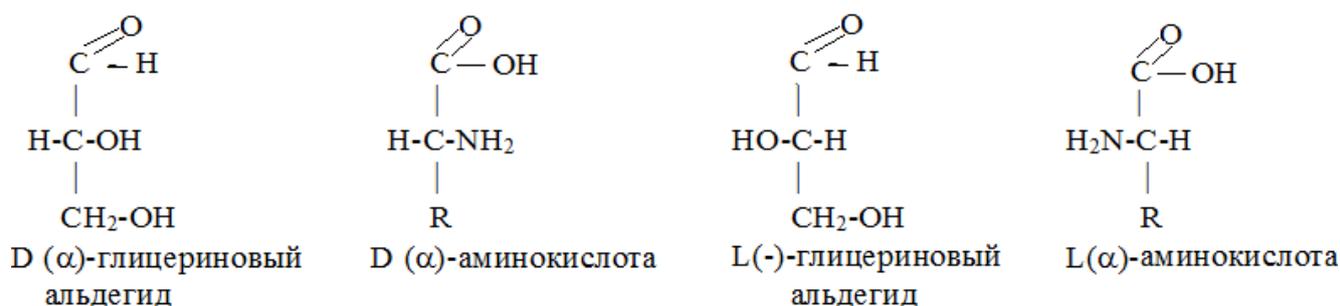
Для большинства животных и человека **заменимыми аминокислотами** являются: глицин, аланин, пролин, серин, цистеин, аспартат, аспарагин, глутамат, глутамин, тирозин.

Незаменимые аминокислоты – не синтезируются организмом, но поступают с пищей и удовлетворяют потребность организма.

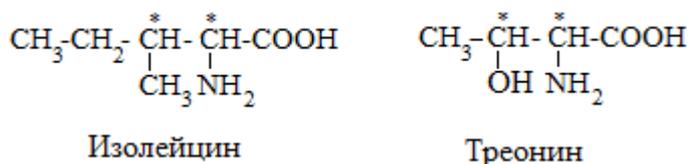
Для большинства животных и человека **незаменимыми аминокислотами** являются: валин, изолейцин, лейцин, треонин, метионин, лизин, фенилаланин, триптофан, аргинин, гистидин.

Стериоизомерия α -аминокислот взаимосвязано не только с физическими и химическими свойствами веществ, но и с проявляемой ими биологической активностью. Все входящие в состав живых организмов α -аминокислоты, кроме глицина, содержат асимметричный атом углерода и обладают оптической активностью. Почти все встречающиеся в природе α -аминокислоты имеют L-форму, и лишь L-аминокислоты включаются в состав белков, синтезируемых на рибосомах.

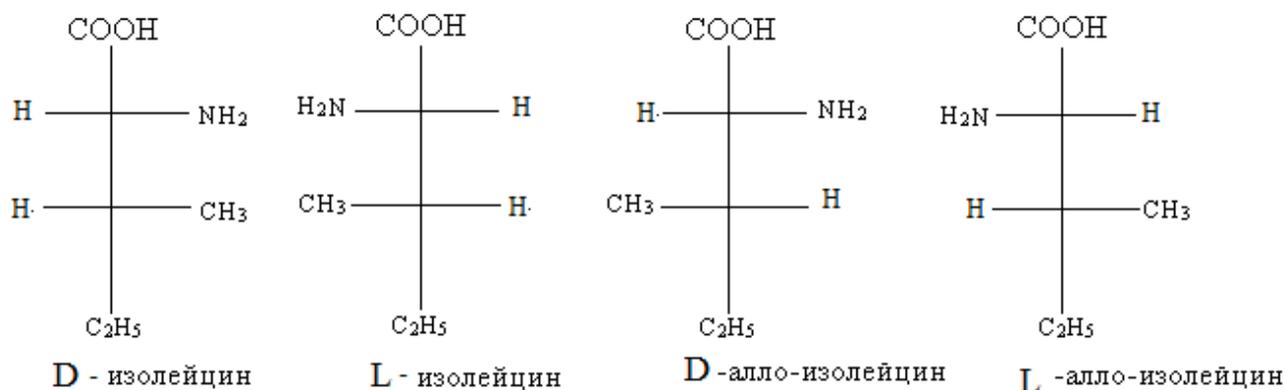
Относительная конфигурация α -аминокислот определяется по конфигурационному стандарту – глицериновому альдегиду. Расположение в проекционной формуле Фишера аминогруппы слева (как OH группы в L-глицериновом альдегиде) соответствует L-конфигурации, справа – D-конфигурации хирального атома углерода:



Некоторые аминокислоты имеют 2 хиральных центра. Например изолейцин, треонин.



Они образуют 2 рацемата, поэтому могут образовать 2 пары энантиомеров (4 изомера) подсчитанные по формуле $N=2^n$. Из четырех стереоизомеров для построения белков организма человека используется только один.



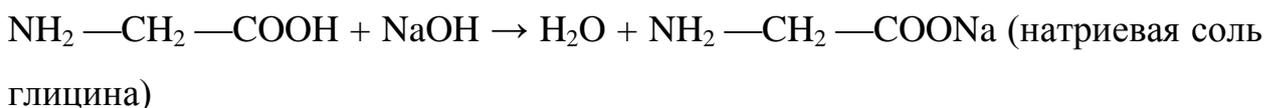
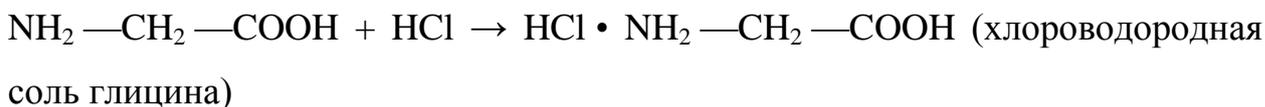
При построении белков организма человека участвуют только аминокислоты L-ряда. С этим непосредственно связана стереоспецифичность действия ферментов. Ферменты, участвующие в метаболизме α-аминокислот состоят из остатков L-α-аминокислот. Это является подтверждением стереоселективности субстрат и ферментного взаимодействия.

Аминокислоты D-ряда в организме не встречаются. С развитием следового аминокислотного анализа D-аминокислоты были обнаружены сначала в составе клеточных стенок некоторых бактерий (1966), а затем и в тканях высших организмов. Например: остаток D - глутаминовой кислоты входит в состав белка бактерии, вызывающей сибирскую язву. Если эта бактерия попадет в организм, то вызывает опасную инфекционную болезнь «сибирскую язву». Болезнь протекает очень тяжело. Причиной является то, что организм не может синтезировать ферменты, которые расщепляют аминокислоты D-ряда в составе белков. D-аспартат и D-метионин предположительно являются нейромедиаторами у млекопитающих.

В состав некоторых пептидов входят D-аминокислоты, образующиеся при постраницационной модификации. Например, D-метионин и D-аланин входят в состав опиоидных гептапептидов кожи южноамериканских амфибий филломедуз (дерморфина, дермэнкефалина и делторфинов). Наличие D-аминокислот определяет высокую биологическую активность этих пептидов как анальгетиков.

α -аминокислоты, относящиеся к разным стереохимическим рядам, различаются по вкусу. Например, D – глутаминовая кислота безвкусна, а L-глутаминовая кислота имеет вкус мяса. Сладкий вкус имеют, как правило, изомеры D – ряда: Валин, лейцин, треонин, метионин, аспарагиновая кислота, гистидин, триптофан и др. их энантиомеры либо безвкусны, либо обладают горьким вкусом. В этом плане α -аминокислоты привлекают внимание как возможные заменители сладких веществ углеводной природы в связи с проблемой диабета.

Аминокислоты являются амфотерными соединениями. Они могут проявлять как кислотные свойства, обусловленные наличием в их молекулах карбоксильной группы —COOH, так и основные свойства, обусловленные аминогруппой —NH₂. Аминокислоты взаимодействуют с кислотами и щелочами:

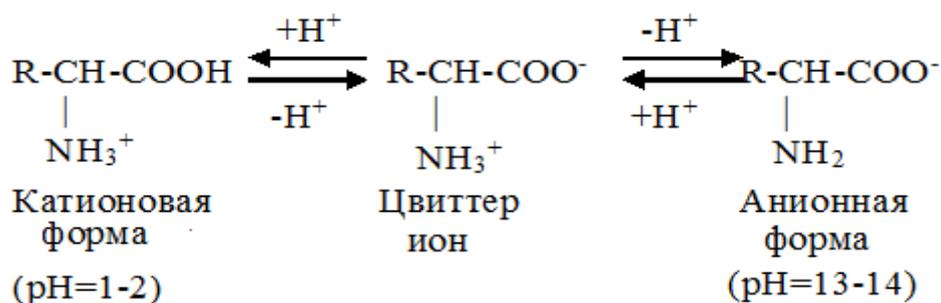


Наличие в молекуле одинакового числа аминогрупп и карбоксильных групп приводит к взаимной внутренней нейтрализации. Поэтому в твердом состоянии и водных растворах при нейтральном значении pH ионы соли биполярны или находятся в цвиттер ионном состоянии.



В водном растворе α -аминокислота существует в виде равновесной смеси диполярного иона, катионной и анионной форм. Положение

равновесия зависит от рН среды. Для всех α-аминокислот преобладают катионные формы в сильнокислых (рН = 1-2) и анионных- в сильнощелочных (рН = 13-14) средах.

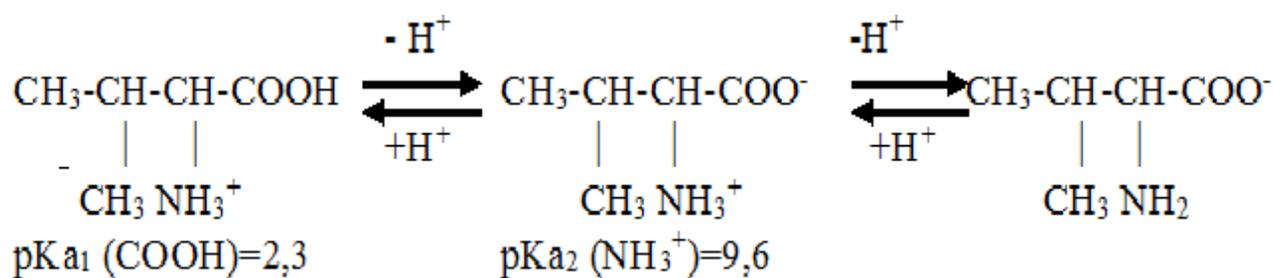


Ионное строение обуславливает некоторые свойства α-аминокислот: высокую температуру плавления, нелетучесть, растворимость в воде и нерастворимость в неполярных органических растворителях. Хорошая растворимость α-аминокислот в воде обеспечивает их всасываемость и транспорт в организме.

Значения рКа, характеризующие кислотные свойства карбоксильной группы, обычно лежат в интервале (≈1-3); значения констант диссоциации – NH₃⁺ группы рКа (-9-10).

Соотношение различных форм α-аминокислот, в водном растворе при определенных значениях рН зависит от строения радикала, главным образом наличия в нем ионогенных групп, играющих роль дополнительных кислотных и основных центров.

Значение рН, при котором концентрация биполярных ионов максимальна, а при минимальной концентрации катионных и анионных форм α-аминокислот – равны называется **изоэлектрической точкой рI**. В нейтральных аминокислотах (моноаминомонокарбоновых) значение рI ниже 7. Причиной этого является то, что – COOH группа диссоциируется легче, чем –NH₃⁺ группа.



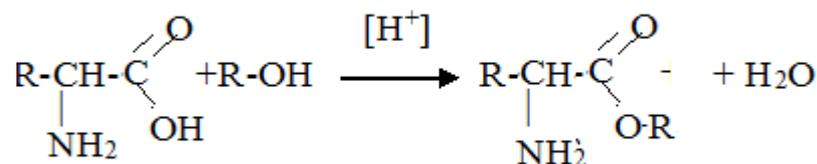
$$\text{pI}(\text{валин}) = \text{pKa}_1 + \text{pKa}_2 / 2 = 2,3 + 9,6 / 2 \approx 6$$

В кислых аминокислотах, например в глутаминовой кислоте pI равно 3,2. Это указывает, на то, что глутаминовая кислота в крови (pH_{крови}=7,34) может участвовать в виде аниона. Для лизина pI =9,8

По физическим свойствам аминокислоты резко отличаются от соответствующих кислот и оснований. Все они кристаллические вещества, лучше растворяются в воде, чем в органических растворителях, имеют достаточно высокие температуры плавления. Особенности физических и химических свойств аминокислот обусловлены их строением — присутствием одновременно двух противоположных по свойствам функциональных групп: кислотной и основной. α-Аминокислоты вступают в реакции, характерные для карбоксильной группы и аминогруппы. Реакции по карбоксильным группам аминокислот, аминогруппа которых защищена ацилированием или солеобразованием, протекают аналогично превращениям карбоновых кислот.

Образование сложного эфира. α-аминокислоты вступают в реакцию этерификации со спиртами в присутствии кислотного катализатора. Сложные эфиры α-аминокислот не имеют биполярного строения, поэтому, в отличие от исходных кислот, они растворяются в органических растворителях и обладают летучестью. Например, глицин — кристаллическое вещество с высокой температурой плавления (129°C), а ее метиловый эфир — жидкость с температурой плавления 130°C. Впервые перегонка метиловых эфиров α-аминокислот была проведена Э. Фишером. С этого момента эфирный метод

широко применяется в практике разделения α -аминокислот, что открыло путь к анализу белковых гидролизатов.



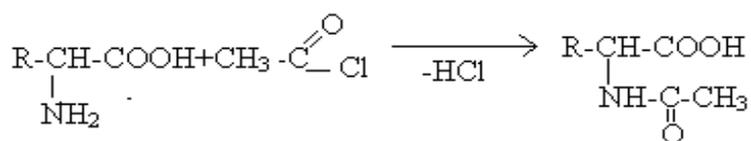
Образование галогенангидридов. Для получения галогенангидридов к аминокислоте с замещенной аминогруппой действуют тионилхлорид SOCl_2 или оксид-трихлорида фосфора POCl_3



Перевод в галогенангидриды использовался в синтезе пептидов как способ активации карбоксильной группы α -аминокислот. Галогенангидриды обладают большой реакционной способностью, что понижает селективность реакции ацилирования с их участием. Поэтому более подходящим способом активации явилось превращение кислоты в ангидрид. В синтезе пептидов используется смешанный ангидрид α -аминокислоты и этилформиата, образующийся при взаимодействии защищенной по аминогруппе кислоты с этилхлорформиатом.

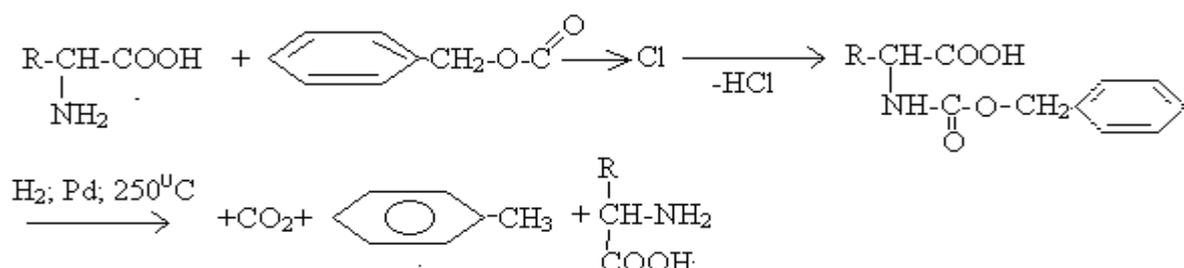
Реакции, характерные для аминогруппы аминокислот аналогичны превращениям аминов. Аминокислоты легко ацилируются хлорангидридами кислот в водно-щелочном растворе и алкилируются алкилгалогенидами.

Образование N-ацильных производных. При ацилировании α -



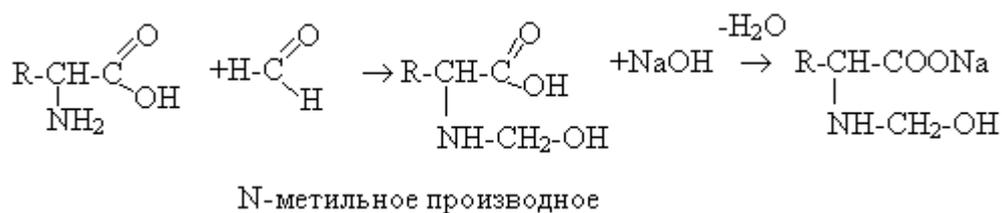
аминокислот галогенангидридами или ангидридами получают N-ацильные

производные, либо N-замещенные амиды. Они легко гидролизуются в кислой среде, с высвобождением исходной α-аминокислоты. Однако удаление защитной группы с помощью гидролиза в кислой среде неприемлем, так как одновременно произойдет расщепление пептидной связи в молекуле синтезируемого пептида. Это вызывает необходимость использовать специфическую защиту. Реакцию желательно проводить с участием карбобензоксихлорида (бензиловый эфир хлормуравьиной кислоты).



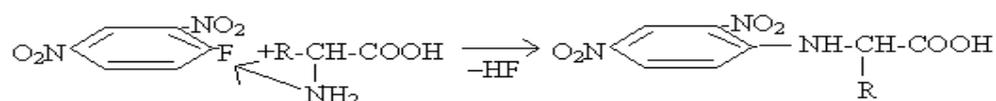
Защитная карбобензокси группа удаляется без нарушения пептидных связей при каталитическом гидрогенолизе.

Количественное определение α-аминокислот методом формального титрования (метод Серенса). В основе данного метода лежит образование основания Шиффа с муравьиным альдегидом, а также титрование –COOH



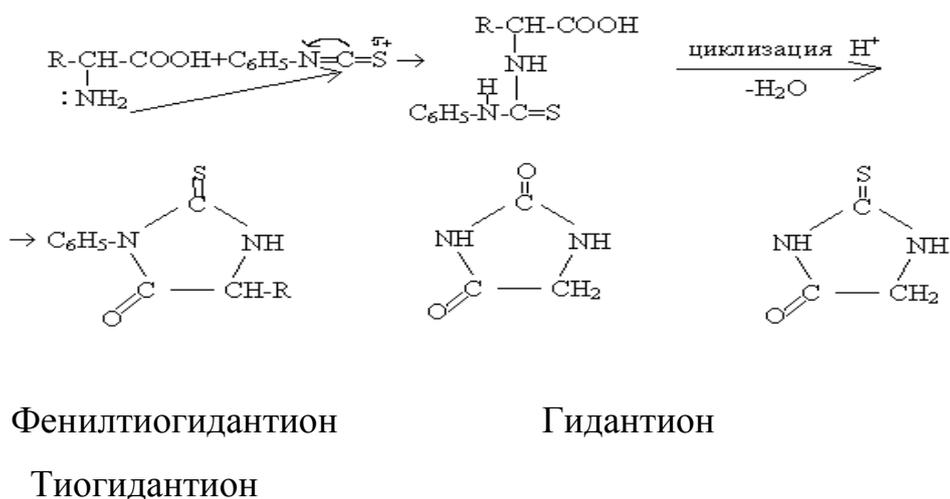
группы титрованным раствором щелочи.

Образование ДНФ-производных. Аминокислоты взаимодействуя с 2,4-динитрофторбензолом (реактив Сенгера) образуют окрашенные в желтый цвет динитрофенильные производные (ДНФБ-производные), хорошо растворимый в органических



растворителях вещества. Они экстрагируются из смеси органическими растворителями, используются для идентификации хроматографическими методами.

Образование ФТГ-производных (реакция Эдмана). Для определения аминокислотной последовательности используют расщепление пептидов по методу Эдмана. Метод основан на взаимодействии α -аминокислот с фенилизотиоционом с образованием фенилтиогидантоиновых производных (ФТГ). Реакция протекает по механизму нуклеофильного замещения в бензольном кольце.

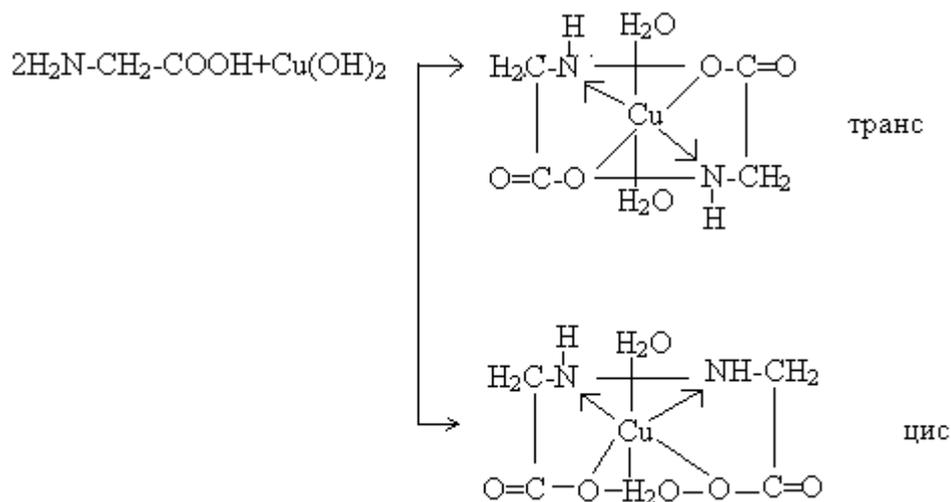


Производные α -аминокислоты

Полученные производные ФТГ имеют количественное определение.

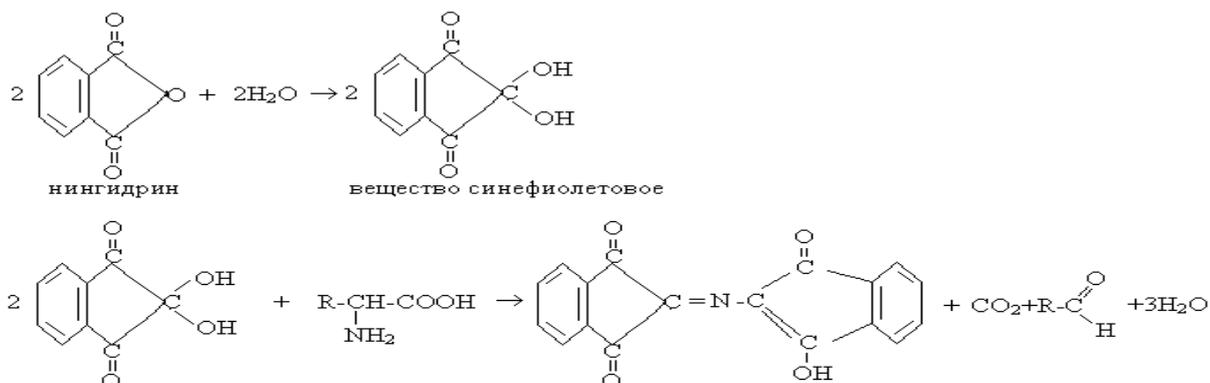
Образование хелатного комплекса. Реакции с одновременным участием групп NH_2 и COOH наиболее характерны для α -аминокислот,

которые способны образовывать устойчивые 5-членные гетероциклы. С ионами переходных металлов (Cu, Zn, Ni, Co, Pb, Ag, Hg, Cr) α-аминокислоты образуют прочные хелатные комплексы, что используется в комплексонах и в комплексообразующих ионообменных смолах. Например, со свежеприготовленным гидроксидом меди(II) получают хелатный комплекс.



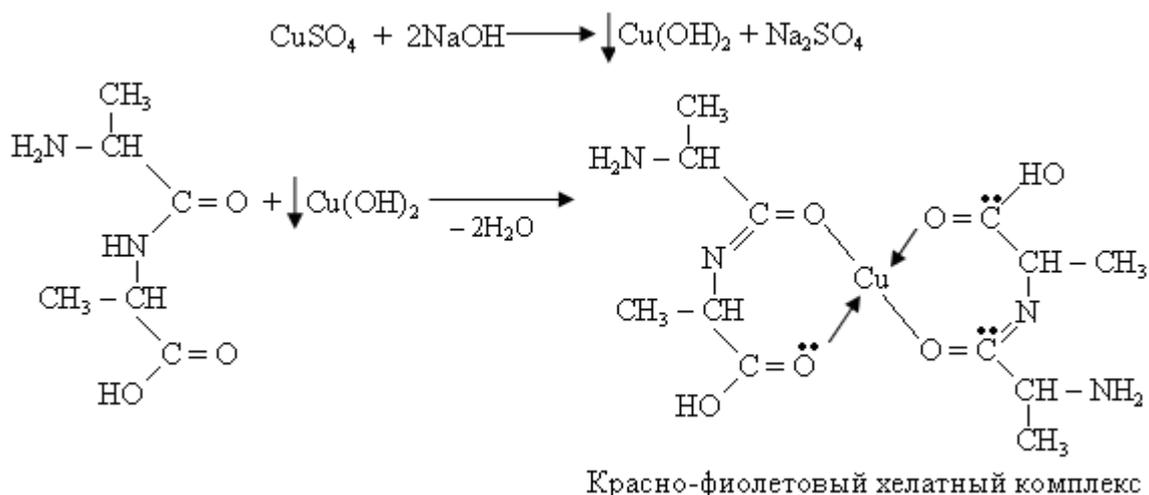
Для идентификации α-аминокислот при хроматографическом анализе применяются **качественные реакции на аминокислоты**. Особенность химии аминокислот и белков заключается в наличии многочисленных качественных реакций.

Реакция Нингидрина. В результате реакции α-аминокислот с нингидрином, аминокислота расщепляется до альдегида, CO₂ и NH₃, а NH₃



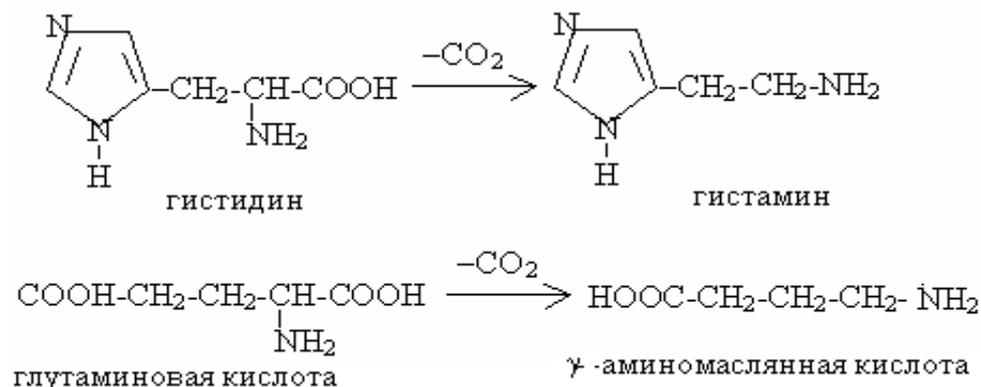
образует с нингидрином фиолетовое окрашивание.

Биуретовая реакция. Это реакция используется для обнаружения пептидных связей в пептидах и белках.. Для этой реакции пептиды и белки должны содержать по крайней мере два пептидных связей. Для проведения реакции используют свежеприготовленный из сульфата меди CuSO_4 и гидроксида натрия NaOH осадок гидроксида меди $\text{Cu}(\text{OH})_2$. Появляющиеся сине-фиолетовое окрашивание указывает на присутствие пептидных связей.



α -Аминокислоты в организме подвергаются ряду **биологически важных химических превращений**

Реакция декарбоксилирования. α -аминокислоты в α -положении к карбоксильной

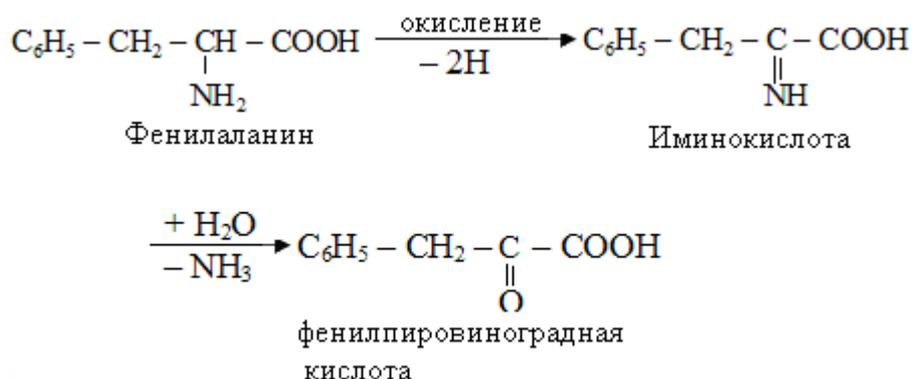


группе содержат электроноакцепторную аминогруппу, в связи чем легко декарбоксилируются. α -аминокислоты в организме декарбоксилируются под

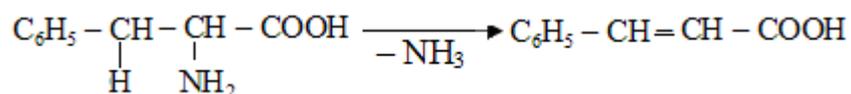
действием ферментов декарбоксилаз с участием кофермента пиридоксальфосфата. Образующиеся в организме амины носят название биогенных. Они в организме выполняют важные функции. Например, образующийся при декарбоксилировании гистидина биогенный амин – гистамин, имеет отношение к аллергическим реакциям организма. γ -аминомасляная кислота (ГАМК), образующийся при декарбоксилировании глутаминовой кислоты, является нейромедиатором и др.

Реакция дезаминирования. При дезаминировании не затрагивается углеродный скелет α -аминокислот, поэтому у продуктов дезаминирования сохраняется способность включаться в другие обменные процессы. А также осуществляется генетическая связь α -аминокислот с другими типами органических кислот.

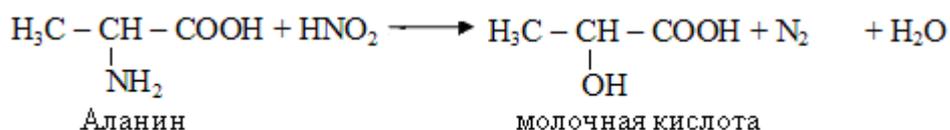
Окислительное дезаминирование α -аминокислот в организме протекает под действием ферментов дегидрогеназ и коферментов НАД⁺, НАДФ⁺. Например, при окислительном дезаминировании аланина образуется пировиноградная кислота. На первой стадии реакции происходит дегидрирование α -аминопропановой кислоты до α -иминопропановой кислоты. На второй стадии происходит гидролиз, в результате которого получают пировиноградную кислоту и аммиак. Образующийся аммиак включается в цикл мочевины.



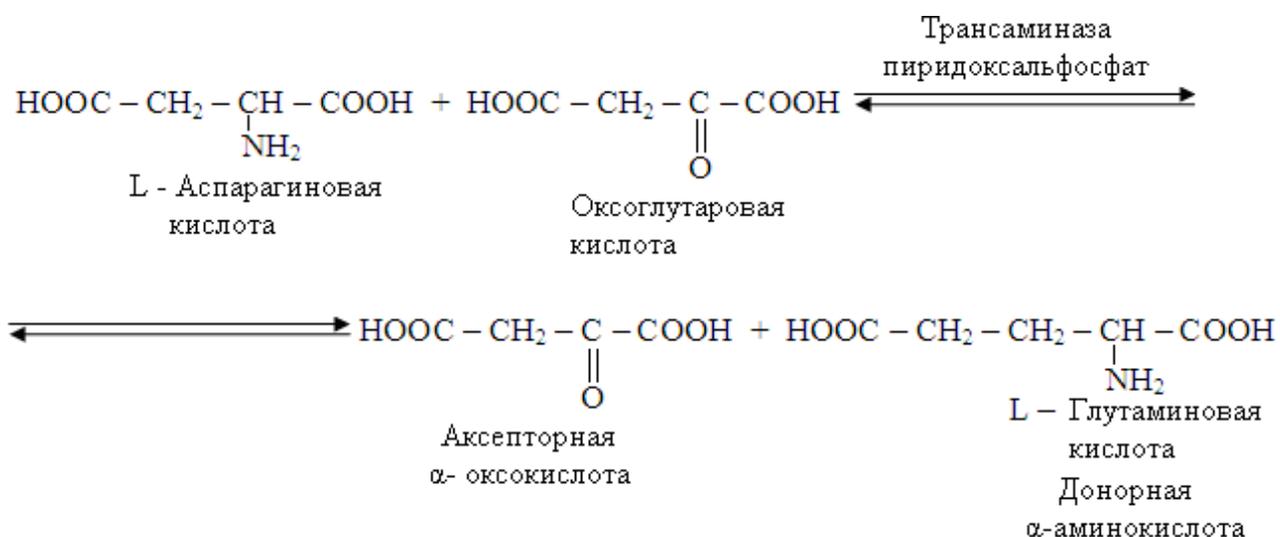
При неокислительном дезаминировании происходит удаление NH_2 -группы в виде термодинамически устойчивой молекулы аммиака с образованием двойной связи.



В лабораторных условиях дезаминирование происходит под действием азотистой кислоты. При этом соответствующая α-аминокислота превращается в гидроксикислоту и выделяется газообразный азот. По количеству выделенного азота можно определить количество вступившей в реакцию α-аминокислоты.



Трансаминирование является основным путем биосинтеза α-аминокислот из α-оксокислот. Донором аминогруппы служит α-аминокислота, находящаяся в клетках в достаточном количестве, а ее акцептором - α-оксокислота. Трансаминирование представляет обратимый процесс обмена амин- и оксогрупп. Например, получение - глутаминовой кислоты из α-оксоглутаровой кислоты. Донорной α-аминокислотой может служить, например L-аспарагиновая кислота.



Окислительно-восстановительные реакции. Тиольная группа –SH обуславливает нуклеофильные и восстановительные свойства цистеина. Под действием окислителей тиольная группа легко окисляется, при этом две молекулы тиола связываются между собой дисульфидной связью с образованием дисульфидов R-S-S-R. В связи с легкой окисляемостью тиольной группы цистеин в свободном виде в организме содержится в незначительном количестве.



Медико-биологическое значение α-аминокислот. α-аминокислот играют важную роль в азотистом обмене. Многие из них используются в медицинской практике в качестве лекарственных средств, влияющих на тканевой обмен. Смеси L-аминокислот., а также индивидуальные аминокислоты (напр., метионин, гистидин) применяют в медицине для парэнтерального питания больных с заболеваниями пищеварительных и предупреждения заболеваний печени при нарушениях обмена веществ; цистеин при лечении глазных болезней; лизин, метионин, треонин, триптофан - в животноводстве для обогащения кормов; глутамат натрия и лизин - в пищевой промышленности.

Тесты

1. Какими свойствами обладают аминокислоты?

А. амфотерными Б. кислотными В. основными Г. нейтральными

2. С помощью какой качественной реакции определяются серосодержащие аминокислоты в пептидах и белках?

- А. в щелочной среде с ацетатом свинца Б. раствором гидроксида натрия
В. с ионом CH_3COO^- Г. с ионом меди (II)

3. С помощью какой качественной реакции определяется наличие ароматических аминокислот в пептидах?

- А. ксантопротеиновая реакция Б. реакция Эдмана
В. реакция Сенгера Г. биуретовая реакция

4. Какой реагент используется для защиты карбоксильной группы?

- А. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ Б. NaOH В. $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ Г. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$

5. Укажите соответствующие свойства аминокислот

1. α -аланин 2. лизин 3. глутаминовая кислота
а. проявляет основные свойства б. проявляет кислотные свойства
в. образует нейтральную среду

- А. 1в2а3б Б. 1б2а3в В. 1в2б3а Г. 1а2б3в Г. 1а2в3б

6. Определите соответствующие свойства данным аминокислотам

1. α -аланин 2. тирозин 3. цистеин
а. обладает амфотерным свойством б. даёт цветную реакцию с ионами свинца
в. даёт цветную реакцию с HNO_3

- А. 1а2в3б Б. 1б2а3в В. 1в2б3а Г. 1а2б3в Д. 1в2а3б

7. Укажите соответствующие качественные реакции для соединений

1. реакция с нингидрином 2. ксантопротеиновая реакция
3. биуретовая реакция
а. для определения пептидной связи б. для аминокислот

ароматического ряда

в. общая качественная реакция на α -аминокислоты

А. 1в2б3а Б. 1а2в3б В. 1б2а3в Г. 1а2б3в Д. 1в2а3б

8. Какие изменения наблюдаются при данных качественных реакциях

1. биуретовая реакция 2. ксантопротеиновая реакция 3. реакция Эрлиха

а. окрашивается в желтый цвет б. приобретает сине-фиолетовый цвет

в. окрашивается в красно-фиолетовый цвет

А. 1б2а3в Б. 1в2б3а В. 1а2в3б Г. 1в2а3б Д. 1а2б3в

9. Дайте соответствующее определение данным аминокислотам

1. серин 2. лизин 3. цистеин 4. тирозин

а. серосодержащая заменимая аминокислота

б. ароматическая заменимая аминокислота

в. незаменимая диаминомонокарбоновая аминокислота

г. заменимая аминокислота, содержащая гидроксильную группу

А. 1г2в3а4б Б. 1а2б3в4г В. 1в2б3г4а Г. 1б2в3а4г Д. 1а2г3в4б

Ситуационные задачи.

1. Декарбоксилированием какой аминокислоты получается γ -аминомасляная кислота? Можно ли отнести γ -аминомасляную кислоту к группе биогенных аминов.

2. При действии азотистой кислотой на равные объемы растворов лизина и лейцина одинаковой концентрации из одной пробирки выделился вдвое больше объема азота, чем из другой. В какой пробирке находится раствор лизина?

3. Потовые выделения больных шизофренией содержат специфическую по запаху 3- метил гексанон-2-овую кислоту. Дезаминированием какой

аминокислоты можно получить данное соединение? Будет ли этот процесс окислительным?

4. Заболевание фенилкетонурия связано с нарушением синтеза тирозина из фенилаланина и накоплением в организме токсичных продуктов дезаминирования фенилаланина. Какие соединения получаются в результате окислительного и неокислительного дезаминирования фенилаланина ?

Вопросы для усвоения темы

1. Напишите реакции получения солей лизина, валина, треонина.
2. Напишите реакции серина, лейцина с этиловым спиртом.
3. Напишите реакцию фенилаланина с CuSO_4 .
4. Напишите формулы энантиомеров треонина.
5. Напишите реакцию декарбоксилирования триптофана.
6. Напишите реакцию дезаминирования лизина. Объясните медицинское значение реакции.

ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

Цель занятия: Изучение строения пептидов и белков и их роль в метаболических процессах организма.

Перечень рассматриваемых вопросов

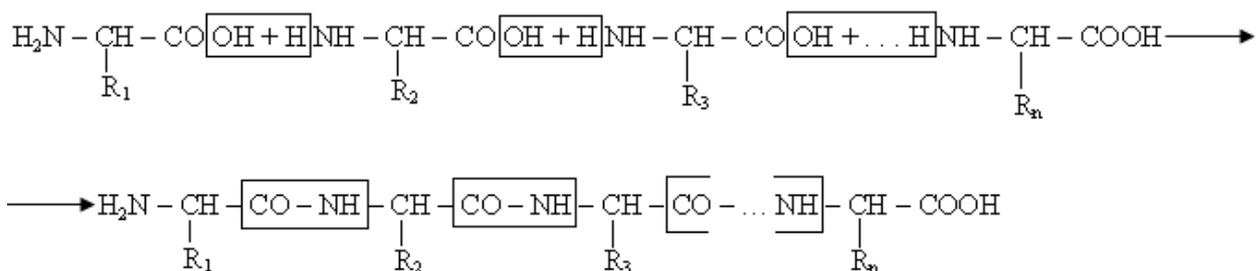
1. Синтез, строение, свойства пептидов.
2. Строение пептидной связи.
3. Защита и активация $-NH_2$ и $-COOH$ групп.
4. Снятие защиты.
5. Первичная структура пептидов и белков.
6. Состав и аминокислотная последовательность.
7. Ферментативный гидролиз белков.
8. Основы строения вторичной, третичной, четвертичной структуры белков.

Пептиды и белки образуются в метаболических процессах организма человека. Так же как и другие биологические макромолекулы (полисахариды, липиды и нуклеиновые кислоты), белки являются необходимыми компонентами всех живых организмов и играют важную роль в жизнедеятельности клетки. Белки осуществляют процессы обмена веществ. Они входят в состав внутриклеточных структур — органелл и цитоскелета, секретируются во внеклеточное пространство, где могут выступать в качестве сигнала, передаваемого между клетками, участвовать в гидролизе пищи и образовании межклеточного вещества.

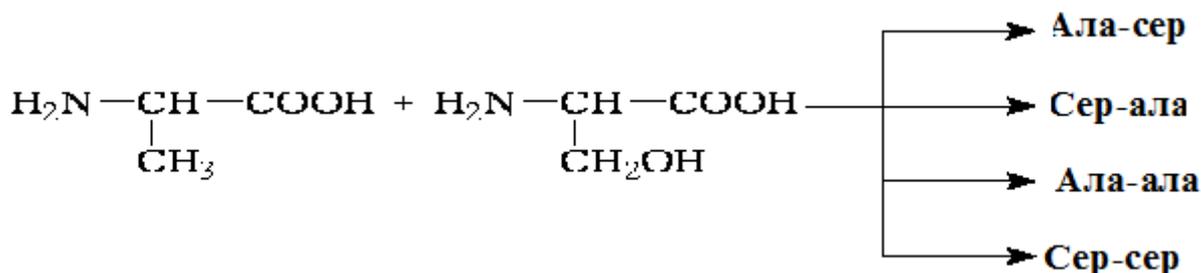
Пептиды и белки представляют собой соединения, построенные из остатков α - аминокислоты, соединенных между собой пептидной связью. Условно считают, что пептиды содержат в составе до 100, а белки –свыше100 аминокислотных остатков.

Пептиды в свою очередь делятся на олигопептиды, содержащие в цепи не более 10 аминокислотных остатков, и полипептиды, в состав цепи

которых входит до 100 аминокислотных остатков. Пептиды и белки образуются в результате реакции поликонденсации α - аминокислот

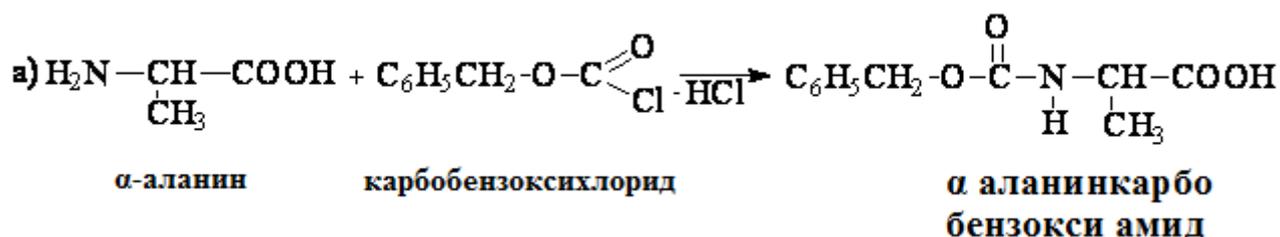


Синтез пептидной макромолекулы является сложным процессом. Сложность синтеза связана с необходимостью обеспечения строго определенной последовательности аминокислот. Учитывая гетерофункциональность аминокислот, даже в простейшем случае сочетание двух компонентов, например аланина и серина можно получить четыре пептида.

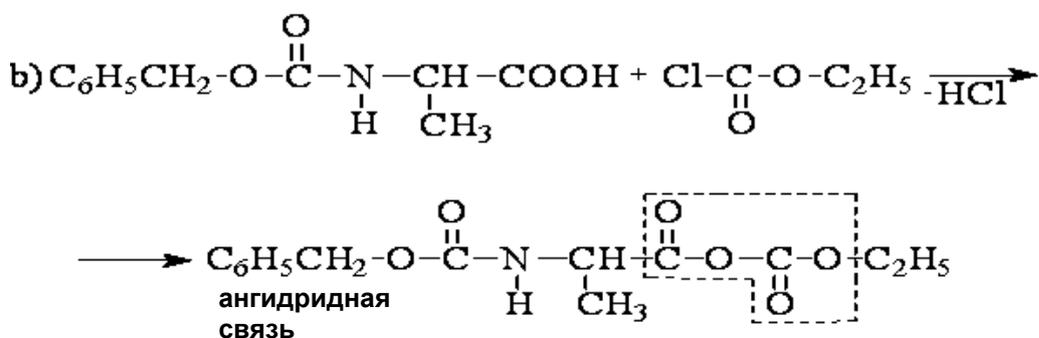


Образование пептидной связи между карбоксильной группой одной α - аминокислоты и аминогруппой другой α - аминокислот протекает по механизму нуклеофильного замещения. Для осуществления синтеза пептида с заданной последовательностью α - аминокислот необходимо провести определенные этапы защиты (блокирование) одних, и активирование других функциональных групп. Активными группами должны быть функциональные группы, образующие амидную связь, т.е. карбоксильная группа одной аминокислоты (1-й компонент) и аминогруппа другой аминокислоты (2-й компонент). Одной из операций является защита аминогруппы 1-го компонента. С помощью реакций ацилирования в аминогруппу вводит электроноакцепторный заместитель, который приводит

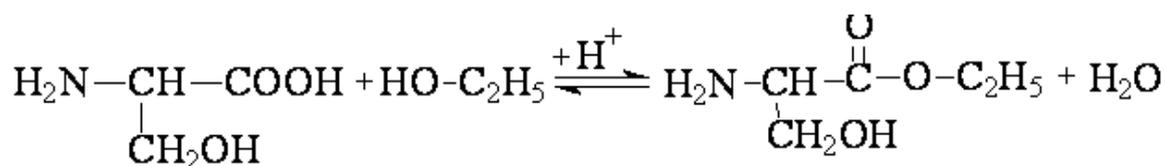
к снижению активности аминогруппы. Наилучшими ацилирующими реагентами являются ангидриды и хлорангидриды кислот. Наиболее удобным реагентом является карбобензоксихлорид $C_6H_5CH_2COCl$ и трет-бутоксикарбонилхлорид $(CH_3)_3COCOC_6H_5$



Активация карбоксильной группы 1-го компонента осуществляется путем перевода в смешанный ангидрид. В качестве реагента можно применить этилхлорформат, который приводит к образованию высокореакционного ангидрида.



Карбоксильную группу 2-го компонента защищают превращением ее в сложноэфирную.



α - аминокислоты имеющие свободную NH_2 - группу, взаимодействуют с другой молекулой α - аминокислоты (1-й компонент) с защищенной аминогруппой и активированной карбоксильной группой.

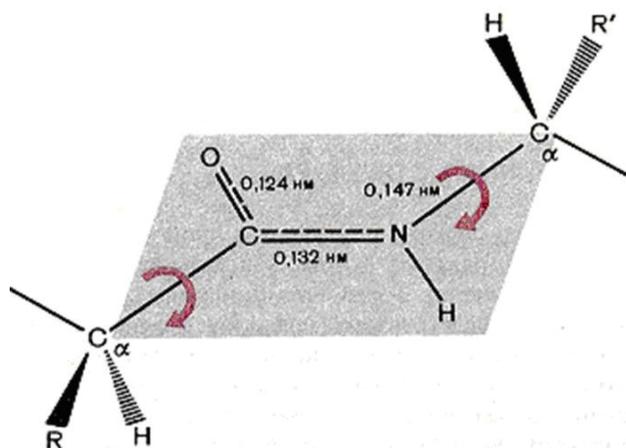
Завершающей стадией является снятие защиты с амино и карбоксигрупп. Сложноэфирную защиту снимают гидролизом в щелочной

Химические свойства и биологическая активность пептидов и белков зависит от содержания и природы аминокислоты, количественного соотношения, последовательности расположения состава пептидов и белков.

Аминокислотный состав устанавливают путем анализа пептидных и белковых гидролизатов в основном хроматографическими методами.

В основе расщепления белков лежит гидролиз пептидной связи. В пептидной группе $-CONH-$ вследствие p,π -сопряжения аминогруппы с карбонильной группой электрофильность атома углерода сильно понижена.

Рисунок 6. Строение пептидной связи



В результате сопряжения происходит выравнивание длин связей. Двойная связь $C=O$ удлиняется до 0,124 нм, против обычной длины 0,121 нм, а связь $C-N$ становится короче 0,132 нм по сравнению с 0,147 нм в обычном случае.

Поэтому большинство реакций амидов, в том числе гидролиз, протекает в присутствии катализаторов. Под действием кислот и оснований пептидные связи гидролизуются, их можно разделить на аминокислоты. Щелочной гидролиз практически не используется из-за неустойчивости многих α -аминокислот в этих условиях. В лабораторных условиях гидролиз белка может быть осуществлен при кипячении с разбавленной минеральной кислотой (HCl , H_2SO_4).

Белки, содержащиеся в пище организмом осваиваются только в виде аминокислоты. Это указывает о том, что белки гидролизуются в желудочно-кишечном тракте, при помощи различных ферментов и перевариваются.

В условиях живого организма катализатором реакции гидролиза являются ферменты протеазы. Пептидазы в зависимости от природы действия подразделяются на две группы:

Эндопептидазы – гидролизующие пептидную связь внутри пептидов и белков. Например, котепсины, клеточные пептиды, лизосомные ферменты.

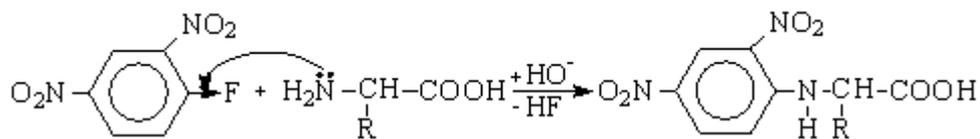
Экзопептидазы – гидролизующие пептидную связь ближе к N – концу или с C – конца, в молекулах пептида и белков. Например, карбоксипептидаза А, гидролизует белки с С-конца.

Ряд ферментов гидролизует пептидную связь с определенным участием аминокислоты.

Например, трипсин – гидролизует пептидную связь из лизина и аргинина, химотрипсин – гидролизует пептидную связь из остатков следующих аминокислот- фенилаланин, тирозин, пепсин – гидрофобных (неполярных аминокислот (валин, лейцин) содержащих пептидную связь.

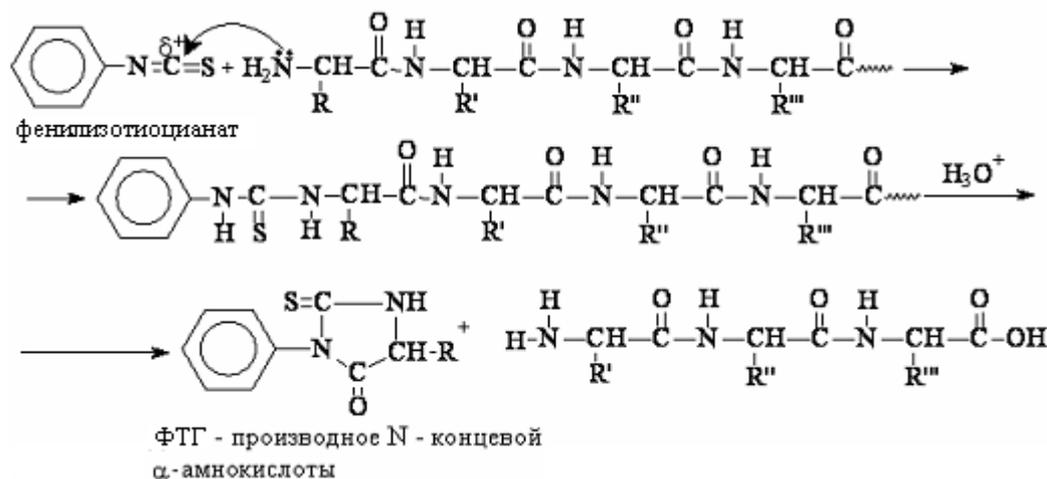
Аминокислотная последовательность определяется путем последовательного отщепления α -аминокислот с какого либо конца цепи и их идентификации. Довольно хорошо разработаны химические способы отщепления α -аминокислот с N-конца.

Метод динитрофенилирования. Этот способ является первым способом отщепления α -аминокислот от пептида с помощью 2,4-динитрофторбензолом в виде ДНФ-производного, предложенный Ф. Сенгером.



ДНФ - производное N - концевой
α-аминокислоты

Метод Эдмана основан на взаимодействии фенилизотиоцианата с N-концевой α-аминокислотой с образованием фенилтиогидантоиновых (ФТГ) производных.



ФТГ - производное N - концевой
α-аминокислоты

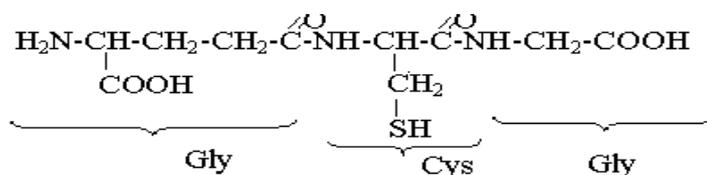
Преимущество метода Эдмана состоит в том, что при отщеплении каждой концевой α-аминокислоты остальная часть пептидной молекулы не разрушается и операция по отщеплению можно повторять. Этим методом можно осуществить 40-50 стадий отщепления в автоматическом приборе – секвинаторе. Полученная каждая аминокислота идентифицируется хроматографическим и электронным способами.

Кроме того аминокислотная последовательность определяется Дансильным способом. В этом случае при обработке N-концевой α-аминокислоты дансилхлоридом образуется флуоресценцируемый дансильный продукт. ДНС-аминокислоты обладают интенсивной флуоресценцией, позволяющей обнаруживать их в ничтожно малых количествах.

По мере совершенствования экспериментальных методов и внедрения автоматических приборов возросло число пептидов и белков с установленной первичной структурой.

Пептиды по сравнению с белками являются более удобными объектами для физико-химического исследования. Установлена структура и разработаны методы синтеза многих пептидов.

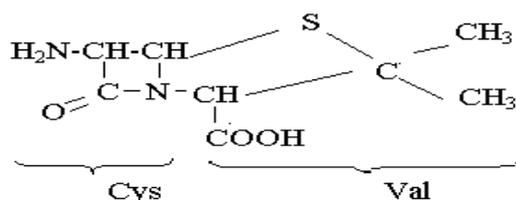
Пептиды содержатся во всех видах организмов. В отличие от белков они имеют более разнородный аминокислотный состав, а также разнообразны в структурном отношении. Пептидную природу имеют многие антибиотики, токсины, гормоны.



Трипептиды. Один из распространенных представителей-глутатион. Он содержится во всех животных, растениях и бактериях. Глутатион - участник окислительно-восстановительных превращений серосодержащих веществ в организме. Он выполняет протекторную функцию белков, т.е. вещества, предохраняющего белки со свободными тольными группами -SH от окисления с образованием дисульфидных связей.

Пептидные антибиотики. Ряд пептидов обладают антибактериальными свойствами используются как лекарственные средства. Грамицидин-S циклический декапептид, продуцируемый споровой палочкой *Bacillus brevis* действует против стрептококков, пневмакоков. По химическому строению представляет собой циклический декапептид, включающий по два остатка аминокислот: L-валина, L-орнитина, L-лейцина, D-фенилаланина, и L-пролина.

6-Аминопенициллиновая кислота является структурной основой ряда пенициллиновых антибиотиков. Ее можно рассматривать как дипептид,



построенный из остатков D-валина и цистеина.

Пептидные гормоны. Большое значение имеет группа пептидов, проявляющих гормональное действие, т.е. регулирующие химические реакции в организме.

Окситоцин гормон гипоталамуса который затем транспортируется в заднюю долю гипофиза, где накапливается и выделяется в кровь. Окситоцин состоит из остатков 9 аминокислот, встречается только у женских особей и вызывает сокращение гладкой мускулатуры. Окситоцин оказывает стимулирующее действие на гладкую мускулатуру матки, повышает сократительную активность. В лактирующей груди окситоцин вызывает сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы и протоки молочной железы.

Вазопрессин (антидиуретический гормон) участвует в минеральном и жидкостном обмене, стимулирует память. Состоит из 9 аминокислот: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-(Arg или Lys)-Gly. Вазопрессин химически сходен с окситоцином, поэтому может связываться с рецепторами к окситоцину и через них оказывает уретоническое и окситоцическое (стимулирующее тонус и сокращение матки) действия. Аналогично, окситоцин связываясь с рецепторами к вазопрессину, оказывает некоторое, хотя и слабое вазопрессиноподобное действие- антидиуретическое и сосудосуживающее.

Инсулин (от лат. *insula* — остров) — гормон пептидной природы, образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Оказывает многогранное влияние на обмен практически во всех тканях. Основное действие инсулина заключается в снижении концентрации глюкозы в крови. Инсулин ($C_{259}H_{577}N_{65}O_{75}S_6$) вырабатывается поджелудочной железой и имеет молекулярную массу 5727 гр. Для расшифровки молекулярной формулы инсулина было приложено много труда и времени. В 1943 году Ф.Сенгер приступил к расшифровке строения инсулина и лиш. Через 10 лет получил ответ.

аминокислотных остатков, является одним из низкомолекулярных нейротоксинов.

Яды змей являются уникальными источниками полипептидных соединений, специфически воздействующих на различные типы нейрорецепторов.

Изучение строения и физиологического действия токсинов представляет интерес не только с позиций поиска путей их обезвреживания, но и для выяснения принципов строения с целью моделирования аналоговых лекарственных средств.

Первичная структура пептидов и белков - специфическая аминокислотная последовательность, т.е. порядок чередования α -аминокислотных остатков в полипептидной цепи.

Вторичная структура белка в основном формируется за счет Н – связей, определяет пространственное расположение пептидной цепи в определенной последовательности.

Вторичная структура состоит из двух видов α -спирали, β -структуры.

α -спирали — плотные витки вокруг длинной оси молекулы, один виток составляют 3,6 аминокислотных остатка, и шаг спирали составляет 0,54 нм (на один аминокислотный остаток приходится 0,15 нм), спираль стабилизирована водородными связями между Н и О пептидных групп, которые в α -спирали образуются между карбонильным атомом кислорода каждого первого и атомом водорода NH-группы каждого пятого α -аминокислотных остатков.

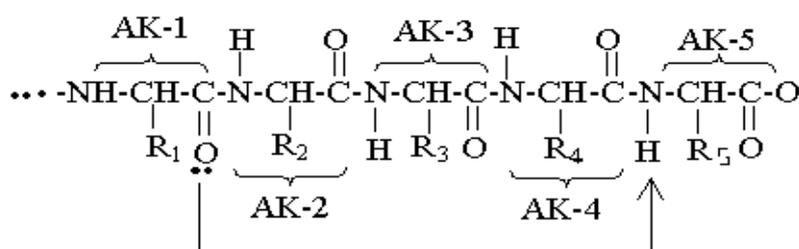
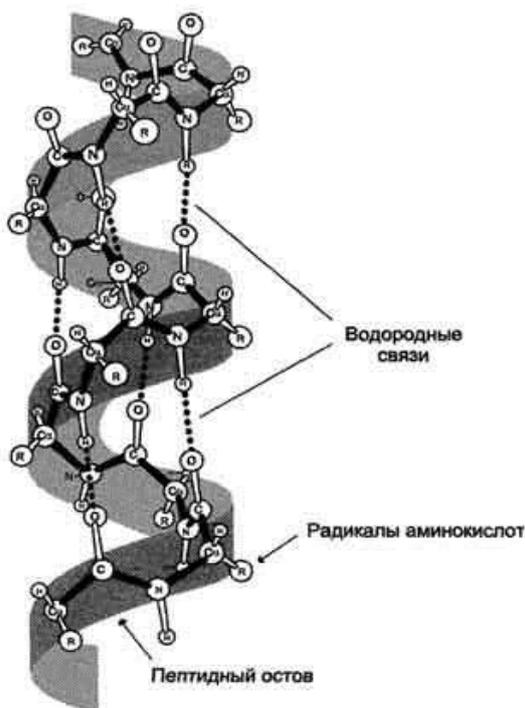
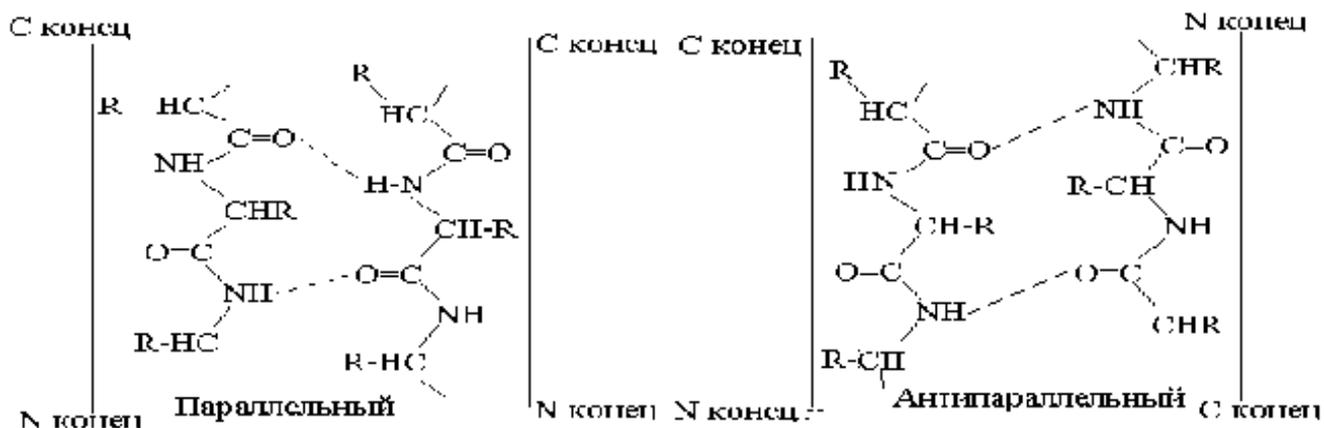


Рисунок 7. Вторичная структура полипептидной цепи в виде α – спирали.



Водородные связи по отношению к α -спирали находятся параллельно. Обычно белки не бывают полностью спирализованными. Хотя α -спираль может быть как левозакрученной, так и правозакрученной, в белках преобладает правозакрученная. Например: в миоглобине полипептидная цепь спирализована на 75%

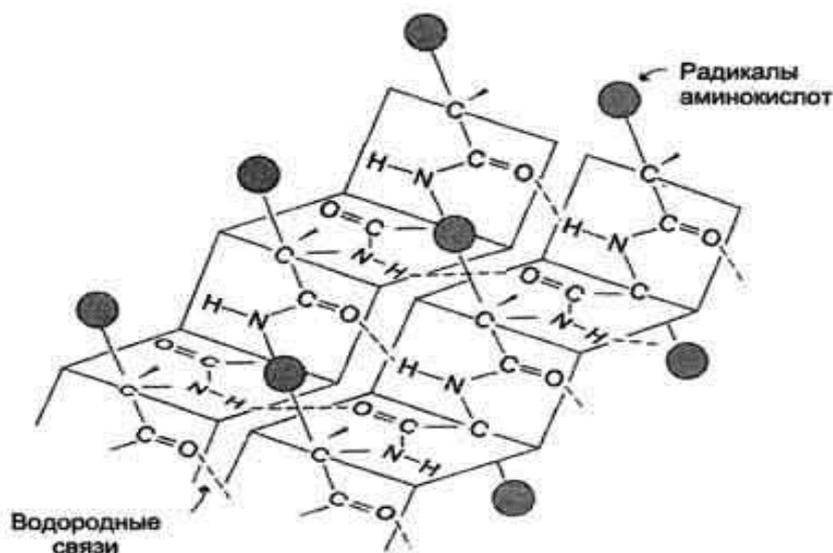
Другим видом вторичной структуры полипептидов и белков является β -структура, называемая также складчатым листом. β -листы несколько зигзагообразных полипептидных цепей, в которых водородные связи образуются между относительно удалёнными друг от друга (0,34 нм на аминокислотный остаток) в первичной структуре аминокислотами или разными цепями белка, а не близко расположенными, как имеет место в α -спирали. Данное конформационное строение формируется за счет плоского строения цепи. Конформация складчатого листа имеет параллельную и антипараллельную разновидность. Если цепи параллельны, т.е. имеют одинаковое направление от N- к С-концу, то образуется параллельный складчатый лист. Если цепи направлены N-концами в противоположные стороны (антипараллельная ориентация), то возникает структура антипараллельного складчатого листа. Структура антипараллельного складчатого листа может также возникать у одной полипептидной цепи, когда эта цепь изгибается «сама на себя» и в пространстве сближаются два ее участка. Для образования β -листов важны небольшие размеры боковых групп аминокислот, преобладают обычно глицин и аланин;



Коллаген – белок, образующий основу межклеточного вещества соединительных тканей (в том числе костей, хряща, сухожилий и глубоких слоёв кожи (дермы)), составляет 30% от общего количества белка человеческого организма. Он представляет собой волокнистый не растворимый в воде белок. Участвует в обеспечении физической защиты организма.

Белки по природе аминокислотного остатка имеют гетерогенный состав. Полипептид на основе коллагена называют тропоколлагеном. 1/3 часть тропоколлагена состоит из остатка α -аминокислоты глицина, 21-22% из пролина и гидроксипролина. 96% тропоколлагена состоит из (Gly-Pro-ProH) $_n$ данного состава. (Рис.8) Он имеет форму вытянутой спирали, стабилизированную водородными связями. Внутри спирали погружены только атомы водорода глициновых остатков и в нем не может располагаться никакой другой радикал.

Рисунок 8. Вторичная структура полипептидной цепи в виде складчатого листа (β – структура).



Коллагеновые спирали соединяются между собой ковалентными связями, в образовании которых участвуют остатки лизина.

Нарушения в синтезе коллагена ведут к ослаблению костной и зубной тканей, что соответственно приводит к некоторым заболеваниям (цинга). Обычно это связано с недостатком витамина С, выполняющего роль кофермента в гидроксировании пролинового остатка.

Коллоген имеет большое значение в медицинской практике. На его основе разработаны новые пластические материалы-коллагеновые пленки, губки, предназначенные для закрытия кровотока, лечения трофических язв, ожогов, ран. Также используется для получения биосовместимых материалов, которые, выполнив функцию временного каркаса, замещаются затем собственными тканями организма.

Третичная структура — пространственное строение полипептидной цепи. Третичная структура белка обуславливает специфическую биологическую активность белковой молекулы. Структурно состоит из элементов вторичной структуры, стабилизированных различными типами взаимодействий. При этом во взаимодействие вступают боковые радикалы аминокислотных остатков, находящиеся в линейной полипептидной цепи на

значительном удалении друг от друга, но сближенные в пространстве за счет изгибов цепи. В стабилизации третичной структуры принимают участие: водородные связи, ионные связи, ковалентные связи и гидрофобное взаимодействие.

Рисунок 9.

Третичная структура

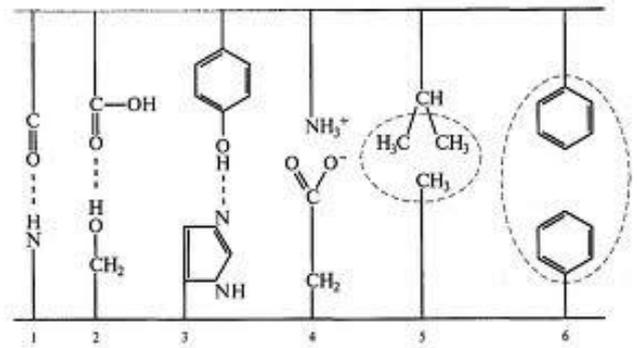
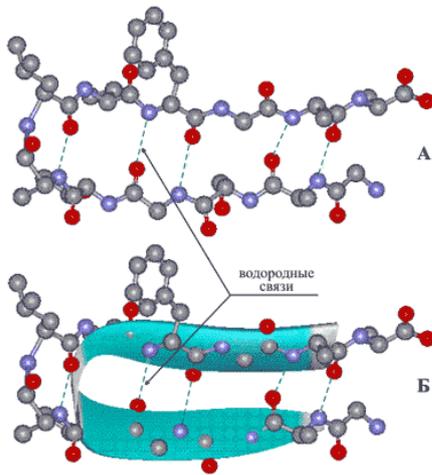
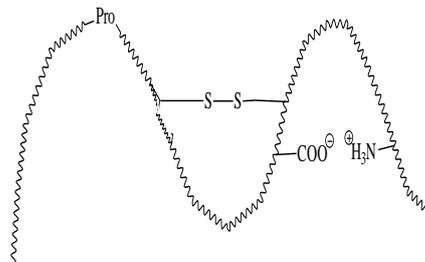


Рисунок 10. Химические связи, участвующие в стабилизации третичной структуры белка.



Водородные связи могут возникать между функциональными группами боковых радикалов, а также между ними и пептидными группами

дисульфидная связь образуется между двумя остатками или разных белковых Дисульфидная связь



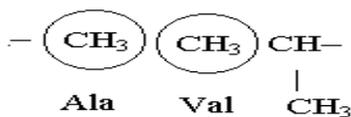
Ковалентная образуется между цистеина одной и той цепей. содержится в очень

многих пептидах и белках (окситоцин, вазопрессин, инсулин, лизоцим и др.). Кератин (белок волос и шерсти) содержит особенно многоцистеиновых звеньев, способные при окислении образовывать дисульфидные связи.

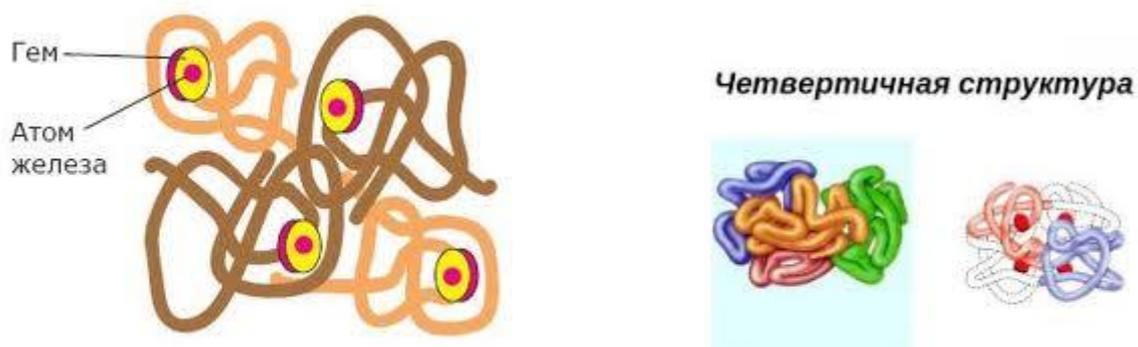
Дисульфидная связь может образоваться за счет внутренней спирали (1) или за счет межспиральной связи (2).

Ионные связи образуются между противоположно заряженными боковыми группами аминокислотных остатков. К ним относятся аминокислоты, имеющие в радикале дополнительные карбоксильные группы (аспарагиновая, глутаминовая кислоты) и аминогруппы (лизин, аргинин). Энергия таких связей достигает 42 кДж\моль. Однако число их в белковой молекуле невелико.

Гидрофобные взаимодействия образуются Ван- дер- ваальсовыми силами притяжения между неполярными радикалами аминокислотных остатков. При взаимодействии с окружающими молекулами воды белковая молекула сворачивается так, чтобы неполярные боковые группы аминокислот оказались изолированы от водного раствора; на поверхности молекулы оказываются полярные гидрофильные боковые группы.



Четвертичная структура (или субъединичная) — взаимное расположение нескольких полипептидных цепей в составе единого белкового комплекса. Белковые молекулы, входящие в состав белка с четвертичной структурой, образуются на рибосомах по отдельности и лишь после окончания синтеза образуют общую надмолекулярную структуру. В состав белка с четвертичной структурой могут входить как идентичные, так и различающиеся полипептидные цепочки. В стабилизации четвертичной структуры принимают участие водородные связи и гидрофобные взаимодействия между субъединичными полипептидными цепями. Надмолекулярные белковые комплексы могут состоять из десятков молекул. Четвертичная структура характерна лишь для некоторых белков, например гемоглобина. Он состоит из четырех субъединиц.



Две одинаковые субъединицы состоят из остатков 141 аминокислоты и содержат α_1 , α_2 субъединицы. Две другие β_1 , β_2 субъединицы, каждая из которых содержит 146 аминокислотных остатков и называется димерами. Каждая субъединица содержит порфириновое кольцо, и оно находится в комплексе с атомом железа, его называют гемом. Гем расположен в углублении, имеющемся в каждой из четырех субъединиц, в так называемом геммовом кармане. Такой комплекс представляет собой единое целое и выполняет биологическую функцию, не свойственную отдельно взятым субъединицам. Главная функция гемоглобина (основного компонента эритроцитов) состоит в переносе кислорода из легких к тканям организма (транспортная функция).

Денатурацией белка называют любые изменения в его биологической активности и физико-химических свойствах, связанные с потерей четвертичной, третичной или вторичной структуры. Как правило, белки достаточно стабильны в тех условиях (температура, pH и др.), в которых они в норме функционируют в организме. Резкое изменение этих условий приводит к денатурации белка. В зависимости от природы денатурирующего агента выделяют механическую (сильное перемешивание или встряхивание), физическую (нагревание, охлаждение, облучение, обработка ультразвуком) и химическую (кислоты и щёлочи, поверхностно-активные вещества, мочевины) денатурацию. Денатурация белка может быть полной или

частичной, обратимой или необратимой. Самый известный случай необратимой денатурации белка в быту — это приготовление куриного яйца, когда под воздействием высокой температуры растворимый в воде прозрачный белок овальбумин становится плотным, нерастворимым и непрозрачным. Денатурация в некоторых случаях обратима, как в случае осаждения водорастворимых белков с помощью солей аммония, и используется как способ их очистки.

Классификация белков. Ввиду многообразия пептидов и белков существует несколько подходов к их классификации. Их можно классифицировать по биологическим функциям, составу, пространственному строению.

Помимо пептидных цепей, в состав многих белков входят и неаминокислотные группы, и по этому критерию белки делят на две большие группы — простые и сложные белки (протеиды). Простые белки состоят только из полипептидных цепей, сложные белки содержат также неаминокислотные, или простетические, группы. В зависимости от химической природы простетических групп среди сложных белков выделяют следующие классы:

Гликопротеины, содержащие в качестве простетической группы ковалентно связанные углеводные остатки; гликопротеины, содержащие остатки мукополисахаридов относятся к подклассу протеогликанов. Большая часть внеклеточных белков, в частности, иммуноглобулины относятся к гликопротеинам. В протеогликанах углеводная часть составляет ~95 % от общей массы молекулы белка, они являются основным компонентом межклеточного матрикса;

Липопротеины, содержащие в качестве простетической части нековалентно связанные липиды. Липопротеины, образованные белками-

аполипротеинами и связывающимися с ними липидами, используются для транспорта липидов в крови;

Металлопротеиды, содержащие негемовые координационно связанные ионы металлов. Среди металлопротеидов есть белки, выполняющие депонирующие и транспортные функции (например, железосодержащие ферритин и трансферрин) и ферменты (например, цинксодержащая карбоангидраза и различные супероксиддисмутазы, содержащие в активных центрах ионы меди, марганца, железа и других металлов);

Нуклеопротеиды, содержащие нековалентно связанные ДНК или РНК. К нуклеопротеидам относится хроматин, из которого состоят хромосомы;

Фосфопротеины, содержащие в качестве простетической группы ковалентно связанные остатки фосфорной кислоты. В образовании сложноэфирной связи с фосфатом участвуют гидроксильные группы серина, треонина и тирозина. Фосфопротеином, в частности, является казеин молока;

Хромопротеиды, содержащие окрашенные простетические группы различной химической природы. К ним относится множество белков с металлсодержащей порфириновой простетической группой, выполняющие разнообразные функции: гемопроотеины (белки, содержащие в качестве простетической группы гем, например, гемоглобин и цитохромы), хлорофиллы, флавопротеиды с флавиновой группой и др.

По пространственной структуре белки делятся на два большие класса - **глобулярные и фибриллярные**.

Для **фибриллярных белков** характерна β -спиральная структура. Их структура обычно высокорегулярна и имеют волокнистое строение, не растворяются в воде. К фибриллярным белкам относятся кератин (волосы, роговая ткань), коллаген (соединительная ткань)

Для глобулярных белков более характерна α -спиральная структура. Общая форма молекулы более или менее сферическая. Глобулярные белки растворяются в воде и солевых растворах с образованием коллоидных систем. Примерами глобулинов могут служить: фибриноген, глобулин кровяной сыворотки, глобулин мускульной ткани, глобулин белка куриного яйца.

Тест

1. Первичная структура белка – это...

- А. аминокислотная последовательность в полипептидной цепи
Б. тетрапептид В. дисульфидная связь Г. пространственное расположение молекулы белка

2. С помощью какой качественной реакции определяется наличие ароматических аминокислот в пептидах?

- А. ксантопротеиновая реакция Б. реакция Эдмана
В. реакция Сенгера Г. биуретовая реакция

3. Какой реагент используется для защиты карбоксильной группы?

- А. C_2H_5OH Б. $NaOH$ В. $C_2H_5NH_2$ Г. $C_2H_5OC_2H_5$

4. Сколько дипептидов можно получить всего из трех аминокислот?

- А. 6 Б. 2 В. 4 Г. 3

5. Что наблюдается при реакции белков с нингидрином?

- А. образуется сине-фиолетовый цвет Б. образуется бурый осадок
В. белки выпадают в осадок Г. образуется желтый цвет

6. Наличие, каких соединений в белках определяется с помощью

ксантопротеиновой реакции?

- А. ароматические аминокислоты Б. алифатические аминокислоты
В. полипептиды Г. серосодержащие аминокислоты

7. Укажите белок, являющийся составной частью сухожилий, кожи, кровеносных сосудов

- А. коллаген Б. глобулярные белки В. альбумин Г. эндорфин

8. Распределите белки по соответствующим свойствам

1. альбумины 2. глобулины 3. нуклепротеиды 4. фосфопротеиды
а. простые белки хорошо растворяются в воде
б. сложные белки растворимые в щелочи в. простые белки не растворяются в воде
г. сложные белки при гидролизе не образуют пуриновые основания
А. 1а2в3б4г Б. 1б2г3а4в В. 1в2а3б4г Г. 1г2в3б4а Д. 1в2г3б4а

9. Соотнесите свойства сложных белков

1. хромопротеиды 2. нуклеопротеиды 3. фосфопротеиды
а. содержатся в ядре клеток, при гидролизе расщепляются на простые белки и нуклеиновые кислоты
б. при гидролизе расщепляются на простые белки и фосфорную кислоту
в. состоит из белковой части и красящего вещества
А. 1в2а3б Б. 1а2в3б В. 1б2а3в Г. 1а2б3в Д. 1в2б3а

10. Соотнесите белки с данными свойствами

1. казеин 2. гемоглобин 3. миозин
а. простой белок не растворяется в воде
б. сложный белок имеет слабокислотные свойства
в. сложный белок содержит красящее вещество
А. 1б2в3а Б. 1в2б3а В. 1а2в3б Г. 1в2а3б Д. 1б2а3в

Ситуационные задачи

1. Какой из двух трипептидов – Глу-Цис-Три или Мет-Лиз-Лей – обнаруживается качественной реакцией с Pb^{2+} ? Напишите схему взаимодействия.
2. Какие дипептиды можно получить из метионина и гистидина. Напишите эти дипептиды, используя трехбуквенные обозначения кислот.
3. Используя методы защиты и активации, синтезируйте дипептид Вал-Лиз
4. Напишите схему солеобразования изолейцина с раствором серной кислоты и раствором щелочи.

Вопросы для усвоения темы

1. Дайте определение вторичной структуры белков. Какими видами взаимодействий определяется их стабильность?
2. К какому виду взаимодействий могут приводить пространственно сближенные α -аминокислотные остатки двух молекул цистеина; лизина и аспарагиновой кислоты.
3. Напишите в общем виде схему реакции белка с ацетатом свинца (II)
4. Какие α -аминокислоты в составе белка можно открыть с помощью ксантопротеиновой реакцией.
5. Какие дипептиды можно получить из метионина и гистидина?
6. Какой способ активации карбоксильной группы применяется при синтезе пептидов?

УГЛЕВОДЫ. МОНОСАХАРИДЫ. ДИ- И ПОЛИСАХАРИДЫ.

Цель занятия. Приобрести системные знания о стереохимическом строении, таутомерных формах и важнейших свойствах моносахаридов, как основу для понимания их метаболических превращений в организме.

Перечень рассматриваемых вопросов

1. Классификация моносахаридов.
2. Стереои́зомерия моносахаридов.
3. Циклическое строение моносахаридов
4. Свойства гликозидной группы
5. Химические свойства моносахаридов
6. Реакции полуацетального гидроксила
7. Реакции спиртовых и альдегидных групп
8. Окисление и восстановление
9. Биологическая значимость углеводов

Углеводы входят в состав клеток и тканей всех растительных и животных организмов. Углеводы в живой природе имеют большое значение как источники энергии в метаболических процессах (в растениях – крахмал, в животных организмах – гликоген); структурные компоненты клеточных стенок растений (целлюлоза), бактерий (мурамин), грибов (хитин); составные элементы ряда жизненно важных веществ (нуклеиновые кислоты, коферменты, витамины). Некоторые углеводы и их производные являются лекарственными средствами. Во всём объёме крови человека содержится 5-6 г глюкозы, этого достаточно чтобы покрыть энергетические затраты нашего организма в течении 15 мин. Углеводы образуются в процессе фотосинтеза, осуществляемого

растениями. Этот процесс может быть представлен, как процесс восстановления диоксида углерода с использованием солнечной энергии.



Эта энергия освобождается в животных организмах при метаболизме углеводов. С химической точки зрения этот процесс выглядит как окисление углеводов:



Основная часть выделившейся энергии расходуется в новую химическую форму, запасаемую в АТФ и затем расходуется в процессе жизнедеятельности.

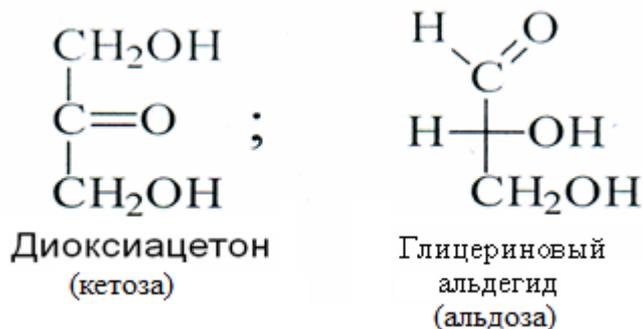
Углеводы являются полифункциональными соединениями, т.е. каждая молекула содержит несколько функциональных групп. Например, в глюкозе помимо альдегидной группы имеются пять гидроксильных групп.

По способности к гидролизу углеводы делятся на простые - моносахариды, и сложные - полисахариды. Простыми углеводами называют углеводы, которые не способны гидролизироваться с образованием более простых углеводов, у них число атомов углерода равно числу атомов кислорода $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_n$. Для них характерно наличие не разветвленной углеродной цепи. Среди них выделяют группу олигосахаридов, имеющих относительно небольшую молекулярную массу и содержащих от 2 до 10 моносахаридных остатков.

МОНОСАХАРИДЫ

Моносахариды классифицируют с учетом двух признаков - природы карбонильной группы и по количеству атомов углерода в молекуле.

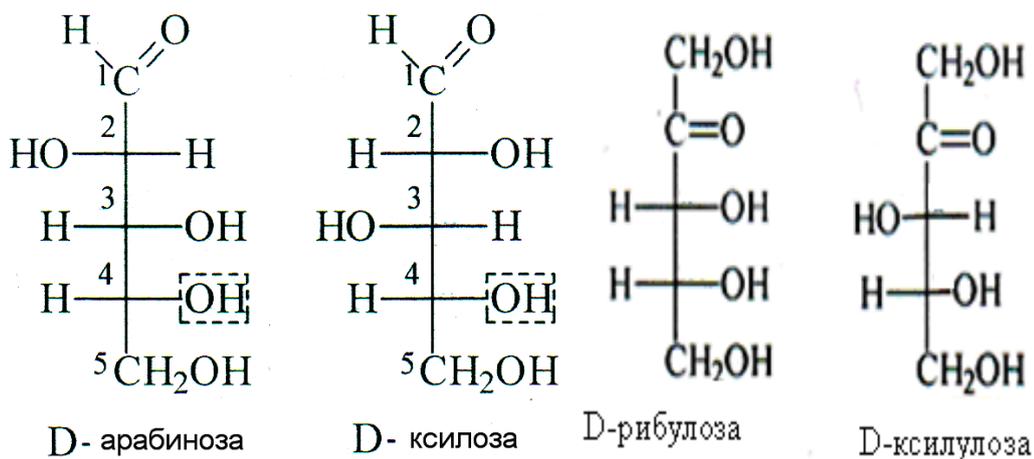
Моносахариды, содержащие альдегидную группу, называются альдозами, кетонную группу (обычно во втором положении) кетозами. Строение альдоз и кетоз в общем виде можно представить следующим образом.



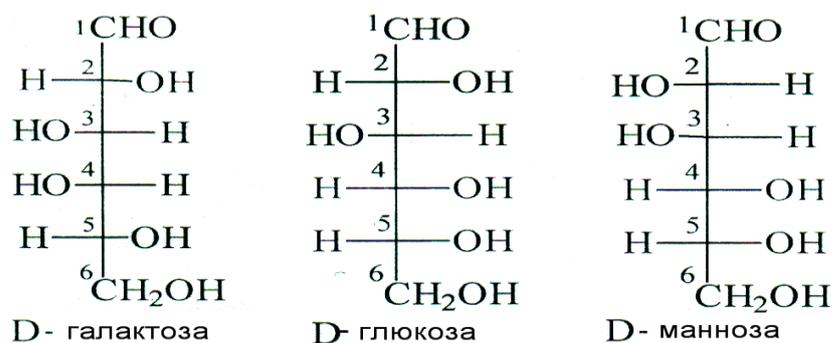
В зависимости от длины углеводородной цепи моносахариды делятся на триозы, тетразы, пентозы, гексозы, гептозы и т.д. Наиболее распространены пентозы и гексозы.

Альдопентозы (5 атома углерода)

Кето-пентозы (5 атома углерода)

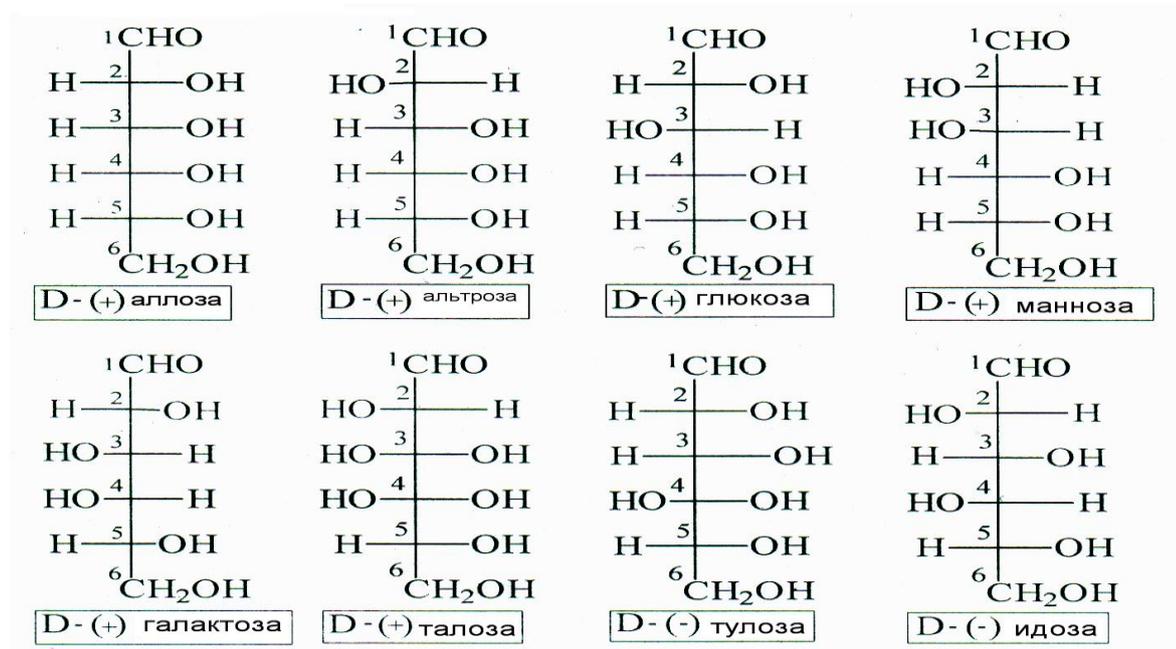


Альдо-гексозы (6 атома углерода)



Стереоизомерия. Молекулы моносахаридов содержат несколько центров хиральности, что служит причиной существования большого числа стереоизомеров, соответствующих одной и той же структурной формуле.

Например, в альдегексозе имеются четыре хиральных атома углерода и ей соответствует 16 стереоизомеров (2^4), т.е. 8 пар энантиомеров.

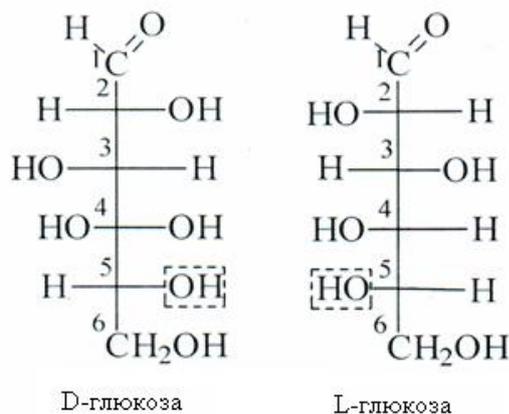
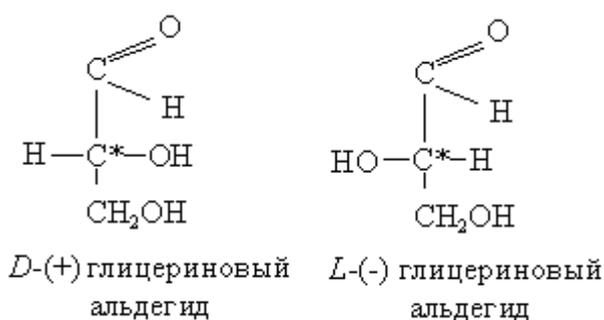


По сравнению с соответствующими альдозами кетогексозы содержат на один хиральный атом углерода меньше, поэтому число изомеров уменьшается до 8.

Открытые формы моносахаридов изображают в виде проекционных формул Фишера. Углеродная цепь в них записывается вертикально. У альдоз

наверху помещают альдегидную группу, у кетоз соседнюю с карбонильной первичноспиртовую группу. С этих групп начинается нумерация цепи. Каждой альдозе D-ряда соответствует энантиомер L-ряда с противоположной конфигурацией всех центров хиральности.

Ещё в 1906 году по предложению Розанова при сравнении различных сахаров их стали относить к D-или L-ряду по сходству расположения атомных групп у последнего центра асимметрии с расположением групп у право- и левовращающего глицеринового альдегида.



Как видно из формулы восемь стереоизомеров D-альдогексоз имеют одинаковое химическое строение, но отличаются конфигурацией одного или нескольких ассиметрических атомов углерода, т.е. являются диастереоизомерами. Соответственно альдопентозы имеют четыре диастереоизомера.

Диастереомеры моносахаридов, различающиеся конфигурацией только одного ассиметрического атома углерода, называются эпимерами.

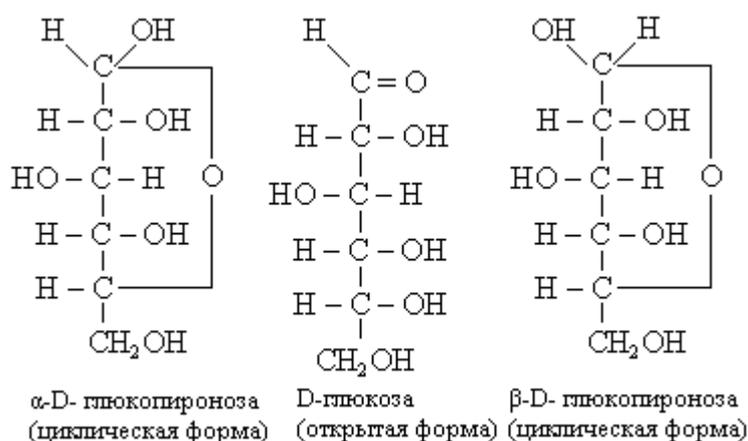
Эпимеры- частный случай диастереомеров. Например, D-глюкоза и D-манноза- эпимеры по C-2, а D-глюкоза и D-галактоза-эпимеры по C-4.

расм

Циклические формы. Впервые о циклическом строении глюкозы было высказано русским, ученым А.А. Колли (1870), а затем развито немецким ученым Б. Толленсом (1883). Поэтому эти формулы называют циклическими формулами Колли-Толленса.

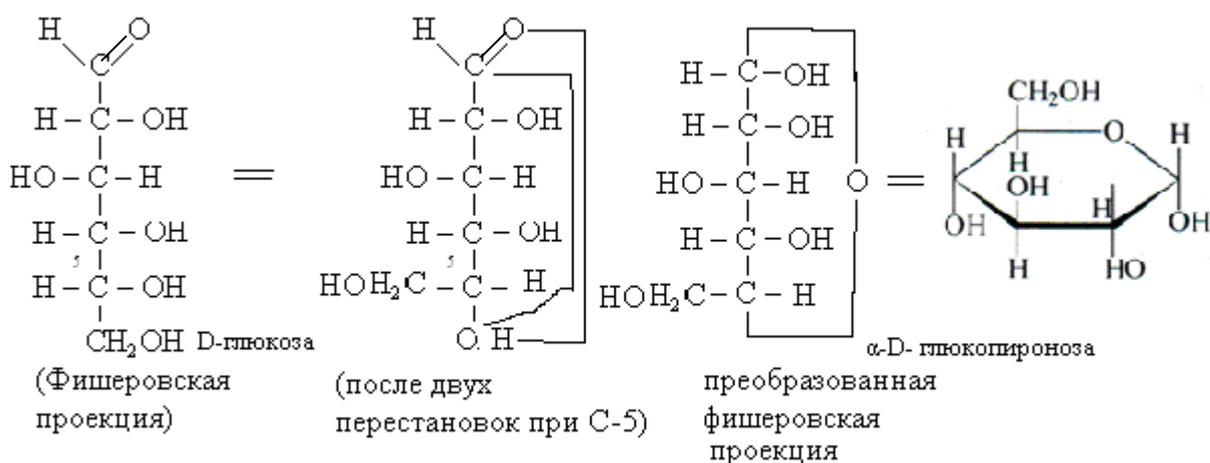
Циклические формы моносахаридов по химической природе являются полуацетальми. Образование циклов связано со способностью углеродных цепей моносахаридов принимать достаточно выгодную кляшневидную конформацию. Вследствие этого в пространстве сближаются альдегидная (или кетонная) и гидроксильная при C-4 (или при C-5) группы. В результате внутримолекулярного взаимодействия образуются более устойчивые пятичленные - фуранозные, и шестичленные - пиранозные циклы. Если у альдогексоз в реакцию вступит гидроксильная группа при C-5, то образуется полуацеталь с шестичленным пиранозным циклом. Аналогичный цикл у кетогексоз получается при участии в реакции гидроксильной группы при C-6. в циклической форме возникает дополнительный центр хиральности-атом углерода входивший в состав карбонильной группы. Этот атом называют аномерным, а два соответствующих стереоизомер α - и β - аномерами. В проекционных формулах Фишера у моносахаридов D- ряда в α -аномере гликозидная гидроксильная группа находится справа, а в β -аномере- слева от углеродной цепи. α - и β - аномеры различаются по свойствам, например α -аномер D- глюкопиранозы кристаллическое вещество с тем.пл.146⁰C и удельным вращением +112⁰, а β - аномер- с т.п. 150⁰C и удельным вращением +19⁰. Аномеры представляют собой частный случай эпимеров.

Циклический полуацеталь по Колли-Толленсу



Формулы Колли –Толленса объясняют изменение химических свойств, но не отражают пространственное строение моносахаридов. Наиболее полное представление о пространственном строении дают формулы **Хеуорса**.

Формулы Хеуорса. С 1926 года введены циклические формулы, что явилось первой попыткой отразить геометрическую форму молекулы шестчленного и пятичленного кольца. В формулах Хеуорса циклы изображаются в виде плоских многоугольников, лежащих перпендикулярно плоскости рисунка. При написании формул Хеуорса, в Фишеровой проекционной формуле моносахарида производят две перестановки заместителей. Гидроксильная группа, находящаяся в асимметрическом атоме углерода должна оказаться на одной проекционной линии с атомами углерода. Это гидроксильная группа примет участие в образовании цикла.



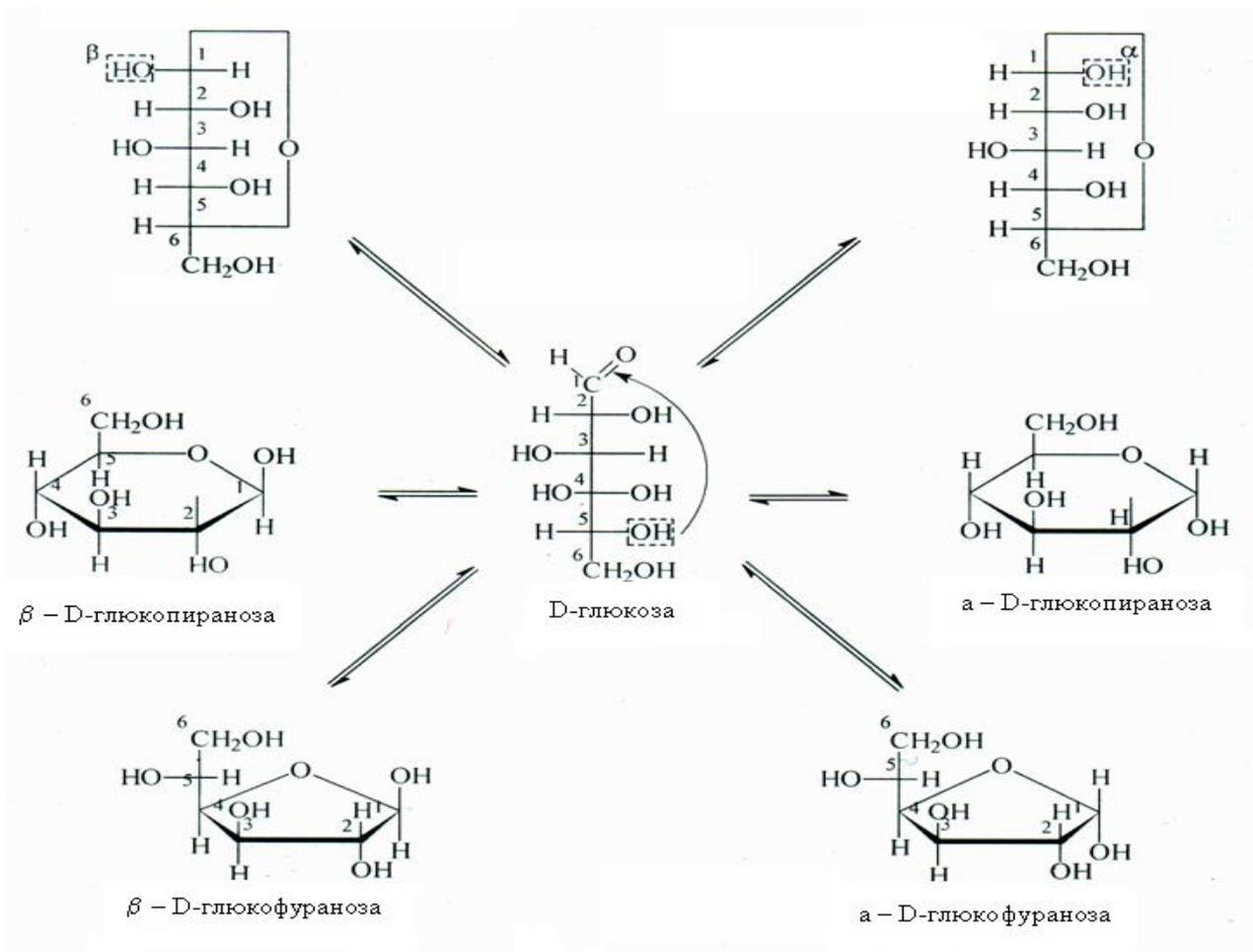
От преобразования, таким образом, Фишеровой проекционной формулы переходят к формуле Хеурса. Заместители, находящиеся слева от углеродной цепи в фишеровской проекции, в формуле Хеурса располагаются над плоскостью цикла; заместители, расположенные справа, под плоскостью. Описанные этапы приведены на примере пиранозной формы одного из двух аномеров D- глюкозы. У альдогексоз D- ряда в пиранозной форме (и у альдопентоз D- ряда в фуранозной форме) CH_2OH - группа всегда располагается над плоскостью цикла. Гликозидная гидроксильная группа у α -аномеров альдоз оказывается под плоскостью, и у β -аномеров- над плоскостью.

По аналогичным правилам осуществляется переход и в случае кетоз, что показано ниже на примере одного из аномеров фуранозной формы D-фруктозы.

Таутомерия. Моносахариды в твердом состоянии имеют циклическое строение, а в водных растворах могут существовать в виде нескольких таутомерных формах, т.е. открытая и циклическая форма (таутомерия) сахаров. Такой вид таутомерии называется кольчато-цепной или цикло-оксоттаутомерией. Таутомерией объясняется явление мутаротации. Изменение во времени угла вращения плоскости поляризации света растворами углеводов называется мутаротацией.

В растворах установление равновесия между четырьмя циклическими таутамерами моносахаридов протекает через открытую форму. Взаимопревращение α - и β - аномеров друг в друга через промежуточную оксоформу называется аномеризацией.

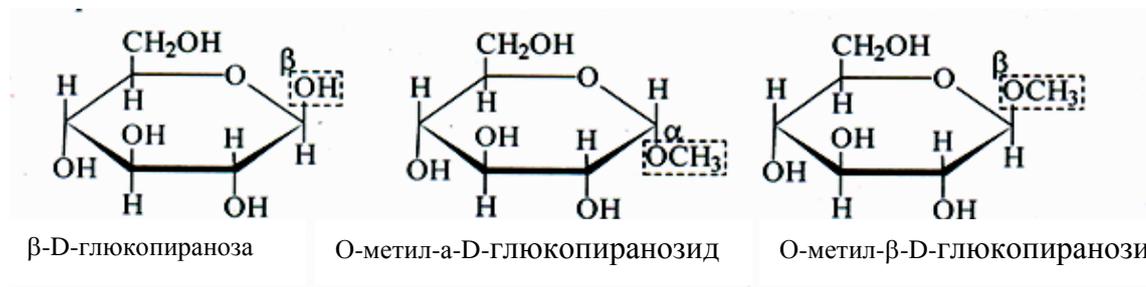
Таким образом, глюкоза в растворе существует в виде 5 таутамеров: α - и β -аномеров пиранозных и фуранозных циклических форм и оксоформ. В смеси таутомеров преобладают пиранозные формы. Оксоформа, а также таутомеры с фуранозными циклами содержатся в малых количествах.



Гликозиды. Моносахариды взаимодействуя со спиртами в присутствии кислотных катализаторов образуют производные циклической формы только по гликозидной OH - группе – циклические ацетали, называемые гликозидами.

В зависимости от размера оксидного цикла гликозиды делятся на пиранозиды и фуранозиды. Ацетали глюкозы называют гликозидами, рибозы – рибозидами, фруктозы – фруктозидами и т.п. (суффикс – **оза** заменяется на – **озид**.)

Поскольку β -D-глюкопираноза в растворе подвергается аномеризации, то в результате взаимодействия ее с метиловым спиртом одновременно образуется α - и β - формы метил- D-глюкопираноза.



Однако эти два гликозида образуются не в равном соотношении, что может, объяснено с позиций конформационных представлений. Преимущественно образуется более устойчивый метил- α -D-глюкопиранозид. Стабильность α -аномерных форм гликозидов объясняет широкое распространение α -гликозидных связей в таких полисахаридах, как растительный крахмал, декстрины и др.

Гликозиды можно получить пропусканием газообразного хлороводорода (катализатор) через раствор моносахарида в спиртах, например этаноле, метаноле и т.п. При этом соответственно получают этил- или метилгликозиды.

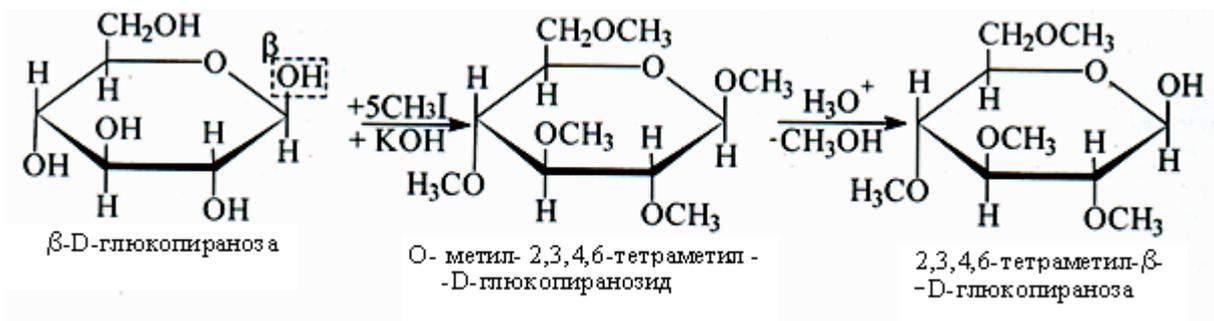
Как и все ацетали, гликозиды легко гидролизуются разбавленными кислотами, но проявляют устойчивость к гидролизу в слабощелочной среде. Более напряженные пятичленные гетероциклы фуранозидов расщепляются гидролитическим путем быстрее пиранозидов. Гидролиз гликозидов в кислой среде приводит к соответствующим спиртам и моносахаридам и представляет собой реакцию, обратную их образованию.

Для гидролитического расщепления гликозидов широко применяется ферментативный гидролиз, преимущества которого заключаются в его специфичности. Например, фермент α -глюкозидаза из дрожжей расщепляет только α -глюкозидную связь; β -глюкозидаза из миндаля – только β -глюкозидную связь.

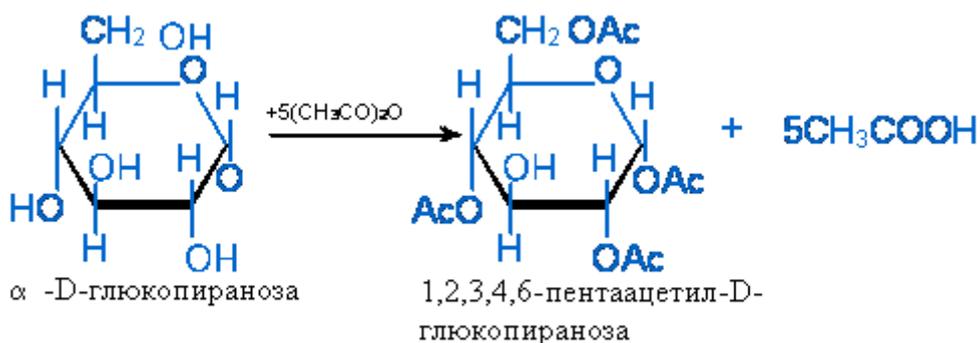
Гидролиз гликозидов лежит в основе гидролитического расщепления полисахаридов, осуществляемого в организме, а также используется во многих промышленных процессах.

Простые эфиры. При взаимодействии спиртовых гидроксильных групп моносахаридов с алкилгалогенидами (метилйодид, этилйодид и т.д.)

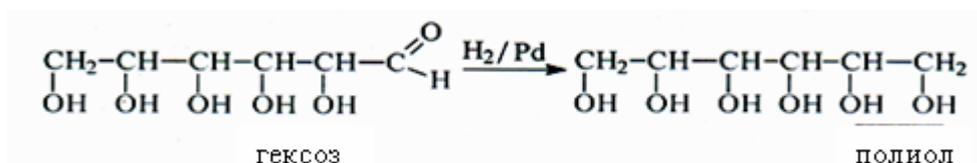
получают простые эфиры. Одновременно в реакцию вступает и гликозидная гидроксильная группа, образуя гликозид. Простые эфиры не гидролизуются, а гликозидная связь легко подвергается гидролитическому расщеплению в кислой среде.



Сложные эфиры. Моносахариды легко ацилируются ангидридами органических кислот, образуя сложные эфиры с участием всех гидроксильных групп. Например, при взаимодействии с уксусным ангидридом получают ацетильные производные моносахаридов. Сложные эфиры моносахаридов гидролизуются как в кислой, так и щелочной средах.



Восстановление. При восстановлении моносахаридов (их альдегидной или кетонной групп) образуются многоатомные спирты (полиолы), называемые альдитами.

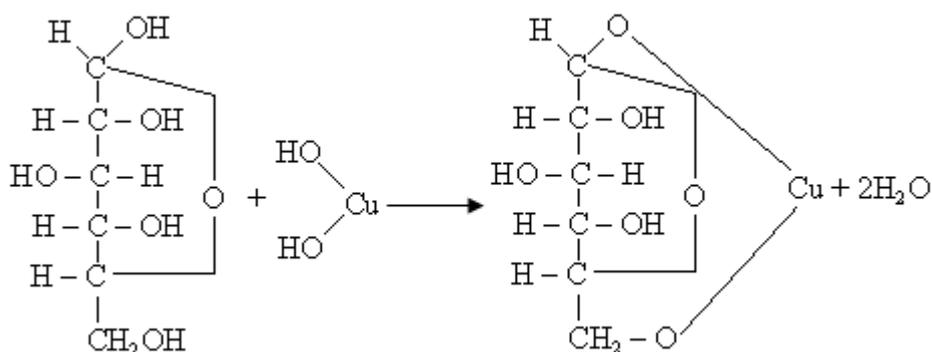


Альдиты кристаллические вещества. Они легко растворимы в воде, обладают сладким вкусом и часто используются как заменители сахара при сахарном диабете (ксилит, сорбит).

Восстановление моносахаридов проводят водородом в присутствии металлических катализаторов (палладий, никель).

Шестиатомные спирты – глюкоит (сорбит), дульцит и манит – получают при восстановлении соответственно глюкозы, галактозы и маннозы. Восстановление глюкозы в сорбит является одной из стадий промышленного синтеза аскорбиновой кислоты.

Монозы являясь полиолами, растворяют свежее образованный синий осадок гидроксида меди превращая глицерат меди.



Данная реакция используется при определении количества сахара в моче.

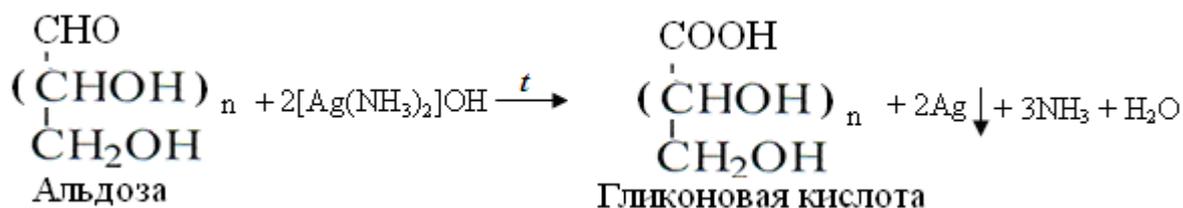
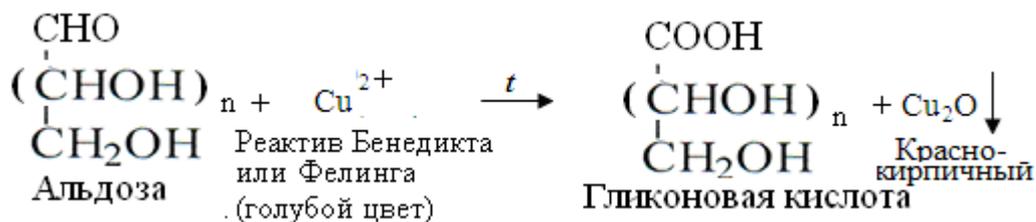
Окисление. Реакция окисления используются в структурных исследованиях и биохимических анализах, для обнаружения моносахаридов, в частности глюкозы в биологических жидкостях (моча, кровь). В зависимости от условий окисления образуются различные продукты.

Альдозы в связи с наличием альдегидной группы способны восстанавливать в щелочной среде катионы металлов (серебра, меди). Такие реакции возможны за счет таутомерного перехода в альдегидную форму, например реакция серебряного зеркала с реактивом Толленса. Кетозы тоже способны восстанавливать катионы металлов, так как они в щелочной среде изомеризуются в альдозы.

Моносахариды окисляются реактивом Бенедикта и реактивом Фелинга (фелингово жидкость), содержащими катионы меди (II). Различие между этими реактивами в том, что в фелинговой жидкости для стабилизации

катионов меди (II) используют раствор калиево-натриевой соли винной кислоты (тарترات-ионы), а в реактиве Бенедикта – соли лимонной кислоты (цитрат-ионы). Принцип действия реактивов одинаков и основан на восстановлении двухвалентной меди до одновалентной с осаждением оксида меди (I) Cu_2O (красно-кирпичный цвет).

Реактивы Толленса, Бенедикта или Фелинга используются как качественные тесты для обнаружения альдоз и кетоз.

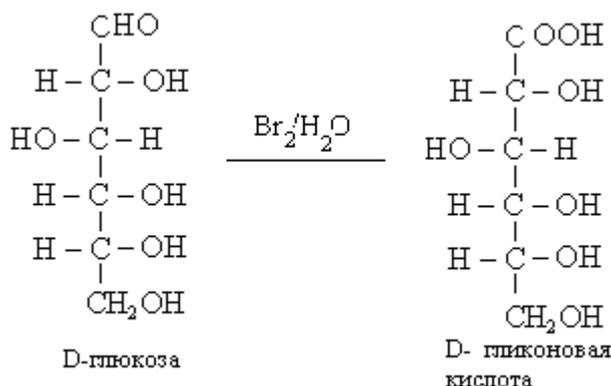


В сильно кислой среде в молекулах альдоз окисляются не только альдегидные но и первичноспиртовые группы. При этом образуется двухосновная D-гликаровая кислота. В качестве окислителя используется разбавленная азотная кислота.



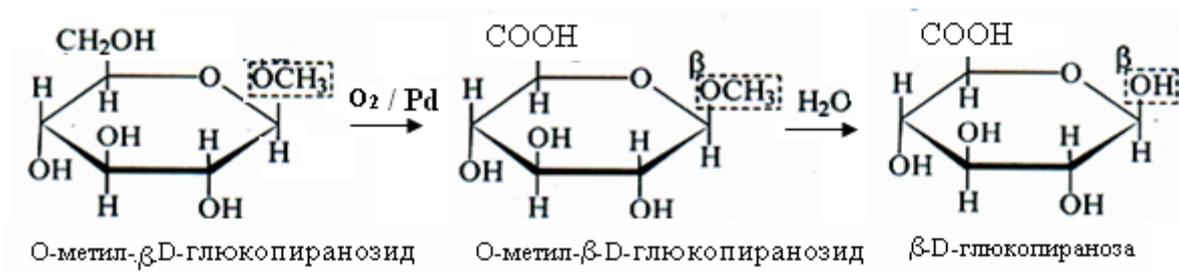
При окислении в нейтральной или слабокислой среде молекулы моносахаридов не подвергаются деструкции. В качестве окислителя используется бромная вода. Бромная вода окисляет альдегидную группу в

карбоксильную, не затрагивая других групп. При этом получаются гликоновые (альдоновые) кислоты.



При окислении D-глюкозы бромной водой с высоким выходом получается D-глюконовая кислота, легко отщепляющая молекулу воды с образованием лактонов. В медицине используется кальциевая соль этой кислоты (глюконат кальция).

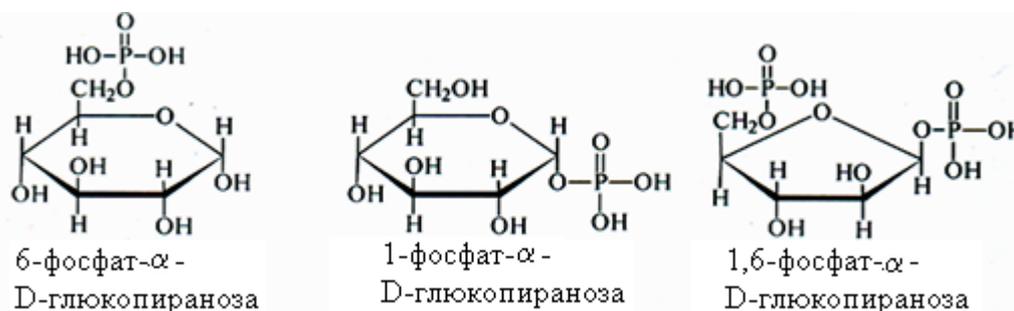
При окислении первичноспиртовой группы без затрагивания весьма склонной к окислению альдегидной группы получаются гликуроновые (уроновые) кислоты. Например, D-гликуроновую кислоту нельзя получить прямым окислением D-глюкозы. Предварительно альдегидную группу D-глюкозы защищают превращением ее в гликозидную, и только потом окисляют первичноспиртовую группу, применяя в качестве окислителя бромноватистую кислоту.



Важная биологическая роль D-гликуроновой кислоты состоит в том, что многие токсичные вещества выделяются с мочой в виде глюкуронидов (детоксикация).

Значение моносахаридов и их производных в организме

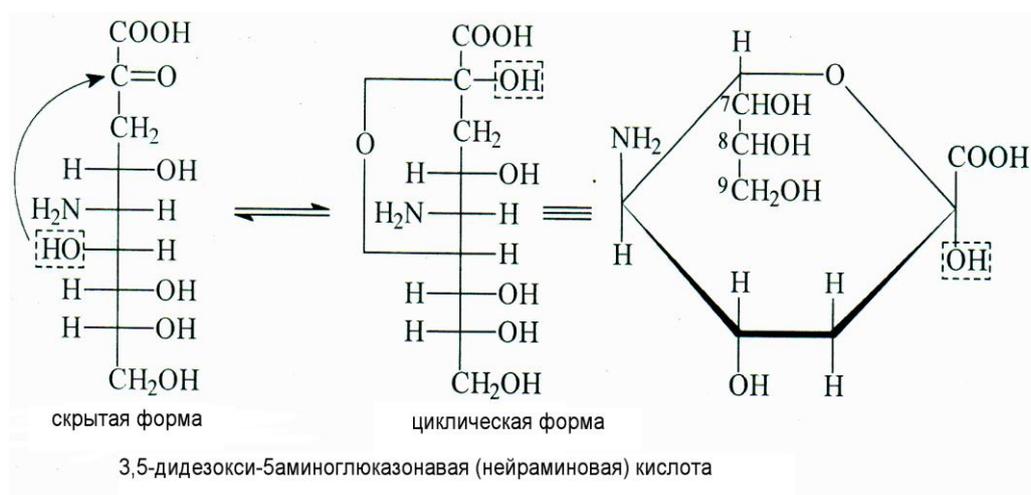
Большое значение имеют фосфаты моносахаридов. Они содержатся во всех растительных и животных организмах и представляют собой метаболические активные формы моносахаридов. К ним, прежде всего относятся фосфаты D-глюкозы и D-фруктозы. I-фосфат D-глюкозы получается при гидролизе гликогена с помощью фермента фосфолазы; 6-фосфат глюкозы образуется на первой стадии гликолиза, т.е. катаболизма глюкозы в организме. Далее 6-фосфат глюкозы изомеризуется в 6-фосфат D-фруктозы, который фосфолируется в свою очередь с помощью АТФ до 1,6-дифосфата D-фруктозы.



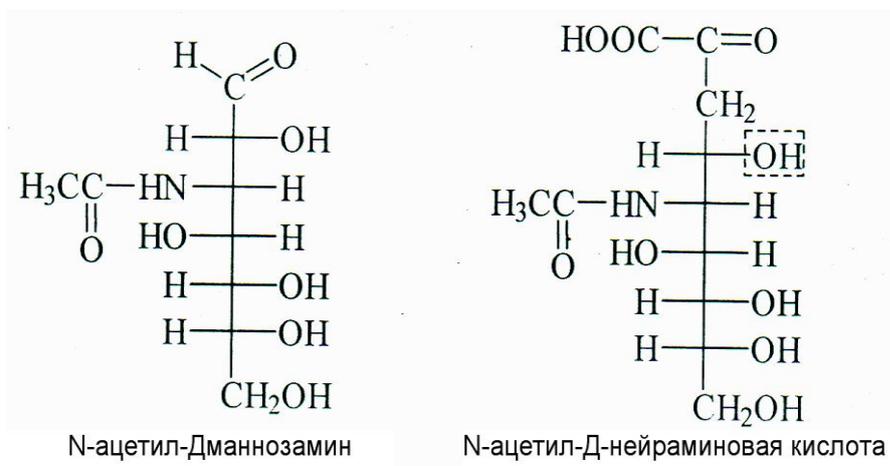
Фосфаты D-рибозы и 2-дезоксид- D-рибозы служат структурными элементами нуклеиновых кислот и ряда коферментов.

Сульфаты моносахаридов входят в состав полисахаридов соединительной ткани (кожа, хрящи, сухожилия, суставная жидкость, роговица, стенки крупных кровеносных сосудов, кости.)

Нейраминная кислота в свободном состоянии содержится в спинномозговой жидкости.



Названием сиаловые кислоты обозначается группа различных N- и O-ацелированных производных нейраминовых кислот. N-ацетилнейраминовая кислота получается ферментативным путем в результате альдольной конденсации пировиноградной кислоты (пирувата) и N-ацетил-D-маннозамина.



Сиаловые кислоты служат компонентами специфических веществ крови и тканей, входят в состав ганглиозидов мозга, участвующих в проведении нервных импульсов.

Уроновые кислоты выполняют в организме важную функцию: они образуют с лекарственными веществами, их метаболитами, токсичными веществами водорастворимые гликозиды и выходят их из организма с мочой.

Тетрозы. D-эритроза и D-эритрулоза в виде фосфорных эфиров участвуют в процессе обмена углеводов в растениях и в животных организмах.

Пентозы. Большое распространение имеют D-рибоза, L-арабиноза и D-ксилоза, а также D-рибулоза и D-ксилоза.

D(+) рибоза и 2-дезоксид-рибоза очень важные моносахариды входят в состав нуклеиновых кислот.

Гексозы. D(+)-глюкоза (виноградный сахар, декстроза)-самый распространенный сахар в природе. В растворах имеет правое вращение плоскости поляризации и поэтому называется декстрозой. В свободном

состоянии содержится в соке винограда, в сладких фруктах, плодах, в семенах, листьях, цветах и корнях многих растений, а также в меде. Глюкоза является одним из главных компонентов олигосахарозов (свекловичного или тростникового сахара, молочного сахара), из нее состоят полисахариды (крахмал, клетчатка, гликоген и др.). Глюкоза важнейший источник энергии живых организмов. Свободная глюкоза в некотором количестве содержится в крови, спинномозговой жидкости и лимфе людей и животных. Получают глюкозу главным образом кислотным гидролизом крахмала (картофельного, кукурузного и др). Применение глюкозы разнообразное: в медицине в составе крове заменяющих и противошоковых жидкостей, как легко усвояемый питательный продукт для тяжелых сердечных и других больных: в химической промышленности как сырье для синтезов аскорбиновой кислоты (витамина С) глюконовых кислот и других кислот, различных сахарных производных и т.п. применяется также в кондитерской, текстильной и других отраслях промышленности. Глюкоза легко сбраживается различными микроорганизмами. Практически она подвержена всем видам брожения.

D(+) манноза значительно менее распространенный моносахарид, по сравнению с глюкозой. В свободном состоянии встречается редко. Содержится в кожуре апельсинов. В основном, манноза обнаруживается в полисахаридах растений и микроорганизмов (маннаны, галактоманнаны, глюкоманнаны-эремуран), входит в состав некоторых сложных белков, например, овомукоида; содержится в гликозидах- маннозидах манканами. Особенно богаты оболочки каменного ореха-плода южно-американской пальмы, рожковое дерево, дрожжевой клей, а также некоторые водоросли. Манноза хорошо сбраживается дрожжами.

D(+) галактоза в свободном состоянии встречается редко, но распространена в олигосахаридах (лактозе, раффинозе и др.), а также в полисахаридах (галактанах, галактоарабанах). Образует различные гликозиды- галактозиды. Содержится в фосфотидах мозга

(сфинголамиелины), почему ее иногда и называют цереброза; способна сбраживаться лактозными дрожжами.

D(-) галактоза содержится в виде полисахаридов в клейковине льняных семян, морских водорослях, в частности агар-агаре, в запасном полисахариде улиток-галактогене. Это один из немногих природных моносахаридов I строения.

D(-) фруктоза (плодовый сахар, левулеза) наиболее важная и распространенная в природе кетоза. Левулезой ее называют из-за левого вращения плоскости поляризации света. D(-) фруктоза вместе с глюкозой образует дисахарид сахарозу (свекловичный или тростниковый сахар), входит в состав меда, что и придает последнему особенно большую сладость, так как фруктоза обладает значительно большей сладости, чем сахароза и другие сахара. В свободном состоянии фруктоза содержится во многих фруктах и овощах. Особенно ею богаты помидоры, яблоки. Фруктоза входит в состав ряда олигосахаридов (раффиноза, стахиозы, вербаскозы), запасного растительного полисахарида-инулина, полисахаридов бактерий- Леванов и многих других биологически важных соединений. В промышленности фруктозу получают гидролизом сахарозы и соответствующих полисахаридов, а также эимеризацией глюкозы щелочью.

Фруктоза применяется как очень ценный пищевой продукт, хорошо усваиваемый организмом. Широко используется в медицине. Дифосфат фруктозы- важный лекарственный препарат при сердечных заболеваниях и при шоковых состояниях.

Тесты

1. Какие из данных соединений относятся к классу моносахаридов?

А. альдегидоспирты

Б. оксикислоты

В. карбоновые кислоты

Г. двухатомные спирты

2. Укажите моносахариды, которые относятся к кетозам

- А. фруктоза Б. рибулоза В. ксилоза Г. глюкоза

3. Укажите моносахарид, относящийся к классу гексоз

- А. глюкоза Б. рибоза В. дезоксирибоза Г. эритроза

4. В каких случаях образуются полиолы из моносахаридов?

- А. восстановление моносахаридов в нейтральной среде
Б. окисление моносахаридов в нейтральной среде
В. взаимодействие моносахаридов со спиртами
Г. при синтезе моносахаридов

5. Какой моносахарид входит в состав АТФ?

- А. рибоза Б. фруктоза В. глюкоза Г. манноза

6. Рибоза и дезоксирибоза – это...

- А. альдопентоза Б. кетотетроза В. альдотетроза Г. кетогексоза

13. Ксилит является заменителем сахара при сахарном диабете.

Укажите метод получения ксилита

- А. восстановление ксилозы Б. окисление ксилозы
В. окисление глюкозы Г. восстановление глюкозы

8. Каким видам углеводов относятся следующие соединения

1. пентоза 2. гексоза 3. дисахарид 4. полисахарид
а. глюкоза б. рибоза в. целлабиоза г. крахмал
А. 1б2а3в4г Б. 1в2а3б4г В. 1а2г3б4в Г. 1а2в3б4г

9. Укажите соответствующий продукт процесса окисления моносахаридов

1. гликаровая кислота 2. гликолевая кислота 3. гликуроновая кислота

Ситуационные задачи

1. Напишите строение сахарозы (с помощью формул Хеуорса). Какую конфигурацию имеют аномерные атомы углерода в остатках D- фруктозы и D-глюкозы, входящих в состав молекулы сахарозы?
2. Какой дисахарид является структурной единицей амилозы? Какой тип гликозидной связи осуществляется в этом дисахариде между остатками D-глюкозы?
3. Напишите схему реакции гидролиза продуктов полного метилирования мальтозы. Будут ли обладать восстанавливающими свойствами полученные в результате гидролиза соединения?
4. Напишите схемы реакций гидролиза сахарозы, мальтозы. Дайте полное название этим дисахаридам.

Вопросы для усвоения темы

1. Дать определение моносахаридам как представители гетерофункциональных соединений
2. Что такое кольчато-цепная таутомерия?
3. Что такое явление муторатации ?
4. Укажите разницу между энантиомером, диастереомером, эпимером и аномером
5. Окисление моносахаридов в кислой и щелочной среде
6. Какое отличие при гидролизе гликозидов, простых и сложных эфиров моносахаридов?

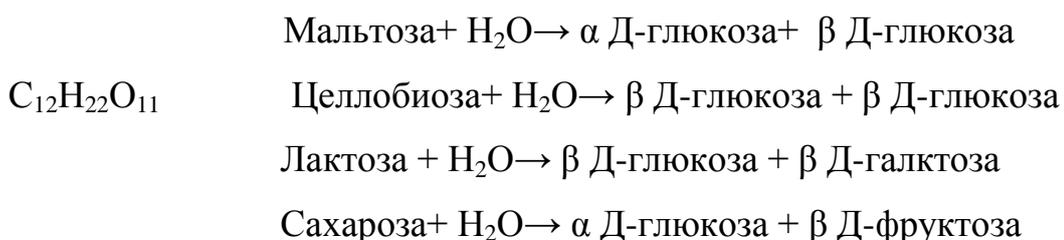
ДИ- И ПОЛИСАХАРИДЫ

Цель занятия. Приобрести системные знания о принципах строения и основных химических превращении полисахаридов, участвующих в процессах жизнедеятельности.

Перечень рассматриваемых вопросов

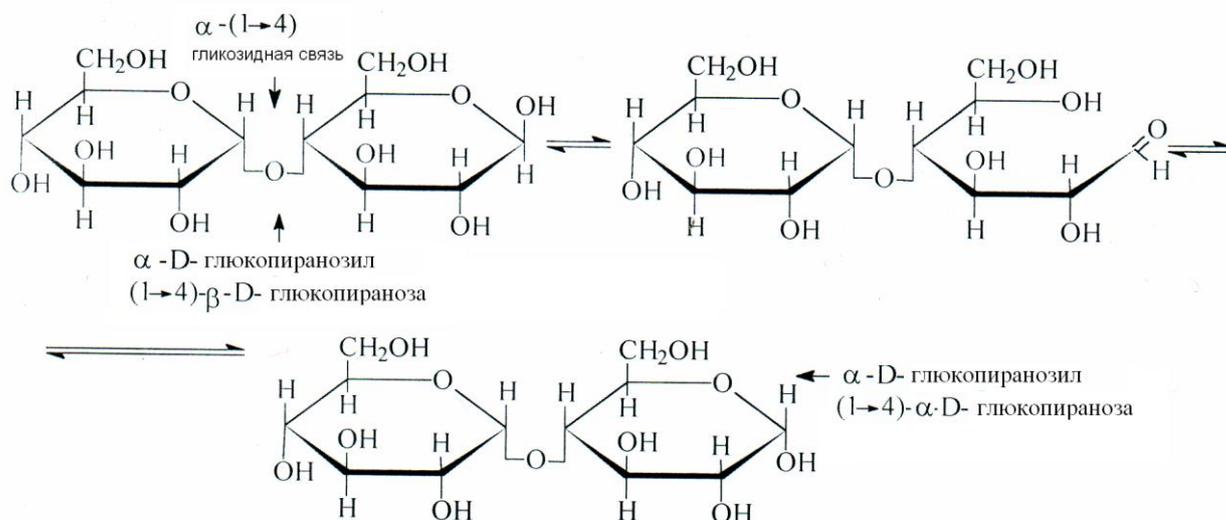
1. Два типа построение дисахаридов
2. Восстанавливающие. Невосстанавливающие
3. Химические свойства дисахаридов
4. Мальтоза; лактоза, сахароза, целлобиоза
5. Строение и свойства гомополисахаридов.
6. Крахмал. Целлюлоза. Гликоген.
7. Понятие о первичной и вторичной структуре
8. Строение и свойства гетерополисахаридов
9. Хондриатин сульфат; Мурамин; Гепарин; Гиалуроновая кислота
10. Биологическая значимость углеводов

Природные дисахариды (биозы) состоят из двух одинаковых или разных моносахаридных остатков. Дисахариды способны гидролизоваться в кислой (но не в щелочной) среде с образованием моносахаридов



Восстанавливающие дисахариды. В этих дисахаридах один из моносахаридных остатков участвует в образовании гликозидной связи за счет гидроксильной группы чаще всего при С-4 или С-6, реже при С-3. В дисахаридах имеется свободная полуацетальная гидроксильная группа,

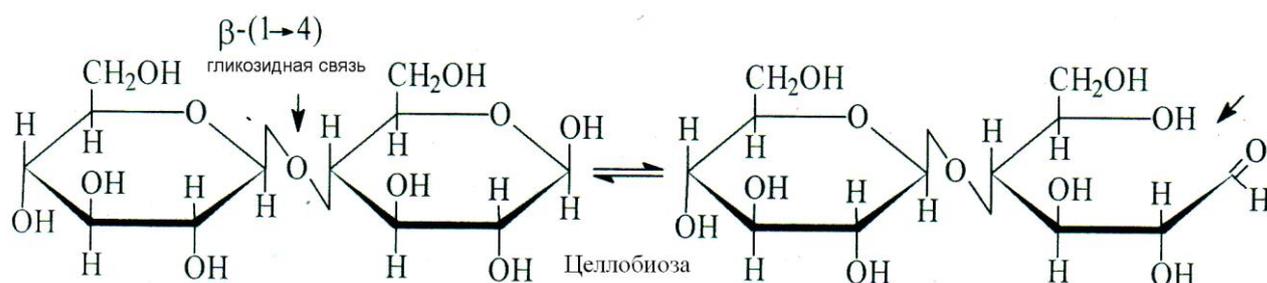
вследствие чего сохраняется способность к раскрытию цикла, т.е. они в растворах подвергаются циклокс-таутомерии. Такие дисахариды называют восстанавливающими дисахаридами. Их растворы мутаротируют, восстанавливают реактив Феллинга. Представителями восстанавливающих дисахаридов являются мальтоза, целлобиоза, лактоза. Мальтоза, солодовый сахар (от лат. *Maltum* -солод)-продукт расщепления крахмала под действием фермента β -амилазы, выделяемого слюной железой. Является источником энергии в прорастающих зернах. Мальтоза имеет в 3 раза менее сладкий вкус, чем сахар. В мальтозе остатки двух молекул D-глюкопиранозы связаны (1 \rightarrow 4)-гликозидной связью. Аномерный атом углерода, участвующий в образовании этой связи, имеет α -конфигурацию, а аномерный атом с полуацетальной гидроксильной группой может иметь как α - (α -мальтоза), так и β -конфигурации (β -мальтоза). Молекула глюкозы, поставляющая для связи полуацетальную гидроксильную группу, рассматривается как заместитель при C-4 второй молекулы глюкозы в названии дисахарида «первая» молекула приобретает суффикс **-озил**, а у «второй» сохраняется суффикс **-оза**. Кроме того, в полном названии указываются конфигурации обоих аномерных атомов углерода.



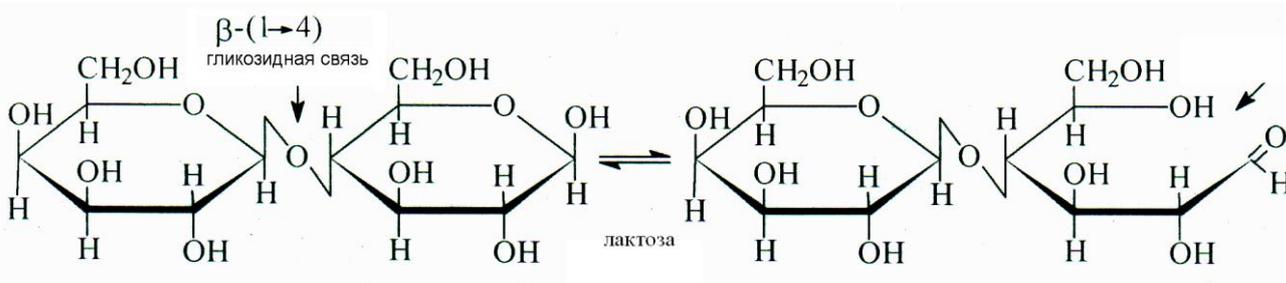
Целлобиоза получается при неполном гидролизе полисахарида целлюлозы. Целлобиоза, как и мальтоза, состоит из двух D-глюкопиранозильных остатков, связанных (1 \rightarrow 4)-гликозидной связью.

Отличие состоит в том, что аномерный атом углерода, участвующий в образовании гликозидной связи, имеет β -конфигурацию. Растворы целлобиозы мутаротируют.

Конфигурационное различие между мальтозой и целлобиозой влечет за собой и конформационное отличие: α - гликозидная связь в мальтозе расположена аксильно, а β -гликозидная связь в целлобиозе-экваториально. Конформационное состояние дисахаридов служит первопричиной линейного строения целлюлозы, в состав которой входит целлобиоза, и клубкообразного строения амилазы (крахмал), построенный из мальтозных единиц.



Лактоза содержится в молоке(4-5%). Она является источником энергии для детенышей млекопитающих и человека. В промышленности её получают из молочной сыворотки после отделения творога. Лактоза построена из остатков β -D-галактопиранозы и D- глюкопиранозы. Аномерный атом глюкопиранозы может иметь как α - (α -лактоза), так и β -конфигурацию(β -лактоза).



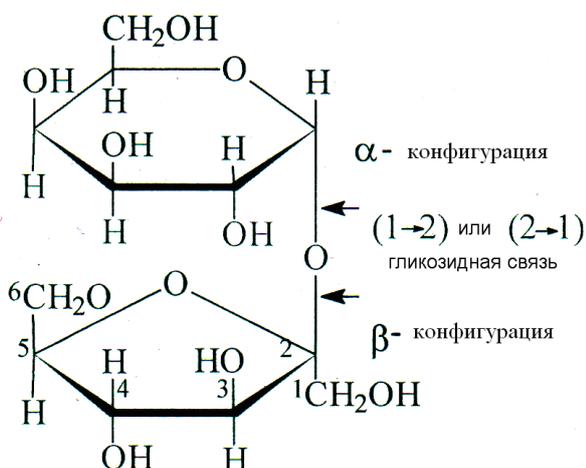
Лактоза в молоке сопровождается небольшим количеством других олигосахаридов. Все эти олигосахариды содержат остаток лактозы, с которой связаны остатки различных моносахаридов. Полуацетальный гидроксил

лактозного остатка во всех олигосахаридах свободен. В наибольшем количестве из олигосахаридов в молоке содержатся фукозидолактоза(10%) и лакто-N-тетроза (15%) от общего количества сопровождающих лактозу олигосахаридов. Давно было известно «целебное» свойства женского молока для грудных детей, которое можно объяснить биологической активностью названных компонентов молока. Они стимулируют рост микроорганизмов играющих важную роль в нескольких направлениях: как ферментативный фактор, как витаминообразователь, и что особенно важно, как антогонист ряда гнилостных и патогенных микроорганизмов, подавляя их развитие и жизнедеятельность.

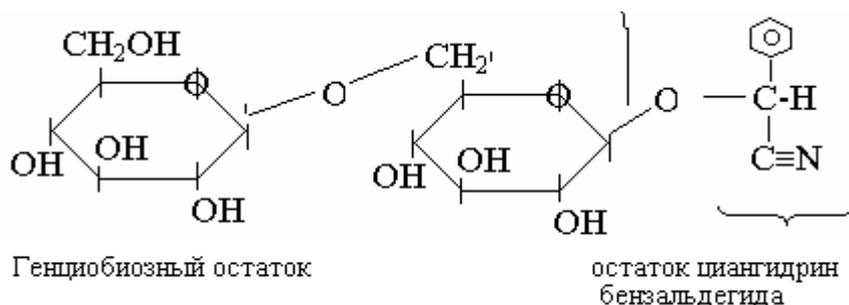
Лактоза применяется в фармацевтической практике при изготовлении порошков и таблеток, так как она менее гигроскопична, чем сахар, а также как питательное средство для грудных детей. Лактоза имеет в 4-5 раз менее сладкий вкус, чем сахароза.

Невосстанавливающие дисахариды. Сахароза имеет наибольшее значение из дисахаридов данной группы. Она содержит в сахарном тростнике, сахарной свекле (до 28% от сухого вещества), соках растений и плодах. В состав сахарозы входят α - D- глюкоза в пиранозной и β - D- фруктоза в фуранозной формах. Гликозидная связь между ними образуется за счет ОН групп при аномерных атомах углерода.

Сахароза не способна к цикло-оксо таутомерии и растворы её не мутаротируют, следствием чего является отсутствие восстановительной способности.

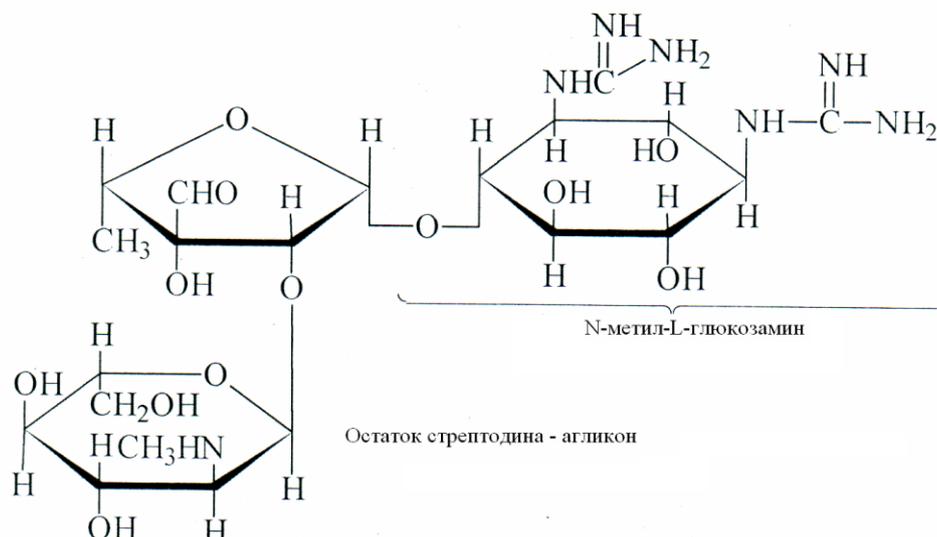


Природные гликозиды. В природных гликозидах часто встречается остаток генциобиозы, состоящий из двух D-глюкопиранозных звеньев, связанных β (1-6)-связью. Примером служит амигдалин, принадлежащий к группе цианогенных гликозидов растительного происхождения, содержащих в связанной форме циановодородную кислоту. Агликоном амигдалина является гидроксинитрил бензальдегида. Под действием фермента N-гликозидазы амигдалин гидролизуется с выделением циановодородной кислоты, чем объясняется его отравляющее действие.



Амигдалин-цианогенные гликозид. Содержатся в плодах косточковых (миндаль, абрикосы, персики, вишня) (в 100 гр. Ядрышек выделяется около 1 гр амигдалина, что составляет смертельную дозу) растений.

Аминогликозиды-антибиотики продуцируются бактериями. В их состав входят углеводные фрагменты, обязательно включающие аminosахара. Типичный представитель-стрептомицин, является O-гликозидом стрептобиозамина.



Группа аминогликозидных антибиотиков охватывает свыше 100 природных соединений. В качестве агликона все они содержат аминопроизводные инозита. Относящиеся к этой группе известные антибиотики неомицин, каномицин, сизомицин и др. обладает широким спектром действия.

Полисахариды - высокомолекулярные углеводы. По химической природе их следует рассматривать как полигликозиды (полиацетали), т.к. каждый остаток моносахарида затрачивает на связь со следующим полуацетальный гидроксил и взаимодействует чаще всего с OH группой в положении 4, а иногда 6 или 1. На конце цепи находится остаток восстанавливающего моносахарида. Поскольку доля конечного остатка относительно всей макромолекулы невелика, то полисахариды проявляют очень слабые восстановительные свойства.

Полисахариды подвергаются гидролизу в кислой среде и имеют высокую устойчивость в щелочной среде. Полный гидролиз приводит к образованию моносахаридов или их производных, неполный кряду промежуточных олигосахаридов, в том числе и дисахаридов.

Полисахаридам присущ характерный для высокомолекулярных веществ более высокий уровень структурной организации макромолекул. Наряду с первичной структурой, т.е. определенной последовательностью мономерных остатков, важную роль играет вторичная структура, определяемая

пространственным расположением макромолекулярной цепи. Полисахаридные цепи могут быть разветвленными или неразветвленными.

Высшие полиозы подразделяются по моносахаридному составу на гомополисахариды и гетерополисахариды.

Гомополисахариды состоят из остатков одного, какого либо моносахарида. Они могут быть пентозами (полигликозиды пентоз) и гексозанами (полигликозиды гексоз). К гомополисахаридами относятся многие полисахариды растительного (крахмал, целлюлоза, пектиновые вещества, животного(гликоген, хитин насекомых и грибов) и бактериального (декстрины) происхождения.

Гетерополисахариды состоят из остатков различных моносахаридов или их производных. Гетерополисахариды играют важную биологическую роль. Они в организме связаны с белками и образуют сложные надмолекулярные комплексы. Сюда относятся гемицеллюлозы, камеди, слизи, мукополисахариды и другие вещества.

Полисахариды подразделяются также по биологическим функциями, выполняемым ими в растительных и животных организмах.

а. Структурные полисахариды в организме растения или животного выполняют опорные функции, т.е. обеспечивают устойчивость структуры организма. К ним относятся, например, в растениях- клетчатка и пектиновые вещества, в насекомых и грибов- хитин.

б. Резервные полисахариды- это временные или постоянные запасные углеводы растений и животных, которые в соответствующие периоды жизнедеятельности используются как питательные вещества и источник энергии. К этим веществам относятся: крахмал, гликоген, инулин и др.

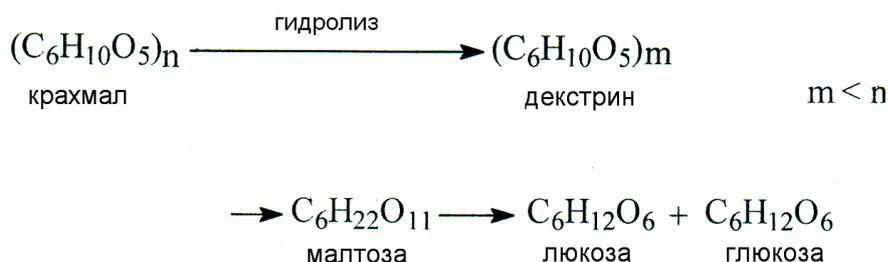
с. Полисахариды с неизвестной функцией - это растительные камеди, различные слизи, полисахариды бактерий, грибов и т.д.

По растворимости в воде полисахариды подразделяются на нерастворимые и растворимые (образуют коллоидные растворы).

Не растворимые в воде полисахариды - это главные составные части стенок клеток растений. К ним относятся целлюлоза, гемицеллюлоза, пектиновые вещества и др.

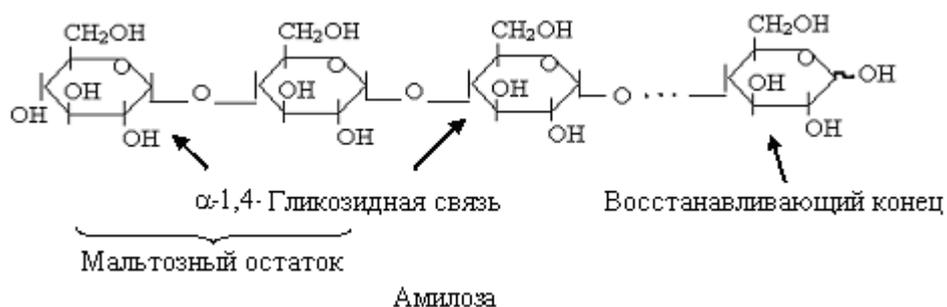
Полисахариды, растворяющиеся в горячей воде или набухающие и образующие в ней коллоидные растворы (студни). Такими свойствами обладают крахмал, гликоген, инулин, слизи, агар-агар и др.

Гомополисахариды. Крахмал представляет собой смесь двух полисахаридов, построенных из D -глюкопиранозы: амилозы (10-20%) и амилопектина (80-90%). Он образуется в растениях в процессе фотосинтеза и откладывается в корнях, клубнях, семенах. Крахмал-это белое вещество, состоящее из мельчайших зерен, напоминающих муку, поэтому его второе название «картофельная мука». При быстром нагревании крахмала за счет содержащейся в нем влаги (10-20%) происходит гидролитическое расщепление макромолекулярной цепи на более мелкие осколки и образуется смесь полисахаридов, называемых декстринами. Декстрин растворяется в воде лучше, чем крахмал.



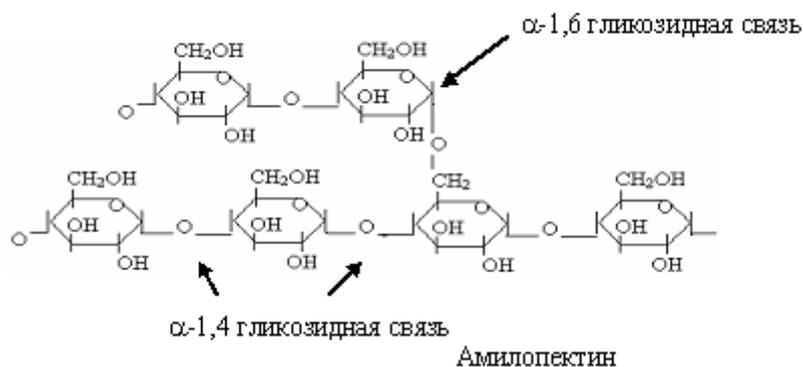
Такой процесс расщепления крахмала, или декстринизация осуществляется при хлебопечении. Крахмал муки, превращенный в декстрин легче усваивается вследствие большей растворимости.

В амилозе D-глюкопиранозы остатки связаны (1-4)-гликозидными связями, т.е. дисахаридным фрагментом амилозы является мальтоза. Цепь амилозы неразветвленная включает 200-1000 глюкозных остатков, молекулярная масса 160000.



Макромолекула амилозы свернута в спираль при этом каждый виток спирали приходится 6 моносахаридных звеньев. Во внутренний канал спирали могут входить соответствующие по размеру молекулы, например, молекулы йода, образуя комплексы называемые соединениями включения. Комплекс амилозы с йодом имеет синий цвет. Это используется в аналитических целях для открытия, как крахмала, так и йода (йодокрахмальная проба).

Амилопектин, в отличие от амилозы имеет разветвленное строение. В цепи D-глюкопиранозные остатки связаны α (1-4) гликозидными связями, а в точках разветвления $-\alpha$ -(1-6)-гликозидными связями. Между точками разветвления располагаются 20-25 глюкозных остатков. Амилопектины ещё более высокомолекулярны и гетерогенны, чем амилозы. Молекулярная масса амилопектина достигает 1-6 млн.



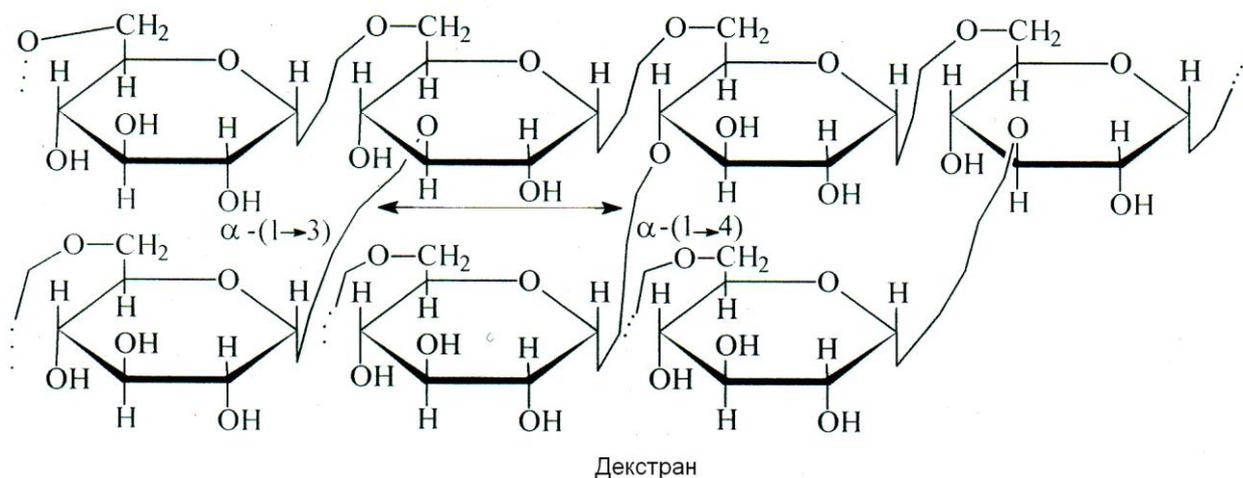
Гидролиз крахмала в пищеварительном тракте происходит под действием ферментов, расщепляющих α -(1-4) и α -(1-6) - гликозидных связи. Конечными продуктами гидролиза является глюкоза и мальтоза.

Гликоген содержится в тканях животных, человека, бактериях, цианобактериях и выполняет роль резервного полисахарида. По строению

подобен амилопектину, но имеет ещё большее разветвление цепей. Условно можно сказать, что разветвленность гликогена вдвое больше, чем амилопектина (“n” у гликогена равно 10-12, иногда даже 6 глюкозных звеньев). Сильное разветвление способствует выполнению гликогеном энергетической функции, так как только при наличии большого числа концевых остатков можно обеспечить быстрое отщепление нужного количества молекул глюкозы.

Аналогично гликогену в животных организмах, в растениях такую же роль резервного полисахарида выполняет амилопектин, имеющий менее разветвленное строение.

Декстраны - группа глюканов бактериального происхождения, в которых главный тип связи в полиглюкозидной цепи - это α -D-(1-6), но которые обычно содержат ветви с ветвления в виде α -(1-4), α -(1-3) режа α -(1-2) гликозидных связей. В промышленности их получают микробиологическим путем при действии микроорганизмов на растворы сахарозы.

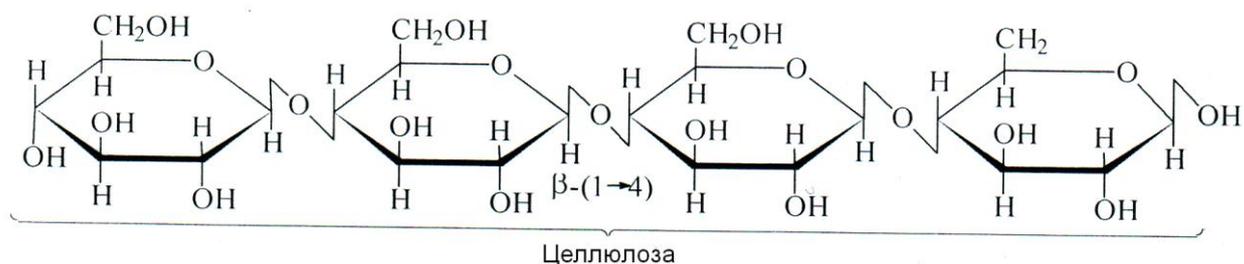


Декстраны нашли широкое применение в качестве кровезаменителей. При приготовлении «клинических декстранов» производят их частичную деполимеризацию, доводя их молекулярный вес до 50-1000 тыс., с помощью кислотного гидролиза или ультразвука.

Сульфатированные декстраны предложены в качестве антикоагулянтов. Известны их промышленное применение (например, для приготовления сефадексов).

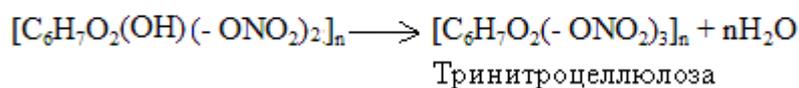
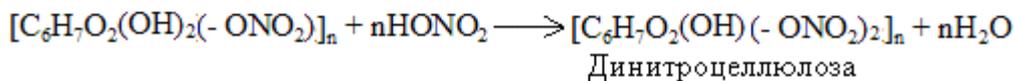
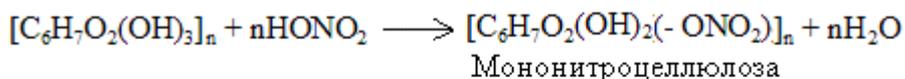
Целлюлоза или клетчатка является наиболее широко распространенным в природе углеводом. Учитывая массу содержащих целлюлозу растительных организмов на Земле, нужно считать, что она является и самым распространенным на нашей планете органическим веществом. Этот полисахарид встречается не только в высших растениях, но и в бактериях и некоторых низших животных (Tunicata). Она обладает большой механической прочностью и играет роль опорного материала растений. Древесина содержит 50-70% целлюлозы; хлопок представляет собой почти чистую целлюлозу. Целлюлоза является важным сырьём целлюлоза-бумажной, текстильной и других отраслей промышленности.

Целлюлоза представляет собой высокомолекулярную линейную полииозу, построенную из глюкозных остатков, соединенных β -(1-4)-гликозидными связями. Биозный фрагмент целлюлозы представляет собой целлобиозу. В-конфигурация аномерного атома углерода приводит к тому, что макромолекула целлюлозы имеет строго линейное строение. Этому способствует образование водородных связей внутри цепи, а также между соседними цепями.



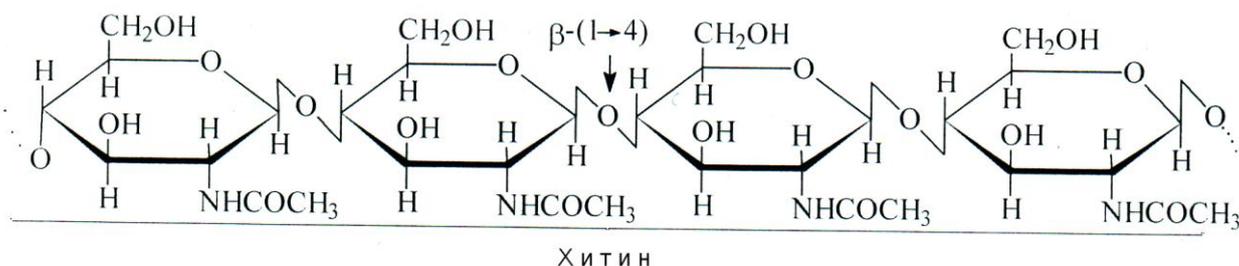
Такая конфигурация цепей обеспечивает высокую механическую прочность, волокнистость, нерастворимость в воде и химическую инертность, что делает целлюлозу прекрасным материалом для построения клеточных стенок растений. Большое практическое значение имеют эфирные производные целлюлозы: ацетаты (искусственный шёлк), ксантогенаты

(вискозное волокно, целлофан), нитраты (взрывчатые вещества, коллоксилин) и др.

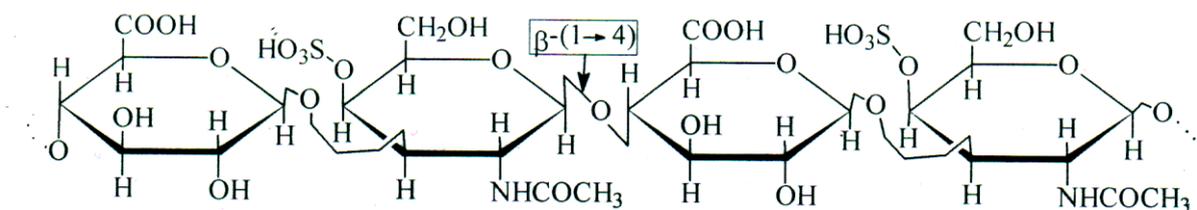


Смесь моно- и динитроцеллюлозы с эфиром и спиртовым раствором в медицине называется коллодием. Раствор при нанесении на пораженные раны образует защитную пленку, защищая рану от внешней среды.

Хитин - широко распространенный в природе полисахарид, участвующий в образовании кутикулы или наружного скелета членистоногих и некоторых других беспозвоночных животных, а также оболочек некоторых растений сапрофитов, как грибы. Он представляет собой высшую полиозу линейного строения, состоящую из остатков N-ацетил-D-глюкозамина, соединенных β -(1-4) гликозидными связями. Таким образом, он является аналогом целлюлозы, ее производным, у которого в каждом глюкозном остатке гидроксил замещен ацетиламиногруппой; в функциональном отношении он также является аналогом целлюлозы, выполняя механическую, опорную и защитную роль.



Если хитин деацетилировать, то получается хитозан, состоящий из остатков D-глюкозамина.



Хитин добывают только из панцирей морских ракообразных, из низших грибов, а также диатомовых водоросли. Хитозан и его производные помогают снизить уровень холестерина в крови. Из них же делают мембраны для аппаратов «искусственная почка». Хитозан добавляют в зубную пасту, которая помогает от парадонтоза. Сульфаты хитозана препятствуют свертыванию крови, их используют вместо гепарина. Хитозаном покрывают таблетки особо невкусных лекарств. Широко применяют производные хитина в биотехнологии, например как флокулянты для концентрирования клеток микроорганизмов и при создании иммобилизованных ферментов. Хитозан стимулирует образование специфических защитных соединений в растениях. Хитин оказался съедобным. Получаемый из него алкил-N-ацетилглюкозамин способствует росту биофидобактерий, составляющих до 90% микрофлоры грудных детей и молодянка скота. Синтезированные на основе хитина вещества рекомендуют добавлять в молочные продукты. Хитозан прекрасный адсорбент, способный связывать тяжелые металлы

Пектиновые веществ содержатся в плодах и овощах и для них характерно желеобразование в присутствии органических кислот, что используется в пищевой промышленности (желе, мармелад). В основе пектиновых веществ лежит пектовая кислота, являющаяся полигалактуроновой кислотой со связью α -(1-4) гликозидной связью.

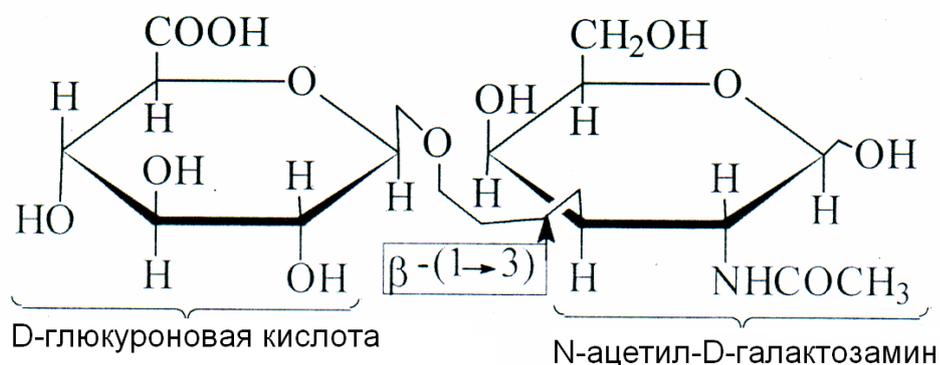


Некоторые пектиновые вещества оказывают противоязвенное действие и являются основой ряда препаратов (например «плантоглоцид» из подорожника»)

Гетерополисахариды являются полисахариды соединительной ткани. Соединительная ткань распределена по всему организму (кожа, хрящ, сухожилия, суставная жидкость, роговица, стенки крупных кровеносных сосудов, кости) и обуславливает прочность и упругость органов, и эластичность их соединения, стойкость ткани связаны с белками.

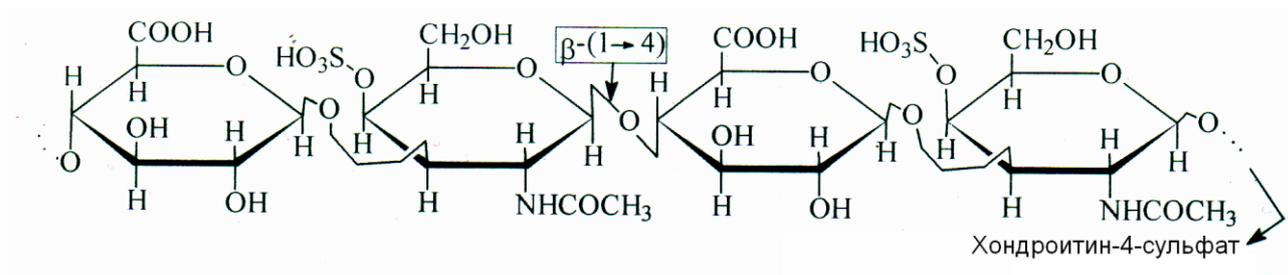
Полисахариды соединительной ткани называют иногда кислыми мукополисахаридами (от лат. Mucus-слизь), поскольку они содержат карбоксильные группы и сульфогруппы.

I. Хондроитинсульфаты состоят из дисахаридных остатков N-ацетилированного хондрозина. В состав хондрозина входит D-глюкоуроновая кислота в виде β -аномера. Вторым компонентом хондрозина является D-галактозамин. В дисахариде они связаны β -1,3 гликозидной связью, которые встречаются реже, чем 1,4 и 1,6- гликозидные связи. β -1,3 гликозидная связь характерна для полисахаридов животного и бактериального происхождения.

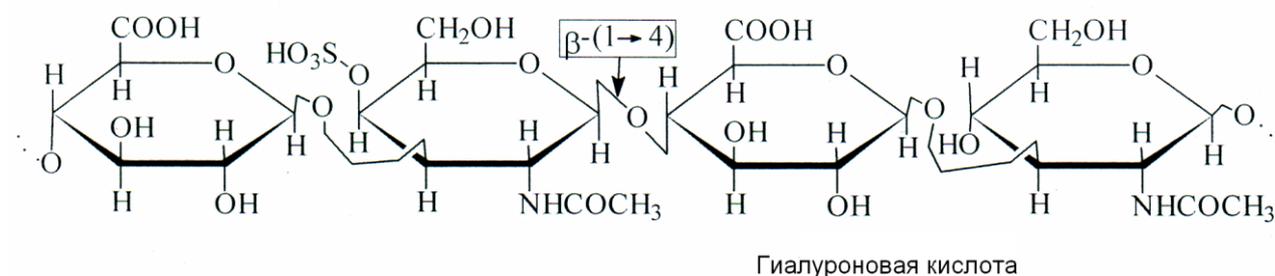


Хондрозин является повторяющейся структурной единицей хондроитинсульфатов. В остатке D-галактозамина аминогруппа в положении 2 ацетилирована, а гидроксильные группы у C-4 или C-6 этирифицированы серной кислотой. Дисахаридные фрагменты связаны β -1,4 гликозидной связью, которая обычно характерна для линейных, неразветвленных

полисахаридных макромолекул. Различают хондроитин-4-сульфат и хондроитин 6-сульфат. Молекулярная масса хондроитинсульфатов составляет 10000-60000.



Гиалуроновая кислота построена из дисахаридных остатков, соединенных β -D-1,4 гликозидными связями. Дисахаридный фрагмент состоит из остатков - глюкуроновой кислоты и N-ацил- D -глюкозамина, связанных β 1,3 гликозидной связью.



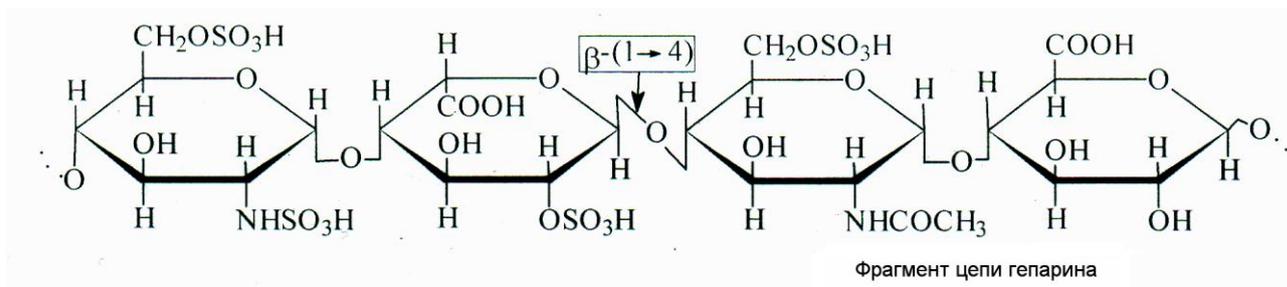
Гиалуроновая кислота содержится в основном веществе многих видов соединительной ткани в различных количествах, до 5% сухого веса ткани. Молекулярная масса равна $2-7 \cdot 10^6$. Наибольшее ее количество найдены в пупочном канатике, стекловидном теле, синовиальной (суставной) жидкости и коже, в меньших количествах- в роговице, костях, сердечных клапанах, опухолевых жидкостях, яйцеводах курицы. В тканях и жидкостях гиалуроновая кислота существует в свободном состоянии или ассоциирована с белками, образуя очень вязкие растворы. Стойкость тканей к проникновению инфекции определяется указанным свойством гиалуроновой кислоты. Она служит в качестве смазки в суставах.

Хондроитинсульфаты и гиалуроновая кислота содержатся не в свободном, а в связанном виде с полипептидными цепями. Биополимеры,

одновременно содержащие полисахаридные и пептидные цепи, широко представлены в животных организмах, растениях микроорганизмах. Биополимеры с преобладанием полисахаридной части относятся к пептидогликанам и протеогликанам, полипептидной части - к гликопротеинам, липидной - к гликолипидам.

Протеогликаны содержат наряду с пептидной цепью регулярно построенные неразветвленные полисахаридные цепи. В гликопротеинах углеводные цепи относительно короткие и почти всегда разветвленные. Основным типом связи полисахаридной и полипептидной цепей служит О-гликозидная связь. Полипептидная цепь выступает в роли «агликона», поставляющего для образования гликозидной связи гидроксильную группу бокового радикала серина. Протеогликаны представляют собой поливалентные анионы, способные связывать катионы калия, натрия, кальция и за счет этого участвовать в солевом обмене. Важную роль играют протеогликаны, содержащие гепарин и гепаритинсульфат.

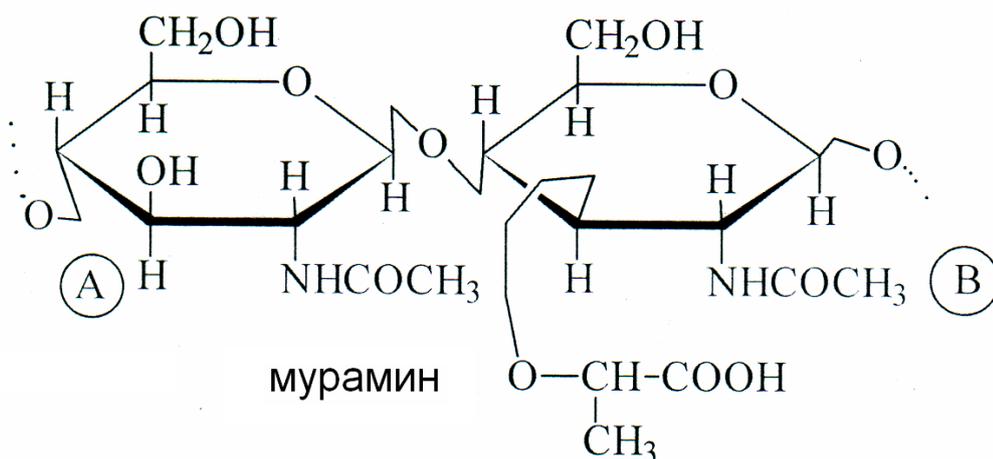
Гепарин. Название «гепарин» связано с тем, что это вещество впервые было выделено из печени. Выделил его Мак Лиин в 1916 г., описавший исключительно важное свойство этого соединения предотвращать свертывание крови. Гепарин в последствии был найден во многих тканях большие количества его содержатся, помимо печени, в мышцах и легких, в меньших количествах в сетчатке, почках, тимусе, селезенке и крови. Гепарин не только является антикоагулянтом, но принимает участие в обмене липидов. Он вызывает поступление в кровь липазы, которая. Выделяющая липаза приводит к быстрому гидролизу триглицеридов. Гепарин влияет и на холестериновый обмен, что имеет большое значение при атеросклерозе. Гепарин состоит из повторяющихся дисахаридных единиц, в состав которых входят остатки D - глюкозамина и двух уроновых кислот - D-глюкоуроновой и L-идуроновой. В количественном отношении преобладает L-идуроновая кислота. Молекулярная масса гепарина равна 16000-20000.



Гепаритинсульфат, структурный элемент стенок кровеносных сосудов, содержит аналогичные дисахаридные единицы, но имеет больше N-ацетильных групп и меньше сульфатных.

Гепарин и гепаритинсульфат, подобно хондроитинсульфату, соединяются с белком через тетрасахаридный фрагмент, концевым звеном, которое является D-ксилоза.

Мурамин - полисахариды клеточной стенки бактерий. Представителем является (от. Лат. Murus-стенка). Неразветвленная цепь которого построена из чередующихся остатков N-ацетилглюкозамина (А) и N-ацетилмурамовой кислоты (Б) соединенных между собой β (1-4)гликозидными связями.



Мурамин по функциональной роли (опорно-механический материал бактериальных клеточных стенок) и структурной организации (неразветвленная цепь) близок к целлюлозе и хитину. Такое сходство трех полисахаридов объясняется конфигурационной и конформационной тождественностью β (1-4)-полиглюкопиранозного скелета.

Строительным материалом клеточной стенки бактерий является углерод-белковый комплекс, называемый муреином, в состав которого входит

мурамин. Фермент лизоцин способен избирательно расщеплять полисахаридную цепь мурамина, что лежит в основе его антибактериального действия.

Гликопротеины. Это смешанные углеводсодержащие биополимеры, в которых с белковыми молекулами ковалентно связаны олигосахаридные цепи. Среди гликопротеинов ряд веществ выполняют механические функции, облегчающие движение органов, передвижение жидкостей. Однако к гликопротеинам относятся и высокоспецифические соединения: вещества групп крови, α и γ -глобулины плазмы. Известны гликопротеины- ферменты, гормоны гипофиза и ряд других очень важных для жизнедеятельности организмов соединений..

К гликопротеинам принадлежат вещества, определяющие групповую специфичность крови, которую необходимо учитывать при её переливании. Структурную основу этих веществ составляет полипептидная цепь, к которой присоединено до 55 олигосахаридных цепей, состоящих в среднем из 21-23 моносахаридных остатков. Углеводная и пептидная части связываются между собой гликозидными связями с участием ОН групп остатков серина или треонина:

Олигосахаридные цепи характеризуется наличием не восстанавливающих концов определенных последовательностей трех-пяти моносахаридных звеньев, и именно эти концы называемые детерминантами определяют групповую специфичность крови.

Детерминантными моносахаридами группы крови А системы АВ О(Н) служит N-ацетилгалактозамин, группы В- D- галактоза группы О (Н) –L – фукоза. С изменением детерминанты меняется группа крови. Антигенные детерминанты могут находится в составе не только гликопротеинов, но и гликолипидов. Это свидетельствует о важной роли углеводов в проявлении защитных функций организма (иммунитета).

Тесты

1. Какое соединение является гомополисахаридом?

- А. декстрин Б. гепарин В. гиалуроновая кислота
Г. хондроитинсульфат

2. Укажите соединение, которое относится к гетерополисахаридам

- А. гепарин Б. гликоген В. декстрин
Г. крахмал

3. Какой дисахарид синтезируется в молочной железе?

- А. лактоза Б. сахароза В. мальтоза Г. целлобиоза

4. Из каких моносахаридных остатков состоит крахмал?

- А. α -глюкопираноза Б. α -фруктофураноза В. β -глюкопираноза Г. α -люкозамин

5. Дайте соответствующую характеристику дисахаридам

1. сахароза 2. мальтоза 3. лактоза 4. целлобиоза
- а. восстанавливающий, состоит из α -глюкоз
б. невосстанавливающий, состоит из глюкозы и фруктозы
в. восстанавливающий, состоит из β -глюкоз
г. восстанавливающий, состоит из глюкозы и галактозы
- А. 1б2а3г4в Б. 1а2б3в4г В. 1в2б3г4а Г. 1г2в3б4а Д. 1б2г3а4в

6. Соотнесите данные углеводы

1. глюкоза 2. сахароза 3. крахмал
- а. дисахарид б. моносахарид в. полисахарид
- А. 1б2а3в Б. 1в2а3б В. 1б2в3а Г. 1в2б3а Д. 1а2в3б

А. 1в2а3б Б. 1а2б3в В. 1б2а3в Г. 1а2в3б Д. 1в2б3а

Ситуационные задачи

1. Какой дисахарид является структурной единицей амилозы? Какой тип гликозидной связи осуществляется в этом дисахариде между остатками D-глюкозы?
2. Напишите схему связывания концевого остатка тетрасахаридного фрагмента с остатком серина и полипептидной цепи.
3. Напишите схемы реакций гидролиза сахарозы, мальтозы, лактозы. Дайте полное название этим дисахаридам.
4. Как связано конформационное строение цепи с пространственной структурой? покажите на примере амилозы и целлюлозы.

Вопросы для усвоения темы

1. Дисахариды как представители гетерофункциональных соединений
2. Восстанавливающие и не восстанавливающие дисахариды
3. Разница гликозидной связи в дисахаридах
4. Дайте определение гомополисахаридам и приведите примеры
5. Дайте определение гетерополисахаридам и приведите примеры
6. Почему положительная проба Троммера свидетельствует о полном гидролизе крахмала?

ЛИПИДЫ. ОМЫЛЯЕМЫЕ ЛИПИДЫ

Цель занятия. Сформировать знания о строении и химических свойствах омыляемых липидов (триацилглицеринов и фосфолипидов) и их структурных компонентов как химическую основу для изучения структуры биологических мембран и процессов липидного обмена.

Перечень рассматриваемых вопросов.

1. Омыляемые липиды.
2. Простые липиды.
3. Химические свойства простых липидов.
4. Сложные липиды.
5. Фосфолипиды.
6. Фосфатиды.
7. Гликолипиды.

Липиды – жиры и жироподобные вещества, являющиеся производными высших жирных кислот, высших жирных спиртов или высших жирных альдегидов. Как правило, это низкомолекулярные жирорастворимые органические вещества, которые извлекаются из клеток животных, растений и микроорганизмов неполярными растворителями (эфир, бензол, петролейный эфир и др.).

Биологическое значение липидов в организме велико. Так, они обнаружены в составе всех органов и тканей. Наибольшее количество (до 90%) содержится в жировой ткани. В мозге липиды составляют половину массы органа. Они являются главными компонентами биологических мембран(придают им полупроницаемость), играют защитную роль, являются формой, в которой организм запасает и транспортирует это топливо, а также транспортируют некоторые витамины внутри организма, регулируют транспорт воды и солей, являются иммуномодуляторами, регуляторами активности некоторых ферментов, эндогормоны;

В молекуле липидов одновременно содержатся полярные(гидрофильные) и неполярные(гидрофобные) группы. Поэтому у них наблюдается склонность к водной и безводной фазе.

По способности подвергаться щелочному гидролизу с образованием солей высших жирных кислот, липиды делятся на омыляемые и неомыляемые липиды. Неомыляемые липиды представляют собой однокомпонентные системы, которые не подвергаются гидролизу. Омыляемые липиды представляют собой двухкомпонентные подвергающиеся гидролизу (сложные липиды). Классификация омыляемых липидов показана в схеме 6.

Схема 6

Классификация омыляемых липидов:



Омыляемые липиды. Основу строения омыляемых липидов составляют спирты - высшие одноатомные, трехатомный спирт глицерин или аминоспирт сфингозин. Спирты ацилированы высшими карбоновыми кислотами.

Различают два класса омыляемых липидов: простые и сложные липиды. К простым относятся липиды, молекулы которых содержат только остатки

жирных кислот (или альдегидов в енольной форме) и спиртов. К ним относятся две группы соединений: нейтральные жиры и воски.

Сложные липиды – липиды молекула которых содержит атомы азота или фосфора, а также серы.

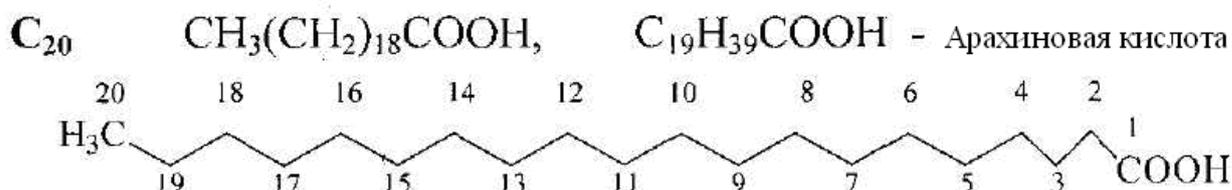
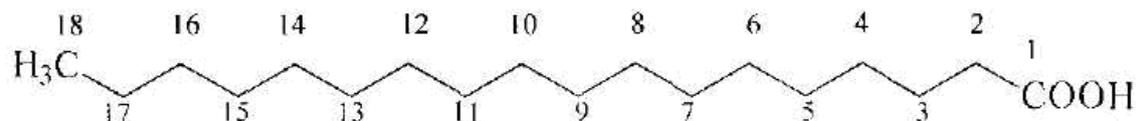
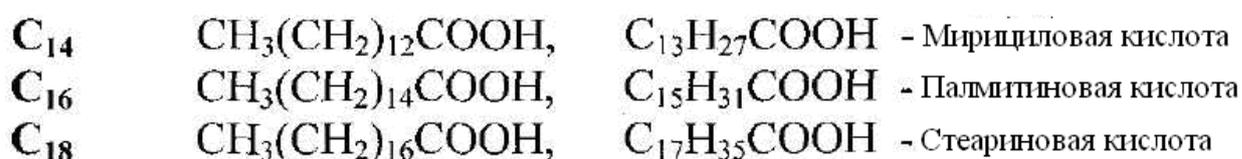
Жирные кислоты – это алифатические карбоновые кислоты. Они служат своеобразными строительными блоками для большинства липидов. В настоящее время из живых организмов выделено свыше 70 жирных кислот. Их можно разделить на две группы: 1) насыщенные жирные кислоты и 2) ненасыщенные жирные кислоты.

Из насыщенных жирных кислот в организме чаще встречаются пальмитиновая, миристиновая и в меньшем количестве стеариновая кислота. Жирные кислоты, содержащие 10 и меньше атомов углерода редко встречаются в составе липидов животных. Из ненасыщенных жирных кислот наиболее широко представлены в организме кислоты, состоящие из 18 углеродных атомов. К ним относятся олеиновая (имеет одну двойную связь), линолевая (две двойных связи), линоленовая (три двойных связи) и арахидоновая (имеет четыре двойных связи) кислоты. Линолевая и линоленовая в организме не синтезируются, и поэтому относятся к незаменимым факторам питания и должны регулярно поступать с пищей – растительными маслами, где они составляют до 95%. Они снижают содержание холестерина в крови. Для профилактики и лечения атеросклероза применяется медицинский препарат линетол – смесь этиловых эфиров жирных непредельных кислот.

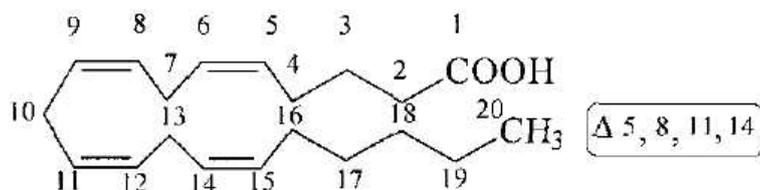
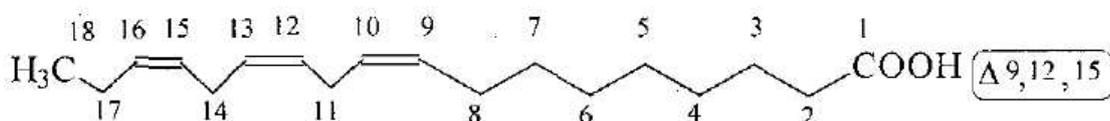
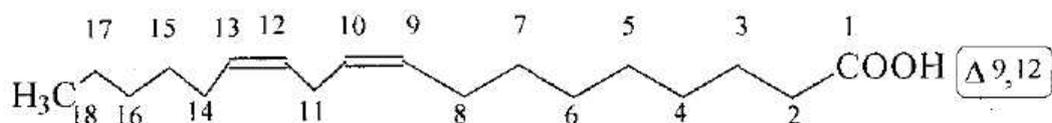
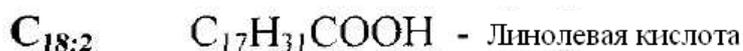
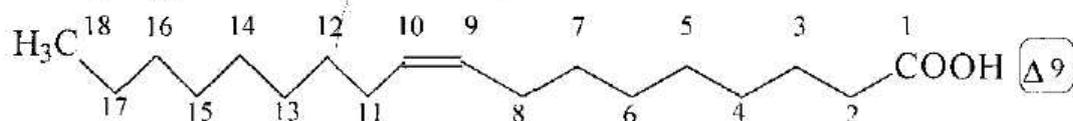
Арахидоновая и некоторые другие полиненасыщенные кислота является предшественниками простагландинов.

Наиболее часто встречающиеся в липидах кислоты:

Предельные кислоты:

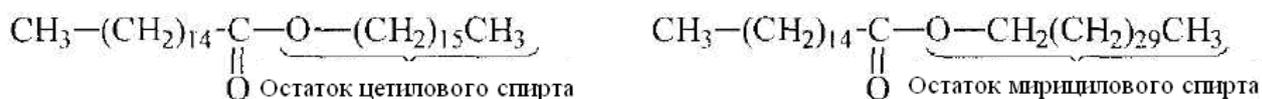


Непредельные кислоты



Простые липиды. К этой группе относятся вещества, представляющие собой сложные эфиры спиртов и высших жирных кислот. Из простых липидов в растениях и животных встречаются жиры и жирные масла, представляющие собой триацилглицерины (триглицериды) и воски.

Воски состоят из сложных эфиров высших жирных кислот и одно- или двухатомных высших спиртов. Число углеродных атомов у таких спиртов составляет от 16 до 22. Это твердые вещества, выполняют в основном защитные функции. В зависимости от происхождения воски бывают растительные, ископаемые и животные. Например, воск, покрывающий листья растений; пчелиный воск; ланолин – воск, входящий в состав жира, покрывающий шерсть. Главным компонентом пчелиного воска являются эфир пальмитиновой кислоты- мирицилпальмитат. Цетилпальмитат, составляет основу спермацета, извлекаемого из головы кашалота и применяемого при изготовлении мазей. Воска образуют защитную смазку на коже и животных и предохраняют растения от высыхания.

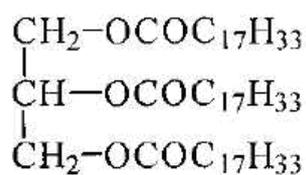


Жиры и масла представляют собой сложные эфиры, образованные трехатомным спиртом глицерином и высшими жирными кислотами. Отсюда их общее название-ацилглицерины. Обычно в реакцию вступают все три гидроксильные группы глицерина, поэтому продукт реакции называют триглицеридом.. Существует много различных типов триацилглицеридов, которые отличаются природой трех остатков жирных кислот, присоединенных к глицерину сложноэфирной связью. Если во всех трех положениях находятся остатки одной и той же жирной кислоты, то такие триацилглицериды называются простыми. В этом случае названия их определяются названием соответствующей жирной кислоты. Примерами простых триацилглицеридов могут служить тристеароилглицерин (три остатка стеариновой кислоты в составе), трипальмитоилглицерин. Триацилглицериды, в составе которых содержатся остатки двух или трех разных жирных кислот, называются смешанными.

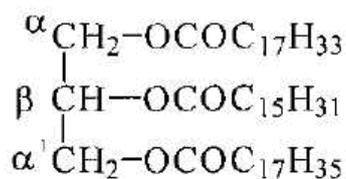
Триглицериды – самые распространенные в природе липиды. Они входят в состав организма человека, животных, растений, микробов,

некоторых вирусов. Содержание жиров в биологических объектах, тканях и органах может достигать 90%.

Различие между жирами и маслами заключается в количественном соотношении входящих в них насыщенных и ненасыщенных кислот. Твердые жиры- это жиры животного происхождения (говяжий, бараний, свиной жиры и т.п.). в составе этих жиров преобладают остатки предельных ацилов. Жидкие жиры – это жиры (или масла), добываемые из растительного сырья(подсолнечное, хлопковое, оливковое масло и т.п.). Примерами жиров могут служить триолеин и олеопальмитостеарины. У природных жиров остатки кислот чаще всего разные, чем одинаковые. Их количественной характеристикой служит процентное содержание некоторых кислот, а также йодное число-мера ненасыщенности. Йодное число соответствует количеству граммов йода, которое может присоединиться к 100 граммам вещества. Состав природных жиров и масел достаточно разнообразен. Например, в сливочном масле и молоке содержится заметное количество насыщенных жирных кислот с короткой цепью, в льняном масле преобладает линолевая(62%), а в оливковом (84%) кислоты. Название триацилглицеринов строятся путем перечисления ацильных остатков с окончанием –оил и добавлением слова «глицерин». Ниже приведены примеры нейтральных триацилглицеринов и указаны их систематические названия, основанные на названиях входящих в их состав жирных кислот.



триолеин



α - олео - β -пальмито- α' -стеарин

Физико-химические свойства липидов определяются свойствами входящих в их состав жирных кислот. Так, насыщенные жирные кислоты имеют высокую температуру плавления и соответственно животные жиры, состоящие в основном из этих кислот, плавятся при более высокой

температуре. Жиры, в которых преобладают ненасыщенные кислоты (растительные масла), имеют более низкую температуру плавления. Ненасыщенность жирных кислот существенно влияет на их свойства. С увеличением числа двойных связей снижается температура плавления жирных кислот, возрастает их растворимость в неполярных растворителях и они более легко вступают в реакции, чем насыщенные. Так, ненасыщенные кислоты могут присоединять различные атомы по месту двойных связей.

Реакции присоединения. Липиды с остатками непредельных кислот присоединяют по двойным связям водород, галогены, галогенводороды, воду в кислой среде. Выше упоминалось об йодном числе-мерой ненасыщенного жира или масла (количество грамм йода, которое может присоединиться к 100г жира).

Важным промышленным процессом является каталитическое гидрирование дешевых ненасыщенных растительных масел. Процесс протекает при температуре 160-200⁰С в присутствии никелевых или платиновых катализаторов. При этом водород насыщает двойные связи и жидкие масла превращаются в твердые жиры.

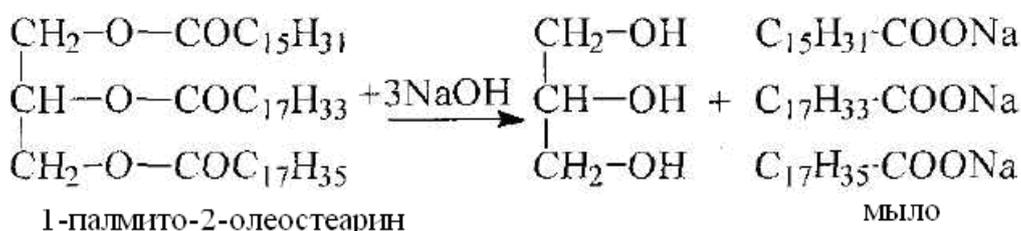


Искусственное масло (маргарин) представляет собой эмульсию гидрогенизированного растительного жира в молоке с добавлением веществ, придающих маргарину запах и вкус сливочного масла.

Реакции гидролиза. Гидролиз липидов можно осуществить либо в щелочной (омыление) среде, либо в кислой среде. С ее помощью устанавливают строение липидов, а также получают ценные для народного хозяйства продукты(мыла).

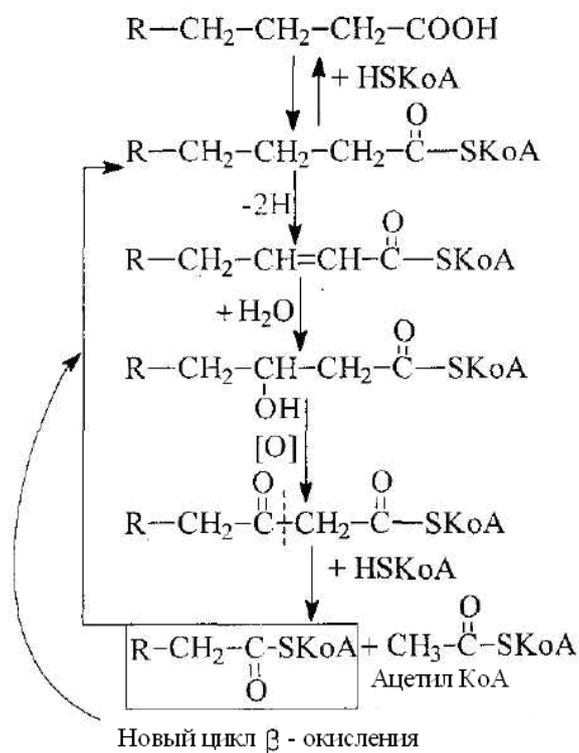
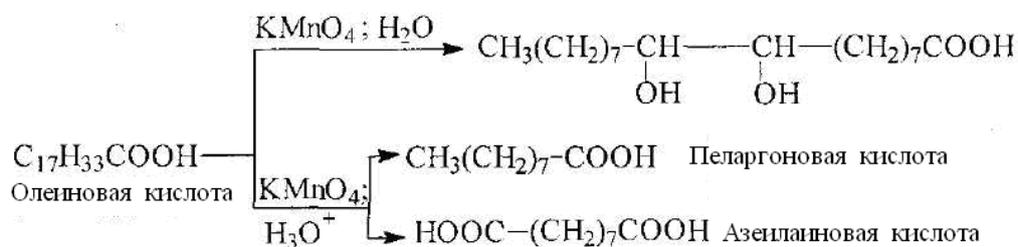
В организме такой гидролиз проходит под действием специальных катализаторов белковой природы (ферментов) – липаз.

В промышленности гидролиз жиров проводят или перегретым паром или при нагревании в присутствии щелочей, серной кислоты или органических сульфокислот.



Реакции окисления. Окислительные процессы липидов и их структурных компонентов достаточно разнообразны. В частности, окисление кислородом воздуха ненасыщенных триацилглицеринов при хранении (автоокисление) сопровождается гидролизом, является частью процесса, известного как прогоркание масла.

Одним из наиболее важных окислительных процессов в организме является перекисное окисление липидов. Перекисное окисление липидов – основная причина повреждения клеточных мембран (в частности при лучевой болезни). Данный процесс представляет собой свободно-радикальный цепной процесс. В организме цепи инициируются радикалами. В результате атаки образуются радикалы аллильного типа, которые превращаются в гидроперекиси. Они не стабильны, распадаются с образованием альдегидов, которые окисляясь переходят в кислоту:

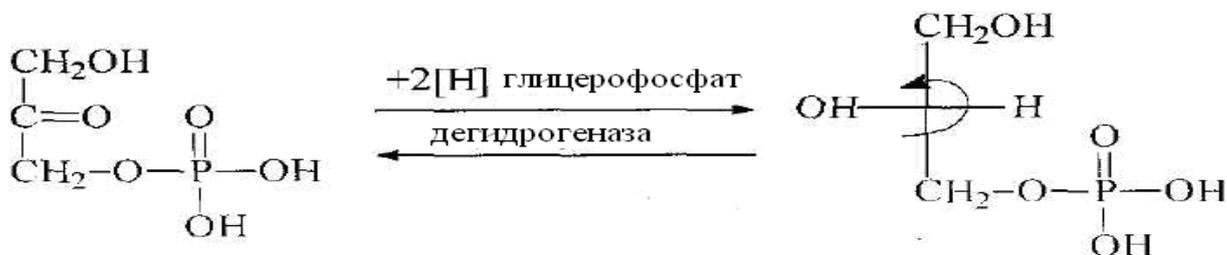


Омыляемые сложные липиды обычно делят на три большие группы- фосфолипиды, сфинголипиды и гликолипиды. Иногда сложные липиды дополнительно подразделяют на нейтральные, полярные и оксипипиды.

Фосфолипиды. Как правило, в молекуле фосфолипидов имеется два остатка высших жирных и один остаток фосфорной кислоты. Фосфолипиды найдены и в животных, и в растительных организмах. Особенно их много в нервной и мозговой тканях(до 30%). Вместе с белками и другими соединениями они участвуют в построении мембран клеток и субклеточных структур, способствуют переносу химических веществ, а также осуществляют другие функции в биохимических процессах. Они присутствуют во всех клетках живых существ, участвуя главным образом в

формировании клеточных мембран. В зависимости от входящего в их состав спирта они подразделяются на глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды.

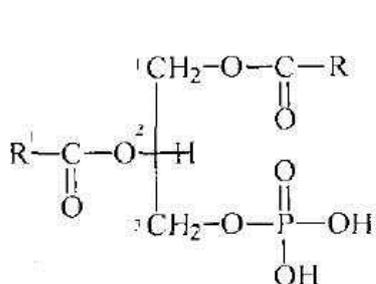
Глицерофосфолипид. Глицерофосфолипиды являются производными L-глицеро-3-фосфатов. Сопутствуя жирам в пище, они служат основным источником фосфорной кислоты, крайне необходимой для жизни человека. L-глицеро-3-фосфат образуется при метаболизме из фосфата дигидроксиацетона в присутствии фермента глицерофосфатдегидрогеназы.



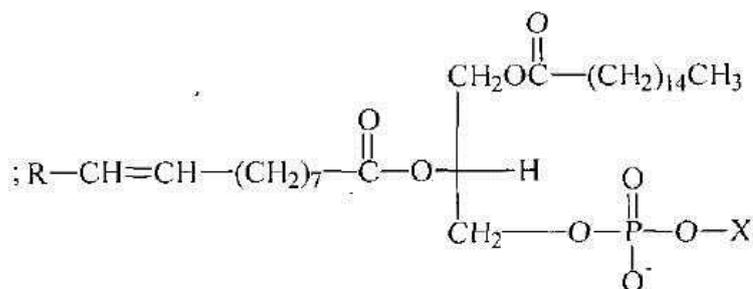
Фосфат дигидроксиацетон

L-глицеро-3-фосфат-1

Молекула фосфоглицерина включает полярную голову и два неполярных углеводородных хвоста. Обычно они содержат один остаток насыщенной, а второй – ненасыщенной жирной кислоты. Среди глицерофосфолипидов наиболее распространены фосфатиды. В природных фосфатидах в положении 1 глицериновой цепи находится остаток насыщенной, в положении 2- ненасыщенной кислот, а один из гидроксильных фосфорной кислоты этирифицирован многоатомным спиртом или аминспиртом.

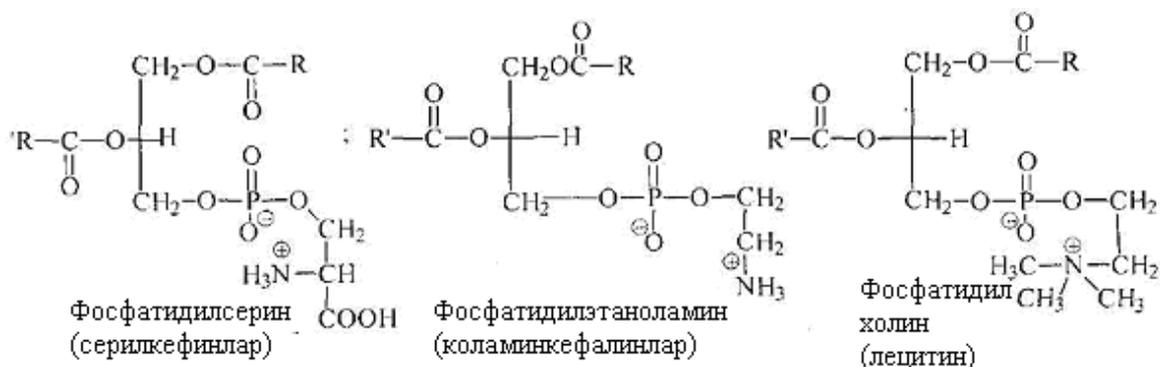


L-фосфатидная кислота



Фосфоглицерид (общая структура)

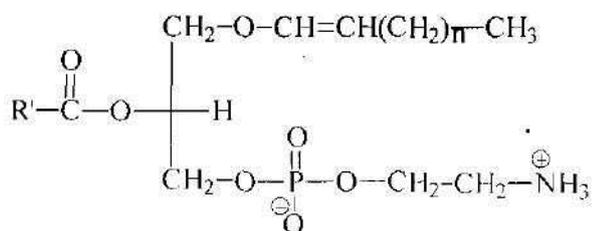
Примерами фосфоглицеридов могут служить лецитины, коламинкефалины и серинкефалины- соединения в которых фосфатидовые кислоты этирифицированы по фосфатному гидроксилу серином, этаноламином и холином.



Ряд фосфатидов вместо аминокислот в качестве спиртовой группы содержат остатки многоатомных спиртов (инозит, глицерин и др.).

По сравнению со сложными эфирами глицерофосфолипидов более распространенными являются плазмогены. Они содержат остаток винилового спирта связанного с L-глицеро-3-фосфатом.

Например: плазмогены с этаноламиновой частью связаны следующим образом:

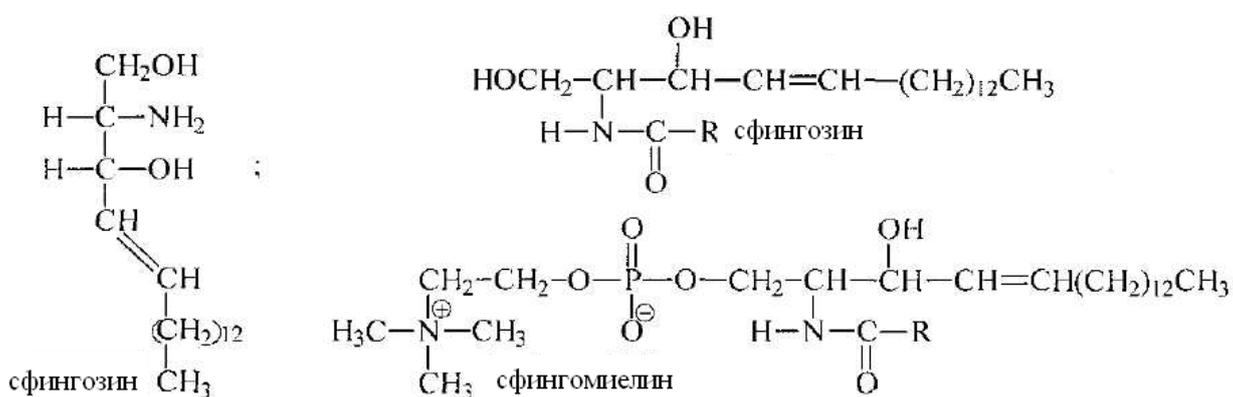


Плазмалогены составляют 10% от общего количества липидов центральной нервной системы..

Сфинголипиды—являются структурными аналогами глицерофосфолипидов. Сфинголипиды вместо глицерина содержат остаток непредельного двухатомного спирта сфингозина. Сфингозин-ненасыщенный двухатомный аминокислот. Сфинголипиды являются строительным

материалом нервных тканей и мозга. Примером сфинголипидов служат церамиды-N-ацильные производные сфингозина, амино группа в которых ацилирована жирной кислотой.

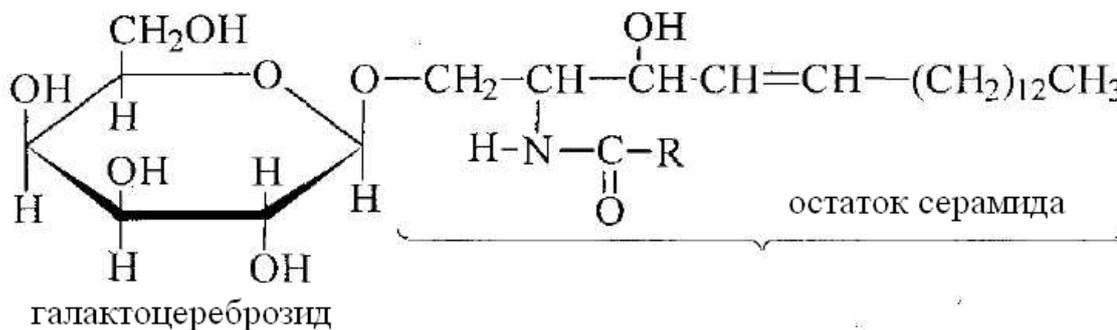
Важную группу сфинголипидов составляют сфингомиелины. В его состав входят сфингозин, остаток жирной кислоты, остаток фосфорной кислоты и холин. Сфингомиелин обнаружен в мембранах растительных и животных клеток. Особенно богата сфингофосфолипидами нервная ткань, в частности мозг. В сфингомиелинах гидроксил у С-1 церамида ацилирован фосфорилхолиновой группировкой.



Гликолипиды – в своем составе в качестве углеводного остатка в основном содержат остаток галактозы, а также связанного с ним азотистые основания. Различают две группы гликолипидов: цереброзиды и ганглиозиды.

Цереброзиды. В состав молекулы входит спирт сфингозин, связанный сложноэфирной связью с остатком жирной кислоты – этот комплекс называется церамид. Углеводная часть цереброзида представлена D-галактозой, которая присоединена к сфингозину. Обнаруженные в цереброзидах жирные кислоты необычны в том отношении, что они содержат 24 атома углерода. Чаще встречаются нервноновая, цереброновая и лигноцериновая кислоты. В состав цереброзидов других тканей (кроме, нервной ткани) вместо галактозы может входить глюкоза. Цереброзиды

входят в состав оболочек нервных клеток, остаток церамида связан с D-галактозой или D-глюкозой β -гликозидной связью.



Ганглиозиды – богатые углеводами сложные липиды, впервые выделенные из серого вещества мозга. Ганглиозиды имеют сложное строение. В состав молекулы помимо сфингозина, входит олигосахарид, содержащий остатки глюкозы и галактозы, а также одна или несколько молекул сиаловых кислот (производные аминсахаров). Ганглиозиды обнаруживаются обычно на внешней поверхности клеточных мембран, особенно нервной. Отмечено распределение цереброзидов и ганглиозидов в ткани мозга. Если в составе белого вещества преобладают цереброзиды, то в составе серого вещества – ганглиозиды.

Особенностью сложных липидов является наличие в их молекулах полярной и неполярной частей. В фосфолипидах, например, полярный(гидрофильный) конец молекулы (голова) обычно состоит из остатков глицерина, фосфорной кислоты и амноспирта. Неполярный(гидрофобный) конец (хвост) образован углеводородными цепями высших жирных кислот. Наличие в молекулах фосфолипидов гидрофобного и гидрофильного конца определяет их ориентацию в растворах. В полярных растворителях фосфолипиды образуют мицеллы, где гидрофобные концы выстраиваются внутрь, а гидрофильные в наружи, в неполярном – гидрофобные концы оказываются снаружи, гидрофильные - внутри мицеллы. Такие соединения действуют на границе раздела фаз как превосходные эмульгаторы. В составе биомембран, ограничивающих живые

клетки и их внутриклеточные органеллы, липидные компоненты обеспечивают высокое электрическое сопротивление мембраны, ее непроницаемость для ионов и полярных молекул и проницаемость для неполярных веществ. Например, большинство анестезирующих препаратов отличается хорошей растворимостью в липидах, что позволяет им проникать через мембраны нервных клеток.

Тесты

1. Укажите соединение, относящееся к сложным липидам

А. фосфолипид Б. масло В. жир Г. Воск

2. Укажите 3 соединения, составляющих основу молекулы фосфолипидов

А. пропантриол Б. жирные кислоты В. этиловый спирт Г. фосфорная кислота

3. Укажите 2 простых липида

А. 1-пальмитоилдистеароилглицерин Б. фосфолипиды
В. сфинголипиды Г. тристеароилглицерин Д. гликолипиды

4. Укажите 2 сложных липида

А. цетилпальмитат Б. сфинголипиды В. фосфолипиды
Г. масла Д. триацилглицерины

5. Какие 2 соединения относятся к жирам?

А. 1-олео-2 пальмитостеароилглицерин Б. 1-олеодистеароилглицерин
В. тристеароилглицерин Г. трипальмитоилглицерин Д. триолеоилглицерин

6. Укажите 2 неомыляемых липида

А. воск Б. масло В. ментол Г. сфинголипид Д. пинен

7. Укажите насыщенные жирные кислоты. 3 ответа

А. лауриновая кислота Б. стеариновая кислота
В. линолевая кислота Г. олеиновая кислота Д. пальмитиновая кислота

8. Какие 3 соединения относятся к маслам?

А. 1-олео-2 пальмитостеароилглицерин Б. 1-олеодистеароилглицерин
В. тристеароилглицерин Г. трипальмитоилглицерин Д. триолеоилглицерин

9. Укажите 3 фрагмента структуры сложного липида коламинкефалина

А. двухатомный спирт этиленгликоль Б. трехатомный спирт глицерин
В. фосфатная группа Г. Этанолламин

10. Укажите 3 фрагмента структуры сложного липида серинкефалина

А. трехатомный спирт глицерин Б. уксусная кислота
В. фосфатная группа Г. 2-амино-3-гидрокси-пропановая кислота

11. Расположите жирные кислоты в порядке уменьшения в их молекуле числа атомов С

1. масляная кислота 2. пальмитиновая кислота
3. миристиновая кислота 4. стеариновая кислота
А. 1,2,3,4 Б. 3,1,2,4 В. 2,1,3,4 Г. 4,2,3,1

12. Расположите жирные кислоты в порядке уменьшения их степени ненасыщенности

1. арахидоновая 2. линоленовая 3. линолевая 4. олеиновая

А. 1,2,3,4

Б. 3,1,2,4

В. 2,1,3,4

Г. 3,2,1,4

Ситуационные задачи

1. Какой продукт образуется при окислении 1- олеилдистеароил глицерина водным раствором перманганата калия. Напишите реакцию.
2. Мирицилпальмитат - содержится в пчелином воске. Напишите реакцию гидролиза мирицилпальмитата в кислой среде.
3. Какие показатели служат количественной характеристикой жиров и масел. На основе какой реакции они проверяются? Напишите реакцию.
4. Напишите реакцию гидролиза фосфотидилсерина. Какие продукты при этом образуются? Назовите их.

Вопросы для контроля

1. Приведите примеры простым липидам
2. Приведите примеры сложным липидам. Их отличие от простых липидов.
3. Что такое кефалин и лецитин. Их значение в организме.
4. От чего зависит проводимость и эмульгаторские способности фосфолипидов?

Химические свойства липидов и их составных частей

НЕОМЫЛЯЕМЫЕ ЛИПИДЫ

Цель занятия: Сформировать знания принципов строения и стерео - изомерии важнейших низкомолекулярных биорегуляторов – терпенов и стероидов.

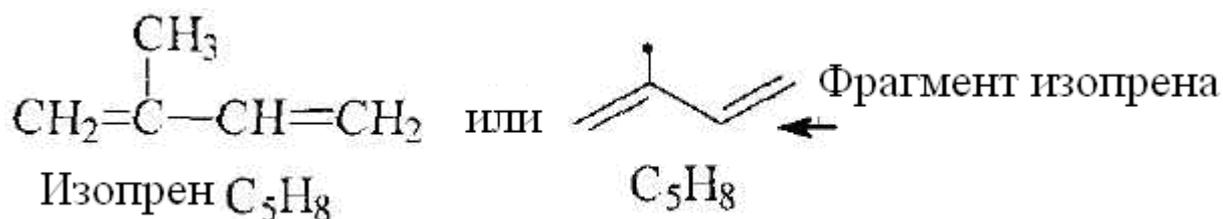
Перечень рассматриваемых вопросов

1. Типы неомыляемых липидов, их общие свойства и их функции
2. Терпены, их определение, строение и их свойства
3. Низкомолекулярные биорегуляторы липидной природы
4. Простагландины
5. Стероиды, их определение, строение и свойства
6. Лекарственные средства нуклеиновой природы

Неомыляемые липиды не гидролизуются щелочью с освобождением жирных кислот. Неомыляемые липиды делятся на две основные типа: стероиды и терпены. Стероиды преобладают в липидах животного происхождения, терпены - в липидах растительного происхождения. Между ними имеется много общего - терпены и стероиды построены из одинаковых изопреновых фрагментов, а также в процессе их биосинтеза участвуют одни и те же исходные и промежуточные вещества.

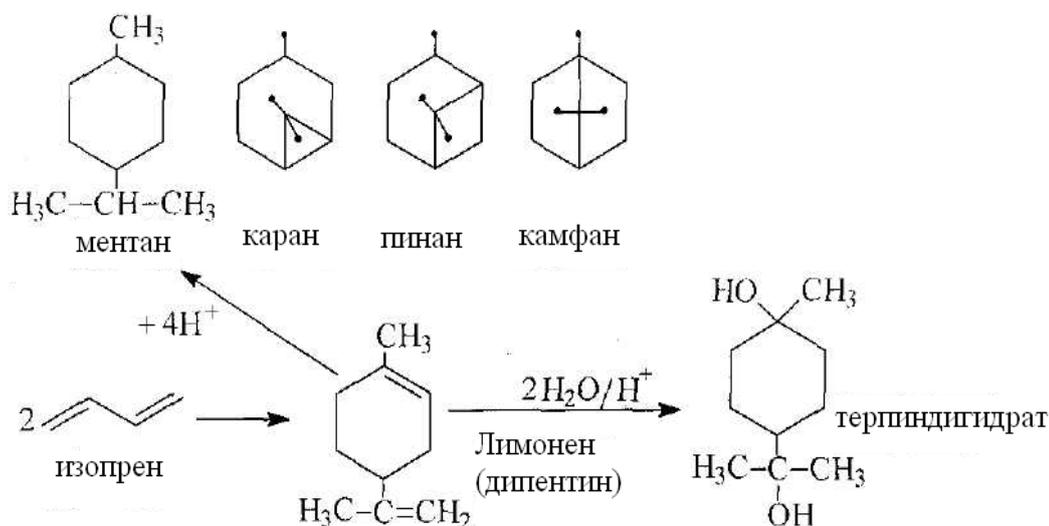
Терпены относятся к липидным компонентам углеводородной, спиртовой, или кетонной природы. Сами углеводороды называют терпеновыми углеводородами, а их кислородсодержащие производные - терпеноидами. Ими очень богаты эфирные масла растений (герань, роза, лаванда, лимон, перечная мята и т.д.). к терпенам относятся и различные растительные пигменты и жирорастворимые витамины. Эти соединения можно рассматривать как производные углеводородов – димеров, тримеров, тетрамеров и т.д. изопрена, т.е. как изопреноиды.

В большинстве терпенов изопреновые фрагменты соединены друг с другом по принципу «голова к хвосту» т. е. по изопреновому правилу.



Терпены – углеводороды состава $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$ могут иметь ациклическое, циклическое, би и полициклическое строение. Терпены, содержащие две изопреновые группировки, относят к монотерпенам, три- к сесквитерпенам, 4,6 и 8 – к ди-, три- и тетратерпенам соответственно.

Примерами ациклических терпенов могут быть мирисцен, гераниол, цитраль. Мирисцен содержится в эфирных маслах хмеля, благородного лавра. Гераниол являясь терпеноидом, входит в состав эфирных масел герани и розы, при мягком окислении образует альдегид- цитраль.



Моно- и бициклические терпены являются производными углеводородов –ментана, карана, пинана и камфана.

Лимонен- представитель моноциклических терпенов, содержащий два изопреновых звена. Содержится в лимонном масле и скипидаре.(+)- Лимонен входит в состав масла тмина.

При восстановлении лимонена или дипентена получается ментан, а при полной их гидратации в кислой среде образуется двухатомный спирт терпин. Терпеногидрат применяется как отхаркивающее средство при хроническом бронхите. Замещенные дипентены (например, каннабидиол)- психоактивное начало гашиша.

Из кислородных производных со скелетом ментана является ментол, который содержится в эфирном масле перечной мяты. Он обладает антисептическим, успокаивающим и болеутоляющим действием, входит в состав валидола и в состав мазей против насморка.

Типичным представителем бициклических терпенов является – пинен, который является составной частью скипидара. Из пинена можно синтезировать камфору.

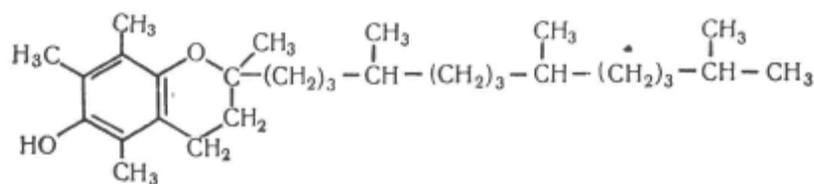
Камфора-бициклический кетон, соединение в котором шестичленное кольцо имеет конформацию ванны. Камфора содержит два асимметрических атома углерода, и следовательно оптические изомеры.

Камфора издавна применяется в медицине как стимулятор сердечной деятельности. Её правовращающий стереоизомер выделяют из эфирного масла камфорного дерева. Её производное бромкамфора, улучшает деятельность сердца, оказывает успокоительное действие на центральную нервную систему.

зрительного пурпура), обеспечивает адаптацию глаз к свету. Авитаминоз А — системное заболевание, выражающееся в нарушении функций зрения. На различных стадиях болезни наблюдаются гемералопия («куриная слепота»), ксерофтальмия (атрофия железистого аппарата, сухость и ороговение эпителия глаз) и кератомоляция (гнойный распад роговицы в результате бактериальной инфекции).

Витамин Е представлен целой группой витаминов, содержащихся в больших количествах в растительных маслах и называемых токоферолами. Отсутствие этих витаминов в пище отрицательно сказывается на способности организма к размножению. Поэтому витамин Е называется также антистерильным витамином, или витамином размножения.

Наиболее высокой биологической активностью обладает а-токоферол следующего строения:



а-Токоферол — триметилгидрохинон, соединенный с остатком спирта фитола. он представляет собой производное двухатомного фенола гидрохинона с изопреноидной боковой цепью. а- По механизму действия токоферол является биологическим антиоксидантом. Он ингибирует свободнорадикальные реакции в клетках и таким образом препятствует развитию цепных реакций перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в липидах биологических мембран и других молекул, например ДНК. Токоферол повышает биологическую активность витамина А, защищая от окисления ненасыщенную боковую цепь.

Известно положительное влияние на развитие беременности и при лечении бесплодия.

Витамины К (нафтохиноны) В настоящее время известно несколько витаминов группы К. Все они обладают сходной структурой и общим названием — филлохиноны. Наиболее активным из этой группы является витамин К₁, выделенный из люцерны .

Витамин К существует в нескольких формах в растениях как филлохинон (К₁), в клетках кишечной флоры как менахинон (К₂).



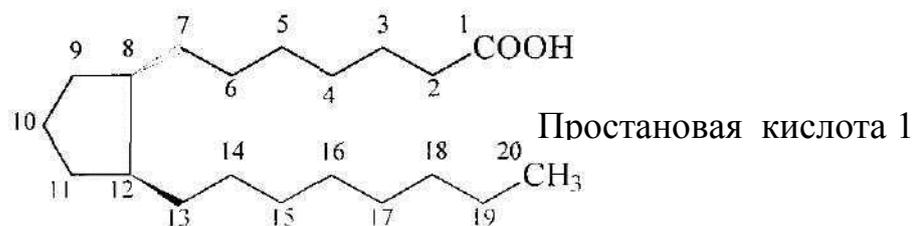
Биологическая функция витамина **К** связана с его участием в процессе свёртывания крови. Он участвует в активации факторов свёртывания крови. Витамин К участвует в реакциях карбоксилирования в качестве кофермента.

Источники витамина К - растительные (капуста, шпинат, корнеплоды и фрукты) и животные (печень) продукты. Кроме того, он синтезируется микрофлорой кишечника. Обычно авитаминоз К развивается вследствие нарушения всасывания витамина К в кишечнике, а не в результате его отсутствия в пище. Для лечения и предупреждения гиповитаминоза К ис

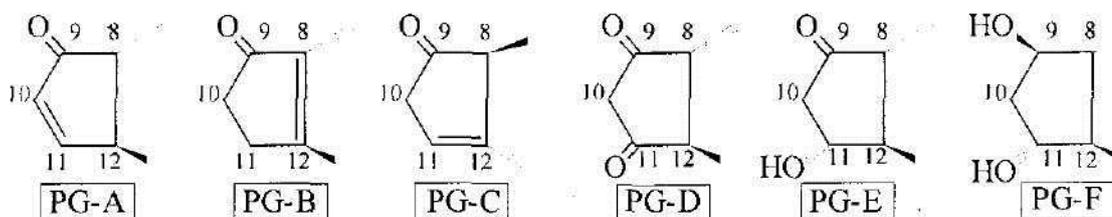
Простагландины – низкомолекулярные биорегуляторы, которые обладают биологической активностью. Впервые были выделены в 30-е годы из семенной жидкости человека. В настоящее время простагландины найдены в малом количестве в большинстве тканей млекопитающих.

В основе структуры простагландинов лежит скелет простановой кислоты. Скелет простановой кислоты в простагландах может содержать

одну, две или три двойные связи, одну или две гидроксильные группы, карбонильную группы. Поэтому различают большое число простагландинов.



В зависимости от природы и положения заместителей простагландины обозначают буквами А, В, С, Д, Э и Г:



Простагландины обладают весьма широким спектром биологического действия – расширяют кровеносные сосуды, ингибируют свертывание крови и выделение желудочного сока, стимулируют работу кишечника, легких бронхов, активизируют синтез гликогена в печени. Они влияют на процессы нервного возбуждения, на половой цикл у женщин, вызывают сокращение матки

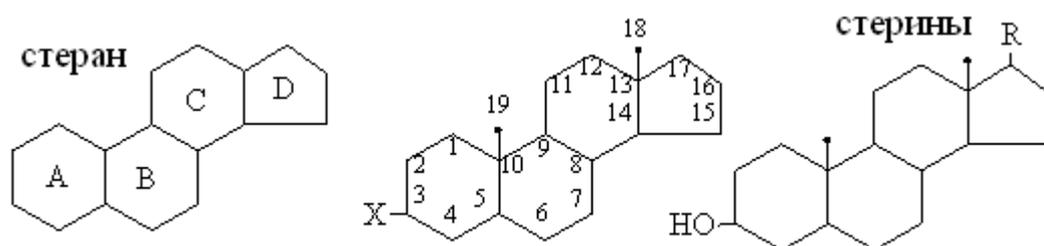
Стероиды широко распространены в живой природе и выполняют в организме разнообразные функции. Среди важных природных стероидов – желчные кислоты, мужские и женские половые гормоны, некоторые стероиды с высокой биологической активностью (например, некоторые сердечные яды).

Известно около 20 тысяч стероидов, более 100 из них применяются в медицине.

Все стероиды имеют циклическое строение. В основе их структуры лежит скелет (пергидроциклопентантанофенантрена), состоящий из трех

конденсированных циклогексановых колец(A,B,C) в нелинейном сочленении и циклопентанового кольца(D).

Большинство стероидов содержат спиртовую группу у C-3 и разветвленную алифатическую цепь из восьми или большего числа атомов углерода у C-17. По величине углеродной цепи этого заместителя стероиды делятся на группы, которые приведены в табл.

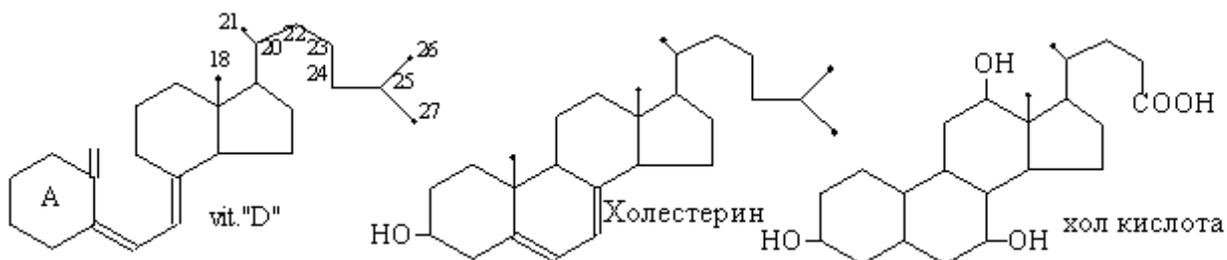


Стерины. Клетки очень богаты стеринами. Примерами служит встречающийся в животных клетках холестерол, холестерин, а также образующийся из холестерина в кишечнике копрастонол. Наиболее распространенный из стеринов холестерин – белое кристаллическое оптически активное вещество. Присутствует практически во всех животных липидах, крови и желчи. Он содержится в организме, как в свободном, так и этерифицированном высшими жирными кислотами. Только 20% холестерина поступает в организм с пищей, остальное количество синтезируется в организме из уксусной кислоты.

Нарушение обмена холестерина ведет к отложению его в сосудистых системах на стенках сосудов (атеросклероз) и виде желчных камней, которые на 80% состоят из холестерина.

Близким родственником стеринов являются витамины группы Д (антирахитические). При облучении некоторых стеринов, например встречающегося в бактериях эргостерина происходит его изомеризация в эргокальцийферол (витаминД), сопровождающаяся разрывом кольца В. Они содержатся в яичном желтке, молоке, сливочном масле и рыбьем жире.

Стерины также, являются предшественники желчных кислот и стероидных гормонов в организме. Например, холестерин в печени превращается в холевую кислоту.

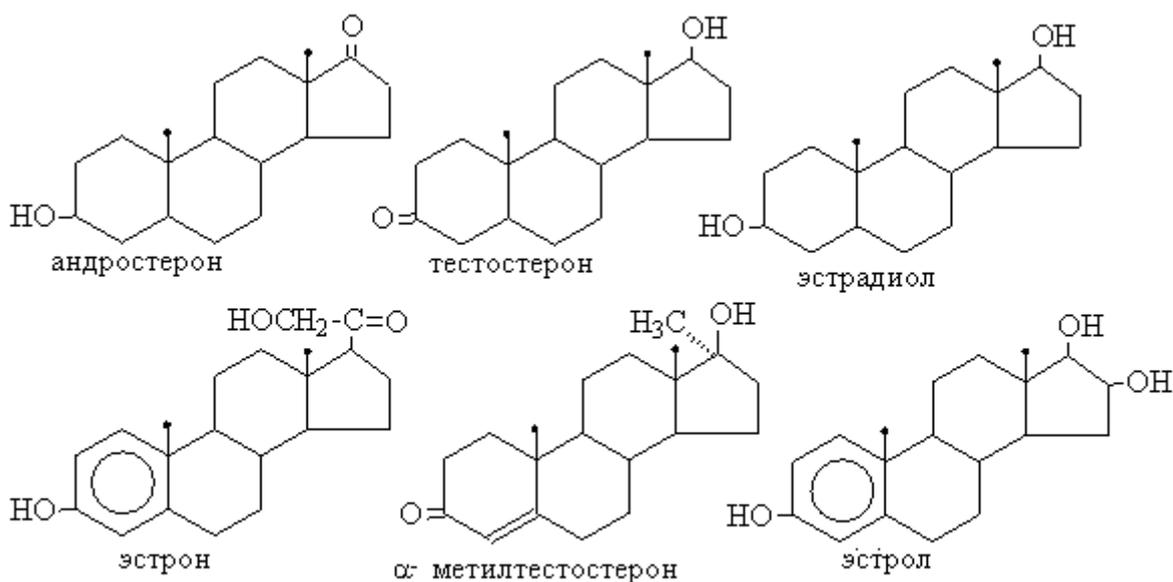


Холевая кислота – представитель желчных кислот. Она эмульгирует жиры пищи, улучшает их усвоение, а также активирует фермент липазу, катализирующую гидролиз жиров.

Стероидные гормоны. Кортикостероиды (всего их около 40) образуются в корковом веществе надпочечников и регулируют углеводный и солевой обмен.

Кортикостерон действует как антогонист инсулина, повышая содержание глюкозы в крови. **Преднизалон** – синтетический кортикостероид. Используется для лечения ревматизма, бронхиальной астмы, воспалительных процессов кожи.

Половые гормоны выделяются половыми органами и служат для регулирования половых функций. Мужские половые гормоны называются андрогенами. К ним относятся андростерон и тестостерон. Женские половые гормоны называются гестагенами и эстрогенами, к ним относятся эстрон и.



Андрогены стимулируют развитие вторичных мужских половых признаков и выработку спермы. В основе структуры лежит скелет углеводорода андростана.

Эстрогены контролируют менструальный цикл у женщин. Наиболее важные эстрон и эстрадиол, производные углеводорода эстрана. Эстрон - первый половой гормон, выделенный в чистом виде.

Сердечные гликозиды. Сердечные гликозиды - это соединения стероидного происхождения, у которых стероидная часть молекулы связана гликозидной связью с остатком моносахарида или олигосахарида. В небольших количествах они возбуждают сердечную деятельность и используются в кардиологии. В больших дозах являются сердечными ядами. Выделяют эти вещества из разных видов наперстянки, ландыша, горицвета и других растений.

Тесты

1. Найдите правильное соответствие для данных липидов

1. жир

2. воск

3. ментен

а. простой липид, состоит из глицерина и насыщенных жирных кислот

6. Соотнесите липиды

- | | | | | |
|------------------------------------|-----------|------------------------|-----------|-----------|
| 1. сфинголипид | 2. ментан | 3. эстрадиол | | |
| а. терпен – изопреноид неомыляемый | | б. неомыляемый стероид | | |
| в. омыляемый сложный липид | | | | |
| А. 1в2а3б | Б. 1б2а3в | В. 1а2б3в | Г. 1б2в3а | Д. 1в2б3а |

7. Определите соответствующие природные источники для данных липидов

- | | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1. жиры | 2. масла | 3. воска | | |
| а. имеются в семенах растений, содержат ненасыщенные жирные кислоты | | | | |
| б. источник животный организм, являются сложными эфирами насыщенных жирных кислот | | | | |
| в. содержатся в пчелином воске, являются сложными эфирами высокомолекулярных спиртов | | | | |
| А. 1б2а3в | Б. 1в2а3б | В. 1а2б3в | Г. 1б2в3а | Д. 1в2б3а |

8. Укажите соответствующие свойства липидов

- | | | | | |
|----------------------------|--------------------------------|------------|-----------|-----------|
| 1. воск | 2. сфинголипид | 3. камфора | | |
| а. омыляемый сложный липид | б. неомыляемый липид терпеноид | | | |
| в. омыляемый простой липид | | | | |
| А. 1в2а3б | Б. 1б2а3в | В. 1а2б3в | Г. 1б2в3а | Д. 1в2б3а |

Ситуационные задачи

1. Основной компонент живичного скипидара - α - пинен- сырье для синтеза камфоры и терпингидрата. Докажите принадлежность α - пинена к изопреноидам.
2. Ментол, содержащийся в эфирных маслах ряда лекарственных растений, в виде сложных эфиров входит в состав некоторых препаратов сердечно-сосудистого действия. Выделите в структуре ментола изопреновые звенья.
3. Каким образом в организме животных образуется витамин D₂

4. Сфинголипиды – структурные аналоги глицерофосфолипидов. Напишите реакцию получения сфинголипидов. Какие функциональные группы при этом взаимодействуют между собой.

Вопросы для усвоения темы

1. По какому механизму соединяются между собой молекулы изопрена при образовании изопреноидов?
2. Биологическое и медицинское значение терпенов
3. Приведите классификацию изопреноидов
4. Классификация стероидов
5. Чем отличаются друг от друга андростерон и тестостерон?
6. Особенности в строении стероидов

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Цель занятия. Сформировать знания принципов строения и химических свойств нуклеиновых кислот и их мономерных единиц – нуклеотидов как химическую основу для усвоения различных уровней структурной организации макромолекул нуклеиновых кислот и действия нуклеотидных коферментов. Ознакомить с принципами комплементарности, с явлением мутации. Сформировать знания относительно коферментов и нуклеотидполифосфатов.

Перечень рассматриваемых вопросов

1. Химические компоненты нуклеиновых кислот (НК)
2. Нуклеотиды, их строение и свойства
3. Нуклеозиды, их строение и свойства
4. Нуклеотидная цепь РНК
5. Нуклеотидная цепь ДНК
6. Первичная и вторичная структура ДНК
7. Комплементарные пары оснований и их строение
8. Строение и свойства коферментов – нуклеотидов

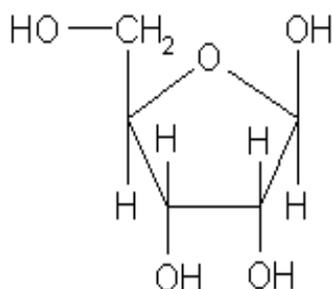
Нуклеиновые кислоты – природные высокомолекулярные органические соединения, обеспечивающие хранение и передачу наследственной информации в живых организмах.

Впервые они были обнаружены швейцарским химиком Ф. Мишером в ядрах клеток, в 1869 году.

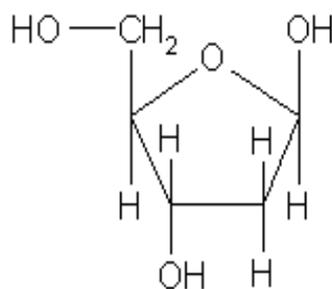
Молекулярная масса нуклеиновых кислот колеблется в пределах от 25 тыс. до 1 млн. Строение нуклеиновых кислот можно установить, анализируя

продукты их гидролиза. При частичном гидролизе нуклеиновых кислот образуется смесь нуклеотидов. Полимерные цепи построены из мономерных единиц - нуклеотидов, в связи с чем нуклеиновые кислоты называют полинуклеотидами. Особенность, нуклеотидов состоит в том, что они представляют собой трехкомпонентные образование, включающее гетероциклическое основание, углеводный остаток и фосфатную группу.

Углеводные компонентами служат две пентозы: D-рибоза и 2-дезоксид-рибоза. Отсюда нуклеиновые кислоты делятся на рибонуклеиновые, содержащие рибозу (РНК) и дезоксирибонуклеиновые, содержащие (ДНК).



β -рибоза
($C_5H_{10}O_5$)

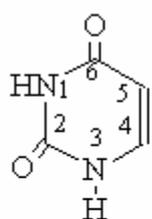


β -дезоксидрибоза
 $C_5H_{10}O_4$)

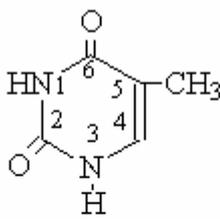
В состав молекул РНК входят нуклеотиды, содержащие основания аденин, гуанин, цитозин и урацил. В состав молекул ДНК входят нуклеотиды, содержащие аденин, гуанин, цитозин и тимин. Для обозначения оснований используют однобуквенные сокращения: аденин — А, гуанин — G, тимин — Т, цитозин — С, урацил — U.

Нуклеиновыми основаниями называют гидроксиды и аминопериодические производные пиридина и пурина, входящие в состав нуклеиновых кислот. В качестве заместителей в гетероциклическом ядре они содержат либо оксо- (урацил, тимин), либо аминогруппу (аденин), либо обе эти группы (цитозин, гуанин).

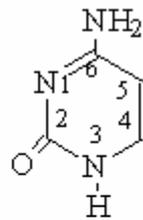
Известно, что эти гетероциклы способны к лактам- лактимной и аминок- иминной таутомерии соответственно. Однако при физиологических условиях нуклеиновые основания существуют только в лактамной и аминных формах, т.к. в этих формах они сохраняют ароматичность и имеют плоское строение.



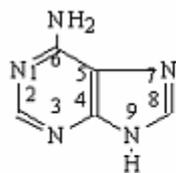
Урацил (Ura)
(2,6-диоксо-
пиримидин)



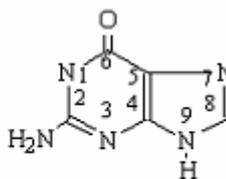
Тимин (Thy)
(5-метил-2,6-диоксо-
пиримидин,
5-метилурацил)



Цитозин (Cyt)
(6-аминопурин)
(6-амино-2-оксо-
пиримидин)



Аденин (Ade)
(6-аминопурин)



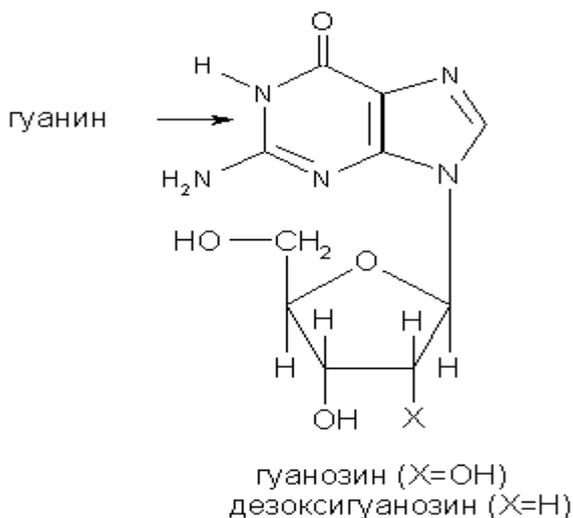
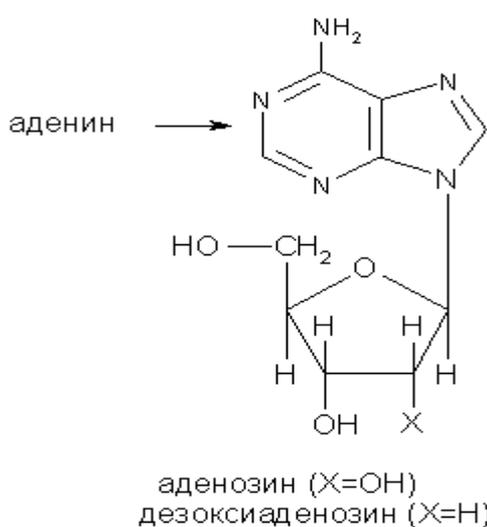
Гуанин (Gua)
(2-амино-6-оксопурин)

Нуклеиновые кислоты различаются входящими в них гетероциклическими основаниями: урацил входит только в состав РНК, а тимин – ДНК.

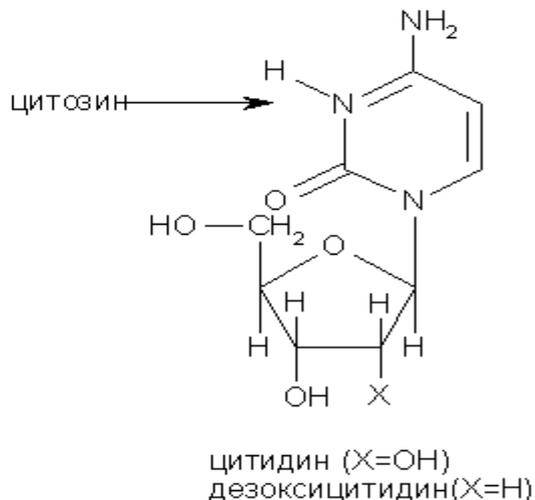
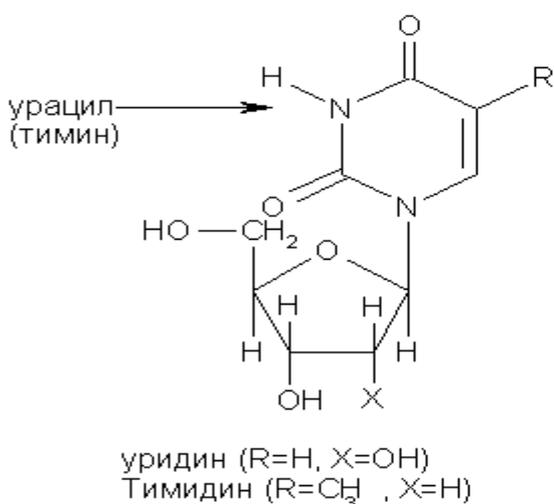
При частичном гидролизе нуклеотидов отщепляется остаток фосфорной кислоты и образуются нуклеозиды, молекулы которых состоят из остатка пуринового или пиримидинового основания, связанного с остатком моносахарида — D-рибозы или 2-дезоксид-рибозы. Нуклеиновые основания, взаимодействуя с рибозой или образуют N-гликозиды. В химии нуклеиновых кислот такие N-гликозиды называют нуклеозидами. Нуклеозидная связь образуется между аномерным атомом углерода C-1 рибозы и N-9 пуринового оснований. Природные нуклеозиды всегда являются β-аномерами.

В зависимости от природы углеводного остатка различают рибонуклеозиды и дезоксирибонуклеозиды. Названия нуклеозидов строятся добавляя суффикс -идин у пиримидиновых и -озин у пуриновых нуклеозидов.

Пуриновые нуклеозиды:



Пиримидиновые нуклеозиды:

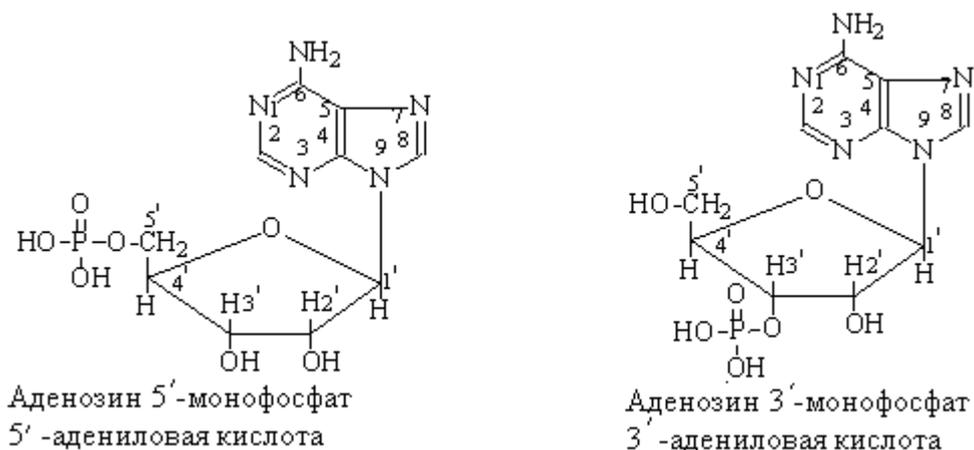


Исключение составляет название тимидин (а не дезокситимидин), используемое для тимина, входящего в состав ДНК. Нуклеозиды сокращенно обозначают однобуквенным кодом. В однобуквенном сокращении используется начальная буква их латинского названия с добавлением

префикса d в случае дезокси-нуклеозидов, например дезоксиаденозин обозначается dA.

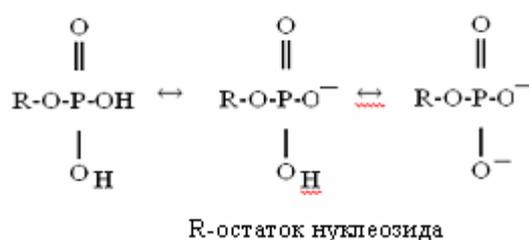
Нуклеозиды устойчивы к гидролизу в слабощелочной среде, но расщепляются в кислой. Пуриновые нуклеозиды гидролизуются легко, пиримидиновые труднее.

Нуклеотидами называются фосфаты нуклеозидов. Фосфорная кислота обычно этерифицирует спиртовой гидроксил при C-5¹ или C-3¹ в остатке рибозы (рибонуклеотиды) или дезоксирибозы (дезоксирибонуклеотиды). Для связывания трех компонентов в молекуле нуклеотида используется сложноэфирная и - гликозидная связи.

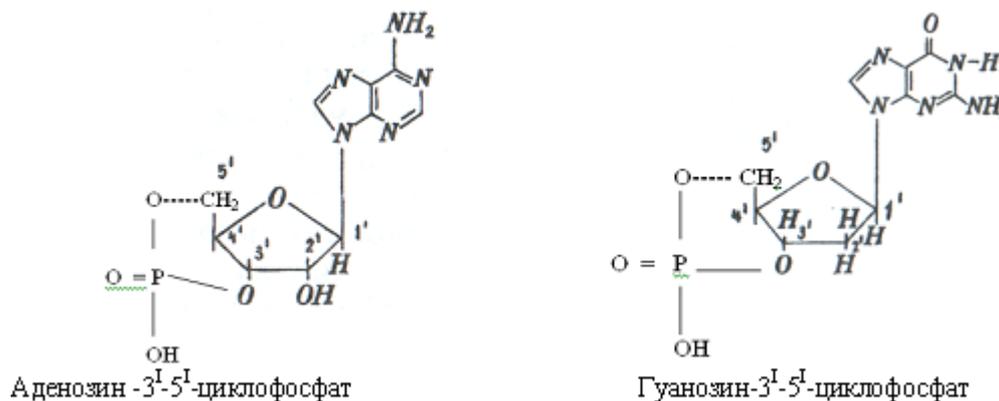


За счет фосфатного остатка нуклеотиды проявляют свойства двухосновной кислоты и в физиологических условиях при pH-7 находятся в полностью ионизированном состоянии.

Для нуклеотидов используют два вида названий. В первом учитывается положение в нем фосфатного остатка (например, аденозин-3¹-фосфат, уридин-5¹-фосфат), другое строится с добавлением суффикса – овая кислота к названию остатка пиримидинового (например, 5¹-уридиловая кислота) или пуринового (например, 3¹-адениловая кислота) оснований.



Циклофосфаты. К ним относятся нуклеотиды, у которых фосфорная кислота этерифицирует одновременно две гидроксильные группы углеводного остатка. Практически во всех клетках присутствуют два нуклеозидциклофосфата- аденозин 3^I, 5^I- циклофосфат и гуанозин -3^I, 5^I-циклофосфат, выполняющие роль внутриклеточного «посредника» цикла превращений метаболитов.

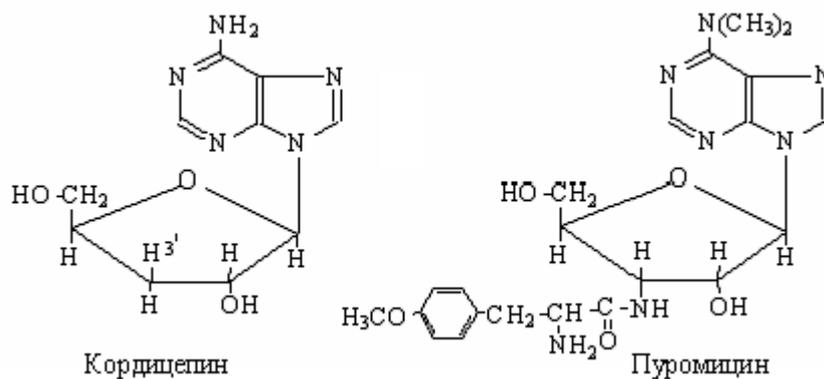


Лекарственные средства нуклеиновой природы. В медицинской практике в качестве лекарственных средств используют синтетические производные пиримидина и пурина, по строению похожие на естественные метаболиты. Например 5- фторурацил, 6- меркаптопурин применяют при лечении некоторых опухолевых заболеваний.

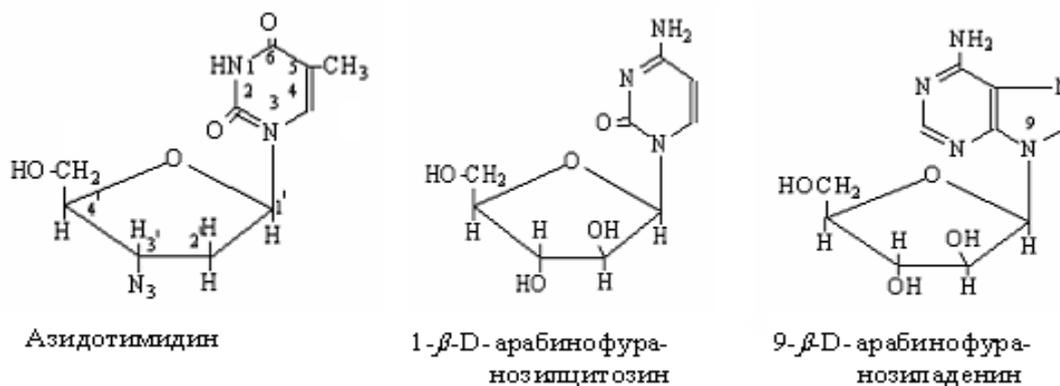
В клетках в свободном состоянии содержатся некоторые нуклеозиды, не являющиеся компонентами нуклеиновых кислот. Эти нуклеозиды обладают антибиотической активностью и приобретают все большее значение при лечении злокачественных образований. Нуклеозиды-антибиотики отличаются от обычных нуклеозидов некоторыми деталями строения углеводной части или гетероциклического основания.

Например, кордицепин является сильным антибиотиком. Он отличается от аденозина отсутствием в углеводном остатке 3'-ОН-группы. Пурамицин обладает сильными антибиотическими свойствами и является ингибитором рибосомального синтеза белка. Он представляет 3'-дезоксигуанозин-3'-

амино-N, N-диметил аденозин, ацилированный по 3'-аминогруппе остатком O-метил-тирозина.



Азидотимидин - антибиотик снижающий размножения вируса СПИДа. Арабинозилцитозин и арабинозиладенин обладают сильными антивирусными и антигрибковыми свойствами.



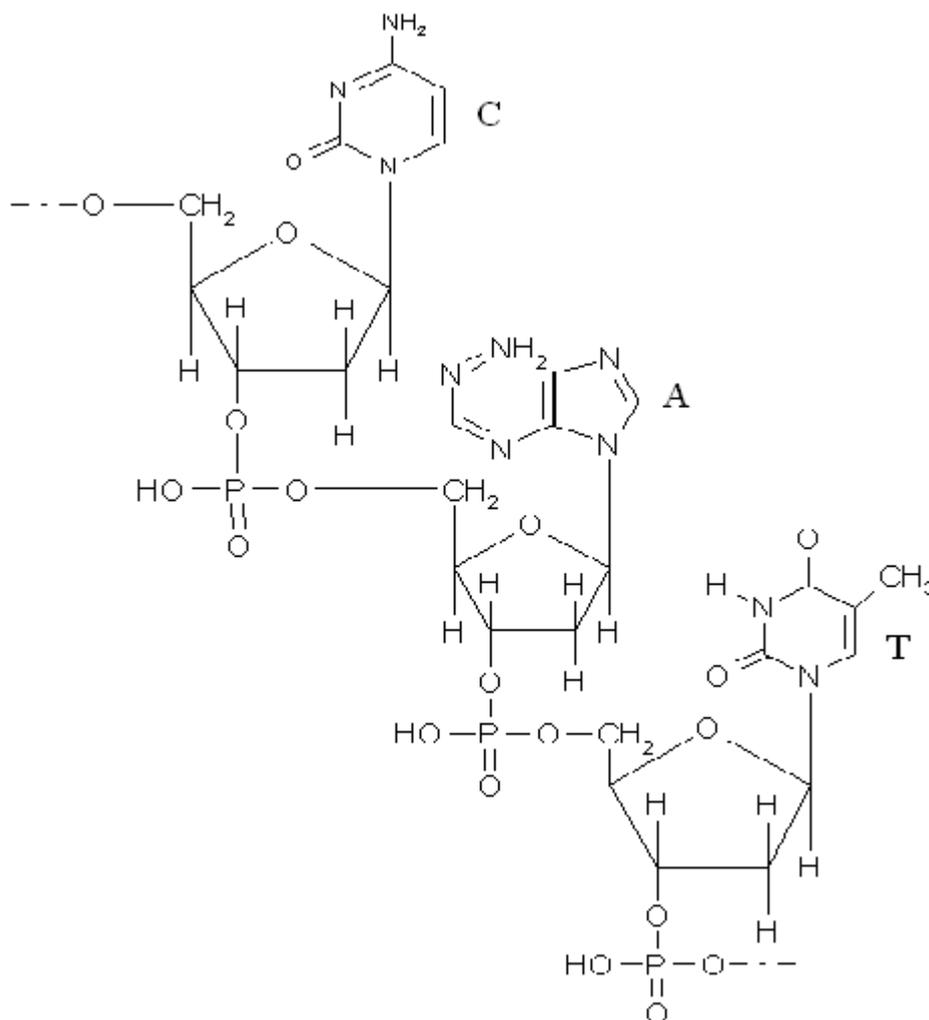
Как видно из приведенных выше примеров небольшое отличие в строении или конфигурации от естественных метаболитов, достаточно чтобы соединение выполняло роль ингибитора биосинтеза ДНК. Это дает возможность синтезировать новые лекарственные препараты методом молекулярной модификации природных моделей.

ДНК содержатся в основном в ядрах клеток, РНК преимущественно находятся в рибосомах, а также цитоплазме клеток. Основная роль РНК заключается в непосредственном участии в биосинтезе

белка. Известны три вида клеточных РНК: транспортная (тРНК), матричная (мРНК) и рибосомная (рРНК). Они различаются по местоположению в клетке, составу и размером, а также функциям.

В молекулах ДНК и РНК отдельные нуклеотиды связываются между собой в полинуклеотидную цепь сложными связями через 3-й углеродный атом одной молекулы пентозы, кислотный остаток фосфорной кислоты и 5-й углеродный атом другой молекулы пентозы. Остатки азотистых оснований направлены в одну сторону (внутрь молекулы ДНК). Нуклеотид со свободной 5'-ОН группой называется 5' – концевым, а нуклеотид со свободной 3'-ОН- группой 3' – концевым.

Последовательность соединения нуклеотидов в полимерную цепь и является первичной структурой нуклеиновых кислот.



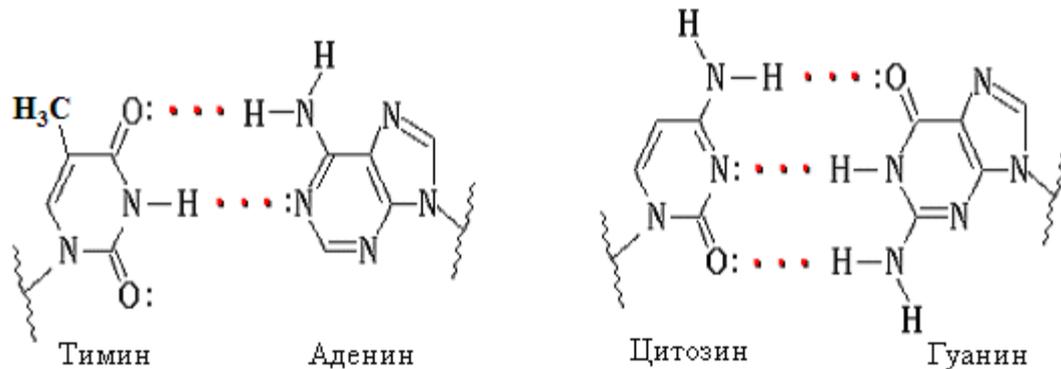
Первичная структура участка цепи ДНК

настоящему времени изучены состав и нуклеотидный последовательность более чем у 100 тРНК. Полимерная цепь РНК приблизительно в десять раз короче, чем у ДНК. Дополнительное отличие в том, что молекулы РНК не объединяются в двойные спирали, состоящие из двух молекул, а обычно существуют в виде одиночной молекулы.

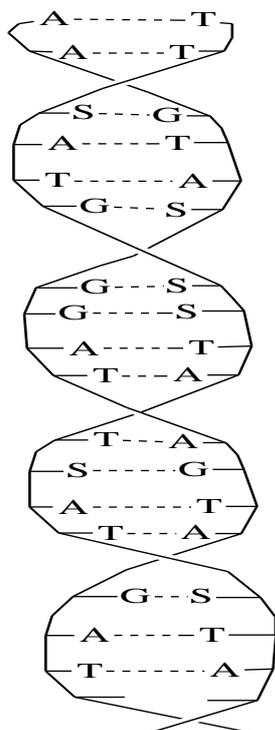
Пространственная структура полинуклеотидных цепей ДНК и РНК была определена методом рентгеноструктурного анализа. Работы многих ученых были повешены изучению пространственной формы ДНК. Одним из самых крупных открытий биохимии XX века оказалась модель трехмерной структуры ДНК, которую предложили в 1953 г. Дж. Уотсон и Ф. Крик. В 1953 году Дж. Уотсон и Фридрих Крик, обобщив работы многих современников (М. Уилкинс, Э. Гаргафф, А. Тадд, Л. Полинг), описали вторичную структуру ДНК.

Под вторичной структурой понимают пространственную организацию полинуклеотидной цепи. Молекула ДНК- спиральная, состоит из двух полинуклеотидных цепей, закрученных вокруг общей оси, имеющий диаметр 2,0 нм. Пары оснований располагаются строго перпендикулярно оси двойной спирали, подобно перекладинам в перевитой веревочной лестнице. Пуриновые и пиримидиновые основания направлены внутрь спирали. Между пуриновым основанием одной цепи и пиримидиновым основанием другой цепи возникают водородные связи по принципу комплементарности (пространственное соответствия друг другу). Пиримидиновое основание связывается с пуриновым : Тимин Т с аденином А (две ВС), цитозин Ц с гуанином Г (три ВС). Таким образом, содержание Т равно содержанию А, содержание Ц равно содержанию Г. Зная последовательность нуклеотидов в одной цепи ДНК, можно расшифровать строение (первичную структуру) второй цепи.

Водородные связи образуются между аминогруппой одного основания и карбонильной группой другого $=NH \dots O=C=$, а также между амидными и имидными атомами азота другого



Водородные связи между комплементарными основаниями- один из видов взаимодействий, стабилизирующих двойную спираль. Две цепи ДНК, образующие двойную спираль, не идентичны, но комплементарны между собой. Это означает, что первичная структура, т.е. нуклеотидная последовательность, одной цепи предопределяет первичную структуру второй цепи:



Расстояние между плоскостями оснований по вертикали равно 0,34 нм. На каждый виток спирали приходится 10 пар оснований. Комплементарность оснований лежит в основе закономерностей, которым подчиняется нуклеотидный состав ДНК, сформулированных Эрвином Чаргаффом. (правило Чаргаффа, 1949 г).

1) Количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых оснований:

$$A + G = C + T \text{ или } \frac{A + G}{C + T} = 1$$

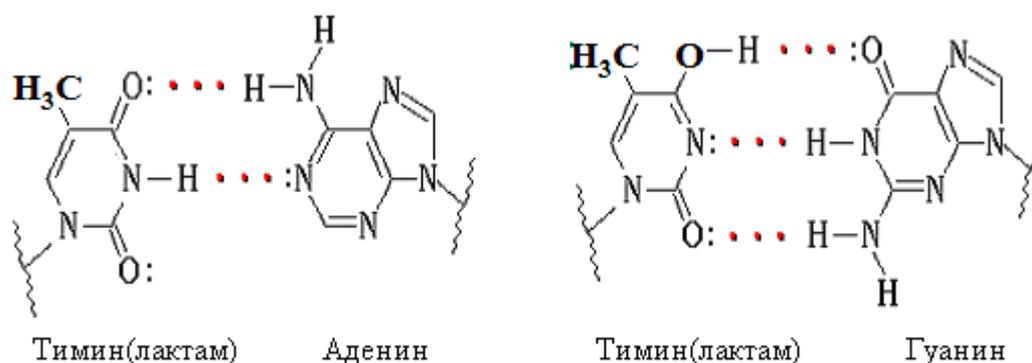
2) Количество аденина равно количеству тимина, количество гуанина равно количеству цитозина:

$$A = T, G = C \text{ или } \frac{A}{T} = 1, \frac{G}{C} = 1$$

3) Количественная сумма аденина и цитозина равна сумме гуанина и тимина.

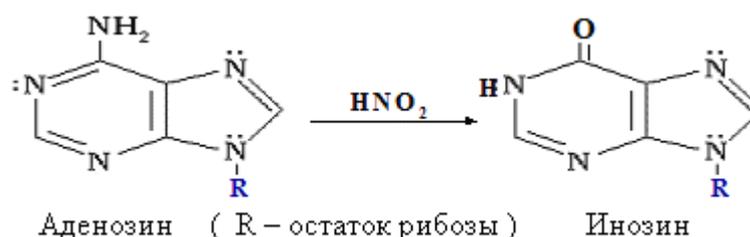
$$A + C = G + T \text{ или } \frac{A + C}{G + T} = 1$$

Присутствие комплементарных пар азотистых оснований в цепи составляет химическую основу важнейшей функции ДНК- хранения и передачи наследственных признаков. Сохранность нуклеотидной последовательности является залогом безошибочной передачи генетической информации. Однако, нуклеотидная последовательность ДНК под действием некоторых физических и химических (мутогенов) в организме могут возникать мутации, т.е. изменения наследственных признаков. Наиболее распространенный вид мутации- замена какой либо пары оснований на другую. Одной из причин замены может явиться сдвиг таутомерного равновесия. Например, тимин в лактамной форме, не образует водородные связи с гуанином, а в лактоимной форме образует, что приводит к замене обычной пары тимин-аденин на пару тимин-гуанин.



Другой причиной возникновения мутаций служит воздействие химических веществ (гидроксиламин NH_2OH , азотистая кислота HNO_2 и др.), а также действие ионизирующего излучения. Под действием мутагенов меняется строение нуклеиновых оснований, в результате образуются «неправильные» пары комплементарных оснований.

Например:



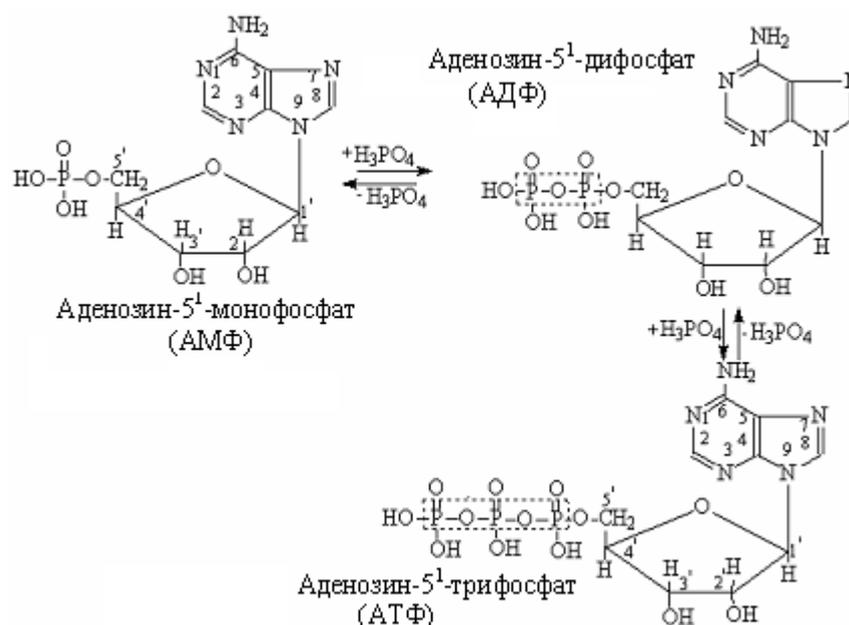
Это может привести в замене в ДНК комплементарной пары оснований, т.к. адениновый нуклеотид комплементарен тимinovому, а инозин может образовывать комплементарную пару только с цитидиновым нуклеозидом.

Мутации под действием различных химических соединений, называемых мутагенными веществами, имеют большое значение для управления наследственностью с целью ее улучшения.

Нуклеотиды имеют большое значение не только как строительный материал для нуклеиновых кислот. Они участвуют в биохимических процессах, и особенно важны в роли коферментов, т.е. веществ, тесно

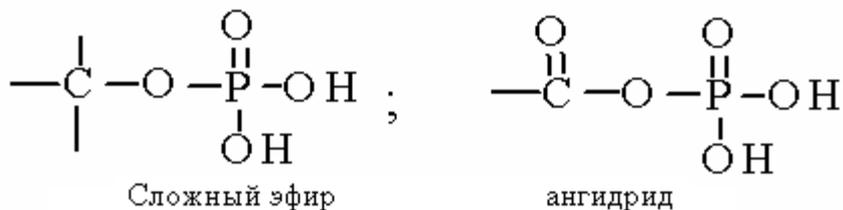
связанных с ферментами и необходимых для проявления ферментативной активности.

Нуклеозидполифосфаты. Во всех тканях организма в свободном состоянии содержатся моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидов. Особенно широко известны аденинсодержащие нуклеотиды- аденозин-5¹-фосфат (АМФ), аденозин-5¹-дифосфат (АДФ) и аденозин-5¹-трифосфат (АТФ). В ряде биохимических реакций участвуют такие нуклеотиды, как гуанозинтрифосфат (ГТФ), уридинтрифосфат (УТФ), цитидинтрифосфат (ЦТФ) и их дифосфатные формы.



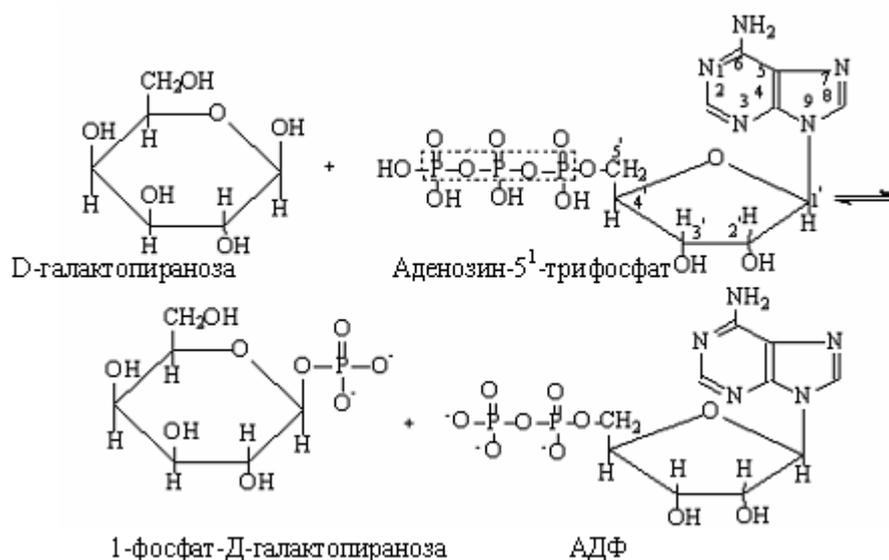
Нуклеозиды способны к взаимопревращению отщепляя или наращивая фосфатные группы. Дифосфатная группа содержит одну, а трифосфатная- две ангидридные связи. Ангидридные группы называются макроэргическими, поскольку они обладают большим запасом энергии. Необходимые для образования такой связи энергетические затраты покрываются за счет энергии, выделяющейся в процессе метаболизма углеводов, белков и жиров. При расщеплении макроэргической связи $\text{P}\sim\text{O}$ выделяется 32 кДж/моль энергии. С этим связана важнейшая роль АТФ как, «поставщика» энергии во всех живых клетках.

С участием АТФ и АДФ в организме осуществляется важнейший биохимический процесс-перенос фосфатных групп. Многочисленные реакции фосфолирования можно разделить на две группы: к одной относятся реакции, ведущие к образованию сложноэфирной связи; к другой реакции, ведущие к образованию ангидридной связи.



Образование сложных эфиров (фосфатов) -типичная реакция в метаболизме углеводов. Например, все стадии гликолиза (превращения глюкозы в пируват) осуществляется с соединением только в фосфатной форме.

Так галактоза, образуемая при расщеплении лактозы, на начальной стадии метаболического превращения в глюкозу взаимодействует с АТФ с образованием монофосфата.



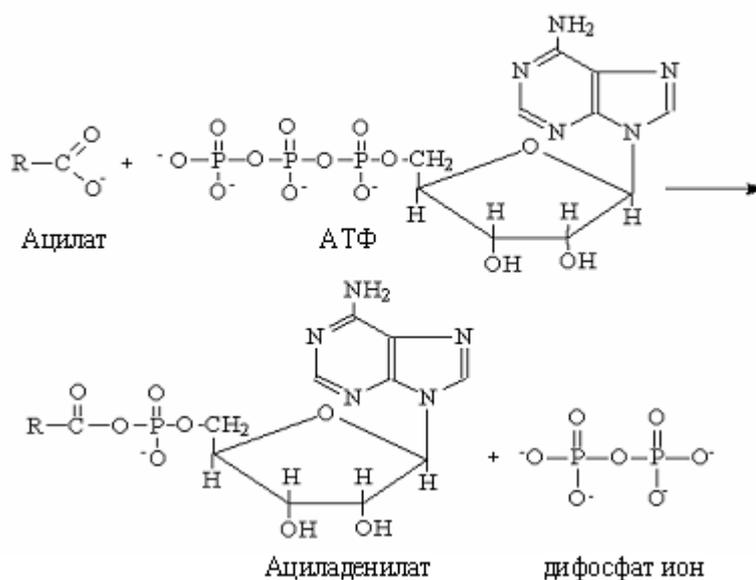
Аналогичные реакции протекают в организме при получении 6-фосфата Д-глюкозы, 1,6-дифосфата Д-фруктозы, 1-и 3-фосфатов глицерина.

Перевод карбоксилсодержащих соединений в ангидридную форму составляет химическую основу активации жирных кислот, аминокислот,

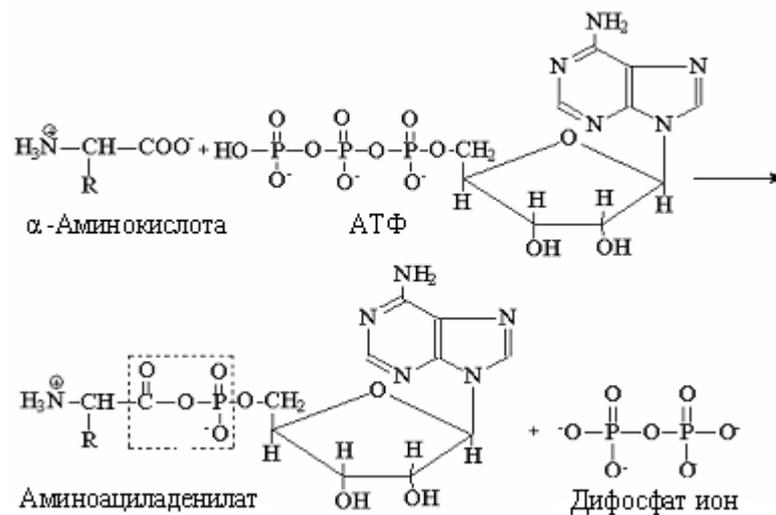
желчных кислот, необходимой для участия их в последующих превращениях. При этом в состав образующихся ангидридов со стороны АТФ может входить либо остаток фосфорной кислоты (ацилфосфаты), либо остаток АМФ (замещенные ацилфосфаты-ациладенилаты).

В организме процесс активации карбоксилсодержащих соединений осуществляется также за счет образования ациладенилатов- смешанных ангидридов карбоновых кислот и АТФ.

Процесс протекает через промежуточное образование ациладенилата за счет взаимодействия жирной кислоты с АТФ

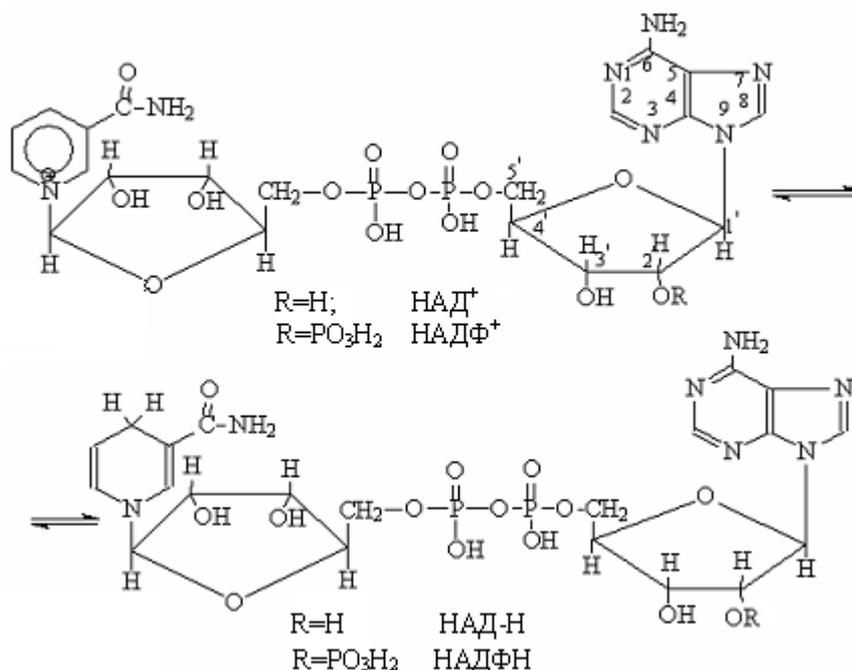


Примером фундаментального процесса жизнедеятельности, в котором происходит образование ациладенилатов, служит биосинтез белка. Сначала α-аминокислота, участвующая в синтезе белка, подвергается активации с помощью АТФ.



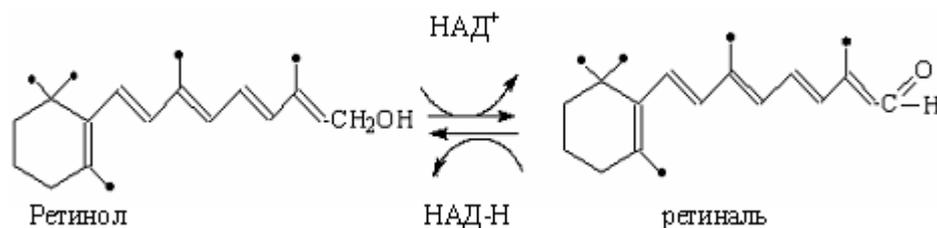
Активированная таким образом α -аминокислота далее взаимодействует с соответствующей ей тРНК. Химическая основа этого взаимодействия состоит в ацилировании 3¹-конце тРНК, тРНК транспортирует связанную с ней α -аминокислоту в рибосому, т.е. к месту синтеза белка.

Никотинамиднуклеотиды. Наиболее важными представителями этой группы соединений являются никотинамиднуклеотид (N АД или НАД) и его фосфат (N АДР или НАДф). Эти соединения выполняют важную роль коферментов большого числа ферментов дегидрогеназ (ДГ) и, следовательно являются участниками окислительно-восстановительных реакций в организме. В соответствии с этим они могут существовать как в окисленной (НАД⁺, НАДф⁺), так и восстановительной (НАДН, НАДф.Н) формах.

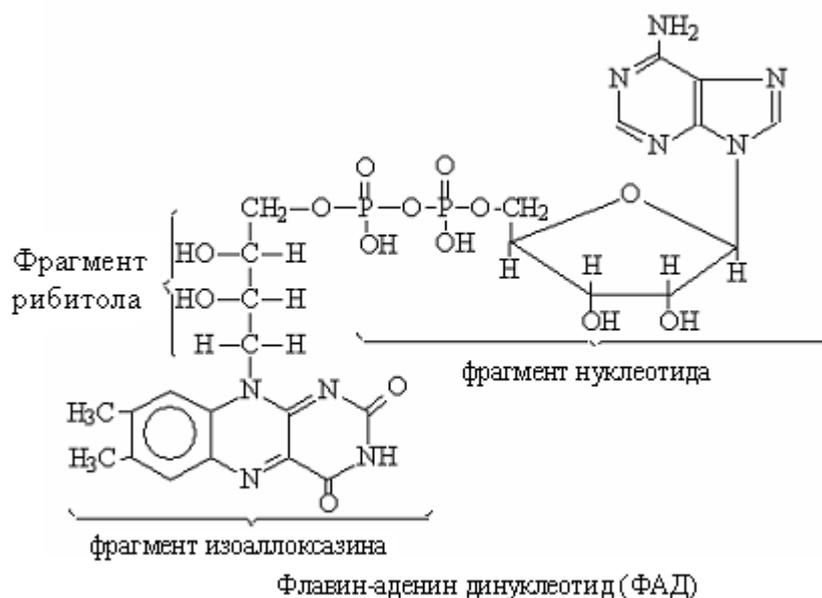


В ходе биологического дегидрирования, являющегося особым случаем окисления, субстрат теряет два атома водорода, т.е. два протона и два электрона (2H^+ , 2e) или протон и гидрид-ион (H^+ , H^-). Кофермент НАД^+ обычно рассматривается как акцептор гидрид-иона H^- и восстанавливается а НАД-Н . данный процесс обратим.

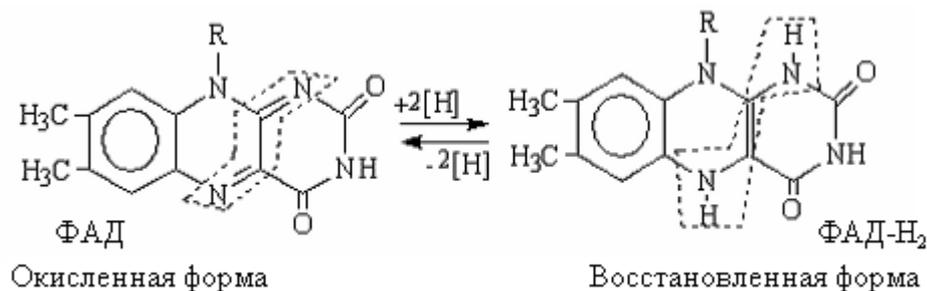
Типичными примерами биохимических реакций с участием НАД^+ служат окисление спиртовых групп в альдегидные. Например,



Флавинадениндинуклеотид (ФАД или ФАД) кофермент окислительно-восстановительных процессов с участием ферментов оксидаз и дегидрогеназ. ФАД является метаболически активной формой рибофлавина (витамин B_2). В структуру рибофлавина входят остаток альдита Д-рибитола и гетероциклическая система изоаллоксазина, включающая фрагмент 2,4-диоксоптеридина.



Изоаллоксазин, имеющий ярко-желтый цвет, получил название флавин (от лат. Flavus-желтый) и соответственно витамин В₂-название рибофлавин. Ответственной за окислительно-восстановительный процесс является изоаллоксазиновая система, способная присоединять два атома водорода (2H) с образованием восстановительной формы ФАД·Н₂. Процесс обратим:



Тесты

1. Какие азотные основания соответствуют нуклеозидам?

- | | | |
|-------------|-------------|------------|
| 1. аденин | 2. гуанин | 3. цитозин |
| а. гуанозин | б. аденозин | в. цитидин |
| А. 1б2а3в | Б. 1в2а3б | В. 1а2б3в |
| | | Г. 1а2в3б |
| | | Д. 1в2б3а |

Список литературы

1. Н.А. Тюкавкина. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Москва, «Медицина» 1985. – 256 с.
2. Н.А. Тюкавкина, Ю.И.Бауков. «Биоорганическая химия» «Медицина» 1991. – 526 с.
3. Т. Н. Литвинова и др. «Химия в задачах для поступающих в ВУЗы» М., «Оникс» и «Мир и образование» 2009. – 831 с.
4. Овчинников Ю.А. «Биоорганическая химия» - М: Просвещение. 1987. – 815 с.