

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

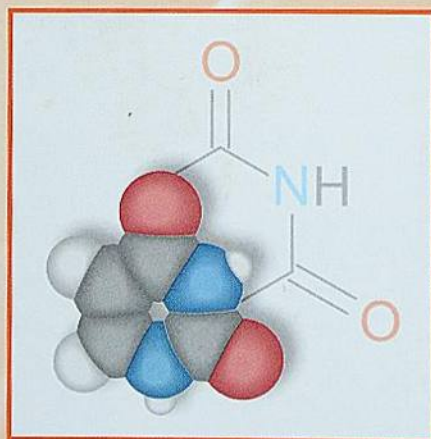
Н.А. Тюкавкина,
Ю.И. Бауков, С.Э. Зурабян

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УЧЕБНИК



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



Аннотация

Учебник соответствует современным требованиям совершенствования образовательного процесса на базе инновационных технологий, в частности компетентностно-ориентированного обучения. Базисный материал по строению и реакционной способности органических соединений, в том числе биополимеров, метаболитов и низкомолекулярных биорегуляторов, представлен в четырех частях. С целью повысить у студентов мотивацию к расширению информационного поля введен раздел элективных тем.

Учебник написан на высоком научном и методическом уровне, хорошо иллюстрирован.

Предназначен студентам медицинских вузов.

Библиография

Биоорганическая химия [Электронный ресурс]: учебник / Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И., Зурабян С.Э. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020.

Содержание

Предисловие.....	3
ЧАСТЬ I. Основы строения и реакционной способности органических соединений	
Глава 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.....	5
Глава 2. ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ И ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ.....	17
Глава 3. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ УГЛЕВОДОРОДОВ.....	31
ЧАСТЬ II. Биологически важные реакции монофункциональных органических соединений	
Глава 4. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ СПИРТОВ, ТИОЛОВ И АМИНОВ.....	51
Глава 5. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ.....	67
Глава 6. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ.....	77
ЧАСТЬ III. Поли- и гетерофункциональные соединения, участвующие в процессах жизнедеятельности	
Глава 7. СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ МОЛЕКУЛ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ..	92
Глава 8. ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ.....	105
Глава 9. ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ.....	116
Глава 10. ЛИПИДЫ.....	129
ЧАСТЬ IV. Биополимеры и их структурные компоненты	
Глава 11. УГЛЕВОДЫ.....	143
Глава 12. α -АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ.....	169
Глава 13. БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ.....	188
Глава 14. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ. НУКЛЕОТИДНЫЕ КОФЕРМЕНТЫ.....	207
Глава 15. НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ.....	218
Список литературы.....	234
Приложение.....	235
Глоссарий.....	287

ПРЕДИСЛОВИЕ

На протяжении многовековой истории развития естествознания установилась тесная взаимосвязь между медициной и химией.

Биоорганическая химия изучает строение и химические свойства органических веществ, участвующих в процессах жизнедеятельности, в непосредственной связи с их биологическими функциями.

Необходимость познания процессов жизнедеятельности на молекулярном уровне объяснима, «ибо живая клетка - настоящее царство больших и малых молекул, непрерывно взаимодействующих, возникающих и исчезающих»*. Поскольку биоорганическая химия изучает биологически значимые вещества, она может служить «молекулярным инструментом» при разностороннем исследовании компонентов живой материи.

В системе высшего медицинского образования сформировалась интеграция биоорганической химии с биохимией, биологией, фармакологией, биофизикой и другими медико-биологическими дисциплинами, содействующая их взаимному развитию на молекулярном уровне.

К настоящему времени биоорганическая химия занимает важное место в системе естественнонаучного образования и глубокой фундаментальной подготовки специалистов врачебного профиля.

Со времени введения биоорганической химии в учебные планы и появления первых изданий учебника (Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. М.: Медицина, 1985) и практикума (Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии // под ред. Н.А. Тюкавкиной. М.: Медицина, 1985) развивались и совершенствовались содержание и методология преподавания этой дисциплины. Регулярно перерабатывалась и обновлялась учебная литература.

Создание настоящего учебника по биоорганической химии определялось потребностями образовательного процесса на базе современных инновационных технологий с переходом от информационно-

* Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. - М.: Просвещение, 1987. - С. 3.
сообщающего обучения к активным формам проблемно-модульной технологии.

Приступая к работе над новым учебником, мы исходили из того, что повышение качества подготовки обучающихся предполагает модернизацию содержания, структуры и процесса обучения, направленную на развитие личности студента и расширение его творческого опыта.

Учебник имеет нетрадиционное построение. Важнейшим является материал, соответствующий обязательному содержанию учебной программы. Этот материал представлен в виде четырех частей. По последовательности и объему 15 глав соотносятся с календарным временем, отведенным учебным планом. Целостное восприятие всего объема учебного материала обеспечивается построением его по принципам системности и сопряженности отдельных составных элементов.

Важным разделом обязательной части учебного материала также является глоссарий, предназначенный прежде всего для использования его в качестве критерия компетентности. В глоссарии представлено толкование почти 200 терминов и определений, охватывающих комплекс системных и частных элементов. Глоссарий также незаменим для использования его студентами в целях самопроверки своих знаний.

Источник KingMed.info

Другая, элективная, часть учебного материала предусматривает возможность совершенствования самостоятельной работы студентов и организации их учебно-познавательной деятельности. Достижению этой цели служит включенный в учебник специальный раздел «Приложение». В этом разделе приведен перечень отдельных тем, отобранных по принципу актуальности как для изучения других учебных дисциплин, так и для будущей профессиональной деятельности. Тематика этих «мини-элективов» (свыше 30 позиций) связана с фундаментальным учебным материалом «родительской» главы. Каждый «мини-электив» призван повышать мотивацию к приобретению знаний, расширению и дополнению информации непосредственно самим студентом. Другими словами, речь идет об организации и повышении значимости самостоятельной работы студентов как важнейшего компонента современной образовательной системы.

Выражаем благодарность профессорам В.Л. Белобородову, И.А. Селивановой и И.Ю. Белавину, а также всем коллегам за полезные советы при подготовке рукописи к изданию.

Авторы

ЧАСТЬ I. О СНОВЫ СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Глава 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

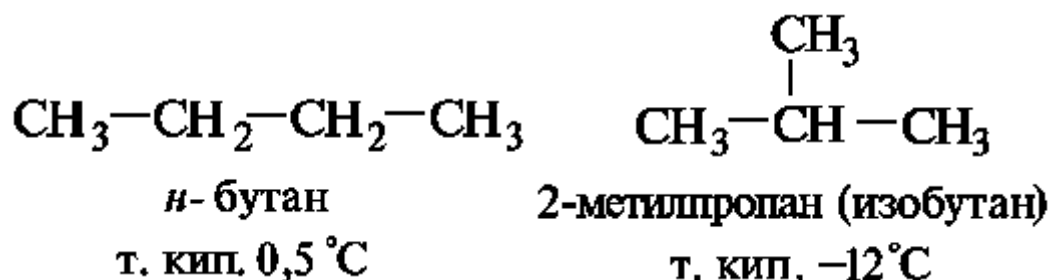
В настоящее время известно более 10 млн органических соединений. Такое громадное количество соединений требует строгой классификации и единых международных номенклатурных правил. Этому вопросу уделяется особое внимание в связи с использованием компьютерных технологий для создания разнообразных баз данных.

1.1. Классификация

Строение органических соединений описывается с помощью структурных формул.

Структурной формулой называют изображение последовательности связывания атомов в молекуле при помощи химических символов.

С понятием последовательности соединения атомов в молекуле непосредственно связано явление *изомерии*, т. е. существования соединений одинакового состава, но различного химического строения, называемых *структурными* изомерами (изомеры *строения*). Важнейшей характеристикой большинства неорганических соединений служит *состав*, выражаемый молекулярной формулой, например хлороводородная кислота HCl, серная кислота H₂SO₄. Для органических соединений состав и соответственно молекулярная формула не являются однозначными характеристиками, так как одному и тому же составу может соответствовать много реально существующих соединений. Например, структурные изомеры бутан и изобутан, имея одинаковую молекулярную формулу C₄H₁₀, различаются последовательностью связывания атомов и имеют разные физико-химические характеристики.



Первым классификационным критерием служит деление органических соединений на группы с учетом строения углеродного скелета (схема 1.1).

Схема 1.1. Классификация органических соединений по строению углеродного скелета



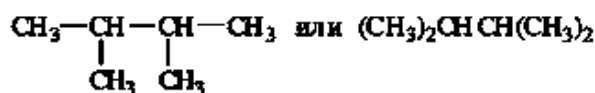
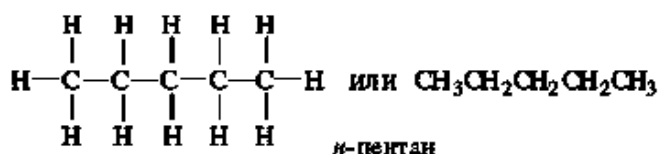
Ациклические соединения - это соединения с незамкнутой цепью атомов углерода.

Алифатические (от греч. *ἄλειφάρ* - жир) углеводороды - простейшие представители ациклических соединений - содержат только атомы углерода и водорода и могут быть *насыщенными* (алканы) и *ненасыщенными* (алкены, алкадиены, алкины). Их структурные формулы часто записывают в сокращенном (сжатом) виде, как показано на примере н-пентана и 2,3-диметилбутана. При этом обозначение одинарных связей опускают, а одинаковые группы заключают в скобки и указывают число этих групп.

Углеродная цепь может быть *неразветвленной* (например, в н-пентане) и *разветвленной* (например, в 2,3-диметилбутане и изопрене).

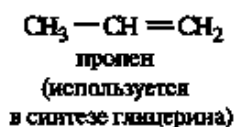
АЛИФАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

АЛКАНЫ

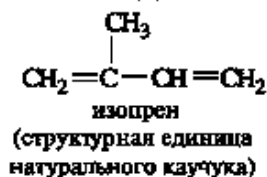


(развернутая и сокращенная запись структурной формулы)

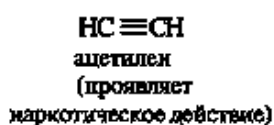
АЛКЕНЫ



АЛКАДИЕНЫ



АЛКИНЫ



Циклические соединения - это соединения с замкнутой цепью атомов.

В зависимости от природы атомов, составляющих цикл, различают карбоциклические и гетероциклические соединения.

Карбоциклические соединения содержат в цикле только атомы углерода и делятся на *ароматические* и *алициклические* (циклические неароматические). Число атомов углерода в циклах может быть различным. Известны большие циклы (макроциклы), состоящие из 30 атомов углерода и более.

Для изображения циклических структур удобны *скелетные формулы*, в которых опускают символы атомов углерода и водорода, но символы остальных элементов (N, O, S и др.) указывают. В таких

АЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

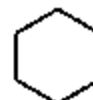
ЦИКЛОАЛКАНЫ



циклопропан



циклопентан



циклогексан

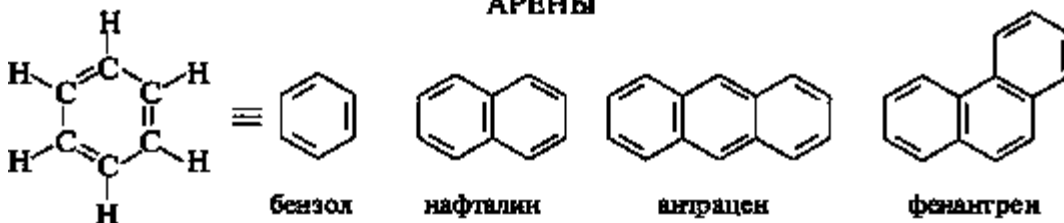
(скелетные формулы)

формулах каждый угол многоугольника означает атом углерода с необходимым числом атомов водорода (с учетом четырехвалентности атома углерода).

Родоначальником ароматических углеводородов (аренов) является бензол. Нафталин, антрацен и фенантрен относятся к полициклическим аренам. Они содержат конденсированные бензольные кольца.

АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

АРЕНЫ



Гетероциклические соединения содержат в цикле, кроме атомов углерода, один или несколько атомов других элементов - гетероатомов (от греч. *heteros* - другой, иной): азот, кислород, серу и др.

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ



Большое многообразие органических соединений можно рассматривать в целом как углеводороды или их производные, полученные путем введения в структуру углеводородов функциональных групп.

Функциональная группа - это гетероатом или группа атомов неуглеводородного характера, определяющие принадлежность соединения к определенному классу и ответственных за его химические свойства.

Вторым, более существенным классификационным критерием, служит деление органических соединений на классы в зависимости от природы функциональных групп. Общие формулы и названия важнейших классов приведены в табл. 1.1.

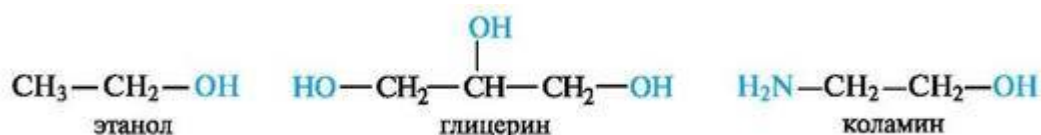
Соединения с одной функциональной группой называют монофункциональными (например, этанол), с несколькими одинаковыми функциональными группами - полифункциональными (например, глицерин), с несколькими разными функциональными группами - гетерофункциональными (например, коламин).

Таблица 1.1. Важнейшие классы органических соединений

Функциональная группа*	Название класса	Общая формула класса
$-\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I} (-\text{Hal})$ галогены	Галогенопроизводные	$\text{R}-\text{Hal}$
$-\text{OH}$ гидроксильная	Спирты, фенолы	$\text{R}-\text{OH}$
$-\text{O}-$ окси	Простые эфиры	$\text{R}-\text{O}-\text{R}'$
$-\text{SH}$ тиольная	Тиолы	$\text{R}-\text{SH}$
$-\text{S}-$ тио	Сульфиды**	$\text{R}-\text{S}-\text{R}'$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ сульфоновая	Сульфоновые кислоты	$\text{R}-\text{SO}_3\text{H}$
$-\text{NH}_2$ } >NH } >N- } амино (замещенная амина)	Амины	$\text{R}-\text{NH}_2$ R_2NH R_3N
>C=O карбонильная	Альдегиды	$\text{R}-\text{CH=O}$
	Кетоны	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C=O} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{array}$ карбоксильная	Карбоновые кислоты	$\text{R}-\text{COOH}$

* К функциональным группам иногда причисляют двойную и тройную связи.

** Применяемое иногда название *тиоэфиры* использовать не следует, так как оно относится к серосодержащим сложным эфирам (см. 6.4.2).



Соединения каждого класса составляют *гомологический ряд*, т. е. группу родственных соединений с однотипной структурой, каждый последующий член которого отличается от предыдущего на гомологическую разность CH_2 в составе углеводородного радикала. Например, ближайшими гомологами являются этан C_2H_6 и пропан C_3H_8 , метанол

CH_3OH и этанол $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, пропановая $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ и бутановая $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ кислоты. Гомологи обладают близкими химическими свойствами и закономерно изменяющимися физическими свойствами.

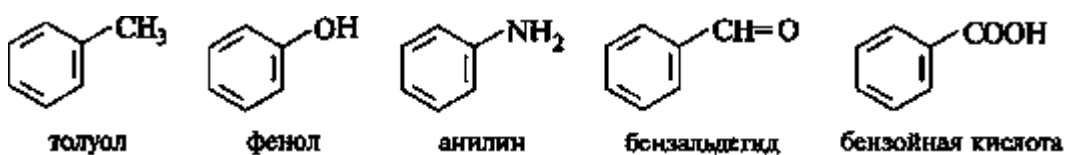
1.2. Номенклатура

Номенклатура представляет собой систему правил, позволяющих дать однозначное название каждому индивидуальному соединению. Для медицины знание общих правил номенклатуры имеет особенно большое значение, так как в соответствии с ними строятся названия многочисленных лекарственных средств.

В настоящее время общепринята *систематическая номенклатура ИЮПАК* (IUPAC - Международный союз теоретической и прикладной химии)*.

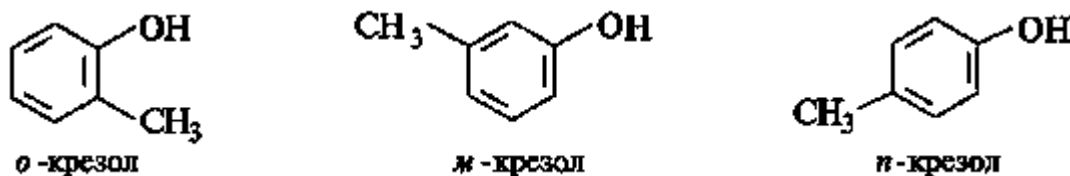
Однако до сих пор сохраняются и широко применяются (особенно в медицине) *тривиальные* (обыденные) и полутривиальные названия, использовавшиеся еще до того, как становилось известным строение вещества. В этих названиях могут отражаться природные источники и способы получения, особо заметные свойства и области применения. Например, лактоза (молочный сахар) выделена из молока (от лат. *lactum* - молоко), пальмитиновая кислота - из пальмового масла, пировиноградная кислота получена при пиролизе виноградной кислоты, в названии глицерина отражен его сладкий вкус (от греч. *glykys* - сладкий).

Тривиальные названия особенно часто имеют природные соединения - аминокислоты, углеводы, алкалоиды, стероиды. Употребление некоторых укоренившихся тривиальных и полутривиальных названий разрешается правилами ИЮПАК. К таким названиям относятся, например, «глицерин» и названия многих широко известных ароматических углеводородов и их производных.



* Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. Т. 2. - Органическая химия/пер. с англ. - М.: ВИНТИ, 1979. - 896 с.; Хлебников А.Ф., Новиков М.С. Современная номенклатура органических соединений, или Как правильно называть органические вещества. - СПб.: НПО «Профессионал», 2004. - 431 с.

В тривиальных названиях дизамещенных производных бензола взаимное расположение заместителей в кольце обозначается префиксами *орто-* (*o-*) - для групп, находящихся рядом, *мета-* (*m-*) - через один атом углерода и *пара-* (*p-*) - напротив. Например:



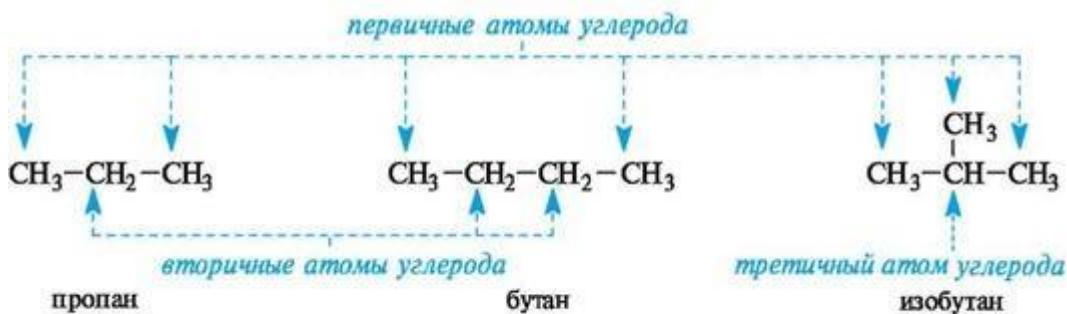
Для использования систематической номенклатуры ИЮПАК необходимо знать содержание следующих номенклатурных терминов:

- органический радикал;
- родоначальная структура;
- характеристическая группа;
- заместитель;
- локант.

Органический радикал* - остаток молекулы, из которой удаляются один или несколько атомов водорода и при этом остаются свободными одна или несколько валентностей.

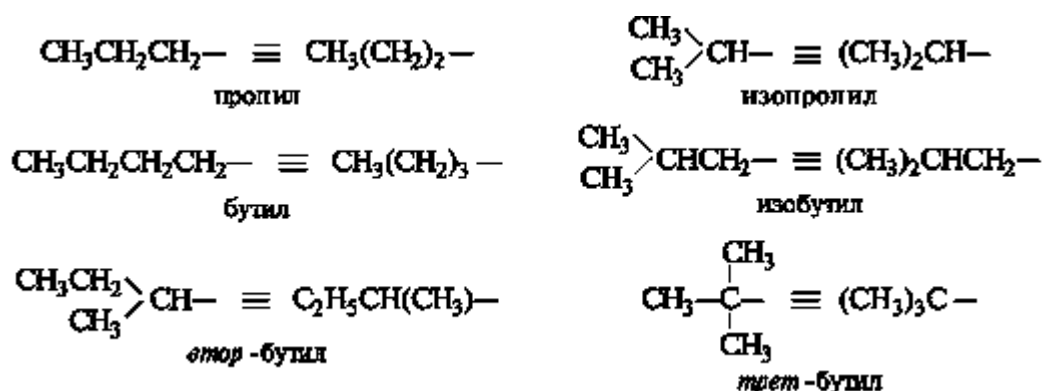
Углеводородные радикалы алифатического ряда имеют общее название - *алкилы* (в общих формулах обозначаются R), радикалы ароматического ряда - *арилы* (Ar). Два первых представителя алка-нов - метан и этан - образуют одновалентные радикалы метил $\text{CH}_3\cdot$ и этил $\text{CH}_3\text{CH}_2\cdot$. Названия одновалентных радикалов обычно образуются при замене суффикса -**ан** суффиксом -**ил**.

Атом углерода, связанный только с одним атомом углерода (т. е. концевой), называют *первичным*, с двумя - *вторичным*, с тремя - *третичным*, с четырьмя - *четвертичным*.



* Этот термин не следует путать с термином «свободный радикал», который характеризует атом или группу атомов с неспаренным электроном.

Каждый последующий гомолог из-за неравноценности атомов углерода образует несколько радикалов. При удалении атома водорода от концевого атома углерода пропана получают радикал *n*-пропил (нормальный пропил), а от вторичного атома углерода - радикал изопропил. Бутан и изобутан каждый образуют по два радикала. Буква ***н***- (которую разрешается опускать) перед названием радикала указывает, что свободная валентность находится на конце неразветвленной цепи. Префикс ***втор***- (вторичный) означает, что свободная валентность находится у вторичного атома углерода, а префикс ***трет***- (третичный) - у третичного.

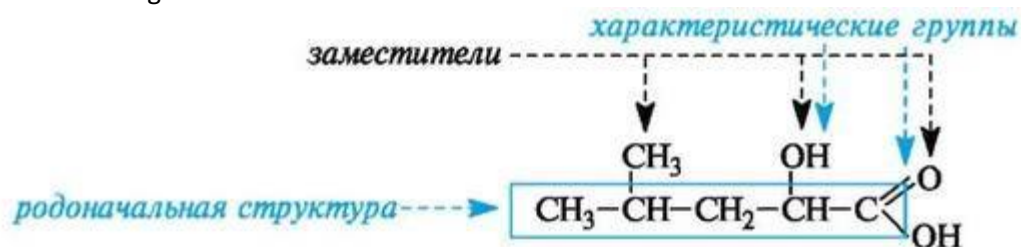


Распространены названия таких углеводородных радикалов, как винил $\text{CH}_2=\text{CH}-$, аллил $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$, фенил C_6H_5- , бензил $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$.

Родоначальная структура - химическая структура, составляющая основу называемого соединения. В ациклических соединениях в качестве родоначальной структуры рассматривается *главная цепь атомов углерода*, в карбоциклических и гетероциклических соединениях - *цикл*.

Характеристическая группа - функциональная группа, связанная с родоначальной структурой или частично входящая в ее состав.

Заместитель - любой атом или группа атомов, замещающие в органическом соединении атом водорода.



Локант (от лат. *locus* - место) цифра или буква, указывающая положение заместителя или кратной связи.

Наиболее широко применяются два вида номенклатуры: заместительная и радикально-функциональная.

1.2.1. Заместительная номенклатура

Общая конструкция названия по заместительной номенклатуре представлена на схеме 1.2.

Схема 1.2. Общая конструкция названия соединения по заместительной номенклатуре



Название органического соединения представляет собой сложное слово, включающее название родоначальной структуры (корень) и названия разного типа заместителей (в виде префиксов и суффиксов), отражающих их природу, местонахождение и число. Отсюда и название этой номенклатуры - *заместительная*.

Заместители подразделяются на два типа:

- углеводородные радикалы и характеристические группы, обозначаемые только префиксами (табл. 1.2);
- характеристические группы, обозначаемые как префиксами, так и суффиксами в зависимости от старшинства (табл. 1.3).

Для составления названия органического соединения по заместительной номенклатуре используют приводимую ниже последовательность правил.

Таблица 1.2. Некоторые характеристические группы, обозначаемые только префиксами

Класс соединений	Группа	Префикс
Галогенопроизводные	-Br, -I, -F, -Cl	Бromo-, иодо-, фторо-, хлоро-
Простые эфиры	-OR	Алкокси-
Сульфиды	-SR	Алкилтио-

Таблица 1.3. Префиксы и суффиксы, применяемые для обозначения важнейших характеристических групп

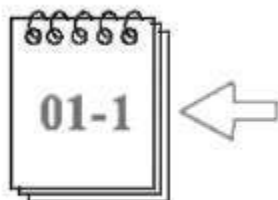
Класс соединений	Характеристическая группа		
	формула*	префикс	суффикс
Карбоновые кислоты	—COOH —COOH	— карбокси-	-овая кислота -карбоновая кислота
Сульфоновые кислоты	$\text{—SO}_3\text{H}$	сульфо-	-сульфовая кислота
Альдегиды	—CH=O —CH=O	оксо- формил-	-аль -карбальдегид
Кетоны	>C=O	оксо-	-он
Спирты, фенолы	—OH	гидрокси-	-ол**
Тиолы	—SH	меркапто-	-тиол
Амины	—NH_2	амино-	-амин

* Атом углерода, отмеченный цветом, включается в состав родоначальной структуры.

** Большинство фенолов имеет тривиальные названия.

Правило 1. Выбор старшей характеристической группы. Выявляют все имеющиеся заместители. Среди характеристических групп определяют старшую группу (если она присутствует), используя шкалу старшинства (см. табл. 1.3).

Здесь приведен более полный перечень префиксов и суффиксов, применяемых для обозначения характеристических групп, и примеры названий важнейших классов по заместительной номенклатуре*.



* Знак «блокнот» здесь и далее указывает на материал по названной теме электива (в нумерации сначала приводится номер главы, а через дефис - порядковый номер электива к данной главе) в Приложении.

Правило 2. Определение родоначальной структуры. В качестве родо-начальной структуры в ациклических соединениях используют главную цепь атомов углерода, а в карбоциклических и гетероциклических соединениях - основную циклическую структуру.

Главную цепь атомов углерода в ациклических соединениях выбирают по приведенным ниже критериям, причем каждый последующий критерий используют, если предыдущий не приводит к однозначному результату:

- максимальное число характеристических групп, обозначаемых как префиксами, так и суффиксами;
- максимальное число кратных связей;

- максимальная длина цепи атомов углерода;
- максимальное число характеристических групп, обозначаемых только префиксами.

Правило 3. Нумерация родоначальной структуры. Родоначальную структуру нумеруют так, чтобы старшая характеристическая группа получила наименьший локант. Если выбор нумерации неоднозначен, то применяют правило наименьших локантов, т. е. нумеруют так, чтобы заместители получили наименьшие номера.

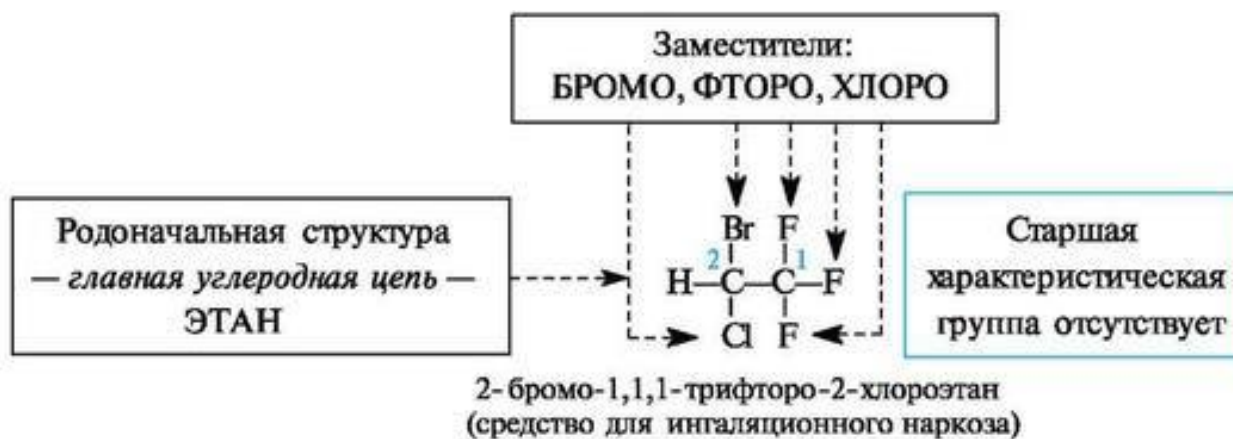
Правило 4. Название блока родоначальной структуры со старшей характеристической группой. В названии родоначальной структуры степень насыщенности отражают суффиксами: **-ан** в случае насыщенного углеродного скелета, **-ен** - при наличии двойной и **-ин** - тройной связи. К названию родоначальной структуры присоединяют суффикс, обозначающий старшую характеристическую группу.

Правило 5. Названия заместителей (кроме старшей характеристической группы). Дают название заместителям, обозначаемым префиксами в алфавитном порядке. Положение каждого заместителя и каждой кратной связи указывают цифрами, соответствующими номеру атома углерода, с которым связан заместитель (для кратной связи указывают только наименьший номер).

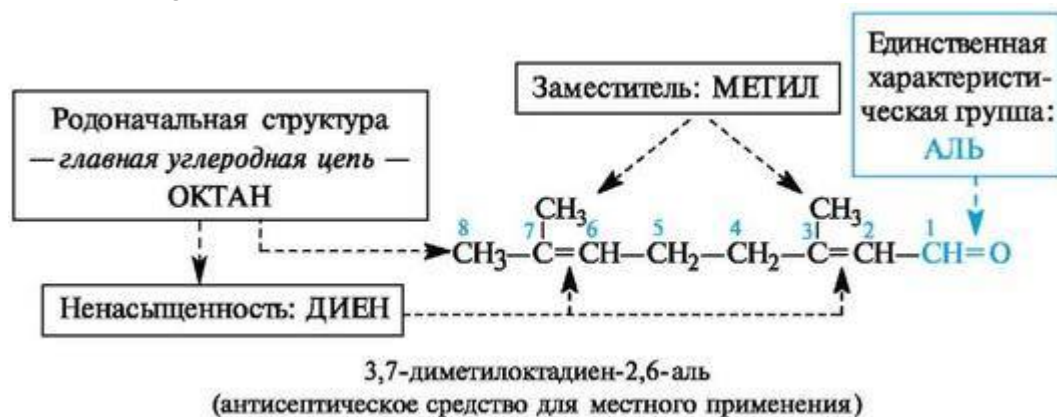
В русской терминологии цифры ставят перед префиксами и после суффиксов, например, 2-аминоэтанол $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, бутадиен-1,3 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, пропанол-1 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Для иллюстрации этих правил ниже приведены примеры построения названий ряда соединений в соответствии с общей схемой 1.2. В каждом случае отмечены особенности строения и способ их отражения в названии.

Схема 1.3. Построение систематического названия фторотана



При наличии в соединении нескольких одинаковых заместителей при одном и том же атоме углерода локант повторяют столько раз, сколько имеется заместителей, с добавлением соответствующего умножающего префикса (схема 1.3). Заместители перечисляют по алфавиту, причем умножающий префикс (в данном примере - **три-**) в алфавитном порядке не учитывают. **Схема 1.4.** Построение систематического названия цитраля



После суффикса *-аль*, как и для сочетания *-овая кислота*, можно не указывать положение характеристических групп, так как они всегда находятся в начале цепи (схема 1.4). Двойные связи отражают суффиксом *-диен* с соответствующими локантами в названии родо-начальной структуры.

Суффиксом обозначают старшую из трех характеристических групп (схема 1.5); остальные заместители, включая нестаршие характеристические группы, перечисляют по алфавиту как префиксы.

Схема 1.5. Построение систематического названия пенициллина

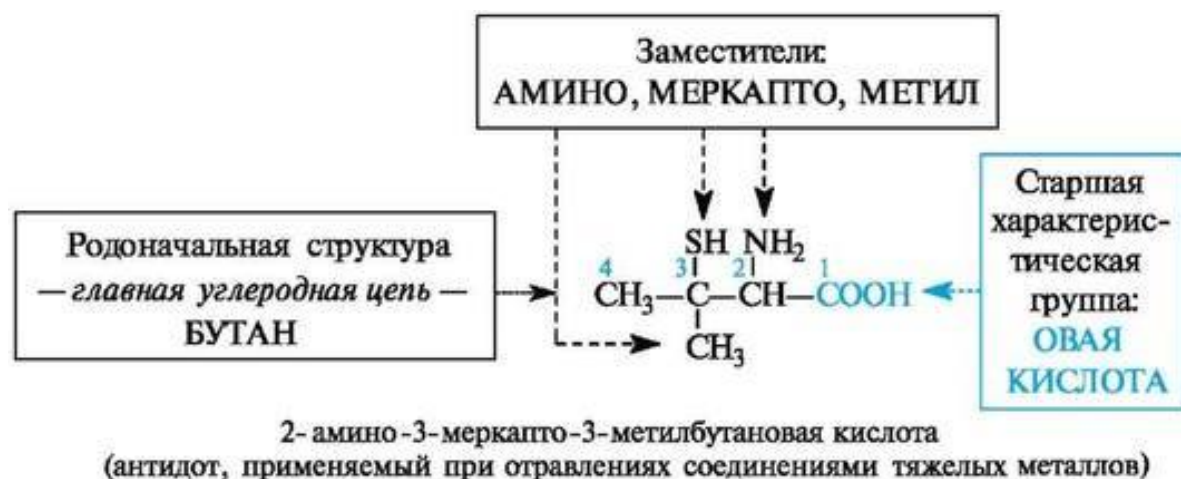
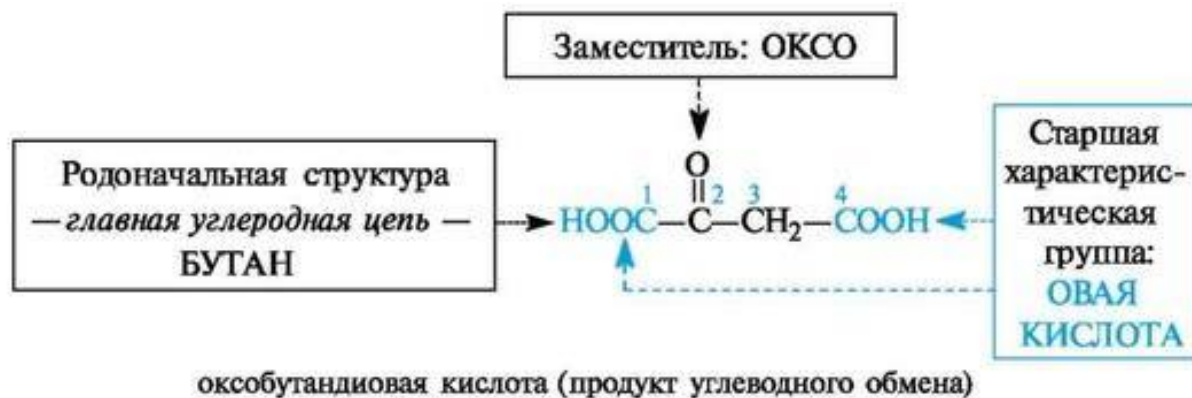
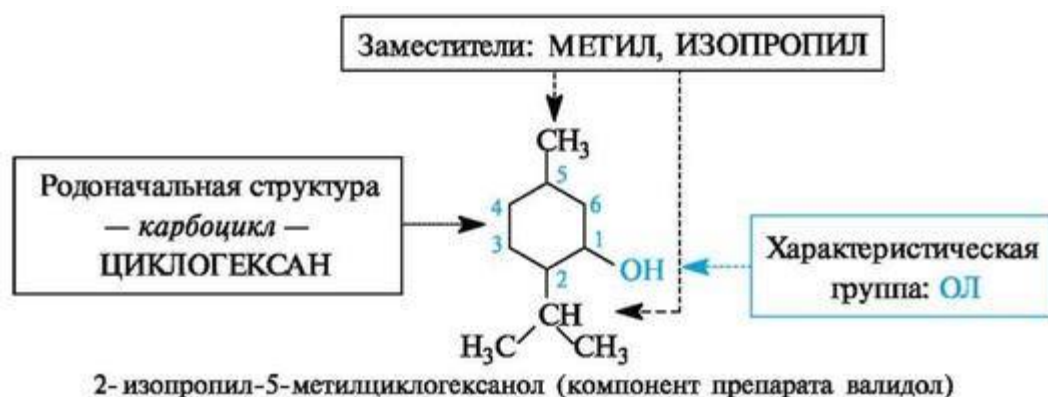


Схема 1.6. Построение систематического названия щавелевоуксусной кислоты



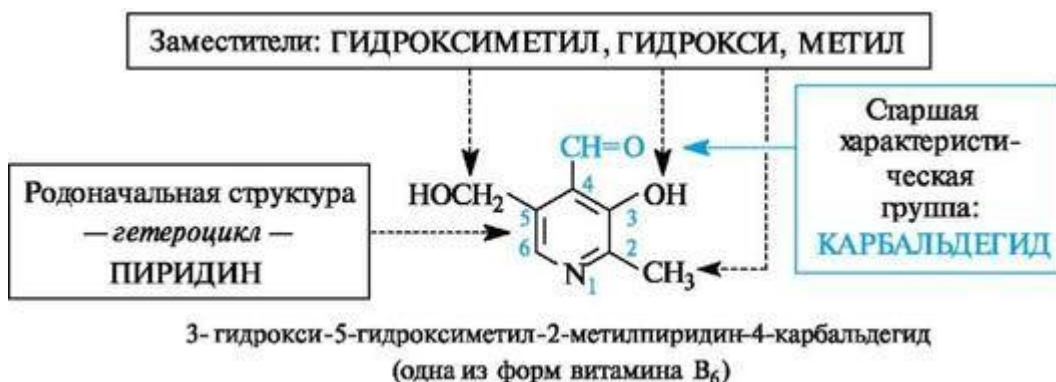
Умножающий префикс дигиперд сочетанием *-овая кислота* указывает на наличие двух старших характеристических групп (схема 1.6). Локант перед *оксо-* опущен, так как иное положение оксогруппы соответствует той же структуре.

Схема 1.7. Построение систематического названия ментола



Нумерацию в цикле ведут от атома углерода, с которым связана старшая характеристическая группа (ОН) (схема 1.7), несмотря на то, что наименьший набор локантов всех заместителей в кольце может быть 1,2,4-, а не 1,2,5- (как в рассматриваемом примере).

Схема 1.8. Построение систематического названия пиридоксала



Альдегидную группу, атом углерода которой не включен в родо-начальную структуру (схема 1.8), обозначают суффиксом **-карбаль-дегид** (см. табл. 1.3). Группу $-\text{CH}_2\text{OH}$ рассматривают как составной заместитель и называют «гидроксиметил», т. е. метил, в котором в свою очередь произведено замещение атома водорода гидроксильной группой. Другие примеры составных заместителей: диметилами-но- ($(\text{CH}_3)_2\text{N}-$), этокси- (сокращение от этилокси) $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-$

1.2.2. Радикально-функциональная номенклатура

Радикально-функциональная номенклатура используется реже, чем заместительная. В основном она применяется для таких классов органических соединений, как спирты, амины, простые эфиры, сульфиды и некоторых других.

Для соединений с одной функциональной группой общее название включает название углеводородного радикала, а наличие функциональной группы отражают опосредованно через название соответствующего класса соединений, принятого в этом виде номенклатуры (табл. 1.4).

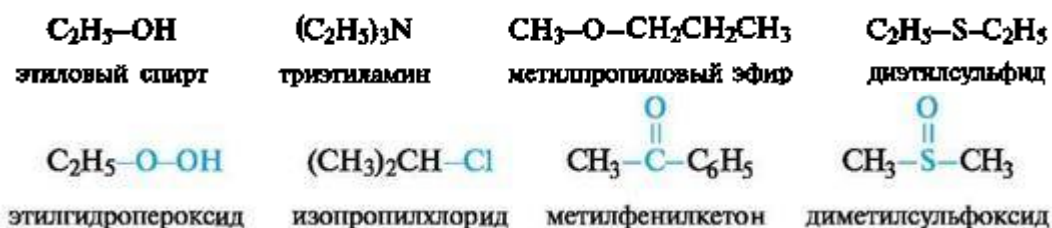


Таблица 1.4. Названия классов соединений, используемые в радикально-функциональной номенклатуре*

Название класса	Функциональная группа
Спирт	$-\text{OH}$
Амин	$-\text{NH}_2, >\text{NH}, >\text{N}-$
Эфир (или оксид)	$-\text{O}-$
Сульфид	$-\text{S}-$
Гидропероксид	$-\text{O}-\text{OH}$
Галогенид (фторид, хлорид, бромид, иодид)	$-\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I}$
Кетон	$>\text{C}=\text{O}$
Сульфоксид	$>\text{S}=\text{O}$

* Эти названия иногда не совпадают с приведенными в табл. 1.1.

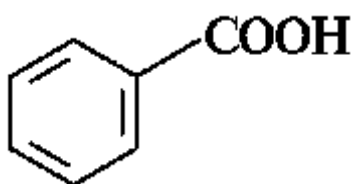
1.2.3. Построение структуры по систематическому названию

Изображение структуры по систематическому названию представляется обычно более легкой задачей. Сначала записывают родо-начальную структуру - открытую цепь или цикл, затем нумеруют атомы углерода и расставляют заместители. В заключение дописывают атомы водорода с условием, чтобы каждый атом углерода оказался четырехвалентным.

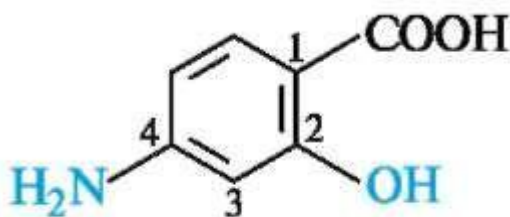
В качестве примера приводится построение структур лекарственного средства ПАСК (сокращение от *пара*-аминосалициловой кислоты, систематическое название - 4-амино-2-гидроксibenзойная кислота) и лимонной (2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновой) кислоты.

4 -Амино-2-гидроксibenзойная кислота

Родоначальная структура - тривиальное название цикла со старшей характеристической группой (COOH):



Расстановка заместителей - группа NH_2 у атома С-4 и группа OH у атома С-2:

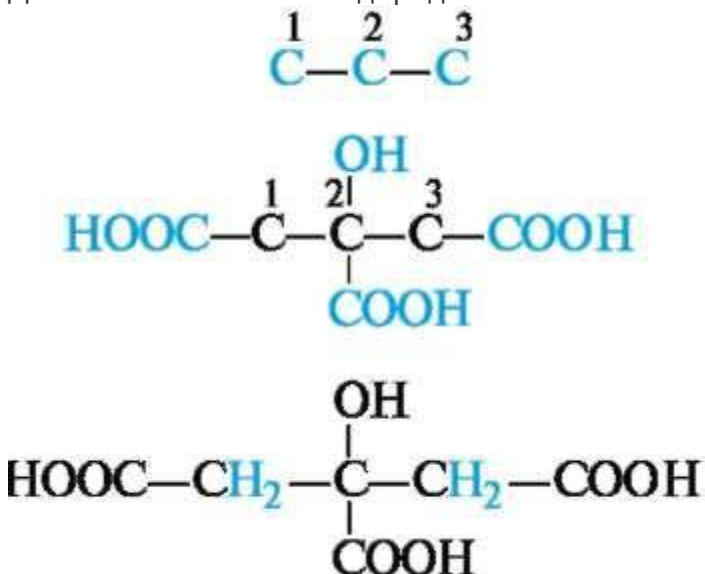


2-Гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая кислота

Главная углеродная цепь и нумерация:

Расстановка заместителей - три группы COOH (-трикарбоновая кислота) и группа OH у атома C-2:

Дополнение атомами водорода:



Следует заметить, что в систематическом названии лимонной кислоты в качестве родоначальной структуры выбран **пропан**, а не более длинная цепь - **пентан**, так как в пятиуглеродную цепь невозможно включить атомы углерода всех карбоксильных групп.

Изложенные в настоящей главе правила должны служить постоянным руководством при последующем изучении номенклатуры конкретных классов органических соединений и их отдельных представителей.

Глава 2. ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ И ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ

Химические свойства органических соединений обусловлены типом химических связей, природой связываемых атомов и их взаимным влиянием в молекуле. Эти факторы, в свою очередь, определяются электронным строением атомов и взаимодействием их атомных орбиталей.

2.1. Электронное строение атома углерода

Часть атомного пространства, в котором вероятность нахождения электрона максимальна, называют атомной орбиталью (АО).



Здесь приведена некоторая информация об атомных орбиталях и принципе их заполнения электронами.

В химии широко используется представление о гибридных орбиталях атома углерода и других элементов. Понятие о гибридизации как способе описания перестройки орбиталей необходимо тогда, когда число неспаренных электронов в основном состоянии атома меньше числа

образуемых связей. Примером служит атом углерода, который во всех соединениях проявляет себя как четырехвалентный элемент, но в соответствии с правилами заполнения орбиталей на его внешнем электронном уровне в основном состоянии $1s^2 2s^2 2p^2$ находятся только два неспаренных электрона (рис. 2.1, а и Приложение 2-1). В этих случаях постулируется, что различные атомные орбитали, близкие по энергии, могут смешиваться между собой, образуя одинаковые по форме и энергии гибридные орбитали.

! Гибридные орбитали из-за большего перекрывания образуют более прочные связи по сравнению с негибридизованными орбиталями.

В зависимости от числа вступивших в гибридизацию орбиталей атом углерода может находиться в одном из трех состояний

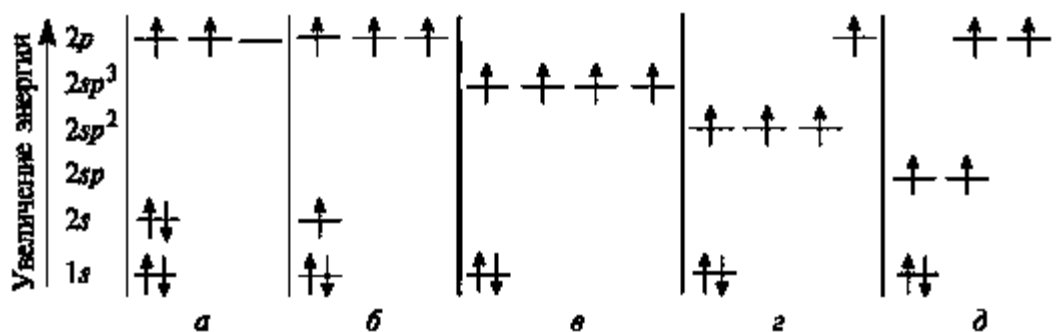


Рис. 2.1. Распределение электронов по орбиталям у атома углерода в основном (а), возбужденном (б) и гибридизованных состояниях (в - sp^3 , г - sp^2 , д - sp)

гибридизации (см. рис. 2.1, в-д). Тип гибридизации определяет направленность гибридных АО в пространстве и, следовательно, геометрию молекул, т. е. их пространственное строение.

Пространственное строение молекул - это взаимное расположение атомов и атомных групп в пространстве.

sp^3 -Гибридизация. При смешении четырех внешних АО возбужденного атома углерода (см. рис. 2.1, б) - одной 2s- и трех 2p-орбиталей - возникают четыре равноценные sp^3 -гибридные орбитали. Они имеют форму объемной «восьмерки», одна из лопастей которой значительно больше другой.

Каждая гибридная орбиталь заполняется одним электроном. Атом углерода в состоянии sp^3 -гибридизации имеет электронную конфигурацию $1s^2 2(sp^3)^4$ (см. рис. 2.1, в). Такое состояние гибридизации характерно для атомов углерода в насыщенных углеводородах (алканах) и соответственно в алкильных радикалах.

Вследствие взаимного отталкивания sp^3 -гибридные АО направлены в пространстве к вершинам *тетраэдра*, и углы между ними равны $109,5^\circ$ (наиболее выгодное расположение; рис. 2.2, а).

Пространственное строение изображается с помощью стереохимических формул. В этих формулах sp^3 -гибридизованный атом углерода и две его связи располагают в плоскости чертежа и графически обозначают обычной чертой. Жирной чертой или жирным клином



обозначают связь, выходящую вперед из плоскости чертежа и направленную к наблюдателю; пунктирной линией или заштрихованным клином



- связь, уходящую от наблюдателя за плоскость черте-

жа (рис. 2.3, а). Атом углерода в состоянии sp^3 -гибридизации имеет тетраэдрическую конфигурацию.

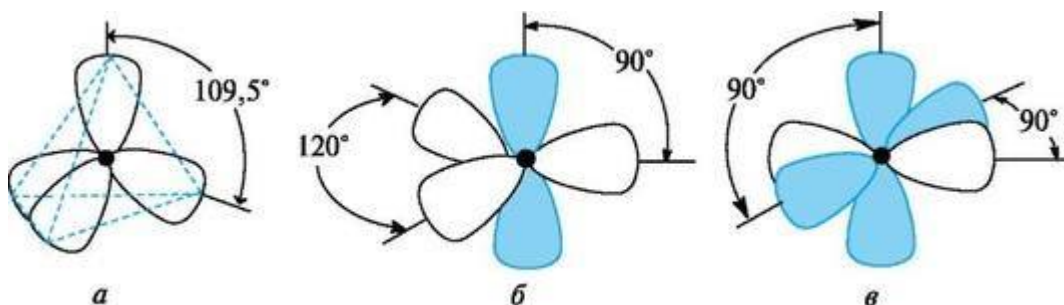


Рис. 2.2. Виды гибридизации атома углерода. Точка в центре - ядро атома (малые доли гибридных орбиталей для упрощения рисунка опущены; цветом показаны негибридизованные р-АО)

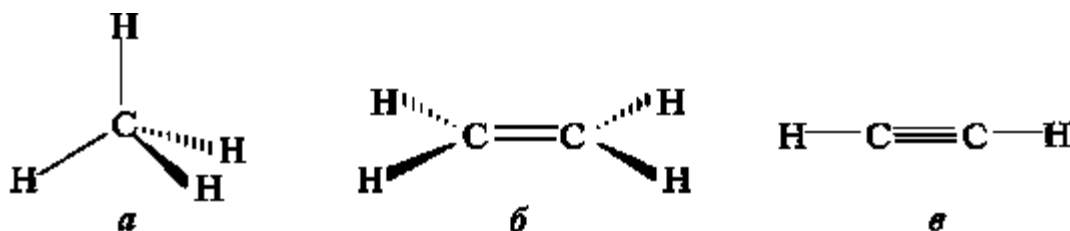


Рис. 2.3. Стереохимические формулы метана (а), этилена (б) и ацетилен (в)

sp^2 -Гибридизация. При смешении одной $2s$ - и двух $2p$ -АО возбужденного атома углерода образуются три равноценные sp^2 -гибридные орбитали и остается негибридизованной $2p$ -АО. Атом углерода в состоянии sp^2 -гибридизации имеет электронную конфигурацию $1s^2 2(sp^2)^3 2p^1$ (см. рис. 2.1, г). Такое состояние гибридизации атома углерода характерно для ненасыщенных углеводородов (алкенов), а также для некоторых функциональных групп, например карбонильной и карбоксильной.

sp^2 -Гибридные орбитали располагаются в одной плоскости под углом 120° , а негибридизованная АО находится в перпендикулярной плоскости (см. рис. 2.2, б). Атом углерода в состоянии sp^2 -гибридизации имеет *тригональную конфигурацию*. Атомы углерода, связанные двойной связью, находятся в плоскости чертежа, а их одинарные связи, направленные к наблюдателю и от него, обозначают, как описано выше (см. рис. 2.3, б).

sp -Гибридизация. При смешении одной $2s$ - и одной $2p$ -орбиталей возбужденного атома углерода образуются две равноценные sp -гибридные АО, а две p -АО остаются негибридизованными. Атом углерода в состоянии sp -гибридизации имеет электронную конфигурацию

$1s^2 (sp)^2 2p^2$ (см. рис. 2.1, д). Такое состояние гибридизации атома углерода встречается в соединениях, имеющих тройную связь, например, в алкинах, нитрилах.

sp -Гибридные орбитали располагаются под углом 180° , а две негибридизованные АО - во взаимно перпендикулярных плоскостях (см. рис. 2.2, в). Атом углерода в состоянии sp -

гибридизации имеет *линейную конфигурацию*, например в молекуле ацетилена все четыре атома находятся на одной прямой (см. рис. 2.3, в).

В гибридованном состоянии могут находиться и атомы других элементов-органогенов.

2.2. Химические связи атома углерода

Химические связи в органических соединениях представлены в основном ковалентными связями.

Ковалентной называют химическую связь, образованную в результате обобществления электронов связываемых атомов.

Эти обобществленные электроны занимают молекулярные орбитали (МО). Как правило, МО является многоцентровой орбиталью и заполняющие ее электроны делокализованы (рассредоточены). Таким образом, МО, как и АО, может быть вакантной, заполненной одним электроном или двумя электронами с противоположными спинами*.

2.2.1. σ - и π -Связи

Существуют два типа ковалентной связи: σ (сигма)- и π (пи)-связи.

σ -Связью называют ковалентную связь, образованную при перекрывании АО по прямой (оси), соединяющей ядра двух связываемых атомов с максимумом перекрывания на этой прямой.

σ -Связь возникает при перекрывании любых АО, в том числе и гибридных. На рисунке 2.4 показано образование σ -связи между атомами углерода в результате осевого перекрывания их гибридных sp^3 -АО и σ -связей C-H путем перекрывания гибридной sp^3 -АО углерода и s-АО водорода.

* Подробнее см.: Попков В.А., Пузаков С.А. Общая химия. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Глава 1.

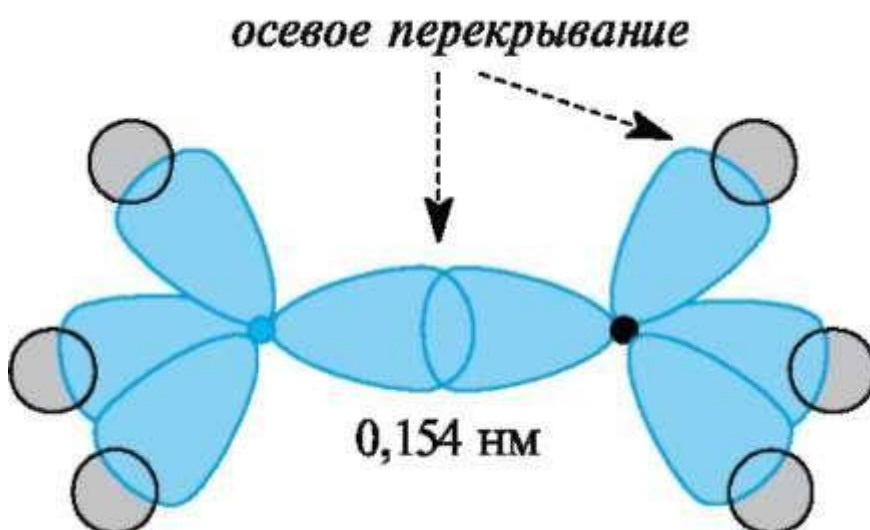


Рис. 2.4. Образование σ -связей в этане путем осевого перекрывания АО (малые доли гибридных орбиталей опущены, цветом показаны sp^3 -АО углерода, черным - s-АО водорода)

Кроме осевого возможен еще один вид перекрывания - боковое перекрывание p-АО, приводящее к образованию π -связи (рис. 2.5).

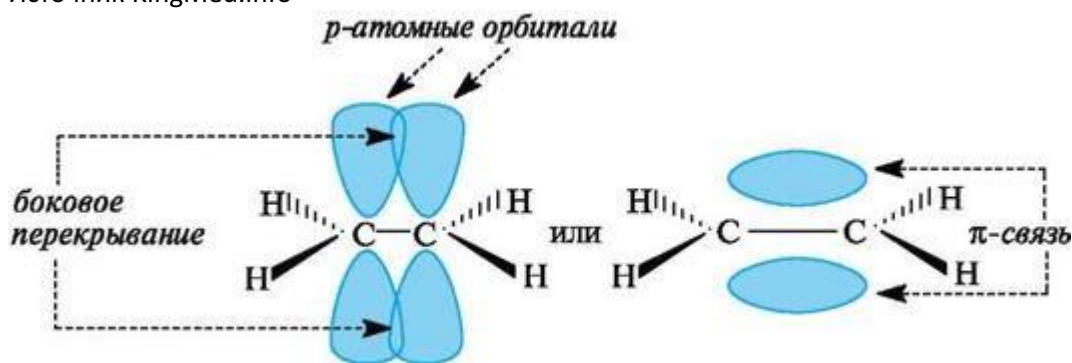


Рис. 2.5. Образование π -связи в этилене путем бокового перекрывания p -АО

π -Связью называют связь, образованную при боковом перекрывании негибридизованных p -АО с максимумом перекрывания по обе стороны от прямой, соединяющей ядра атомов.

Встречающиеся в органических соединениях кратные связи являются сочетанием σ - и π -связей: двойная - одной σ - и одной π -, тройная - одной σ - и двух π -связей.

Свойства ковалентной связи выражаются через такие характеристики, как энергия, длина, полярность и поляризуемость.

Энергия связи - это энергия, выделяющаяся при образовании связи или необходимая для разъединения двух связанных атомов. Она служит мерой прочности связи: чем больше энергия, тем прочнее связь (табл. 2.1).

Длина связи - это расстояние между центрами связанных атомов. Двойная связь короче одинарной, а тройная короче двойной (см. табл. 2.1). Связи между атомами углерода, находящихся в разном состоянии гибридизации, имеют общую закономерность -

с увеличением доли s -орбитали в гибридной орбитали уменьшается длина связи. Например, в ряду соединений пропан $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$, пропен $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$, пропин $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CH}$ длина связи CH_3 -C соответственно равна 0,154; 0,150 и 0,146 нм.

Таблица 2.1. Основные характеристики ковалентных связей

Связь	Гибридизация атома углерода	Энергия (средние значения), кДж/моль	Длина связи, нм	Дипольный момент, D
C-C	sp^3	348	0,154	
C=C	sp^2	620	0,134	0
C $\equiv$ C	sp	814	0,120	0
C-H	sp^3	414	0,110	0,30
C-H	sp^2	435	0,107	0,40
C-O	sp^3	344	0,143	0,86
C=O	sp^2	708	0,121	2,40
C-F	sp^3	473	0,140	1,39
C-Cl	sp^3	331	0,176	1,47
C-Br	sp^3	277	0,194	1,42
C-I	sp^3	239	0,213	1,25
C-N	sp^3	293	0,147	0,45
C=N	sp^2	598	0,128	1,40
C-S	sp^3	260	0,181	0,80
O-H	-	460	0,096	1,51
N-H	-	390	0,101	1,31
S-H	-	348	0,130	0,70

Полярность связи обусловлена неравномерным распределением (поляризацией) электронной плотности. Полярность молекулы количественно оценивают величиной ее дипольного момента. Из дипольных моментов молекулы можно вычислить дипольные моменты отдельных связей (см. табл. 2.1). Чем больше дипольный момент, тем полярнее связь. Причиной полярности связи служит различие в электроотрицательности связанных атомов.

Электроотрицательность характеризует способность атома в молекуле удерживать валентные электроны. С увеличением электроотрицательности атома возрастает степень смещения в его сторону электронов связи.

Основываясь на значениях энергии связей, американский химик Л. Полинг (1901-1994) предложил количественную характеристику относительной электроотрицательности атомов (шкала Полинга). В этой шкале (ряду) типичные элементы-органогены располагаются по относительной электроотрицательности (для сравнения приведены два металла) следующим образом:

K	Na	H	P	C	S	I	Br	Cl	N	O	F
0,8	0,9	2,1	2,1	2,5	2,5	2,5	2,8	3,0	3,0	3,5	4,0

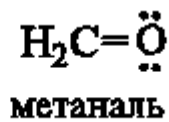
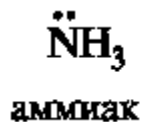
Электроотрицательность не является абсолютной константой элемента. Она зависит от эффективного заряда ядра, вида гибридизации АО и влияния заместителей. Например, электроотрицательность атома углерода, находящегося в состоянии sp^2 - или sp -гибридизации, выше, чем в состоянии sp^3 -гибридизации, что связано с увеличением доли s -орбитали в гибридной орбитали. При переходе атомов из sp^3 - в sp^2 - и далее в sp -гибридизованное состояние постепенно уменьшается протяженность гибридной орбитали (особенно в направлении, обеспечивающем наибольшее перекрывание при образовании σ -связи), а это означает, что в такой же последовательности максимум электронной плотности располагается все ближе к ядру соответствующего атома.

В случае неполярной или практически неполярной ковалент-ной связи разность в электроотрицательности связанных атомов равна нулю или близка к нулю. С увеличением разности в электроотрицательности возрастает полярность связи. При разности до 0,4 говорят о слабо полярной, более 0,5 - о сильно полярной ковалентной связи и более 2,0 - об ионной связи. Полярные ко-валентные связи предрасположены к гетеролитическому разрыву (см. 3.1.1).

Поляризуемость связи выражается в смещении электронов связи под влиянием внешнего электрического поля, в том числе и другой реагирующей частицы. Поляризуемость определяется подвижностью электронов. Электроны тем подвижнее, чем дальше они находятся от ядер атомов. По поляризуемости π -связь значительно превосходит σ -связь, так как максимум электронной плотности π -связи располагается дальше от связываемых ядер. Поляризуемость в значительной мере определяет реакционную способность молекул по отношению к полярным реагентам.

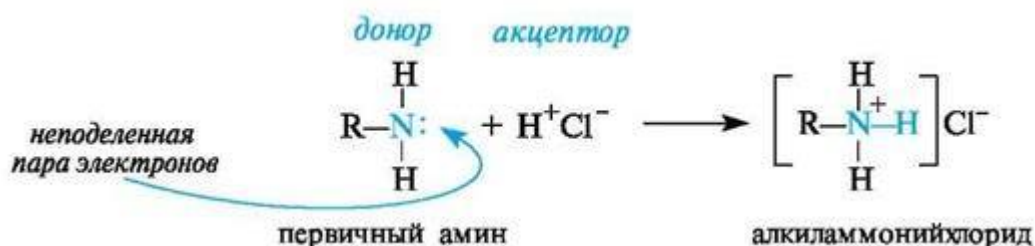
2.2.2. Донорно-акцепторные связи

Перекрывание двух одноэлектронных АО - не единственный путь образования ковалентной связи. Ковалентная связь может образовываться при взаимодействии двухэлектронной орбитали одного атома (донора) с вакантной орбиталью другого атома (акцептора). Донорами служат соединения, содержащие либо орбитали с непо-деленной парой электронов, либо π -МО. Носителями неподеленных пар электронов (**n -электронов**, от англ. ***non-bonding***) являются атомы азота, кислорода, галогенов.



Неподеленные пары электронов играют важную роль в проявлении химических свойств соединений. В частности, они ответственны за способность соединений вступать в донорно-акцепторное взаимодействие.

Ковалентная связь, образуемая за счет пары электронов одного из партнеров по связи, называется донорно-акцепторной.



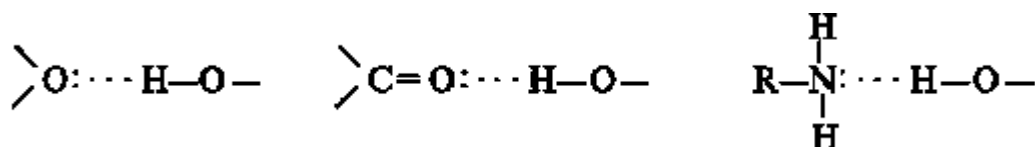
Образовавшаяся донорно-акцепторная связь отличается только способом образования; по свойствам она одинакова с остальными ковалентными связями. Атом-донор при этом приобретает положительный заряд.

Донорно-акцепторные связи характерны для комплексных соединений.

2.2.3. Водородные связи

Атом водорода, связанный с сильно электроотрицательным элементом (азотом, кислородом, фтором и др.), способен взаимодействовать с неподеленной парой электронов другого достаточно электроотрицательного атома этой же или другой молекулы. В результате возникает водородная связь, являющаяся разновидностью донорно-

акцепторной связи. Графически водородную связь обычно обозначают тремя точками.



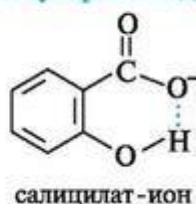
Энергия водородной связи невелика (10-40 кДж/моль) и в основном определяется электростатическим взаимодействием.

Межмолекулярные водородные связи обуславливают ассоциацию органических соединений, например спиртов.

Межмолекулярные водородные связи



Внутримолекулярная водородная связь



Водородные связи влияют на физические (температуры кипения и плавления, вязкость, спектральные характеристики) и химические (кисотно-основные) свойства соединений. Так,

температура кипения этанола C_2H_5OH ($78,3\text{ }^{\circ}C$) значительно выше, чем имеющего одинаковую с ним молекулярную массу диметилового эфира CH_3OCH_3 ($-24\text{ }^{\circ}C$), не ассоциированного за счет водородных связей.

Водородные связи могут быть и внутримолекулярными. Такая связь в анионе салициловой кислоты приводит к повышению ее кислотности.

Водородные связи играют важную роль в формировании пространственной структуры высокомолекулярных соединений - белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот.

2.3. Сопряженные системы

Ковалентная связь может быть локализованной и делокализованной. Локализованной называют связь, электроны которой фактически поделены между двумя ядрами связываемых атомов. Если электроны связи поделены более чем между двумя ядрами, то говорят о делокализованной связи.

Делокализованная связь - это ковалентная связь, молекулярная орбиталь которой охватывает более двух атомов.

Делокализованные связи в большинстве случаев являются π -связями. Они характерны для сопряженных систем. В этих системах осуществляется особый вид взаимного влияния атомов - сопряжение.

Сопряжение (мезомерия, от греч. *mesos* - средний) - это выравнивание связей и зарядов в реальной молекуле (частице) по сравнению с идеальной, но не существующей структурой.

Участвующие в сопряжении делокализованные p -орбитали могут принадлежать либо двум π -связям и более, либо π -связи и одному атому с p -орбиталью. В соответствии с этим различают π,π -сопряжения и p,π -сопряжение. Система сопряжения может быть открытой или замкнутой и содержать не только атомы углерода, но и гетероатомы.

2.3.1. Системы с открытой цепью сопряжения

π,π -Сопряжение. Простейшим представителем π,π -сопряженных систем с углеродной цепью служит бутадиен-1,3 (рис. 2.6, а). Атомы углерода и водорода и, следовательно, все σ -связи в его молекуле лежат в одной плоскости, образуя плоский σ -скелет. Атомы углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Негибридизованные p -АО каждого атома углерода расположены перпендикулярно плоскости σ -скелета и параллельно друг другу, что является необходимым условием для их перекрывания. Перекрывание происходит не только между p -АО атомов С-1 и С-2, С-3 и С-4, но и между p -АО атомов С-2 и С-3, в результате чего образуется охватывающая четыре атома углерода единая π -система, т. е. возникает делокализованная ковалентная связь (см. рис. 2.6, б).

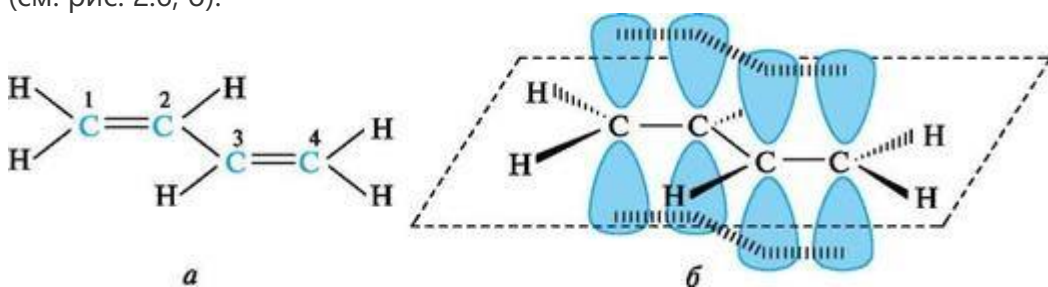


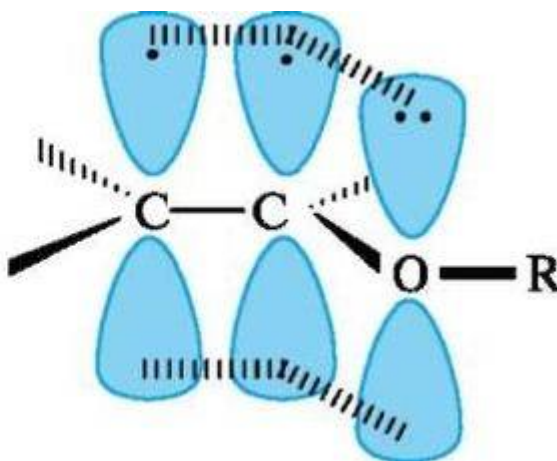
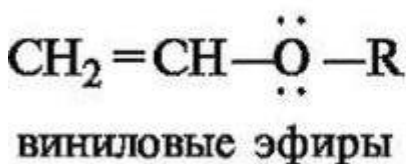
Рис. 2.6. Атомно-орбитальная модель молекулы бутадиена-1,3

Это отражается в изменении длин связей в молекуле. Длина связи C-1-C-2, а также C-3-C-4 в бутадиене-1,3 несколько увеличена, а расстояние между C-2 и C-3 укорочено по сравнению с обычными двойными и одинарными связями. Другими словами, процесс делокализации электронов приводит к выравниванию длин связей.

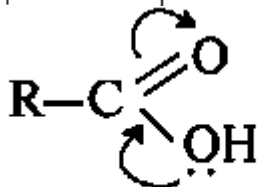
Углеводороды с большим числом сопряженных двойных связей распространены в растительном мире. К ним относятся, например, каротины, обуславливающие окраску моркови, томатов и т. п.

Открытая система сопряжения может включать и гетероатомы. Примером открытых π, π -сопряженных систем с гетероатомом в цепи могут служить α, β -ненасыщенные карбонильные соединения. Например, альдегидная группа в акролеине $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$ является участником цепи сопряжения трех sp^2 -гибридизованных атомов углерода и атома кислорода. Каждый из этих атомов вносит в единую π -систему по одному p -электрону.

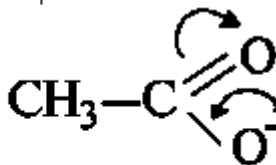
p, π -Сопряжение. Этот вид сопряжения чаще всего проявляется в соединениях, содержащих структурный фрагмент $-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}$, где X - гетероатом, имеющий неподеленную пару электронов (прежде всего O или N). К ним относятся, например, виниловые эфиры, в молекулах которых осуществляется сопряжение двойной связи с p -орбиталью атома кислорода. Делокализованная трехцентровая связь образуется путем перекрывания двух p -АО sp^2 -гибридизованных атомов углерода и одной p -АО гетероатома с парой n -электронов.



Образование аналогичной делокализованной трехцентральной связи имеется в карбоксильной группе. Здесь в сопряжении участвуют π -электроны связи $\text{C}=\text{O}$ и n -электроны атома кислорода группы OH . К сопряженным системам с полностью выровненными связями и зарядами относятся отрицательно заряженные частицы, например ацетат-ион.



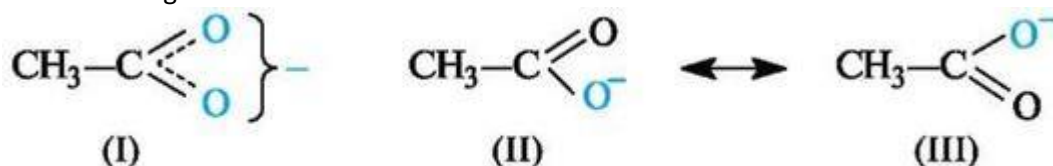
карбоновая кислота



ацетат-ион

Направление смещения электронной плотности обозначается изогнутой стрелкой.

Существуют и другие графические способы отображения результатов сопряжения. Так, структура ацетат-иона (I) предполагает, что заряд равномерно распределен по обоим атомам кислорода (как показано на рис. 2.7, что соответствует действительности).



Структуры (II) и (III) применяются в *теории резонанса*. Согласно этой теории реальная молекула или частица описывается набором определенных так называемых резонансных структур, которые отличаются друг от друга только распределением электронов. В сопряженных системах основной вклад в резонансный гибрид вносят структуры с различным распределением π -электронной плотности (двусторонняя стрелка, связывающая эти структуры, является специальным символом теории резонанса).

Предельные (граничные) структуры в действительности не существуют. Однако они в той или иной степени «вносят вклад» в реальное распределение электронной плотности в молекуле (частице), которую представляют в виде резонансного гибрида, получающегося путем наложения (суперпозиции) предельных структур.

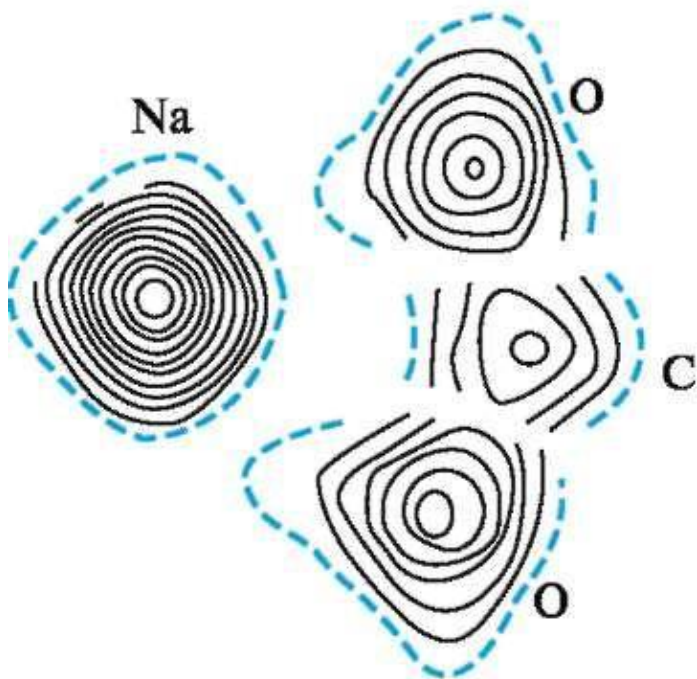
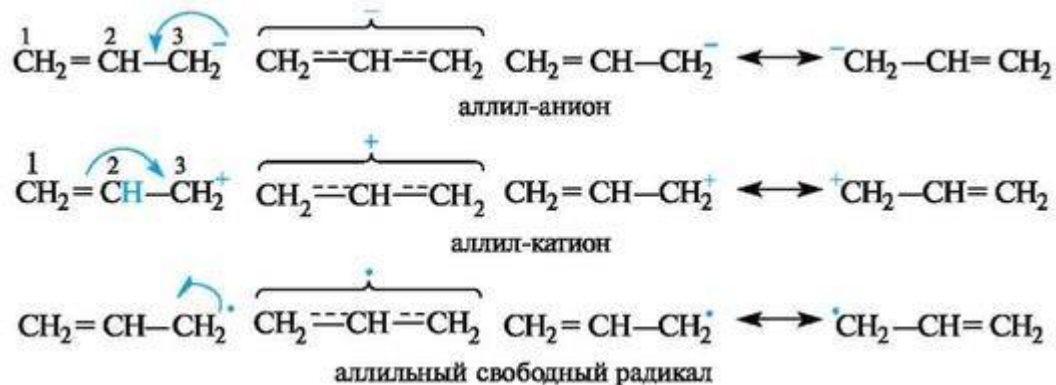


Рис. 2.7. Карта электронной плотности группы COONa в пенициллине

В p, π -сопряженных системах с углеродной цепью сопряжение может осуществляться при наличии рядом с π -связью атома углерода с негибридизованной p -орбиталью. Такими системами могут быть промежуточные частицы - карбанионы, карбокатионы, свободные радикалы, например, аллильной структуры. Свободнорадикальные аллильные фрагменты играют важную роль в процессах пероксидного окисления липидов.

В аллил-анионе $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^-$ sp^2 -гибридизованный атом углерода C-3 поставляет в общую сопряженную систему два электрона, в аллильном радикале $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^\cdot$ - один, а в аллильном карбокатионе $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^+$ не поставляет ни одного. В результате при перекрывании p -АО трех sp^2 -гибридизованных атомов углерода образуется делокализованная трехцентровая связь, содержащая четыре (в карбанионе), три (в свободном радикале) и два (в карбокатионе) электрона соответственно.



Формально атом С-3 в аллил-катионе несет положительный заряд, в аллильном радикале - неспаренный электрон, а в аллил-анионе - отрицательный заряд. В действительности в таких сопряженных системах имеется делокализация (рассредоточение) электронной плотности, что приводит к выравниванию связей и зарядов. Атомы С-1 и С-3 в этих системах равноценны. Например, в аллил-катионе каждый из них несет положительный заряд $+1/2$ и связан «полуторной» связью с атомом С-2.

Таким образом, сопряжение приводит к существенному различию в распределении электронной плотности в реальных структурах по сравнению со структурами, изображаемыми обычными формулами строения.

2.3.2. Системы с замкнутой цепью сопряжения

Циклические сопряженные системы представляют большой интерес как группа соединений с повышенной термодинамической устойчивостью по сравнению с сопряженными открытыми системами. Эти соединения обладают и другими особыми свойствами, совокупность которых объединяют общим понятием *ароматичность*. К ним относятся способность таких формально ненасыщенных соединений вступать в реакции замещения, а не присоединения, устойчивость к действию окислителей и температуры.

Типичными представителями ароматических систем являются арены и их производные. Особенности электронного строения ароматических углеводородов наглядно проявляются в атомно-орбитальной модели молекулы бензола. Каркас бензола образуют шесть sp^2 -гибридизованных атомов углерода. Все σ -связи (С-С и С-Н) лежат в одной плоскости. Шесть негибридизованных p -АО расположены перпендикулярно плоскости молекулы и параллельно друг другу (рис. 2.8, а). Каждая p -АО в равной степени может перекрываться с двумя соседними p -АО. В результате такого перекрывания возникает единая делокализованная π -система, наибольшая электронная плотность в которой находится над и под плоскостью σ -скелета и охватывает все атомы углерода цикла (см. рис. 2.8, б). π -Электронная плотность равномерно распределена по всей циклической системе, что обозначается кружком или пунктиром внутри цикла (см. рис. 2.8, в). Все связи между атомами углерода в бензольном кольце имеют одинаковую длину (0,139 нм), промежуточную между длинами одинарной и двойной связей.

На основании квантовомеханических расчетов установлено, что для образования таких стабильных молекул плоская циклическая система должна содержать $(4n + 2)$ π -электронов, где $n = 1, 2, 3$ и т. д. (правило Хюккеля, 1931). С учетом этих данных можно конкретизировать понятие «ароматичность».

! Соединение ароматично, если оно имеет плоский цикл и сопряженную π -электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую $(4n + 2)$ π -электронов.

Правило Хюккеля применимо к любым плоским конденсированным системам, в которых нет атомов, являющихся общими более чем для

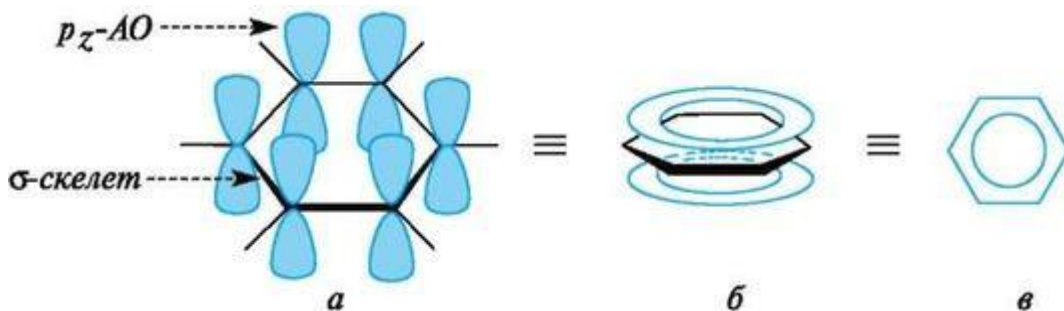
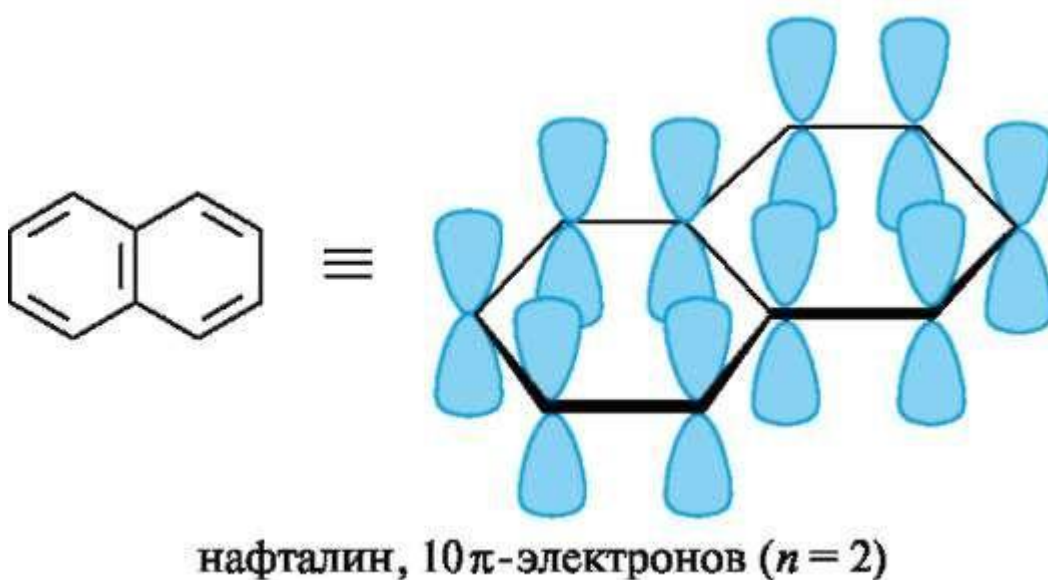


Рис. 2.8. Атомно-орбитальная модель молекулы бензола (атомы водорода опущены; объяснение в тексте)

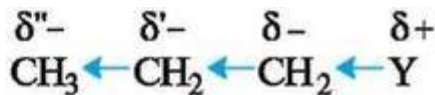
двух циклов. Такие соединения с конденсированными бензольными ядрами, как нафталин и другие, отвечают критериям ароматичности.



Устойчивость сопряженных систем. Образование сопряженной и особенно ароматической системы - энергетически выгодный процесс, так как при этом увеличивается степень перекрывания орбиталей и происходит делокализация (рассредоточение) p -электронов. В связи с этим сопряженные и ароматические системы обладают повышенной термодинамической устойчивостью. Они содержат меньший запас внутренней энергии и в основном состоянии занимают более низкий энергетический уровень по сравнению с несопряженными системами. По разнице этих уровней можно количественно оценить термодинамическую устойчивость сопряженного соединения, т. е. его *энергию сопряжения* (энергию делокализации). Для бутадиена-1,3 она невелика и составляет около 15 кДж/моль. С увеличением длины сопряженной цепи энергия сопряжения и соответственно термодинамическая устойчивость соединений возрастают. Энергия сопряжения для бензола гораздо больше и составляет 150 кДж/моль.

2.4. Электронные эффекты заместителей 2.4.1. Индуктивный эффект

Полярная σ -связь в молекуле вызывает поляризацию ближайших σ -связей и ведет к возникновению частичных зарядов на соседних атомах*.



Заместители вызывают поляризацию не только «своей», но и соседних σ -связей. Этот вид передачи влияния атомов называют индуктивным эффектом (*I*-эффект).

Индуктивный эффект - передача электронного влияния заместителей в результате смещения электронов σ -связей.

Из-за слабой поляризуемости σ -связи индуктивный эффект затухает через три-четыре связи в цепи. Его действие наиболее сильно проявляется по отношению к атому углерода, соседнему с тем, у которого находится заместитель. Направление индуктивного эффекта заместителя качественно оценивается путем его сравнения с атомом водорода, индуктивный эффект которого принят за нуль. Графически результат I -эффекта изображают стрелкой, совпадающей с положением валентной черточки и направленной острием в сторону более электроотрицательного атома.

! Заместитель, притягивающий электронную плотность σ -связи сильнее, чем атом водорода, проявляет **отрицательный** индуктивный эффект (-I-эффект).

Такие заместители в целом понижают электронную плотность системы, их называют *электроноакцепторными*. К ним относится большинство функциональных групп: OH, NH₂, COOH, NO₂ и катион-ных групп, например -NH₃⁺.

! Заместитель, смещающий по сравнению с атомом водорода электронную плотность σ -связи в сторону атома углерода цепи, проявляет **положительный** индуктивный эффект (+/--эффект).

Такие заместители повышают электронную плотность в цепи (или кольце) и называются *электронодонорными*. К их числу относятся алкильные группы, находящиеся у sp^2 -гибридизованного атома углерода, и анионные центры в заряженных частицах, например $-O^-$.

2.4.2. Мезомерный эффект

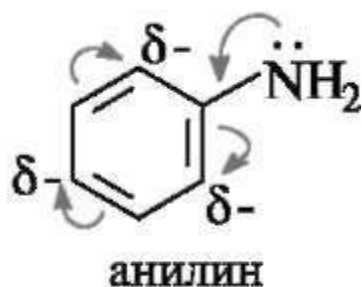
В сопряженных системах в передаче электронного влияния основную роль играют π -электроны делокализованных ковалентных связей. Эффект, проявляющийся в смещении электронной плотности делокализованной (сопряженной) π -системы, называют мезомерным (M -эффект), или эффектом сопряжения.

Мезомерный эффект - передача электронного влияния заместителей по сопряженной системе.

При этом заместитель сам является участником сопряженной системы. Он может вносить в систему сопряжения либо π -связь (карбонильная, карбоксильная группы и др.), либо неподеленную пару электронов гетероатома (амино- и гидроксигруппы), либо вакантную или заполненную одним электроном p -АО.

! Заместитель, повышающий электронную плотность в сопряженной системе, проявляет **положительный** мезомерный эффект (+М-эффект).

+М-Эффектом обладают заместители, включающие атомы с неподеленной парой электронов (например, аминогруппа в молекуле анилина) или целым отрицательным зарядом. Эти заместители способны к передаче пары электронов в общую сопряженную систему, т. е. являются *электронодонорными*.



! Заместитель, снижающий электронную плотность в сопряженной системе, проявляет **отрицательный** мезомерный эффект (**-M-эффект**).

-M-Эффектом в сопряженной системе обладают атомы кислорода или азота, связанные двойной связью с атомом углерода, как показано на примере акриловой кислоты и бензальдегида. Такие группировки являются *электроноакцепторными*.



Смещение электронной плотности обозначается изогнутой стрелкой, начало которой показывает, какие *p*- или π -электроны смещаются, а конец - связь или атом, к которым они смещаются. Мезомерный эффект, в отличие от индуктивного, передается по системе сопряженных связей на значительно большее расстояние.

При оценке влияния заместителей на распределение электронной плотности в молекуле необходимо учитывать результирующее действие индуктивного и мезомерного эффектов (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Электронные эффекты некоторых заместителей

Заместитель	Электронные эффекты		Совместное действие
	индуктивный	мезомерный	
Алкильные группы (R)	$+I$	—	Электроно- донорное
$-O^-$	$+I$	$+M$	
$-NH_2, -NHR, -NR_2$	$-I$	$+M$	
$-OH$	$-I$	$+M$	
Алкоксигруппы ($-OR$)	$-I$	$+M$	
$-NH_3^+, -NR_3^+$	$-I$	—	Электроно- акцепторное
Галогены (F, Cl, Br, I)	$-I$	$+M$	
$-SO_3H$	$-I$	$-M$	
$-COOH$	$-I$	$-M$	
$>C=O$	$-I$	$-M$	

Электронные эффекты заместителей позволяют дать качественную оценку распределения электронной плотности в нереагирующей молекуле и прогнозировать ее свойства.

Глава 3. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ УГЛЕВОДОРОДОВ

3.1. Общая характеристика реакций органических соединений

Знание теоретических закономерностей реакций составляет фундамент для обобщения экспериментальных данных, позволяет выявить сходство и различие между разнообразными химическими и биохимическими реакциями и, наконец, помогает управлять ходом того или иного процесса.

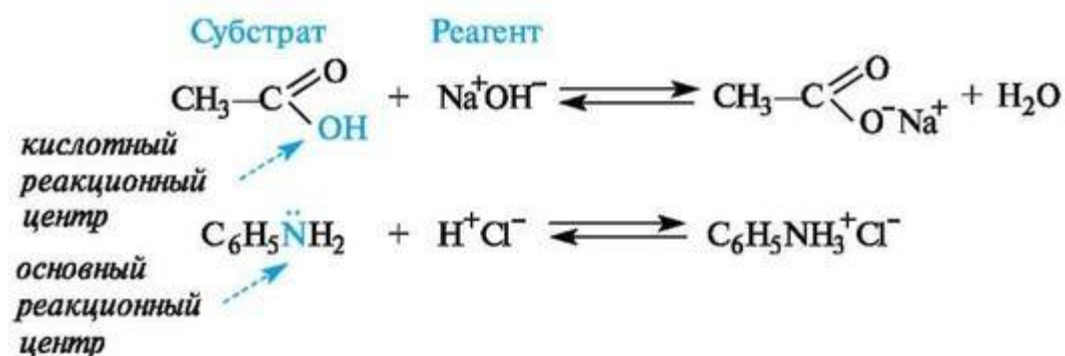
3.1.1. Типы реакций и реагентов

Химические реакции представляют собой процессы, сопровождающиеся изменением распределения электронов внешних оболочек атомов реагирующих веществ. Движущей силой химических реакций является стремление к образованию новых, обладающих меньшей свободной энергией, и, следовательно, более стабильных систем. В большинстве случаев органические реакции проходят в виде нескольких последовательных стадий. Детальное описание совокупности всех стадий химического процесса называют *механизмом реакции*.

Способность вещества вступать в ту или иную химическую реакцию и реагировать с меньшей или большей скоростью называют его реакционной способностью.

Реакционную способность органического вещества всегда нужно рассматривать только по отношению к конкретному реакционному партнеру. Само вещество при этом называют *субстратом*, а действующее на него вещество (реакционную частицу) - *реагентом*. Субстратом, как правило, называют то вещество, в котором у атома углерода происходит разрыв старой и образование новой связи.

В ходе химической реакции обычно затрагивается не вся молекула, а только ее реакционный центр, т. е. атом или группа атомов, непосредственно участвующие в данной реакции.



Органические реакции классифицируют по типу реагента и характеру изменений связей в субстрате и в соответствии с направлением (конечным результатом).

Типы реагентов и характер изменения связей в субстрате. Реагенты подразделяют на приведенные ниже основные типы.

Радикальные реагенты (радикалы) - свободные атомы или частицы с неспаренным электроном. Примеры радикальных реагентов: гидроксильные HO•, гидропероксильные HOO•, алкильные R• радикалы, атомы галогенов Cl•, Br•.

Электрофильные реагенты (электрофилы) - частицы, образующие новую ковалентную связь за счет электронной пары реакционного партнера. Электрофильные частицы обозначаются символом E^+ или E . Они могут нести положительный заряд - протон H^+ , карбокатионы R_3C^+ , ацилий-катионы $R-C^+=O$ - или быть электронейтральными, например триоксид серы SO_3 .

Кислотные реагенты (кислоты) - полностью или частично ионизированные в водных растворах нейтральные молекулы (CH_3COOH , HCl) либо положительно заряженные частицы (катионы аммония NH_4^+ , гидроксония H_3O^+), способные быть донором протона для реакционного партнера.

Нуклеофильные реагенты (нуклеофилы) - частицы, образующие новую ковалентную связь с реакционным партнером, предоставляя для этого свою электронную пару. Нуклеофильные частицы обозначаются символами Nu или Nu^- и могут быть отрицательно заряженными - гидрид-ион H^- , гидроксид-ион HO^- , алкоксид-ион RO^- , карбанион R_3C^- , хлорид-ион Cl^- - или быть электронейтральными. В этом случае их нуклеофильность обусловлена n - или π -электронами (NH_3 , H_2O , $CH_2=CH_2$, C_6H_6).

! Термин «нуклеофил» применяется к частице, реагирующей с любым электрофильным реакционным партнером за исключением протона H^+ .

Основные реагенты (основания) - отрицательно заряженные частицы (HO^- , RO^-) или нейтральные молекулы (NH_3 , H_2O), способные оторвать протон от кислотного реакционного центра. Основные реагенты обозначаются символами B^- или B .

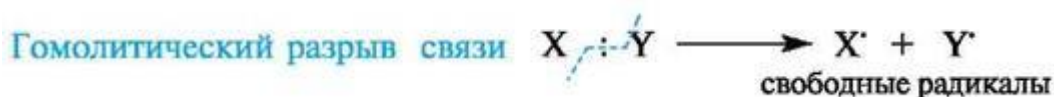
Окислители - нейтральные молекулы или ионы (O_2 , Fe^{3+} , органические окислители), принимающие электроны или атомы водорода от органического субстрата; обозначаются символом $[O]$.

Восстановители - нейтральные молекулы или ионы (H_2 , Fe^{2+} , H^- , органические восстановители), отдающие электроны или атомы водорода органическому субстрату; обозначаются символом $[H]$.

В соответствии с характером разрыва связи в субстрате и природой реагента различают реакции радикальные и ионные.

В **радикальных, или гомолитических, реакциях** (символ R) участвуют радикальные реагенты и происходит гомолитический разрыв ковалентной связи в субстрате.

При **гомолитическом, или свободнорадикальном, разрыве** ковалентной связи (**гомолиз**) у каждого из ранее связанных атомов остается по одному электрону. В результате в качестве промежуточных частиц образуются радикальные реагенты, как показано ниже для молекулы $X-Y$ (где X и Y обозначают ковалентно связанные атомы или группы атомов).



Ионные, или гетеролитические, реакции сопровождаются гетеролитическим разрывом связи в субстрате. При таком разрыве (**гетеролиз**) ковалентной связи электронная пара, связывающая атомы, остается с одним из партнеров по связи. При этом образуются электрофильная и нуклеофильная частицы.



В качестве промежуточных частиц в гетеролитических реакциях принимают участие карбокатионы R_3C^+ и карбанионы R_3C^- .

Направление реакции. По направлению (конечному результату) органические реакции делят на несколько основных типов:

- **реакции замещения** (символ S). Для насыщенных углеводородов характерны процессы радикального замещения S_R (см. 3.2.1), для ароматических соединений – реакции электрофильного

замещения S_E (см. 3.2.3), для спиртов – реакции нуклеофильного замещения S_N у sp^3 -гибридизованного атома углерода (см. 4.3); для карбоновых кислот – реакции нуклеофильного замещения S_N у sp^2 -гибридизованного атома углерода (см. 6.1.4);

- **реакции присоединения** (символ A). Эти реакции типичны для соединений, содержащих кратные связи. Для ненасыщенных углеводородов характерны реакции электрофильного присоединения A_E (см. 3.2.2), для альдегидов и кетонов – реакции нуклеофильного присоединения A_N (см. 5.3);

- **реакции отщепления, или элиминирования** (символ E). Эти реакции по направлению обратны реакциям присоединения.

Символы реакций и реагентов представляют собой начальные буквы английских терминов: A - *addition* (присоединение); E - *elimination* (отщепление); S - *substitution* (замещение); R - *radical* (радикал); N - *nucleophile* (нуклеофил); E - *electrophile* (электрофил).

- **окислительно-восстановительные реакции.** Процесс окисления включает переход электронов от органического субстрата к реагенту-окислителю, а процесс восстановления – передачу электронов от реагента к органическому субстрату.

В органической химии более распространен иной подход к трактовке реакций окисления и восстановления. Под окислением понимают введение атома кислорода в молекулу субстрата или удаление двух атомов водорода, как, например, в следующих рядах:



При таком подходе восстановление представляет собой обратный процесс, т. е. удаление атома кислорода или введение двух атомов водорода:



В окислительно-восстановительных реакциях органических соединений, безусловно, меняется степень окисления атома углерода, являющегося реакционным центром. Учет изменения степени окисления, однако, может потребоваться только при необходимости расстановки коэффициентов в уравнении реакции. В то же время многие процессы, протекающие с изменением степени окисления атома углерода, такие, как дегидрирование ($-CH_2CH_2- \rightarrow -CH=CH-$) или галогенирование ($-CH_3 \rightarrow -CH_2Cl$), классифицируются не как реакции окисления.

3.1.2. Факторы, определяющие реакционную способность

Многостадийные процессы обычно включают стадии образования промежуточных нестабильных интермедиатов, обладающих высокой реакционной способностью. Во многих случаях можно предположить образование не одного, а нескольких интермедиатов. Реакция будет проходить предпочтительно через стадию образования относительно более устойчивого (обладающего меньшей энергией) интермедиата. В свою очередь, относительная устойчивость

интермедиатов, часто представляющих собой высокореакционноспособные промежуточные частицы - свободные радикалы, карбокатионы или карбанионы, определяется возможностью делокализации электронной плотности в этих частицах.

Свободные радикалы. Входящий в состав свободнорадикальных частиц атом углерода с неспаренным электроном находится в состоянии sp^2 -гибридизации и три его валентные связи лежат в одной плоскости. Неспаренный электрон занимает негибризованную p -АО, расположенную перпендикулярно плоскости σ -связей (рис. 3.1).

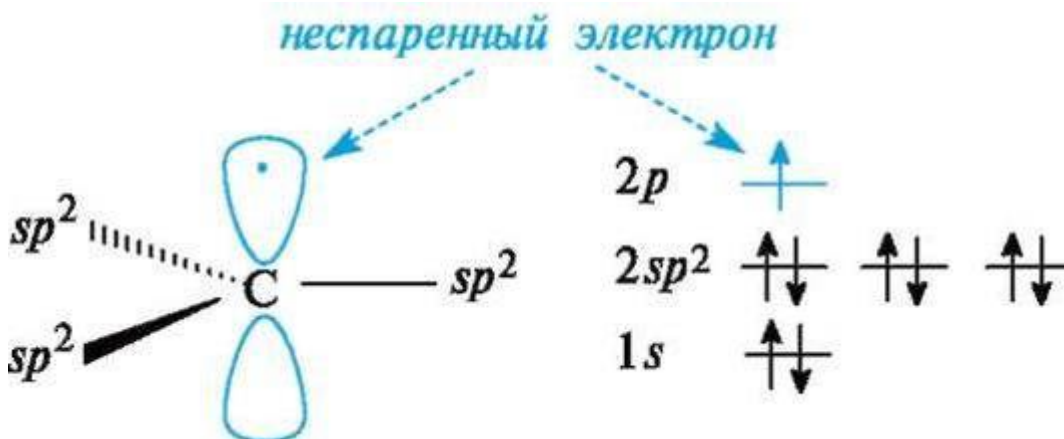


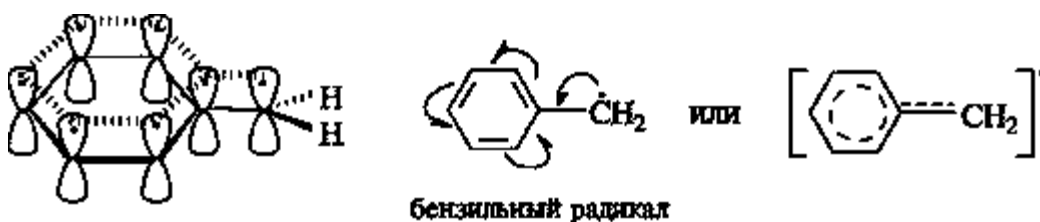
Рис. 3.1. Распределение электронов по орбиталям в свободном радикале

Высокая реакционная способность свободных радикалов объясняется их стремлением достроить внешний электронный уровень до устойчивого октета. Алкильные радикалы - короткоживущие частицы. Их относительная устойчивость соответствует ряду: третичный > вторичный > первичный.



Это связывают с энергией разрыва соответствующей связи C-H, которая составляет 414 кДж/моль в этане, 396 кДж/моль для группы CH_2 в пропане и 376 кДж/моль для группы CH в 2-метилпропане.

Стабильность свободных радикалов существенно возрастает, когда имеется возможность делокализации неспаренного электрона за счет участия π -электронов соседней двойной связи или бензольного кольца. Для систем с открытой цепью сопряжения наиболее типичным примером является аллильный радикал (см. 2.3.1), а для систем с ароматическим циклом - бензильный радикал (одноэлектронные смещения обозначены стрелкой с одним острием).



Карбокатионы. К ним принадлежат ионы с положительным зарядом на атоме углерода, обладающем в состоянии sp^2 -гибридизации вакантной орбиталью. Три его гибридные орбитали расположены в одной плоскости, а негибридизованная вакантная орбиталь - перпендикулярно этой плоскости (рис. 3.2).

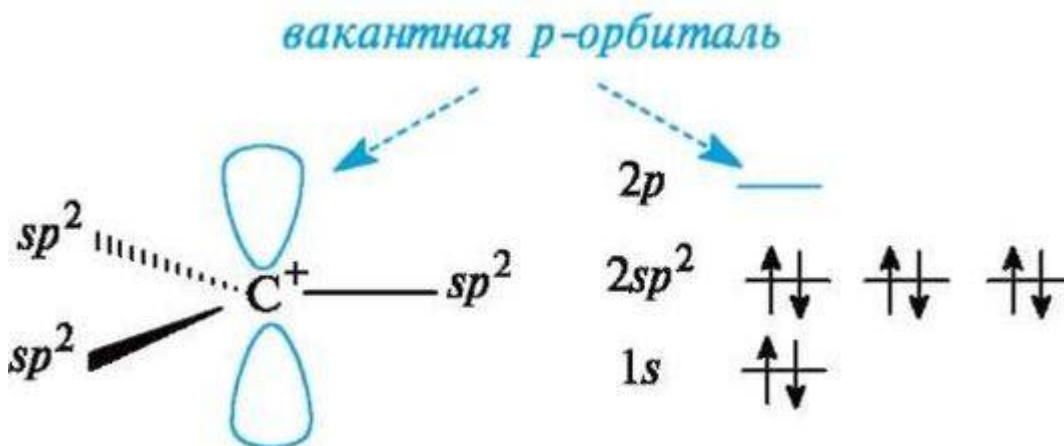
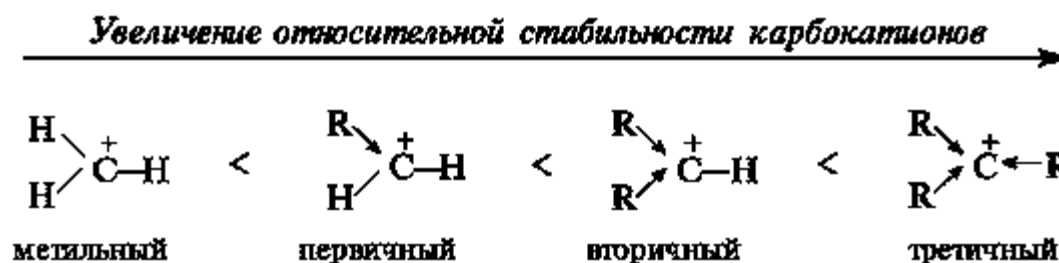


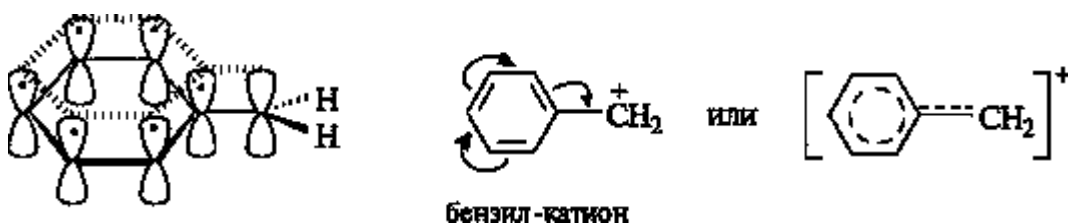
Рис. 3.2. Распределение электронов по орбиталям в карбокатионе

В алкильных карбокатионах алкильные группы, обладающие +/-эффектом, способны понижать положительный заряд у соседнего атома углерода. В связи с этим третичные карбокатионы стабильнее вторичных, а вторичные стабильнее первичных.

Метильный и этильный карбокатионы вследствие крайней неустойчивости являются короткоживущими частицами и их не удастся зафиксировать в растворах существующими методами. Среди простых алкильных карбокатионов наиболее устойчив трет-бутил-катион $(CH_3)_3C^+$.

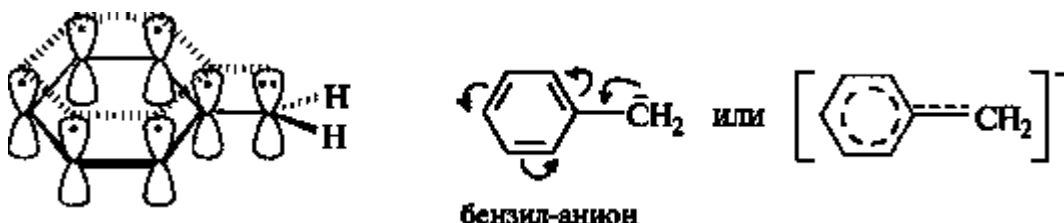


Возможность делокализации заряда увеличивается, когда положительно заряженный атом углерода находится в сопряжении с двойной связью. Простейшим примером такого карбокатиона является рассмотренный выше аллил-катион $CH_2=CH-CH_2^+$ (см. 2.3.1). Устойчивость карбокатионов особенно повышается, если возможно сопряжение вакантной орбитали атома углерода с π -электронами ароматического кольца. Например, делокализация положительного заряда в бензил-катионе обуславливает его высокую относительную стабильность.



Карбанионы. В анионах этого типа отрицательно заряжен атом углерода. Простейшие алкильные карбанионы чрезвычайно реакционноспособны в роли основных или нуклеофильных частиц.

Более устойчивы по сравнению с алкильными карбанионы, у которых неподеленная пара электронов может вступать в сопряжение с двойной связью, находящейся в соседнем положении по отношению к карбанионному центру. Примерами служат карбанионы аллильного $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ (см. 2.3.1) и бензильного типов. В том и другом случае осуществляется p, π -сопряжение.



3.2. Наиболее важные реакции углеводов

Углеводороды имеют наиболее простой состав среди органических соединений. Реакционная способность углеводородов зависит от степени их насыщенности. Для них наиболее характерны следующие реакции:

- для *насыщенных* - реакции радикального замещения S_r ;
- для *ненасыщенных* - реакции электрофильного присоединения A_E ;
- для *ароматических* - реакции электрофильного замещения S_R . Эти же реакции свойственны производным углеводородов, т. е.

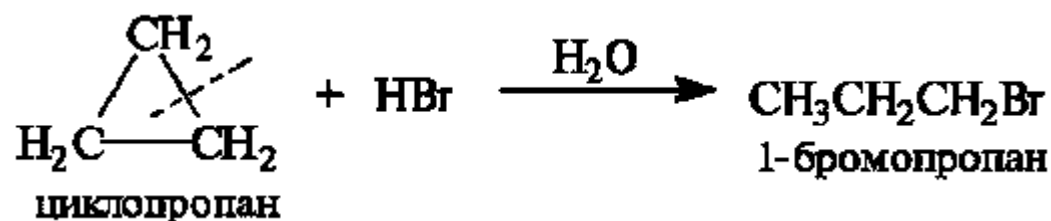
соединениям других классов, содержащим углеводородные фрагменты указанных типов.

3.2.1. Реакционная способность насыщенных углеводородов

В насыщенных углеводородах - алканах и циклоалканах - имеются только sp^3 -гибридизованные атомы углерода. Представители алканов и циклоалканов приведены в табл. 3.1. Для этих углеводородов характерны неполярные $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ и практически неполярные $C_{sp^3}-H$ σ -связи, обладающие достаточной прочностью (см. табл. 2.1), что объясняет инертность алканов в большинстве гетеролитических реакций.

Алканам свойственны *радикальные* реакции замещения S_R . Аналогично ведут себя *обычные* циклоалканы, содержащие 5-7 атомов углерода в цикле.

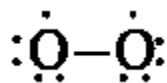
Циклопропан по реакционной способности напоминает ненасыщенные соединения. Так, он реагирует с галогеноводородами с расщеплением трехчленного цикла.



Циклобутан гораздо устойчивее циклопропана, но и для него известны реакции с раскрытием цикла.

В условиях организма важнейшими реакциями по связи С-Н являются химические процессы с участием окислителей (см. 3.1.1).

Взаимодействие органических соединений с молекулярным кислородом служит типичным примером радикальных процессов. Молекула кислорода представляет собой бирадикал



и может

реагировать с соединениями, содержащими связи С-Н, по радикальному механизму с образованием гидропероксидов или продуктов их дальнейших превращений.

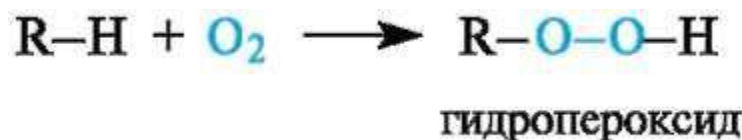


Таблица 3.1. Насыщенные углеводороды

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Алканы $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$			
Метан	CH_4	–182	–162
Этан	CH_3CH_3	–183	–89
Пропан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	–187	–42
Бутан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	–138	0,5
2-Метилпропан	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_3$	–159	–12
Пентан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	–130	36
Гексан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	–95	69
Гептан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	–91	98
Октан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	–57	126
Нонан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	–54	151
Декан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	–30	174
Эйкозан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_3$	36	343
Циклоалканы			
<i>Малые циклы C_3-C_4</i>			
Циклопропан		–127	–33
Циклобутан		–90	12
<i>Обычные циклы C_5-C_7</i>			
Циклопентан		–94	50
Циклогексан		6,5	81
Циклогептан		–12	118
<i>Средние циклы C_8-C_{11}</i>			
Циклооктан		14	149

Производные пероксида водорода, в котором один или два атома водорода замещены органическим радикалом, называют гидропероксидами и пероксидами соответственно.

Гидропероксиды



Пероксиды



В целом насыщенные углеводороды являются наиболее трудно окисляющимися органическими соединениями. Для их окисления необходимы жесткие условия (например, горячая хромовая смесь); более мягкие окислители на них не действуют. Однако в условиях организма окисление с участием связи C-H является составной частью ряда химических процессов, например, пероксидного окисления липидов (см. Приложение 10-2). Для осуществления этих реакций важно начальное появление в системе свободных радикалов, которые могут возникать в результате взаимодействия ионов металлов переменной валентности (Fe^{2+} и др.) либо с молекулярным кислородом, либо с гидропероксидами.

Гидропероксильный радикал



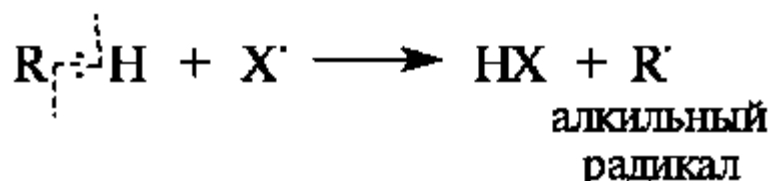
Алкоксильный радикал



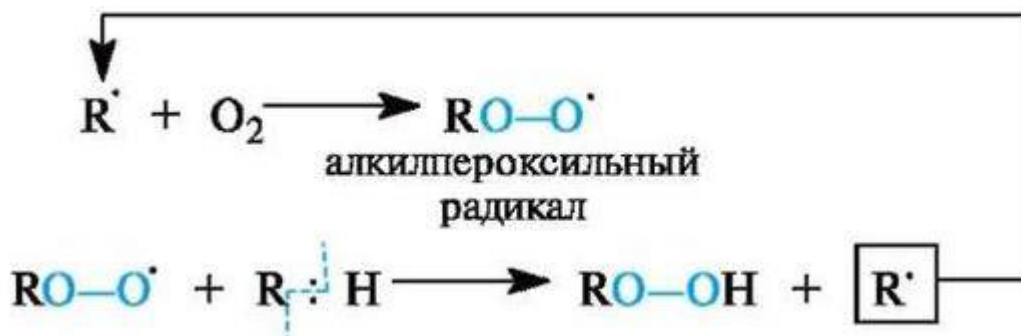
Здесь приведена информация об образующихся в организме активных формах кислорода.

С участием образовавшихся радикальных частиц (обозначим их $X^{\bullet}$) начинаются и развиваются обычные стадии цепного процесса окисления субстрата кислородом:

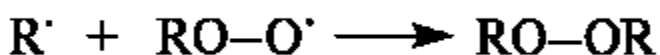
- инициирование



- рост цепи

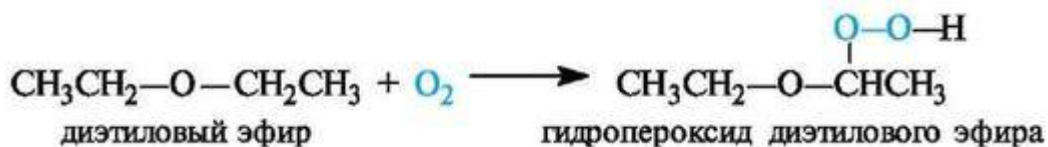


- обрыв цепи (один из возможных путей)



$$\text{ArOH} + \text{RO-O?} \rightarrow \text{ArO?} + \text{RO-OH}$$

Примером автоокисления служит образование гидропероксидов при стоянии на свету и воздухе широко используемого в медицинской практике диэтилового эфира. Кислород атакует в молекуле диэтилового эфира прежде всего связи C-H, находящиеся в α -положении к эфирному атому кислорода.



Гидропероксиды и пероксиды легко взрываются, поэтому перед употреблением эфира следует убедиться в отсутствии в нем гидро-пероксидов. Для этого проводят пробу с раствором иодида калия в разбавленной уксусной кислоте. Появление желтой окраски свидетельствует о присутствии гидропероксидов.

3.2.2. Реакционная способность ненасыщенных алифатических углеводородов

Ненасыщенные углеводороды - алкены и циклоалкены (табл. 3.2) - содержат двойные связи и проявляют способность к реакциям присоединения по этим связям.

Таблица 3.2. Ненасыщенные углеводороды

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Алкены C_nH_{2n}			
Этен (этилен)	$CH_2=CH_2$	-169	-104
Пропен (пропилен)	$CH_2=CHCH_3$	-185	-48
Бутен-1 (бутилен)	$CH_2=CHCH_2CH_3$	-185	-6,5
<i>цис</i> -Бутен-2	$\begin{array}{c} CH_3 > C = C < CH_3 \\ H < > H \end{array}$	-139	3,7
<i>транс</i> -Бутен-2	$\begin{array}{c} CH_3 > C = C < H \\ H < > CH_3 \end{array}$	-106	0,9
2-Метилпропен (изобутилен)	$CH_2=C(CH_3)_2$	-141	-7
Пентен-1	$CH_2=CH(CH_2)_2CH_3$	-165	30
Гексен-1	$CH_2=CH(CH_2)_3CH_3$	-140	63,5
Циклоалкены			
Циклопентен		-135	44
Циклогексен		-103,5	83

Типичные примеры реакций присоединения к алкенам приведены на схеме 3.1.

Благодаря электронам π -связи в молекулах алкенов имеется область повышенной электронной плотности (см. 2.1), поэтому они склонны подвергаться атаке электрофильными реагентами (рис. 3.3).

Схема 3.1. Некоторые реакции присоединения к алкенам

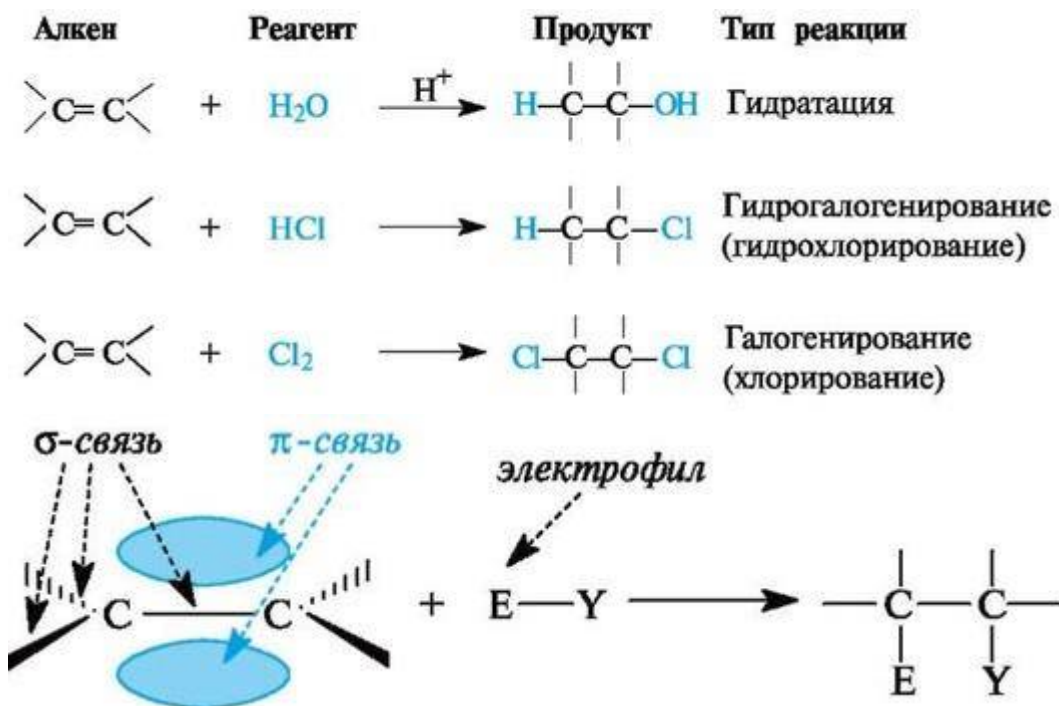
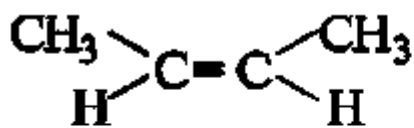
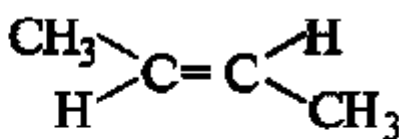


Рис. 3.3. Электрофильное присоединение с участием π -связи

Относительно плоскости π -связи одинаковые заместители у двух атомов углерода могут располагаться по одну (*цис*) или по разные (*транс*) стороны. Это приводит к существованию в ряду алкенов пространственных изомеров (стереоизомеров), известных под названием *цис*- и *транс*-изомеров (см. 7.1.3). Основная причина существования *цис*- и *транс*-изомеров заключается в невозможности вращения вокруг π -связи без ее нарушения.



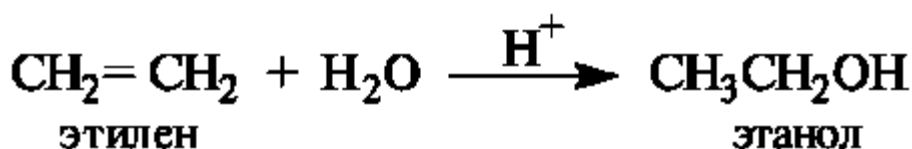
***цис*-бутен-2**
т. кип. +3,7 °C



***транс*-бутен-2**
т. кип. +0,9 °C

В *цис*- и *транс*-изомерах имеется одинаковая последовательность связывания атомов, но они отличаются друг от друга пространственным расположением заместителей и обладают разными свойствами.

Гидратация. Присоединение воды к алкенам осуществляется только в присутствии катализатора, как правило, серной кислоты. Это известный способ получения спиртов.

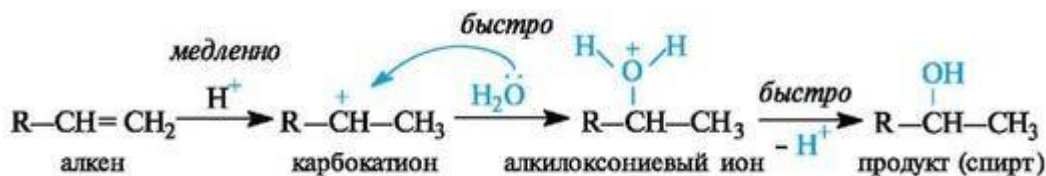


Общее описание механизма реакции электрофильного присоединения A_E . Присоединение к алкенам электрофильных реагентов HX (H_2O , HNaI и т.п.) протекает по гетеролитическому механизму. Электрофильной частицей в данном процессе служит простейший электрофил - протон.

В реакции выделяют две основные стадии:

- атаку алкена протоном с образованием карбокатиона (медленная стадия, определяющая скорость процесса в целом);
- атаку образовавшегося карбокатиона нуклеофилом; в реакции гидратации это молекула H_2O (быстрая стадия).

При гидратации алкенов в условиях кислотного катализа за двумя этими стадиями следует третья - быстрая стадия отщепления протона (возврат катализатора).



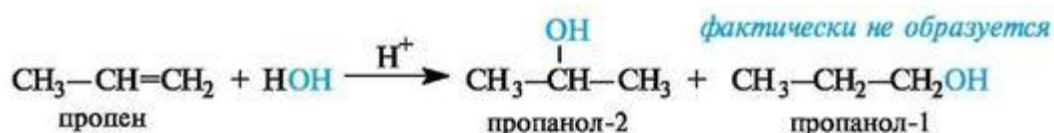
Несимметричные алкены образуют, как правило, один из возможных структурных изомеров. В случае преимущественного образования одного из нескольких возможных структурных изомеров с различным положением вводимой функциональной группы говорят о высокой *региоселективности* реакции.

Региоселективность - предпочтительное протекание реакции по одному из нескольких реакционных центров одинаковой химической природы.

В.В. Марковников (1869) сформулировал закономерность, определяющую направление присоединения, которая вошла в мировую химию под названием *правила Марковникова*.

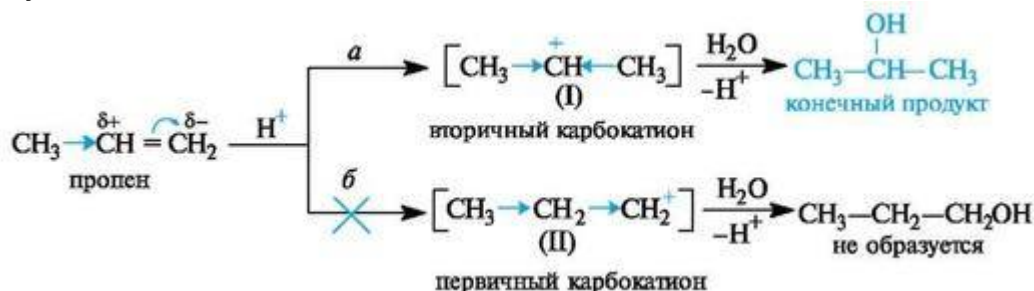
! При взаимодействии реагентов типа HX с несимметричными алкенами атом водорода присоединяется к атому углерода, связанному с максимальным числом атомов водорода, т. е. к наиболее «гидрогенизированному» атому углерода двойной связи.

Так, при гидратации пропена (несимметричного алкена) в соответствии с правилом Марковникова преимущественным продуктом реакции является пропанол-2:



Такое направление реакции объясняется совокупностью двух факторов. В *статическом*, т. е. нереагирующем, состоянии в несимметричных алкенах электронная плотность π -связи смещена под влиянием заместителя. Возникшие частичные заряды определяют место будущей атаки протоном. В пропене таким местом будет атом С-1 с частичным отрицательным зарядом (как следствие $+I$ -эффекта метильной группы). Таким образом, *статический* фактор благоприятствует элек-

трофильной атаке по группе CH_2 (путь *а*), что приводит к вторичному карбокатиону (I). При атаке по атому С-2 должен был бы образоваться менее стабильный первичный карбокатион (II) (путь *б*).



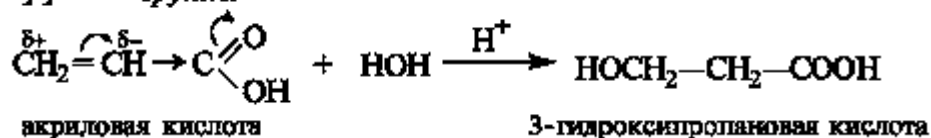
В *динамическом* состоянии, т. е. в ходе реакции, из двух возможных карбокатионов (I) или (II) будет образовываться более устойчивый. Во вторичном карбокатионе положительно заряженный атом углерода связан с двумя электронодонорными алкильными группами, в первичном - с одной. В результате во вторичном карбокатионе за счет $+I$ -эффекта двух алкильных групп осуществляется более эффективное уменьшение положительного заряда. Таким образом, качественная оценка относительной устойчивости промежуточных частиц также говорит в пользу образования вторичного карбокатиона (путь *а*).

В рассмотренном примере оба фактора, статический и динамический, действуют согласованно. При несогласованном действии статического и динамического факторов последний играет решающую роль. В современной интерпретации правило Марковникова, определяющее региоселективность реакций ненасыщенных соединений, формулируется следующим образом.

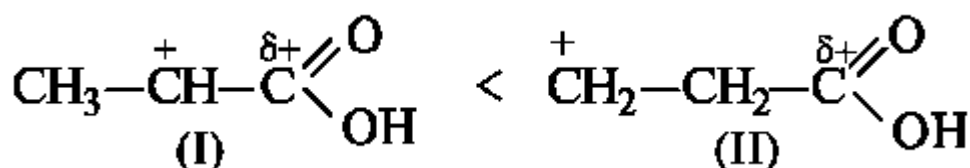
Направление присоединения реагентов типа HX к несимметричным алкенам определяется относительной устойчивостью промежуточно образующихся карбокатионов.

Правило Марковникова применяется без оговорок только к алке-нам. Однако ненасыщенные соединения часто содержат при двойной связи электроноакцепторные группы (карбоксильную, альдегидную и др.). Учитывая поляризацию связи C=C под влиянием заместителя (статический фактор), можно предсказать иной характер присоединения, а именно, *против* правила Марковникова. Например, при гидратации α,β-ненасыщенных карбоновых кислот в сильно кислой среде образуются β-гидроксикарбоновые кислоты.

-I- и -M-эффекты группы COOH

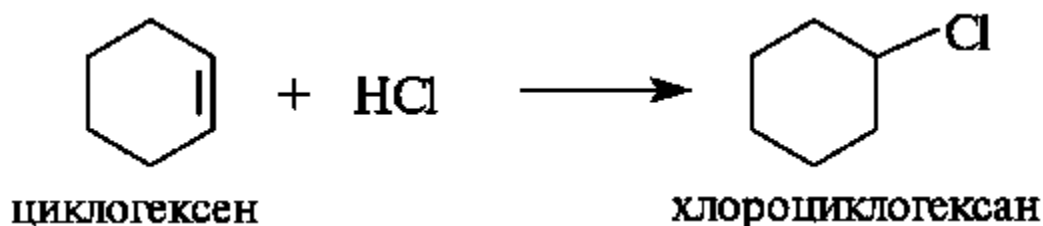
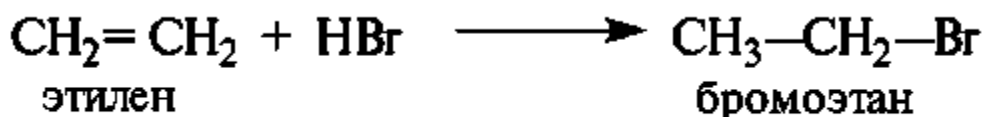


Такой результат можно объяснить и сравнением стабильности промежуточно образующихся карбокатионов (динамический фактор). Катион (I) с одноименными зарядами на соседних атомах углерода менее стабилен, чем катион (II), в котором заряды разделены.

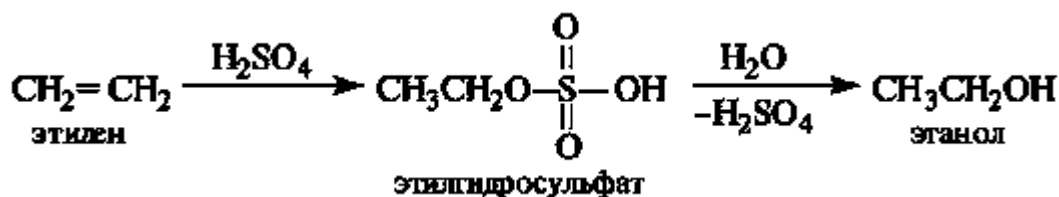


Присоединение галогеноводородов и серной кислоты. Алкены и циклоалкены в достаточно мягких условиях взаимодействуют с гало-геноводородами, серной и другими сильными кислотами, способными к диссоциации с образованием протона.

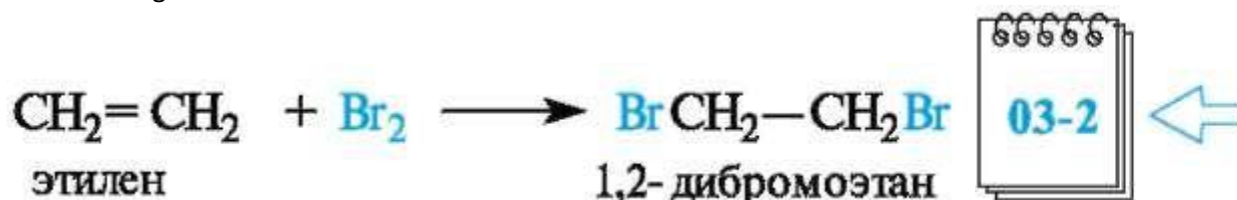
В результате присоединения галогеноводородов образуются гало-генопроизводные алканов и циклоалканов.



В реакции с концентрированной серной кислотой алкены образуют гидросульфаты, в результате гидролиза которых получают спирты.

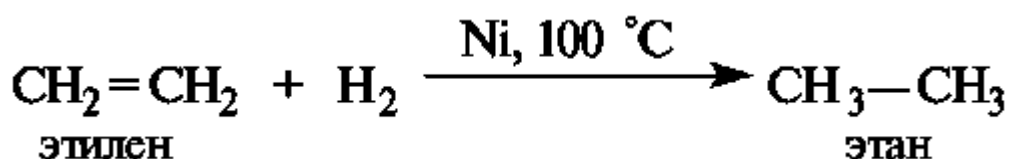


Галогенирование. Алкены в обычных условиях легко присоединяют галогены. Так, быстрое обесцвечивание бромной воды без выделения бромоводорода служит качественной пробой на двойную связь. Еще легче проходит присоединение хлора.



Здесь приведена информация об особенностях реакций электрофильного присоединения к сопряженным диенам.

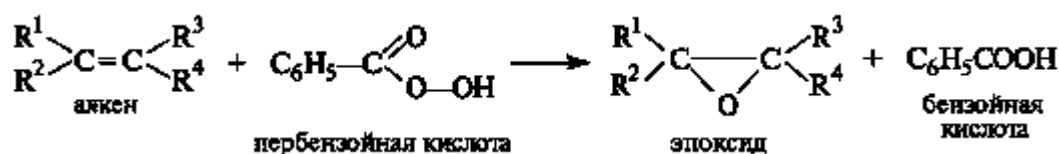
Восстановление и окисление связей C=C. Восстановление двойных связей алкенов осуществляется каталитическим гидрированием - присоединением водорода в присутствии металлов (никеля - при нагревании, платины или палладия - при обычной температуре). Результатом является образование насыщенного продукта - алкана (отсюда, кстати, и возникли термины «насыщенные» и «ненасыщенные» соединения).



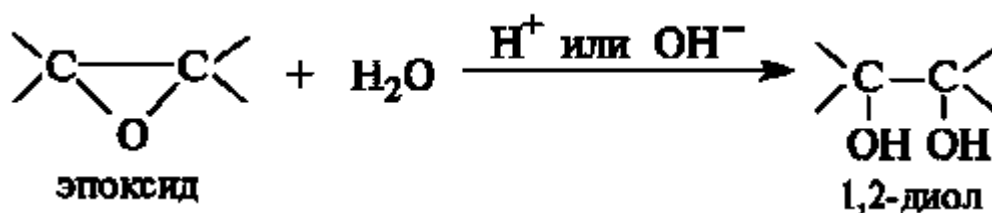
Окисление двойных углерод-углеродных связей в зависимости от условий может приводить к эпоксидам, 1,2-диолам (гликолям) или карбонильным соединениям - продуктам расщепления двойной связи.



Эпоксиды образуются при обработке алкенов пероксидными соединениями, например пербензойной кислотой.



1,2-Диолы (гликоли) могут быть получены в результате гидролиза эпоксидов в кислой или щелочной среде.

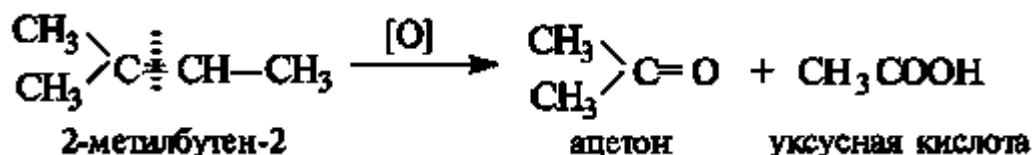


Непосредственно из алкенов 1,2-дио́лы образуются под действием водного раствора перманганата калия на холоду (реакция Вагнера).



Внешние проявления реакции - исчезновение пурпурной окраски перманганата калия и образование коричневого осадка оксида марганца(IV). Эту реакцию можно использовать как качественную для обнаружения алкенов, а также для их отличия от спиртов, поскольку спирты в таких условиях не окисляются.

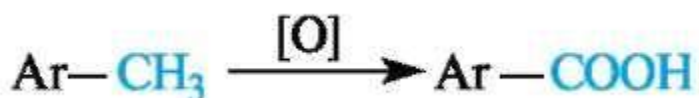
В более жестких условиях разрывается углерод-углеродная связь и образуются кетоны и/или карбоновые кислоты.



3.2.3. Реакционная способность ароматических углеводородов

Ароматическим углеводородам бензольного ряда (аренам) (табл. 3.3) свойственны реакции, не приводящие к нарушению ароматической системы, т. е. *реакции замещения*. Арены не склонны вступать в реакции присоединения или окисления, ведущие к нарушению ароматичности.

По этой причине при окислении гомологов бензола и других ароматических соединений в жестких условиях (нагревание с перманганатом калия или дихроматом калия в кислой среде) окисляются только боковые углеводородные радикалы. Отметим, что более низкая токсичность толуола по сравнению с бензолом объясняется именно легкостью его окисления *in vivo* в бензойную кислоту.



Окисление непосредственно бензольного цикла с его раскрытием и получением малеинового ангидрида осуществляется в чрезвычайно жестких условиях (достаточно обратить внимание на температуру!).

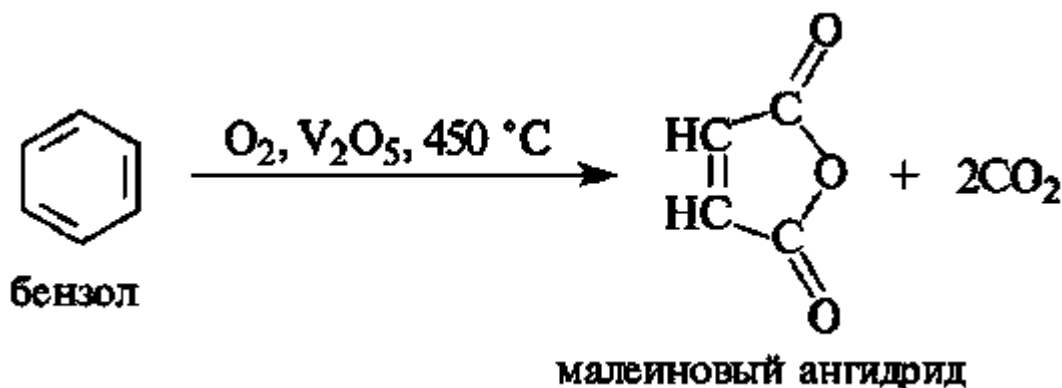
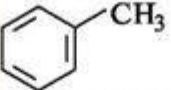
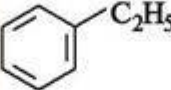
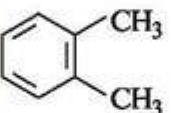
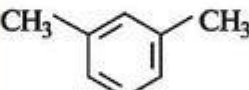
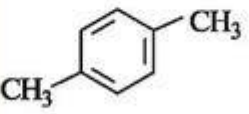
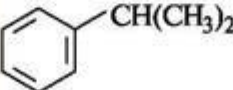
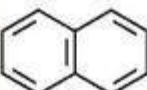
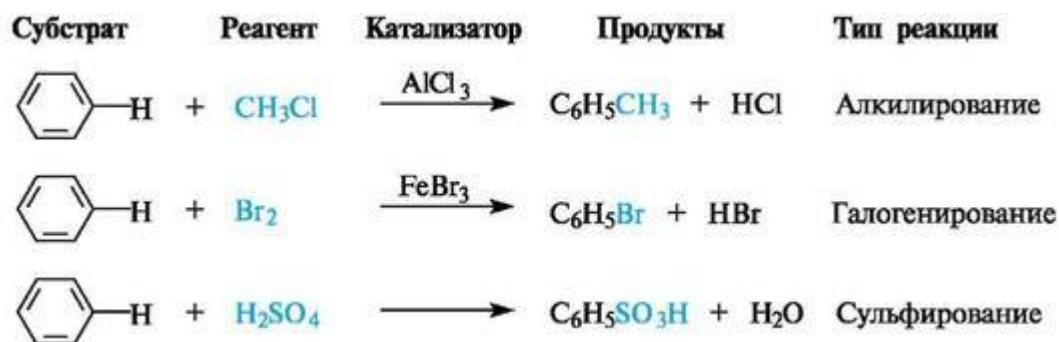


Таблица 3.3. Ароматические соединения бензольного ряда

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Бензол	C_6H_6	5,5	80
Толуол		-95	111
Этилбензол		-95	136
1,2-Диметилбензол (<i>о</i> -ксилол)		-25	144
1,3-Диметилбензол (<i>м</i> -ксилол)		-48	139
1,4-Диметилбензол (<i>п</i> -ксилол)		13	138
Изопропилбензол (кумол)		-96	152
Нафталин		80	218

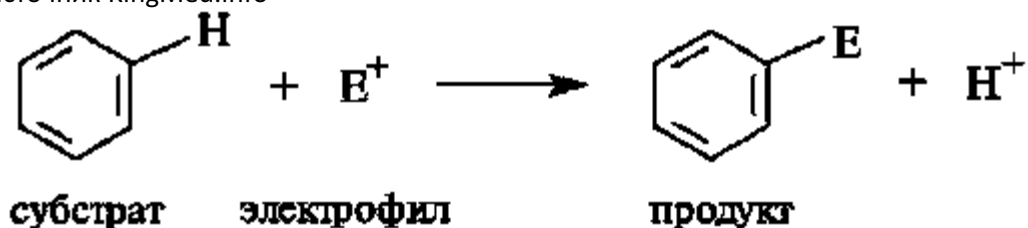
Наиболее типичные для ароматических соединений реакции элект-рофильного замещения S_E приведены на примере бензола на схеме 3.2.

Схема 3.2. Реакции электрофильного замещения в бензоле

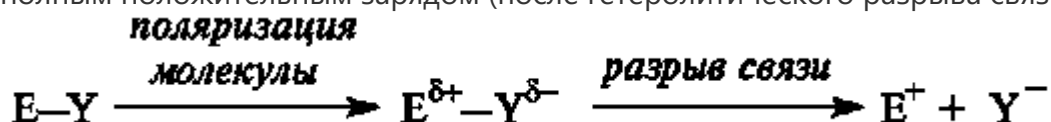


Общее описание механизма реакций электрофильного замещения S_E .

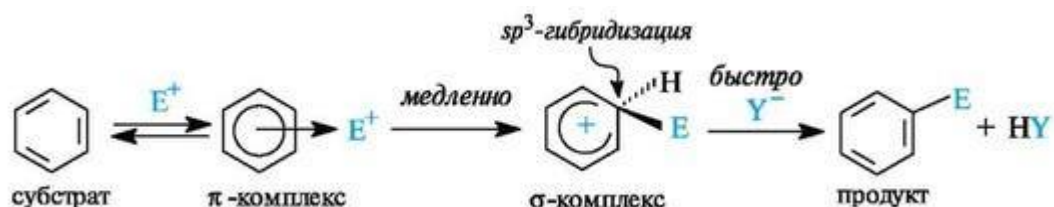
Наличие π -электронной плотности с двух сторон плоского ароматического цикла (см. 2.3.2) ведет к тому, что бензольное кольцо является нуклеофилом и в связи с этим склонно подвергаться электрофильной атаке. В общем виде реакции замещения протона в бензольном кольце на другие электрофилы можно представить следующим образом:



Механизм таких реакций включает ряд общих стадий. Первичной стадией является *генерирование электрофильной частицы*. Она обычно образуется путем взаимодействия реагента EY с катализатором и может представлять собой либо электронодефицитную часть поляризованной молекулы реагента $E^{\delta+}-Y^{\delta-}$, либо частицу E^+ с полным положительным зарядом (после гетеролитического разрыва связи).



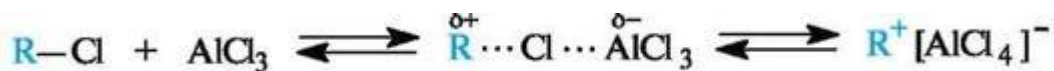
Предполагают, что электрофильная частица, атакуя ароматический субстрат, сначала образует нестойкий π -комплекс, в котором она одновременно связана со всеми π -электронами ароматической системы.



Наиболее важна стадия образования σ -комплекса (самая медленная стадия реакции). Электрофил «забирает» два электрона π -системы и образует σ -связь с одним из атомов углерода бензольного кольца. В σ -комплексе ароматичность нарушена, поскольку один из атомов углерода кольца перешел в sp^3 -гибридизованное состояние. Некоторые σ -комплексы удалось выделить в индивидуальном виде.

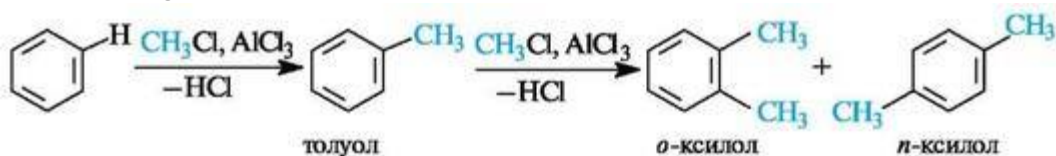
На последней (быстрой) стадии реакции происходит отщепление протона от σ -комплекса. Ароматическая система восстанавливается (недостающая до секстета пара электронов возвращается в бензольное ядро). Отщепляющийся протон связывается с нуклеофильной частью реагента.

Алкилирование. Арены вступают в реакции алкилирования при участии комплексов алкилгалогенида с галогенидами металлов - $AlCl_3$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$ и др.

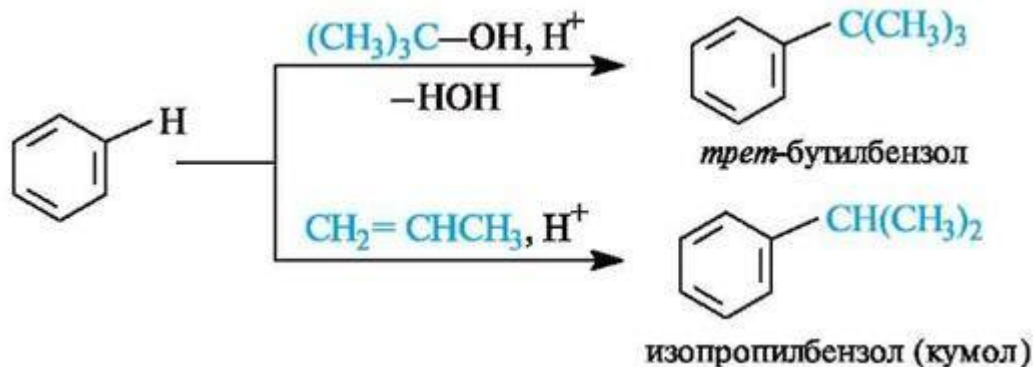


Реакция алкилирования представляет собой общий способ получения гомологов бензола - алкилбензолов.

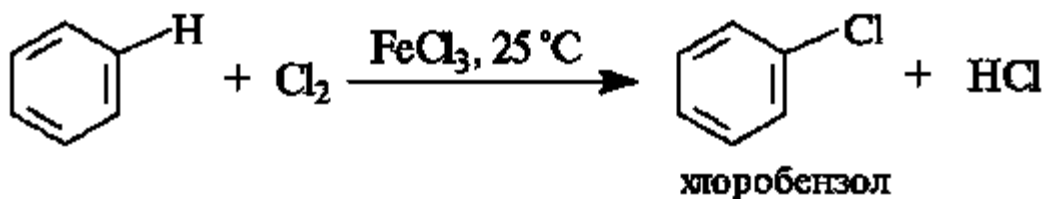
Алкилирование часто не останавливается на стадии монозамещения и протекает дальше, поскольку введение первой алкильной группы в молекулу бензола активирует ее в реакциях электрофильного замещения.



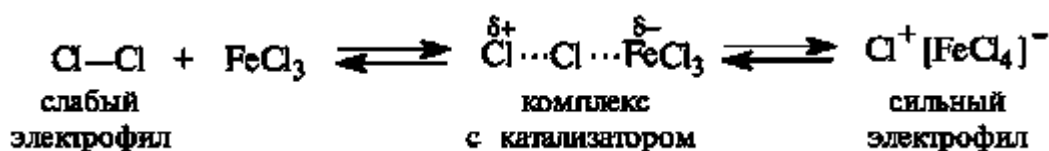
В реакциях алкилирования помимо алкилгалогенидов могут быть использованы и другие источники карбокатионов - алкены и спирты (в кислой среде).



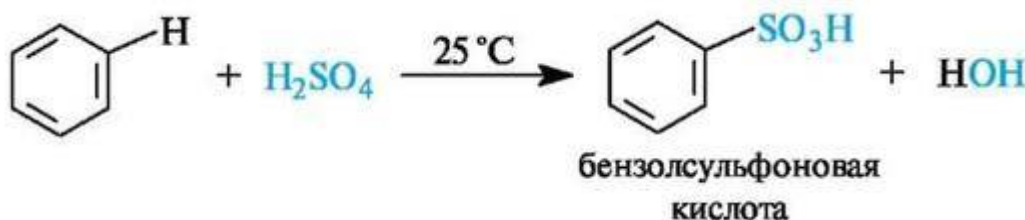
Галогенирование. Замещение свободным хлором или бромом в бензоле непосредственно не происходит, например, бензол не обесцвечивает бромную воду. Реакция проходит только в присутствии катализаторов, в частности FeCl_3 .



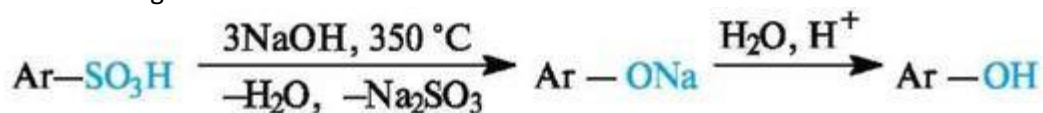
В качестве электрофила выступает либо комплекс галогена с FeCl_3 , в котором связь между атомами галогена сильно поляризована, либо катион галогена, образовавшийся в результате диссоциации этого комплекса.



Сульфирование. Бензол сульфировать дымящей серной кислотой, содержащей избыток растворенного в ней оксида серы(VI).



Сульфогруппа может легко удаляться из бензольного ядра, что используется в синтезе бактерицидных препаратов. Так, наиболее общий способ получения фенолов основан на сплавлении ароматических сульфоновых кислот со щелочами.

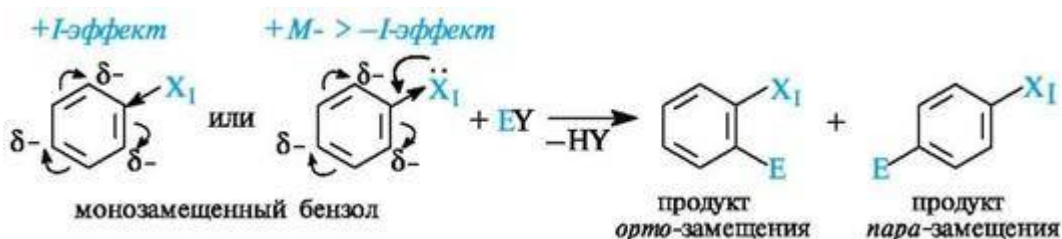


Реакции замещения в производных бензола. При взаимодействии бензола с электрофилом атакуется любой из шести равноценных атомов углерода ароматического кольца, что всегда приводит к единственному монозамещенному продукту. В случае монозамещенного бензола возможно образование трех изомеров - продуктов *орто*-, *мета*- и *пара*-замещения. Соотношение между ними, а также реакционная способность монозамещенного бензола по сравнению с незамещенным определяются природой имеющегося заместителя.

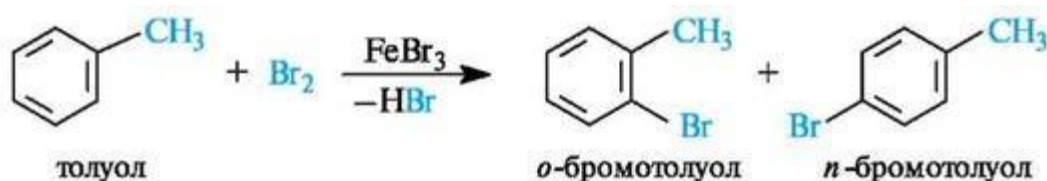
Ориентирующее действие заместителей в бензольном ядре. По влиянию на реакции электрофильного замещения заместители делятся на две группы. Одну из них представляют заместители - *ориентанты I рода*. К ним относятся алкильные группы, проявляющие +I-эффект по отношению к кольцу, и проявляющие +M-эффект группы OH, OR, NH₂, NR₂. Все эти заместители являются электронодонорами по отношению к бензольному ядру.

! Ориентанты I рода облегчают электрофильное замещение по сравнению с незамещенным бензолом, т. е. являются активирующими, и направляют входящую группу в *орто*- и *пара*-положения.

Для соединений, содержащих заместители I рода (X_I), реакции электрофильного замещения могут быть представлены в следующем виде:



Так, толуол бромруется с образованием смеси продуктов *орто*- и *пара*-замещения в соотношении 1:2.

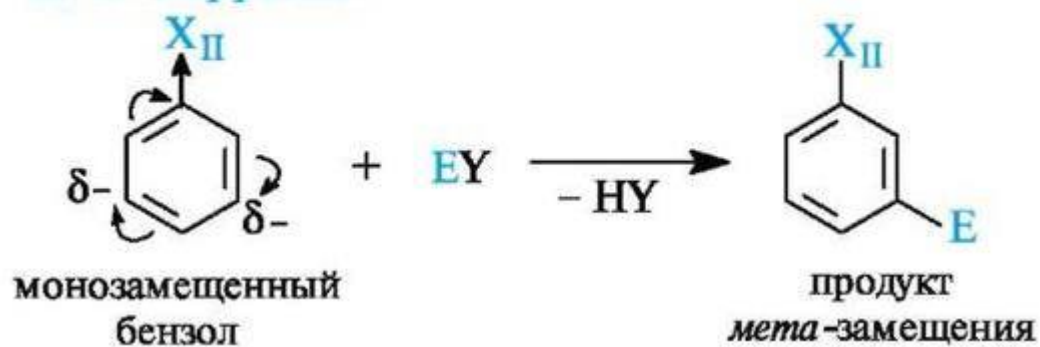


Вторая группа заместителей - это *ориентанты II рода*. К ним относятся группы NH₃⁺, NR₃⁺, SO₃H, CH=O, COOH, являющиеся по отношению к бензольному ядру электроноакцепторами в результате отрицательных индуктивного и/или мезомерного эффектов.

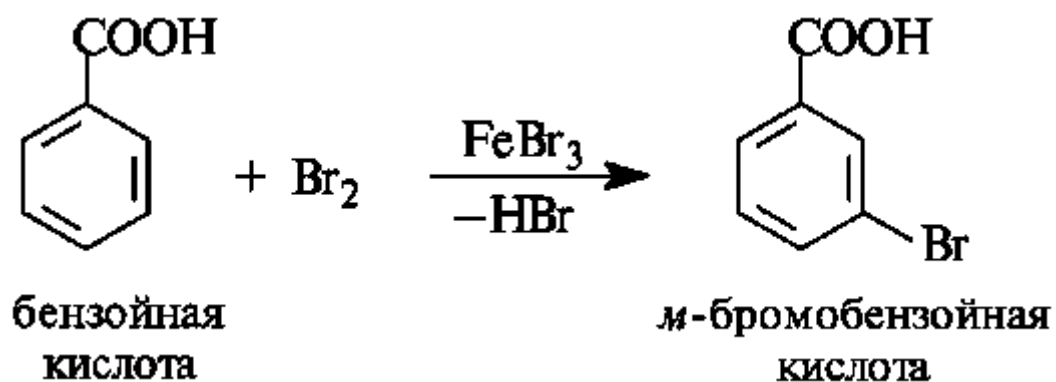
Ориентанты II рода затрудняют реакции электрофильного замещения по сравнению с незамещенным бензолом, т. е. являются дезактивирующими. Если в более жестких условиях реакция все же проходит, то входящая группа вступает в *мета*-положение.

Для соединений, содержащих заместители II рода (X_{II}), реакции электрофильного замещения могут быть представлены в следующем виде:

*-I-эффект;
-M- и -I-эффекты*



Например, при бромировании бензойной кислоты образуется *мета*-замещенная кислота.



Правила ориентации не абсолютны; речь идет о предпочтительном направлении реакции.

ЧАСТЬ II. БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ МОНОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Глава 4. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ СПИРТОВ, ТИОЛОВ И АМИНОВ

4.1. Общая характеристика

4.1.1. Одноатомные спирты, фенолы и их производные

Производные алифатических углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода замещены гидроксильной группой, называют спиртами; аналогичные производные ароматических углеводородов называют фенолами.

В зависимости от числа гидроксильных групп спирты и фенолы бывают одно-, двух-, трехатомными и т. д. Спирты, содержащие две гидроксильные группы или более, называют *многоатомными*.

Одноатомные спирты и фенолы имеют общие формулы:

СПИРТЫ



ФЕНОЛЫ



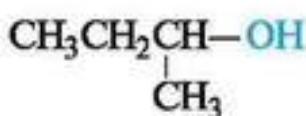
В зависимости от того, у какого атома углерода находится функциональная группа, спирты называют первичными, вторичными или третичными.

ПЕРВИЧНЫЙ СПИРТ



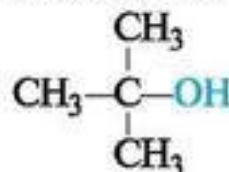
бутиловый спирт

ВТОРИЧНЫЙ СПИРТ



втор-бутиловый спирт

ТРЕТИЧНЫЙ СПИРТ



трет-бутиловый спирт

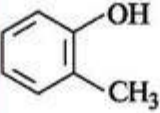
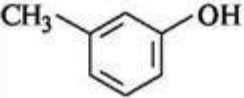
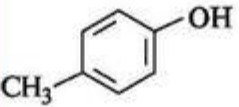
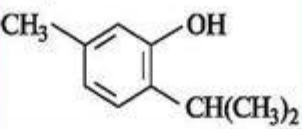
Спирты имеют аномально высокие температуры кипения (табл. 4.1), что объясняется их межмолекулярной ассоциацией с помощью водородных связей (см. 2.2.3).

В результате образования водородных связей с молекулами воды низшие спирты (метанол, этанол, пропанола) смешиваются с водой в любых соотношениях. С увеличением молекулярной массы растворимость спиртов в воде уменьшается.

Метанол (метиловый спирт) является сильным ядом.

Этанол (этиловый спирт) используется для приготовления настоек и в качестве антисептического средства.

Таблица 4.1. Одноатомные спирты и фенолы

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Насыщенные спирты			
Метанол (метиловый)	CH_3OH	–94	64,5
Этанол (этиловый)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	–114	78
Пропанол-1 (пропиловый)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	–127	97
Пропанол-2 (изопропиловый)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	–89	82
Бутанол-1 (бутиловый)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$	–90	118
2-Метилпропанол-1 (изобутиловый)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	–108	108
Бутанол-2 (втор-бутиловый)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_3$	–114	99,5
2-Метилпропанол-2 (трет-бутиловый)	$(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	25	83
Пентанол-1 (пентилловый, амиловый)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	–78	138
Фенилметанол (бензиловый)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$		205
Ненасыщенные спирты			
Аллиловый	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$	–129	97
Коричный	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$	33	257,5
Фенолы			
Фенол	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	41	182
2-Метилфенол (о-крезол)		31	191
3-Метилфенол (м-крезол)		11	203
4-Метилфенол (п-крезол)		32	205
Тимол		51	232

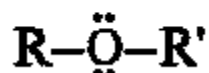
Бутиловые и амиловые спирты известны как основные компоненты сивушных масел.

Фенол (карболовая кислота) был первым антисептиком, введенным в хирургию. Токсичен и может вызвать ожог кожи.

Тимол содержится во многих эфирных маслах и оказывает антисептическое действие.

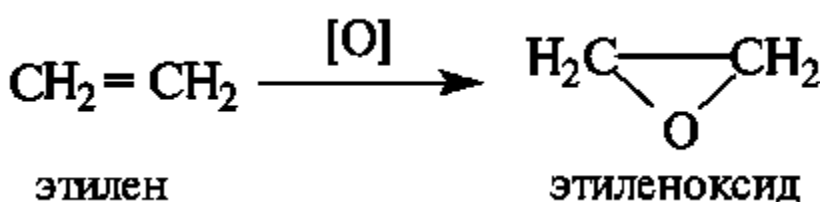
Соединения, в которых атом кислорода связан с двумя углеводородными радикалами, называют простыми эфирами.

ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ



Простые эфиры можно рассматривать как производные спиртов или фенолов, в которых атом водорода гидроксильной группы замещен алкильным или арильным радикалом. Простые эфиры бывают также ненасыщенными (например, виниловые) и циклическими. Виниловые эфиры $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OR}$ являются производными винилового спирта. Виниловый спирт $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OH}$ - простейший представитель соединений, называемых *енолами*, поскольку в их составе у атома углерода двойной связи (-ен) находится гидроксильная группа (-ол). Енолы - крайне неустойчивые соединения, например виниловый спирт в момент его образования изомеризуется в уксусный альдегид.

Простейший из циклических эфиров - **этиленоксид** - образуется при каталитическом окислении этилена.



Для простых эфиров несложного строения (с относительно простыми радикалами) удобна радикально-функциональная номенклатура (табл. 4.2). Названия эфиров формулы ROR' по заместительной номенклатуре строятся добавлением составного префикса **алкокси-** (сокращение от *алкил* + *окси*) или **арилокси-**, обозначающего заместитель $\text{R}'\text{O}$, к названию углеводорода, соответствующего радикалу R родоначальной структуры, например 1-метоксипропан для эфира $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Простые эфиры практически не смешиваются с водой, хорошо растворяют многие органические вещества и поэтому часто используются как растворители, но они весьма огнеопасны. В частности, диэтиловый эфир легко воспламеняется, если рядом находится открытый огонь или просто сильно нагретый предмет.

Таблица 4.2. Простые эфиры

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Диэтиловый (этоксиэтан)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$	-116	36
Фенилэтиловый (этоксibenзол, фенол)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$	-33	172
Бутилвиниловый (бутоксизтилен)	$\text{CH}_2=\text{CHOC}_4\text{H}_9$		94
Этиленоксид (эпоксиэтан)	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$	-112	11

Диэтиловый эфир применяют для ингаляционного наркоза, а также как растворитель веществ животного и растительного происхождения. При хранении на воздухе диэтиловый эфир легко образует взрывчатый гидропероксид (см. 3.2.1).

Бутилвиниловый эфир используют для получения полимера, применяемого в качестве ранозаживляющего средства, под названием **винилин** («бальзам Шостаковского»).

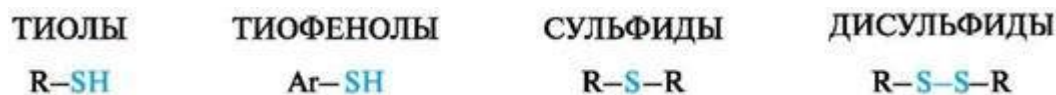
Структурные фрагменты виниловых эфиров также встречаются в некоторых природных соединениях, в частности в сложных липидах *плазмалогенах* (см. 10.4.1).

4.1.2. Тиолы и их производные

Серосодержащие аналоги спиртов называют тиолами, фенолов - тиофенолами.

Тиолы и тиофенолы содержат функциональную группу SH.

Серосодержащие аналоги простых эфиров и органических пероксидов называют сульфидами и дисульфидами соответственно.



Тиолы и сульфиды можно также рассматривать как производные сероводорода H_2S , у которого один или оба атома водорода замещены органическим радикалом (табл. 4.3).

В отличие от спиртов, тиолы не склонны к образованию межмолекулярных водородных связей, так как связь S-H практически неполярна из-за близких значений электроотрицательности серы и водорода (см. 2.2.1).

Таблица 4.3. Тиолы, сульфиды и дисульфиды

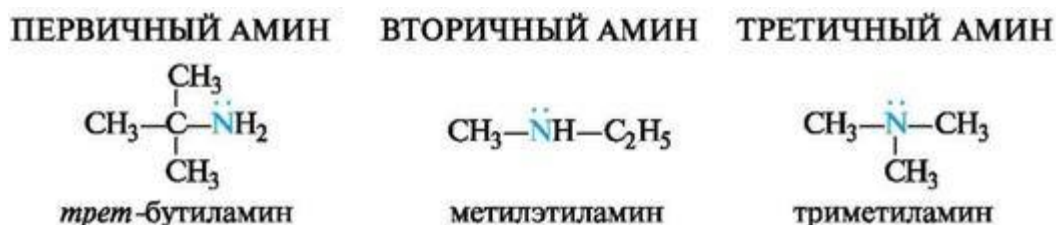
Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Метантиол	CH_3SH	-123	6
Этантиол	CH_3CH_2SH	-144	35
Тиофенол	C_6H_5SH		169
Диметилсульфид	CH_3SCH_3	-83	37
Диметилдисульфид	CH_3S-SCH_3		108

Тиолы и их производные обладают крайне неприятным запахом. Низшие тиолы используют в качестве пахучей добавки к природному газу, не имеющему собственного запаха.

4.1.3. Амины

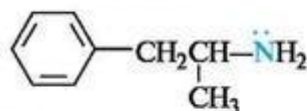
Производные аммиака, в котором один, два или три атома водорода замещены органическими радикалами, называют аминами.

В зависимости от числа замещенных атомов водорода различают первичные, вторичные и третичные амины. Обратим внимание на иное использование этих понятий в применении к аминам, где они означают число органических радикалов, с которыми связан атом азота.



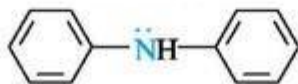
В зависимости от природы органических радикалов амины относят к *алифатическому* или *ароматическому* ряду, также они могут быть и смешанными (табл. 4.4).

**АЛИФАТИЧЕСКИЙ
АМИН**



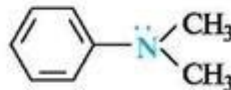
1-фенилпропанамин-2
(первичный амин)

**АРОМАТИЧЕСКИЙ
АМИН**



дифениламин
(вторичный амин)

**СМЕШАННЫЙ ЖИРНО-
АРОМАТИЧЕСКИЙ АМИН**



N,N-диметиланилин
(третичный амин)

Таблица 4.4. Амины

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Алифатические			
Метиламин	CH_3NH_2	-93	-6
Этиламин	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	-81	17
Бензиламин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$		184
Диметиламин	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	-92	7
Диэтиламин	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	-48	56
Триметиламин	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	-117	3
Триэтиламин	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	-115	89
Гидроксид тетраметиламмония	$(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{OH}^-$	135	разл.
Ароматические			
Анилин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	-6	184
2-Метиланилин (<i>o</i> -толуидин)		-24	200
3-Метиланилин (<i>m</i> -толуидин)		-32	203
4-Метиланилин (<i>p</i> -толуидин)		45	200
Дифениламин	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NH}$	54	302
Трифениламин	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{N}$	127	365
Смешанные			
<i>N</i> -Метиланилин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_3$	-57	195
<i>N,N</i> -Диметиланилин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$	3	194

Существуют и соли четырехзамещенного аммония, например хлорид тетраметиламмония $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{Cl}^-$. Соответствующее ему основание, гидроксид тетраметиламмония $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{OH}^-$, представляет собой сильное основание, аналогичное гидроксидам щелочных металлов, так как связь с гидроксильной группой здесь ионная.

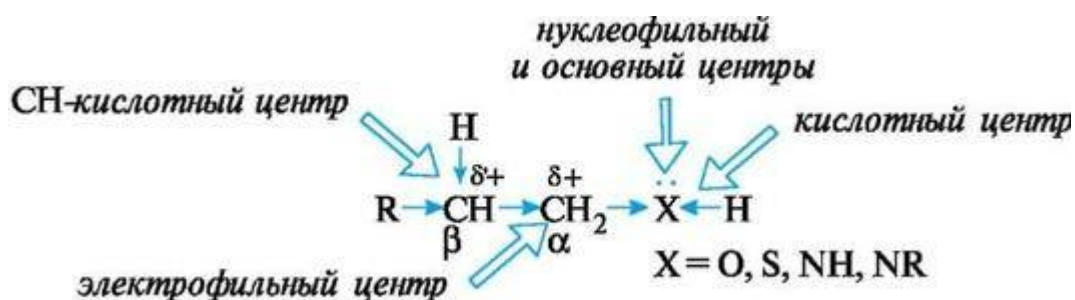
Аминогруппа при физиологических значениях pH чаще всего протонирована. В организме образуются так называемые *биогенные* амины путем декарбоксилирования α -аминокислот (см. 12.1.5).

Многие амины довольно токсичны. Анилин и другие ароматические амины являются кровяными и нервными ядами, легко проникают в организм человека через кожу или при вдыхании паров.

4.1.4. Реакционные центры в спиртах, тиолах и аминах

В спиртах, тиолах и аминах алифатического ряда sp^3 -гибридизованный атом углерода связан σ -связью с гетероатомом (O, S или N) соответствующей функциональной группы. Поскольку, согласно шкале Полинга (см. 2.2.1), гетероатомы, как правило, имеют более высокую электроотрицательность, чем углерод, электроны σ -связи смещены в их направлении, т. е. функциональные группы проявляют отрицательный индуктивный эффект. Каждый из гетероатомов имеет по крайней мере одну пару π -электронов, обуславливающую его основные свойства. Распределение электронной плотности в рассматриваемых соединениях с учетом $-I$ -эффекта гетероатома и наличия у него неподеленной пары электронов представлено на схеме 4.1.

Схема 4.1. Реакционные центры в молекулах спиртов, тиолов и аминов



Такое распределение электронной плотности обуславливает несколько реакционных центров:

- кислотный центр в составе группы ХН;
- основной центр - гетероатом Х (кислород, сера или азот с неподеленной парой электронов);
- электрофильный центр - α -атом углерода, непосредственно связанный с гетероатомом Х;
- нуклеофильный центр - гетероатом Х;
- СН-кислотный центр - с участием β -атома углерода, связанного с электрофильным центром.

4.2. Кислотные и основные свойства

По теории Брэнстеда (протолитической теории), кислотность и основность соединений обуславливаются переносом протона H^+ .



Кислота и основание образуют сопряженную* кислотно-основную пару, в которой чем сильнее кислота, тем слабее сопряженное ей основание, и наоборот, чем сильнее основание, тем слабее сопряженная ему кислота.

Кислоты Брэнстеда (протонные кислоты) - нейтральные молекулы или ионы, способные отдавать протон (доноры протонов).

Основания Брэнстеда - нейтральные молекулы или ионы, способные присоединять протон (акцепторы протонов).

Теоретически любое соединение, в состав которого входит хотя бы один атом водорода, может отдавать его в виде протона и, следовательно, проявлять свойства кислоты. Основаниями могут быть и нейтральные молекулы, в состав которых входит гетероатом (обычно атом кислорода, азота или серы), имеющий неподеленную пару электронов, например спирты ROH , амины RNH_2 , тиолы RSH .

В органической химии часто используется путь *сравнительного* (качественного) сопоставления свойств одного соединения с другим или внутри какой-либо группы соединений.



Здесь приведена информация о количественной оценке кислотных и основных свойств.

4.2.1. Кислотные свойства

В зависимости от природы элемента, с которым связан протон, различают следующие кислоты Брёнстеда (табл. 4.5):

- OH-кислоты (спирты, фенолы, карбоновые кислоты);
- SH-кислоты (тиолы, тиофенолы);
- NH-кислоты (амины);
- CH-кислоты (углеводороды и их производные).

* Этот термин не имеет ничего общего с понятием «сопряжение», которое было введено ранее (см. 2.3). «Сопреженный» означает здесь «дополняющий».

Таблица 4.5. Органические кислоты по Брёнстеду

Тип кислоты	Класс соединений		Электроотрицательность элемента в кислотном центре	
	название	формула		
OH	Спирты	ROH	3,5	16-18
OH	Фенолы	ArOH	3,5	~10
OH	Карбоновые кислоты	RCOOH	3,5	4-5
SH	Тиолы	RSH	2,6	11-12
NH	Амины	RNH_2	3,0	>30
CH	Алканы	RCH_3	2,5	>45

Элемент и связанный с ним потенциально способный к отщеплению атом водорода называют *кислотным центром*.

Большинство органических соединений, за исключением карбоновых кислот, проявляют чрезвычайно низкую кислотность, которую нельзя обнаружить с помощью индикаторов.



Здесь приведена информация о значениях констант кислотности pK_a .

Для прогнозирования кислотных свойств используют качественный подход, основанный на оценке возможности отщепления протона, которая возрастает с увеличением электроотрицательности элемента в кислотном центре. Так, по силе кислотности одготипные соединения располагаются в следующий ряд: OH-кислоты > NH-кис-лоты > CH-кислоты.

Другим, зачастую более важным критерием, позволяющим оценивать кислотные свойства близких по строению соединений, является стабильность аниона, образующегося при ионизации кислоты.

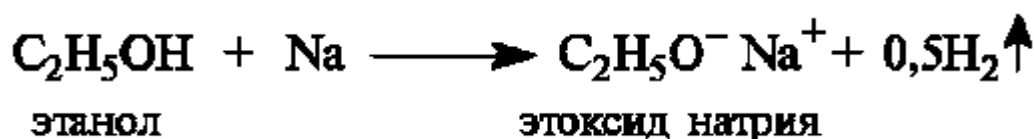
! Чем стабильнее анион, тем сильнее сопряженная кислота.

Стабильность аниона определяется степенью делокализации в нем отрицательного заряда. В общем случае она зависит от:

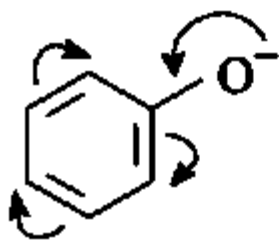
- природы атома в исходном кислотном центре;
- возможности стабилизации аниона путем сопряжения;
- характера органического радикала, связанного с исходным кислотным центром.

Эти факторы могут действовать в одинаковом или противоположном направлении, и в каждом случае их нужно рассматривать в совокупности.

Одноатомные спирты являются нейтральными веществами. Они практически не взаимодействуют со щелочами, но вступают в реакцию со щелочными металлами, образуя соли - алкоксиды металлов.



Фенолы по сравнению со спиртами проявляют более заметные кислотные свойства (см. табл. 4.5). Так, 0,1 М водный раствор фенола имеет pH 5,4. Повышенная кислотность фенолов обусловлена лучшей делокализацией заряда в феноксид-ионе, чем в алкоксид-ионах, благодаря p,π-сопряжению (в скобках приведены pK_a соответствующих нейтральных соединений).



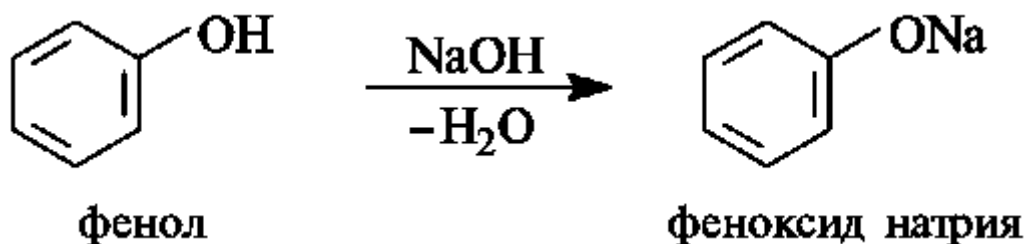
феноксид-ион (10,0)



этоксид-ион (16,0)

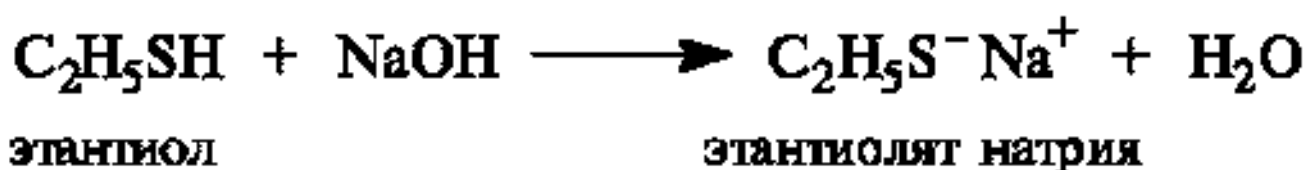
Таким образом, различие в кислотных свойствах спиртов и фенолов определяется типом радикала, связанного с гидроксильной группой.

Обладая относительно невысокой кислотностью, фенолы образуют соли только с сильными основаниями, например гидроксидом натрия, а со слабыми основаниями, например гидрокарбонатом натрия NaHCO₃, в реакцию не вступают.

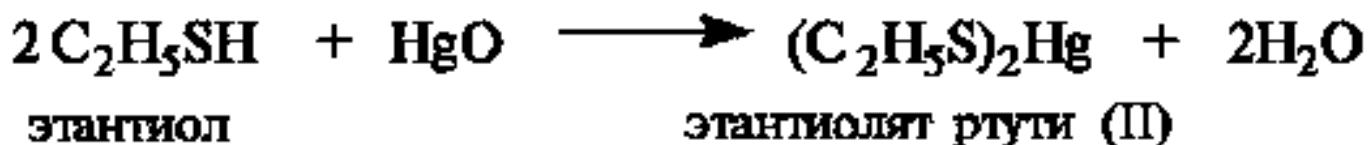


Тиолы обладают большей кислотностью, чем соответствующие спирты (см. табл. 4.5), поскольку тиолят-ионы стабильнее алкоксид-ионов вследствие большего атомного радиуса серы по сравнению с радиусом кислорода (фактор поляризуемости) и, следовательно, более эффективной делокализации отрицательного заряда на атоме серы.

В соответствии с достаточно высокой кислотностью тиолы при обработке водным раствором щелочи превращаются в *соли*.



При действии солей тяжелых металлов, в частности ртути или свинца, тиолы образуют труднорастворимые *соли*.



Кислотность *аминов* и тем более *углеводородов* значительно ниже кислотности спиртов (см. табл. 4.5). Причиной этого является меньшая электроотрицательность атомов азота и углерода по сравнению с атомом кислорода. Это снижает возможность отщепления протона и в то же время приводит к меньшей стабильности анионов (сопряженных оснований) с зарядом на атомах азота и углерода.

Совокупность всех перечисленных факторов определяет силу кислоты в каждом конкретном случае. С некоторым допущением можно сказать, что кислотность органических соединений возрастает в ряду: СН-кислоты < NH-кислоты < OH-кислоты < SH-кислоты.

4.2.2. Основные свойства

Для образования ковалентной связи с протоном основания Брёнстеда должны предоставлять либо неподеленную пару электронов, либо электроны π-связи. В соответствии с этим различают *n*-основания (табл. 4.6) и π-основания.

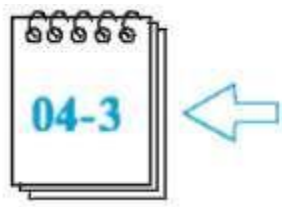
n-Основания могут быть нейтральными веществами или отрицательно заряженными частицами. Как правило, анионы обладают более сильно выраженными основными свойствами, чем нейтральные молекулы. Отсюда амид-ион NH_2^- , алкоксид-ион RO^- , тиолят-ион RS^- ,

Таблица 4.6. Органические n-основания по Брэнстеду

Класс соединений		Название образующихся ониевых соединений	pK_{BH^+}
название	формула		
Амины алифатические	RNH_2	Аммониевые	10–11
Амины ароматические	$ArNH_2$		4–5
Спирты	ROH	Оксониевые	от –2 до –5
Фенолы	$ArOH$		–6
Простые эфиры	ROR	Сульфониевые	от –3 до –6
Тиолы	RSH		–7

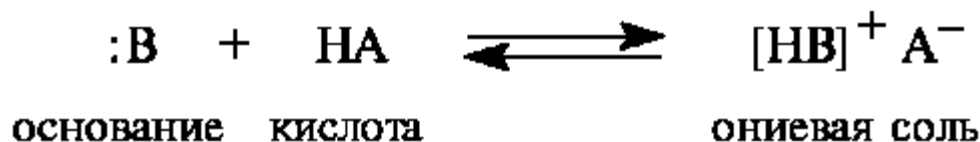
гидроксид-ион HO^- по основности превосходят аммиак NH_3 , спирты ROH , тиолы RSH , воду H_2O соответственно.

В π -основаниях, к которым относятся алкены и арены, центром основности, т. е. местом присоединения протона, являются электроны π -связи. Это очень слабые основания, так как протонируемые пары электронов несвободны.



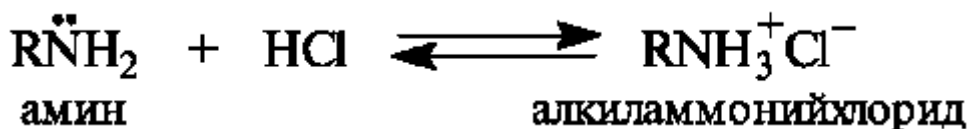
Здесь приведена информация о значениях констант основности pK_{BH^+} .

В результате присоединения протона к нейтральной молекуле n-основания образуются солеобразные *ониевые* соединения.

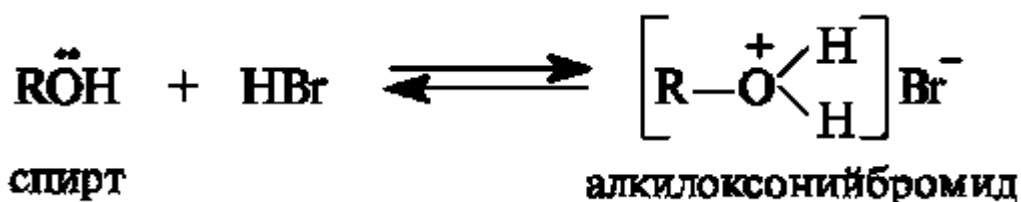


В зависимости от природы гетероатома могут образовываться соли:

- *аммониевые* (центр основности - атом азота)



- *оксониевые* (центр основности - атом кислорода)



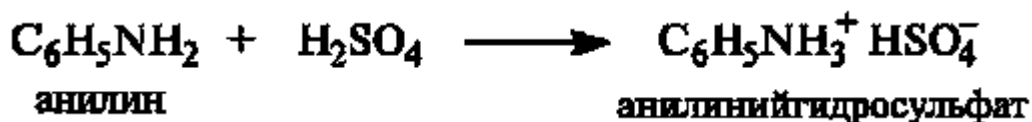
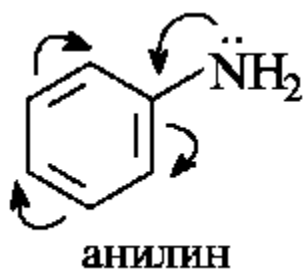
- *сульфониевые* (центр основности - атом серы). Атом серы является очень слабым центром основности, поэтому тиолы практически не проявляют основных свойств. Для качественной

оценки основности органических соединений привлекаются те же факторы, что и для оценки кислотности, с той лишь разницей, что влияние этих факторов на основность противоположно тому влиянию, которое они оказывали на кислотность. Основность соединений с разными гетероатомами зависит от электроотрицательности и поляризуемости элемента в основном центре.

Наибольшей основностью среди органических соединений обладают амины (см. табл. 4.6). При сравнении атомов азота и кислорода можно отметить, что более электроотрицательный кислород прочнее удерживает неподеленную пару электронов и менее склонен присоединять протон, чем азот. Несмотря на еще меньшую электроотрицательность серы, электронная плотность этого атома рассредоточена в большем объеме и поэтому атом серы слабее связывает протон. Таким образом, тиолы - более слабые основания, чем амины и даже чем спирты. Основность рассматриваемых классов соединений с одинаковыми заместителями при гетероатоме увеличивается в ряду:



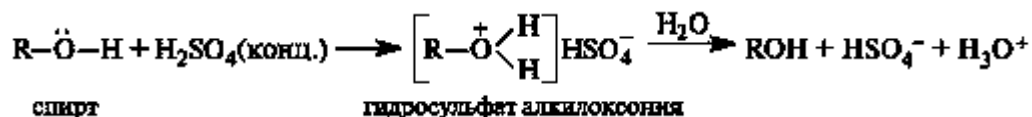
Ароматические амины значительно менее основны, чем алифатические, что связано с делокализацией неподеленной пары электронов азота благодаря р,π-сопряжению с ароматической системой и, следовательно, с меньшей доступностью для атаки протоном. Тем не менее, анилин легко образует соли с минеральными кислотами.



Влияние заместителей в углеводородной части молекулы на основность противоположно рассмотренному выше влиянию их на кислотность. Электронодонорные заместители увеличивают основность, электроноакцепторные - уменьшают.



Спирты и простые эфиры как очень слабые основания могут протонироваться только сильными кислотами. Образующиеся соли легко гидролизуются.



4.3. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода

Как следует из распределения электронной плотности (см. схему 4.1), в молекулах спиртов, тиолов и аминов одновременно сосуществуют заметно выраженные электрофильный и нуклеофильный

центры. Такая особенность электронного строения, в свою очередь, влечет за собой двойственный характер их участия в реакциях нуклеофильного замещения S_N .

В одном случае это будет замещение у sp^3 -гибридизованного атома углерода в составе молекул спирта, тиола или амина, выступающих в роли субстратов и предоставляющих для участия в реакции «свой» электрофильный центр.

В другом случае это будет нуклеофильное замещение у sp^3 -гибридизованного атома углерода в составе реагента, который атакуется молекулами спиртов, тиолов или аминов за счет участия их нуклеофильных центров.

Для прогнозирования результата реакции важное значение имеет качественная оценка нуклеофильности участников процесса.

!Нуклеофильность можно определить как способность к взаимодействию с атомом углерода, несущим частичный или полный положительный заряд, т. е. как сродство к углероду.

Оценочными критериями нуклеофильности служат обобщения:

- нуклеофильность *заряженного* нуклеофила выше, чем соответствующей *нейтральной* молекулы, например:

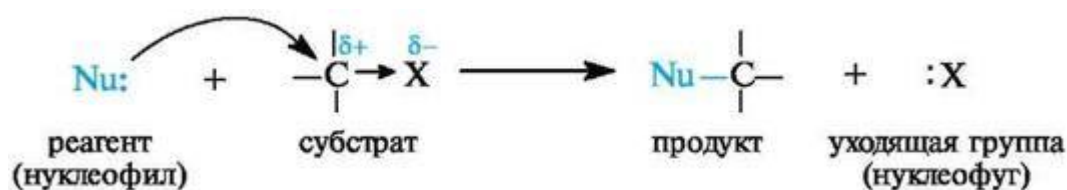


- нуклеофильность уменьшается с увеличением электроотрицательности элемента в пределах одного периода Периодической системы, например, $NH_3 > H_2O > HF$. В первом приближении нуклеофильность изменяется параллельно основности (см. 4.2.2); исключение составляют серосодержащие нуклеофилы.

Таким образом, в ряду нейтральных нуклеофилов наиболее сильными являются амины. Спирты, вода и особенно фенолы обладают гораздо более низкой нуклеофильностью и в качестве нуклеофилов используются обычно в виде соответствующих анионов.

Общее описание механизма реакции. Электрофильный центр предопределяет возможность нуклеофильной атаки (см. схему 4.1).

В ходе этих реакций атакующий реагент (нуклеофил) предоставляет субстрату свою пару электронов, за счет которой образуется связь между атомом углерода субстрата и нуклеофилом. Группа X (нуклеофуг), называемая также *уходящей группой*, отщепляется с парой электронов. По отношению к реагенту это превращение можно рассматривать как *алкилирование* нуклеофила.



В схеме реакции намеренно не обозначены заряды: нуклеофил и нуклеофуг могут быть заряжены отрицательно или быть нейтральными, а субстрат и продукт - либо нейтральными, либо заряженными положительно.

Реакция нуклеофильного замещения может быть обратимой, так как уходящая группа сама может проявлять нуклеофильные свойства.

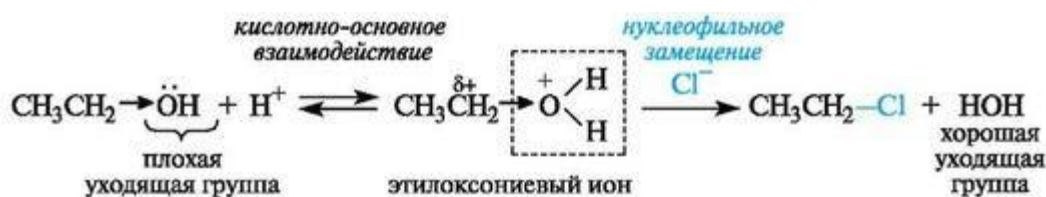
! Для успешного протекания реакции нуклеофильного замещения необходимо, чтобы уходящая группа была более стабильной и проявляла более слабую нуклеофильность по сравнению с атакующим нуклеофилом.

Лучшие уходящие группы - наиболее слабые основания (а соответствующие им сопряженные кислоты - наиболее сильные). К *хорошим уходящим группам* относятся галогенид-ионы.

В отличие от галогенид-ионов сильные основания, например гидроксид-ион HO^- , алкоксид-ион RO^- и амид-ион NH_2^- , являются *плохими уходящими группами*, поэтому их прямое нуклеофильное замещение осуществить не удастся. В таких случаях используют преобразование плохой уходящей группы в хорошую уходящую группу. Для этого обычно в субстрате переводят уходящую группу в *ониевую*, чтобы в дальнейшем она отщепилась в виде нейтральной молекулы.

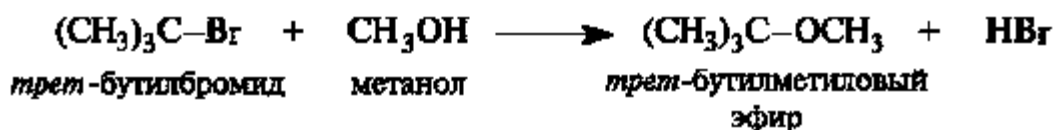
Вместе с тем спирты, амины, тиолы и сульфиды в реакциях нуклеофильного замещения сами могут быть нуклеофильными реагентами в результате либо присутствия в их молекулах нуклеофильного центра, либо образования анионов при разрыве связи гетероатом-водород.

Спирты как субстраты в реакциях нуклеофильного замещения. В спиртах превращение группы OH в оксониевую достигается проведением реакции в условиях кислотного катализа. Уходящей группой в этой реакции является молекула воды, а в качестве субстрата выступает протонированная по кислороду молекула спирта.



Спирты как реагенты в реакциях нуклеофильного замещения.

Спирты могут участвовать в реакциях в роли нуклеофильных реагентов, например, по отношению к наиболее активным третичным галогенопроизводным углеводородов.



Со вторичными и особенно с первичными галогенопроизводными необходимы более сильные нуклеофилы - анионы спиртов (алкок-сиды).



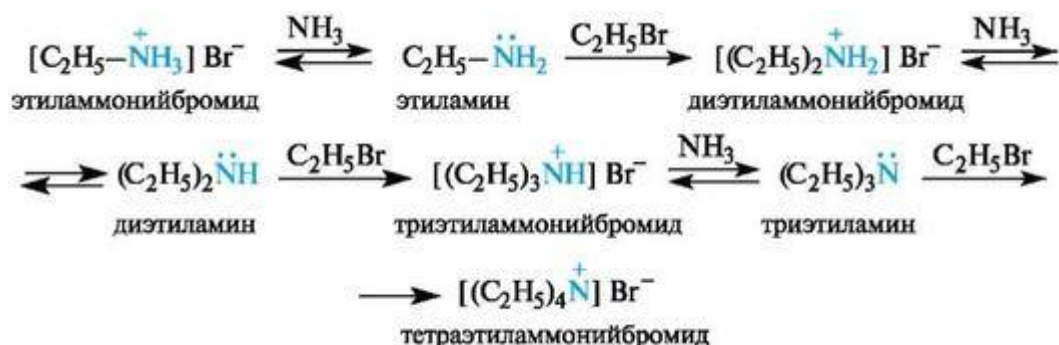
Амины как реагенты в реакциях нуклеофильного замещения. Следует отметить некоторые особенности реакций, в которых нуклеофильным реагентом является аммиак или амины.

Рассмотрим это на примере алкилирования аммиака.

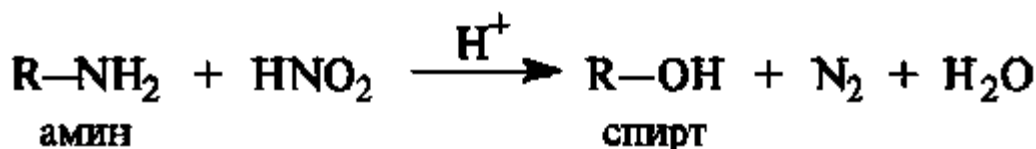
Первоначальным продуктом реакции должна быть замещенная аммониевая соль.



Аммиак проявляет не только нуклеофильные, но и основные свойства, заключающиеся в способности отщеплять протон от образовавшейся аммониевой соли, которая при этом превращается в первичный амин (этиламин). Этот амин в свою очередь также является нуклеофилом (даже более сильным, чем аммиак) и способен подвергаться алкилированию. При этом сначала образуется соль вторичного амина, а затем и сам амин (диэтиламин) и т. д. В итоге реакция галогеноалканов с аммиаком или аминами приводит к сложной смеси первичных, вторичных и третичных аминов и их солей.

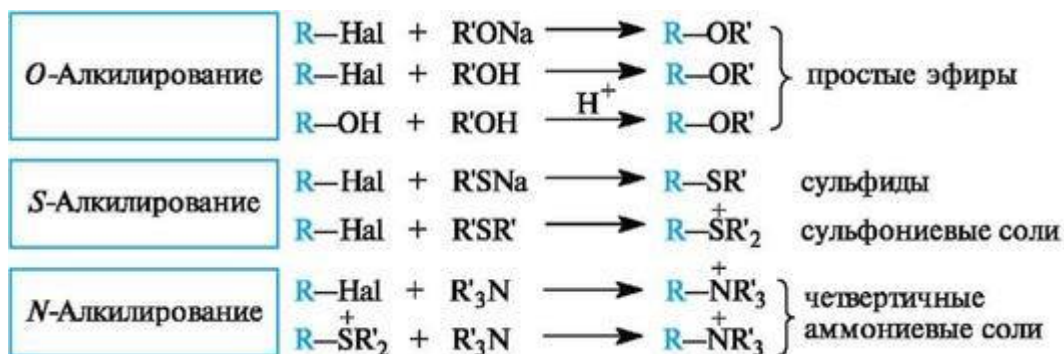


Группы NH_2 , NHR , NR_2 представляют собой чрезвычайно плохие уходящие группы. Их замещение даже после превращения в ониевые ионы осуществить не удастся. Однако нуклеофильное замещение группы NH_2 , например на группу OH , в первичных аминах можно осуществить путем их взаимодействия с азотистой кислотой. Такая реакция называется *дезаминированием*.

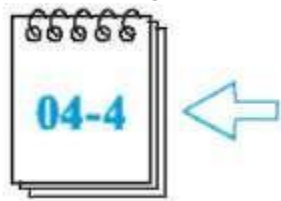


Обзор реакций алкилирования как нуклеофильного замещения представлен на схеме 4.2.

Схема 4.2. Реакции алкилирования с участием спиртов, тиолов и аминов



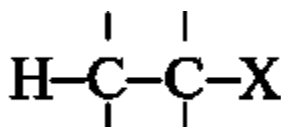
Как видно из схемы 4.2, в большинстве приведенных примеров реакций нуклеофильного замещения в качестве субстратов принимают участие галогенопроизводные углеводородов. В классической органической химии этим соединениям уделяется достаточно большое внимание. В биоорганической химии они по мере необходимости будут использоваться в качестве модельных соединений.



Здесь приведена дополнительная информация о галогенопроизводных углеводородов.

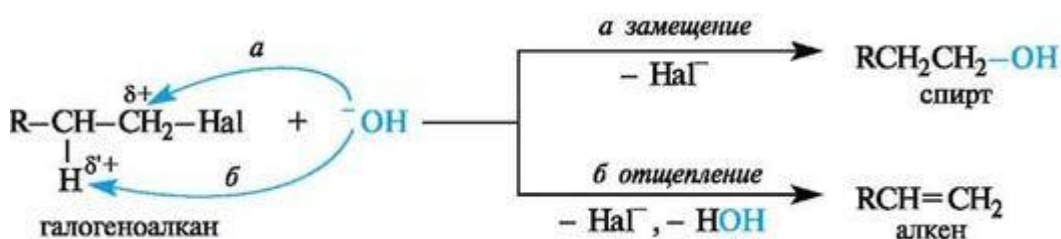
4.4. Реакции отщепления

Слабый СН-кислотный центр в производных углеводородов типа



(где X - галоген, OH, NR₃⁺ и другие электроноакцепторные группы) предопределяет возможность его атаки основанием.

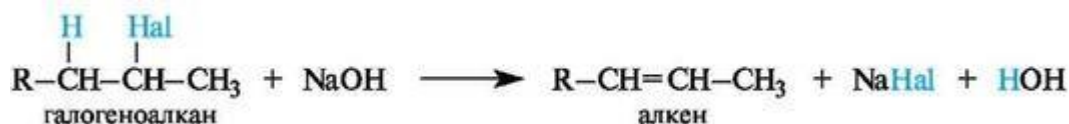
Поскольку каждый нуклеофил в то же время является и основанием, в субстратах, содержащих β-атомы водорода, с реакцией нуклеофильного замещения конкурирует реакция отщепления (элиминирования).



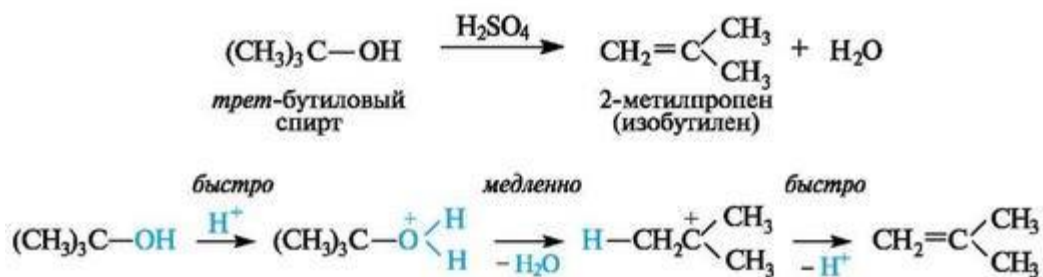
В определенных условиях такая реакция может стать основной и приводить к образованию алкенов. Наиболее часто это происходит при отщеплении галогеноводородов от алкилгалогенидов и воды от спиртов.

! В реакциях отщепления галогеноводорода от алкилгалогенида или воды от спирта наблюдается преимущественное отщепление протона от атома углерода, содержащего минимальное число атомов водорода, т. е. от наименее гидрогенизированного атома углерода (правило Зайцева).

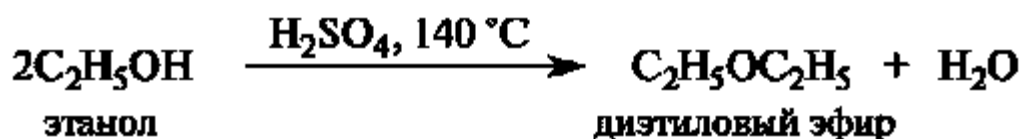
Так, *дегидрогалогенирование* алкилгалогенидов протекает под действием сильных оснований - концентрированного раствора гидрок-сида щелочного металла в спирте (спиртовая щелочь) или алкоксида (алкоголята) щелочного металла.



Дегидратация спиртов осуществляется при их нагревании в сильноокислой среде, например в присутствии концентрированной серной или фосфорной кислоты.

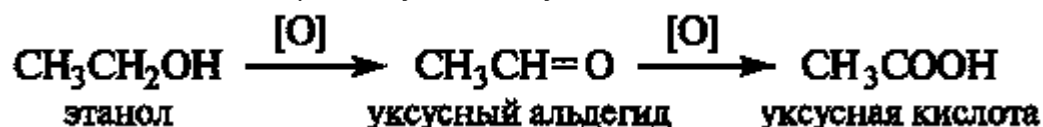


Легче всего элиминирование проходит от третичных алкилгалогенидов и спиртов. В случае вторичных и особенно первичных производных реакция протекает в значительно более жестких условиях. Первичные спирты при этом легче подвергаются конкурентной межмолекулярной реакции с образованием простых эфиров.



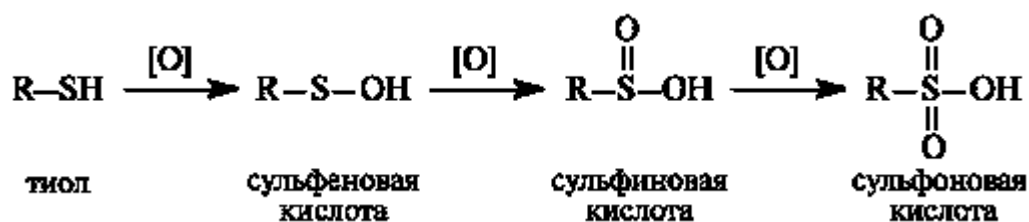
4.5. Окисление

Спирты (первичные и вторичные) по сравнению с углеводородами окисляются в значительно более мягких условиях. Альдегид, образующийся при этом из первичного спирта, легко окисляется далее в карбоновую кислоту.

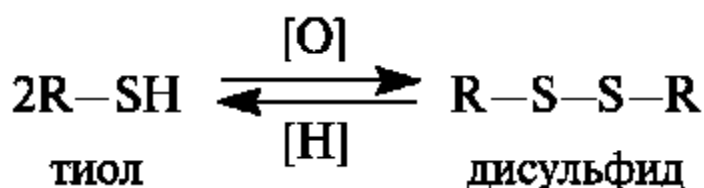


Особым случаем окисления является *дегидрирование*, когда субстрат теряет два атома водорода, что эквивалентно потере двух протонов и двух электронов (2H^+ и 2e^-) или протона и гидрид-иона (H^+ и H^-).

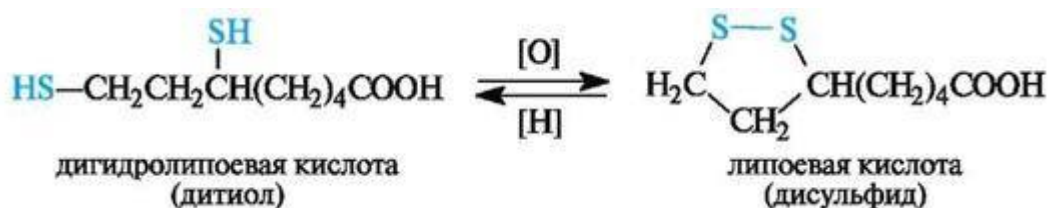
Тиолы при окислении образуют ряд продуктов последовательного окисления - *сульфеновые*, *сульфиновые* и *сульфоновые* кислоты. В этом состоит их отличие от спиртов, у которых окислению подвергается атом углерода.



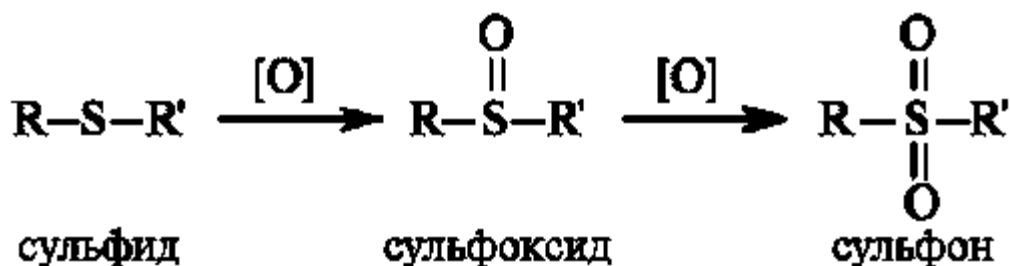
Использование мягких окислителей (пероксид водорода, кислород воздуха) приводит к образованию *дисульфидов*. Реакция окисления тиолов и обратный ей процесс восстановления имеют важное значение в биологических системах.



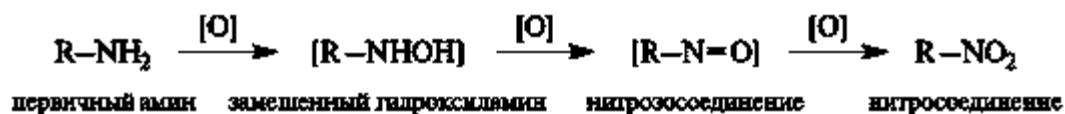
Примером дисульфида, участвующего в биохимическом окислении, может служить **липоевая кислота**, имеющая в составе пятичленное кольцо с дисульфидной группировкой. Восстановленная форма - **дигидролипоевая кислота** - представляет собой дитиол.



Сульфиды, как и тиолы, окисляются достаточно легко. Первичными продуктами окисления являются **сульфоксиды**, которые далее могут быть окислены в **сульфоны**.



Амины легко окисляются; конечными продуктами при окислении первичных аминов RNH_2 являются нитросоединения RNO_2 . На промежуточных стадиях образуются замещенный гидроксилламин RNHOH и нитрозосоединение RN=O .



Глава 5. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

5.1. Общая характеристика

Родственные классы альдегидов и кетонов содержат функциональную карбонильную группу и относятся к **карбонильным соединениям**. Для них также используется общее название **оксосоединения**, так как группа $=\text{O}$ называется оксогруппой.

Альдегидами называют соединения, в которых карбонильная группа связана с органическим радикалом и атомом водорода; кетонами - карбонильные соединения с двумя органическими радикалами.

АЛЬДЕГИДЫ



КЕТОНЫ



Группу $-\text{CH}=\text{O}$, входящую в состав альдегидов, называют **альдегидной**, соответственно группу в кетонах - **кетонной**, или **кетогруппой**.

В зависимости от природы органических радикалов альдегиды и кетоны могут принадлежать к **алифатическому** или **ароматическому** ряду; кетоны бывают **смешанными** (табл. 5.1).



В отличие от спиртов в молекулах альдегидов и кетонов отсутствуют связанные с атомами кислорода подвижные атомы водорода. В связи с этим альдегиды и кетоны не ассоциированы за счет образования водородных связей, но склонны к образованию водородных связей с молекулами воды и поэтому хорошо в ней растворяются (особенно первые члены гомологического ряда).



Таблица 5.1. Альдегиды и кетоны

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Альдегиды			
Метаналь (муравьиный альдегид, формальдегид)	$\text{HCH}=\text{O}$	-118	-19
Этаналь (уксусный альдегид, ацетальдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{O}$	-123	20
Пропаналь (пропионовый альдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$	-81	49
Бутаналь (масляный альдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$	-99	76
Пропеналь (акролеин)	$\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{O}$	-87	53
Бутен-2-аль (кетоновый альдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{O}$	-77	104
Бензальдегид	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{O}$	-26	179
Кетоны			
Пропанон (ацетон)	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	-95	56
Бутанон (метилэтилкетон)	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	-86	80
Ацетофенон (метилфенилкетон)	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	20	202

5.2. Реакционные центры альдегидов и кетонов

sp^2 -Гибридизованный атом углерода карбонильной группы образует три σ -связи, лежащие в одной плоскости, и π -связь с атомом кислорода за счет негибридизованной p -орбитали. Вследствие различия в электроотрицательности атомов углерода и кислорода π -связь между ними сильно поляризована (рис. 5.1). В результате на атоме углерода карбонильной группы возникает частичный положительный заряд δ^+ , а на атоме кислорода - частичный отрицательный заряд δ^- . Поскольку атом углерода электронодефицитен, он представляет собой центр для нуклеофильной атаки.

Распределение электронной плотности в молекулах альдегидов и кетонов с учетом передачи электронного влияния электроно-

дефицитного атома углерода карбонильной группы по σ -связям представлено на схеме 5.1.

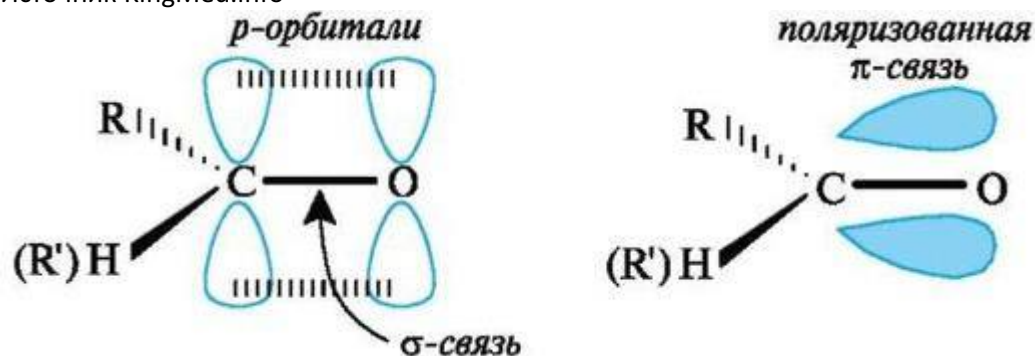
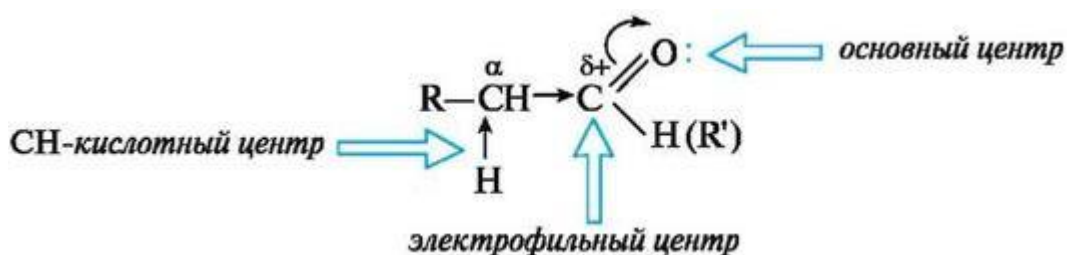


Рис. 5.1. Электронное строение карбонильной группы

Схема 5.1. Реакционные центры в молекуле альдегидов и кетонов



В молекулах альдегидов и кетонов присутствует несколько реакционных центров:

- электрофильный центр - атом углерода карбонильной группы - предопределяет возможность нуклеофильной атаки;
- основной центр - атом кислорода - обуславливает возможность атаки протоном;
- CH-кислотный центр, атом водорода которого обладает слабой протонной подвижностью и может, в частности, подвергаться атаке сильным основанием.

В целом альдегиды и кетоны обладают высокой реакционной способностью.

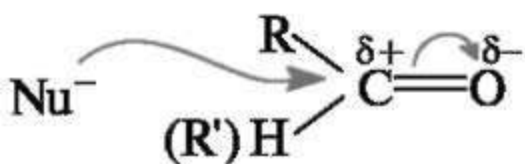
5.3. Нуклеофильное присоединение

Для альдегидов и кетонов наиболее характерны реакции нуклеофильного присоединения A_N .

Общее описание механизма нуклеофильного присоединения A_N .

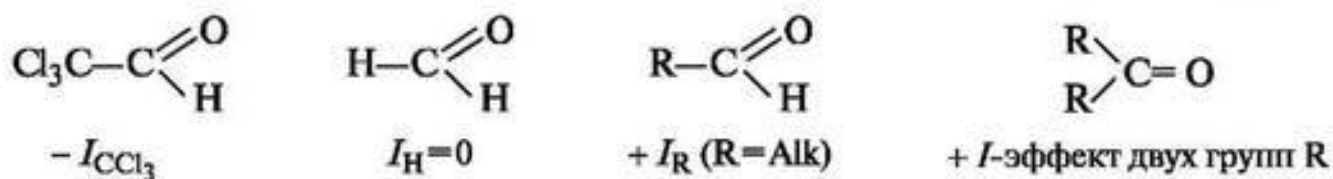
Легкость нуклеофильной атаки по атому углерода карбонильной группы альдегида или кетона зависит от величины частичного

положительного заряда на атоме углерода, его пространственной доступности и кислотно-основных свойств среды.



С учетом электронных эффектов групп, связанных с карбонильным атомом углерода, величина частичного положительного заряда $\delta+$ на нем в альдегидах и кетонах убывает в следующем ряду:

Уменьшение δ^+ на карбонильном атоме углерода

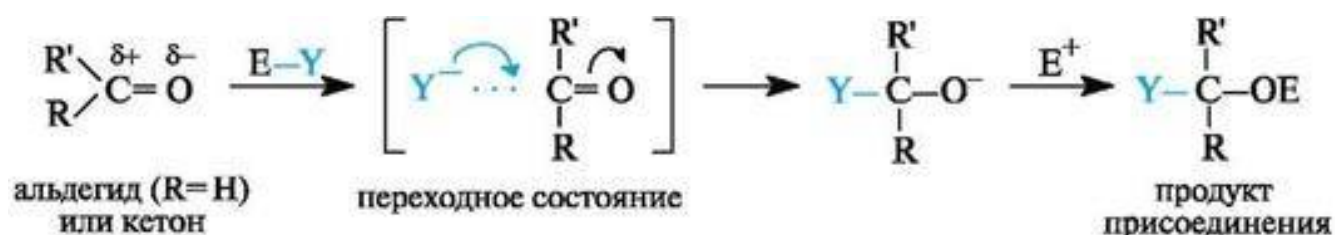


Пространственная доступность карбонильного атома углерода уменьшается при замене водорода более объемистыми органическими радикалами, поэтому альдегиды более реакционноспособны, чем кетоны.

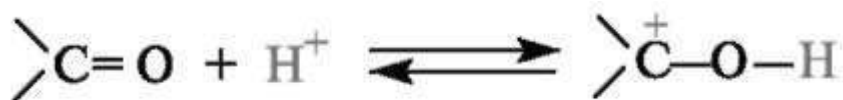
Увеличение пространственной затрудненности для нуклеофильной атаки



Общая схема реакций нуклеофильного присоединения A_n к карбонильной группе включает нуклеофильную атаку по карбонильному атому углерода, за которой следует присоединение электрофила к атому кислорода.



В кислой среде активность карбонильной группы, как правило, увеличивается, поскольку вследствие протонирования атома кислорода на атоме углерода возникает положительный заряд. Кислотный катализ используют обычно тогда, когда атакующий нуклеофил обладает низкой активностью.

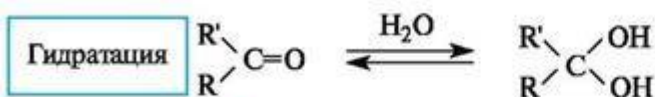
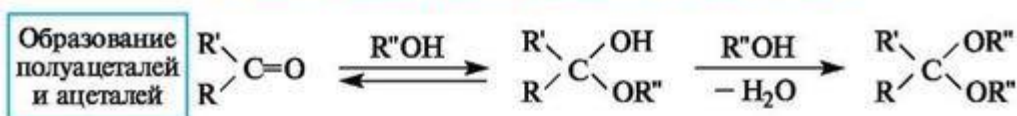


По приведенному выше механизму осуществляется ряд важных реакций альдегидов и кетонов.

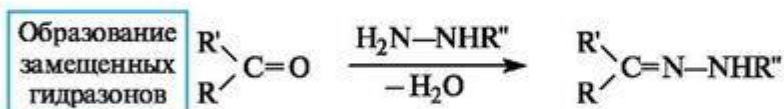
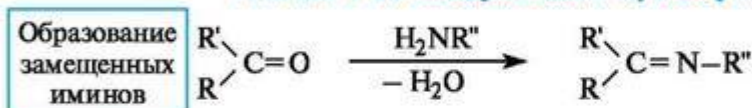
Многие свойственные альдегидам и кетонам реакции протекают в условиях организма, эти реакции представлены в последующих разделах учебника. В настоящей главе будут рассмотрены наиболее важные реакции альдегидов и кетонов, которые в обзорном виде приведены на схеме 5.2.

Схема 5.2. Реакции альдегидов и кетонов

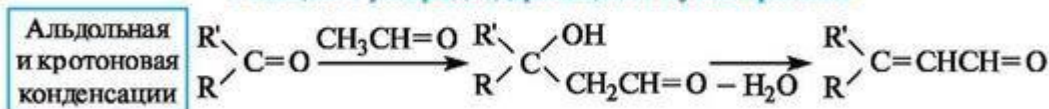
Реакции с кислородсодержащими нуклеофилами



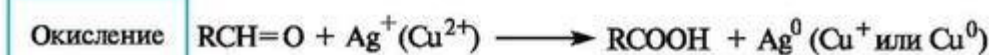
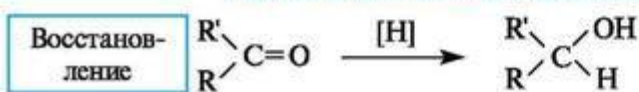
Реакции с азотсодержащими нуклеофилами



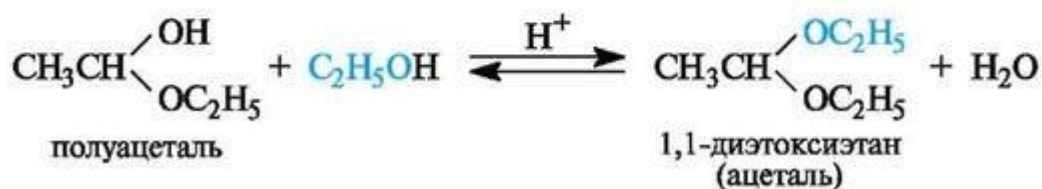
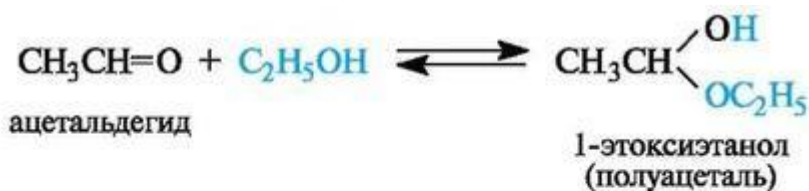
Реакции с углеродсодержащими нуклеофилами



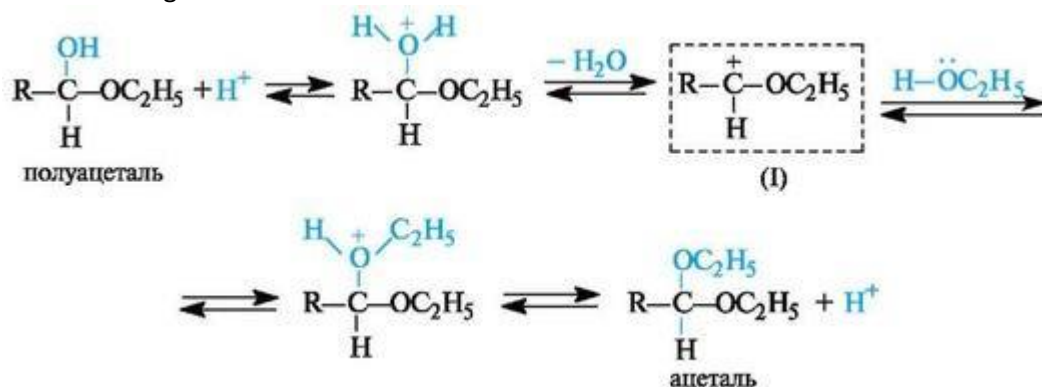
Окислительно-восстановительные реакции



Присоединение спиртов. Спирты при взаимодействии с альдегидами легко образуют *полуацетали*. Полуацетали обычно не выделяют из-за их неустойчивости. При избытке спирта в кислой среде полу-ацетали превращаются в *ацетали*.



Применение кислотного катализатора при превращении полуацетали в ацеталь становится понятным из приведенного ниже механизма реакции. Центральное место в нем занимает образование карбо-катиона (I), стабилизированного за счет участия неподеленной пары электронов соседнего атома кислорода (+M-эффект группы C₂H₅O).

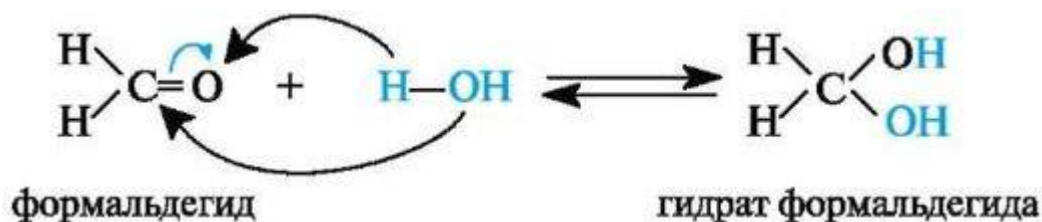


Реакции образования полуацеталей и ацеталей обратимы, поэтому ацетали и полуацетали легко гидролизуются избытком воды в кислой среде. В щелочной среде полуацетали устойчивы, так как алкоксид-ион является более трудно уходящей группой, чем гидроксид-ион.

Образование ацеталей часто используется как временная защита альдегидной группы.

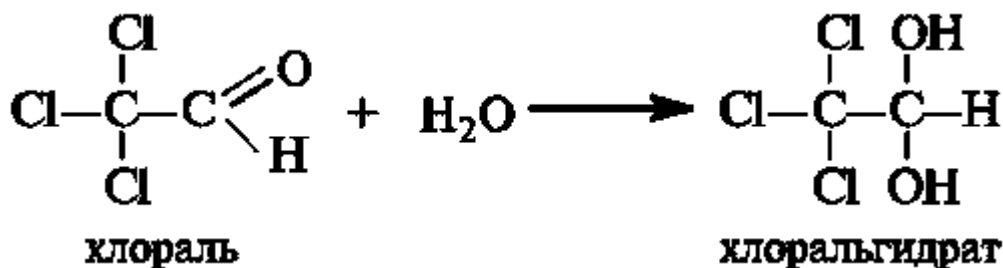
Присоединение воды. Присоединение воды к карбонильной группе - *гидратация* - обратимая реакция. Степень гидратации альдегида или кетона в водном растворе зависит от строения субстрата.

Продукт гидратации, как правило, в свободном виде выделить с помощью перегонки не удастся, так как он разлагается на исходные компоненты. Формальдегид в водном растворе гидратирован более чем на 99,9%, ацетальдегид - приблизительно наполовину, ацетон практически не гидратирован.



Формальдегид (муравьиный альдегид) обладает способностью свертывать белки. Его 40% водный раствор, называемый *формалином*, применяется в медицине как дезинфицирующее средство и консервант анатомических препаратов.

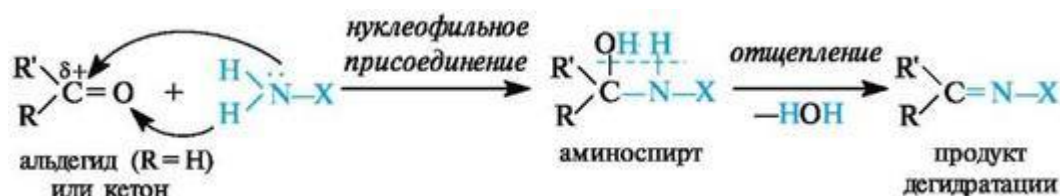
Трихлороуксусный альдегид (хлораль) гидратирован полностью. Электроноакцепторная трихлорометильная группа настолько стабилизирует хлоральгидрат, что это кристаллическое вещество отщепляет воду только при перегонке в присутствии дегидратирующих веществ - серной кислоты и др.



В основе фармакологического эффекта хлоральгидрата $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ лежит специфическое действие на организм альдегидной группы, обуславливающее дезинфицирующие свойства.

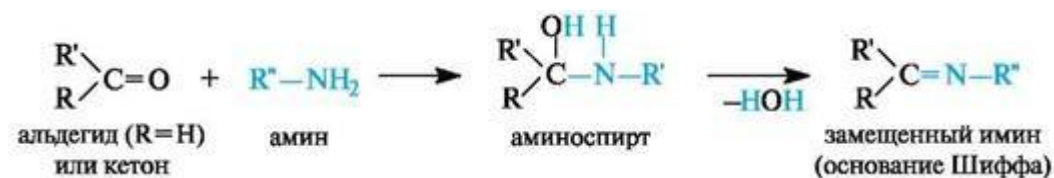
Атомы галогена усиливают ее действие, а гидратация карбонильной группы снижает токсичность вещества в целом.

Присоединение аминов и их производных. Амины и другие азотсодержащие соединения общей формулы NH_2X ($\text{X} = \text{R}, \text{NHR}$) реагируют с альдегидами и кетонами в две стадии. Сначала образуются продукты нуклеофильного присоединения, которые затем вследствие неустойчивости отщепляют воду. В связи с этим данный процесс в целом классифицируют как реакцию *присоединения-отщепления*.

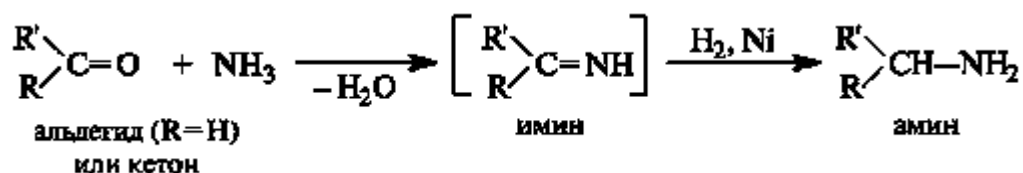


В случае первичных аминов получаются замещенные *имины* (их называют также *основаниями Шиффа*).

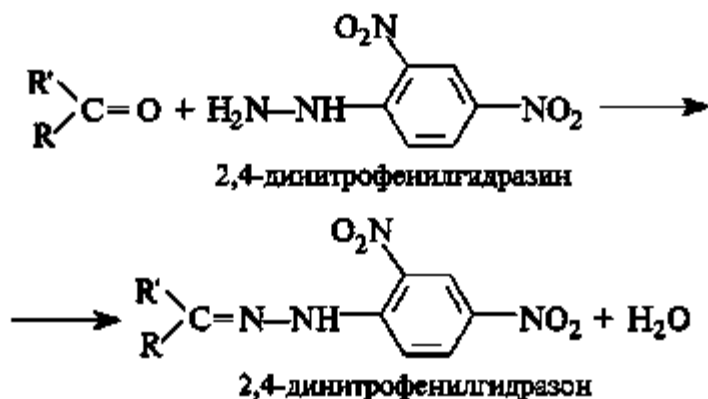
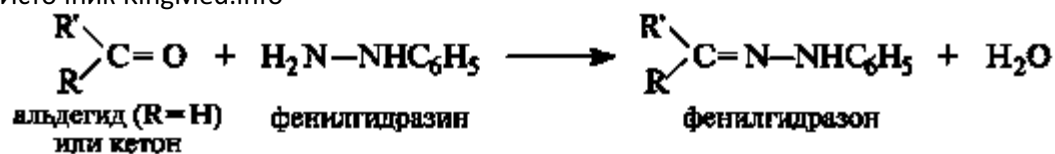
Имины - промежуточные продукты многих ферментативных процессов. Получение иминов проходит через стадию образования аминспиртов, которые бывают относительно устойчивы, например, при взаимодействии формальдегида с α -аминокислотами (см. 12.1.4).



Имины являются промежуточными продуктами получения аминов из альдегидов и кетонов путем *восстановительного аминирования*. Этот общий способ заключается в восстановлении смеси карбонильного соединения с аммиаком (или амином). Процесс протекает по схеме присоединения-отщепления с образованием имина, который затем восстанавливается в амин.



При взаимодействии альдегидов и кетонов с производными гидразина получают *гидразоны*. Эту реакцию можно использовать для выделения альдегидов и кетонов из смесей и их хроматографической идентификации.

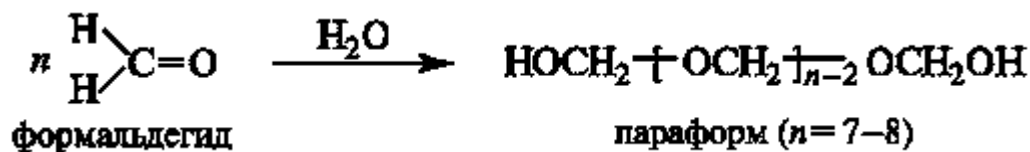


Основания Шиффа и другие подобные соединения легко гидро-лизуются водными растворами минеральных кислот с образованием исходных продуктов.

В большинстве случаев для реакций альдегидов и кетонов с азотистыми основаниями необходим кислотный катализ, ускоряющий дегидратацию продукта присоединения. Однако если слишком повысить кислотность среды, то реакция замедлится в результате превращения азотистого основания в нереакционноспособную сопряженную кислоту XNH_3^+ .

Реакции полимеризации. Эти реакции свойственны в основном альдегидам. При нагревании с минеральными кислотами полимеры альдегидов распадаются на исходные продукты.

Образование полимеров можно рассматривать как результат нуклеофильной атаки атомом кислорода одной молекулы альдегида карбонильного атома углерода другой молекулы. Так, при стоянии формалина выпадает в виде белого осадка полимер формальдегида - параформ.



5.4. Реакции конденсации

Наличие СН-кислотного центра в молекуле альдегида или кетона приводит к тому, что α-атомы водорода этих карбонильных соединений обладают некоторой протонной подвижностью. Под действием оснований такие протоны могут отщепляться с образованием соответствующих карбанионов. Карбанионы играют роль нуклеофи-лов по отношению к карбонильному субстрату. Это обуславливает возможность осуществления реакций, в которых одна молекула в качестве нуклеофила присоединяется к карбонильной группе другой молекулы нейтрального карбонильного соединения. Такие процессы относятся к реакциям конденсации.

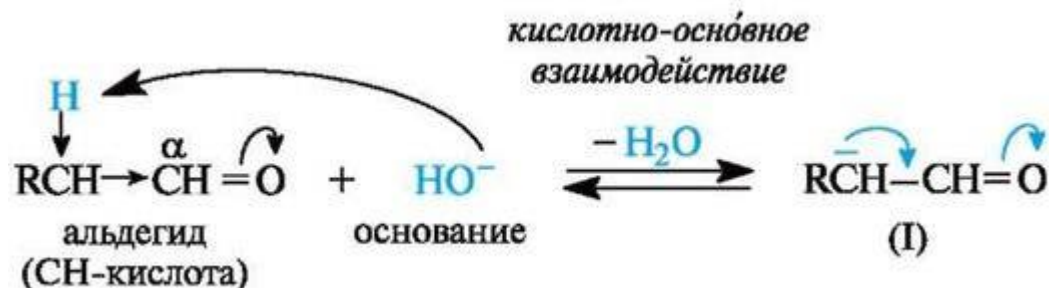
Конденсацией называют реакцию, приводящую к возникновению новой углерод-углеродной связи, причем из двух или нескольких относительно простых молекул образуется новая, более сложная молекула.

Так, в щелочной среде из двух молекул ацетальдегида образуется гидроксиальдегид с удвоенным числом атомов углерода.

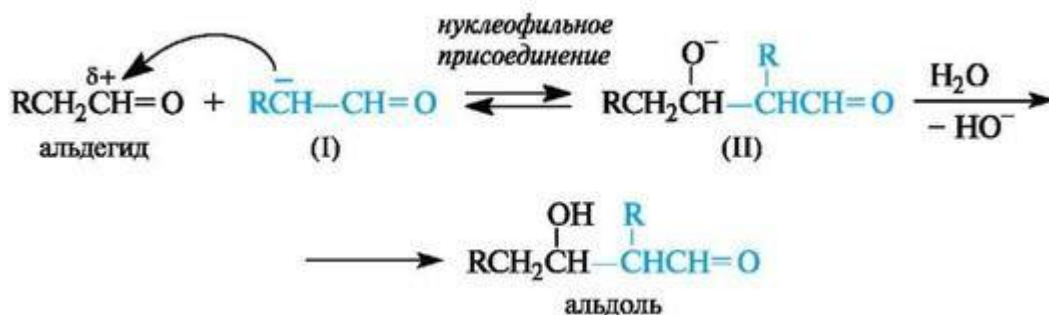


Продукт реакции, содержащий гидроксильную и альдегидную группы, называется *альдолом* (от слов альдегид и алкоголь), а сама реакция получила название *альдольной конденсации*, или альдольного присоединения.

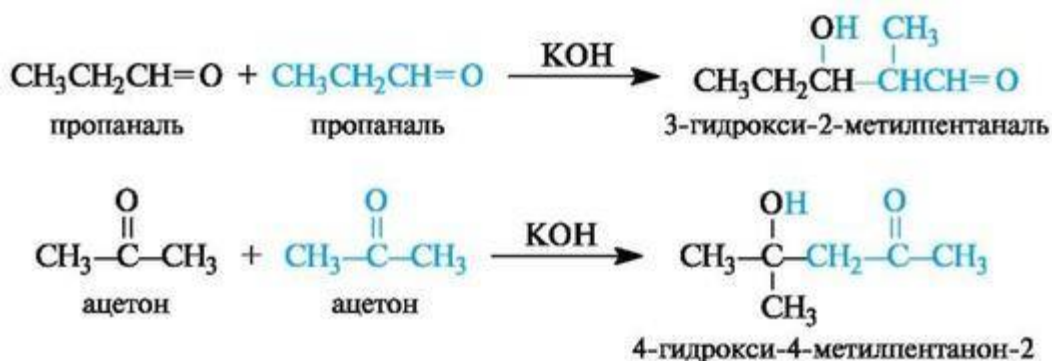
Механизм альдольной конденсации. При действии основания в карбонильном соединении отщепляется протон из α-положения и образуется карбанион (I), в котором отрицательный заряд делокализован при участии карбонильной группы.



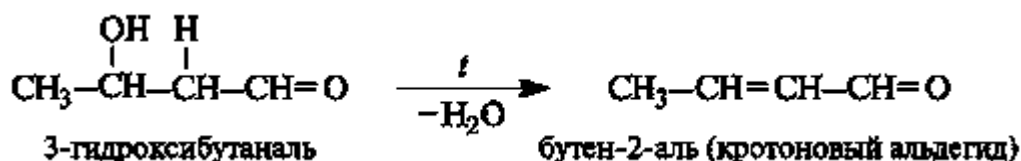
Анион (I) представляет собой сильный нуклеофил (на следующей стадии механизма он показан цветом), который присоединяется ко второй (неионизированной) молекуле карбонильного соединения. В результате такого взаимодействия возникает новая связь C-C и образуется промежуточный алкоксид-ион (II). В водной среде этот анион стабилизируется, отщепляя протон от молекулы воды, и превращается в конечный продукт - альдол.



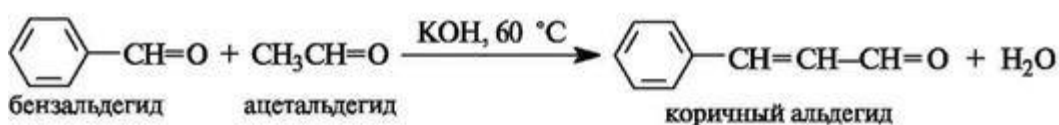
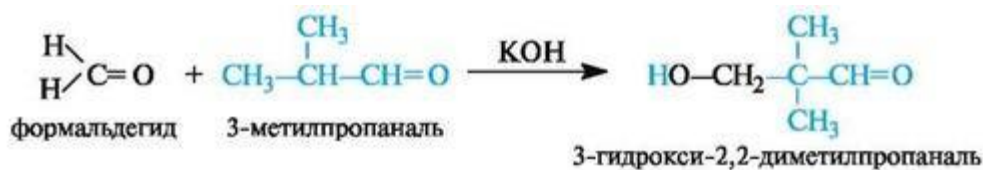
Реакция альдольного присоединения показана на примере про-паналь (цветом выделена молекула, присоединяющаяся к группе C=O другой молекулы); аналогичная реакция приведена на примере ацетона.



Продукт конденсации - альдоль - способен к отщеплению воды с образованием α,β -ненасыщенного карбонильного соединения. Обычно это происходит при повышенной температуре. В этом случае реакция в целом называется *кетоновой конденсацией*.



Реакции конденсации могут протекать и в смешанном варианте, с использованием разных карбонильных соединений, причем одно из них может и не содержать СН-кислотного центра, как, например, формальдегид и бензальдегид в следующих реакциях:

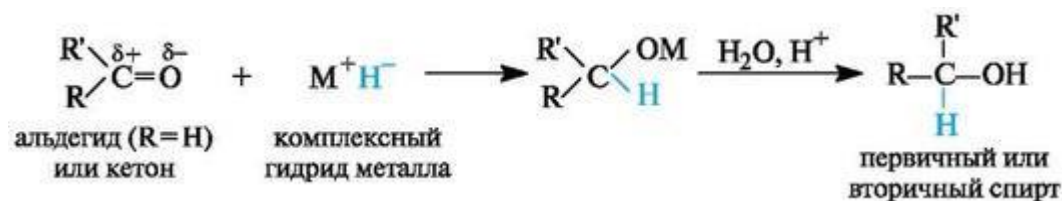


Альдольная конденсация - обратимая реакция; обратный процесс называется *альдольным расщеплением* (или ретроальдольной реакцией). Обе реакции происходят во многих биохимических процессах.

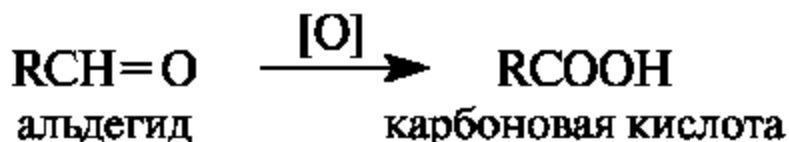
5.5. Восстановление и окисление

Восстановление альдегидов и кетонов осуществляют с помощью комплексных гидридов металлов LiAlH_4 , NaBH_4 . Реакция включает нуклеофильную атаку карбонильного атома углерода гидрид-ионом.

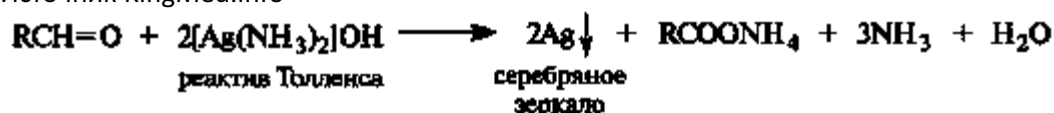
При последующем гидролизе образовавшегося алкоголята получается первичный или вторичный спирт.



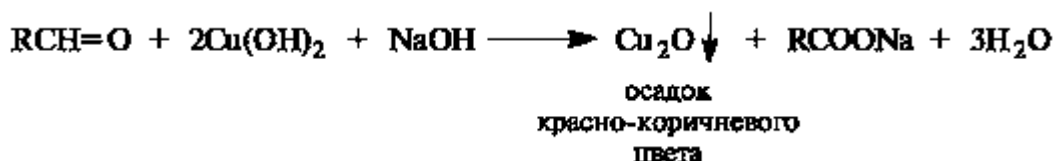
Окисление альдегидов в карбоновые кислоты осуществляется под действием большинства окислителей, включая кислород воздуха. Кетоны в мягких условиях не окисляются.



Оксид серебра в виде аммиачного комплекса $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$ (реактив Толленса) окисляет альдегиды в карбоновые кислоты, при этом выделяется металлическое серебро. Отсюда происходит название - реакция «серебряного зеркала».



Так же легко альдегиды окисляются гидроксидом меди(II) в щелочной среде.



Обе эти реакции часто используют как качественные для обнаружения альдегидной группы, хотя они неспецифичны по отношению к альдегидам: окислению указанными реагентами подвергаются, например, многоатомные фенолы, аминфенолы, ароматические амины, гидроксикетоны и другие легкоокисляющиеся соединения.

Глава 6. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

6.1. Карбоновые кислоты

6.1.1. Общая характеристика

Карбоновыми кислотами называют соединения, функциональной группой в которых является карбоксильная группа -COOH.

В зависимости от природы органического радикала карбоновые кислоты могут быть *алифатическими* (насыщенными или ненасыщенными) RCOOH и *ароматическими* ArCOOH (табл. 6.1). По числу карбоксильных групп они подразделяются на монокарбоновые, дикарбоновые и трикарбоновые. В настоящей главе рассматриваются только монокарбоновые кислоты.

АЛИФАТИЧЕСКИЕ

насыщенные



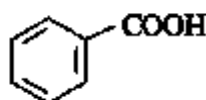
уксусная кислота

ненасыщенные



акриловая кислота

АРОМАТИЧЕСКИЕ



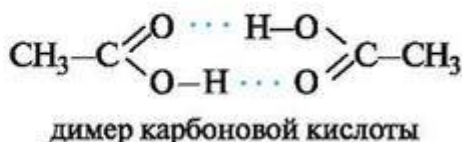
бензойная кислота

Систематическая номенклатура кислот рассмотрена выше (см. 1.2.1). Для многих кислот используются их тривиальные названия (см. табл. 6.1), которые часто предпочтительнее систематических.

Карбоновые кислоты благодаря карбоксильной группе полярны и могут участвовать в образовании межмолекулярных водородных связей (см. 2.2.3). Такими связями с молекулами воды объясняется неограниченная растворимость низших кислот (C₁-C₄). В молекулах карбоновых кислот можно выделить гидрофильную часть (карбоксильную группу COOH) и гидрофобную часть (органический радикал R). По мере возрастания доли гидрофобной части снижается растворимость в воде. Высшие карбоновые кислоты алифатического ряда (начиная с C₁₀) в воде практически нерастворимы. Для карбоновых кислот характерна межмолекулярная ассоциация. Так, жидкие карбоновые кислоты, например уксусная кислота, существуют в виде димеров. В водных растворах димеры распадаются на мономеры.

Таблица 6.1. Монокарбоновые кислоты

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Алифатические насыщенные			
Метановая (муравьиная)	HCOOH	8	101
Этановая (уксусная)	CH_3COOH	17	118
Пропановая (пропионовая)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	-21	141
Бутановая (масляная)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	-5	164
Пентановая (валериановая)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	-34	185
3-Метилбутановая (изовалериановая)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COOH}$	-29	177
Гексановая	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	-3	205
Фенилуксусная	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$	77	269
Алифатические ненасыщенные			
Пропеновая (акриловая)	$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$	12	141
<i>транс</i> -Бутен-2-овая (кротоновая)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{COOH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{H} \end{array}$	71	185
<i>транс</i> -3-Фенилпропеновая (коричная)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{COOH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \quad \text{H} \end{array}$	135	300
Ароматические			
Бензойная	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$	122	249

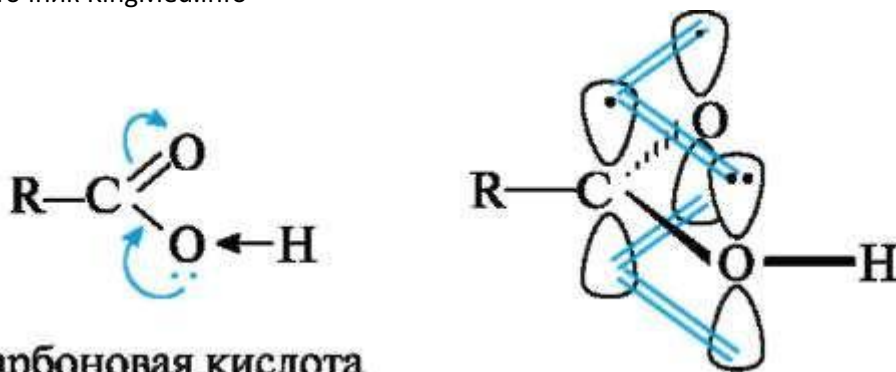


Увеличение способности к ассоциации при переходе от альдегидов к спиртам и далее кислотам отражается на изменении температур кипения соединений этих классов с близкой молекулярной массой.

	Альдегид	Спирт	Кислота
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_3COOH
Молекулярная масса	58	60	60
Т. кип., °С	49	97	118

6.1.2. Реакционные центры в карбоновых кислотах

Химические свойства карбоновых кислот обусловлены прежде всего карбоксильной группой, которая в отличие от изученных ранее функциональных групп (спиртовой, карбонильной) имеет более сложное строение. Внутри самой группы имеется p, π -сопряжение в результате взаимодействия p -орбитали атома кислорода группы OH с π -связью группы $\text{C}=\text{O}$ (см. также 2.3.1).

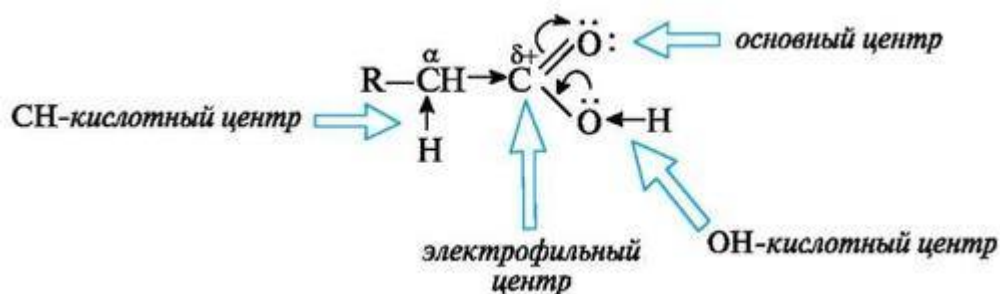


карбоновая кислота

Карбонильная группа по отношению к группе OH выступает в роли электроноакцептора, а гидроксильная группа за счет +М-эффекта - в роли электронодонора, подающего электронную плотность на карбонильную группу. Особенности электронного строения карбоновых кислот обуславливают существование нескольких реакционных центров (схема 6.1):

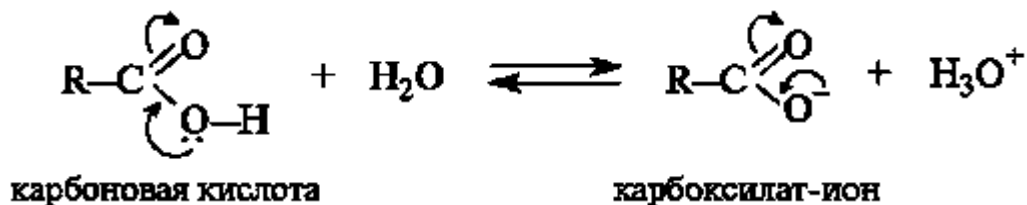
- OH-кислотный центр, обусловленный сильной поляризацией связи O-H;
- электрофильный центр - атом углерода карбоксильной группы;
- п-основный центр - атом кислорода карбонильной группы с не-поделенной парой электронов;
- слабый CH-кислотный центр, проявляющийся только в производных кислот, так как в самих кислотах имеется несравненно более сильный OH-кислотный центр.

Схема 6.1. Реакционные центры в молекуле карбоновых кислот



6.1.3. Кислотные свойства

Кислотные свойства карбоновых кислот проявляются в их способности отщеплять протон. Повышенная подвижность водорода обусловлена полярностью связи O-H за счет p, π -сопряжения (см. схему 6.1). Сила карбоновых кислот зависит от стабильности карбоксилат-иона RCOO^- , образующегося в результате отрыва протона. В свою очередь, стабильность аниона определяется прежде всего степенью делокализации в нем отрицательного заряда: чем лучше делокализован заряд в анионе, тем он стабильнее (см. 4.2.1). В карбоксилат-ионе заряд делокализуется по p, π -сопряженной системе с участием двух атомов кислорода и распределен поровну между ними (см. 2.3.1).

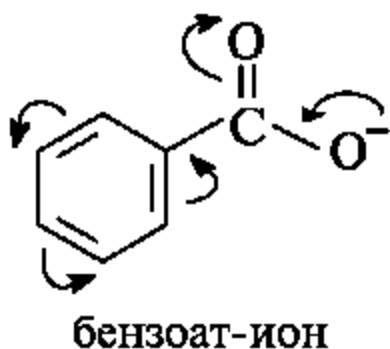


Для карбоновых кислот значения pK_a лежат в интервале 4,2-4,9. Эти кислоты обладают существенно более высокой кислотностью, чем спирты (pK_a 16-18), фенолы ($pK_a \sim 10$) и тиолы (pK_a 11-12) (см. табл. 4.5).

Длина и разветвленность насыщенного алкильного радикала не оказывает существенного влияния на кислотные свойства карбоновых кислот. В целом алифатические монокарбоновые кислоты обладают практически одинаковой кислотностью (pK_a 4,8-5,0), за исключением муравьиной кислоты, у которой кислотность на порядок выше.

Объяснить более высокую кислотность муравьиной кислоты можно с привлечением еще одного фактора, влияющего на стабильность аниона, а именно *сольватации*. В водной среде заряд в небольшом по размеру формиат-ионе $HCOO^-$ лучше делокализован с участием полярных молекул растворителя, чем в более крупных карбоксилат-ионах.

Надо отметить, что ароматические кислоты незначительно превышают алифатические по кислотности (pK_a бензойной кислоты 4,2). В делокализации заряда в бензоат-ионе бензольное кольцо выступает как слабый электроноакцептор, не принимая участия в сопряжении с электронами, обуславливающими отрицательный заряд.



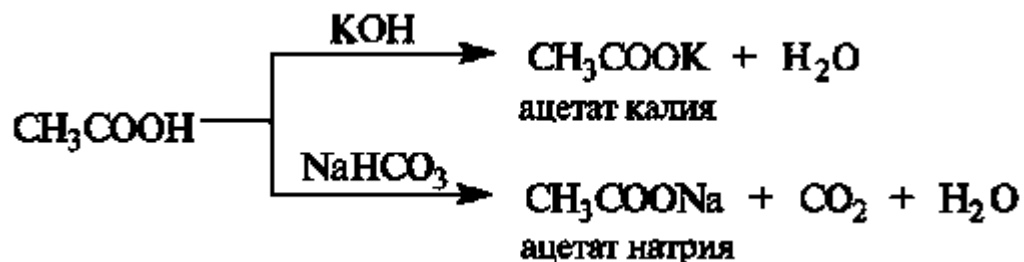
На кислотность карбоновых кислот значительно влияют заместители, введенные в углеводородный радикал. Независимо от механизма

передачи электронного влияния заместителя в радикале (индуктивного или мезомерного), электроноакцепторные заместители способствуют делокализации отрицательного заряда, стабилизируют анионы и тем самым увеличивают кислотность. Электронодонорные заместители, напротив, ее понижают.



В водных растворах карбоновые кислоты слабо диссоциированы.

Кислотные свойства проявляются при взаимодействии карбоновых кислот со щелочами, карбонатами и гидрокарбонатами. Образующиеся при этом соли в заметной степени гидролизуются, поэтому их растворы имеют щелочную реакцию.



6.1.4. Нуклеофильное замещение

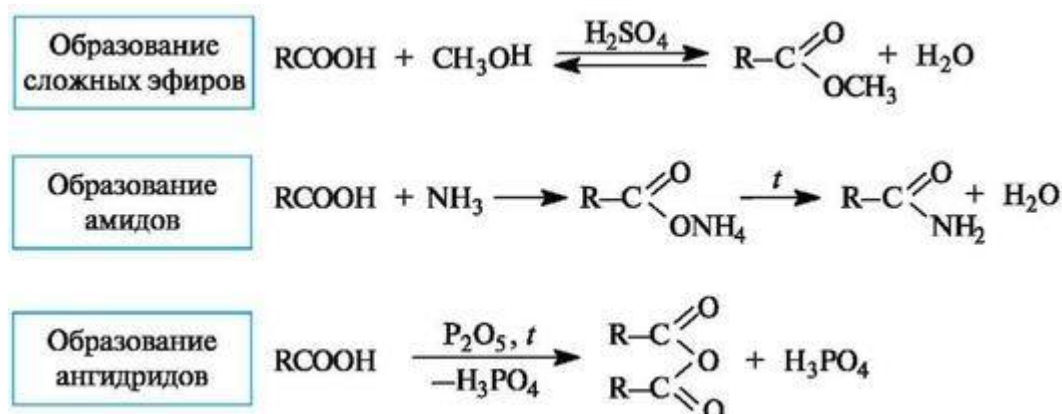
Нуклеофильное замещение у sp^2 -гибридизованного атома углерода карбоксильной группы представляет наиболее важную группу реакций карбоновых кислот.

Атом углерода карбоксильной группы несет частичный положительный заряд, т. е. является электрофильным центром (см. схему 6.1). Он может быть атакован нуклеофильными реагентами, в результате чего происходит замещение группы OH на другую нуклеофильную частицу.

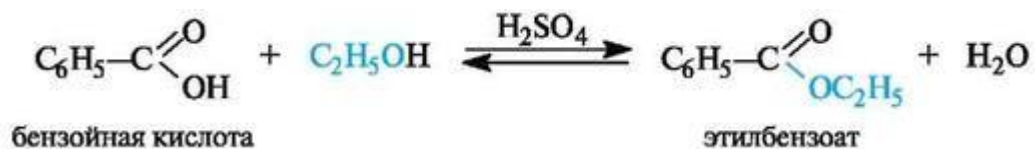
Гидроксид-ион является плохой уходящей группой, поэтому реакции нуклеофильного замещения в карбоксильной группе проводятся в присутствии кислотных катализаторов, особенно когда используются слабые нуклеофильные реагенты, такие, как спирты.

Наиболее важные реакции монокарбоновых кислот приведены на схеме 6.2.

Схема 6.2. Некоторые реакции нуклеофильного замещения в карбоновых кислотах



Образование сложных эфиров. При взаимодействии карбоновых кислот со спиртами образуются сложные эфиры, а сама реакция называется реакцией *этерификации*.

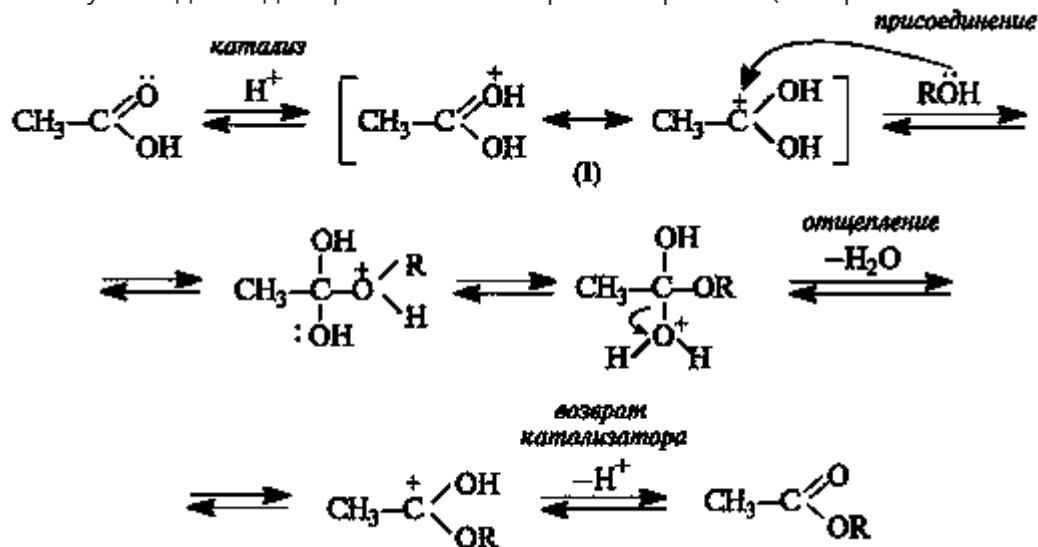


! Реакция этерификации катализируется сильными кислотами.

Механизм реакции этерификации. Каталитическое действие серной кислоты состоит в том, что она активирует молекулу карбоновой кислоты, которая протонируется по основному центру - атому кислорода карбонильной группы (см. схему 6.1). Протонирование приводит к увеличению электрофильности атома углерода. Мезомерные структуры показывают делокализацию положительного заряда в образовавшемся катионе (I).

Далее молекула спирта за счет неподеленной пары электронов атома кислорода присоединяется к активированной молекуле кислоты. Последующая миграция протона приводит к

формированию хорошей уходящей группы - молекулы воды. На последней стадии отщепляется молекула воды с одновременным выбросом протона (возврат катализатора).

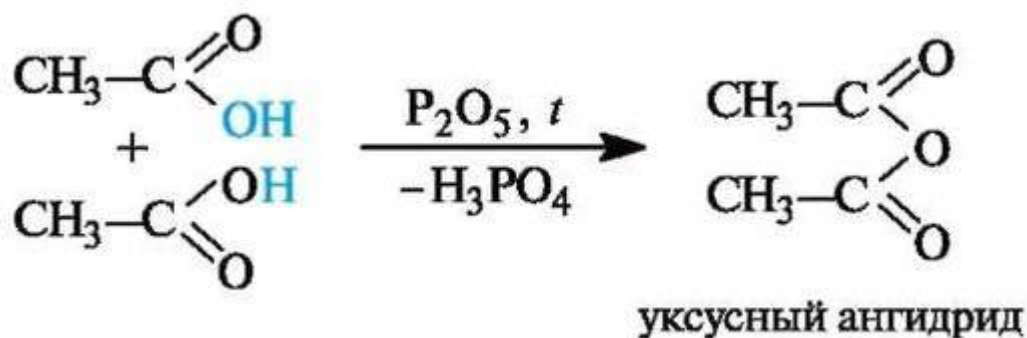


Этерификация - обратимая реакция. Смещение равновесия вправо возможно отгонкой из реакционной смеси образующегося эфира, отгонкой или связыванием воды, либо использованием избытка одного из реагентов. Реакция, обратная этерификации, приводит к гидролизу сложного эфира с образованием карбоновой кислоты и спирта.

Образование амидов. При действии на карбоновые кислоты аммиака (газообразного или в растворе) непосредственно замещения группы OH не происходит, а образуется аммониевая соль. Лишь при значительном нагревании сухие аммониевые соли теряют воду и превращаются в амиды.



Образование ангидридов кислот. Нагревание карбоновых кислот с оксидом фосфора(V) приводит к образованию ангидридов кислот.

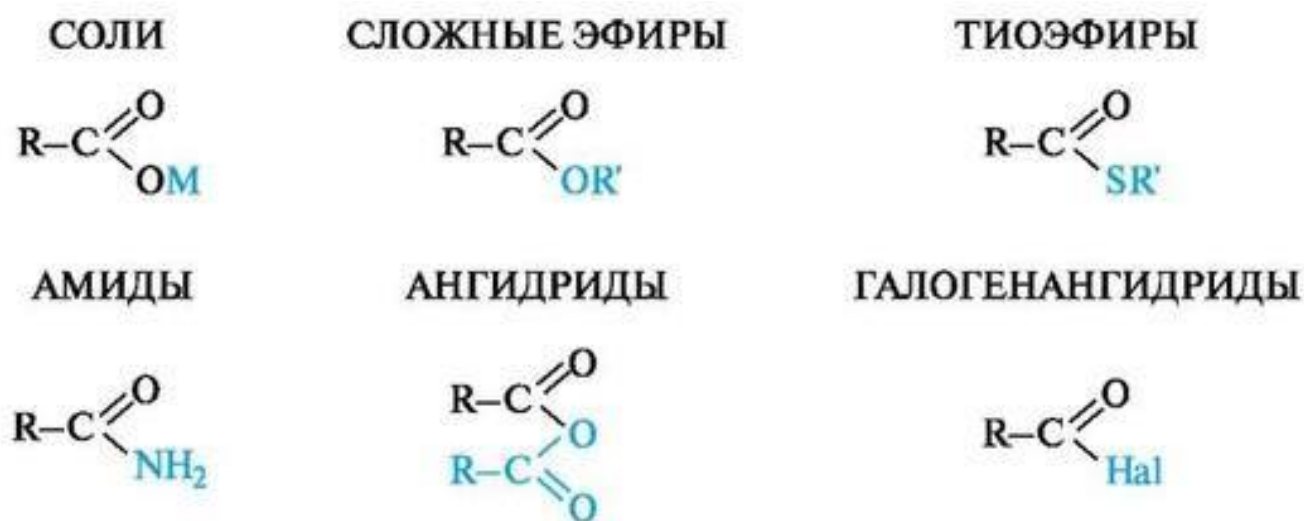


6.2. Функциональные производные карбоновых кислот

6.2.1. Общая характеристика

! Функциональные производные карбоновых кислот содержат модифицированную карбоксильную группу, а при гидролизе образуют карбоновую кислоту.

Наиболее важными функциональными производными карбоновых кислот являются соли, сложные эфиры, тиоэфиры, амиды, ангидриды (табл. 6.2). Галогенангидриды кислот - наиболее реакционноспособные производные, имеющие широкое применение в органической химии, однако они не участвуют в биохимических превращениях ввиду их чрезвычайной чувствительности к влаге, т. е. легкости гидролиза.

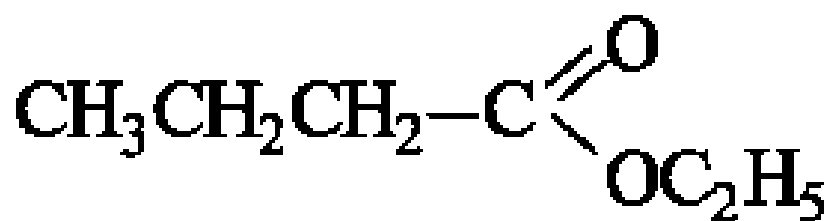


Номенклатура. Названия производных карбоновых кислот строятся с учетом родства их структур со структурой самой карбоновой кислоты, при котором общим фрагментом является *ацильный радикал* RC(O)- . Эти радикалы называют путем замены сочетания **-овая кислота** на **-оил**. Тривиальные названия ацильных радикалов приведены в табл. 6.3.

Соли кислот называют, перечисляя названия аниона кислоты и катиона (в родительном падеже), например, ацетат калия. Названия анионов кислот в свою очередь образуются заменой суффикса **-ил** в названии ацильного радикала на **-ат**.

Сложные эфиры называют аналогично солям, только вместо названия катиона употребляют название соответствующего алкила или арила, которое помещают перед названием аниона и пишут слитно

с ним. Сложноэфирную группу COOR можно отразить и описательным способом, например «R-овый эфир такой-то кислоты».



**этилбутират, или этилбутаноат
(этиловый эфир масляной кислоты)**

Таблица 6.2. Некоторые функциональные производные карбоновых кислот

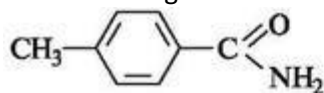
Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Сложные эфиры			
Этилацетат	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$	-84	77
Метилбензоат	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$	-12	200
Амиды			
Формамид	$\text{H}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	3	210
Диметилформамид	$\text{H}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-61	153
Ацетамид	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	82	221
Бензамид	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	130	290
Ангидриды			
Уксусный ангидрид	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$	-73	140
Бензойный ангидрид	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	42	360

Таблица 6.3. Тривиальные названия ацильных радикалов и производных кислот

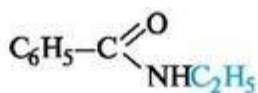
Число атомов углерода в цепи	Кислота RCOOH	Ацильный радикал RCO-	Анион или основа сложного эфира RCOO	Амид RCONH ₂
1	HCOOH	Формил	Формиат	Формамид
2	CH ₃ COOH	Ацетил	Ацетат	Ацетамид
3	CH ₃ CH ₂ COOH	Пропионил	Пропионат	Пропионамид
3	CH ₂ =CHCOOH	Акрилоил	Акрилат	Акриламид
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH	Бутирил	Бутират	Бутирамид
4	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ COOH	Изовалерил	Изовалерат	Изовалерамид
5	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	Валерил	Валерат	Валерамид
-	C ₆ H ₅ COOH	Бензоил	Бензоат	Бензамид

Симметричные *ангидриды* кислот называют путем замены в названии кислоты слова **кислота** на **ангидрид**, например бензойный ангидрид.

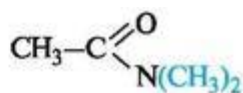
Названия *амидов* с незамещенной группой производят от названий соответствующих ацильных радикалов заменой суффикса **-оил** (или -ил) на **-амид**. В N-замещенных амидах названия радикалов при атоме азота указывают перед названием амида с символом N- (азот).



4-метилбензамид
(незамещенный амид)



N-этилбензамид
(монозамещенный амид)

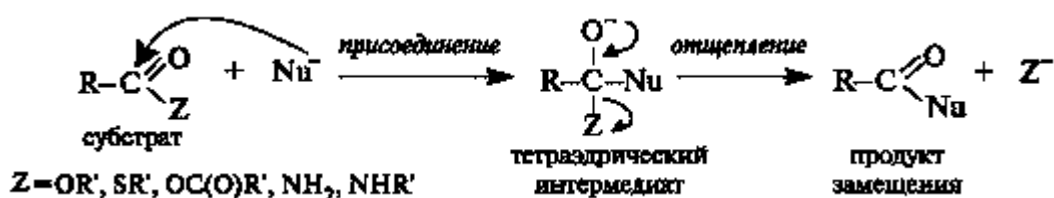


N,N-диметилацетамид
(дизамещенный амид)

6.2.2. Сравнительная характеристика реакционной способности

Производные карбоновых кислот, как и сами кислоты, способны вступать в реакции нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода с образованием других функциональных производных. Механизм такого замещения отличается от рассмотренного выше механизма нуклеофильного замещения у sp^3 -гибридизованного атома углерода в галогеноалканах и спиртах (см. 4.3).

Тетраэдрический механизм нуклеофильного замещения. Сначала нуклеофил присоединяется к атому углерода группы $C=O$ с образованием нестабильного промежуточного аниона (интермедиата). Механизм реакции называют *тетраэдрическим*, так как атом углерода при этом переходит из sp^2 - в sp^3 -гибридное состояние и принимает тетраэдрическую конфигурацию.



На второй стадии от интермедиата отщепляется частица Z и атом углерода вновь становится sp^2 -гибридизованным. Таким образом, эта реакция замещения включает стадии *присоединения* и *отщепления*.

По такому механизму реакция протекает при наличии достаточно сильного нуклеофила и хорошей уходящей группы Z , например, в случае щелочного гидролиза сложных эфиров и других функциональных производных карбоновых кислот. Легкость нуклеофильной атаки зависит от величины частичного положительного заряда δ^+ на атоме углерода карбонильной группы. В функциональных производных карбоновых кислот он увеличивается с ростом $-I$ -эффекта заместителя Z и уменьшается с увеличением его $+M$ -эффекта. В результате этих эффектов величина заряда и, следовательно, способность подвергаться нуклеофильной атаке в рассматриваемых соединениях уменьшаются в приведенной ниже последовательности. К этому же выводу приводит и анализ стабильности уходящих групп Z , которые выделены цветом (см. 4.2.1).



Производные карбоновых кислот по сравнению с альдегидами и кетонами труднее подвергаются нуклеофильной атаке, так как электрофильность карбонильного атома углерода обычно снижается

за счет $+M$ -эффекта заместителя Z . По этой причине в нуклеофильных реакциях функциональных производных карбоновых кислот часто оказывается необходимым кислотный

катализ путем протонирования атома кислорода карбонильной группы. Примером такой активации служит уже рассмотренная реакция этерификации (см. 6.1.3).

В результате взаимодействия карбоновых кислот и их функциональных производных со спиртами или аминами в молекулы этих соединений вводится ацильный остаток. По отношению к таким реакциям используют общее название - *реакции ацилирования*. С этой позиции реакцию этерификации можно рассматривать как ацилирование молекулы спирта.

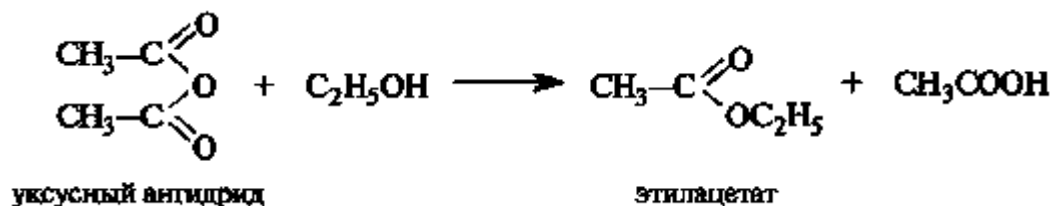
Функциональные производные кислот обладают разной реакционной способностью в реакциях ацилирования. Наиболее активны хлорангидриды и ангидриды; из них можно получать практически любые производные кислот. Сами кислоты и сложные эфиры (с остатками алифатических спиртов) - значительно менее активные ацилирующие агенты. Реакции замещения с их участием проводятся в присутствии катализаторов. Амиды вступают в реакции ацилирования еще труднее, чем кислоты и сложные эфиры.

Соли карбоновых кислот ацилирующей способностью не обладают, поскольку анион карбоновой кислоты не может быть атакован отрицательно заряженным нуклеофилом или молекулой с неподделенной парой электронов.

6.2.3. Сложные эфиры

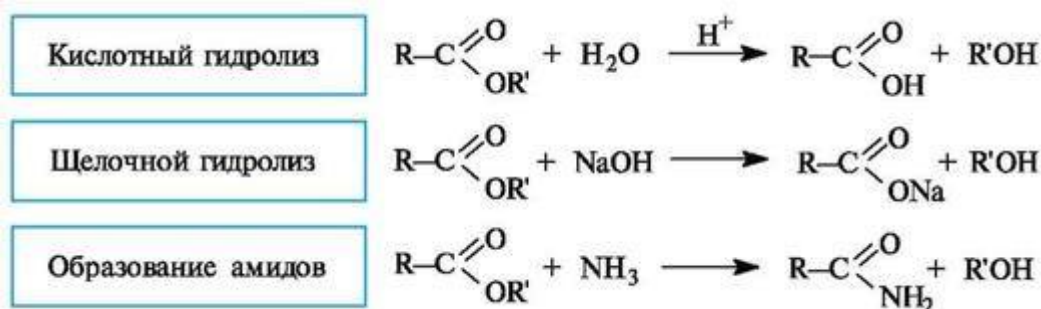
Сложные эфиры - широко распространенные в природе производные кислот. Многие лекарственные средства содержат в своей структуре сложноэфирные группировки.

Помимо реакции этерификации, сложные эфиры образуются, причем значительно легче, при ацилировании спиртов или фенолов ангидридами кислот.



Некоторые реакции сложных эфиров приведены на схеме 6.3.

Схема 6.3. Реакции сложных эфиров



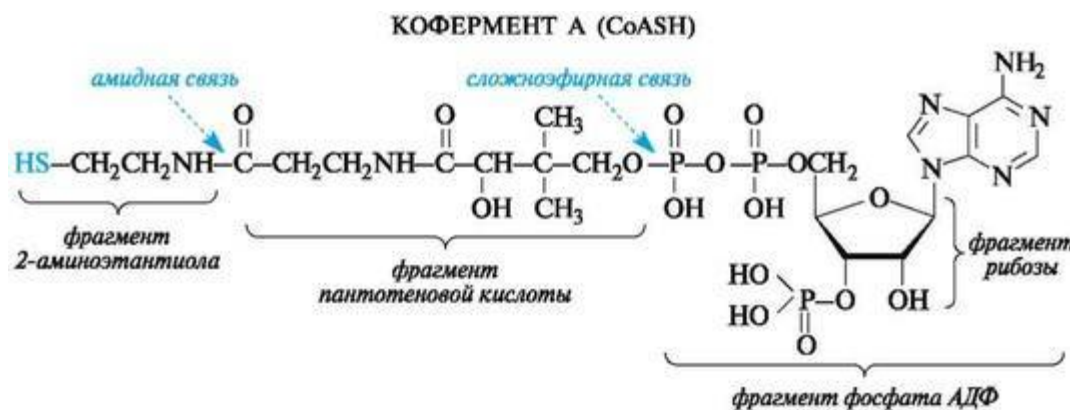
Сложные эфиры способны гидролизоваться и в кислой, и в щелочной среде. Как уже упоминалось (см. 6.1.3), кислотный гидролиз сложных эфиров - реакция, обратная реакции этерификации. Несмотря на обратимость этой реакции, кислотный гидролиз легко сделать необратимым при использовании большого избытка воды.

При щелочном гидролизе сложных эфиров щелочь выступает как реагент (на 1 моль сложного эфира расходуется 1 моль щелочи).

6.2.4. Тиозэфиры

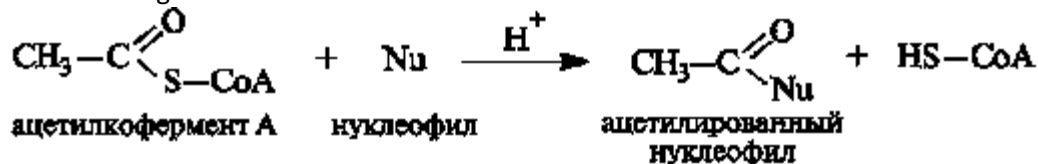
При всей сложности строения молекулы ацетилкофермента А с позиций химического подхода можно определить, что этот кофер-мент функционирует как тиозфир.

В качестве тиола, участвующего в его образовании, выступает кофермент А (сокращенно обозначаемый CoASH), молекула которого построена из остатков трех компонентов - 2-аминоэнтантиола, пантотеновой кислоты и аденозиндифосфата (дополнительно фосфорилированного по положению 3 в рибозном фрагменте). Аденозиндифосфат (АДФ) рассмотрен в дальнейшем как представитель другой важной группы коферментов - нуклеозидполифосфатов (см. 14.3.1). Пантотеновая кислота образует, с одной стороны, амидную связь с 2-аминоэнтанти-олом, а с другой - сложноэфирную связь с остатком АДФ.

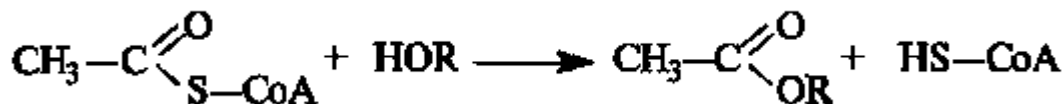


По ацилирующей способности все ацилкоферменты А и в том числе ацетилкофермент А, будучи тиоэфирами, занимают «золотую середину» между высокореакционными ангидридами и малоактивными карбоновыми кислотами и сложными эфирами. Их достаточно высокая активность обусловлена, в частности, повышенной стабильностью уходящей группы - аниона CoA-S - по сравнению с гидроксид- и алкоксид-ионами кислот и сложных эфиров соответственно.

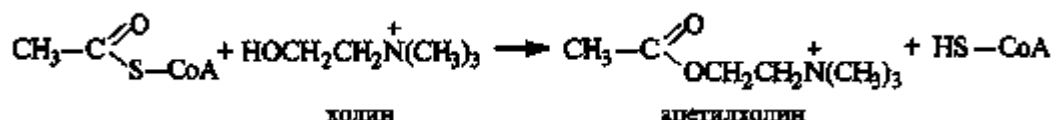
Ацетилкофермент А *in vivo* является переносчиком ацетильных групп на нуклеофильные субстраты.



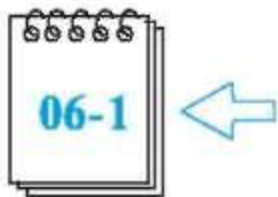
Этим путем, например, осуществляется ацетилирование гидроксилсодержащих соединений.



С использованием ацетилкофермента А протекает превращение холина в ацетилхолин, являющегося посредником при передаче нервного возбуждения в нервных тканях (нейромедиатором) (см. 9.2.1).



Кроме этого, можно отметить важное участие в процессах обмена веществ самого кофермента А, функционирующего в качестве тиола. В организме любые карбоновые кислоты активируются путем превращения в реакционноспособные производные - тиоэфиры.



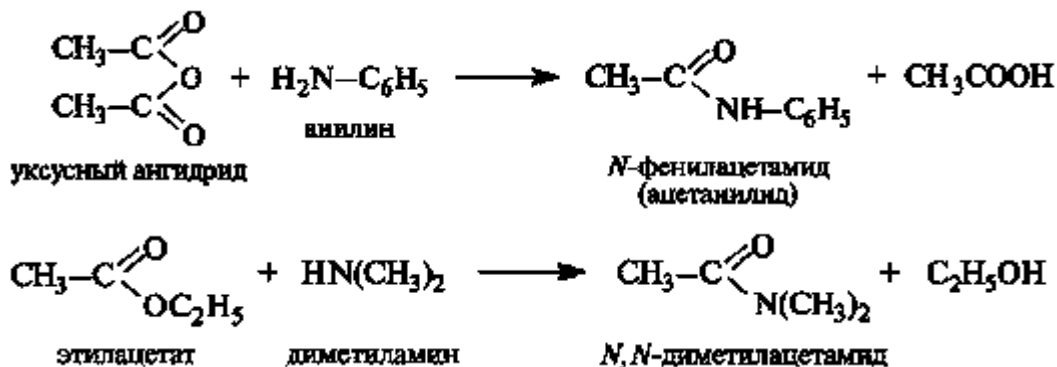
Здесь приведена информация о реакциях конденсации с участием ацетилкофермента А.

6.2.5. Амиды и гидразиды

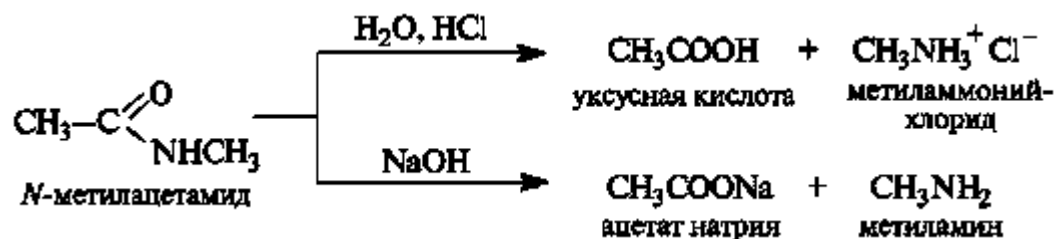
Наряду со сложными эфирами важной группой производных кислот являются амиды карбоновых кислот, также широко распространенные в природе. Достаточно упомянуть пептиды и белки, в структуре которых содержатся многочисленные амидные группировки.

В зависимости от степени замещения у атома азота амиды могут быть монозамещенными и дизамещенными (см. 6.2.1).

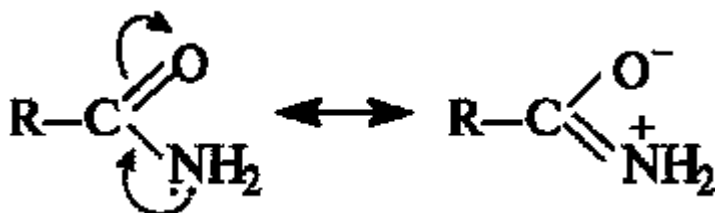
Амиды образуются при ацилировании аммиака и аминов ангидридами или сложными эфирами.



Амиды обладают самой низкой ацилирующей способностью и гидролизуются намного труднее, чем другие производные кислот. Гидролиз амидов проводится в присутствии кислот или оснований.

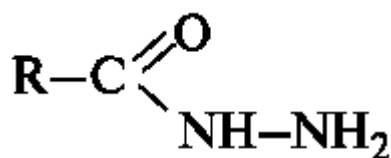


Высокая устойчивость амидов к гидролизу объясняется электронным строением амидной группы, во многом сходным со строением карбоксильной группы. Амидная группа представляет собой p,π-сопряженную систему, в которой неподеленная пара электронов атома азота сопряжена с π-электронами связи C=O. Вследствие сильного +M-эффекта аминогруппы частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода амидов меньше, чем у других функциональных производных кислот. В результате связь углерод-азот в амидах имеет частично двойной характер.



Следствием сопряжения является также чрезвычайно низкая основность атома азота амидной группы. Напротив, у амидов появляются слабые кислотные свойства. Следовательно, амиды обладают амфотерными свойствами.

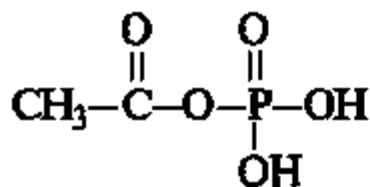
Амидам родственны *гидразиды* - производные карбоновых кислот, содержащие остаток гидразина H_2NNH_2 . Немало лекарственных средств являются по своей природе гидразидами, например, противотуберкулезное средство изони-азид (см. 13.4.1). Как и амиды, гидразиды подвергаются гидролизу в достаточно жестких условиях с расщеплением связи C-N.



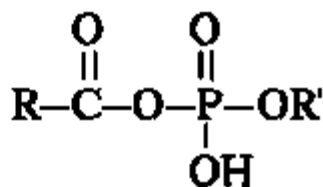
гидразиды кислот

6.2.6. Ангидриды

Ангидриды кислот чаще встречаются *in vivo* в виде *смешанных* ангидридов, включающих ацильные остатки разных кислот, причем одна из кислот - неорганическая (чаще всего фосфорная).



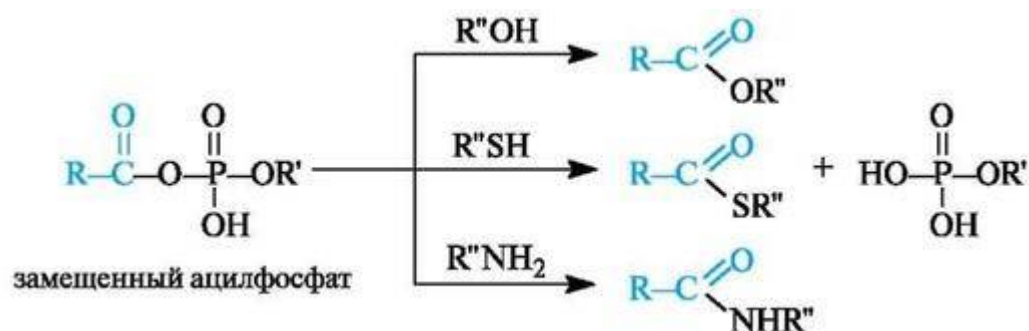
ацетилфосфат



замещенный ацилфосфат
(R – радикал карбоновой кислоты,
R' – остаток нуклеозида аденозина)

Ацилфосфаты являются хорошими переносчиками ацильных групп, поскольку в реакциях нуклеофильного замещения фосфатные группы представляет собой хорошие уходящие группы.

Замещенные ацилфосфаты - метаболиты, с участием которых в организме осуществляется перенос ацильных остатков к гидроксиль-ным, тиольным группам и аминогруппам различных соединений.

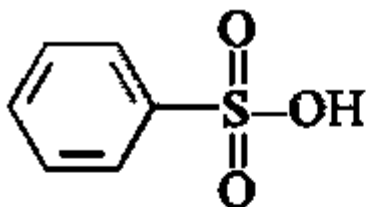


6.3. Сульфоновые кислоты

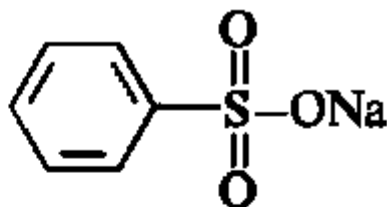
и их функциональные производные

Сульфоновые кислоты RSO_3H можно рассматривать как производные углеводородов, в которых атом водорода замещен сульфо-группой SO_3H . Наиболее известны сульфоновые кислоты ароматического ряда; их простейшим представителем является бензолсуль-фоновая кислота. Подобно серной, сульфоновые кислоты обладают высокой кислотностью.

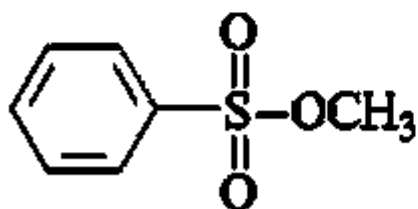
Сульфоновые кислоты, как и карбоновые кислоты, образуют функциональные производные - соли, эфиры, амиды и т. д.



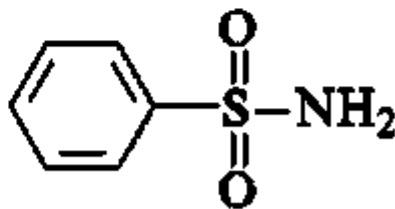
**бензолсульфоновая
кислота**



**бензолсульфонат
натрия**



метилбензолсульфонат



бензолсульфонамид

Большое значение в медицинской практике приобрели *N*-замещенные амиды **сульфаниловой** (*n*-аминобензолсульфоновой) кислоты - сульфаниламидные средства (см. 9.3).

ЧАСТЬ III. ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Глава 7. СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ МОЛЕКУЛ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Сtereoхимия (от греч. *stereos* - пространственный) - это «химия в трех измерениях». Большинство молекул трехмерны (three-dimensional, сокращенно 3D). Структурные формулы отражают двумерное (2D) строение молекулы, включающее в себя число, тип и последовательность связывания атомов. Напомним, что соединения, имеющие одинаковый состав, но различное химическое строение, называются структурными изомерами (см. 1.1). Более широкое понятие структуры молекулы (иногда образно называемой молекулярной архитектурой) наряду с понятием химического строения включает стереохимические компоненты - конфигурацию и конформацию, отражающие пространственное строение, т. е. трехмерность молекулы. Молекулы, обладающие одинаковым химическим строением, могут различаться пространственным строением, т. е. существовать в виде пространственных изомеров - *стереоизо-меров*.

Пространственное строение молекул - это взаимное расположение атомов и атомных групп в трехмерном пространстве.

Сtereoизомеры - соединения, в молекулах которых имеется одинаковая последовательность химических связей атомов, но различное расположение этих атомов относительно друг друга в пространстве.

В свою очередь стереоизомеры могут быть *конфигурационными* и *конформационными изомерами*, т. е. различаться соответственно *конфигурацией* и *конформацией*.

7.1. Конфигурация

Конфигурация - это порядок расположения атомов в пространстве без учета различий, возникающих вследствие вращения вокруг одинарных связей.

Конфигурационные изомеры могут переходить друг в друга путем разрыва одних и образования других химических связей и могут существовать раздельно в виде индивидуальных соединений. Они подразделяются на два основных типа - *энантиомеры* и *диастереомеры*.

7.1.1. Энантиомерия

Энантиомеры - стереоизомеры, относящиеся друг к другу, как предмет и несовместимое с ним зеркальное отображение.

В виде энантиомеров могут существовать только *хиральные* молекулы.

Хиральность - это свойство объекта быть несовместимым со своим зеркальным отражением. Хиральными (от греч. *cheir* - рука), или асимметричными, объектами являются левая и правая рука, а также перчатки, ботинки и др. Эти парные предметы представляют собой объект и его зеркальное отражение (рис. 7.1, а). Такие предметы не могут быть полностью совмещены друг с другом.

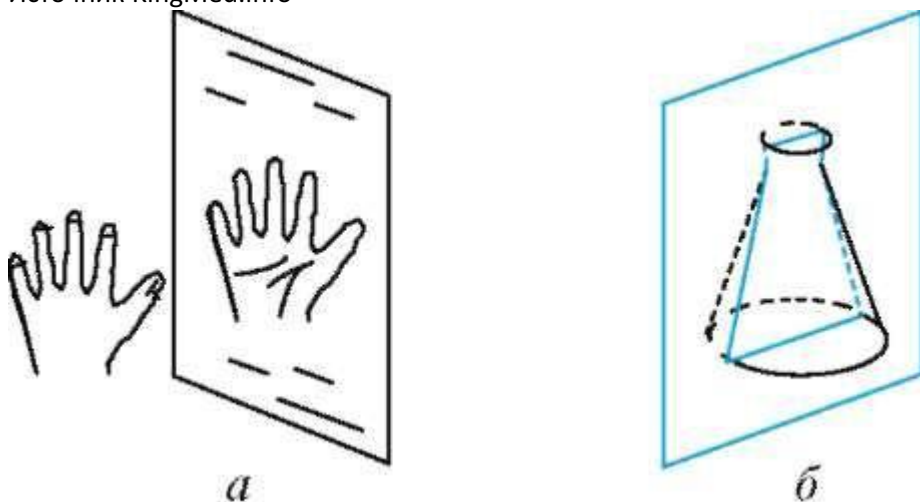


Рис. 7.1. Отражение в зеркале хирального объекта (а) и плоскость симметрии, разрезающая ахиральный объект (б)

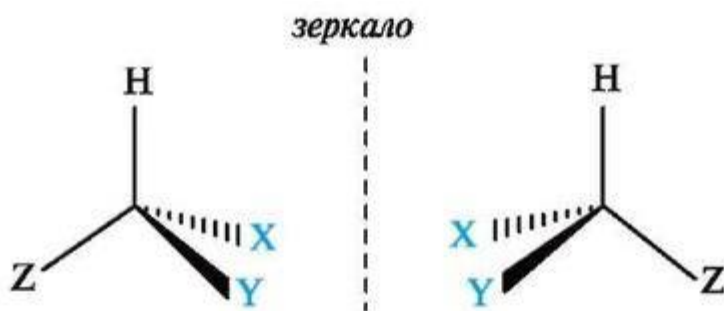
В то же время существует множество окружающих нас предметов, которые совместимы со своим зеркальным отражением, т. е. они являются *ахиральными* (симметричными), например тарелки, ложки, стаканы и т. д. Ахиральные предметы обладают по крайней мере одной *плоскостью симметрии*, которая делит объект на две зеркально-идентичные части (см. рис. 7.1, б).

Подобные взаимоотношения наблюдаются также в мире молекул, т. е. молекулы делятся на хиральные и ахиральные. У ахиральных молекул есть плоскости симметрии, у хиральных их нет.

В хиральных молекулах имеется один или несколько центров хиральности. В органических соединениях в качестве центра хиральности чаще всего выступает *асимметрический атом углерода*.

! Асимметрическим является атом углерода, связанный с четырьмя различными атомами или группами.

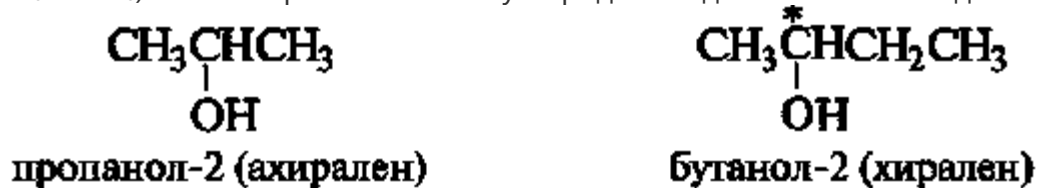
При изображении стереохимической формулы молекулы символ «С» асимметрического атома углерода обычно опускается.



Зеркальные отражения энантиомеров хиральной молекулы CHXYZ

Чтобы определить, является молекула хиральной или ахиральной, нет необходимости изображать ее стереохимической формулой, достаточно внимательно рассмотреть все атомы углерода в ней. Если находится хотя бы один атом углерода с четырьмя разными заместителями, то этот атом углерода асимметричен и молекула за редкими исключениями (см. 7.1.3) хиральна. Так, из двух спиртов - пропанола-2 и бутанола-2 - первый ахирален (две группы CH_3 у атома С-

2), а второй - хирален, так как в его молекуле у атома C-2 все четыре заместителя разные (H, OH, CH₃ и C₂H₅). Асимметрический атом углерода иногда помечают звездочкой (C^{*}).



Следовательно, молекула бутанола-2 способна существовать в виде пары энантиомеров, которые не совмещаются в пространстве (рис. 7.2).

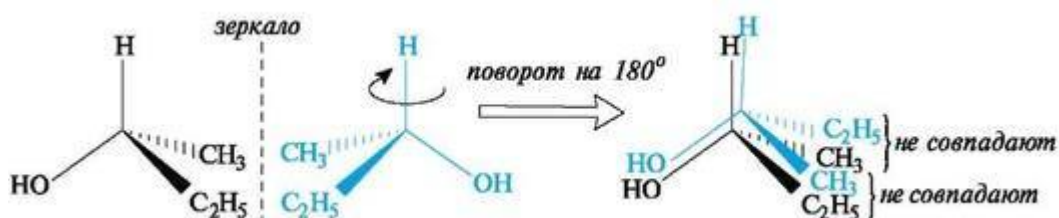


Рис. 7.2. Энантиомеры хиральных молекул бутанола-2 не совмещаются

Свойства энантиомеров. Энантиомеры обладают одинаковыми химическими и физическими свойствами (температуры плавления и кипения, плотность, растворимость и т. д.), но проявляют различную *оптическую активность*, т. е. способность отклонять плоскость поляризованного света*.

При прохождении такого света через раствор одного из энантиомеров происходит отклонение плоскости поляризации влево, другого - вправо на один тот же по величине угол α . Значение угла α , приведенное к стандартным условиям, является константой оптически активного вещества и называется *удельным вращением* $[\alpha]$. Левое вращение обозначается знаком «минус» (-), правое - знаком «плюс» (+), а энантиомеры называют соответственно лево- и правовращающими.

С проявлением оптической активности связаны другие названия энантиомеров - оптические изомеры или оптические антиподы.

Каждое хиральное соединение может иметь и третью, оптически неактивную форму - *рацемат*. Для кристаллических веществ это обычно не просто механическая смесь кристаллов двух энантиомеров, а новая молекулярная структура, образованная энантиомерами. Рацематы оптически неактивны, так как левое вращение одного энантиомера компенсируется правым вращением равного количества другого. В этом случае перед названием соединения иногда ставят знак «плюс-минус» ($\pm$).

7.1.2. Относительная и абсолютная конфигурации

Проекционные формулы Фишера. Для изображения конфигурационных изомеров на плоскости можно пользоваться стереохимическими формулами. Однако удобнее применять более простые в написании *проекционные формулы Фишера* (проще - проекции Фишера). Рассмотрим их построение на примере молочной (2-гидроксипропановой) кислоты. Тетраэдрическую модель одного из энантиомеров (рис. 7.3) располагают в пространстве так, чтобы цепь атомов углерода оказалась в вертикальном положении, а карбоксильная группа - сверху. Связи с неуглеродными заместителями (H и OH) у хирального центра должны быть направлены к наблюдателю. После этого модель проецируют на плоскость. Символ

асимметрического атома при этом опускается, под ним понимают точку пересечения вертикальной и горизонтальной линий.

* Подробнее см. учебник Ремизов А.Н., Максина А.Г., Потапенко А.Я. Медицинская и биологическая физика. 4-е изд., перераб. и дополн. - М.: Дрофа, 2003.- С. 365-375.

Тетраэдрическую модель хиральной молекулы перед проецированием можно располагать в пространстве по-разному, не только так, как показано на рис. 7.3. Необходимо только, чтобы связи, образующие на проекции горизонтальную линию, были направлены к наблюдателю, а вертикальные связи - за плоскость рисунка.

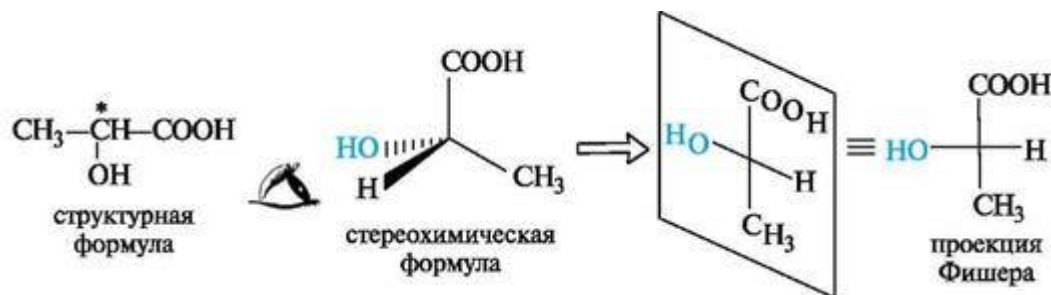


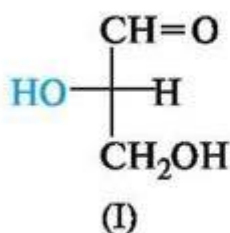
Рис. 7.3. Построение проекционной формулы Фишера (+)-молочной кислоты

Полученные таким образом проекции можно с помощью несложных преобразований привести к стандартному виду, в котором углеродная цепь расположена вертикально, а старшая группа (в молочной кислоте это COOH) - сверху. Преобразования разрешают две операции:

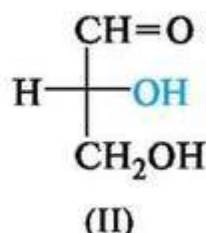
- в проекционной формуле разрешается менять местами два любых заместителя у одного и того же хирального центра четное число раз (двух перестановок бывает достаточно);
- проекционную формулу разрешается поворачивать в плоскости рисунка на 180° (что эквивалентно двум перестановкам), но не на 90° .

D,L-Система обозначения конфигурации. В начале XX в. была предложена система классификации энантиомеров для относительно простых (с позиций стереоизомерии) молекул, таких, как α -аминокислоты, α -гидроксикислоты и им подобные. За *конфигурационный стандарт* был принят глицериновый альдегид. Его левовращающему энантиомеру была произвольно приписана формула (I). Такая конфигурация атома углерода была обозначена буквой **L** (от лат. *laevus* - левый). Правовращающему энантиомеру соответственно была приписана формула (II), а конфигурация обозначена буквой **D** (от лат. *dexter* - правый). Заметим, что в стандартной проекционной формуле **L**-глицеринового альдегида группа OH находится слева, а у **D**-глицеринового альдегида - справа.

КОНФИГУРАЦИОННЫЙ СТАНДАРТ

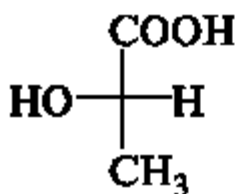


L-(-)-глицериновый альдегид



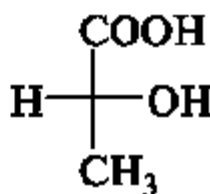
D-(+)-глицериновый альдегид

Отнесение к **D**- или **L**-ряду других родственных по структуре оптически активных соединений производится путем сравнения конфигурации их асимметрического атома с конфигурацией **D**- или **L**-глицеринового альдегида. Например, у одного из энантиомеров молочной кислоты (I) в проекционной формуле группа OH находится слева, как у **L**-глицеринового альдегида, поэтому энантиомер (I) относят к **L**-ряду. Из тех же соображений энантиомер (II) относят к **D**-ряду. Так из сравнения проекций Фишера определяют *относительную* конфигурацию.



(I)

L-(+)-молочная кислота



(II)

D-(-)-молочная кислота

Следует отметить, что **L**-глицериновый альдегид имеет левое вращение, а **L**-молочная кислота - правое (и это не единичный случай). Более того, одно и то же вещество может быть как лево-, так и правовращающим в зависимости от условий определения (разные растворители, температура).

! Знак вращения плоскости поляризованного света не связан с принадлежностью к **D**- или **L**-стереохимическому ряду.

Практическое определение относительной конфигурации оптически активных соединений проводят с помощью химических реакций: либо исследуемое вещество превращают в глицериновый альдегид (или другое вещество с известной относительной конфигурацией), либо, наоборот, из **D**- или **L**-глицеринового альдегида получают исследуемое вещество. Разумеется, что в ходе всех этих реакций не должна изменяться конфигурация асимметрического атома углерода.

Произвольное приписание лево- и правовращающему глицериновому альдегиду условных конфигураций было вынужденным шагом. В то время абсолютная конфигурация не была известна ни для одного хирального соединения. Установление абсолютной конфигурации стало возможным только благодаря развитию физико-химических методов, особенно рентгеноструктурного анализа, с помощью которого в 1951 г. впервые была определена абсолютная конфигурация хиральной молекулы - это была соль (+)-винной кислоты. После этого стало ясно, что абсолютная конфигурация **D**- и **L**-глицериновых альдегидов действительно такая, какая им была первоначально приписана.

D,L-Система в настоящее время применяется для α -аминокислот, гидроксикислот и (с некоторыми дополнениями) для углеводов (см. 11.1.1).

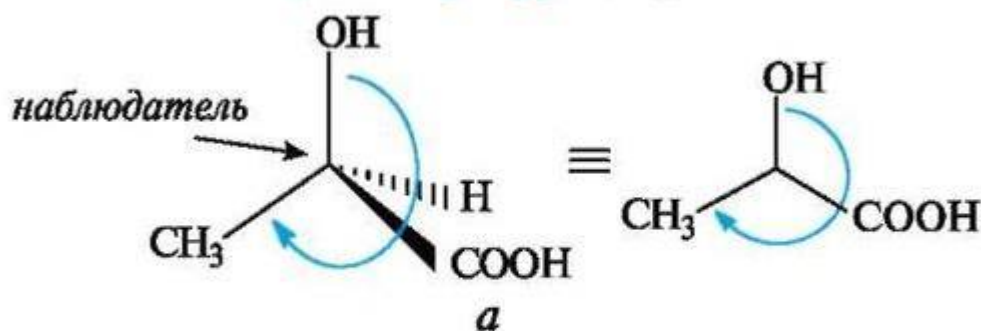
R, S-Система обозначения конфигурации. **D,L**-Система имеет весьма ограниченное применение, так как часто невозможно соотнести конфигурацию какого-либо соединения с глицериновым альдегидом. Универсальной системой обозначения конфигурации центров хиральности является *R,S-система* (от лат. *rectus* - прямой, *sinister* - левый). В ее основе лежит *правило последовательности*, основанное на старшинстве заместителей, связанных с центром хиральности.

! Старшинство заместителей определяется атомным номером элемента, непосредственно связанного с центром хиральности, - чем он больше, тем старше заместитель.

Так, группа OH старше NH_2 , которая, в свою очередь, старше любой алкильной группы и даже COOH, поскольку в последней с асимметрическим центром связан атом углерода. Если атомные номера оказываются одинаковыми, старшей считается группа, у которой следующий за углеродом атом имеет больший порядковый номер, причем, если этот атом (обычно кислород) связан двойной связью, он учитывается дважды. В результате следующие группы так располагаются в порядке падения старшинства: $-\text{COOH} > -\text{CH}=\text{O} > -\text{CH}_2\text{OH}$.

Для определения конфигурации тетраэдрическую модель соединения располагают в пространстве так, чтобы самый младший заместитель (в большинстве случаев это атом водорода) был наиболее удален от наблюдателя. Если старшинство трех остальных заместителей убывает по часовой стрелке, то центру хиральности приписывают *R*-конфигурацию (рис. 7.4, а), если против часовой стрелки - *S*-конфигурацию (см. рис. 7.4, б), как это видно водителю, находящемуся за рулем (см. рис. 7.4, в).

Падение старшинства по часовой стрелке (*R*-конфигурация)



Падение старшинства против часовой стрелки (*S*-конфигурация)

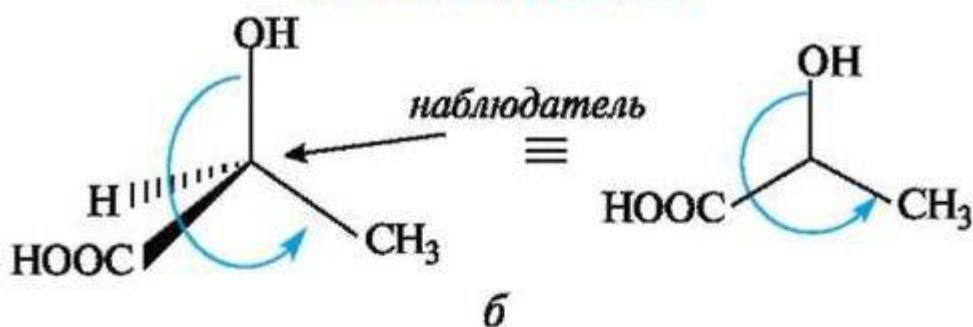
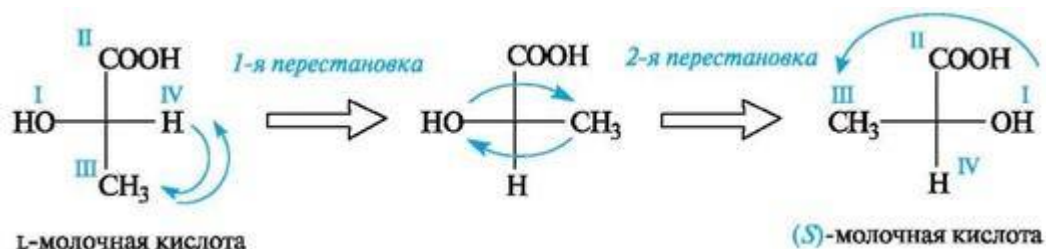
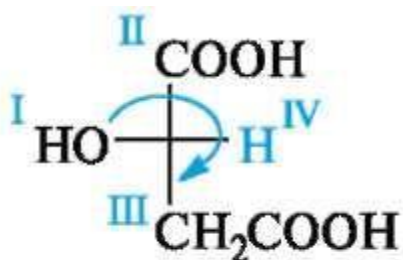


Рис. 7.4. Определение конфигурации энантиомеров молочной кислоты по *R,S*-системе (объяснение в тексте)

Для обозначения конфигурации по *R,S*-системе можно применить проекции Фишера. Для этого проекцию преобразуют так, чтобы младший заместитель разместился на одной из вертикальных связей, что соответствует его положению за плоскостью чертежа. Если после преобразования проекции старшинство остальных трех заместителей убывает по часовой стрелке, то асимметрический атом имеет *R*-конфигурацию, и наоборот. Применение такого способа показано на примере **L**-молочной кислоты (цифрами обозначено старшинство групп).



Существует более простой способ определения *R*- или *S*-конфигурации по проекции Фишера, в которой младший заместитель (обычно атом H) расположен на одной из *горизонтальных* связей. В этом случае не проводят указанных выше перестановок, а сразу определяют старшинство заместителей. Однако, поскольку атом H находится «не на месте» (что равносильно противоположной конфигурации), падение старшинства будет означать теперь не *R*-, а *S*-конфигурацию. Этот способ показан на примере **L**-яблочной кислоты.



L-яблочная кислота = (S)-яблочная кислота

Указанный способ особенно удобен для молекул, содержащих несколько хиральных центров, когда для определения конфигурации каждого из них потребовались бы перестановки.

Между *d,l*- и *R,S*-системами отсутствует корреляция: это два разных подхода к обозначению конфигурации хиральных центров. Если в *d,l*-системе сходные по конфигурации соединения образуют стерео-химические ряды, то в *R,S*-системе хиральные центры в соединениях, например, *l*-ряда, могут иметь как *R*-, так и *S*-конфигурацию.

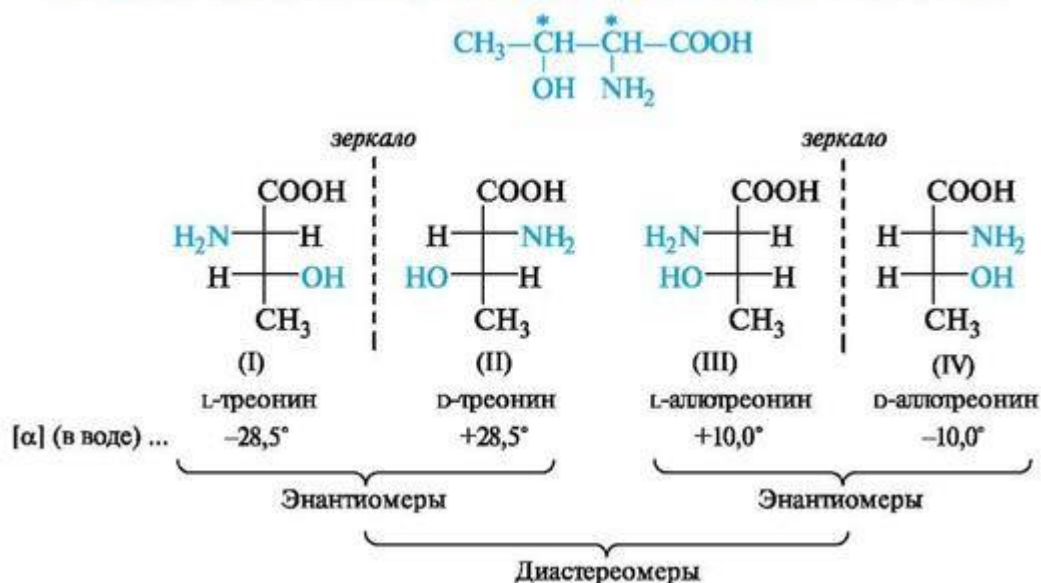
7.1.3. Диастереомерия

Диастереомерами называют стереоизомеры, не относящиеся друг к другу, как предмет и несовместимое с ним зеркальное отражение, т. е. не являющиеся энантиомерами.

Наиболее важными группами диастереомеров являются σ -диа-стереомеры и π -диастереомеры. **σ -Диастереомеры.** Многие биологически важные вещества содержат в молекуле более одного центра хиральности. При этом возрастает число конфигурационных изомеров, которое определяется как 2^n , где n - число центров хиральности. Например, при наличии двух асимметрических атомов соединение может существовать в виде четырех стереоизомеров ($2^2 = 4$), составляющих две пары энантиомеров.

2-Амино-3-гидроксипропановая кислота имеет два центра хиральности (атомы C-2 и C-3) и, следовательно, должна существовать в виде четырех конфигурационных изомеров, один из которых является природной аминокислотой.

Конфигурационные изомеры 2-амино-3-гидроксипропановой кислоты



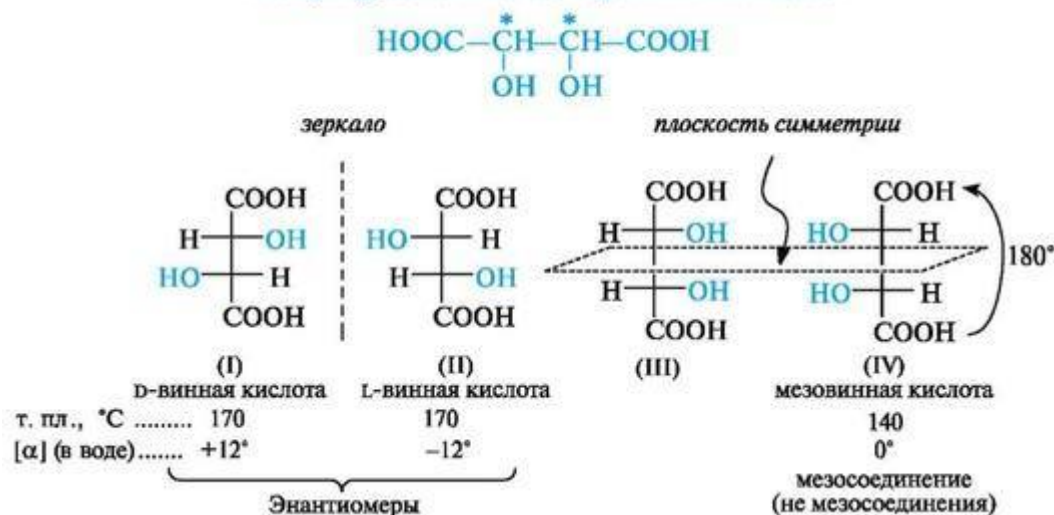
Структуры (I) и (II), соответствующие **L**- и **D**-треонину, а также (III) и (IV), соответствующие **L**- и **D**-аллотреонину (от греч. *allos* - другой), относятся друг к другу, как предмет и несовместимое с ним зеркальное отражение, т. е. они представляют собой пары энантио-меров. При сопоставлении структур (I) и (III), (I) и (IV), (II) и (III), (II) и (IV) видно, что в этих парах соединений у одного асимметрического центра конфигурация одинаковая, а у другого - противоположная. Такие пары стереоизомеров представляют собой *диасте-реомеры*. Подобные изомеры называют *σ*-диастереомерами, так как заместители в них связаны с центром хиральности *σ*-связями.

! Аминокислоты и гидроксикислоты с двумя центрами хиральности относят к D- или L-ряду по конфигурации асимметрического атома с наименьшим номером.

Диастереомеры, в отличие от энантиомеров, различаются физическими и химическими свойствами. Например **L**-треонин, входящий в состав белков, и **L**-аллотреонин имеют разные значения удельного вращения (как показано выше).

Мезосоединения. Иногда в молекуле содержатся два асимметрических центра и более, но молекула в целом остается симметричной. Примером таких соединений может служить один из стереоизомеров винной (2,3-дигидроксипропандиовой) кислоты.

Конфигурационные изомеры винных кислот



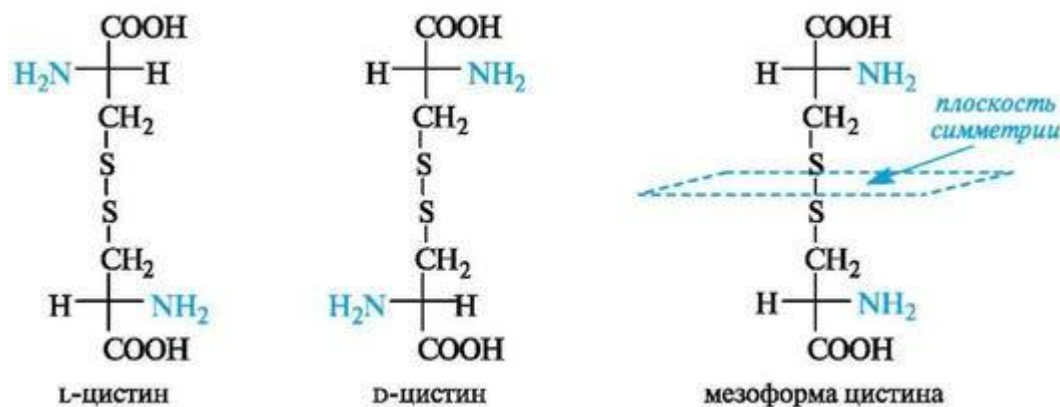
Теоретически эта кислота, в которой имеется два центра хиральности, могла бы существовать в виде четырех стереоизомеров (I)-(IV).

Структуры (I) и (II) соответствуют энантиомерам **D-** и **L-**ряда (отнесение проведено по «верхнему» центру хиральности). Может показаться, что структуры (III) и (IV) также соответствуют паре энантиомеров. В действительности это формулы одного и того же соединения - оптически неактивной **мезовинной кислоты**. В идентичности формул (III) и (IV) легко убедиться, повернув формулу (IV) на 180°, не выводя ее из плоскости. Несмотря на два центра хиральности, молекула мезовинной кислоты в целом является ахиральной, так как имеет плоскость симметрии, проходящую по середине связи C-2-C-3. По отношению к **D-** и **L-**винным кислотам мезовинная кислота является диастереомером.

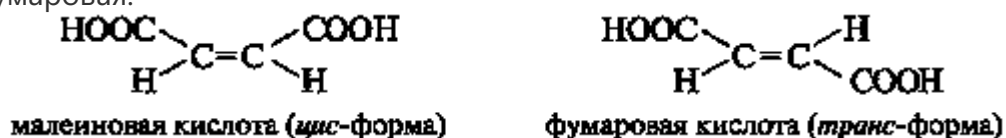
Таким образом, существует три (а не четыре) стереоизомера винных кислот, не считая рацемической формы.

При использовании R,S-системы не возникает трудностей с описанием стереохимии соединений с несколькими хиральными центрами. Для этого определяют конфигурацию каждого центра по R,S-системе и указывают ее (в скобках с соответствующими локантами) перед полным названием. Так, D-винная кислота получит систематическое название (2R,3R)-2,3-дигидроксипутандиовая кислота, а мезовинная кислота будет иметь стереохимические символы (2R,3S)-.

Подобно мезовинной кислоте существует мезоформа α-аминокислоты цистин. При двух центрах хиральности число стереоизомеров цистина равно трем вследствие того, что молекула внутренне симметрична.



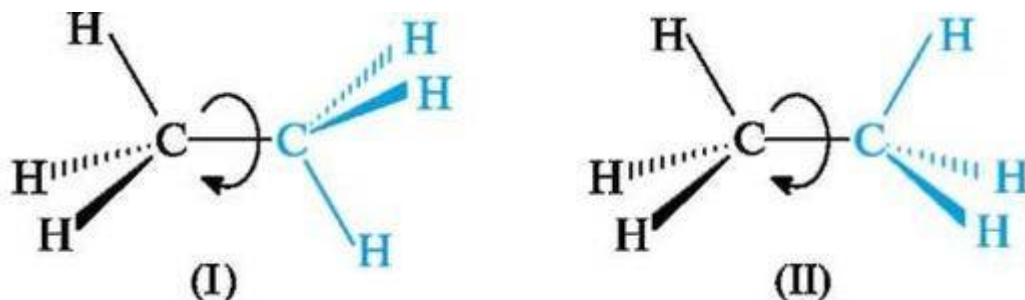
π-Диастереомеры. К ним относятся конфигурационные изомеры, содержащие π-связь. Этот вид изомерии характерен, в частности, для алкенов. Относительно плоскости π-связи одинаковые заместители у двух атомов углерода могут располагаться по одну (*цис*) или по разные (*транс*) стороны. В связи с этим существуют стереоизомеры, известные под названием *цис*- и *транс*-изомеров, как показано на примере *цис*- и *транс*-бутенов (см. 3.2.2). π-Диастереомерами являются простейшие ненасыщенные дикарбоновые кислоты - малеиновая и фумаровая.



Малеиновая кислота является термодинамически менее стабильным *цис*-изомером по сравнению с *транс*-изомером - фумаровой кислотой. Под действием некоторых веществ или ультрафиолетовых лучей между обеими кислотами устанавливается равновесие; при нагревании (~150 °C) оно смещено в сторону более стабильного *транс*-изомера.

7.2. Конформации

Вокруг простой связи C-C возможно свободное вращение, в результате которого молекула может принимать различные формы в пространстве. Это видно на стереохимических формулах этана (I) и (II), где отмеченные цветом группы CH₃ расположены по-разному относительно другой группы CH₃.



Поворот одной группы CH₃ относительно другой происходит без нарушения конфигурации - изменяется лишь взаимное расположение в пространстве атомов водорода.

Геометрические формы молекулы, переходящие друг в друга путем вращения вокруг σ-связей, называют конформациями.

В соответствии с этим *конформационными* изомерами являются стереоизомеры, различие между которыми вызвано поворотом отдельных участков молекулы вокруг σ-связей.

! Конформационные изомеры обычно нельзя выделить в индивидуальном состоянии. Переход различных конформаций молекулы друг в друга происходит без разрыва связей.

7.2.1. Конформации ациклических соединений

Простейшим соединением со связью С-С является этан; рассмотрим две из множества его конформаций. В одной из них (рис. 7.5, а) расстояние между атомами водорода двух групп CH_3 наименьшее, поэтому находящиеся друг против друга связи С-Н отталкиваются. Это приводит к увеличению энергии молекулы, а следовательно, к меньшей устойчивости этой конформации. При взгляде вдоль связи С-С видно, что три связи С-Н у каждого атома углерода попарно «заслоняют» друг друга. Такую конформацию называют *заслоненной*.

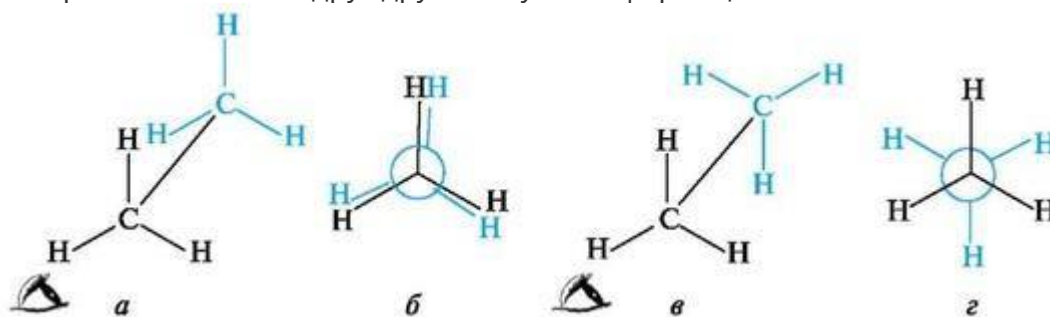


Рис. 7.5. Заслоненная (а, б) и заторможенная (в, г) конформации этана

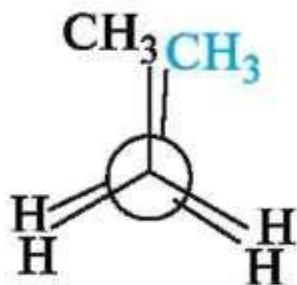
В другой конформации этана, возникающей при повороте одной из групп CH_3 на 60° (см. рис. 7.5, в), атомы водорода двух метильных групп максимально удалены друг от друга. При этом отталкивание электронов связей С-Н будет минимальным, энергия такой конформации также будет минимальной. Эту более устойчивую конформацию называют *заторможенной*. Разница в энергии обеих конформаций невелика и составляет ~ 12 кДж/моль; она определяет так называемый *энергетический барьер вращения*.

Проекционные формулы Ньюмена. Эти формулы (проще - проекции Ньюмена) используют для изображения конформаций на плоскости. Для построения проекции молекулу рассматривают со стороны одного из атомов углерода вдоль его связи с соседним атомом углерода, вокруг которой происходит вращение. При проецировании три связи от ближнего к наблюдателю атома углерода к атомам водорода (или в общем случае - к другим заместителям) располагают в виде трехлучевой звезды с углами 120° . Удаленный от наблюдателя (невидимый) атом углерода изображают в виде круга, от которого также под углом 120° отходят три связи. Проекция Ньюмена также дает наглядное представление о заслоненной (см. рис. 7.5, б) и заторможенной (см. рис. 7.5, г) конформациях.

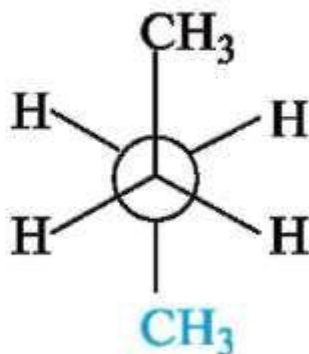
При обычных условиях конформации этана легко переходят друг в друга, и можно говорить о статистическом наборе различных конформаций, незначительно различающихся по энергии. Выделить в индивидуальном виде даже более устойчивую конформацию невозможно.

В более сложных молекулах замена атомов водорода при соседних атомах углерода на иные атомы или группы приводит к их взаимному отталкиванию, что сказывается на увеличении потенциальной энергии. Так, в молекуле бутана наименее выгодной будет заслоненная конформация, а самой выгодной - заторможенная конформация с максимально удаленными группами CH_3 . Разница между энергиями этих конформаций составляет ~ 25 кДж/моль.

КОНФОРМАЦИИ БУТАНА

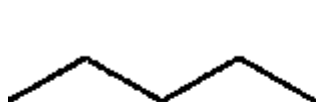


заслоненная

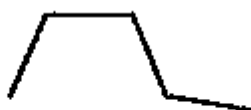


заторможенная

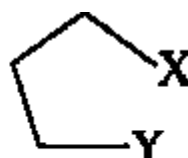
По мере удлинения углеродной цепи в алканах быстро возрастает число конформаций в результате расширения возможностей вращения вокруг каждой связи С-С, поэтому длинные углеродные цепи алканов могут принимать множество разнообразных форм, например зигзагообразную (I), нерегулярную (II) и клешневидную (III).



(I)



(II)

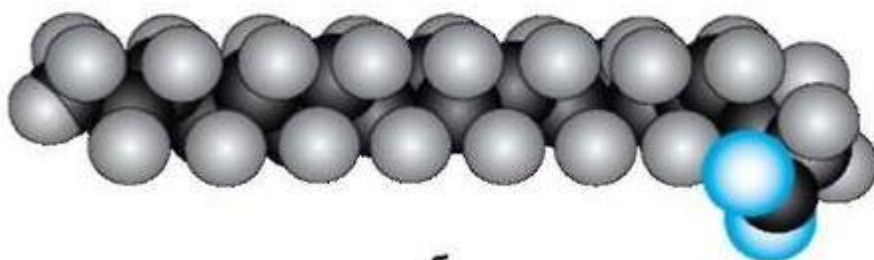


(III)

Предпочтительна зигзагообразная конформация, в которой все связи С-С в проекции Ньюмена образуют угол 180° , как в заторможенной конформации бутана. Например, фрагменты длинноцепочечных пальмитиновой $C_{15}H_{31}COOH$ и стеариновой $C_{17}H_{35}COOH$ кислот в зигзагообразной конформации (рис. 7.6) входят в состав липидов клеточных мембран.



а



б

Рис. 7.6. Скелетная формула (а) и молекулярная модель (б) стеариновой кислоты

В клешневидной конформации (III) сближаются атомы углерода, удаленные друг от друга в иных конформациях. Если на достаточно близком расстоянии оказываются функциональные группы, например X и Y, способные реагировать друг с другом, то в результате внутримолекулярной реакции это приведет к образованию циклического продукта. Такие реакции распространены

довольно широко, что связано с выгодностью образования термодинамически устойчивых пяти- и шестичленных циклов.

7.2.2. Конформации шестичленных циклов

Молекула циклогексана не является плоским шестиугольником, так как при плоском строении валентные углы между атомами углерода составляли бы 120° , т. е. существенно отклонялись от величины нормального валентного угла $109,5^\circ$, и все атомы водорода находились в невыгодном заслоненном положении. Это привело бы к неустойчивости цикла. В действительности шестичленный цикл наиболее устойчив из всех циклов.

Различные конформации циклогексана возникают в результате частичного вращения вокруг σ -связей между атомами углерода. Из нескольких неплоских конформаций наиболее энергетически выгодна конформация *кресла* (рис. 7.7), так как в ней все валентные углы между связями C-C равны $\sim 110^\circ$, а атомы водорода при соседних атомах углерода не заслоняют друг друга.

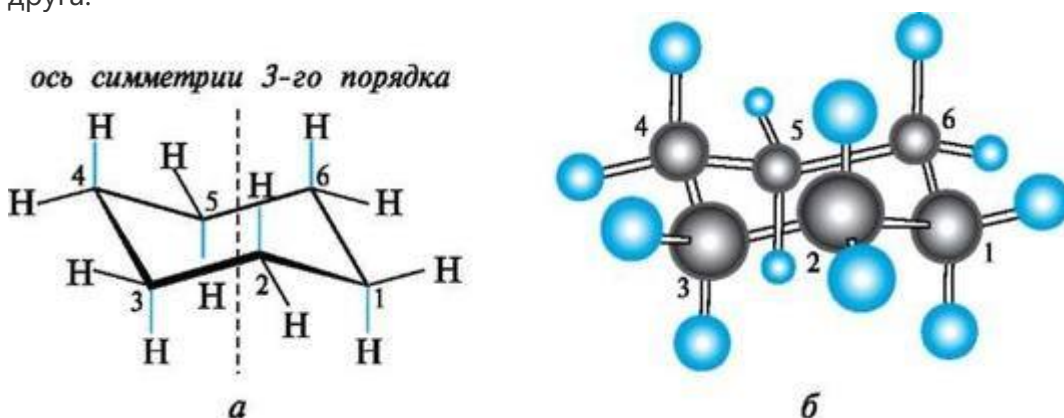


Рис. 7.7. Циклогексан в конформации кресла: *а* - скелетная формула; *б* - шаростержневая модель

В неплоской молекуле можно только условно говорить о расположении атомов водорода «над и под плоскостью». Вместо этого используют другие термины: связи, направленные вдоль вертикальной оси симметрии цикла (на рис. 7.7, *а* показаны цветом), называют *аксиальными* (*а*), а связи, ориентированные от цикла (как бы по экватору, по аналогии с земным шаром), называют *экваториальными* (*е*).

При наличии в кольце заместителя более выгодна конформация с экваториальным положением заместителя, как, например, конформация (I) метилциклогексана (рис. 7.8).

Причина меньшей устойчивости конформации (II) с аксиальным расположением метильной группы заключается в **1,3-диаксиальном отталкивании** группы CH_3 и атомов H в положениях 3 и 5. В таком

случае цикл подвергается так называемой *инверсии*, принимая более устойчивую конформацию. Особенно велико отталкивание в производных циклогексана, имеющих положениях 1 и 3 объемные группы.

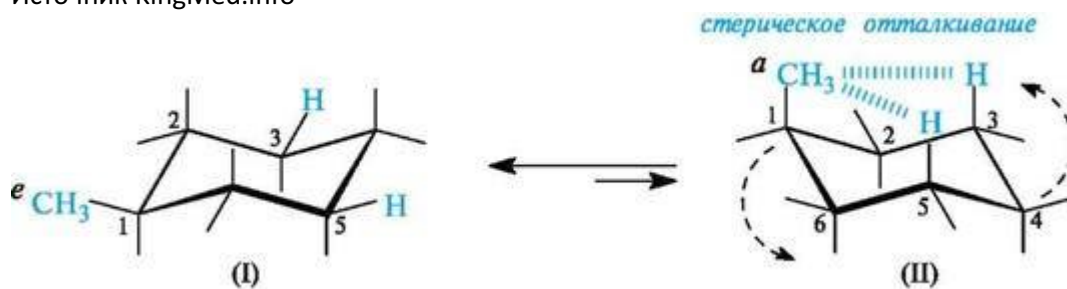
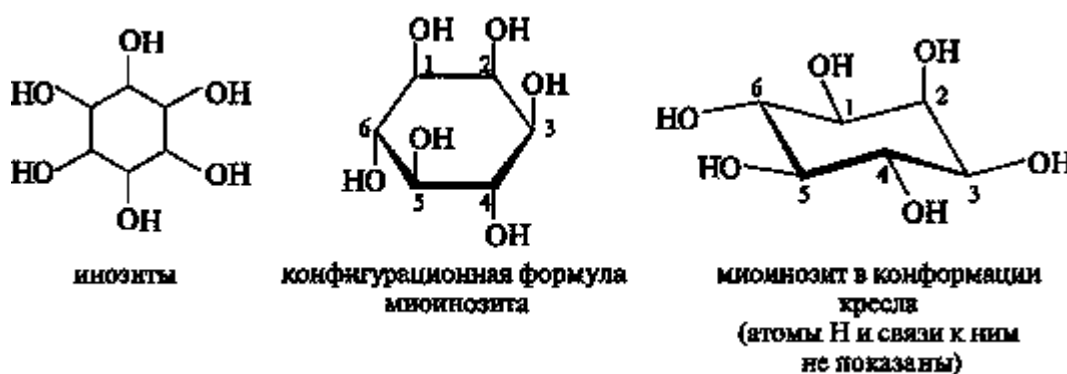


Рис. 7.8. Инверсия цикла молекулы метилциклогексана (показаны не все атомы водорода)

В природе встречается множество производных циклогексанового ряда, среди которых важную роль играют шестиатомные спирты - *инозиты*. В связи с наличием в их молекулах асимметрических центров инозиты существуют в виде нескольких стереоизомеров, из которых наиболее распространен **миоинозит**. Молекула миоинозита имеет стабильную конформацию кресла, в которой пять из шести групп OH находятся в экваториальных положениях.



Глава 8. ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

8.1. Общая характеристика

Полифункциональными называют соединения, в молекулах которых имеется несколько одинаковых функциональных групп.

Среди полифункциональных соединений, участвующих в процессах жизнедеятельности, наиболее широко представлены соединения с гидроксильными и карбоксильными функциональными группами. Специальный интерес представляют β -дикарбонильные соединения. Соединения с несколькими аминогруппами встречаются реже.

8.1.1. Многоатомные спирты и фенолы

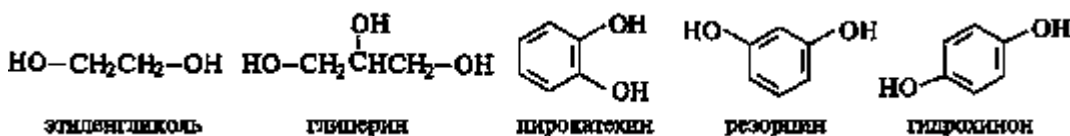
Двухатомные спирты, т. е. спирты, содержащие две гидроксильные группы, имеют общее название *диолы*, или *гликоли*; трехатомные спирты называют *триолами*. Представителями таких спиртов являются этиленгликоль и глицерин соответственно. Общее название многоатомных спиртов - *полиолы*.

В состав многих природных соединений входят в виде фрагментов двухатомные фенолы - пирокатехин, резорцин, гидрохинон.

Этиленгликоль (этанediол-1,2) - высокотоксичная жидкость (т. пл. -16°C , т. кип. 197°C), используется в технике для приготовления антифризов - жидкостей с низкой температурой замерзания.

Глицерин (пропантриол-1,2,3) - нетоксичная вязкая жидкость сладкого вкуса (т. пл. 17 °С, т. кип. 290 °С), входит в состав большинства липидов (см. 10.3.2). Применяется как компонент мазей для смягчения кожи.

Пирокатехин (о-дигидроксибензол), называемый также *катехолом*, является структурным фрагментом многих биологически активных



веществ, в частности *катехоламинов* (см. 9.2.1). Монометилвый эфир пирокатехина - **гваякол** - применяется как компонент в составе лекарственных средств при катаре верхних дыхательных путей.

Резорцин (м-дигидроксибензол) используется как антисептик и дезинфицирующее средство при кожных заболеваниях.

Гидрохинон (п-дигидроксибензол), обладающий восстановительной способностью, является структурным фрагментом ряда соединений. В организме восстановительная способность замещенного гидрохинонового фрагмента делает его участником важного процесса транспорта электронов от окисляемого субстрата к кислороду.

К спиртам высшей атомности относятся *пентиты* и *гекситы*, т. е. соответственно пяти- и шестиатомные спирты с открытой цепью. Накопление гидроксильных групп в молекуле ведет к появлению сладкого вкуса. Представители пентитов и гекситов - **ксилит** и **сорбит** (см. 11.1.5) - заменители сахара для больных диабетом.

Многоатомный циклический спирт **миоинозит** (см. 7.2.2) относится к витаминоподобным соединениям (витамины группы В) и является структурным компонентом сложных липидов - фосфа-тидилинозитов (см. 10.4.1). В растениях широко распространена **фитиновая кислота**, представляющая собой гексафосфат миоинозита. Кальциевая или смешанная кальций-магниева соль фитиновой кислоты, называемая **фитином**, улучшает состояние нервной системы при заболеваниях, связанных с недостатком фосфора в организме.

8.1.2. Дикарбоновые кислоты

Карбоновые кислоты, содержащие в своем составе одну карбоксильную группу, называют одноосновными, две - двухосновными и т. д. В настоящем разделе будут рассмотрены некоторые представители дикарбоновых кислот алифатического и ароматического рядов (табл. 8.1). Все они представляют собой кристаллические вещества.

Таблица 8.1. Названия некоторых дикарбоновых кислот и их производных

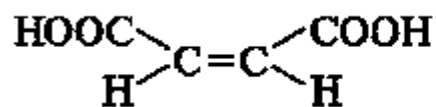
Название кислоты	Формула	Название аниона или основы сложного эфира
Щавелевая (этандиовая)	$\text{HOOC}-\text{COOH}$	Оксалат
Малоновая (пропандиовая)	$\text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	Малонат
Янтарная (бутандиовая)	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	Сукцинат
Глутаровая (пентандиовая)	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	Глутарат

Систематические названия дикарбоновых кислот строятся по общим правилам заместительной номенклатуры. Однако для большинства из них предпочтительны тривиальные названия. Их латинские названия служат основой названия анионов и производных кислот, которые часто не совпадают с русскими тривиальными названиями (см. табл. 8.1).

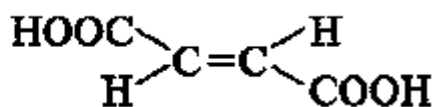
Щавелевая кислота - простейшая двухосновная кислота. Некоторые ее соли, например оксалат кальция, трудно растворимы и часто образуют камни в почках и мочевом пузыре (оксалатные камни).

Янтарная кислота в заметном количестве была обнаружена в янтаре, откуда получила название сама кислота и ее производные *сукци-наты* (от лат. *succinūm* - янтарь).

Малеиновая и фумаровая кислоты - представители ненасыщенных дикарбоновых кислот с одной двойной связью (см. 7.1.3). Фумаровая кислота участвует в обменных процессах, протекающих в организме.



малеиновая кислота
(*цис*-изомер)



фумаровая кислота
(*транс*-изомер)

8.1.3. Диамины

Наиболее известны тетраметилендиамин, или **путрес-цин** $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, и пентаметилендиамин, или **кадаверин** $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$. Их долгое время считали трупными ядами, т. е. веществами, образующимися при декарбоксилировании диамино-кислот и обуславливающими ядовитость гниющих белков. В настоящее время выяснено, что ядовитые свойства белкам при гниении придают другие вещества.

8.2. Реакционная способность и специфические реакции многоатомных спиртов и фенолов

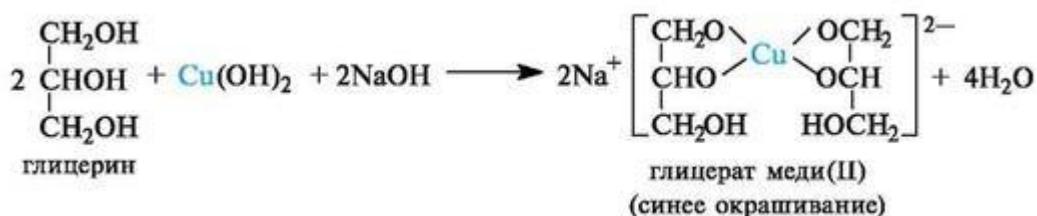
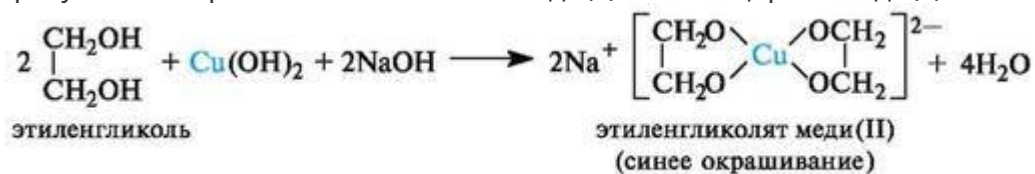
Полифункциональные соединения могут проявлять свойства, присущие монофункциональным соединениям, т. е. способность вступать в реакции по каждой функциональной группе, поэтому наблюдается определенное сходство в поведении монофункциональных и полифункциональных соединений. Однако одновременное наличие нескольких функциональных групп обуславливает специфическую реакционную способность, как показано на примере приведенных ниже реакций.

Кислотные свойства. Многоатомные спирты обладают большей кислотностью по сравнению с одноатомными, что является следствием *-I*-эффекта одной гидроксильной группы по отношению к другой и более полной делокализации отрицательного заряда в сопряженном основании. Так, этиленгликоль проявляет более сильные кислотные свойства, чем этанол.



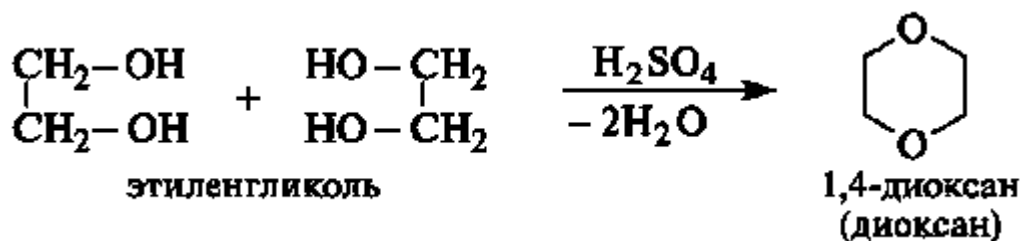
Хелатообразование. Многоатомные спирты, содержащие гидроксильные группы у соседних атомов углерода, при взаимодействии с гидроксидами тяжелых металлов, например гидроксидом меди(II) в щелочной среде, образуют внутрикомплексные, так называемые *хелатные*, соединения. Такие соединения обычно хорошо растворимы в воде и интенсивно окрашены, поэтому реакция используется как качественная. При взаимодействии

этиленгликоля или глицерина с гидроксидом меди(II) возникает интенсивно синее окрашивание в результате образования гликолята меди(II) или глицерата меди(II).



Эта качественная реакция характерна для многоатомных спиртов с открытой цепью и для некоторых циклических спиртов, в которых гидроксильные группы довольно сближены.

Дегидратация. Нагревание этиленгликоля с серной кислотой приводит к межмолекулярному отщеплению двух молекул воды и образованию **диоксана**.

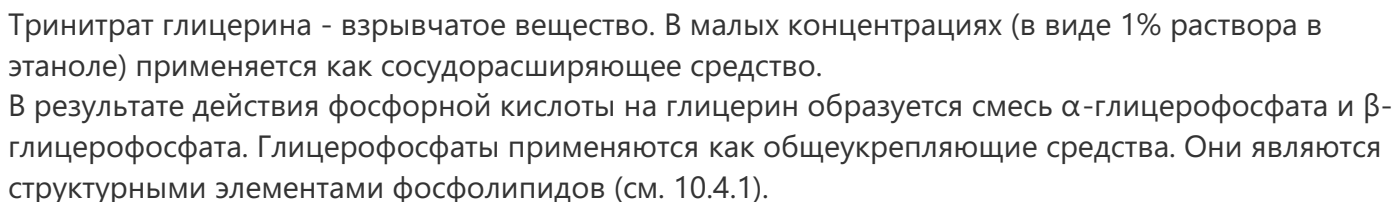
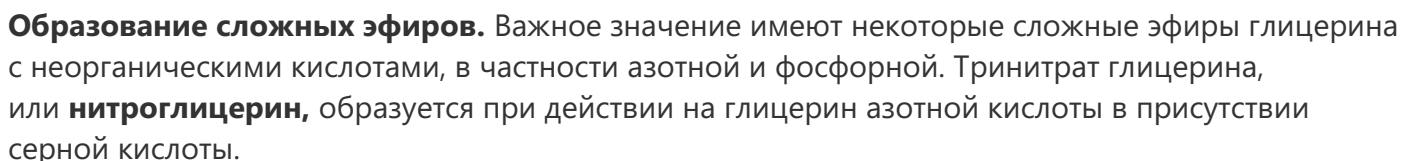


Диоксан (т. кип. 101 °С) известен как хороший растворитель, смешивается с водой и углеводородами, весьма токсичен.



Хлорсодержащие дибензопроизводные диоксана обладают еще более высокой токсичностью. Печальную известность получил 2,3,7,8-тетрахлородibenzo-*p*-диоксин (или просто диоксин), вызывающий в чрезвычайно низких концентрациях тяжелые заболевания иммунной и кроветворной системы. Попадание диоксина в почву, происходящее при использовании некоторых гербицидов (где он содержится в виде незначительной примеси), представляет серьезную экологическую проблему.

На основе этиленгликоля получают макроциклические полиэфиры, называемые *краун-эфирами* (от англ. *crowн* - корона). Краун-эфиры - перспективные комплексообразователи, служащие своеобразными ловушками катионов. Они моделируют действие некоторых веществ

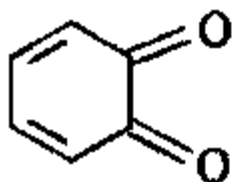


Окислительно-восстановительные реакции. Реакции этого типа свойственны двухатомным фенолам с *орто*- и *пара*-положением гид-роксильных групп в бензольном кольце. Среди продуктов окисления таких двухатомных фенолов особый интерес представляют *хиноны*.

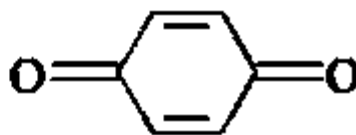


Хиноны содержат своеобразную систему сопряженных связей, называемую *хиноидной* группировкой, включающую две двойные связи в цикле и двойные связи двух карбонильных групп.

1,2-Бензохинон (о-бензохинон) и **1,4-бензохинон** (п-бензохинон) - простейшие представители хинонов, образующиеся при окислении пирокатехина и гидрохинона соответственно. Наиболее важны 1,4-хиноны, обычно называемые просто *хинонами*.



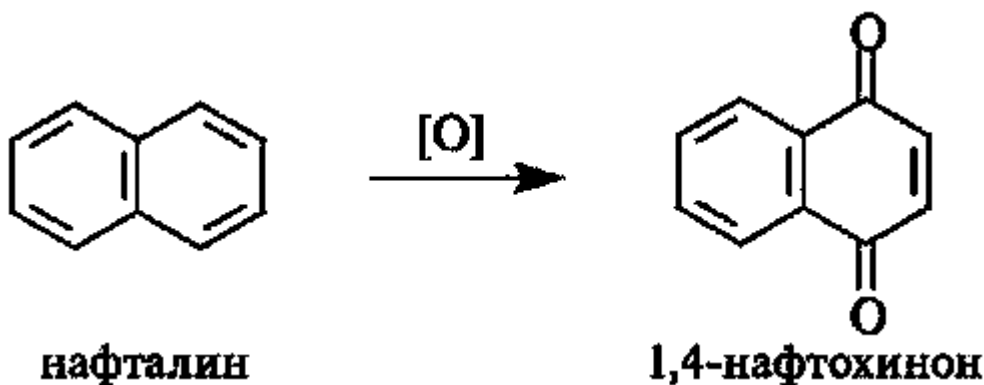
1,2-бензохинон



1,4-бензохинон (хинон)

Окисление гидрохинона в хинон *in vivo* происходит с участием пероксида водорода под действием фермента.

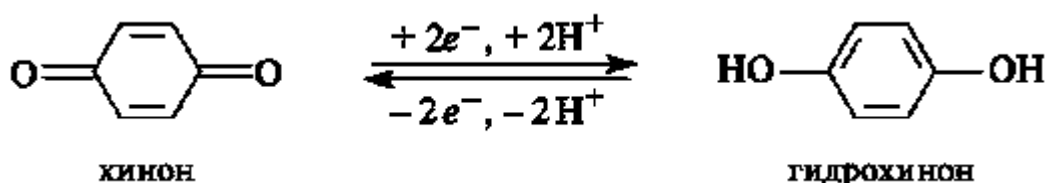
При окислении нафталина образуется **1,4-нафтохинон**, являющийся структурным фрагментом витаминов группы К (см. 15.4).



нафталин

1,4-нафтохинон

Хиноны - сильные окислители. Принимая два электрона и два протона, они восстанавливаются в соответствующие гидрохиноны.



ХИНОН

ГИДРОХИНОН

Окислительно-восстановительная система *хинон-гидрохинон* играет важную роль в организме. По отношению к большинству органических субстратов эта система выступает в роли окислителя.

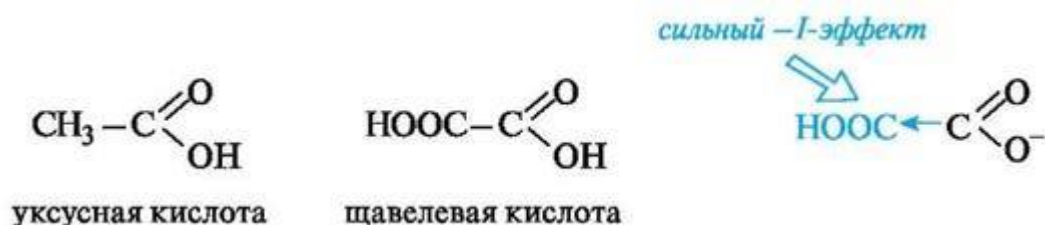
С химической точки зрения производными 1,4-бензохинона являются **убихиноны**, называемые еще коферментом Q. Функционирование убихинонов в организме основано на их способности легко и обратимо превращаться в восстановленные формы (см. 15.4).

Структурный фрагмент *о*-хинона содержится в составе окисленной формы флавоноидов. Пирокатехиновая группировка в структуре таких важных биологически активных веществ, как флавоноиды, обуславливает их способность к участию в окислительно-восстановительных реакциях в организме (см. 15.5).

8.3. Реакционная способность и специфические реакции дикарбоновых кислот

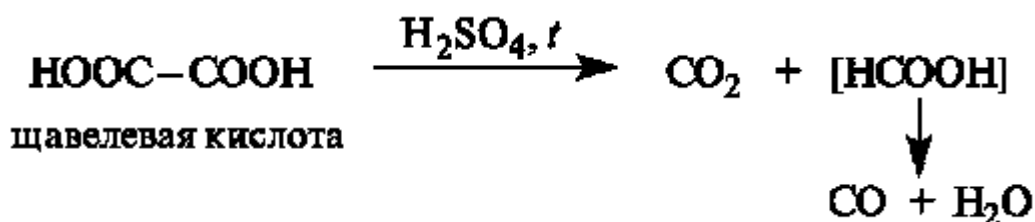
Дикарбоновые кислоты образуют два ряда функциональных производных - по одной и по двум карбоксильным группам.

Кислотные свойства. С накоплением кислотных групп увеличиваются кислотные свойства соединений. Кислотность дикарбоновых кислот больше, чем монокарбоновых. Так, щавелевая кислота (pK_a 1,23) значительно сильнее уксусной (pK_a 4,76), что связано с $-I$ -эффектом группы $COOH$, и благодаря этому более полной делокализации отрицательного заряда в сопряженном основании.

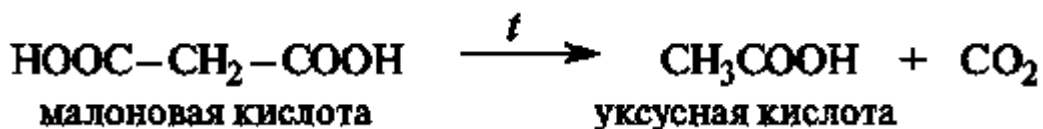


Влияние заместителя наиболее отчетливо проявляется при его близком расположении к кислотному центру.

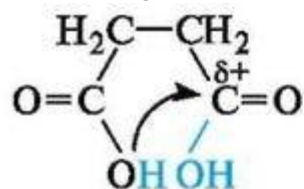
Декарбоксилирование. При нагревании с серной кислотой щавелевая кислота декарбоксилируется, а образовавшаяся муравьиная кислота разлагается далее.



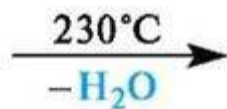
Малоновая кислота легко декарбоксилируется при нагревании выше 100 °С.



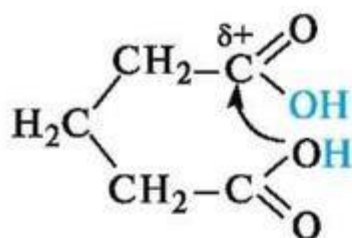
Образование циклических ангидридов. В дикарбоновых кислотах, содержащих четыре или пять атомов углерода в цепи и способных вследствие этого находиться в клешневидной конформации, происходит сближение в пространстве функциональных групп. В результате внутримолекулярной атаки одной карбоксильной группой (нук-леофилом) электрофильного центра другой карбоксильной группы происходит образование (при нагревании) устойчивого пятиили соответственно шестичленного циклического ангидрида, как показано на примерах янтарной и глутаровой кислот. Другими словами, ангидриды дикарбоновых кислот являются продуктами *внутримолекулярной циклизации*.



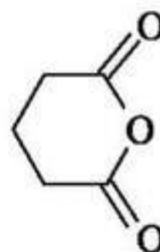
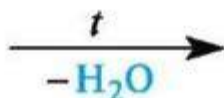
янтарная кислота



янтарный ангидрид

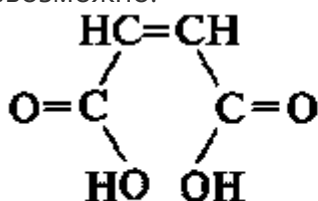


глутаровая кислота

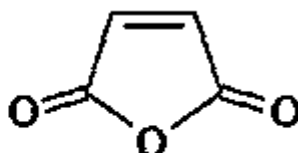
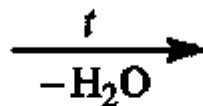


глутаровый ангидрид

Малеиновая и фумаровая кислоты проявляют сходные химические свойства: вступают в реакции, свойственные соединениям с двойной связью (обесцвечивание бромной воды, водного раствора перманганата калия) и соединениям с карбоксильными группами (образуют два ряда производных - кислые и средние соли, эфиры и т. п.). Однако только одна из кислот, а именно maleиновая, в относительно мягких условиях претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием циклического ангидрида. В фумаровой кислоте вследствие удаленности карбоксильных групп друг от друга в пространстве образование циклического ангидрида невозможно.

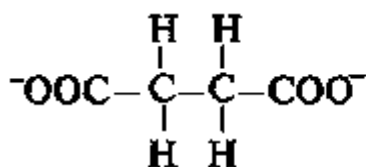


малеиновая кислота

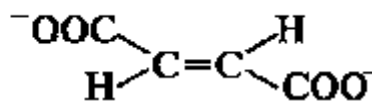
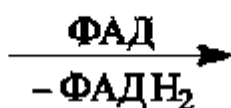


малеиновый ангидрид

Окисление янтарной кислоты *in vivo*. Дегидрирование (окисление) янтарной кислоты в фумаровую, катализируемое в организме ферментом, осуществляется с участием кофермента ФАД (см. Приложение 14-3). Реакция протекает стереоспецифично с образованием фумаровой кислоты (в ионной форме - фумарат).



сукцинат

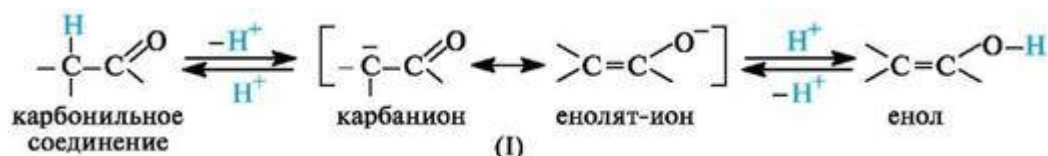


фумарат

8.4. Таутомерия β-дикарбонильных соединений

Определенная протонная подвижность атома водорода у α-атома углерода в карбонильных соединениях (слабого СН-кислотного центра) проявляется в их способности к реакциям конденсации (см. 5.4). Если подвижность такого атома водорода возрастет настолько, что он сможет отщепиться в виде протона, то это приведет к образованию мезомерного иона (I),

отрицательный заряд которого рассредоточен между атомами углерода и кислорода. Обратное присоединение протона к этому иону в соответствии с его граничными структурами может приводить либо к исходному карбонильному соединению, либо к енолу.

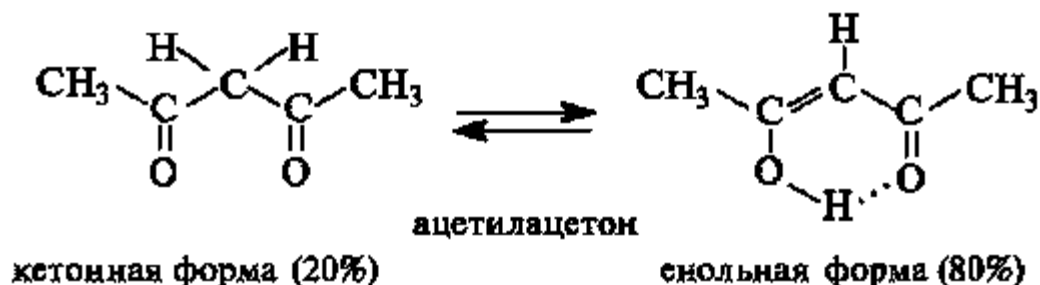


В соответствии с этим карбонильное соединение может существовать в равновесии с изомером - *енольной формой*. Такой вид изомерии называют *таутомерией*, а изомеры, находящиеся в состоянии подвижного равновесия, - *таутомерами*.

Таутомерия - равновесная динамическая изомерия. Ее сущность заключается во взаимном превращении изомеров с переносом какой-либо подвижной группы и соответствующим перераспределением электронной плотности.

В рассматриваемом случае между кетонной и енольной формами осуществляется перенос протона, поэтому такое равновесие называют *прототропной таутомерией*, в частности, *кето-енольной таутомерией*.

В монокарбонильных соединениях (альдегидах, кетонах, сложных эфирах) равновесие практически полностью смещено в сторону кетонной формы. Например, содержание енольной формы в ацетоне составляет всего 0,0002%. При наличии второй электроакцепторной группы у α -атома углерода (например, второй карбонильной группы) содержание енольной формы возрастает. Так, в 1,3-дикарбонильном соединении ацетилацетоне (пентандионе-2,4) енольная форма преобладает.



Енольная форма ацетилацетона дополнительно стабилизирована сопряженным со второй π -связью и внутримолекулярной водородной связью.

Многие реакции, включающие образование и превращения карбонильных соединений *in vivo*, как будет показано в дальнейшем, протекают через промежуточные енольные формы или производные этих форм.

8.5. Функциональные производные угольной кислоты

Угольная кислота занимает особое место среди соединений углерода, ее можно рассматривать как двухосновную кислоту.

Угольная кислота как индивидуальное соединение существует только в водном растворе.

Попытка выделить кислоту из раствора приводит к ее разложению на диоксид углерода и воду.



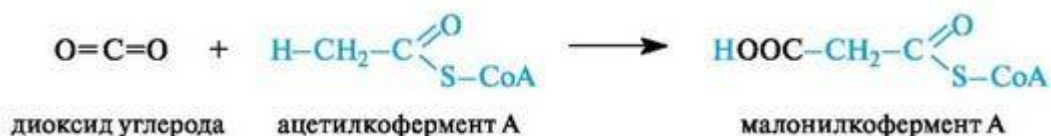
Угольная кислота и ее производные выполняют важные функции в организме, некоторые из них применяются в качестве лекарственных средств. На схеме 8.1 приведены основные производные угольной кислоты.

Схема 8.1. Основные производные угольной кислоты (в скобках формулы нестабильных соединений)



Диоксид углерода (углекислый газ) - участник многих реакций карбоксилирования и декарбоксилирования *in vivo* и *in vitro*.

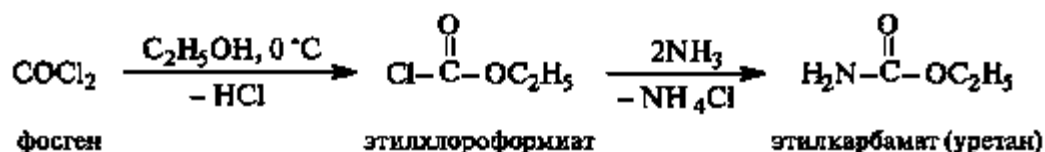
Карбоксилирование возможно тогда, когда в реакцию с диоксидом углерода вступают соединения с частичным отрицательным зарядом на атоме углерода. В организме взаимодействие диоксида углерода с ацетилкоферментом А приводит к образованию малонилкофермента А.



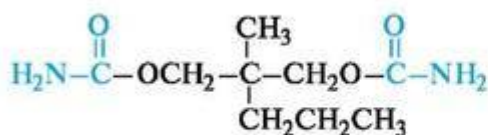
Подобно самой угольной кислоте, в свободном виде неизвестны и некоторые ее производные: монохлорангидрид ClCOOH и моноамид - карбаминовая кислота H_2NCOOH . Однако их сложные эфиры - вполне стабильные соединения.

Для синтеза производных угольной кислоты можно использовать *фосген* (дихлорангидрид) COCl_2 , легко образующийся при взаимодействии монооксида углерода с хлором на свету. Фосген - чрезвычайно ядовитый газ (т. кип. 8 °С), в Первую мировую войну его применяли в качестве боевого отравляющего вещества.

Этиловый эфир хлормуравьиной кислоты при реакции с аммиаком образует этиловый эфир карбаминовой кислоты $\text{H}_2\text{NCOOC}_2\text{H}_5$. Эфиры карбаминовой кислоты (карбаматы) имеют общее название - *уретаны*.

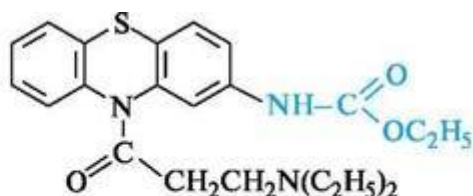


Уретаны нашли применение в медицине как лекарственные средства, в частности **мепротан** и **этацизин**.



мепротан (мепробамат)

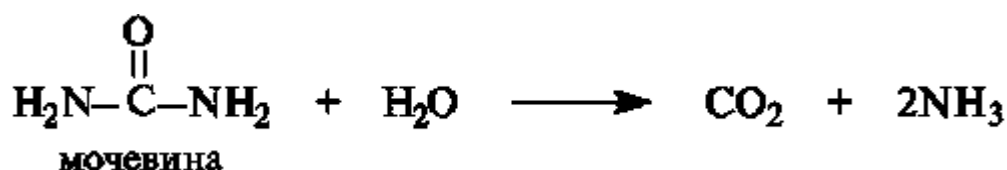
дикарбамат 2-метил-2-пропилпропандиола-1,3



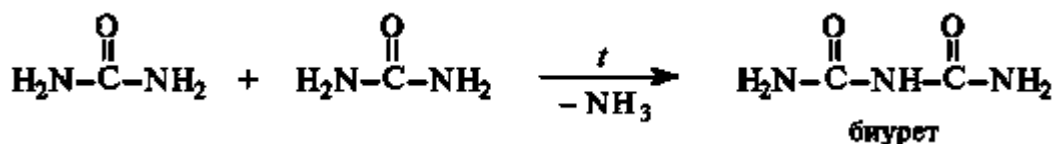
этацизин

Мочевина (карбамид) $(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{O}$ - важнейший азотсодержащий конечный продукт обмена веществ у человека (с мочой выделяется мочевины около 20-30 г/сут).

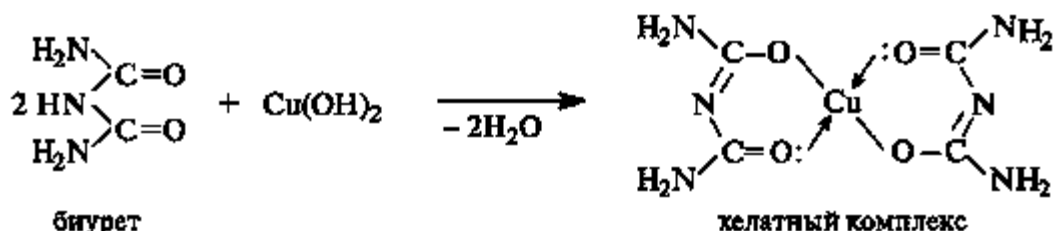
Кислоты и щелочи при нагревании вызывают гидролиз мочевины; в организме она гидролизуется под действием ферментов.



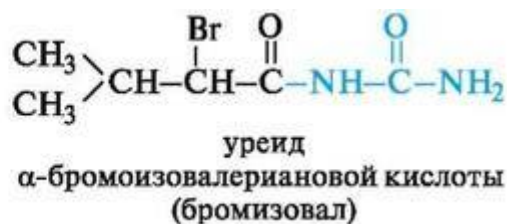
При медленном нагревании до температуры 150-160 °С мочевина разлагается с выделением аммиака и образованием *биурета*.



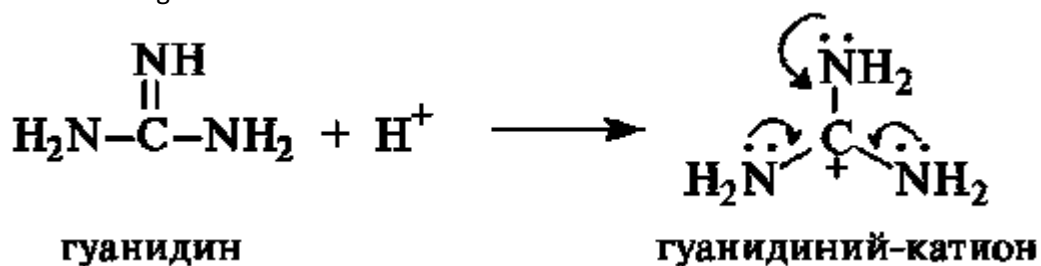
При взаимодействии биурета в щелочных растворах с ионами меди(II) наблюдается характерное фиолетовое окрашивание, обусловленное образованием хелатного комплекса (*биуретовая реакция*). Остаток биурета в хелатном комплексе имеет имидную структуру.



Производными карбоновых кислот, содержащими остаток мочевины в качестве заместителя, являются *уреиды*. Они применяются в медицине, в частности уреид α -бромизовалериановой кислоты - **бромизовал** (бромурал) - используется как мягкое снотворное средство. Его эффект обусловлен сочетанием известных своим угнетающим действием на ЦНС брома и остатка изовалериановой кислоты.



Гуанидин (иминомочевина) - азотистое производное мочевины - является сильным основанием, поскольку сопряженная кислота - ион гуанидиния - мезомерно стабилизирован.



Остаток гуанидина входит в состав α-аминокислоты - аргинина (см. схему 12.1) и нуклеинового основания - гуанина (см. 14.1).

Глава 9. ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

9.1. Общая характеристика

Большинство веществ, участвующих в метаболизме, являются гете-рофункциональными соединениями.

Гетерофункциональными называют соединения, в молекулах которых имеются различные функциональные группы.

Характерные для биологически важных соединений сочетания функциональных групп представлены в табл. 9.1.

Таблица 9.1. Наиболее распространенные сочетания функциональных групп в биологически важных алифатических соединениях

Гетеро-функциональные классы	Функциональные группы		Представители	
			формула	полутривиальное или тривиальное название
Аминоспирты	–NH ₂	–OH	H ₂ NCH ₂ CH ₂ OH	Коламин
Гидрокси-карбонильные соединения	–OH	–CH=O	HOCH ₂ CH(OH)CH=O	Глицериновый альдегид
	–OH	>C=O	HOCH ₂ –C(=O)–CH ₂ OH	1,3-Дигидрокси-ацетон
Гидрокси-кислоты	–OH	–COOH	HOCH ₂ COOH	Гликолевая кислота
Аминокислоты	–NH ₂	–COOH	H ₂ NCH ₂ COOH	Глицин
Оксокислоты	>C=O	–COOH	O=CHCOOH	Глиоксалевая кислота

Среди гетерофункциональных соединений в природных объектах наиболее распространены аминспирты, аминокислоты, гидроксикар-бонильные соединения, а также гидрокси- и оксокислоты (табл. 9.2).

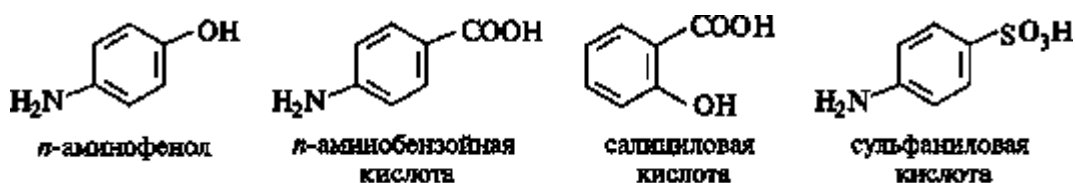
Таблица 9.2. Некоторые гидрокси- и оксокислоты и их производные

Название кислоты	Формула	Название аниона или основы сложного эфира*
Молочная (2-гидроксипропановая)	$\text{CH}_3\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{COOH}$	Лактат
Яблочная (гидроксипутандиовая)	$\text{HOOCCH}_2\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{COOH}$	Малат
Винная (2,3-дигидроксипутандиовая)	$\text{HOOC}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{COOH}$	Тартрат
Лимонная (2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая)	$\text{HOOCCH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{\text{COOH}}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{COOH}$	Цитрат
Пировиноградная (2-оксопропановая)	$\text{CH}_3-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{COOH}$	Пируват
Ацетоуксусная (3-оксобутановая)	$\text{CH}_3-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{COOH}$	Ацетоацетат
Щавелевоуксусная (оксобутандиовая)	$\text{HOOCCH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{COOH}$	Оксалоацетат

* Для ди- и трикарбоновых кислот - при участии всех карбоксильных групп. Для неполных солей и функциональных производных добавляется префикс **гидр(о)-**, например «гидроксалат» для аниона HOOC-COO^- .

Имеющие особую биологическую важность α -аминокислоты описаны в главе 12. Полигидроксиальдегиды и полигидроксикетоны (углеводы) рассматриваются в главе 13.

В ароматическом ряду основу важных природных биологически активных соединений и синтетических лекарственных средств (см. 9.3) составляют **и-аминофенол**, **и-аминобензойная**, **салициловая** и **сульфаниловая кислоты**.



Систематические названия гетерофункциональных соединений строятся по общим правилам заместительной номенклатуры (см. 1.2.1). Однако для ряда широко распространенных кислот предпочтительны тривиальные названия (см. табл. 9.2). Их латинские названия служат основой названия анионов и производных кислот, которые часто не совпадают с русскими тривиальными названиями.

9.2. Реакционная способность и специфические свойства биологически важных гетерофункциональных соединений

Эти две функциональные группы непрочно удерживаются у одного атома углерода, в результате чего происходит отщепление аммиака или воды. Простейшим представителем аминокислот является **2-аминоэтанол** - соединение, в котором обе группы расположены у соседних атомов углерода. 2-Аминоэтанол (тривиальное название **коламин**) является структурным компонентом сложных липидов - фосфатидилэтаноламинов (см. 10.4.1).

$$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 + \text{HCl} \longrightarrow [\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3]^+ \text{Cl}^-$$

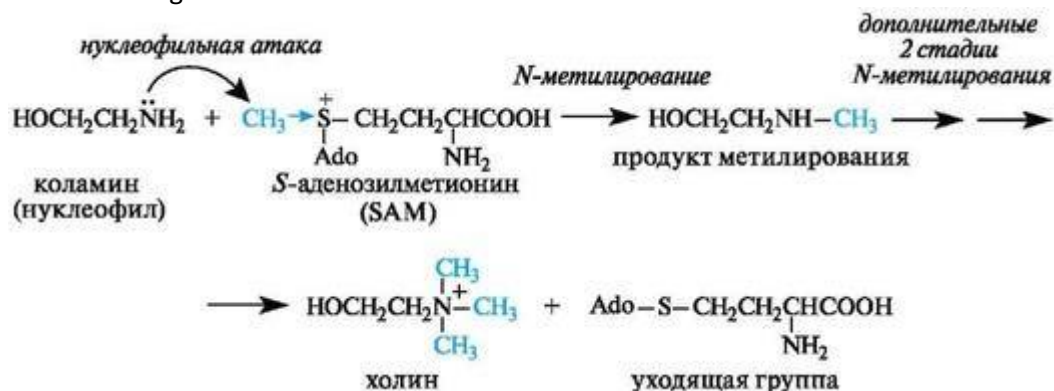
2-аминоэтанол гидрохлорид 2-аминоэтаноля

фрагмент метионина (Met)

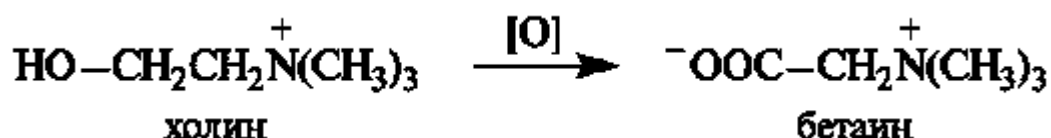
фрагмент аденозина (Ado)

S-аденозилметионин

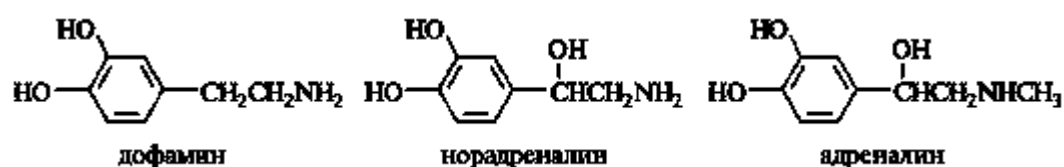
118



В результате окисления холина *in vivo* образуется диполярный ион **бетаин**, который также может служить источником метильных групп, входящих в состав аммониевой группировки.



Сложноэфирные производные холина выполняют в организме различные биологические функции. Замещенные фосфаты холина являются структурной основой фосфолипидов - фосфатидилхо-линов - важнейшего строительного материала клеточных мембран (см. 10.4.1). Сложный эфир холина и уксусной кислоты - **ацетилхолин** - наиболее распространенный посредник при передаче нервного возбуждения в нервных тканях (нейромедиатор). Он образуется в организме при ацетилировании холина с помощью ацетилкофермента А (см. 6.2.4). Важная роль в организме принадлежит аминоспиртам, содержащим в качестве структурного фрагмента остаток пирокатехина. Они носят общее название *катехоламинов*. К этой группе относятся представители образующихся в организме *биогенных аминов*. К катехоламинам принадлежат **дофамин**, **норадреналин** и **адреналин**, выполняющие, как и ацетилхолин, роль нейромедиаторов. Адреналин участвует в регуляции сердечной деятельности, при физиологических стрессах он выделяется в кровь («гормон страха»).



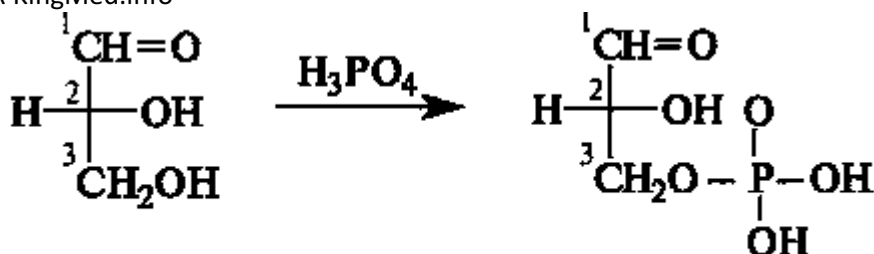
9.2.2. Гидроксикарбонильные соединения

Гидроксикарбонильными называют соединения, содержащие в молекуле одновременно гидроксильную и альдегидную (или кетон-ную) группы.

В соответствии с этим различают гидроксиальдегиды и гидро-кискетоны.

Наиболее известными представителями этих классов соединений являются глицериновый альдегид и дигидроксиацетон, играющие в виде фосфатов большую роль в биохимических процессах.

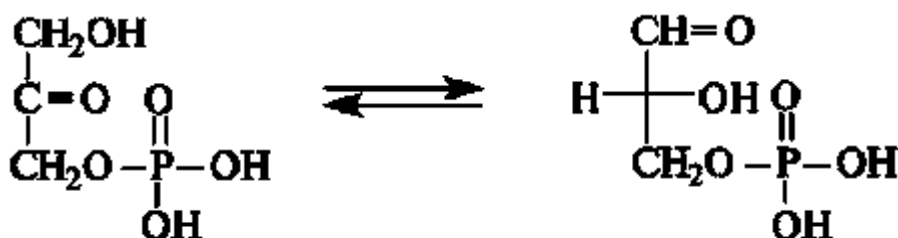
Глицериновый альдегид (глицеральдегид). Использование глицеринового альдегида в качестве конфигурационного стандарта рассмотрено выше (см. 7.1.2). D-Глицериновый альдегид образуется наряду с дигидроксиацетонфосфатом при ферментативном расщеплении D-фруктозы (в виде 1-фосфата, см. 11.1.5) и далее фосфорилируется до D-глицеральдегид-3-фосфата с помощью АТФ.



D-глицериновый альдегид

D-глицеральдегид-3-фосфат

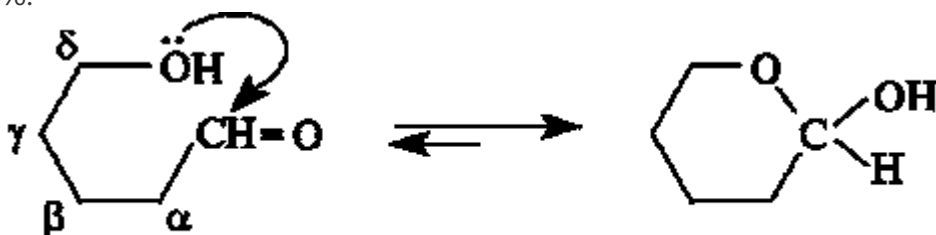
Оба фосфата, дигидроксиацетонфосфат и D-глицеральдегид-3-фосфат, образуются, кроме того, при ферментативном расщеплении 1,6-дифосфата D-фруктозы (см. 11.1.5). Важной стадией метаболизма является взаимопревращение этих монофосфатов.



дигидроксиацетонфосфат

D-глицеральдегид-3-фосфат

Внутримолекулярная циклизация. Для гидроксикарбонильных соединений с достаточно удаленными друг от друга функциональными группами возможна внутримолекулярная циклизация. Вследствие сближения в пространстве этих групп между ними происходит взаимодействие с образованием циклических продуктов. Особенно легко внутримолекулярная циклизация протекает тогда, когда она приводит к термодинамически устойчивым пяти- и шестичленным циклам. Например, в γ - и δ -гидроксиальдегидах и гидроксикетонах возможно внутримолекулярное взаимодействие гидроксильной и карбонильной групп. В результате этого доля циклического полуацетала в его равновесной смеси с 5-гидрокси-пентаналем составляет 94%.



5-гидроксипентаналь

циклический полуацеталь

Образованием циклических полуацеталей объясняется таутомерия углеводов (см. 11.1.2).

9.2.3. Гидрокси- и аминокислоты

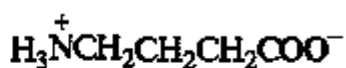
Гидроксикислотами называют соединения, содержащие в молекуле одновременно гидроксильную и карбоксильную группы. Аминокислоты содержат в молекуле аминогруппу и карбоксильную группу.

В алифатическом ряду по взаимному расположению функциональных групп различают α -, β -, γ - и т. д. гидрокси- и аминокислоты. Буквой греческого алфавита указывают положение другой функциональной группы относительно карбоксильной, при этом отсчет ведется от ближайшего к карбоксильной группе атома углерода, т. е. от атома C-2. Отметим, что в заместительной номенклатуре для замещенных карбоновых кислот локанты α -, β -, γ - и т. д. не употребляются.

Кисотно-основные свойства. В гетерофункциональных соединениях в зависимости от природы функциональных групп и их местоположения в молекуле возможно усиление или, наоборот, ослабление некоторых свойств, характерных для монофункциональных соединений. Например, кислотность гидроксикислот выше, чем незамещенных кислот. Аминокислоты, содержащие одновременно кислотные и основные функциональные группы, проявляют амфотерные свойства, т. е. способность взаимодействовать как с кислотами, так и с основаниями. В нейтральных водных растворах или кристаллическом состоянии аминокислоты существуют преимущественно в форме внутренних солей (диполярных ионов), как показано на примере γ -аминомасляной кислоты.



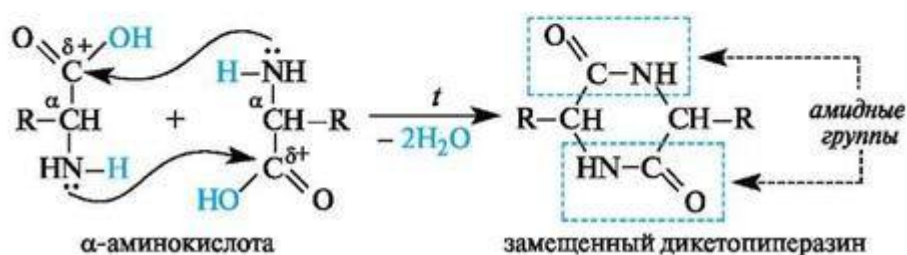
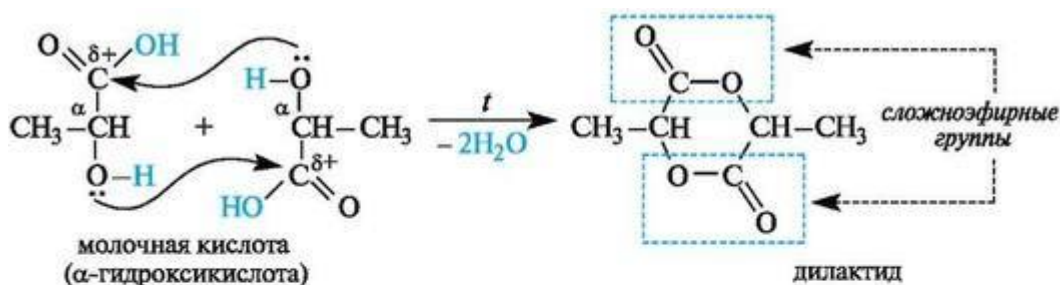
γ -аминомасляная кислота (ГАМК)



диполярный ион
 γ -аминомасляной кислоты

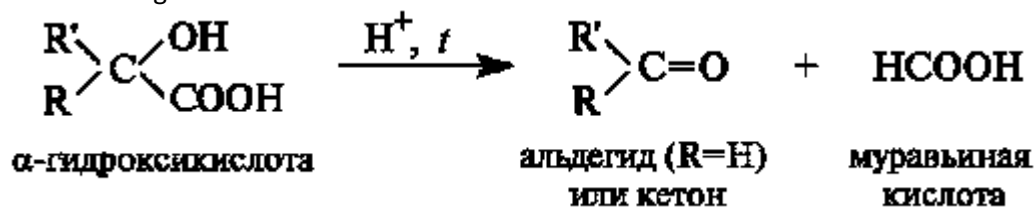
α -Гидрокси- и α -аминокислоты. У α -гидроксикислот и α -амино-кислот функциональные группы близки, но внутримолекулярного взаимодействия между ними не происходит из-за неустойчивости трехчленных циклов, которые могли бы при этом образоваться. При нагревании α -гидрокси- и α -аминокислоты претерпевают межмолекулярную циклизацию с образованием продуктов, называемых соответственно *лактидами* и *дикетопиперазинами* (последнее - от названия шестичленного гетероцикла с двумя атомами азота - пиперазина).

Лактиды содержат две сложноэфирные группы, дикетопиперазины - две амидные группы.



Лактиды и дикетопиперазины, являясь сложными эфирами или амидами соответственно, в условиях кислотного или основного катализа способны гидролизоваться с образованием исходных α -гидроксикислот или α -аминокислот.

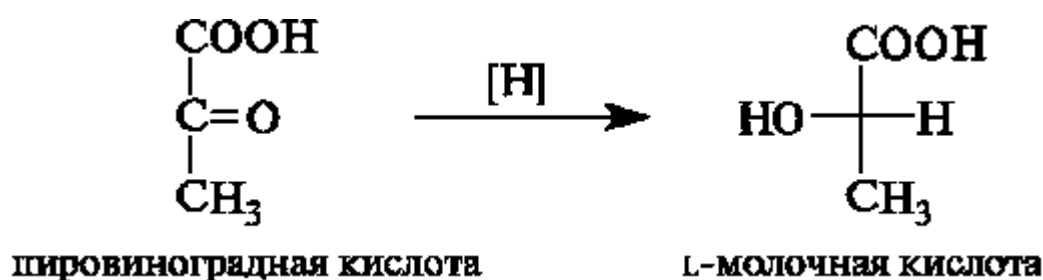
Особое свойство α -гидроксикислот заключается в их способности разлагаться при нагревании в присутствии минеральных кислот с образованием карбонильных соединений и муравьиной кислоты.



Молочная кислота известна как продукт *молочнокислого брожения* лактозы, содержащейся в молоке, и других углеводов, входящих в состав овощей и плодов.

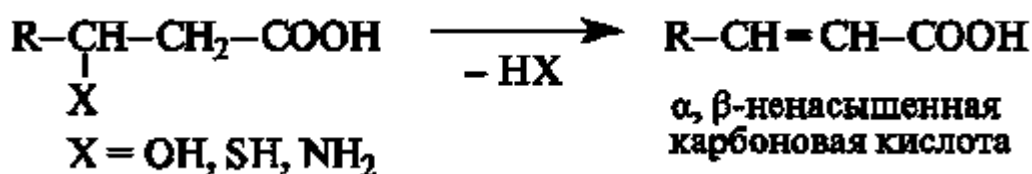
В организме L-(+)-молочная кислота является одним из продуктов превращения глюкозы (гликолиза). Она накапливается в мышцах при интенсивной работе, вследствие чего в них возникает характерная боль. Причина накопления молочной кислоты - недостаток

кислорода, что вызывает восстановление пировиноградной кислоты с участием НАДН в молочную.

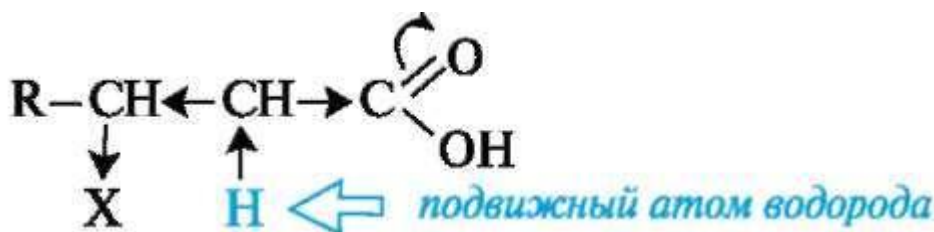


Во время отдыха запасы кислорода возобновляются, и молочная кислота окисляется снова в пировиноградную кислоту.

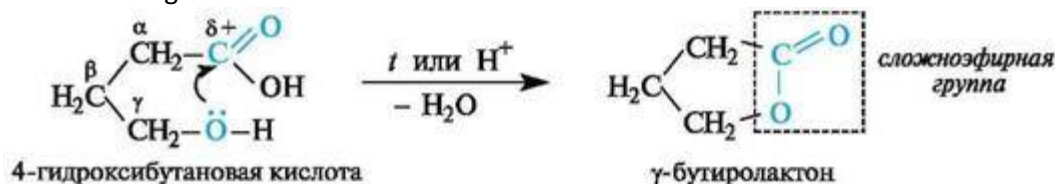
β-Гидрокси- и β-аминокислоты. Характерное общее свойство этих гетерофункциональных кислот заключается в способности к *элиминированию* молекулы воды или соответственно аммиака с образованием α, β-ненасыщенных кислот.



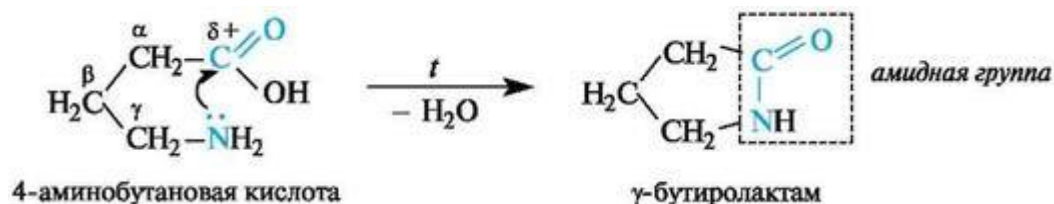
Реакции элиминирования протекают в мягких условиях. Это объясняется высокой протонной подвижностью α-атома водорода, обусловленной электронным влиянием двух электроноакцепторных групп (X и COOH).



γ-Гидрокси- и γ-аминокислоты. Эти кислоты, как и кислоты с δ-расположением функциональных групп, при нагревании претерпевают *внутримолекулярную циклизацию*. Из гидроксикислот при этом образуются циклические сложные эфиры - *лактоны*, из аминокислот - циклические амиды - *лактамы*. Лактоны легко образуются уже при незначительном нагревании, а также в кислой среде.



Принципиально так же происходит внутримолекулярное взаимодействие amino- и карбоксильной групп в γ - и δ -аминокислотах.



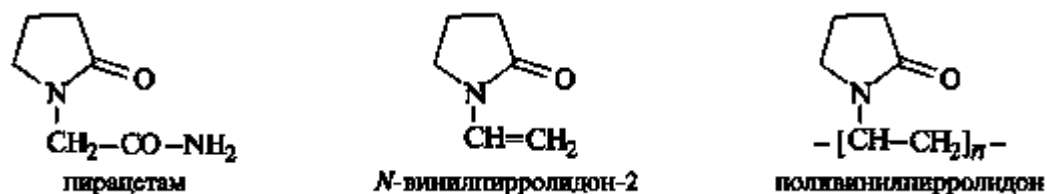
Лактоны и лактамы, будучи соответственно сложными эфирами и амидами, гидролизуются в кислой или щелочной среде.

4-Гидроксимасляная кислота (традиционно называемая γ -гидрокси-масляной кислотой, ГОМК) применяется в виде натриевой соли как снотворное средство, а также в анестезиологии.

4-Аминомасляная кислота (ГАМК - сокращение от γ -аминомас-ляной кислоты) принимает участие в обменных процессах, происходящих в головном мозге, является нейромедиатором. В медицинской практике под названием **гаммалон**, или **аминалон**, применяется в качестве ноотропного средства.

Важное значение для медицины имеют производные «циклической формы ГАМК» - ее лактама (γ -бутиролакта́м, или пирроли-дон-2). Производное пирролидона-2 под названием **пирацетам** (или **ноотропил**) рассматривается как первый представитель ноотропных средств.

Полимер *N*-винилпирролидона-2 - **поливинилпирролидон** в виде водного раствора применяется в качестве заменителя синовиальной жидкости.



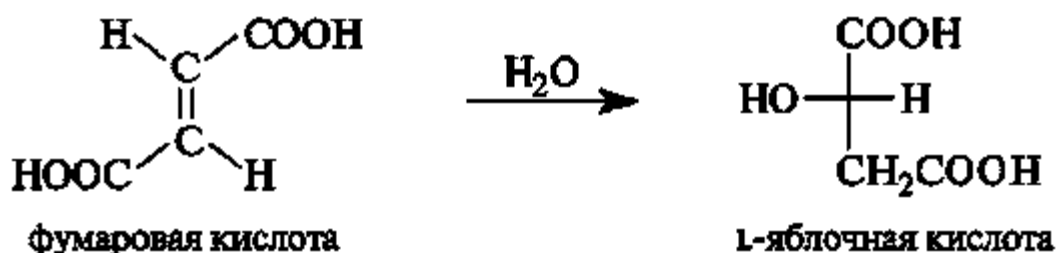
Многоосновные гидроксикислоты. Рассматриваемые в этом разделе яблочная, лимонная, изолимонная кислоты, а также щавелевоуксус-ная (см. 9.2.4) и рассмотренные ранее янтарная и фумаровая (см. 8.1.2) кислоты являются участниками *цикла трикарбоновых кислот*, называемого также циклом лимонной кислоты, или циклом Кребса. Это универсальный этап окислительного катаболизма углеводов и других соединений в присутствии кислорода.

Происходящие в организме превращения этих кислот являются по своей химической сути реакциями окисления или восстановления. Для каждой из этих кислот реакции катализируются специфическими

ферментами с использованием коферментов. Для окислительно-восстановительных процессов наиболее характерно участие коферментов никотинамидной природы, строение и свойства которых детально рассмотрены далее (см. 14.3.2). В нижеприводимом изложении используются

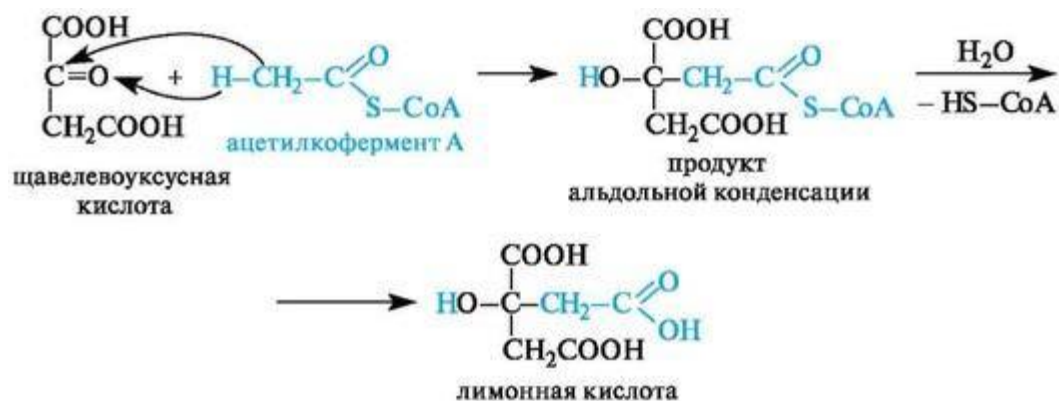
только их сокращенные наименования НАД⁺ и НАДН. Следует учитывать, что с участием НАД⁺ осуществляются окислительные процессы, а с участием НАДН - восстановительные.

Яблочная кислота в значительных количествах содержится в незрелых яблоках, рябине, фруктовых соках. В организме L-яблочная кислота образуется путем гидратации фумаровой кислоты.

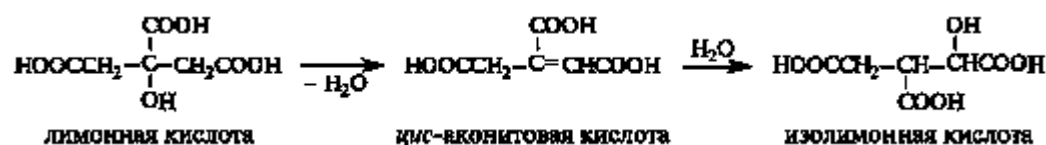


Лимонная кислота содержится в плодах цитрусовых (лимоны, апельсины), винограде, крыжовнике, а также в листьях табака.

Биосинтез лимонной кислоты происходит по типу альдольной конденсации из щавелевоуксусной кислоты и ацетилкофермента А (см. 8.3.2).



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



Винные кислоты - представители дигидроксидикарбоновых кислот, содержат два асимметрических атома углерода и поэтому должны были бы существовать в виде четырех стереоизомеров, но в действительности известны три стереоизомера (см. 7.1.3).

D-(+)-Винная кислота, или обыкновенная винная кислота, известна под названием виннокаменной кислоты. Она содержится в винограде, рябине. Кислая калиевая соль трудно растворима в воде. Она осаждается в винных бочках в виде так называемого винного камня. При нейтрализации этой соли гидроксидом натрия образуется смешанная калиево-натриевая соль. Действием на нее гидроксида меди(II) в щелочной среде получают *жидкость Фелинга* - реактив для обнаружения альдегидной группы (см. 11.1.5).

L-(-)-Винная кислота в очень небольшом количестве содержится в виноградных винах.

Мезовинная кислота (см. 7.1.3) в природе не встречается; она частично образуется при длительном нагревании в щелочном растворе любого из ее стереоизомеров.

Виноградная кислота (т. пл. 205 °С) представляет собой рацемат **D**- и **L**-винных кислот, оптической активностью не обладает и отличается по физическим свойствам от индивидуальных энантиомеров.

9.2.4. Оксокислоты

Оксокислотами называют соединения, содержащие в молекуле одновременно карбоксильную и альдегидную (или кетонную) группы.

В соответствии с этим различают альдегидокислоты и кетоно-кислоты.

Простейшей альдегидокислотой является **глиоксалева (глиок-силовая) кислота**, которая обычно существует в виде гидрата $(\text{HO})_2\text{CHCOOH}$. Она содержится в незрелых фруктах, но по мере созревания ее количество уменьшается.

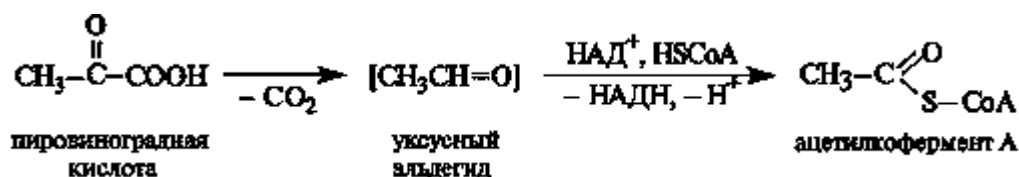
Важную роль в биохимических процессах играют кетонокислоты - пировиноградная, ацетоуксусная и щавелевоуксусная (см. табл. 9.2).

Пировиноградная кислота является одним из промежуточных продуктов *молочнокислого* и *спиртового брожения* углеводов. Своим названием пировиноградная кислота обязана тому, что впервые была выделена при пиролизе виноградной кислоты.

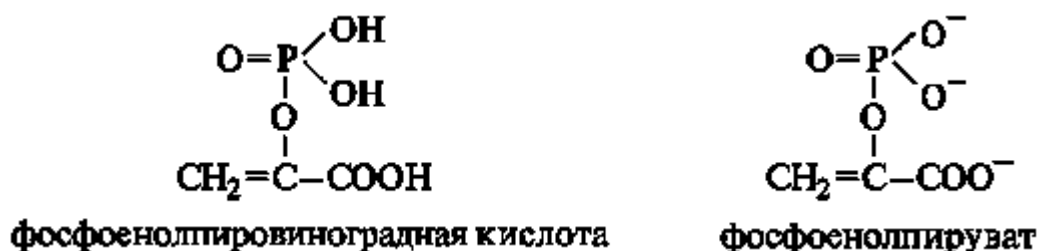
Пировиноградная кислота декарбоксилируется при нагревании с разбавленной и декарбонилируется (отщепляет CO) - с концентрированной серной кислотой.



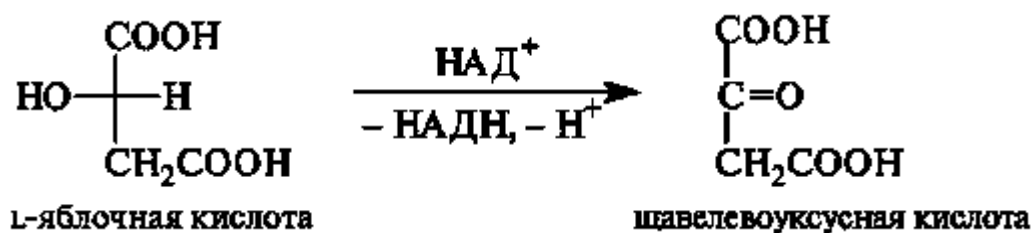
При ферментативном декарбоксилировании пировиноградной кислоты получается ацетальдегид, связанный с коферментом («активный ацетальдегид»). Он может окисляться в присутствии кофер-мента А в ацетилкофермент А.



Производным пировиноградной кислоты является фосфоенол-пировиноградная кислота (фосфат енольной формы кислоты). В организме анион этой кислоты - фосфоенолпируват - образуется в процессе гликолиза и служит предшественником пирувата.

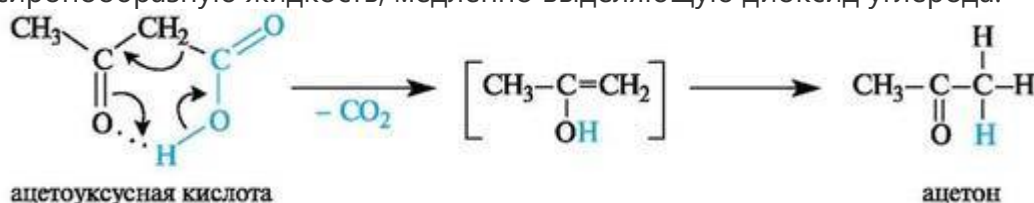


Щавелевоуксусная кислота одновременно является α- и β-оксо-кислотой. Она образуется при окислении яблочной кислоты.



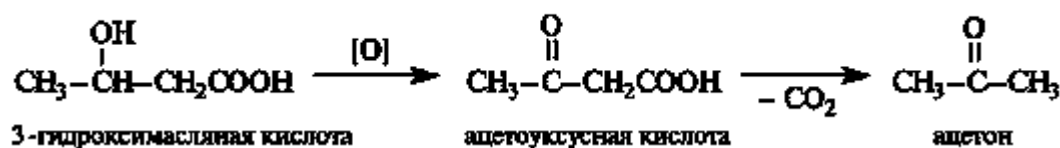
Далее щавелевоуксусная кислота при конденсации с ацетилко-ферментом А превращается в лимонную кислоту (см. 9.2.3).

Ацетоуксусная кислота - представитель β-оксокислот. В свободном состоянии представляет сиропообразную жидкость, медленно выделяющую диоксид углерода.



Как продукт окисления 3-гидроксимасляной кислоты наряду с продуктами ее превращений накапливается в организме больных сахарным диабетом (так называемые ацетоновые, или кетоновые тела, см. Приложение 10-2).

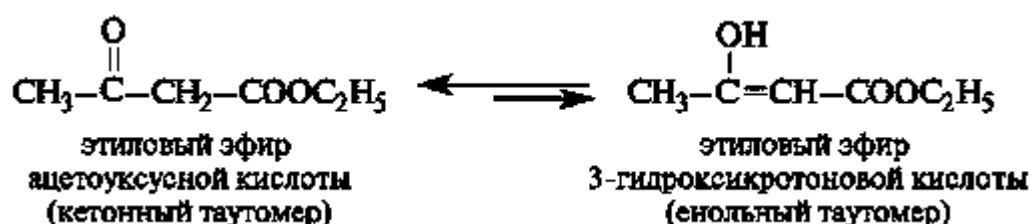
АЦЕТОНОВЫЕ ТЕЛА



Большое теоретическое значение в связи с вопросами таутомерии и двойственной реакционной способности имеет этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, называемый просто ацетоуксусным эфиром.

Ацетоуксусный эфир - жидкость с приятным фруктовым запахом. Впервые синтезирован более 100 лет назад, его строение долгое время было предметом острых дискуссий. Основная трудность заключалась в том, что в результате его химических превращений получались два ряда производных - ацетоуксусной и 3-гидроксикротоновой кислот, т. е. ацетоуксусный эфир проявлял двойственную реакционную способность.

Исследования показали, что ацетоуксусный эфир представляет собой смесь двух изомеров - кетона (92,5%) и енола (7,5 %), находящихся в таутомерном равновесии. Это еще один пример кето-енольной таутомерии, описанной ранее на примере ацетилаcetона (см. 8.4).



При действии на ацетоуксусный эфир какого-либо реагента в реакцию вступает один из таутомеров. Поскольку второй тау-томер в результате равновесия восполняет убыль реагирующего таутомера, таутомерная смесь реагирует в данном направлении как одно целое.

9.3. Гетерофункциональные производные бензола как лекарственные средства

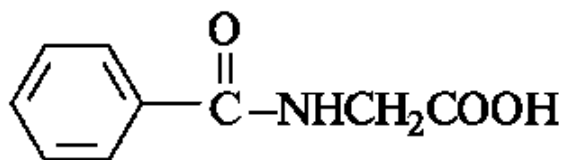
Неразрывная связь химии и медицины отчетливо проявляется в области создания и использования лекарственных средств. Еще в XVI в. основатель ятрохимии Парацельс утверждал, что «настоящая цель химии заключается не в изготовлении золота, а в приготовлении лекарств». С давних времен эмпирическим путем происходил отбор биологически активных органических соединений, и появление ряда лекарственных средств часто было обязано случаю. В настоящее время все синтезируемые соединения должны проходить испытания на биологическую активность (биологический скрининг). Это важно для выявления общих закономерностей взаимосвязи структуры соединений с их биологической активностью. Проблема «структура - свойство» служит фундаментом целенаправленного создания эффективных лекарственных средств.

В последние десятилетия появилось множество новых лекарственных средств. Однако большое значение сохраняют некоторые группы известных ранее лекарственных средств, в частности с бензольным ядром в качестве структурной основы.

Сам бензол может быть причиной острых и хронических отравлений. Он оказывает раздражающее действие на кожу, его пары в большой концентрации вызывают возбуждение, расстройство дыхания.

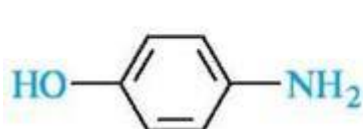
Монофункциональные производные бензола в большинстве случаев также обладают выраженными токсическими свойствами. Фенол, анилин, галогенопроизводные ароматического ряда служат исходными или промежуточными продуктами крупнотоннажной химической промышленности. В связи с этим необходимо учитывать их токсическое действие.

Бензойная кислота. Применяется в виде натриевой соли как отхаркивающее средство. В свободном виде бензойная кислота встречается в некоторых смолах и бальзамах, а также в клюкве, бруснике, но чаще содержится в связанном виде, например в виде *N*-бензоильного производного аминоксусной кислоты, называемого **гиппуровой кислотой**. Эта кислота образуется в печени из бензойной и аминоксусной (глицин) кислот и выводится с мочой. В клинической практике по количеству гиппуровой кислоты в моче больных (после приема бензоата натрия) судят об эффективности обезвреживающей функции печени.

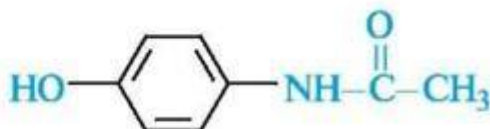


гиппуровая кислота

***p*-Аминофенол и его производные.** Как гетерофункциональное соединение *p*-аминофенол может образовывать производные по каждой функциональной группе в отдельности и одновременно по двум функциональным группам. Сам *p*-аминофенол ядовит; интерес для медицины представляет его производное - **парацетамол**, оказывающий анальгетическое (обезболивающее) и жаропонижающее действие.

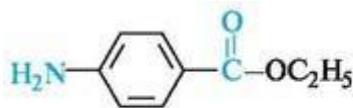


***p*-аминофенол**

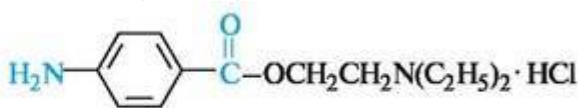


***p*-ацетаминофенол (парацетамол)**

***p*-Аминобензойная кислота (ПАБК) и ее производные.** Эфиры ароматических аминокислот способны в той или иной степени вызывать местную анестезию. Особенно заметно это свойство у *пара*-производных. В медицине используют **анестезин** (этиловый эфир ПАБК) и **новокаин** (2-диэтиламиноэтиловый эфир ПАБК). Новокаин применяют в виде соли (гидрохлорида), что связано с необходимостью повышения его растворимости в воде.



анестезин



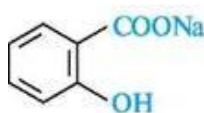
НОВОКАИН

Салициловая кислота и ее производные. Салициловая кислота (см. 8.1) относится к группе фенолокислот. Как соединение с *орто*-расположением функциональных групп она декарбоксилируется при нагревании с образованием фенола.

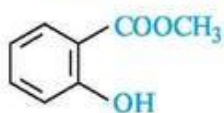
Салициловая кислота умеренно растворима в воде, дает интенсивное окрашивание с хлоридом железа(III), на чем основано качественное обнаружение фенольной гидроксильной группы. Салициловая кислота проявляет антиревматическое, жаропонижающее и антигрибковое действие, но как сильная кислота (pK_a 3,0) вызывает раздражение желудочно-кишечного тракта и поэтому применяется только наружно. Внутрь применяют ее производные - соли или эфиры.

Салициловая кислота способна образовывать производные по каждой функциональной группе. Практическое значение имеют салицилат натрия, сложные эфиры по карбоксильной группе - метилсалицилат, фенилсалицилат (салол), а также по гидроксильной группе - ацетилсалициловая кислота (аспирин).

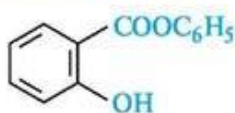
Некоторые производные салициловой кислоты как лекарственные средства



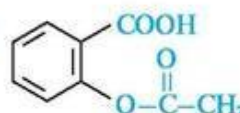
салицилат натрия



метилсалицилат



**фенилсалицилат
(салол)**



**ацетилсалициловая
кислота (аспирин)**

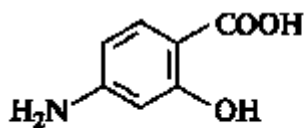
Перечисленные производные (кроме салола) оказывают анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Метилсалицилат из-за раздражающего действия используется наружно в составе мазей. Салол применяется как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях и примечателен тем, что в кислой среде желудка не гидролизует, а распадается только в кишечнике. В связи с этим салол используют также в качестве материала для защитных оболочек некоторых лекарственных средств, нестабильных в кислой среде желудка.

Салициловая кислота впервые была получена путем окисления салицилового альдегида, содержащегося в растении таволге (род *Spireae*). Отсюда и ее первоначальное название - спировая кислота, с которым связано название аспирина (начальная буква «а» обозначает ацетил). Ацетилсалициловая кислота в природе не найдена.

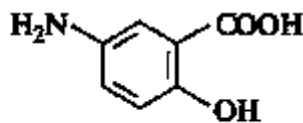
Источник KingMed.info

Из других производных салициловой кислоты большое значение имеет ***p*-аминосалициловая кислота** (ПАСК) как противотуберкулезное средство. ПАСК является антагонистом *p*-аминобензойной

кислоты, необходимой для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов.



***p*-аминосалициловая
(4-амино-2-гидроксibenзойная) кислота**



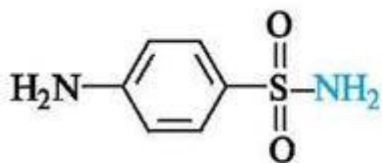
**5-амино-2-гидроксibenзойная
кислота**

Сульфаниловая кислота и ее производные. Сульфаниловая (*p*-амино-бензолсульфоновая) кислота существует в виде диполярного иона.

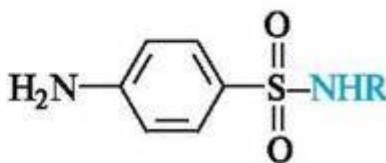


сульфаниловая кислота

Амид сульфаниловой кислоты (сульфаниламид), известный как **стрептоцид**, является родоначальником группы лекарственных средств, обладающих антибактериальной активностью и называемых *сульфаниламидами*.



сульфаниламид (стрептоцид)



замещенный сульфаниламид

Все сульфаниамиды содержат *сульфонамидную* группу -SO₂NH₂. Замена ее другими группами приводит к потере антибактериальной активности. Установлено, что аминогруппа в пара-положении должна оставаться незамещенной, а в бензольное кольцо нельзя вводить дополнительные заместители, так как они снижают антибактериальную активность соединения.

В поиске эффективных антибактериальных средств было синтезировано более 10 тыс. производных сульфаниамида. Однако лишь несколько десятков из них нашли практическое применение. Наибольшую активность проявляют те производные, у которых радикал R имеет гетероциклическую природу.

Глава 10. ЛИПИДЫ

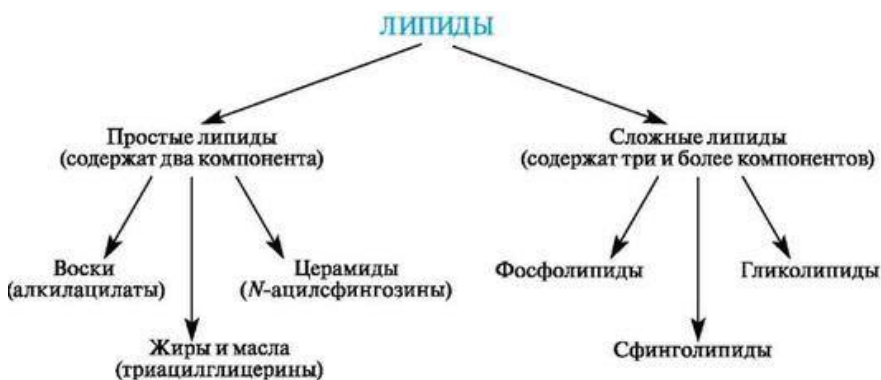
Липиды составляют большую и достаточно разнородную по химическому составу группу входящих в состав живых клеток органических веществ, растворимых в малополярных органических растворителях (эфире, бензоле, хлороформе и др.) и нерастворимых в воде. В общем виде они рассматриваются как производные жирных кислот.

Особенность строения липидов - присутствие в их молекулах одновременно полярных (гидрофильных) и неполярных (гидрофобных) структурных фрагментов, что придает липидам сродство как к воде, так и к неводной фазе. Липиды относятся к бифильным веществам, что позволяет им осуществлять свои функции на границе раздела фаз.

10.1. Классификация

Липиды делят на *простые* (двухкомпонентные), если продуктами их гидролиза являются спирты и карбоновые кислоты, и *сложные* (многокомпонентные), когда в результате их гидролиза кроме этого образуются и другие вещества, например фосфорная кислота и углеводы. К простым липидам относятся воски, жиры и масла, а также церамиды, к сложным - фосфолипиды, сфинголипиды и гликолипиды (схема 10.1).

Схема 10.1. Общая классификация липидов



10.2. Структурные компоненты липидов

Все группы липидов имеют два обязательных структурных компонента - высшие карбоновые кислоты и спирты.

Высшие жирные кислоты (ВЖК). Многие высшие карбоновые кислоты были впервые выделены из жиров, поэтому они получили название *жирных*. Биологически важные жирные кислоты могут быть *насыщенными* (табл. 10.1) и *ненасыщенными* (табл. 10.2). Их общие структурные признаки:

- являются монокарбоновыми;
- содержат неразветвленную углеродную цепь;
- включают четное число атомов углерода в цепи;
- имеют *цис*-конфигурацию двойных связей (если они присутствуют).

Таблица 10.1. Основные насыщенные жирные кислоты липидов

Название кислоты		Число атомов углерода	Формула	Т. пл., °C
тривиальное	систематическое			
Масляная	Бутановая	4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	-8
Капроновая	Гексановая	6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	-2
Каприловая	Октановая	8	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	16
Каприновая	Декановая	10	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	31,5
Лауриновая	Додекановая	12	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	44
Миристиновая	Тетрадекановая	14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	54
Пальмитиновая	Гексадекановая	16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	64
Стеариновая	Октадекановая	18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	70
Арахидиновая	Эйкозановая	20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	78,5

В природных кислотах число атомов углерода колеблется от 4 до 22, но чаще встречаются кислоты с 16 или 18 атомами углерода. Ненасыщенные кислоты содержат одну или несколько двойных связей, имеющих *цис*-конфигурацию. Ближайшая к карбоксильной группе двойная

связь обычно расположена между атомами С-9 и С-10. Если двойных связей несколько, то они отделены друг от друга метиленовой группой CH_2 .



Здесь приведена информация о транс-изомерах высших жирных кислот.

Правилами ИЮПАК для ВЖК допускается использование их тривиальных названий (см. табл. 10.1 и 10.2).

В настоящее время также применяется собственная номенклатура ненасыщенных ВЖК. В ней концевой атом углерода, независимо от длины цепи, обозначается последней буквой греческого алфавита ω (омега). Отсчет положения двойных связей производится не как обычно от карбоксильной группы, а от метильной группы. Так, линоленовая кислота обозначается как 18:3 ω -3 (омега-3).

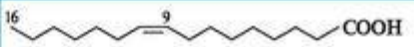
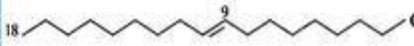


Сама линоленовая кислота и ненасыщенные кислоты с иным числом атомов углерода, но с расположением двойных связей также у третьего атома углерода, считая от метильной группы, составляют семейство омега-3 ВЖК. Другие типы кислот образуют аналогичные семейства линолевой (омега-6) и олеиновой (омега-9) кислот. Для нормальной жизнедеятельности человека большое значение имеет правильный баланс липидов трех типов кислот: омега-3 (льняное масло, рыбий жир), омега-6 (подсолнечное, кукурузное масла) и омега-9 (оливковое масло) в рационе питания.

Из насыщенных кислот в липидах человеческого организма наиболее важны пальмитиновая C_{16} и стеариновая C_{18} (см. табл. 10.1), а из ненасыщенных - олеиновая $\text{C}_{18:1}$, линолевая $\text{C}_{18:2}$, линоленовая и арахидоновая $\text{C}_{20:4}$ (см. табл. 10.2).

Следует подчеркнуть роль полиненасыщенных линолевой и линоленовой кислот как соединений, *незаменимых* для человека («витамин F»). В организме они не синтезируются и должны поступать с пищей в количестве около 5 г в день. В природе эти кислоты содержатся в основном в растительных маслах. Они способствуют

Таблица 10.2. Основные ненасыщенные жирные кислоты липидов

Название кислоты		Число атомов углерода и двойных связей	Тип кислоты	Формула	Т. пл., °C
тривиальное	систематическое**				
Пальмит-олеиновая	Гексадецен-9-овая	C _{16:1}	омега-7		-0,5
Олеиновая	Октадецен-9-овая	C _{18:1}	омега-9		14
Элаидиновая*	<i>транс</i> -Октадецен-9-овая	C _{18:1}	омега-9		52
Линолевая	Октадекадиен-9,12-овая	C _{18:2}	омега-6		-5
Линоленовая	Октадекатриен-9,12,15-овая	C _{18:3}	омега-3		-11
Арахидоновая	Эйкозатетраен-5,8,11,14-овая	C _{20:4}	омега-6		-49,5

* Включена для сравнения. ** Для *цис*-изомеров.

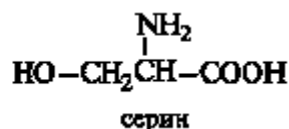
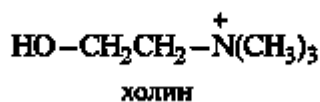
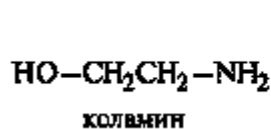
нормализации липидного профиля плазмы крови. **Линетол**, представляющий собой смесь этиловых эфиров высших жирных ненасыщенных кислот, используется в качестве гиполипидемического лекарственного средства растительного происхождения. **Спирты**. В состав липидов могут входить:

- высшие одноатомные спирты;
- многоатомные спирты;
- аминокспирты.

В природных липидах наиболее часто встречаются насыщенные и реже ненасыщенные длинноцепочечные спирты (C₁₆ и более) главным образом с четным числом атомов углерода. В качестве примера высших спиртов приведены цетиловый CH₃(CH₂)₁₅OH и мелисило-вый CH₃(CH₂)₂₉OH спирты, входящие в состав восков.

Многоатомные спирты в большинстве природных липидов представлены трехатомным спиртом глицерином. Встречаются другие многоатомные спирты, например двухатомные спирты этиленгли-коль и пропандиол-1,2, а также миоинозит (см. 7.2.2).

Наиболее важными аминокспиртами, входящими в состав природных липидов, являются 2-аминоэтанол (коламин), холин, относящийся также к α-аминокислотам серин и сфингозин.



Сфингозин - ненасыщенный длинноцепочечный двухатомный аминокспирт. Двойная связь в сфингозине имеет *транс*-конфигурацию, а асимметрические атомы C-2 и C-3 - D-конфигурацию.



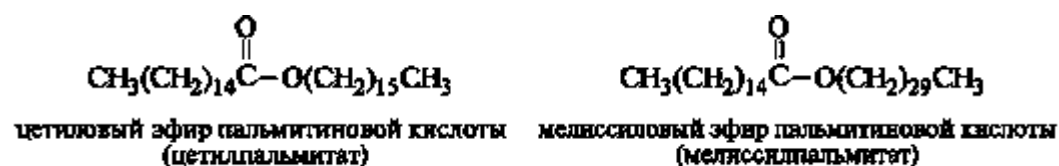
! Спирты в липидах ацилированы высшими карбоновыми кислотами по соответствующим гидроксильным группам или аминогруппам. У глицерина и сфингозина один из спиртовых гидроксильных может быть этерифицирован замещенной фосфорной кислотой.

10.3. Простые липиды

10.3.1. Воски

Воски - сложные эфиры высших жирных кислот и высших одноатомных спиртов.

Воски образуют защитную смазку на коже человека и животных и предохраняют растения от высыхания. Они применяются в фармацевтической и парфюмерной промышленности при изготовлении кремов и мазей. Примером служит **цетиловый эфир пальмитиновой кислоты** (цетин) - главный компонент *спермацета*. Спермацет выделяется из жира, содержащегося в полостях черепной коробки кашалотов. Другим примером является **мелиссовый эфир пальмитиновой кислоты** - компонент пчелиного воска.



10.3.2. Жиры и масла

Жиры и масла - самая распространенная группа липидов. Большинство из них принадлежит к триацилглицеринам - полным эфирам глицерина и ВЖК, хотя также встречаются и принимают участие в обмене веществ моно- и диацилглицерины.

Жиры и масла (триацилглицерины) - сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот.

ОБЩАЯ СТРУКТУРА ТРИАЦИЛГЛИЦЕРИНОВ

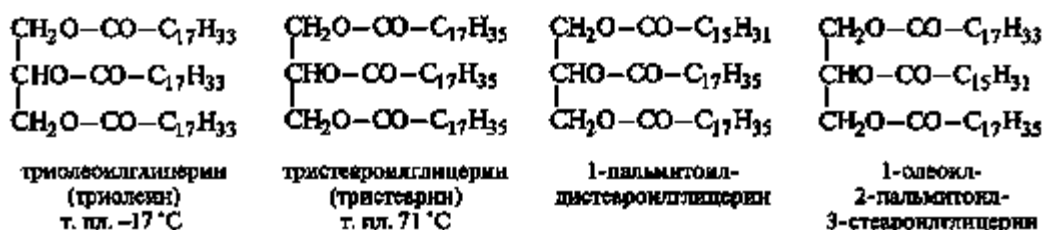


В организме человека триацилглицерины играют роль структурного компонента клеток или запасного вещества («жировое депо»). Их энергетическая ценность примерно вдвое больше, чем белков или углеводов. Однако повышенный уровень триацилглицеринов в крови является одним из дополнительных факторов риска развития ишемической болезни сердца.

Твердые триацилглицерины называют жирами, жидкие - маслами. Простые триацилглицерины содержат остатки одинаковых кислот, смешанные - различных.

В составе триацилглицеринов животного происхождения обычно преобладают остатки насыщенных кислот. Такие триацилглицерины, как правило, твердые вещества. Напротив, растительные масла содержат в основном остатки ненасыщенных кислот и имеют жидкую консистенцию.

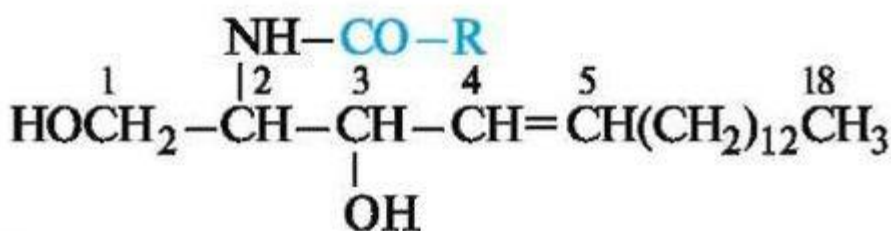
Ниже приведены примеры нейтральных триацилглицеринов и указаны их систематические и (в скобках) обычно употребляемые тривиальные названия, основанные на названиях входящих в их состав жирных кислот.



10.3.3. Церамиды

Церамиды - это *N*-ацилированные производные спирта сфинго-зина.

ОБЩАЯ СТРУКТУРА ЦЕРАМИДОВ



RCO — ацильный остаток высших жирных кислот

Церамиды в незначительных количествах присутствуют в тканях растений и животных. Гораздо чаще они входят в состав сложных липидов - сфингомиелинов, цереброзидов, ганглиозидов и др.

(см. 10.4).

10.4. Сложные липиды

Некоторые сложные липиды трудно классифицировать однозначно, так как они содержат группировки, позволяющие отнести их одновременно к различным группам. Согласно общей классификации липидов (см. схему 10.1) сложные липиды обычно делят на три большие группы: фосфолипиды, сфинголипиды и гликолипиды.

10.4.1. Фосфолипиды

В группу фосфолипидов входят вещества, отщепляющие при гидролизе фосфорную кислоту, например глицерофосфолипиды и некоторые сфинголипиды (схема 10.2). В целом фосфолипидам свойственно достаточно высокое содержание ненасыщенных кислот.

Схема 10.2. Классификация фосфолипидов

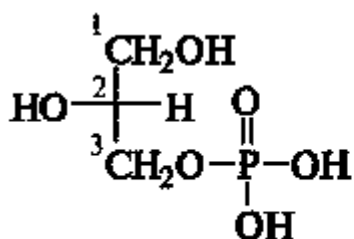


Глицерофосфолипиды. Эти соединения являются главными липидными компонентами клеточных мембран.

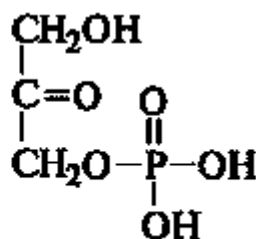
По химическому строению глицерофосфолипиды представляют собой производные L-глицеро-3-фосфата.

L-Глицеро-3-фосфат содержит асимметрический атом углерода и, следовательно, может существовать в виде двух стереоизомеров.

Природные глицерофосфолипиды имеют одинаковую конфигурацию, являясь производными L-глицеро-3-фосфата, образующегося в процессе метаболизма из фосфата дигидроксиацетона.



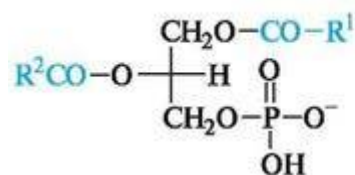
L-глицеро-3-фосфат



дигидроксиацетонфосфат

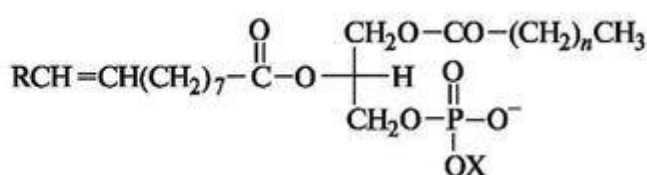
Фосфатиды. Среди глицерофосфолипидов наиболее распространены фосфатиды - сложноэфирные производные L-фосфатидовых кислот.

L-Фосфатидовые кислоты - это производные L-глицеро-3-фосфата, этерифицированные жирными кислотами по спиртовым гидроксильным группам.



L-фосфатидовые кислоты

R^1CO , R^2CO — остатки высших жирных кислот



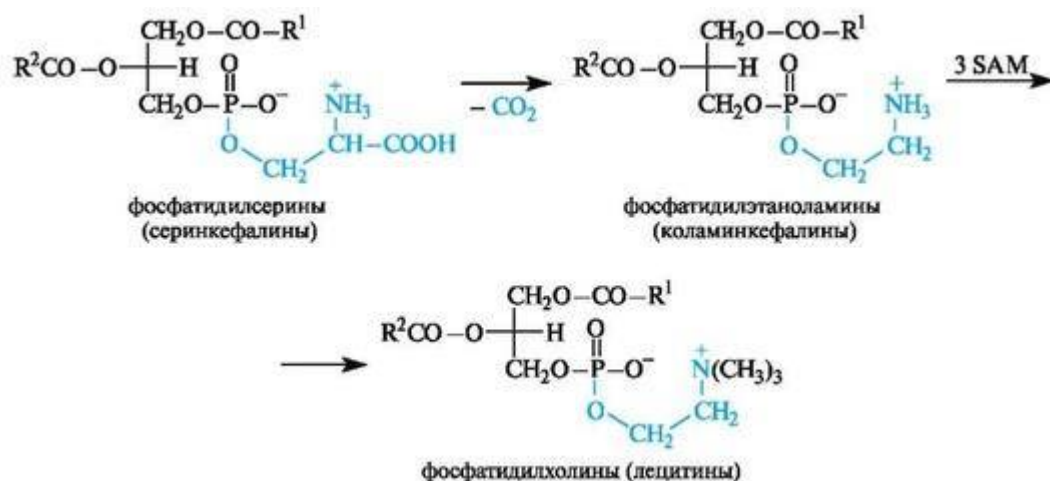
общая структура фосфатидов

Как правило, в природных фосфатидах в положении 1 глицериновой цепи находится остаток насыщенной, в положении 2 - ненасыщенной кислоты, а один из гидроксильных фосфорной кислоты этерифицирован многоатомным спиртом или аминокислотой (X - остаток этого спирта). В организме (pH ~7,4) оставшийся свободным гидроксил фосфорной кислоты и другие ионогенные группировки в фосфатидах ионизированы.

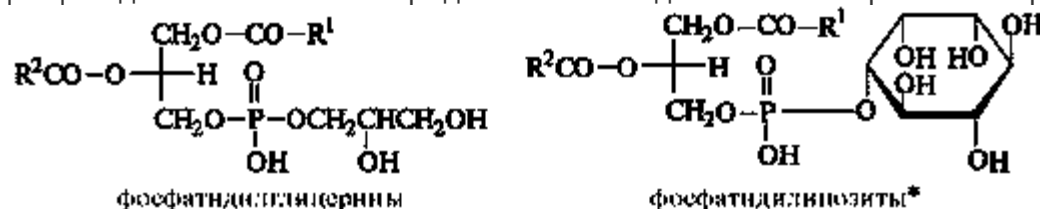
Примерами фосфатидов могут служить соединения, в составе которых фосфатидовые кислоты *этерифицированы* по фосфатному гидроксилу соответствующими спиртами:

- фосфатидилсерина, этерифицирующий агент - серин;
- фосфатидилэтаноламины, этерифицирующий агент - 2-аминоэтанол (в биохимической литературе часто, но не вполне правильно называемый этаноламином);
- фосфатидилхолина, этерифицирующий агент - холин.

Эти этерифицирующие агенты взаимосвязаны между собой, поскольку фрагменты этаноламина и холина могут образовываться в ходе метаболизма из фрагмента серина путем декарбоксилирования и последующего метилирования при помощи S-аденозилметионина (SAM) (см. 9.2.1).



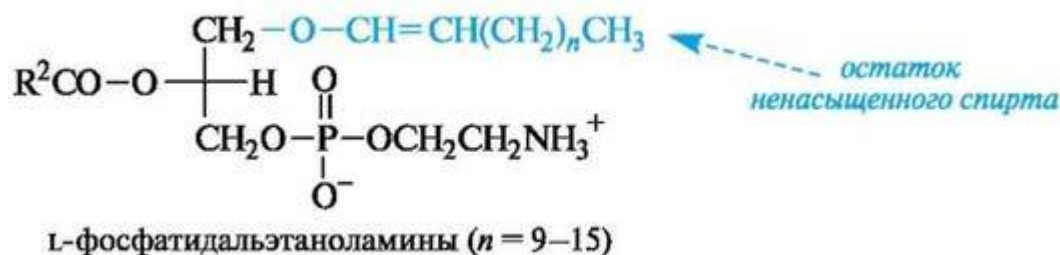
Ряд фосфатидов вместо аминокислотосодержащего этерифицирующего агента содержит остатки многоатомных спиртов - глицерина, миоинозита и др. Приведенные ниже в качестве примера фосфатидилглицерин и фосфатидилинозит относятся к кислым глицеро-фосфолипидам, поскольку в их структурах отсутствуют фрагменты аминокислот, придающие фосфатидилэтаноламинам и родственным соединениям нейтральный характер.



Плазмалогены. Менее распространены по сравнению со сложно-эфирными глицерофосфолипидами липиды с простой эфирной связью, в частности плазмалогены. Они содержат остаток ненасыщенного

* Для удобства способ написания конфигурационной формулы остатка миоинозита в фосфатидилинозитах изменен по сравнению с приведенным выше (см. 7.2.2).

спирта, связанный простой эфирной связью с атомом С-1 глицеро-3-фосфата, как, например, плазмалогены с фрагментом этанолами-на - L-фосфатидальэаноламины. Плазмалогены составляют до 10% всех липидов ЦНС.



10.4.2. Сфинголипиды

Сфинголипиды представляют собой структурные аналоги глицерофосфолипидов, в которых вместо глицерина используется сфингозин. Другим примером сфинголипидов служат рассмотренные выше церамиды (см. 10.3.3).

Важную группу сфинголипидов составляют *сфингомиелины*, впервые обнаруженные в нервной ткани. В сфингомиелинах гидроксильная группа у С-1 церамида этерифицирована, как правило, фосфатом холина (реже фосфатом коламина), поэтому их можно отнести и к фосфолипидам.

ОБЩАЯ СТРУКТУРА СФИНГОМИЕЛИНОВ

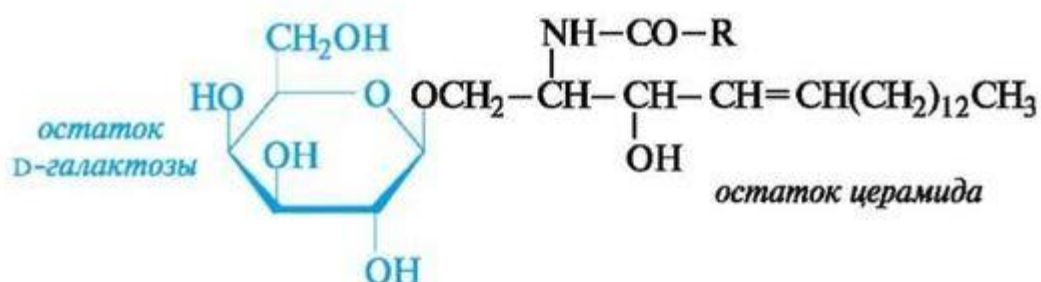


10.4.3. Гликолипиды

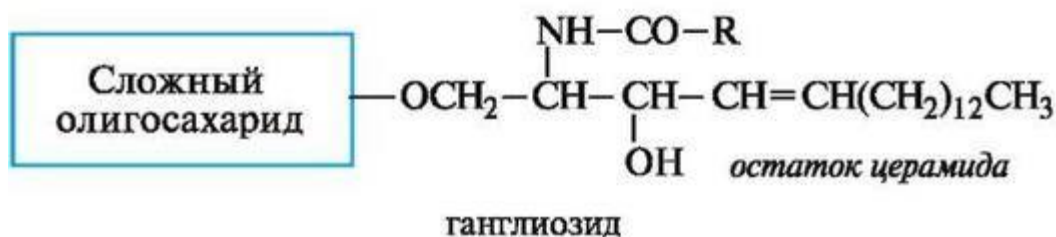
Как можно судить по названию, соединения этой группы включают углеводные остатки (чаще D-галактозы, реже D-глюкозы) и не содержат остатка фосфорной кислоты. Типичные представители гликолипидов - цереброзиды и ганглиозиды - представляют собой сфингозинсодержащие липиды (поэтому их можно считать и сфинголипидами).

В *цереброзидах* остаток церамида связан с D-галактозой или D-глюкозой β-гликозидной связью. Цереброзиды (галактоцереброзиды, глю-коцереброзиды) входят в состав оболочек нервных клеток.

ОБЩАЯ СТРУКТУРА ГАЛАКТОЦЕРЕБРОЗИДОВ

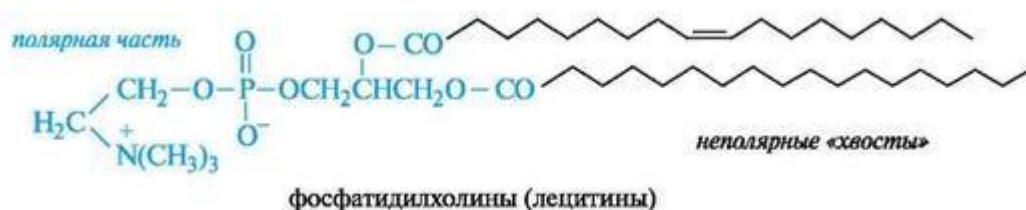


Ганглиозиды - богатые углеводами сложные липиды - впервые были выделены из серого вещества головного мозга. В структурном отношении ганглиозиды сходны с цереброзидами, отличаясь тем, что вместо моносахарида они содержат сложный олигосахарид, включающий по крайней мере один остаток *N*-ацетилнейраминовой кислоты (см. Приложение 11-2).



10.5. Свойства липидов и их структурных компонентов

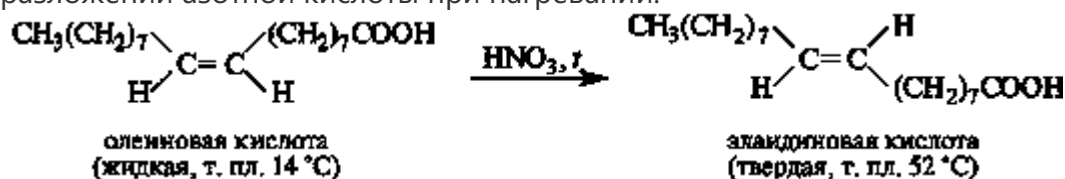
Особенностью сложных липидов является их *бифильность*, обусловленная неполярными гидрофобными и высокополярными ионизированными гидрофильными группировками. В фосфатидилхолинах, например, углеводородные радикалы жирных кислот образуют два неполярных «хвоста», а карбоксильная, фосфатная и холиновая группы - полярную часть.



На границе раздела фаз такие соединения действуют, как превосходные эмульгаторы. В составе клеточных мембран липидные компоненты обеспечивают высокое электрическое сопротивление мембраны, ее непроницаемость для ионов и полярных молекул и проницаемость для неполярных веществ. В частности, большинство анестезирующих препаратов хорошо растворяются в липидах, что позволяет им проникать через мембраны нервных клеток.

Жирные кислоты - слабые электролиты ($pK_a \sim 4,8$). Они в малой степени диссоциированы в водных растворах. При $pH < pK_a$ преобладает неионизированная форма, при $pH > pK_a$, т. е. в физиологических условиях, преобладает ионизированная форма $RCOO^-$. Растворимые соли высших жирных кислот называются *мылами*. Натриевые соли высших жирных кислот твердые, калиевые - жидкие. Как соли слабых кислот и сильных оснований мыла частично гидролизуются в воде, их растворы имеют щелочную реакцию.

Природные ненасыщенные жирные кислоты, имеющие *цис*-кон-фигурацию двойной связи, обладают большим запасом внутренней энергии и, следовательно, по сравнению с *транс*-изомерами термодинамически менее стабильны. Их *цис-транс*-изомеризация легко проходит при нагревании, особенно в присутствии инициаторов радикальных реакций. В лабораторных условиях это превращение можно осуществить действием оксидов азота, образующихся при разложении азотной кислоты при нагревании.



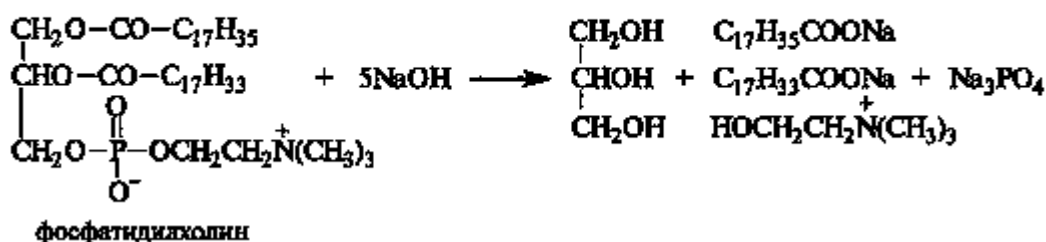
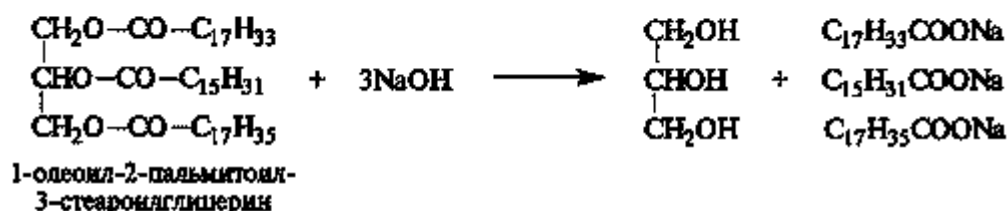
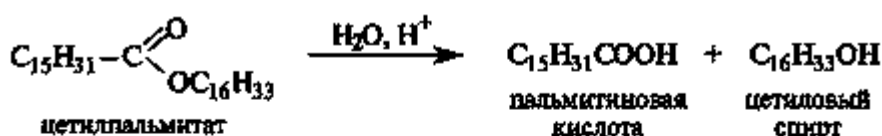
Высшие жирные кислоты проявляют общие химические свойства карбоновых кислот. В частности, они легко образуют соответствующие функциональные производные. Жирные

кислоты с двойными связями проявляют свойства ненасыщенных соединений - присоединяют по двойной связи водород, галогеноводороды и другие реагенты.

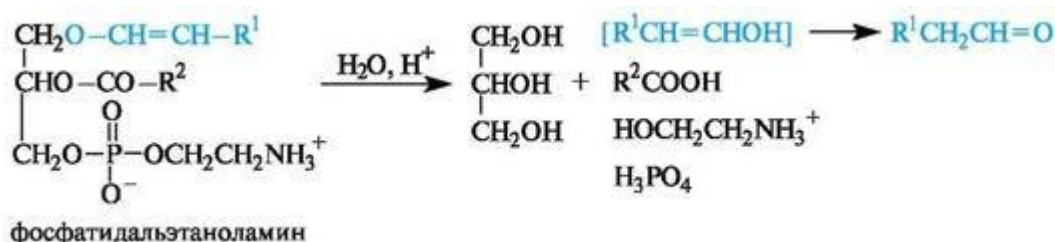
10.5.1. Гидролиз

С помощью реакции гидролиза устанавливают строение липидов, а также получают ценные продукты (мыла). Гидролиз - первая стадия утилизации и метаболизма пищевых жиров в организме.

Гидролиз триацилглицеринов осуществляют либо воздействием перегретого пара (в промышленности), либо нагреванием с водой в присутствии минеральных кислот или щелочей (омыление). В организме гидролиз липидов проходит под действием ферментов липаз. Некоторые примеры реакций гидролиза приведены ниже.

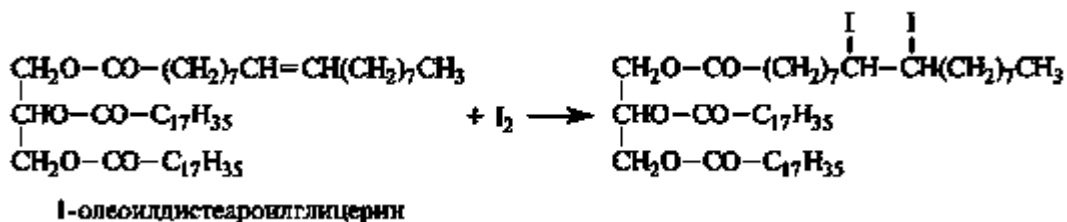


В плазмалогенах, как и в обычных виниловых эфирах, простая эфирная связь расщепляется в кислой, но не в щелочной среде.



10.5.2. Реакции присоединения

Липиды, содержащие в структуре остатки ненасыщенных кислот, присоединяют по двойным связям водород, галогены, галогеноводороды, воду в кислой среде. *Иодное число* - это мера ненасыщенности триацилглицеринов. Оно соответствует числу граммов иода, которое может присоединиться к 100 г вещества. Состав природных жиров и масел и их иодные числа варьируют в достаточно широких пределах. В качестве примера приводим взаимодействие 1-олеоил-дистеароилглицерина с иодом (иодное число этого триацилглицерина равно 30).

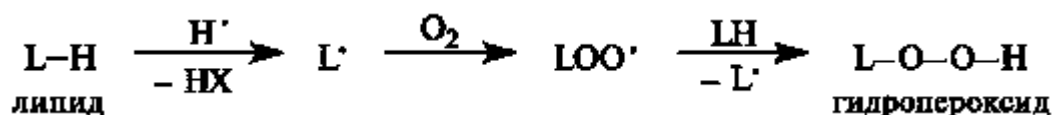


Каталитическое гидрирование (гидрогенизация) ненасыщенных растительных масел - важный промышленный процесс. В этом случае водород насыщает двойные связи и жидкие масла превращаются в твердые жиры.

10.5.3. Реакции окисления

Окислительные процессы с участием липидов и их структурных компонентов достаточно разнообразны. В частности, окисление кислородом воздуха ненасыщенных триацилглицеринов при хранении (автоокисление, см. 3.2.1), сопровождаемое гидролизом, является частью процесса, известного как *прогоркание масла*.

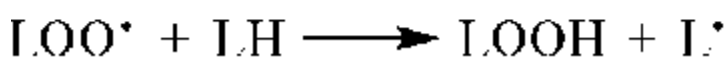
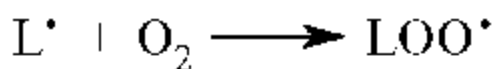
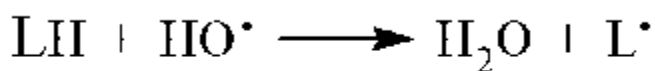
Первичными продуктами взаимодействия липидов с молекулярным кислородом являются гидропероксиды, образующиеся в результате цепного свободнорадикального процесса (см. 3.2.1).



Пероксидное окисление липидов - один из наиболее важных окислительных процессов в организме. Он является основной причиной повреждения клеточных мембран (например, при лучевой болезни).

Структурные фрагменты ненасыщенных высших жирных кислот в фосфолипидах служат мишенью для атаки *активными формами кислорода* (АФК, см. Приложение 03-1).

При атаке, в частности, гидроксильным радикалом $\text{HO}\cdot$, наиболее активным из АФК, молекулы липида LH происходит гомолитический разрыв связи C-H в аллильном положении, как показано на примере модели пероксидного окисления липидов (схема 10.3). Образующийся радикал аллильного типа $\text{L}\cdot$ мгновенно реагирует с находящимся в среде окисления молекулярным кислородом с образованием липид-пероксильного радикала $\text{LOO}\cdot$. С этого момента начинается цепной каскад реакций пероксидации липидов, поскольку происходит постоянное образование аллильных липидных радикалов $\text{L}\cdot$, возобновляющих этот процесс.



Липидные пероксиды LOOH - неустойчивые соединения и могут спонтанно или при участии ионов металлов переменной валентности (см. 3.2.1) разлагаться с образованием липидоксильных радикалов $\text{LO}\cdot$, способных инициировать дальнейшее окисление липидного субстрата. Такой

Промежуточно образующийся радикал аллильного типа имеет мезомерное строение и может далее подвергаться превращениям по двум направлениям (см. схему 10.3, пути *a* и *б*), приводящим к промежуточным гидропероксидам. Гидропероксиды нестабильны и уже при обычной температуре распадаются с образованием альдегидов, которые далее окисляются в кислоты - конечные продукты реакции. В результате получаются в общем случае две монокарбоновые и две дикарбоновые кислоты с более короткими углеродными цепями. Ненасыщенные кислоты и липиды с остатками ненасыщенных кислот в мягких условиях окисляются водным раствором перманганата калия, образуя гликоли, а в более жестких (с разрывом углерод-углеродных связей) - соответствующие кислоты.

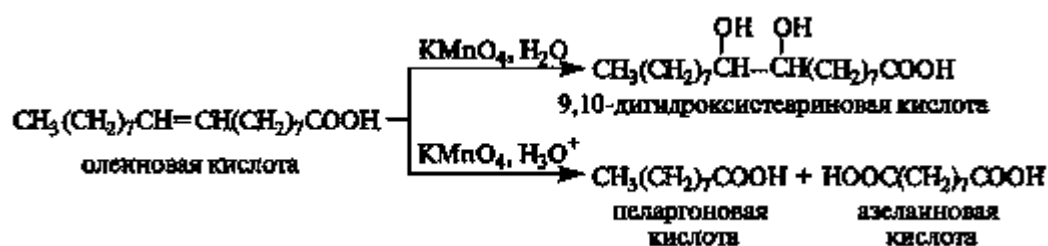
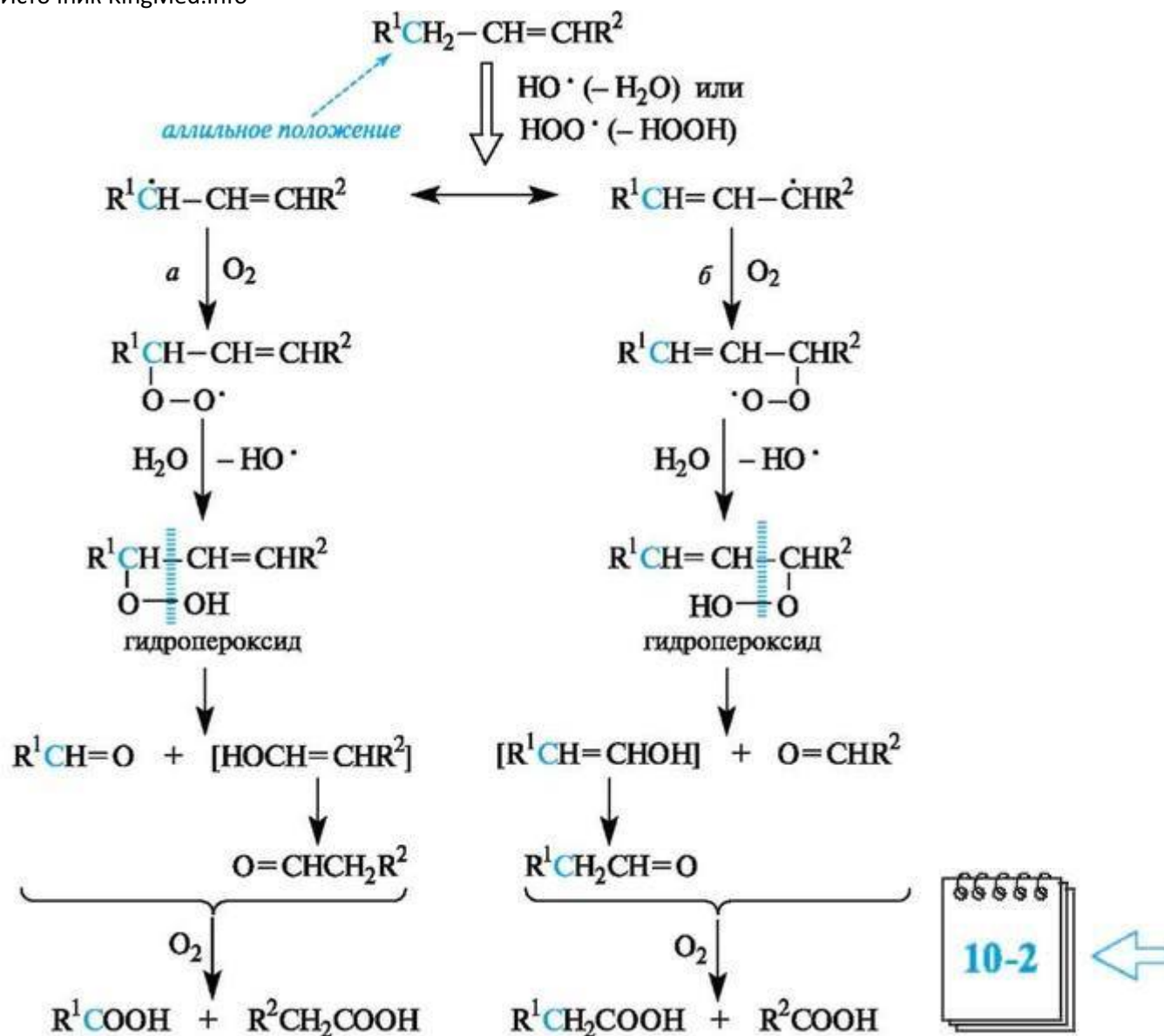


Схема 10.3. Модель пероксидного окисления липидов



Здесь приведена информация о процессе β -окисления насыщенных высших жирных кислот.

ЧАСТЬ IV. БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Глава 11. УГЛЕВОДЫ

Углеводы входят в состав клеток и тканей всех растительных и животных организмов. Они имеют большое значение как источники энергии в метаболических процессах.

Углеводы служат основным ингредиентом пищи млекопитающих. Общеизвестный их представитель - глюкоза - содержится в растительных соках, плодах, фруктах и особенно в винограде (отсюда ее название - виноградный сахар). Она является обязательным компонентом крови и тканей животных и непосредственным источником энергии для клеточных реакций.

Углеводы образуются в растениях в процессе фотосинтеза из диоксида углерода и воды. Для человека основным источником углеводов является растительная пища.

Углеводы делятся на *моносахариды* и *полисахариды*. Моносахариды не гидролизуются с образованием более простых углеводов. Способные к гидролизу полисахариды можно рассматривать как продукты поликонденсации моносахаридов. Полисахариды являются высокомолекулярными соединениями, макромолекулы которых содержат сотни и тысячи моносахаридных остатков. Промежуточную группу между моно- и полисахаридами составляют *олигосахариды* (от греч. *oligos* - немного), имеющие относительно небольшую молекулярную массу.

Составная часть приведенных выше названий - *сахариды* - связана с употребляющимся до сих пор общим названием углеводов - *сахара*.

11.1. Моносахариды

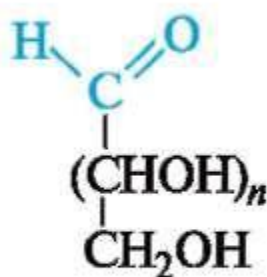
11.1.1. Строение и стереоизомерия

Моносахариды, как правило, представляют собой твердые вещества, хорошо растворимые в воде, плохо - в спирте и нерастворимые в большинстве органических растворителей. Почти все моносахариды обладают сладким вкусом.

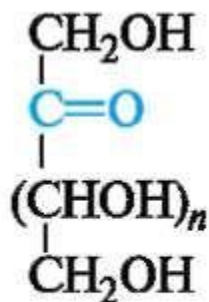
Моносахариды могут существовать как в открытой (оксоформе), так и в циклических формах. В растворе эти изомерные формы находятся в динамическом равновесии.

Открытые формы. Моносахариды (монозы) являются гетерофункци-ональными соединениями. В их молекулах одновременно содержатся карбонильная (альдегидная или кетонная) и несколько гидроксильных групп, т. е. моносахариды представляют собой полигидроксикарбо-нильные соединения - *полигидроксиальдегиды* и *полигидроксикетоны*. Они имеют неразветвленную углеродную цепь.

Моносахариды классифицируют с учетом природы карбонильной группы и длины углеродной цепи. Моносахариды, содержащие альдегидную группу, называют *альдозами*, а кетонную группу (обычно в положении 2) - *кетозами* (суффикс **-оза** применяют для названий моносахаридов: глюкоза, галактоза, фруктоза и т. д.). В общем виде строение альдоз и кетоз можно представить следующим образом.



альдозы ($n = 1-8$)

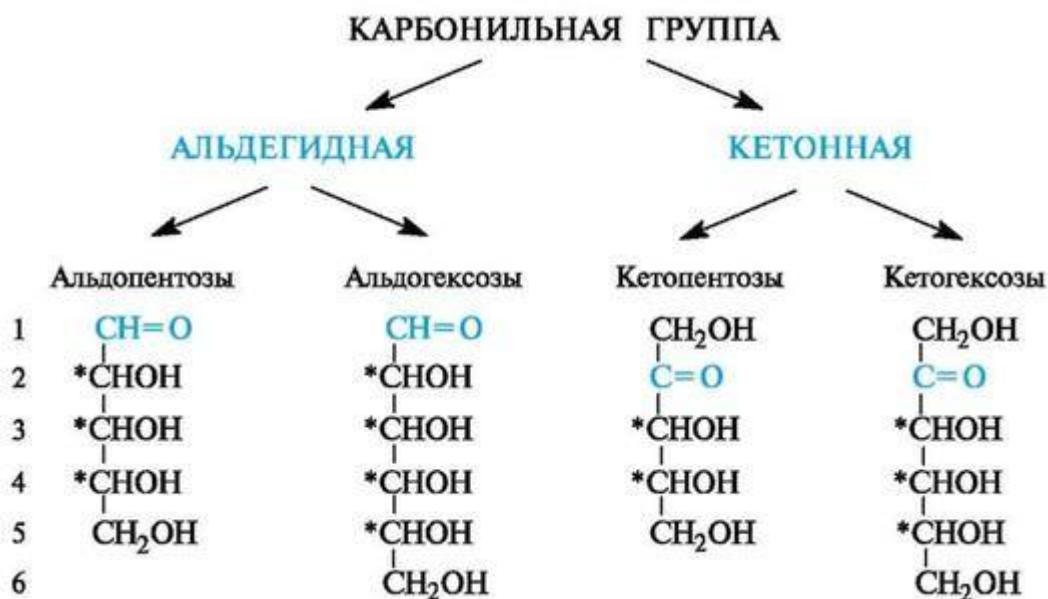


кетозы ($n = 1-7$)

В зависимости от длины углеродной цепи (3-10 атомов) моносахариды делят на триозы, тетразы, пентозы, гексозы, гептозы и т. д. Наиболее распространены пентозы и гексозы.

Стереоизомерия. Молекулы моносахаридов содержат несколько центров хиральности, что служит причиной существования многих стереоизомеров, отвечающих одной и той же структурной формуле. Например, в альдогексозе имеются четыре асимметрических атома углерода и ей соответствуют 16 стереоизомеров (2^4), т. е. 8 пар энантиомеров. По сравнению с соответствующими альдозами кетогексозы содержат на один хиральный атом углерода меньше, поэтому число стереоизомеров (2^3) уменьшается до 8 (4 пары энантиомеров).

Открытые (нециклические) формы моносахаридов изображают в виде проекционных формул Фишера (см. 7.1.2). Углеродную цепь в них записывают вертикально. У альдоз сверху помещают альдегидную группу, у кетоз - соседнюю с карбонильной первичную спиртовую группу. С этих групп начинают нумерацию цепи.



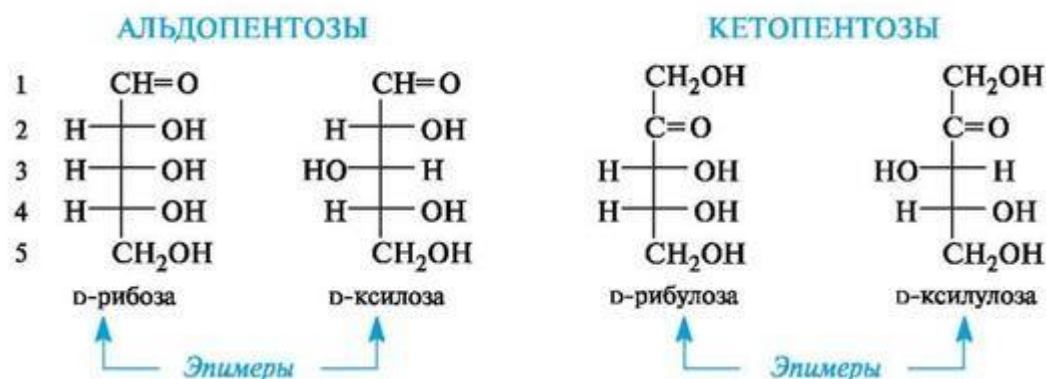
Для обозначения стереохимии моносахаридов исторически используется d,l-система. Отнесение моносахарида к d- или l-ряду проводят по конфигурации хирального центра, наиболее удаленного от оксогруппы, *независимо от конфигурации остальных центров!* Для пентоз таким «определяющим» центром является атом C-4, а для гексоз - C-5. Положение группы OH у последнего центра хиральности справа свидетельствует о принадлежности моносахарида к d-ряду, слева - к l-ряду, т. е. по аналогии со стереохимическим стандартом - глицериновым альдегидом (см. 7.1.2).

Известно, что для обозначения стереохимического строения соединений с несколькими центрами хиральности универсальной является *R,S*-система (см. 7.1.2). Однако громоздкость получаемых при этом названий моносахаридов ограничивает ее практическое применение.

Большинство природных моносахаридов принадлежит к d-ряду. Из альдопентоз часто встречаются d-рибоза и d-ксилоза, а из кето-пентоз - d-рибулоза и d-ксилулоза.

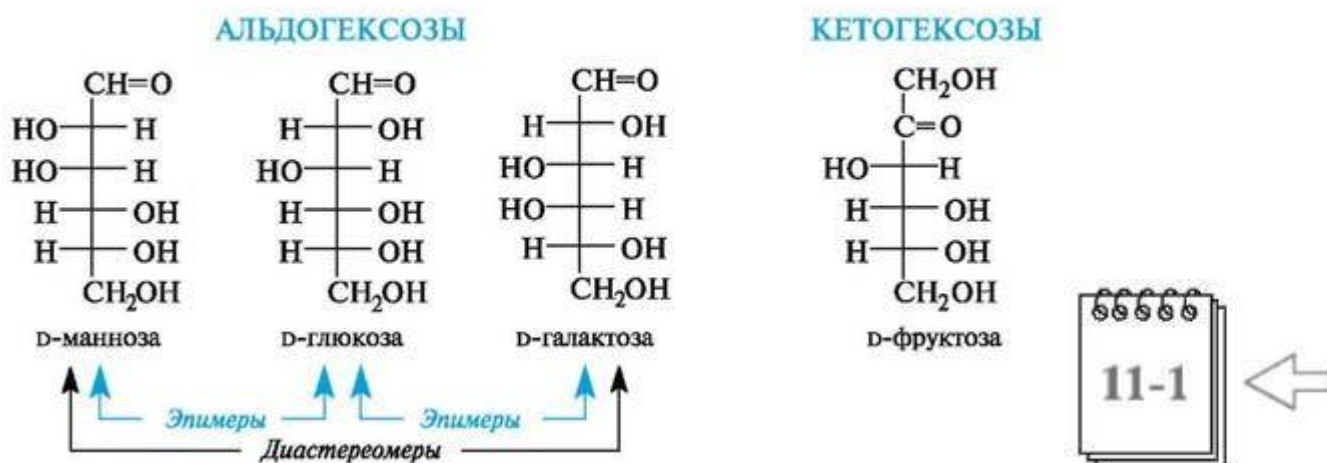
Общие названия кетоз образуются введением суффикса **-ул** в названия соответствующих альдоз: рибозе соответствует **рибулоза**, ксилозе - **ксилулоза** (из этого правила выпадает название «фруктоза», которое не имеет связи с названием соответствующей альдозы).

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПЕНТОЗЫ



Наиболее распространены в природе альдогексозы: D-глюкоза, D-галактоза и D-манноза, а из кетогексоз - D-фруктоза.

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ГЕКСОЗЫ

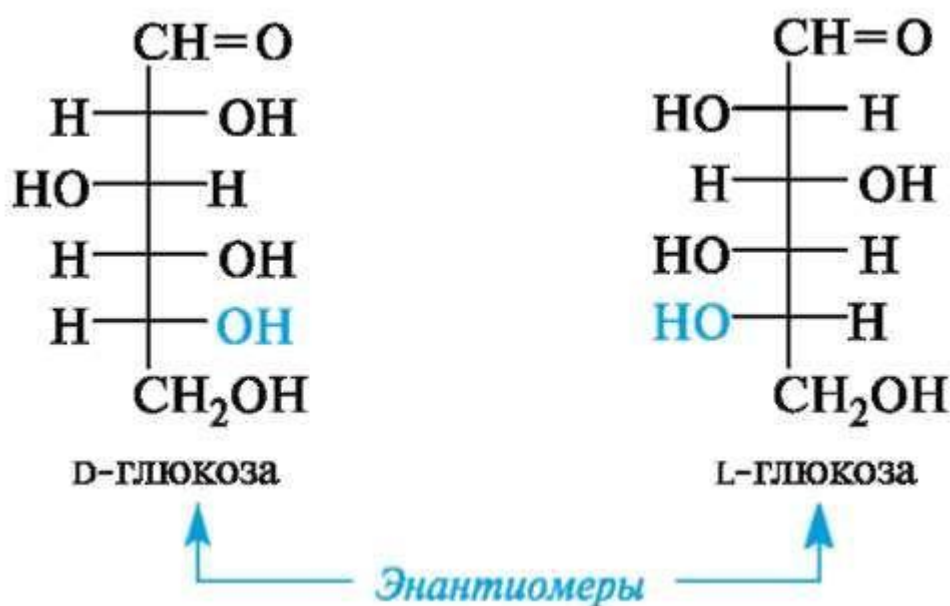


Здесь приведена информация о семействе D-альдоз.

Как видно из приведенных выше формул, стереоизомерные D-альдогексозы, равно как D-альдопентозы и D-кетопентозы, являются диастереомерами. Среди них есть такие, которые отличаются конфигурацией только одного центра хиральности. Диастереомеры, различающиеся конфигурацией только одного асимметрического атома углерода, называются *эпимерами*. Эпимеры - частный случай диастереомеров. Например, D-глюкоза и D-галактоза отличаются друг

от друга только конфигурацией атома C-4, т. е. являются эпимера-ми по C-4. Аналогично D-глюкоза и D-манноза - эпимеры по C-2, а D-рибоза и D-ксилоза - по C-3.

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



Циклические формы. Открытые формы моносахаридов удобны для рассмотрения пространственных отношений между стерео-изомерными моносахаридами. В действительности моносахариды по строению являются *циклическими полуацетальными*. Образование циклических форм моносахаридов можно представить как результат внутримолекулярного взаимодействия карбонильной и гидроксильной групп (см. 9.2.2), содержащихся в молекуле моносахарида.

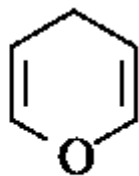


Полуацетальную гидроксильную группу в химии углеводов называют *гликозидной*. По свойствам она значительно отличается от остальных (спиртовых) гидроксильных групп.

В результате циклизации образуются термодинамически более устойчивые фуранозные (пятичленные) и пиранозные (шестичленные) циклы. Названия циклов происходят от названий родственных гетероциклических соединений - фурана и пирана.



фуран



пиран

Образование этих циклов связано со способностью углеродных цепей моносахаридов принимать достаточно выгодную клешневидную конформацию (см. 7.2.1). Вследствие этого в пространстве оказываются сближенными альдегидная (или кетонная) и гидроксильная при С-4 (или при С-5) группы, т. е. те функциональные группы, в результате взаимодействия которых осуществляется внутримолекулярная циклизация. Если у альдогексоз в реакцию вступит гидроксильная группа при С-5, то возникает полуацеталь с шестичленным пиранозным циклом. Аналогичный цикл у кетогексоз получается при участии в реакции гидроксильной группы при С-6.



В названиях циклических форм наряду с названием моносахарида указывают размер цикла словами **пираноза** или **фураноза**. Если в циклизации у альдогексоз участвует гидроксильная группа при С-4, а у кетогексоз - при С-5, то получаются полуацетали с пятичленным фуранозным циклом.



В циклической форме создается дополнительный центр хиральности - атом углерода, ранее входивший в состав карбонильной группы (у альдоз это С-1). Этот атом называют **аномерным**, а два соответствующих стереоизомера - α - и β -аномерами (рис. 11.1). Аномеры представляют собой частный случай эпимеров.

Различные конфигурации аномерного атома углерода возникают вследствие того, что альдегидная группа из-за поворота вокруг σ -связи С-1-С-2 атакуется нуклеофильным атомом кислорода фактически с разных сторон (см. рис. 11.1). В результате образуются полуацетали с противоположными конфигурациями аномерного центра.

У α -аномера конфигурация аномерного центра одинакова с конфигурацией «концевого» хирального центра, определяющего принадлежность к D- или L-ряду, а у β -аномера -

противоположна. В проекционных формулах Фишера у моносахаридов D-ряда в α -ано-мере гликозидная группа OH находится *справа*, а в β -аномере - *слева* от углеродной цепи.

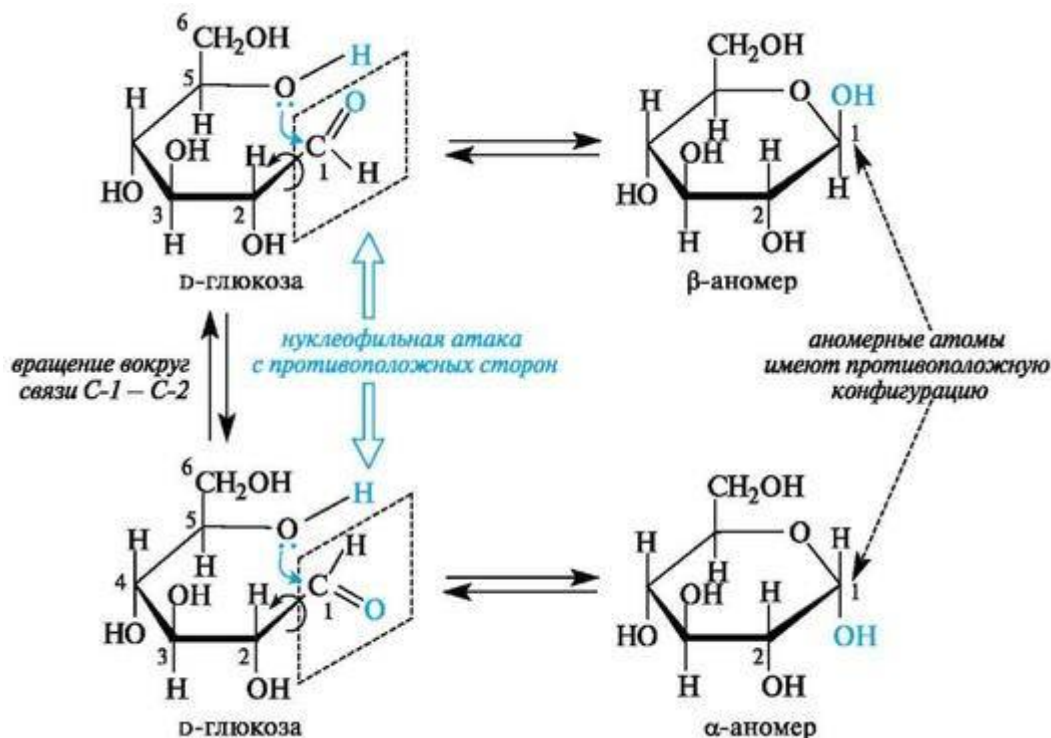
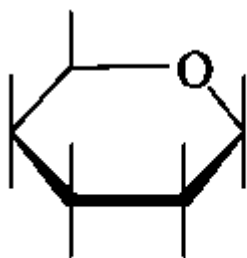
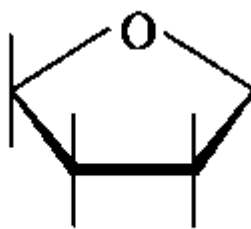


Рис. 11.1. Образование α - и β -аномеров на примере D-глюкозы

Формулы Хеуорса. Циклические формы моносахаридов изображают в виде перспективных формул Хеуорса, в которых циклы показывают в виде плоских многоугольников, лежащих перпендикулярно плоскости рисунка. Атом кислорода располагают в пиранозном цикле в дальнем правом углу, в фуранозном - за плоскостью цикла. Символы атомов углерода в циклах не указывают.



пиранозный цикл

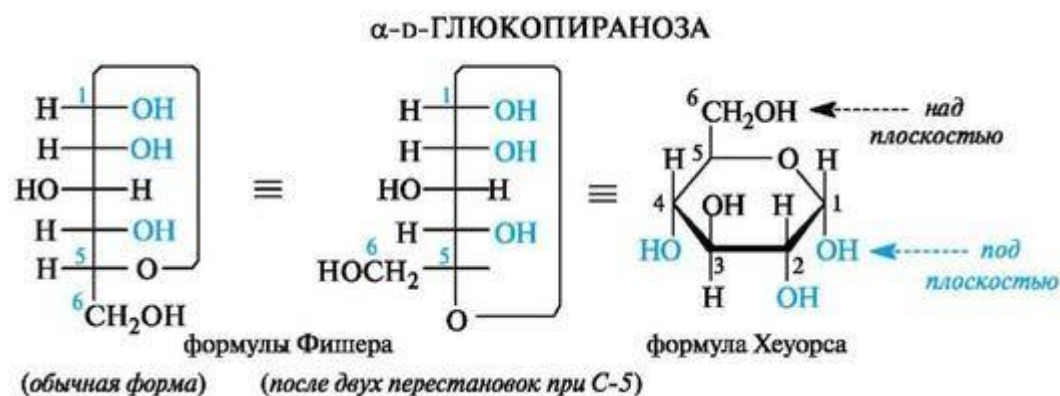


фуранозный цикл

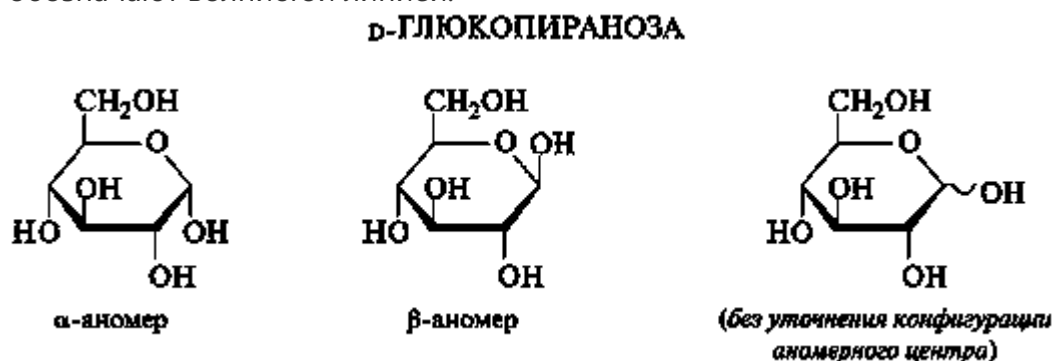
Для перехода к формулам Хеуорса циклическую формулу Фишера преобразуют так, чтобы атом кислорода цикла располагался на одной прямой с атомами углерода, входящими в цикл. Это показано ниже на примере α -D-глюкопиранозы путем двух перестановок у атома C-5, что не изменяет конфигурацию этого асимметрического центра (см. 7.1.2). Если преобразованную формулу Фишера расположить горизонтально, как требуют правила написания формул Хеуорса, то заместители, находившиеся справа от вертикальной линии углеродной цепи, окажутся под плоскостью цикла, а те, что были слева, - над этой плоскостью.

У D-альдогексоз в пиранозной форме (и у D-альдопентоз в фуранозной форме) группа CH_2OH всегда располагается над плоскостью цикла, что служит формальным признаком D-ряда.

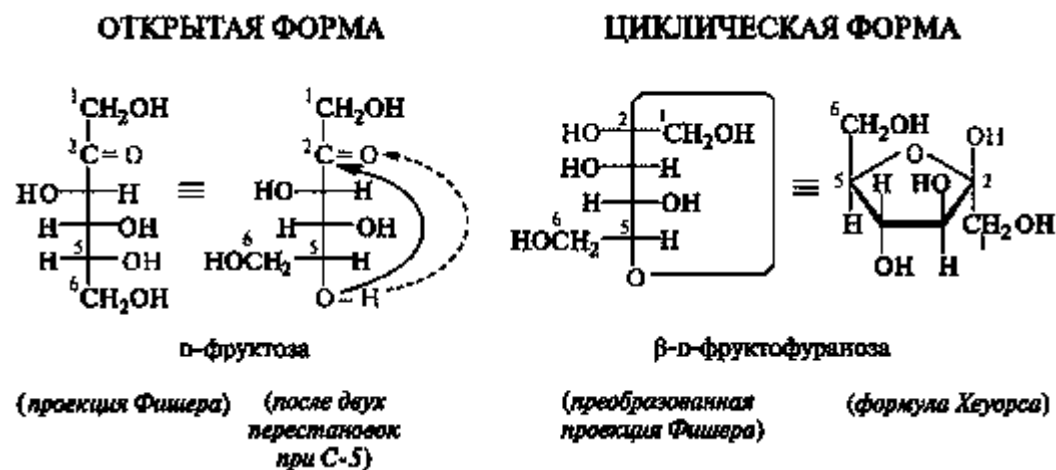
Гликозидная гидроксильная группа у α -аномеров D-альдоз оказывается под плоскостью цикла, у β -аномеров - над плоскостью.



С целью упрощения в формулах Хеурса часто не изображают символы атомов водорода и их связи с атомами углерода цикла. Если речь идет о смеси аномеров или стереоизомере с неизвестной конфигурацией аномерного центра, то положение гликозидной группы OH обозначают волнистой линией.



По аналогичным правилам осуществляется переход и у кетоз, что показано ниже на примере одного из аномеров фуранозной формы D-фруктозы.



11.1.2. Цикло-оксо-таутомерия

В твердом состоянии моносахариды находятся в циклической форме. В зависимости от того, из какого растворителя была перекристаллизована D-глюкоза, она получается либо в виде α -D-глюкопиранозы (из спирта или воды), либо в виде β -D-глюкопиранозы (из пиридина). Они различаются величиной угла удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$, а именно $+112^\circ$ у α -аномера и $+19^\circ$ у β -аномера. У свежеприготовленного раствора каждого аномера при стоянии наблюдается

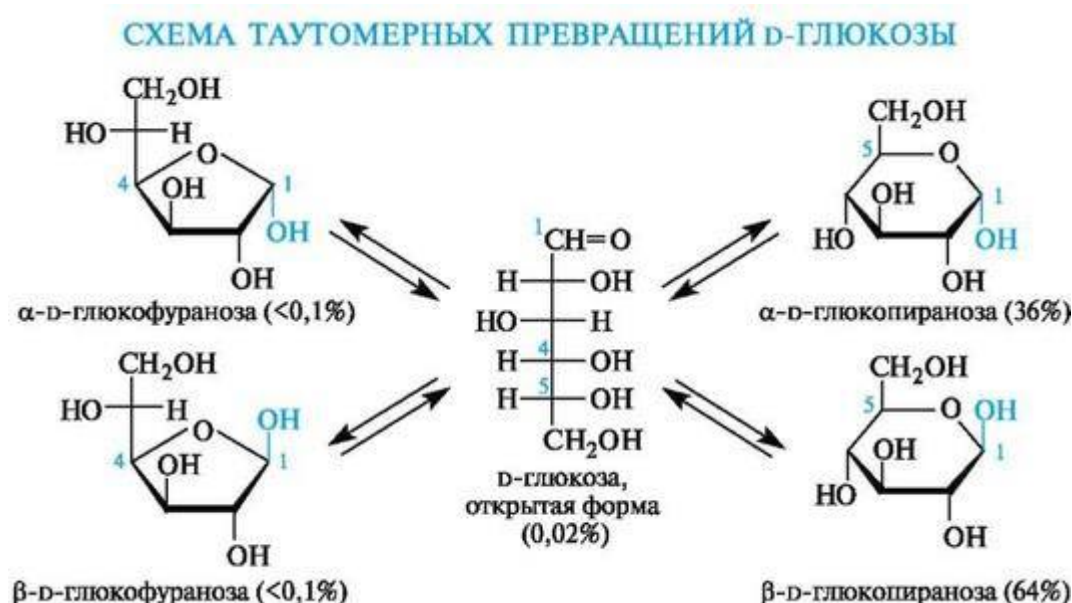
изменение удельного вращения до достижения постоянного, одинакового для того и другого раствора угла вращения $+52,5^\circ$.

Изменение во времени угла вращения плоскости поляризации света растворами углеводов называют *мутаротацией*.

Химическая сущность мутаротации состоит в способности моносахаридов к существованию в виде равновесной смеси таутомеров - открытой и циклических форм. Такой вид таутомерии называется *цикло-оксо-таутомерией*.

В растворах равновесие между четырьмя циклическими таутоме-рами моносахаридов устанавливается через открытую форму - оксо-форму. Взаимопревращение α - и β -аномеров друг в друга через промежуточную оксоформу называется *аномеризацией*.

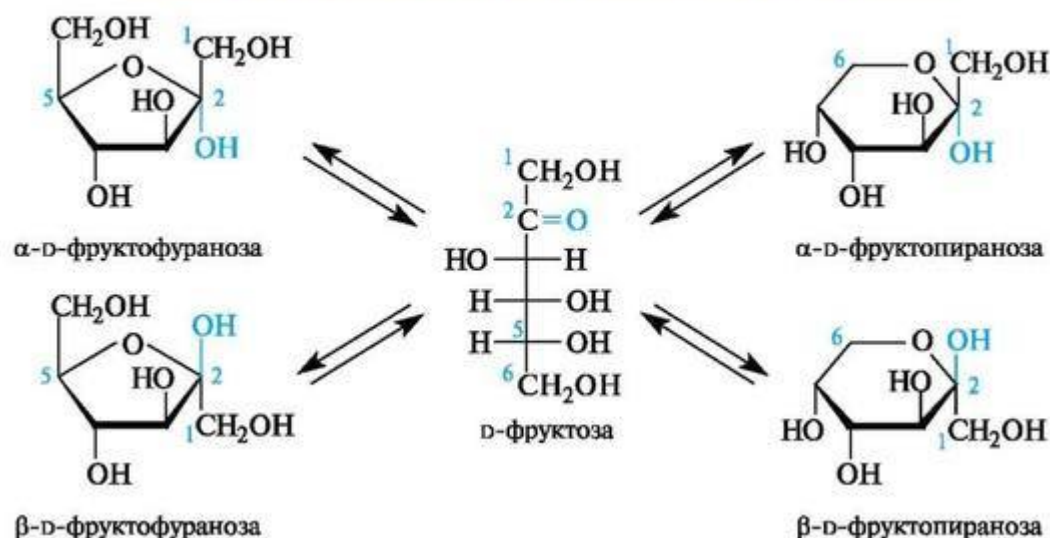
Таким образом, в растворе D-глюкоза существует в виде таутоме-ров: оксоформы и α - и β -аномеров пиранозных и фуранозных циклических форм.



В смеси таутомеров преобладают пиранозные формы. Оксоформа, а также таутомеры с фуранозными циклами содержатся в малых количествах. Важно, однако, не абсолютное содержание того или иного таутомера, а возможность их перехода друг в друга, что приводит к пополнению количества «нужной» формы по мере ее расходования в каком-либо процессе. Например, несмотря на незначительное содержание оксоформы, глюкоза вступает в реакции, характерные для альдегидной группы.

Аналогичные таутомерные превращения происходят в растворах со всеми моносахаридами и большинством известных олигосахаридов. Ниже приведена схема таутомерных превращений важнейшего представителя кетогексоз - D-фруктозы, содержащейся во фруктах, меде, а также входящей в состав сахарозы (см. 11.2.2).

СХЕМА ТАУТОМЕРНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ D-ФРУКТОЗЫ

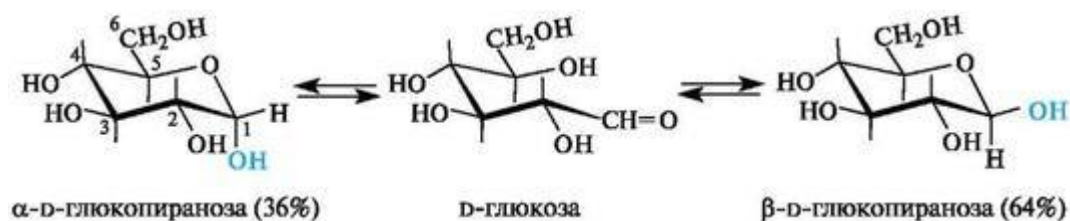


11.1.3. Конформации

Наглядные формулы Хеуорса тем не менее не отражают реальной геометрии молекул моносахаридов, поскольку пяти- и шестичленные циклы не являются плоскими. Так, шестичленный пираноз-ный цикл, подобно циклогексану, принимает наиболее выгодную конформацию кресла (см. 7.2.2). В распространенных моносахаридах объемная первичноспиртовая группа CH_2OH и большинство гидроксильных групп находятся в более выгодных экваториальных положениях.

Из двух аномеров D-глюкопиранозы в растворе преобладает β-ано-мер, у которого все заместители, включая полуацетальный гидроксил, расположены экваториально.

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ФОРМУЛЫ ОСНОВНЫХ ТАУТОМЕРОВ D-ГЛЮКОЗЫ (в формулах приведены не все атомы водорода)



Высокой термодинамической устойчивостью D-глюкопиранозы, обусловленной ее конформационным строением, объясняется наибольшее распространение D-глюкозы в природе среди моносахаридов.

Конформационное строение моносахаридов предопределяет пространственное расположение полисахаридных цепей, формируя их вторичную структуру.

11.1.4. Неклассические моносахариды

Неклассическими моносахаридами называют ряд соединений, имеющих общую структурную «архитектуру» с обычными, «классическими» моносахаридами (альдозами и кетозами), но отличающихся либо видоизменением одной или нескольких функциональных групп, либо отсутствием некоторых из них. В таких соединениях часто отсутствует группа OH. Их называют

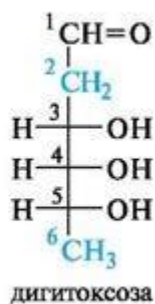
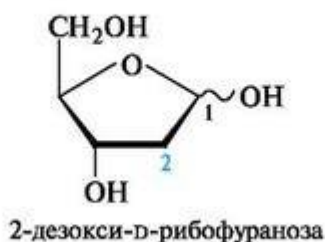
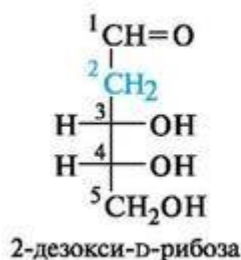
путем добавления к названию исходного моносахарида приставки **дезокси-** (означает отсутствие группы OH) и названия «нового» заместителя.

Дезоксисахара. Самый распространенный из дезоксисахаров - 2-дезокси-**D**-рибоза - является структурным компонентом ДНК. В природных сердечных гликозидах (см. 15.3.5), применяемых в кардиологии, содержатся остатки дидезоксисахаров, например дигитоксозы (сердечные гликозиды наперстянки).

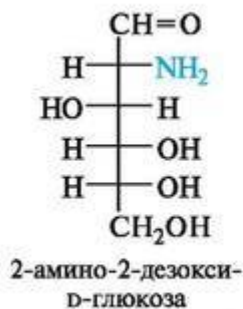
Аминосахара. Эти производные, содержащие вместо гидроксильной группы аминогруппу (обычно при C-2), обладают основными свойствами и образуют с кислотами кристаллические соли. Важнейшими представителями аминсахаров служат аналоги **D**-глюкозы и **D**-галактозы, для которых часто используют полутривиаль-

ные названия - **D**-глюкозамин и **D**-галактозамин соответственно. Аминогруппа в них может быть ацилирована остатками уксусной, иногда серной кислоты.

ДЕЗОКСИСАХАРА

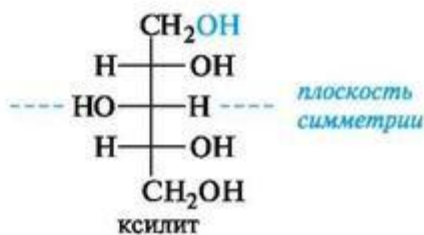
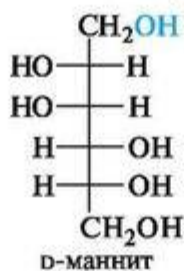
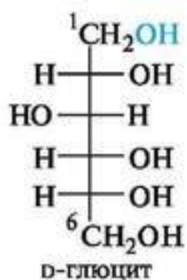


АМИНОСАХАРА



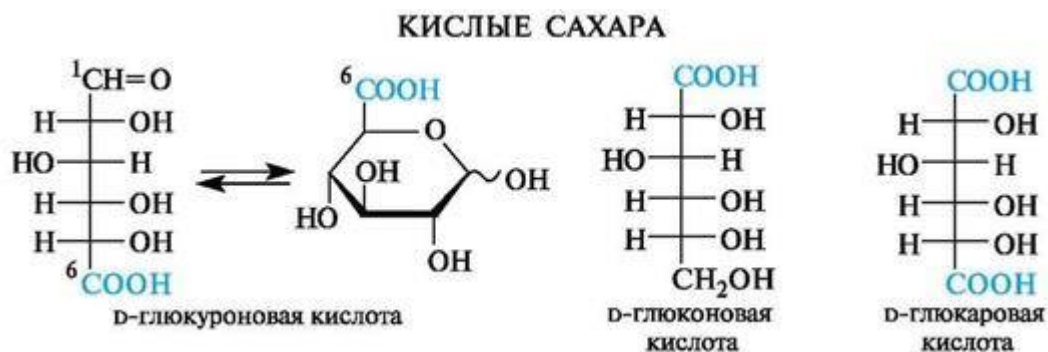
Альдиты. К альдитам, называемым также *сахарными спиртами*, относят многоатомные спирты, содержащие гидроксильную группу вместо оксогруппы =O. Каждой альдозе соответствует один альдит, в названии которого используют суффикс **-um** вместо -оза, например **D**-маннит (от **D**-маннозы). Альдиты обладают более симметричной структурой, чем альдозы, поэтому среди них встречаются мезосоединения (внутренне симметричные), например ксилит.

АЛЬДИТЫ



Кислые сахара. Моносахариды, в которых вместо звена CH_2OH содержится группа COOH , имеют общее название *уроновые кислоты*. В их названиях используют сочетание **-уроновая кислота** вместо суффикса **-оза** соответствующей альдозы. Заметим, что нумерация цепи ведется от альдегидного атома углерода, а не от карбоксильного, чтобы сохранить структурное родство с исходным моносахаридом.

Уроновые кислоты являются компонентами растительных и бактериальных полисахаридов (см. 13.3.2).



Моносахариды, содержащие карбоксильную группу вместо альдегидной, относят к *альдоновым кислотам*. Если карбоксильные группы присутствуют на обоих концах углеродной цепи, то такие соединения имеют общее название *альдаровые кислоты*. В номенклатуре этих типов кислот применяют соответственно сочетания **-оновая кислота** и **-аровая кислота**.

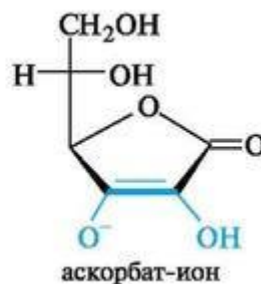
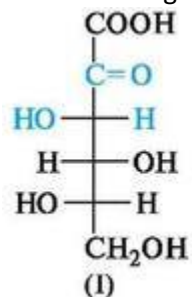
Альдоновые и альдаровые кислоты не могут образовывать таутомерных циклических форм, так как лишены альдегидной группы. Альдаровые кислоты, как и альдиты, могут существовать в виде *мезо-соединений* (пример - галактаровая кислота).



Здесь приведена информация о важной группе неклассических моносахаридов - нейраминовой кислоте и других сиаловых кислотах.

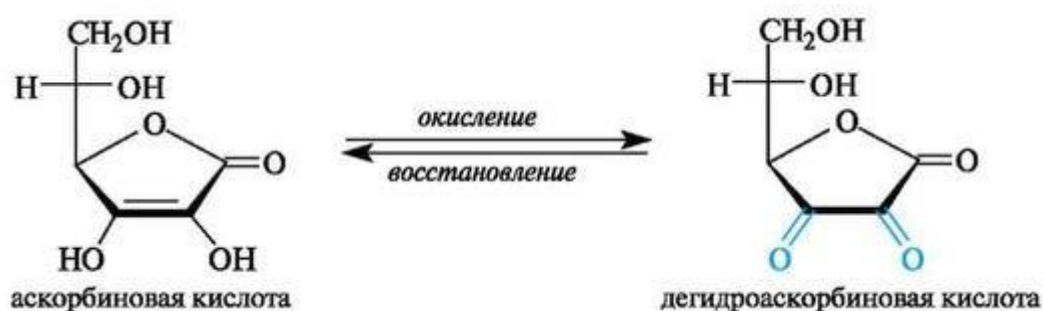
Аскорбиновая кислота (витамин С). Этот, пожалуй, старейший и самый популярный витамин по структуре близок к моносахаридам и представляет собой γ -лактон кислоты (I). Аскорбиновая кислота

содержится во фруктах, особенно в citrusовых, ягодах (шиповник, черная смородина), овощах, молоке. В больших масштабах производится в промышленности из **D-глюкозы**.



Аскорбиновая кислота проявляет довольно сильные кислотные свойства (pK_a 4,2) за счет одной из гидроксильных групп ендиоль-ного фрагмента. При образовании солей γ -лактонное кольцо не размыкается.

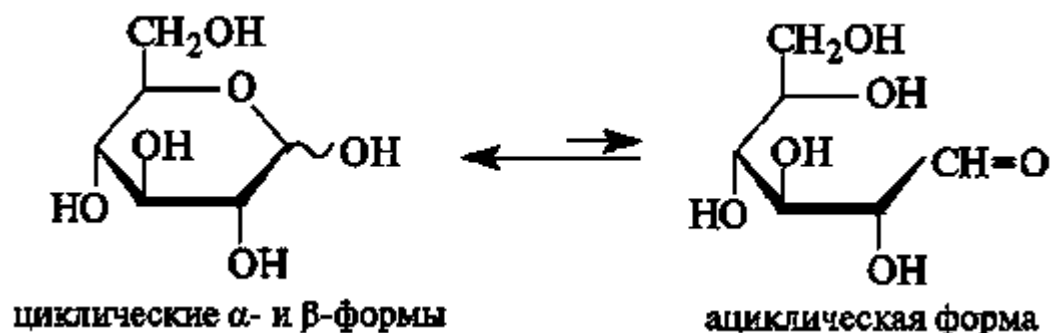
Аскорбиновая кислота обладает сильными восстановительными свойствами. Образующаяся при ее окислении **дегидроаскорбиновая кислота** легко восстанавливается в аскорбиновую. Этот процесс обеспечивает ряд окислительно-восстановительных реакции в организме.



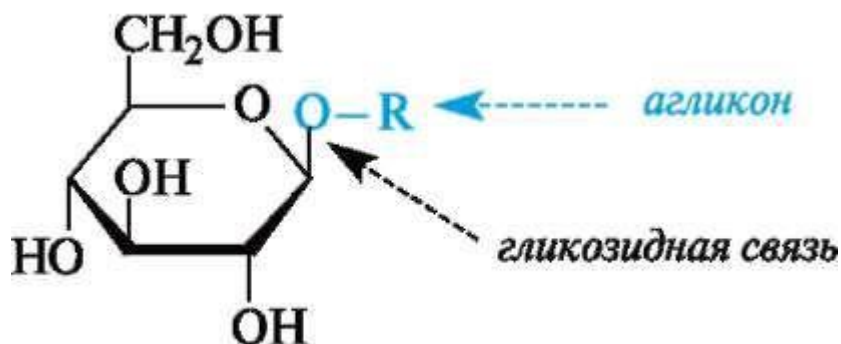
11.1.5. Химические свойства

Моносахариды - вещества с богатой реакционной способностью. В их молекулах имеются следующие наиболее важные реакционные центры:

- полуацетальный гидроксил (выделен цветом);
- спиртовые гидроксильные группы (все остальные, кроме полу-ацетальной);
- карбонильная группа ациклической формы.

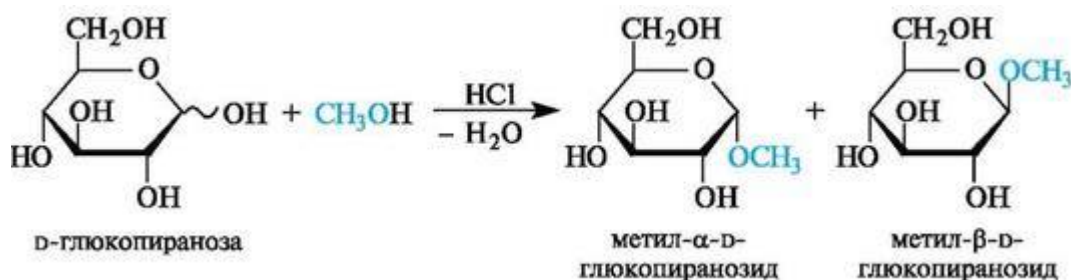


Гликозиды. К гликозидам относят производные циклических форм углеводов, в которых полуацетальная гидроксильная группа заменена группой OR. Неуглеводный компонент гликозида называют *агликоном*. Связь между аномерным центром (в альдозах это C-1, в кетозах - C-2) и группой OR называют гликозидной. Гликозиды являются ацеталями циклических форм альдоз или кетоз.



В зависимости от размера оксидного цикла гликозиды подразделяют на *пиранозиды* и *фуранозиды*. Гликозиды глюкозы называют глюкозидами, рибозы - рибозидами и т. п. В полном названии гликозидов последовательно указывают наименование радикала R, конфигурацию аномерного центра (α - или β -) и название углеводного остатка с заменой суффикса -оза на **-озид** (см. примеры в схеме реакции ниже).

Гликозиды образуются при взаимодействии моносахаридов со спиртами в условиях кислотного катализа; при этом в реакцию вступает только полуацетальная группа OH.

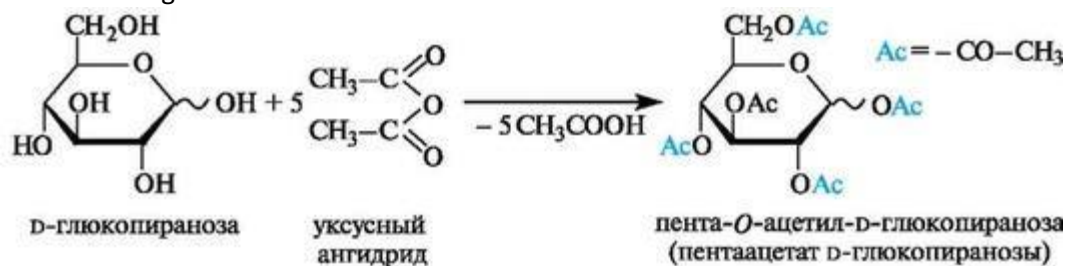


! Растворы гликозидов не мутаротируют.

Превращение моносахарида в гликозид - сложный процесс, протекающий через ряд последовательных реакций. В общих чертах он аналогичен получению ациклических ацеталей (см. 5.3). Однако вследствие обратимости реакции в растворе в равновесии могут находиться таутомерные формы исходного моносахарида и четыре изомерных гликозида (α - и β -аномеры фуранозидов и пиранозидов).

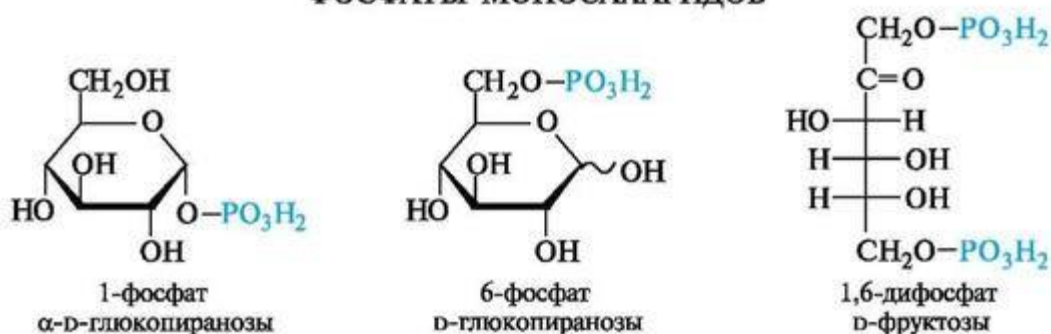
Как и все ацетали, гликозиды гидролизуются разбавленными кислотами, но проявляют устойчивость к гидролизу в слабощелочной среде. Гидролиз гликозидов приводит к соответствующим спиртам и моносахаридам и представляет собой реакцию, обратную их образованию. Ферментативный гидролиз гликозидов лежит в основе расщепления полисахаридов, осуществляемого в животных организмах.

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 в щелочной средах.



Большое значение имеют эфиры неорганических кислот, в частности эфиры фосфорной кислоты - фосфаты. Они содержатся во всех растительных и животных организмах и представляют собой метаболически активные формы моносахаридов. Наиболее важную роль играют фосфаты D-глюкозы и D-фруктозы.

ФОСФАТЫ МОНОСАХАРИДОВ

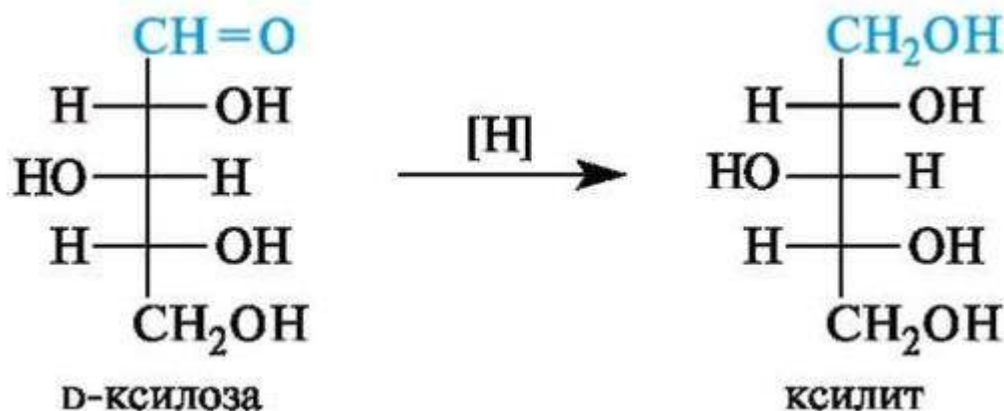


Эфиры серной кислоты - сульфаты - входят в состав полисахаридов соединительной ткани (см. 11.3.2).



Здесь приведена информация об участии фосфатов моносахаридов в биохимических процессах.

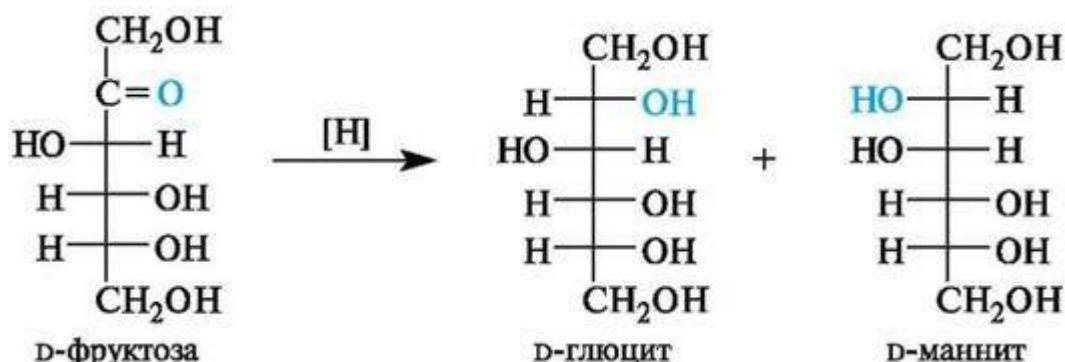
Восстановление. При восстановлении моносахаридов (их альдегидной или кетонной группы) образуются альдиты.



Шестиатомные спирты - D-**глюцит** (сорбит) и D-**маннит** - получают при восстановлении соответственно глюкозы и маннозы. Альдиты легко растворимы в воде, обладают сладким

вкусом, некоторые из них (ксилит и сорбит) используются как заменители сахара для больных сахарным диабетом.

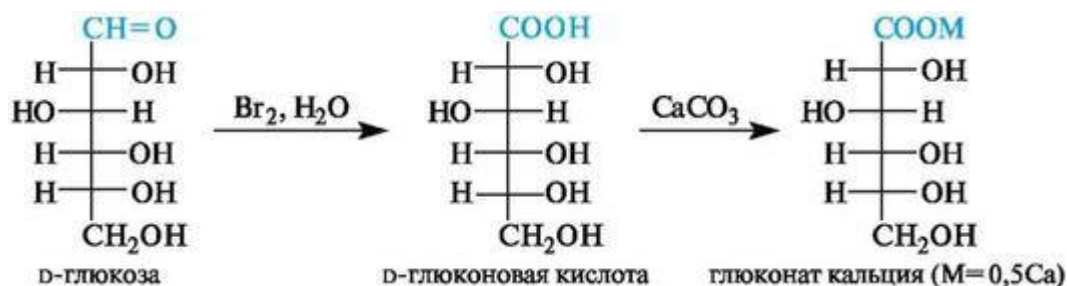
При восстановлении альдоз получается лишь один полиол, при восстановлении кетоз - смесь двух полиолов; например, из **D**-фруктозы образуются **D**-глюцит и **D**-маннит.



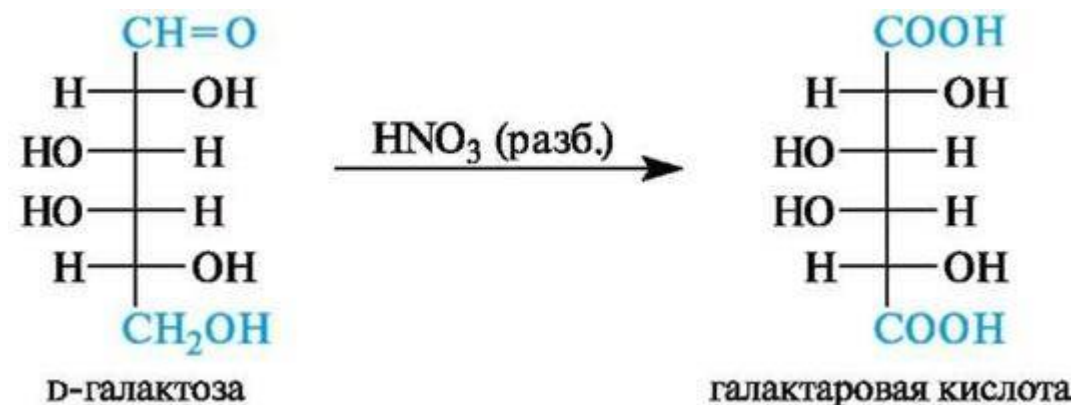
Окисление. Реакции окисления используют для обнаружения моносахаридов, в частности глюкозы, в биологических жидкостях (моча, кровь).

В молекуле моносахарида окислению может подвергаться любой атом углерода, но легче всего окисляется альдегидная группа альдоз в открытой форме.

Мягкими окислителями (бромная вода) можно окислить альдегидную группу в карбоксильную, не затрагивая других групп. При этом образуются альдоновые кислоты. Так, при окислении **D**-глюкозы бромной водой получается **D**-глюконовая кислота. В медицине используется ее кальциевая соль - глюконат кальция.

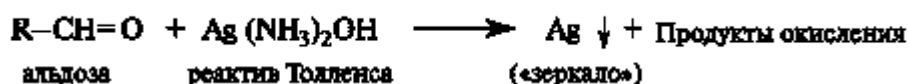
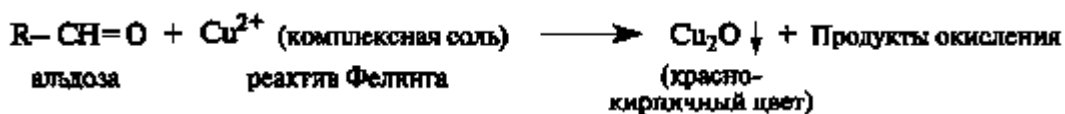


Действие более сильных окислителей, таких, как азотная кислота, перманганат калия, и даже ионов Cu^{2+} или Ag^+ приводит к глубокому распаду моносахаридов с разрывом углерод-углеродных связей. Углеродная цепь сохраняется только в отдельных случаях, например при окислении **D**-глюкозы в **D**-глюкаровую кислоту или **D**-галактозы в галактаровую (слизевую) кислоту.



Получающаяся галактаровая кислота трудно растворима в воде и выпадает в осадок, что используется для обнаружения галактозы указанным методом.

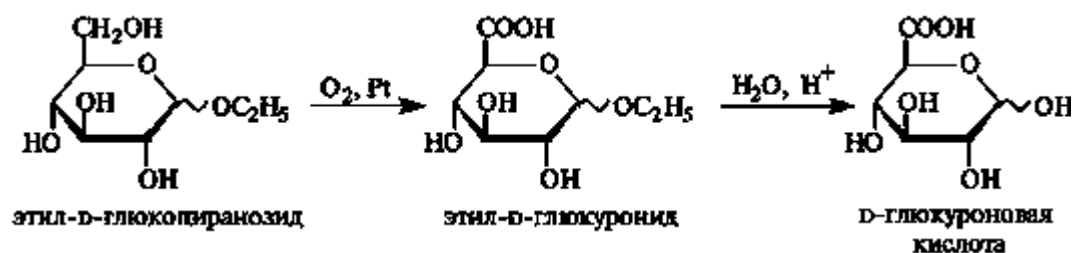
Альдозы легко окисляются комплексными соединениями меди(II) и серебра - соответственно реактивами Фелинга и Толленса (см. также 5.5). Такие реакции возможны в связи с присутствием альдегидной (открытой) формы в таутомерной смеси.



! Благодаря способности восстанавливать ионы Cu^{2+} или Ag^+ моносахариды и их производные, содержащие потенциальную альдегидную группу, называют *восстанавливающими*.

Гликозиды не проявляют восстановительной способности и не дают положительной пробы с этими реактивами. Однако кетозы способны восстанавливать катионы металлов, так как в щелочной среде они изомеризуются в альдозы.

Прямое окисление звена CH_2OH моносахаридов в карбоксильную группу невозможно из-за присутствия более склонной к окислению альдегидной группы, поэтому для превращения моносахарида в уро-новую кислоту окислению подвергают моносахарид с защищенной альдегидной группой, например, в виде гликозида.



Образование гликозидов глюкуроновой кислоты - **глюкурони-дов** - является примером биосинтетического процесса *конъюгации*, т. е. процесса связывания лекарственных средств или их метаболитов с биогенными веществами, а также с токсичными веществами с последующим выведением из организма с мочой.

ГЛЮКУРОНИДЫ



11.2. Олигосахариды

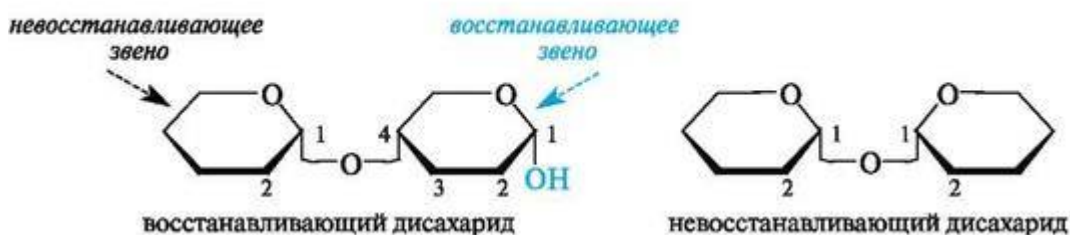
Олигосахариды - углеводы, построенные из нескольких остатков моносахаридов (от 2 до 10), связанных между собой гликозидной связью.

Простейшими олигосахаридами являются дисахариды (биозы), которые состоят из остатков двух моносахаридов и представляют собой гликозиды (полные ацетали), в которых один из остатков выполняет роль агликона. С ацетальной природой связана способность дисахаридов гидролизоваться в кислой среде с образованием моносахаридов.

Существуют два типа связывания моносахаридных остатков:

- за счет полуацетальной группы OH одного моносахарида и любой спиртовой группы другого (в примере ниже - гидроксил при C-4); это группа восстанавливающих дисахаридов;
- с участием полуацетальных групп OH обоих моносахаридов; это группа невосстанавливающих дисахаридов.

ПРИНЦИП СТРОЕНИЯ ДИСАХАРИДОВ



11.2.1. Восстанавливающие дисахариды

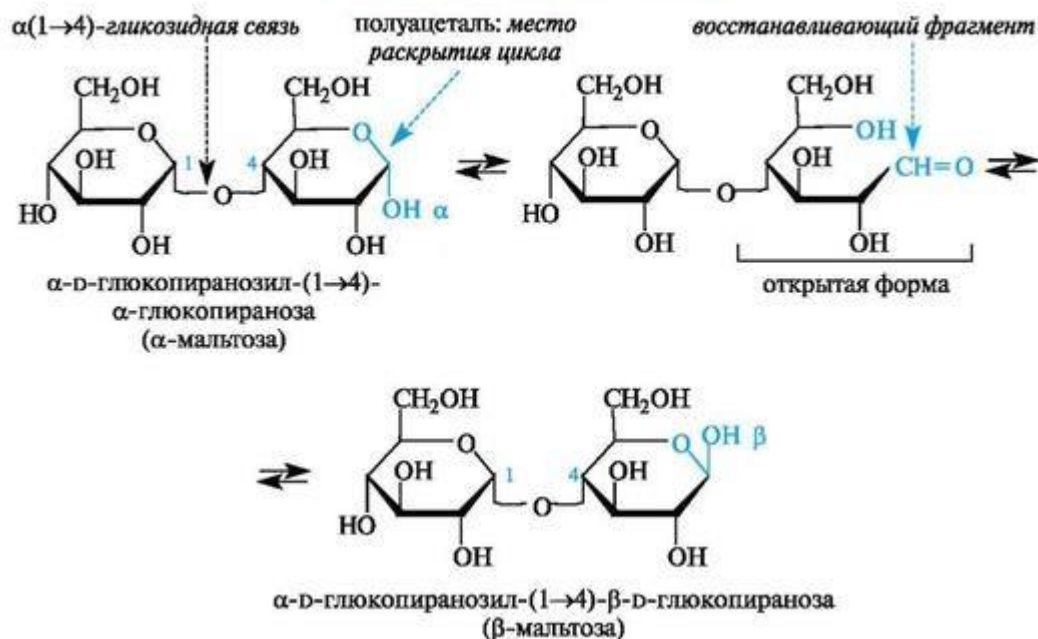
В этих дисахаридах один из моносахаридных остатков участвует в образовании гликозидной связи за счет гидроксильной группы (чаще всего при C-4). В дисахариде имеется свободная полуацеталь-ная гидроксильная группа, вследствие чего сохраняется способность к раскрытию цикла.

! Восстановительные свойства таких дисахаридов и мутаротация их растворов обусловлены цикло-оксо-таутомерией.

Представителями восстанавливающих дисахаридов являются мальтоза, целлобиоза, лактоза.

Мальтоза. Этот дисахарид называют еще солодовым сахаром (от лат. *maltum* - солод). Он является основным продуктом расщепления крахмала под действием фермента β -амилазы, выделяемого слюнной железой, а также содержащегося в солоде (проросших, а затем высушенных и измельченных зернах хлебных злаков). Мальтоза имеет менее сладкий вкус, чем сахара.

ТАУТОМЕРИЯ МАЛЬТОЗЫ



Мальтоза - дисахарид, в котором остатки двух молекул **D**-глюко-пиранозы связаны $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозидной связью.

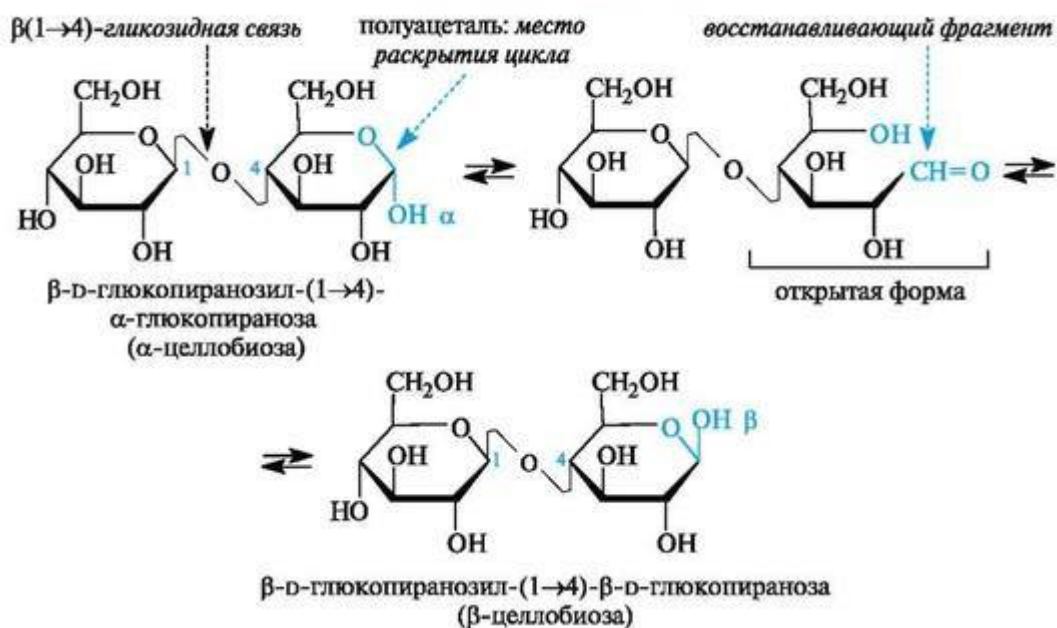
Аномерный атом углерода, участвующий в образовании этой связи, имеет α -конфигурацию, а аномерный атом с полуацетальной гидроксильной группой может иметь как α -, так и β -конфигурацию (соответственно α - и β -мальтоза).

В систематическом названии дисахарида «первая» молекула приобретает суффикс **-озил**, а у «второй» сохраняется суффикс **-оза**. Кроме того, в полном названии указывают конфигурации обоих аномерных атомов углерода.

Целлобиоза. Этот дисахарид образуется при неполном гидролизе полисахарида целлюлозы. Целлобиоза - дисахарид, в котором остатки двух молекул **D**-глюкопиранозы связаны $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидной связью.

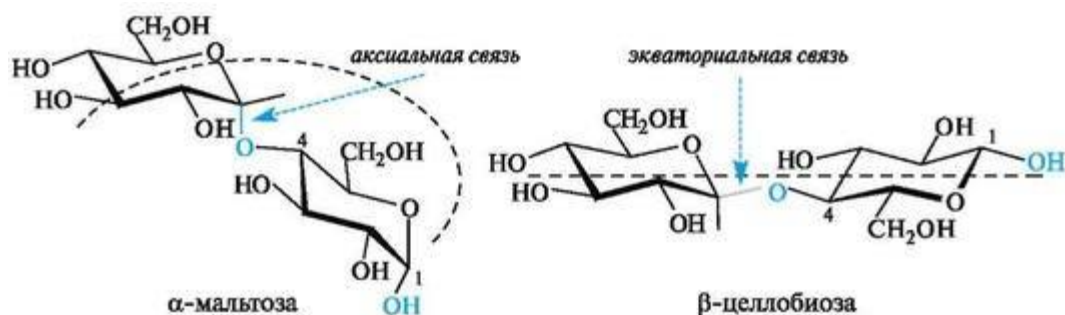
Отличие целлобиозы от мальтозы состоит в том, что аномерный атом углерода, участвующий в образовании гликозидной связи, имеет β -конфигурацию.

ТАУТОМЕРИЯ ЦЕЛЛОБИОЗЫ



Мальтоза расщепляется ферментом α-глюкозидазой, который не активен по отношению к целлобиозе. Целлобиоза способна расщепляться ферментом β-глюкозидазой, но этот фермент в человеческом организме отсутствует, поэтому целлобиоза и соответствующий полисахарид целлюлоза не могут перерабатываться в организме человека. Жвачные животные могут питаться целлюлозой (клетчаткой) трав, поскольку находящиеся в их желудочно-кишечном тракте бактерии обладают β-глюкозидазой.

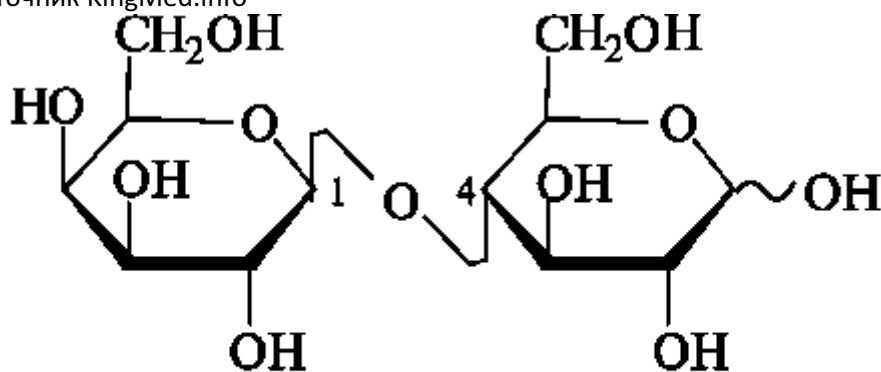
Конфигурационное различие между мальтозой и целлобиозой влечет за собой и конформационное различие: α-гликозидная связь в мальтозе расположена аксиально, а β-гликозидная связь в целлобиозе - экваториально. Конформационное состояние дисахаридов служит первопричиной линейного строения целлюлозы, в состав которой входит целлобиоза, и клубкообразного строения амилозы (крахмал), построенной из мальтозных единиц.



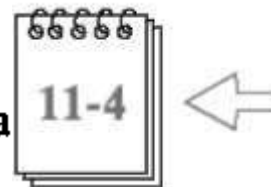
Лактоза содержится в молоке (4-5%) и получается из молочной сыворотки после отделения творога (отсюда и ее название «молочный сахар»).

Лактоза - дисахарид, в котором остатки D-галактопиранозы и D-глюкопиранозы связаны β(1→4)-гликозидной связью.

Участвующий в образовании этой связи аномерный атом углерода D-галактопиранозы имеет β-конфигурацию. Аномерный атом глюкопиранозного фрагмента может иметь как α-, так и β-конфигурацию (соответственно α- и β-лактоза).



**β-D-галактопиранозил-(1→4)-D-глюкопираноза
(смесь таутомеров лактозы)**

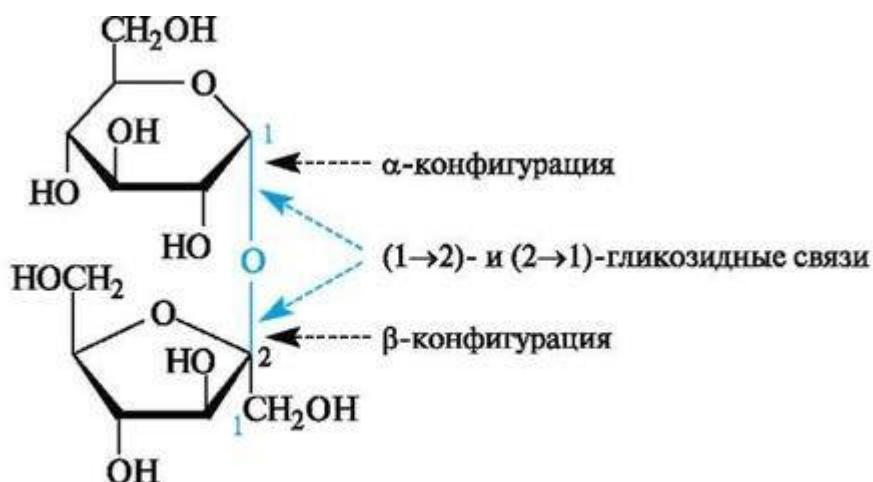


Здесь приведена информация о медико-биологическом значении лактозы.

11.2.2. Невосстанавливающие дисахариды

Важнейшим из восстанавливающих дисахаридов является **сахароза**. Ее источником служат сахарный тростник, сахарная свекла (до 28% от сухого вещества), соки растений и плодов.

Сахароза - дисахарид, в котором остатки α-D-глюкопиранозы и β-D-фруктофуранозы связаны гликозидными связями за счет полу-ацетальных гидроксильных групп каждого моносахарида.



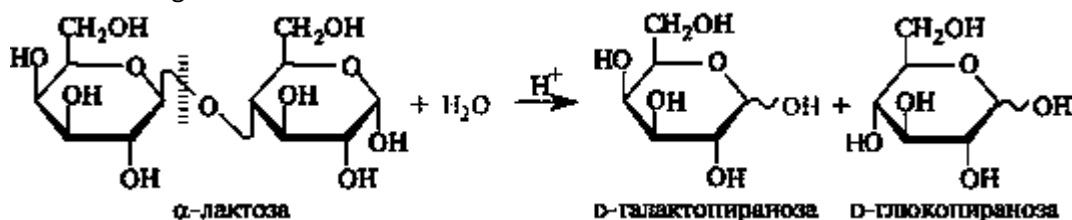
**β-D-фруктофуранозил-(2↔1)-α-D-глюкопиранозид
(сахароза)**

Поскольку в молекуле сахарозы отсутствуют полуацетальная гидроксильная группа, она неспособна к цикло-оксо-таутомерии. Растворы сахарозы не мутаротируют.

11.2.3. Химические свойства

По химической сути олигосахариды являются гликозидами, а восстанавливающие олигосахариды обладают еще и признаками моносахаридов, так как содержат потенциальную альдегидную группу (в открытой форме) и полуацетальный гидроксил. Этим и определяется их химическое поведение. Они вступают во многие реакции, свойственные моносахаридам: образуют сложные эфиры, способны окисляться и восстанавливаться под действием тех же реагентов.

Наиболее характерной реакцией дисахаридов является кислотный гидролиз, приводящий к расщеплению гликозидной связи с образованием моносахаридов (во всех таутомерных формах). В общих чертах эта реакция аналогична гидролизу алкилгликозидов (см. 11.1.5).



11.3. Полисахариды

Полисахариды составляют основную массу органической материи в биосфере Земли. Они выполняют три важные биологические функции, выступая в роли структурных компонентов клеток и тканей, энергетического резерва и защитных веществ.

Полисахариды (гликаны) - высокомолекулярные углеводы. По химической природе они являются полигликозидами (полиацета-лями).

По принципу строения полисахариды не отличаются от восстанавливающих олигосахаридов (см. 11.2). Каждое звено моносахарида связано гликозидными связями с предыдущим и последующим звеньями. При этом для связи с последующим звеном предоставляется полуацетальная гидроксильная группа, а с предыдущим - спиртовая группа. Различие заключается лишь в количестве моносахаридных остатков: полисахариды могут содержать их сотни и даже тысячи.

В полисахаридах растительного происхождения наиболее часто встречаются (1→4)-гликозидные связи, а в полисахаридах животного и бактериального происхождения имеются связи и других типов. На одном конце полимерной цепи находится остаток восстанавливающего моносахарида. Поскольку его доля во всей макромолекуле очень мала, полисахариды практически не проявляют восстановительных свойств.

Гликозидная природа полисахаридов обуславливает их гидролиз в кислой и устойчивость в щелочной средах. Полный гидролиз приводит к образованию моносахаридов или их производных, неполный - к ряду промежуточных олигосахаридов, в том числе и дисахаридов.

Полисахариды имеют большую молекулярную массу. Им присущ типичный для высокомолекулярных веществ более высокий уровень структурной организации макромолекул. Наряду с первичной структурой, т. е. с определенной последовательностью мономерных остатков, важную роль играет вторичная структура, определяемая пространственным расположением макромолекулярной цепи.

Полисахаридные цепи могут быть разветвленными или неразветвленными (линейными).

Полисахариды делят на группы:

- гомополисахаридов, состоящих из остатков одного моносахарида;
- гетерополисахаридов, состоящих из остатков разных моносахаридов.

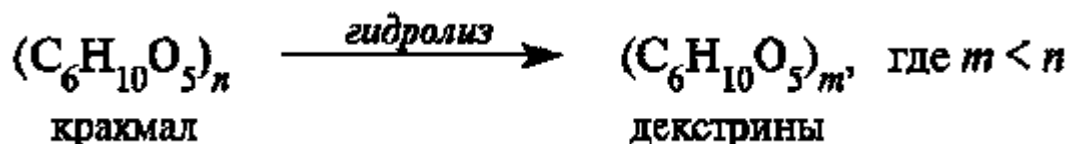
К гомополисахаридам относятся многие полисахариды растительного (крахмал, целлюлоза, пектиновые вещества), животного (гликоген, хитин) и бактериального (декстраны) происхождения.

Гетерополисахариды, к числу которых относятся многие животные и бактериальные полисахариды, изучены меньше, но играют важную биологическую роль. Гетерополисахариды в организме связаны с белками и образуют сложные надмолекулярные комплексы.

11.3.1. Гомополисахариды

Крахмал. Этот полисахарид состоит из полимеров двух типов, построенных из D-глюкопиранозы: **амилозы** (10-20%) и **амилопектина** (80-90%). Крахмал образуется в растениях в процессе фотосинтеза и «запасается» в клубнях, корнях, семенах.

Крахмал - белое аморфное вещество. В холодной воде нерастворим, в горячей набухает и некоторая часть его постепенно растворяется. При быстром нагревании крахмала из-за содержащейся в нем влаги (10-20%) происходит гидролитическое расщепление макромолекулярной цепи на более мелкие осколки и образуется смесь полисахаридов, называемых *декстринами*. Декстрины лучше растворяются в воде, чем крахмал.



Такой процесс расщепления крахмала, или *декстринизация*, осуществляется при хлебопечении. Крахмал муки, превращенный в декстрины, легче усваивается вследствие большей растворимости.

Амилоза - полисахарид, в котором остатки D-глюкопиранозы связаны $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями, т. е. дисахаридным фрагментом амилозы является мальтоза.

АМИЛОЗА



Цепь амилозы неразветвленная, включает до тысячи глюкозных остатков, молекулярная масса до 160 тыс.

По данным рентгеноструктурного анализа, макромолекула амилозы свернута в спираль (рис. 11.2). На каждый виток спирали приходится шесть моносахаридных звеньев. Во внутренний канал спирали могут входить соответствующие по размеру молекулы, например молекулы иода, образуя комплексы, называемые *соединениями включения*. Комплекс амилозы с иодом имеет синий цвет. Это используется в аналитических целях для открытия как крахмала, так и иода (иодкрахмальная проба).

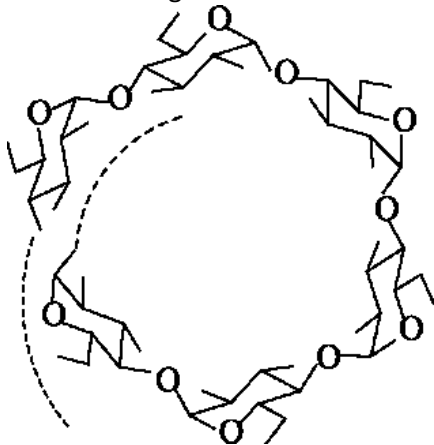


Рис. 11.2. Спиралевидная структура амилозы (вид вдоль оси спирали)

Амилопектин в отличие от амилозы имеет разветвленное строение (рис. 11.3). Его молекулярная масса достигает 1-6 млн.

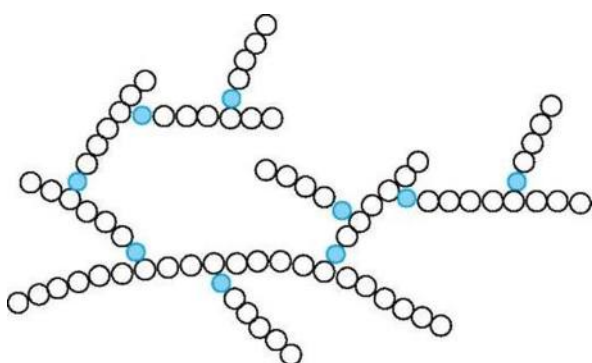
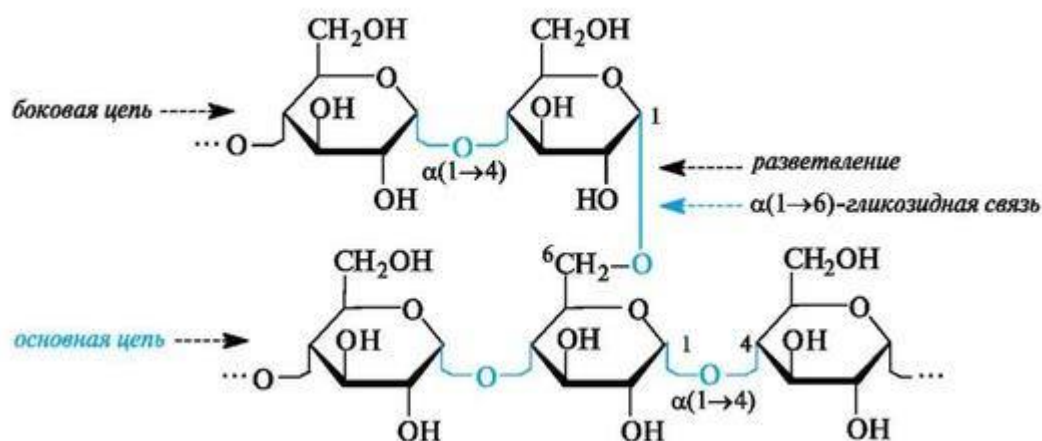


Рис. 11.3. Разветвленная макромолекула амилопектина (цветные кружки - места ответвления боковых цепей)

Амилопектин - разветвленный полисахарид, в цепях которого остатки D-глюкопиранозы связаны $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями, а в точках разветвления - $\alpha(1 \rightarrow 6)$ -связями. Между точками разветвления располагаются 20-25 глюкозных остатков.

АМИЛОПЕКТИН



Гидролиз крахмала в желудочно-кишечном тракте происходит под действием ферментов, расщепляющих $\alpha(1 \rightarrow 4)$ - и $\alpha(1 \rightarrow 6)$ -глико-зидные связи. Конечными продуктами гидролиза являются глюкоза и мальтоза.

Гликоген. В животных организмах этот полисахарид является структурным и функциональным аналогом растительного крахмала. По строению он подобен амилопектину, но имеет еще большее разветвление цепей. Обычно между точками разветвления содержатся 10-12, иногда даже 6 глюкозных звеньев. Условно можно сказать, что разветвленность макромолекулы гликогена вдвое больше, чем амилопектина. Сильное разветвление способствует выполнению гликогеном энергетической функции, так как только при множестве концевых остатков можно обеспечить быстрое отщепление нужного количества молекул глюкозы.

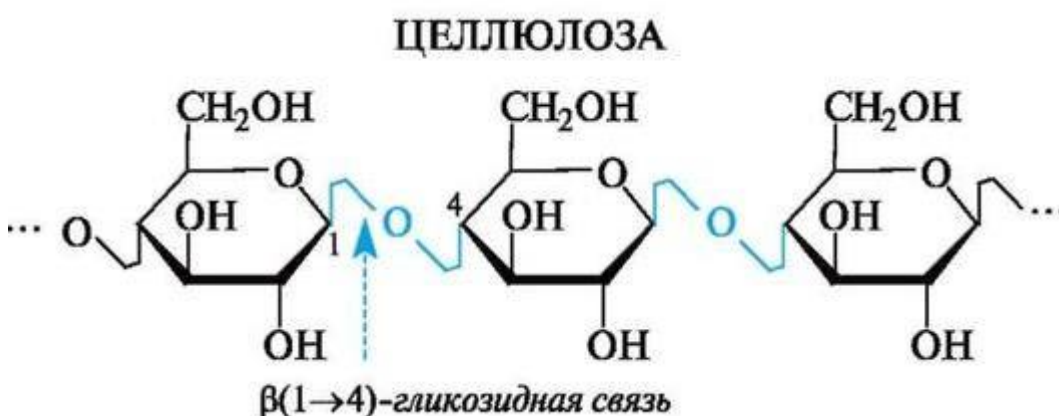
Молекулярная масса гликогена необычайно велика и достигает 100 млн. Такой размер макромолекул содействует выполнению функции резервного углевода. Так, макромолекула гликогена из-за большого размера не проходит через мембрану и остается внутри клетки, пока не возникнет потребность в энергии.

Гидролиз гликогена в кислой среде протекает очень легко с количественным выходом глюкозы. Это используют в анализе тканей на содержание гликогена по количеству образовавшейся глюкозы.

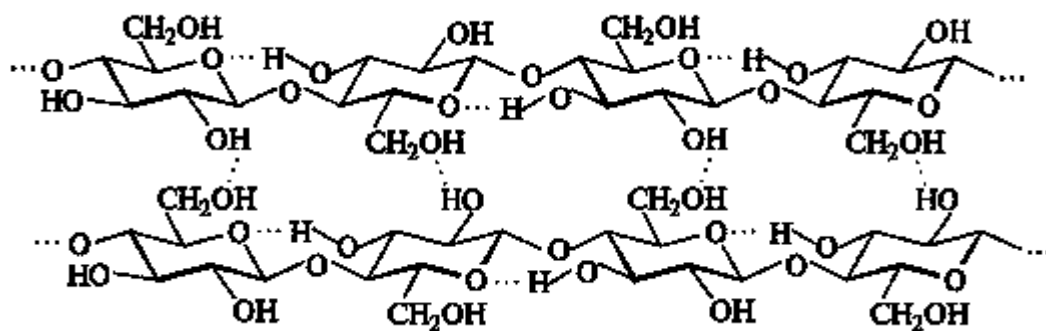
Аналогично гликогену в животных организмах такую же роль резервного полисахарида в растениях выполняет амилопектин, имеющий менее разветвленное строение. Это связано с тем, что в растениях значительно медленнее протекают метаболические процессы и не требуется быстрого притока энергии, как иногда необходимо животному организму (стрессовые ситуации, физическое или умственное напряжение).

Целлюлоза. Этот полисахарид, называемый также клетчаткой, является наиболее распространенным растительным полисахаридом. Целлюлоза обладает большой механической прочностью и выполняет функцию опорного материала растений. Древесина содержит 50-70% целлюлозы; хлопок представляет собой почти чистую целлюлозу. Целлюлоза является важным сырьем для ряда отраслей промышленности (целлюлозно-бумажной, текстильной и т. п.). Целлюлоза - линейный полисахарид, в котором остатки **D**-глюко-пиранозы связаны $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями. Дисахаридный фрагмент целлюлозы представляет собой целлобиозу.

Макромолекулярная цепь не имеет разветвлений, в ней содержится 2,5-12 тыс. глюкозных остатков, что соответствует молекулярной массе от 400 тыс. до 1-2 млн.



β -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 упаковка цепей обеспечивает высокую механическую прочность, волокнистость, нерастворимость в воде и химическую инертность, что делает целлюлозу прекрасным материалом для построения клеточных стенок растений. Целлюлоза не расщепляется обычными ферментами желудочно-кишечного тракта, но необходима для нормального питания как балластное вещество.

Большое практическое значение имеют эфирные производные целлюлозы: ацетаты (искусственный шелк), нитраты (взрывчатые вещества, коллоксилин) и другие (вискозное волокно, целлофан).



Здесь приведена информация о таких полисахаридах, как декстраны, хитин, пектиновые вещества, альгиновые кислоты.

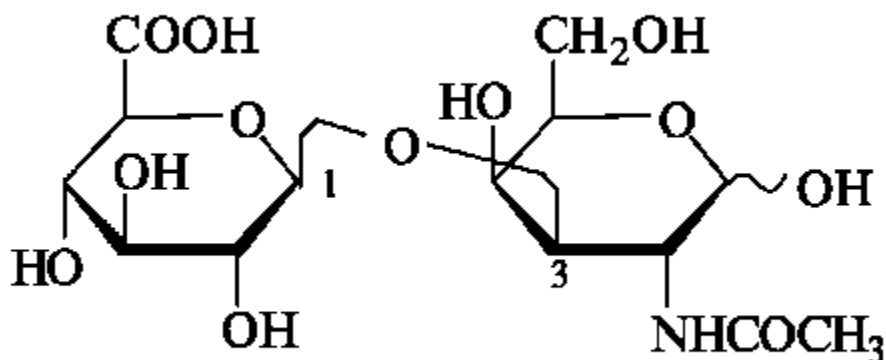
11.3.2. Гетерополисахариды

Полисахариды соединительной ткани. Среди полисахаридов соединительной ткани наиболее полно изучены хондроитинсульфаты (кожа, хрящи, сухожилия), гиалуроновая кислота (стекловидное тело глаза, пуповина, хрящи, суставная жидкость), гепарин (печень). По структуре эти полисахариды имеют некоторые общие черты: их неразветвленные цепи состоят из дисахаридных остатков, в состав которых входят уроновая кислота (**D**-глюкуроновая, **D**-галактуроно-вая, **L**-идуриновая - эпимер **D**-глюкуроновой кислоты по C-5) и ами-носахар (*N*-ацетилглюкозамин, *N*-ацетилгалактозамин). Некоторые из них содержат остатки серной кислоты. Полисахариды соединительной ткани иногда называют кислыми мукополисахаридами (от лат. *mucus* - слизь), поскольку они содержат карбоксильные группы и сульфогруппы.

Хондроитинсульфаты. Они состоят из дисахаридных остатков *N*-ацетилированного хондрозина, соединенных $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями.

! *N*-Ацетилхондрозин построен из остатков *D*-глюкуроновой кислоты и *N*-ацетил-*D*-галактозамина, связанных $\beta(1 \rightarrow 3)$ -гликозидной связью.

N-АЦЕТИЛХОНДРОЗИН

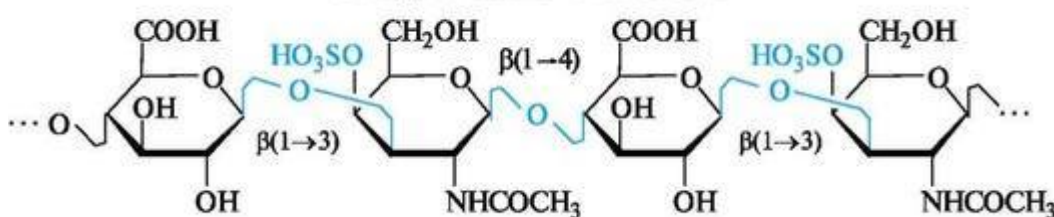


**D-глюкуроновая
кислота**

**N-ацетил-
D-галактозамин**

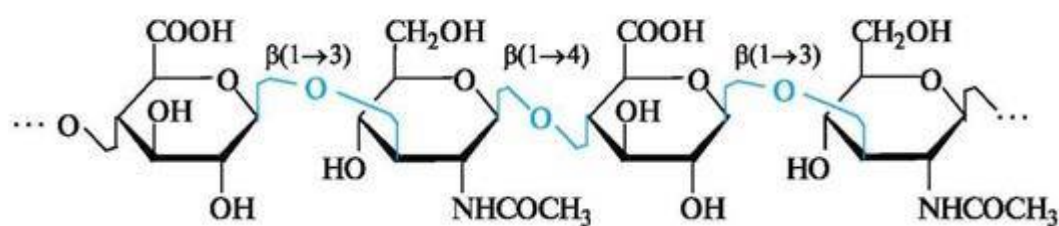
Как свидетельствует название, эти полисахариды являются эфирами серной кислоты (сульфатами). Сульфатная группа образует эфирную связь с гидроксильной группой *N*-ацетил-D-галактозамина, находящейся в положении 4 или 6. Соответственно различают хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Молекулярная масса хондроитинсульфатов составляет 10-60 тыс.

ХОНДРОИТИН-4-СУЛЬФАТ



Гиалуроновая кислота. Этот полисахарид построен из дисахаридных остатков, соединенных $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями.

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

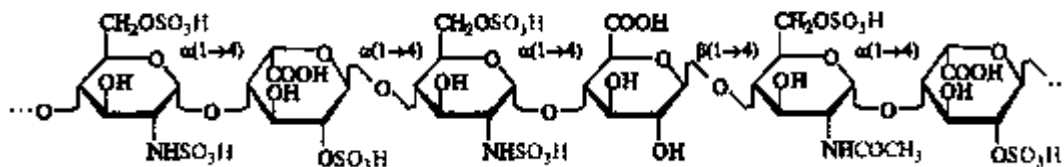


! Дисахаридный фрагмент состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и *N*-ацетил-D-глюкозамина, связанных $\beta(1 \rightarrow 3)$ -гликозидной связью.

Гепарин. В гепарине в состав повторяющихся дисахаридных единиц входят остатки **D**-глюкозамина и одной из уоновых кислот - **D**-глюкуроновой или **L**-идуроновой. В количественном отношении преобладает **L**-идуроновая кислота. Внутри дисахаридного фрагмента осуществляется $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозидная связь, а между дисахаридными фрагментами - $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -связь, если фрагмент оканчивается **L**-идуроновой кислотой, и $\beta(1 \rightarrow 4)$ -связь, если **D**-глюкуроновой кислотой.

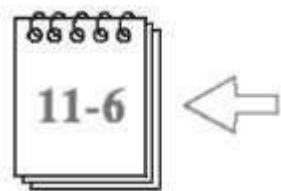
Аминогруппа у большинства остатков глюкозамина сульфатирована, а у некоторых из них ацетилирована. Кроме того, сульфатные группы содержатся у ряда остатков L-идуроновой кислоты (в положении 2), а также глюкозамина (в положении 6). Остатки D-глюкуроновой кислоты не сульфатированы. В среднем на один дисахаридный фрагмент приходится 2,5-3 сульфатные группы. Молекулярная масса гепарина равна 16-20 тыс.

ФРАГМЕНТ ЦЕПИ ГЕПАРИНА



Гепарин препятствует свертыванию крови, т. е. проявляет анти-коагулянтные свойства.

Многие гетерополисахариды, включая рассмотренные выше, содержатся не в свободном, а в связанном виде с полипептидными цепями. Такие высокомолекулярные соединения относят к смешанным биополимерам, для которых в настоящее время используется термин *гликоконъюгаты*.



Здесь приведена информация о гликоконъюгатах - протео-гликанах и гликопротеинах.

Глава 12. α -АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

Белки составляют материальную основу химической деятельности клетки. Функции белков в природе универсальны. Названию *белки*, наиболее принятому в отечественной литературе, соответствует термин *протеины* (от греч. *proteios* - первый). К настоящему времени достигнуты большие успехи в установлении соотношения структуры и функций белков, механизма их участия в важнейших процессах жизнедеятельности организма и в понимании молекулярных основ патогенеза многих болезней.

В зависимости от молекулярной массы различают пептиды и белки. Пептиды имеют меньшую молекулярную массу, чем белки. Для пептидов более свойственна регуляторная функция (гормоны, ингибиторы и активаторы ферментов, переносчики ионов через мембраны, антибиотики, токсины и др.).

12.1. α -Аминокислоты

12.1.1. Классификация

Пептиды и белки построены из остатков α -аминокислот. Общее число встречающихся в природе аминокислот превышает 100, но некоторые из них обнаружены лишь в определенном сообществе организмов, 20 наиболее важных α -аминокислот постоянно встречаются во всех белках (схема 12.1).

α -Аминокислоты - гетерофункциональные соединения, молекулы которых содержат одновременно аминогруппу и карбоксильную группу у одного и того же атома углерода.

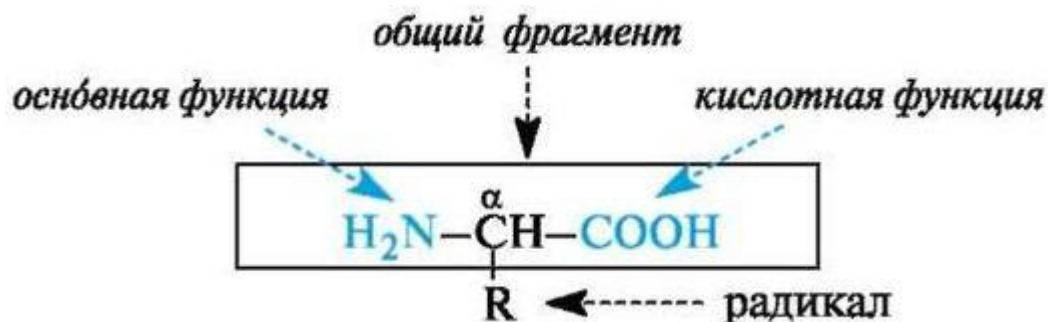
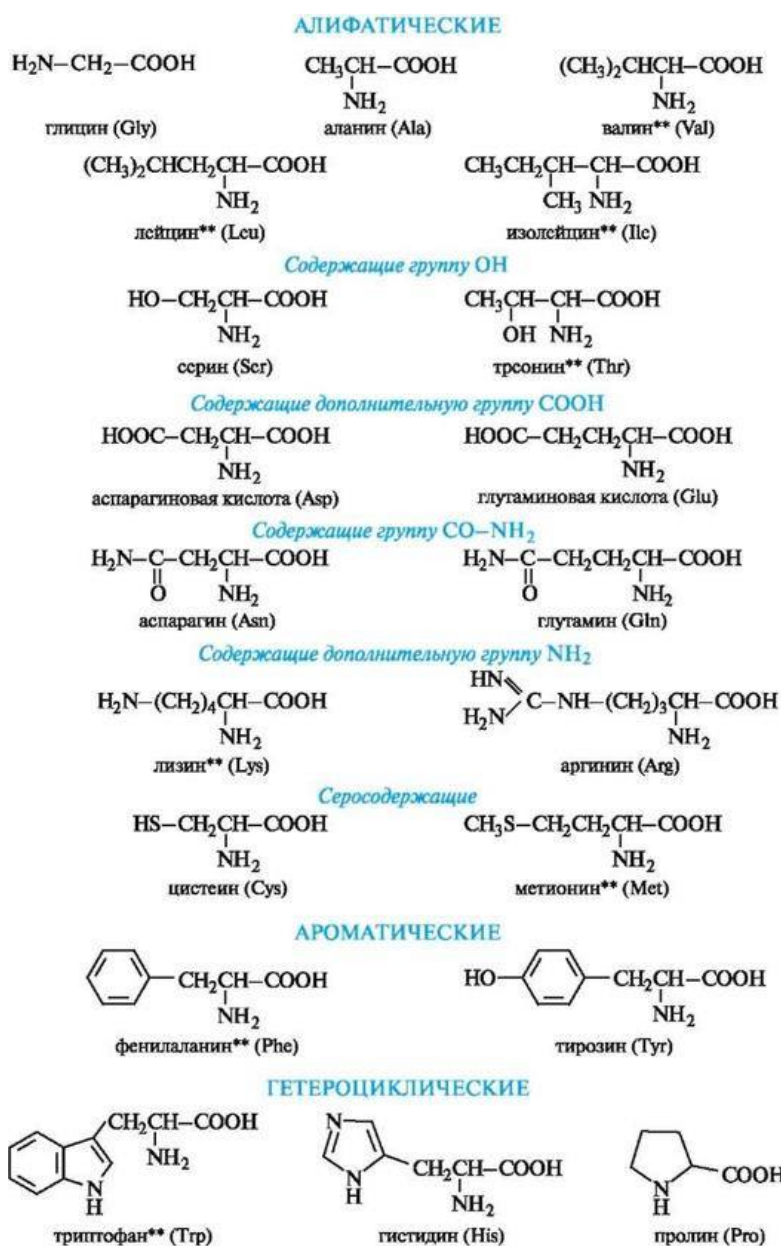
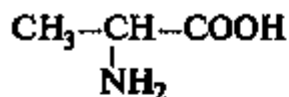


Схема 12.1. Важнейшие α -аминокислоты*

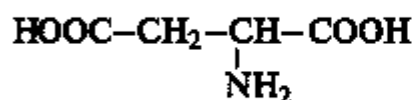


* Сокращенные обозначения применяются только для записи аминокислотных остатков в молекулах пептидов и белков. ** Незаменимые аминокислоты.

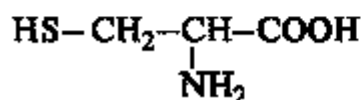
Названия α -аминокислот могут быть построены по заместительной номенклатуре, но чаще используются их тривиальные названия.



2-аминопропановая кислота,
аланин



аминобутандиовая (аминоянтарная) кислота,
аспарагиновая кислота



2-амино-3-меркаптопропановая кислота,
цистеин

Тривиальные названия α-аминокислот обычно связаны с источниками выделения. Серин входит в состав фиброина шелка (от лат. *serieus* - шелковистый); тирозин впервые выделен из сыра (от греч. *tyros* - сыр); глутамин - из злаковой клейковины (от нем. *Gluten* - клей); аспарагиновая кислота - из ростков спаржи (от лат. *asparagus* - спаржа).

Многие α-аминокислоты синтезируются в организме. Некоторые аминокислоты, необходимые для синтеза белков, в организме не образуются и должны поступать извне. Такие аминокислоты называют *незаменимыми* (см. схему 12.1).

К незаменимым α-аминокислотам относятся:

валин	изолейцин	метионин	триптофан
лейцин	лизин	треонин	фенилаланин

α-Аминокислоты классифицируют несколькими способами в зависимости от признака, положенного в основу их деления на группы.

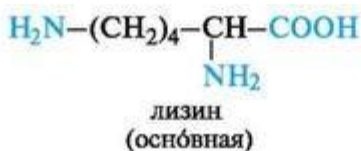
Одним из классификационных признаков служит химическая природа радикала R. По этому признаку аминокислоты делятся на алифатические, ароматические и гетероциклические (см. схему 12.1).

Алифатические α-аминокислоты. Это наиболее многочисленная группа. Внутри нее аминокислоты подразделяют с привлечением дополнительных классификационных признаков.

В зависимости от числа карбоксильных групп и аминогрупп в молекуле выделяют:

- нейтральные аминокислоты - по одной группе NH₂ и COOH;
- основные аминокислоты - две группы NH₂ и одна группа COOH;

- кислые аминокислоты - одна группа NH₂ и две группы COOH.



Можно отметить, что в группе алифатических нейтральных аминокислот число атомов углерода в цепи не бывает больше шести. При этом не существует аминокислоты с четырьмя атомами углерода в цепи, а аминокислоты с пятью и шестью атомами углерода имеют только разветвленное строение (валин, лейцин, изолейцин).

В алифатическом радикале могут содержаться «дополнительные» функциональные группы:

- гидроксильная - серин, треонин;

Источник KingMed.info

- карбоксильная - аспарагиновая и глутаминовая кислоты;
- тиольная - цистеин;
- амидная - аспарагин, глутамин.

Ароматические α-аминокислоты. К этой группе относятся фенил-аланин и тирозин, построенные таким образом, что бензольные кольца в них отделены от общего α-аминокислотного фрагмента метиленовой группой $-\text{CH}_2-$.

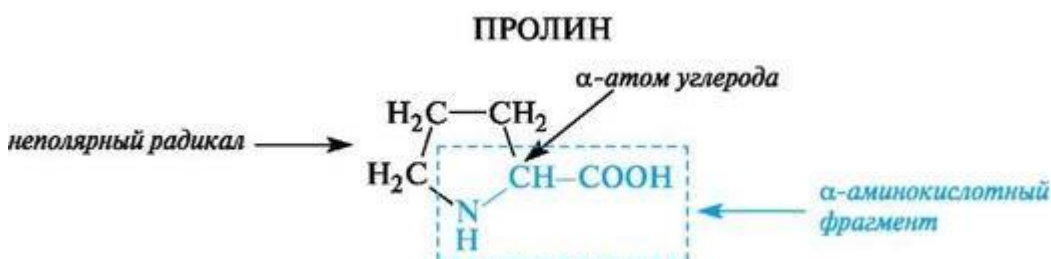


Гетероциклические α-аминокислоты. Относящиеся к этой группе гистидин и триптофан содержат гетероциклы - имидазол и индол соответственно. Строение и свойства этих гетероциклов рассмотрены ниже (см. 13.3.1; 13.3.2). Общий принцип построения гетероциклических аминокислот такой же, как и ароматических.

Гетероциклические и ароматические α-аминокислоты можно рассматривать как β-замещенные производные аланина.



К гетероциклическим относится также аминокислота **пролин**, в которой вторичная аминогруппа включена в состав пирролидинового цикла.

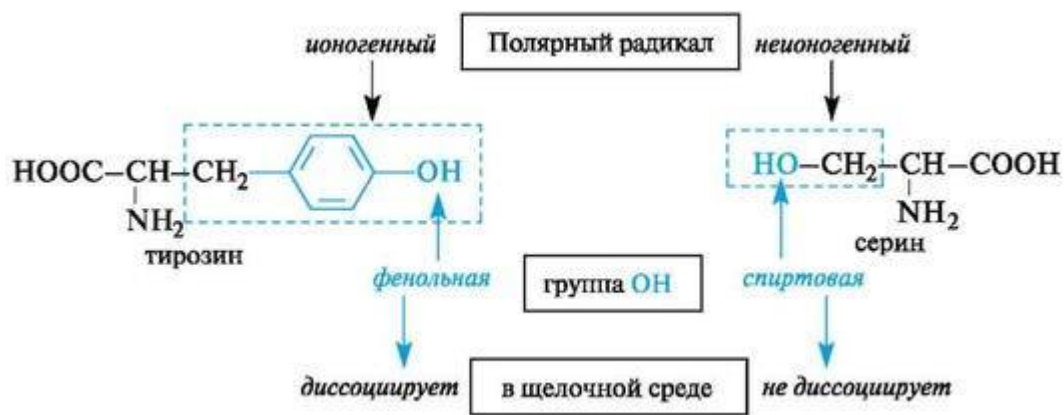


В химии α-аминокислот большое внимание уделяется строению и свойствам «боковых» радикалов R, которые играют важную роль в формировании структуры белков и выполнении ими биологических функций. Большое значение имеют такие характеристики, как полярность «боковых» радикалов, наличие в радикалах функциональных групп и способность этих функциональных групп к ионизации.

В зависимости от бокового радикала выделяют аминокислоты с *неполярными* (гидрофобными) радикалами и аминокислоты с *полярными* (гидрофильными) радикалами.

К первой группе относятся аминокислоты с алифатическими боковыми радикалами - аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин - и ароматическими боковыми радикалами - фенилаланин, триптофан.

Ко второй группе принадлежат аминокислоты, у которых в радикале имеются полярные функциональные группы, способные к ионизации (ионогенные) или не способные переходить в ионное состояние (неионогенные) в условиях организма. Например, в тирозине гидроксильная группа ионогенная (имеет фенольный характер), в серине - неионогенная (имеет спиртовую природу).



Полярные аминокислоты с ионогенными группами в радикалах в определенных условиях могут находиться в ионном (анионном или катионном) состоянии.

Аспарагиновая кислота $-CH_2-COO^-$

Лизин $-(CH_2)_4-NH_3^+$

Глутаминовая кислота $-CH_2-CH_2-COO^-$

Аргинин $-(CH_2)_3-NH-C(=NH_2^+)-NH_2$

Цистеин $-CH_2-S^-$

Тирозин $-CH_2-C_6H_4-O^-$

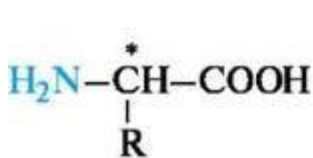
Гистидин $-CH_2-C_3H_3N^+H$

12.1.2. Стереизомерия

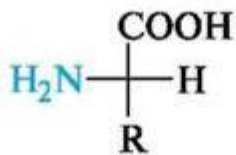
Основной тип построения α -аминокислот, т. е. связь одного и того же атома углерода с двумя разными функциональными группами, радикалом и атомом водорода, уже сам по себе предопределяет хиральность α -атома углерода. Исключение составляет простейшая аминокислота глицин H_2NCH_2COOH , не имеющая центра хиральности.

Конфигурация α -аминокислот определяется по конфигурационному стандарту - глицериновому альдегиду. Расположение в стандартной проекционной формуле Фишера аминогруппы слева (подобно группе OH в L-глицериновом альдегиде) соответствует L-конфигурации, справа - D-конфигурации хирального атома углерода. По R,S-системе α -атом углерода у всех α -аминокислот L-ряда имеет S-, а у D-ряда - R-конфигурацию (исключение составляет цистеин, см. 7.1.2).

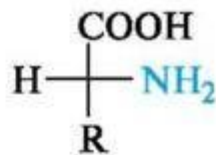
Большинство α -аминокислот содержит в молекуле один асимметрический атом углерода и существует в виде двух оптически активных энантиомеров и одного оптически неактивного рацемата. Почти все природные α -аминокислоты принадлежат к L-ряду.



α -аминокислота

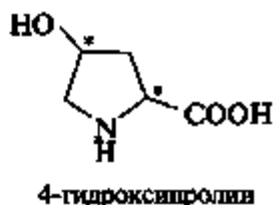
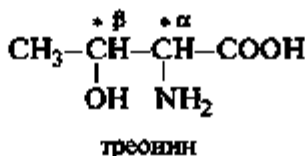
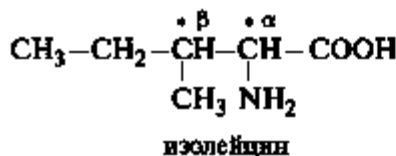


L-аминокислота



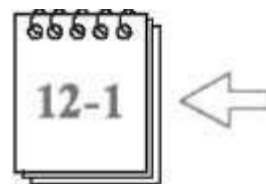
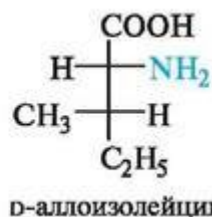
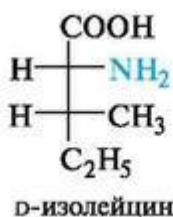
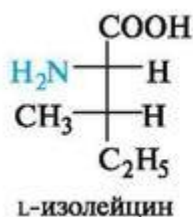
D-аминокислота

Аминокислоты изолейцин, треонин и 4-гидроксипролин содержат в молекуле по два центра хиральности.



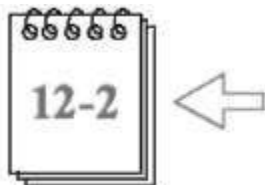
Такие аминокислоты могут существовать в виде четырех стерео-изомеров, представляющих собой две пары энантиомеров, каждая из которых образует рацемат. Для построения белков животных организмов используется только один из энантиомеров.

Стереои́зомерия изолейцина аналогична рассмотренной ранее стереои́зомерии треонина (см. 7.1.3). Из четырех стереоизомеров в состав белков входит L-изолейцин с S-конфигурацией обоих асимметрических атомов углерода C- α и C- β . В названиях другой пары энантио-меров, являющихся диастереомерами по отношению к лейцину, используется приставка **алло-**.



Здесь приведена информация об α -аминокислотах D-стереохимического ряда.

Расщепление рацематов. Источником получения α -аминокислот L-ряда служат белки, которые подвергают для этого гидролитическому расщеплению. В связи с большой потребностью в отдельных энантиомерах (для синтеза белков, лекарственных веществ и т. п.) разработаны *химические* методы расщепления синтетических рацемических аминокислот. Предпочтителен *ферментативный* способ расщепления с использованием ферментов. В настоящее время для разделения рацемических смесей используют хроматографию на хиральных сорбентах.



Здесь приведена информация о расщеплении рацематов аминокислот ферментативным путем.

12.1.3. Кислотно-основные свойства

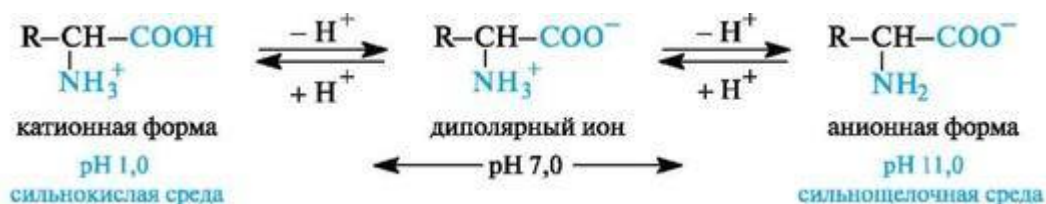
Амфотерность аминокислот обусловлена кислотными (COOH) и основными (NH₂) функциональными группами в их молекулах. Аминокислоты образуют соли как со щелочами, так и с кислотами.



В кристаллическом состоянии α-аминокислоты существуют как диполярные ионы H₃N⁺-CHR-COO⁻ (обычно используемая запись

строения аминокислоты в неионизированной форме служит лишь для удобства).

В водном растворе аминокислоты существуют в виде равновесной смеси диполярного иона, катионной и анионной форм.



Положение равновесия зависит от pH среды. У всех аминокислот преобладают катионные формы в сильнокислых (pH 1-2) и анионные - в сильнощелочных (pH >11) средах.

Ионное строение обуславливает ряд специфических свойств аминокислот: высокую температуру плавления (выше 200 °C), растворимость в воде и нерастворимость в неполярных органических растворителях. Способность большинства аминокислот хорошо растворяться в воде является важным фактором обеспечения их биологического функционирования, с нею связаны всасывание аминокислот, их транспорт в организме и т. п.

Полностью протонированная аминокислота (катионная форма) с позиций теории Брэнстеда является двухосновной кислотой, содержащей две кислотные группы: недиссоциированную карбоксильную группу и протонированную аминогруппу, с соответствующими значениями pK_{a1} и pK_{a2}.

Отдавая один протон, такая двухосновная кислота превращается в слабую одноосновную кислоту - диполярный ион с одной кислотной группой NH₃⁺. Депротонирование диполярного иона приводит к получению анионной формы аминокислоты - карбоксилат-иона, являющегося основанием Брэнстеда. Значения pK_{a1}, характеризующие кислотные свойства карбоксильной группы аминокислот, обычно лежат в интервале от 1 до 3; значения pK_{a2}, характеризующие кислотность аммониевой группы, - от 9 до 10 (табл. 12.1).

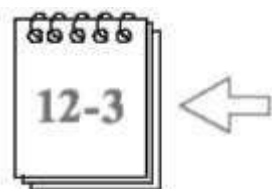
Таблица 12.1. Кислотно-основные свойства важнейших α-аминокислот

Кислота	pK _a			pI
	-COOH	-NH ₃ ⁺	ионогенных групп в радикале	
Аланин	2,3	9,7		6,0
Аргинин	2,2	9,0	12,5	10,8
Аспарагин	2,0	8,8		5,4
Аспарагиновая	2,1	9,8	3,9	3,0
Валин	2,3	9,6		6,0
Глицин	2,3	9,6		6,0
Глутамин	2,2	9,1		5,7

Глутаминовая	2,2	9,7	4,3	3,2
Гистидин	1,8	9,2	6,0	7,6
Изолейцин	2,4	9,7		6,1
Лейцин	2,4	9,6		6,0
Лизин	2,2	9,0	10,5	9,8
Метионин	2,3	9,2		5,8
Пролин	2,0	10,6		6,3
Серин	2,2	9,2		5,7
Тирозин	2,2	9,1	10,1	5,7
Треонин	2,6	10,4		5,6
Триптофан	2,4	9,4		5,9
Фенилаланин	1,8	9,1		5,5
Цистеин	1,7	10,8	8,3	5,0

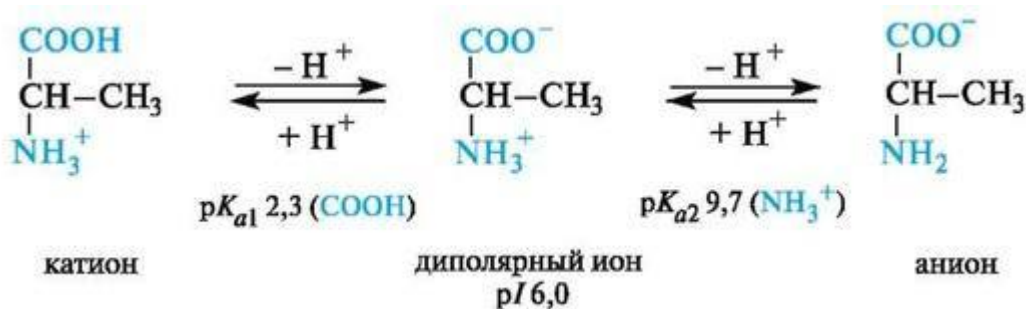
Положение равновесия, т. е. соотношение различных форм аминокислоты, в водном растворе при определенных значениях pH существенно зависит от строения радикала, главным образом от присутствия в нем ионогенных групп, играющих роль дополнительных кислотных и основных центров.

Значение pH, при котором концентрация диполярных ионов максимальна, а минимальные концентрации катионных и анионных форм аминокислоты равны, называется *изоэлектрической точкой* (pI).

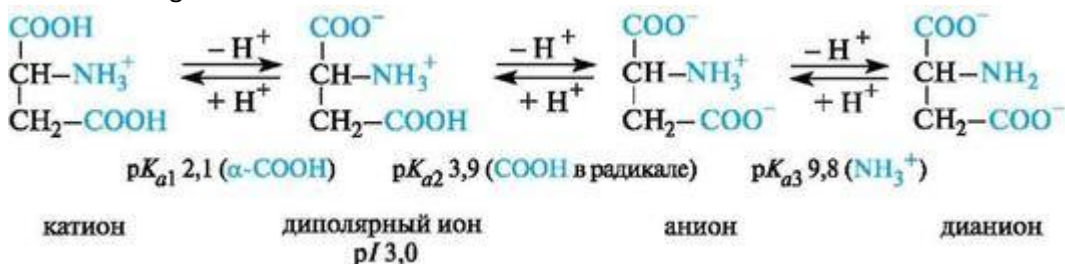


Здесь приведена информация о расчете значений изоэлектрической точки.

Нейтральные α-аминокислоты. Эти аминокислоты имеют значения pI несколько ниже 7 (5,5-6,3) вследствие большей способности к ионизации карбоксильной группы под влиянием -I-эффекта группы NH₂. Например, у аланина изоэлектрическая точка находится при pH 6,0.

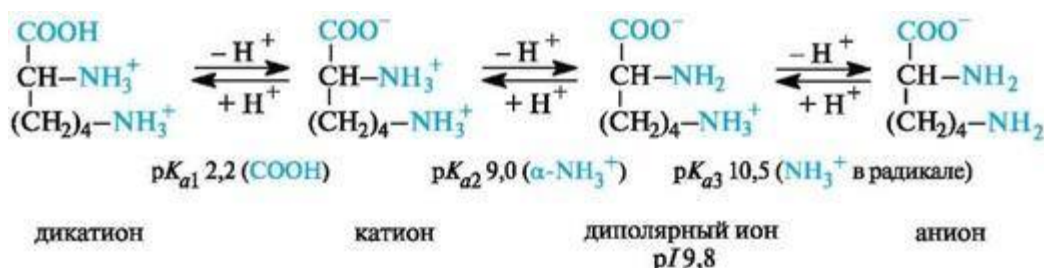


Кислые α-аминокислоты. Эти аминокислоты имеют в радикале дополнительную карбоксильную группу и в сильнокислой среде находятся в полностью протонированной форме. Кислые аминокислоты являются трехосновными (по Брёндстеду) с тремя значениями pK_a , как это видно на примере аспарагиновой кислоты (pI 3,0).



У кислых аминокислот (аспарагиновой и глутаминовой) изоэлектрическая точка находится при pH много ниже 7 (см. табл. 12.1). В организме при физиологических значениях pH (например, pH крови 7,3-7,5) эти кислоты находятся в анионной форме, так как у них ионизированы обе карбоксильные группы.

Основные α-аминокислоты. В случае основных аминокислот изоэлектрические точки находятся в области pH выше 7. В сильнокислой среде эти соединения также представляют собой трехосновные кислоты, этапы ионизации которых показаны на примере лизина (pI 9,8).



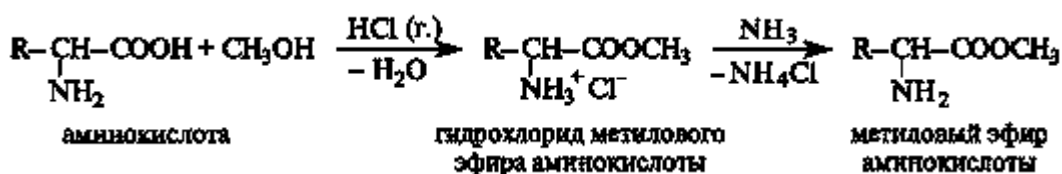
В организме основные аминокислоты находятся в виде катионов, т. е. у них протонированы обе аминогруппы.

В целом ни одна α-аминокислота *in vivo* не находится в своей изоэлектрической точке и не попадает в состояние, отвечающее наименьшей растворимости в воде. Все аминокислоты в организме находятся в ионной форме.

12.1.4. Аналитически важные реакции α-аминокислот

α-Аминокислоты как гетерофункциональные соединения вступают в реакции, характерные как для карбоксильной, так и для аминогруппы. Некоторые химические свойства аминокислот обусловлены функциональными группами в радикале. В настоящем разделе рассматриваются реакции, имеющие практическое значение для идентификации и анализа аминокислот.

Этерификация. При взаимодействии аминокислот со спиртами в присутствии кислотного катализатора (например, газообразный хлороводород) с хорошим выходом получаются сложные эфиры в виде гидрохлоридов. Для выделения свободных эфиров реакционную смесь обрабатывают газообразным аммиаком.

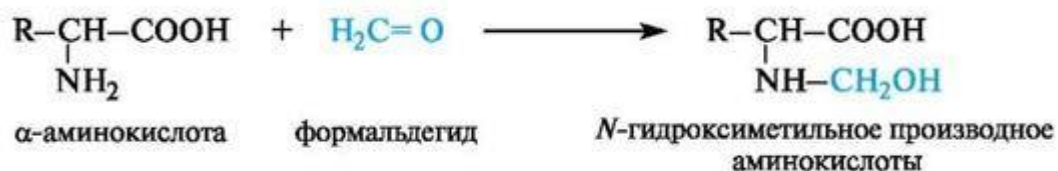


Сложные эфиры аминокислот не имеют диполярного строения, поэтому, в отличие от исходных кислот, они растворяются в органических растворителях и обладают летучестью. Так, глицин - кристаллическое вещество с высокой температурой плавления (292 °C), а его метиловый эфир -

жидкость с температурой кипения 130 °С. Анализ эфиров аминокислот можно проводить с помощью газожидкостной хроматографии.

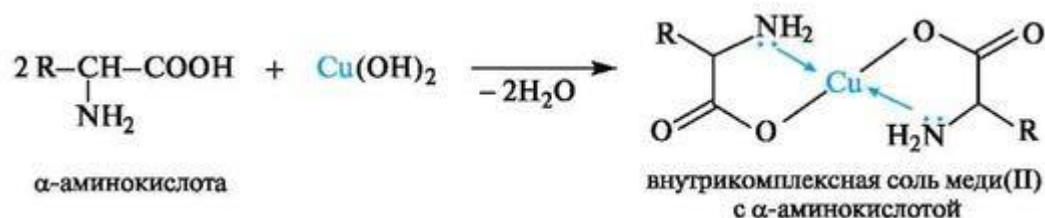
Реакция с формальдегидом. Практическое значение имеет реакция с формальдегидом, которая лежит в основе количественного определения аминокислот методом *формольного титрования* (метод Сёренсена).

Амфотерность аминокислот не позволяет проводить непосредственно титрование их щелочью в аналитических целях. При взаимодействии аминокислот с формальдегидом получают относительно устойчивые аминспирты (см. 5.3) - *N*-гидроксиметильные производные, свободную карбоксильную группу которых затем титруют щелочью.

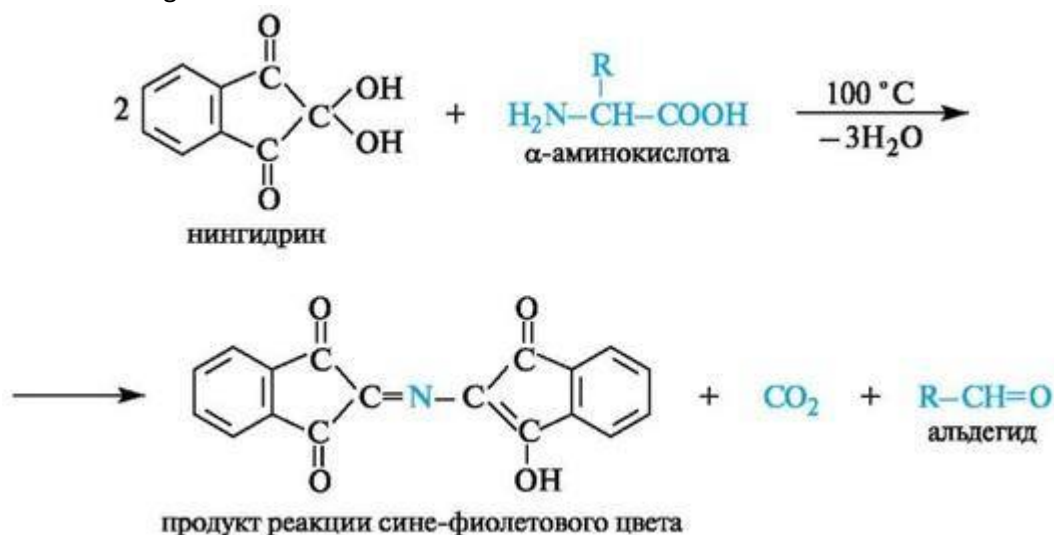


Качественные реакции. Особенность химии аминокислот и белков заключается в использовании многочисленных качественных (цветных) реакций, составлявших ранее основу химического анализа. В настоящее время, когда исследования проводятся с помощью физико-химических методов, многие качественные реакции продолжают применять для обнаружения α -аминокислот, например, в хроматографическом анализе.

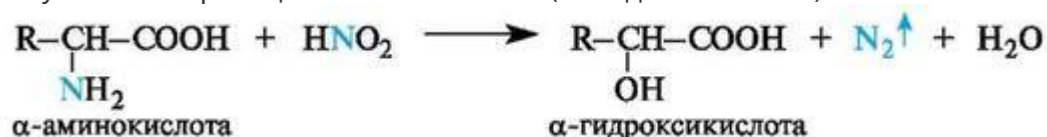
Хелатообразование. С катионами тяжелых металлов α -аминокислоты как бифункциональные соединения образуют внутрикомплексные соли, например, со свежеприготовленным гидроксидом меди(II) в мягких условиях получают хорошо кристаллизующиеся хелатные соли меди(II) синего цвета (один из неспецифических способов обнаружения α -аминокислот).



Нингидринная реакция. Общая качественная реакция α -аминокислот - реакция с нингидрином. Продукт реакции имеет сине-фиолетовый цвет, что используется для визуального обнаружения аминокислот на хроматограммах (на бумаге, в тонком слое), а также для спектрофотометрического определения на аминокислотных анализаторах (продукт поглощает свет в области 550-570 нм).



Дезаминирование. В лабораторных условиях эта реакция осуществляется при действии азотистой кислоты на α-аминокислоты (см. 4.3). При этом образуется соответствующая α-гидроксикислота и выделяется газообразный азот, по объему которого судят о количестве вступившей в реакцию аминокислоты (метод Ван-Слайка).



Ксантопротеиновая реакция. Эта реакция используется для обнаружения ароматических и гетероциклических аминокислот - фенилаланина, тирозина, гистидина, триптофана. Например, при действии концентрированной азотной кислоты на тирозин образуется нитропроизводное, окрашенное в желтый цвет. В щелочной среде окраска становится оранжевой в связи с ионизацией фенольной гидроксильной группы и увеличением вклада аниона в сопряжение.



Существует также ряд частных реакций, позволяющих обнаруживать отдельные аминокислоты.

- **Триптофан** обнаруживают при помощи реакции с *n*-(диметил-амино) бензальдегидом в среде серной кислоты по появляющемуся красно-фиолетовому окрашиванию (реакция Эрлиха). Эта реакция используется для количественного анализа триптофана в продуктах расщепления белков.
- **Цистеин** обнаруживают с помощью нескольких качественных реакций, основанных на реакционной способности содержащейся в нем меркаптогруппы. Например, при нагревании раствора белка с ацетатом свинца $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$ в щелочной среде образуется черный осадок сульфида свинца PbS , что указывает на присутствие в белках цистеина.

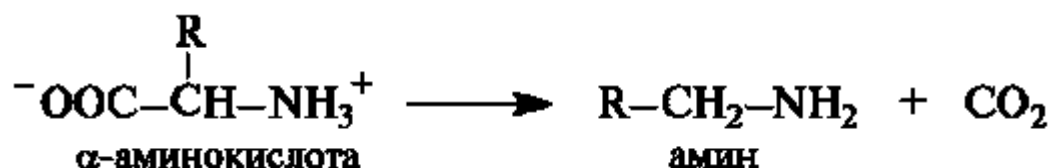
12.1.5. Биологически важные химические реакции

В организме под действием различных ферментов осуществляется ряд важных химических превращений аминокислот. К таким превращениям относятся трансаминирование, декарбоксилирование, элиминирование, альдольное расщепление, окислительное дезаминирование, окисление тиольных групп.

Трансаминирование является основным путем биосинтеза α-аминокислот из α-оксокислот. Донором аминогруппы служит аминокислота, имеющаяся в клетках в достаточном количестве или избытке, а ее акцептором - α-оксокислота. Аминокислота при этом превращается в оксокислоту, а оксокислота - в аминокислоту с соответствующим строением радикалов. В итоге трансаминирование представляет обратимый процесс взаимнообмена амино- и оксо-групп. Пример такой реакции - получение L-глутаминовой кислоты из 2-оксоглутаровой кислоты. Донорной аминокислотой может служить, например, L-аспарагиновая кислота.

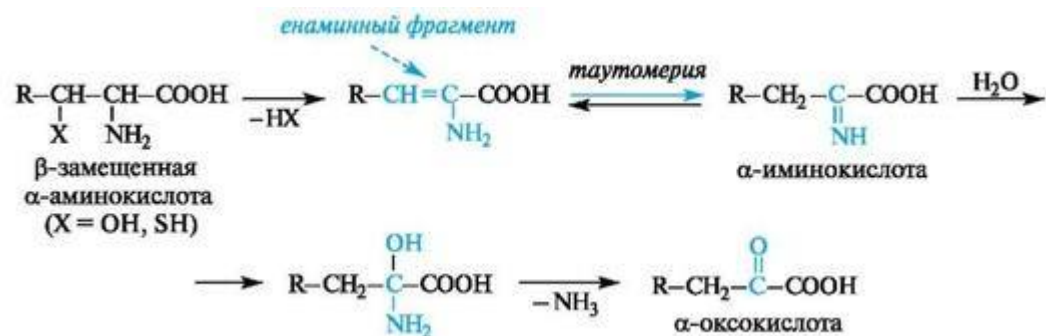


Декарбоксилирование α-аминокислот ведет к образованию биогенных аминов.

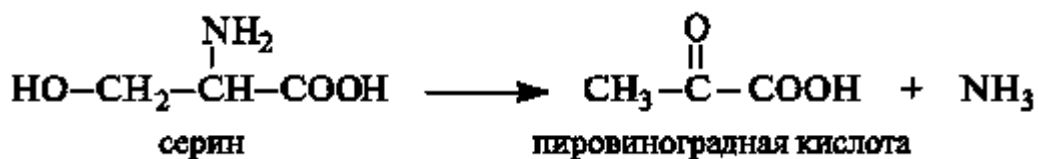


α-Аминокислоты содержат в α-положении к карбоксильной группе электроноакцепторную аминогруппу (точнее, протонированную аминогруппу NH₃⁺), в связи с чем способны к декарбоксилированию.

Элиминирование свойственно аминокислотам, у которых в боковом радикале в β-положении к карбоксильной группе содержится электроноакцепторная функциональная группа, например гидроксильная или тиольная. Их отщепление приводит к промежуточным реакционноспособным α-енаминокислотам, легко переходящим в таутомерные иминокислоты (аналогия с кето-енольной таутомерией). α-Иминокислоты в результате гидратации по связи C=N и последующего отщепления молекулы аммиака превращаются в α-оксо-кислоты.



Такой тип превращений имеет название *элиминирование-гидратация*. Примером служит получение пировиноградной кислоты из серина.

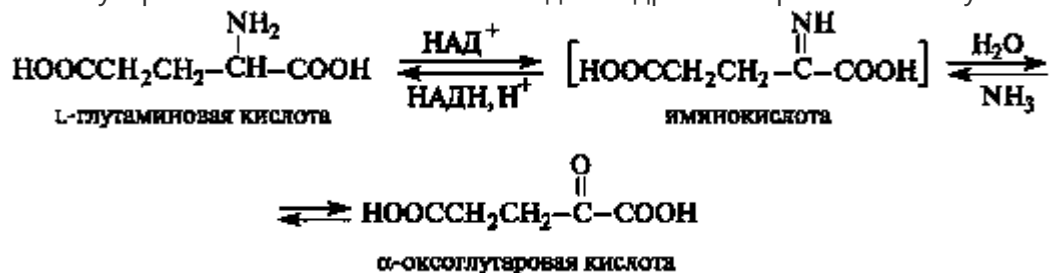


Альдольное расщепление происходит в случае α-аминокислот, у которых в β-положении содержится гидроксильная группа. Например, серин расщепляется с образованием глицина и формальдегида (последний не выделяется в свободном виде, а сразу связывается с кофериментом).



Здесь приведена информация о некоторых превращениях α-аминокислот *in vivo* с участием кофермента пиридок-сальфосфата.

Окислительное дезаминирование может осуществляться с участием ферментов и кофермента НАД⁺ или НАДФ⁺ (см. 14.3). α-Аминокислоты могут превращаться в α-оксокислоты не только через трансаминирование, но и путем окислительного дезаминирования. Например, из L-глутаминовой кислоты образуется α-оксоглутаровая кислота. На первой стадии реакции осуществляется дегидрирование (окисление) глутаминовой кислоты до α-иминоглутаровой кислоты. На второй стадии происходит гидролиз, в результате которого получают α-оксоглутаровую кислоту и аммиак. Стадия гидролиза протекает без участия фермента.



В обратном направлении протекает реакция восстановительного аминирования α-оксокислот. Всегда содержащаяся в клетках α-оксоглутаровая кислота (как продукт метаболизма углеводов) превращается этим путем в L-глутаминовую кислоту.

Окисление тиольных групп лежит в основе взаимопревращений цистеиновых и цистиновых остатков, обеспечивающих ряд окислительно-восстановительных процессов в клетке. Цистеин, как и все тиолы (см. 4.1.2), легко окисляется с образованием дисульфида - цистина. Дисульфидная связь в цистине легко восстанавливается с образованием цистеина.



Благодаря способности тиольной группы к легкому окислению цистеин выполняет защитную функцию при воздействии на организм веществ с высокой окислительной способностью. Кроме того, он был первым лекарственным средством, проявившим противолучевое действие. Цистеин используется в фармацевтической практике в качестве стабилизатора лекарственных препаратов.

Превращение цистеина в цистин приводит к образованию дисульфидных связей, например, в восстановленном глутатионе (см. 12.2.3).

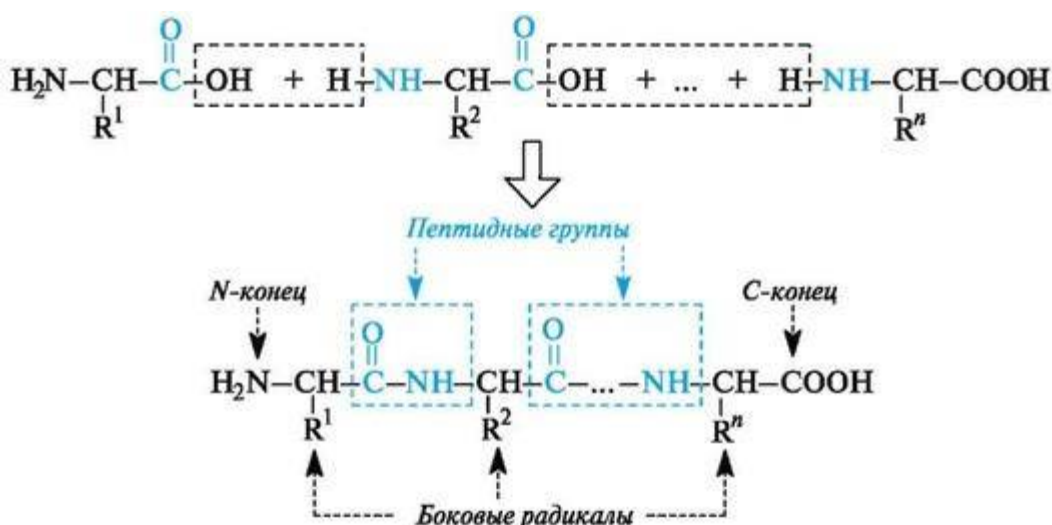
12.2. Первичная структура пептидов и белков

Условно считают, что пептиды содержат в молекуле до 100 (что соответствует молекулярной массе до 10 тыс.), а белки - более 100 аминокислотных остатков (молекулярная масса от 10 тыс. до нескольких миллионов).

В свою очередь, в группе пептидов принято различать *олигопептиды* (низкомолекулярные пептиды), содержащие в цепи не более 10 аминокислотных остатков, и *полипептиды*, в состав цепи которых входит до 100 аминокислотных остатков. Макромолекулы с числом аминокислотных остатков, приближающимся или немного превышающим 100, не разграничивают по понятиям полипептиды и белки, эти термины часто используют как синонимы.

Пептидную и белковую молекулу формально можно представить как продукт поликонденсации α -аминокислот, протекающей с образованием пептидной (амидной) связи между мономерными звеньями (схема 12.2).

Схема 12.2. Принцип построения пептидной цепи

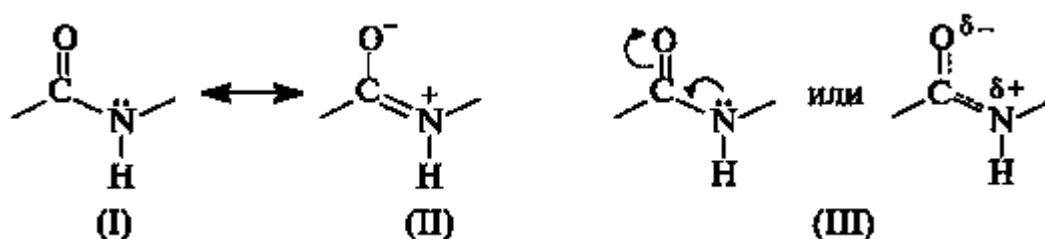


Конструкция полиамидной цепи одинакова для всего многообразия пептидов и белков. Эта цепь имеет неразветвленное строение и состоит из чередующихся пептидных (амидных) групп $-\text{CO}-\text{NH}-$ и фрагментов $-\text{CH}(\text{R})-$.

Один конец цепи, на котором находится аминокислота со свободной группой NH_2 , называют N-концом, другой – С-концом, на котором находится аминокислота со свободной группой COOH . Пептидные и белковые цепи записывают с N-конца.

12.2.1. Строение пептидной группы

В пептидной (амидной) группе $-\text{CO}-\text{NH}-$ атом углерода находится в состоянии sp^2 -гибридизации. Неподделенная пара электронов атома азота вступает в сопряжение с π -электронами двойной связи $\text{C}=\text{O}$. С позиций электронного строения пептидная группа представляет собой трехцентровую p, π -сопряженную систему (см. 2.3.1), электронная плотность в которой смещена в сторону более электроотрицательного атома кислорода. Атомы C, O и N, образующие сопряженную систему, находятся в одной плоскости. Распределение электронной плотности в амидной группе можно представить с помощью граничных структур (I) и (II) или смещения электронной плотности в результате $+M$ - и $-M$ -эффектов групп NH и $\text{C}=\text{O}$ соответственно (III).



В результате сопряжения происходит некоторое выравнивание длин связей. Двойная связь $\text{C}=\text{O}$ удлиняется до 0,124 нм против обычной длины 0,121 нм, а связь $\text{C}-\text{N}$ становится короче – 0,132 нм по сравнению с 0,147 нм в обычном случае (рис. 12.1). Плоская сопряженная система в пептидной группе служит причиной затруднения вращения вокруг связи $\text{C}-\text{N}$ (барьер вращения составляет 63–84 кДж/моль). Таким образом, электронное строение предопределяет достаточно жесткую *плоскую* структуру пептидной группы.

Как видно из рис. 12.1, α -атомы углерода аминокислотных остатков располагаются в плоскости пептидной группы по разные стороны от связи $\text{C}-\text{N}$, т. е. в более выгодном транс-положении: боковые радикалы R аминокислотных остатков в этом случае будут наиболее удалены друг от друга в пространстве.

Полипептидная цепь имеет удивительно однотипное строение и может быть представлена в виде ряда расположенных под углом друг к другу плоскостей пептидных групп, соединенных между собой через α -атомы углерода связями $\text{C}_\alpha-\text{N}$ и $\text{C}_\alpha-\text{C}_{\text{sp}^2}$ (рис. 12.2). Вращение вокруг этих одинарных связей весьма ограничено вследствие затруднений в пространственном размещении боковых радикалов аминокислотных остатков. Таким образом, электронное и пространственное строение пептидной группы во многом предопределяет структуру полипептидной цепи в целом.

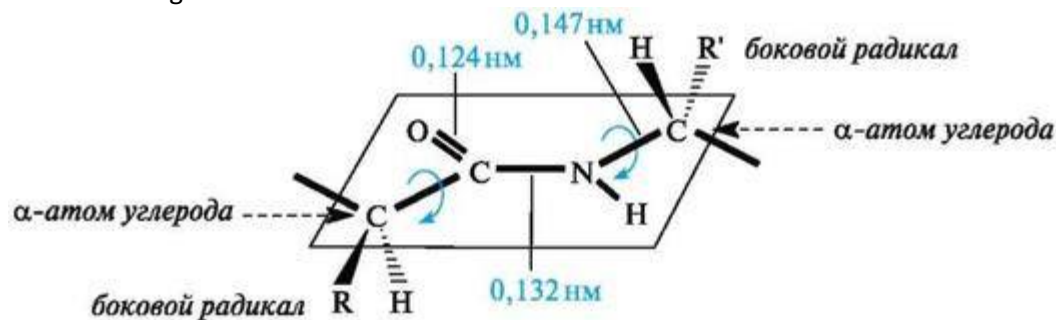


Рис. 12.1. Плоскостное расположение пептидной группы -CO-NH- и α -атомов углерода аминокислотных остатков

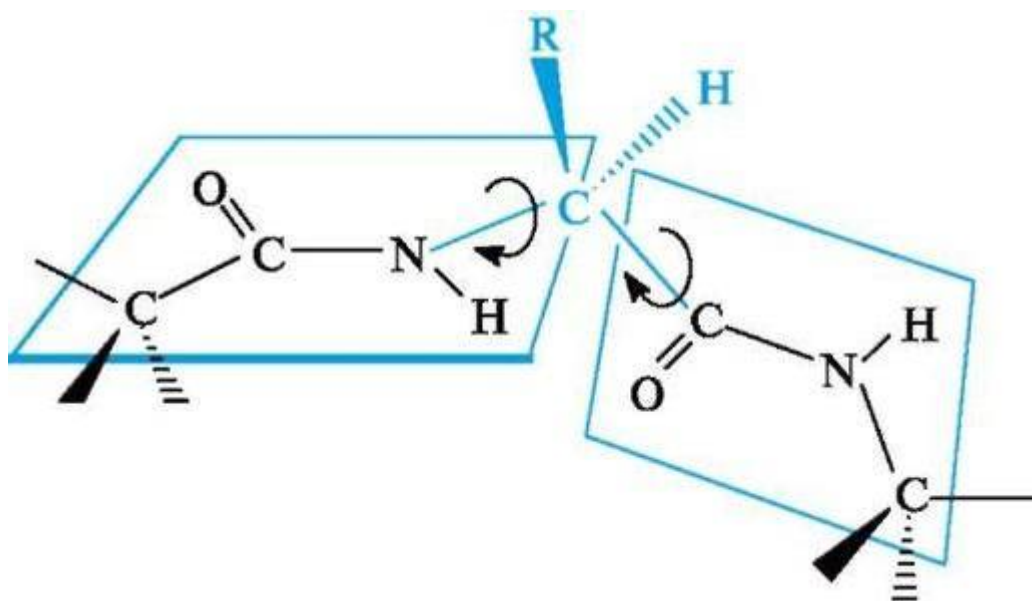


Рис. 12.2. Взаимное положение плоскостей пептидных групп в полипептидной цепи

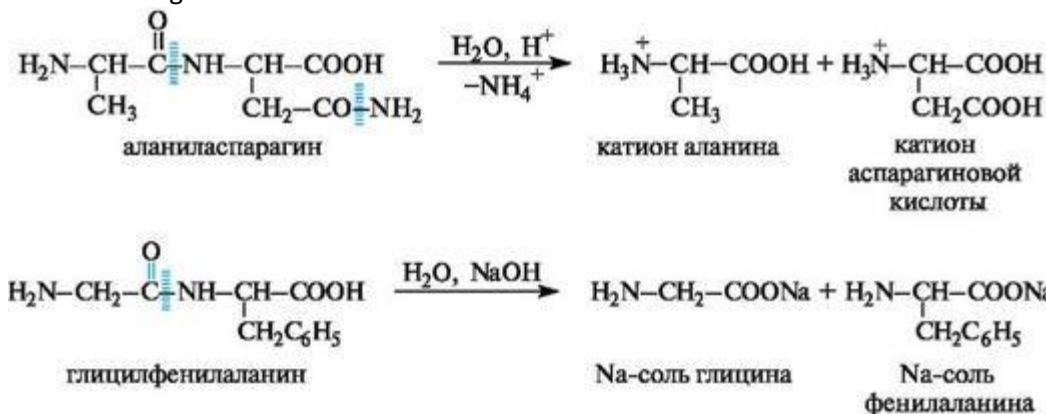
12.2.2. Состав и аминокислотная последовательность

При единообразно построенной полиамидной цепи специфичность пептидов и белков определяется двумя важнейшими характеристиками - аминокислотным составом и аминокислотной последовательностью.

Аминокислотный состав пептидов и белков - это природа и количественное соотношение входящих в них α -аминокислот.

Аминокислотный состав устанавливается путем анализа пептидных и белковых гидролизатов в основном хроматографическими методами. В настоящее время такой анализ осуществляется с помощью аминокислотных анализаторов.

Амидные связи способны гидролизоваться как в кислой, так и щелочной среде (см. 8.3.3). Пептиды и белки гидролизуются с образованием либо более коротких цепей - это так называемый *частичный гидролиз*, либо смеси аминокислот (в ионной форме) - *полный гидролиз*. Обычно гидролиз осуществляют в кислой среде, так как в условиях щелочного гидролиза многие аминокислоты неустойчивы. Следует отметить, что гидролизу подвергаются также амидные группы аспа-рагина и глутамина.



Первичная структура пептидов и белков - это аминокислотная последовательность, т. е. порядок чередования α -аминокислотных остатков.

Первичную структуру определяют путем последовательного отщепления аминокислот с какого-либо конца цепи и их идентификации.

12.2.3. Строение и номенклатура пептидов

Названия пептидов строят путем последовательного перечисления аминокислотных остатков, начиная с N-конца, с добавлением суффикса -ил, кроме последней C-концевой аминокислоты, для которой сохраняется ее полное название. Другими словами, названия

аминокислот, вступивших в образование пептидной связи за счет «своей» группы COOH, оканчиваются в названии пептида на -ил: аланил, валил и т. п. (для остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот используют названия «аспартил» и «глутамил» соответственно). Названия и символы аминокислот означают их принадлежность к l-ряду, если не указано иное (d или dl).

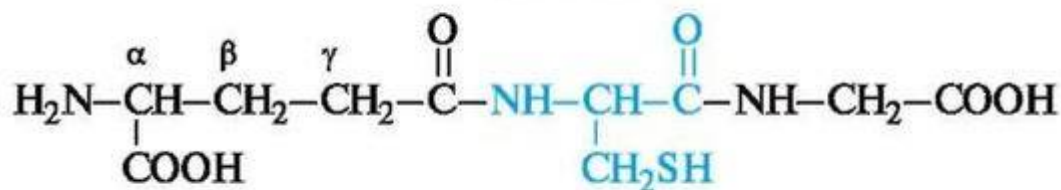


Иногда в сокращенной записи символами Н (как часть аминогруппы) и ОН (как часть карбоксильной группы) уточняется незамещенность функциональных групп концевых аминокислот. Этим способом удобно изображать функциональные производные пептидов; например, амид приведенного выше пептида по C-концевой аминокислоте записывается H-Asn-Gly-Phe-NH₂.

Пептиды содержатся во всех организмах. В отличие от белков они имеют более разнородный аминокислотный состав, в частности, довольно часто включают аминокислоты d-ряда. В структурном отношении они также более разнообразны: содержат циклические фрагменты, разветвленные цепи и т. д.

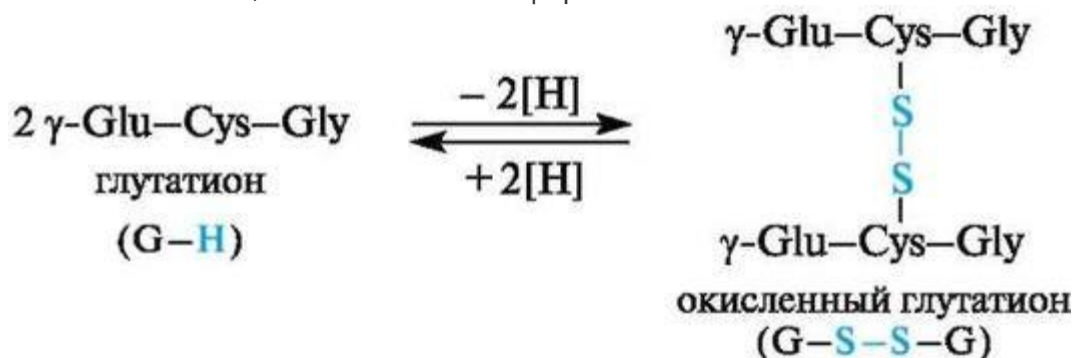
Один из наиболее распространенных представителей трипептидов - **глутатион** - содержится в организме всех животных, в растениях и бактериях.

ГЛУТАТИОН



γ -глутамилцистеинилглицин (γ -Glu-Cys-Gly)

Цистеин в составе глутатиона обуславливает возможность существования глутатиона как в восстановленной, так и окисленной форме.



Глутатион участвует в ряде окислительно-восстановительных процессов. Он выполняет функцию протектора белков, т. е. вещества, предохраняющего белки со свободными тиольными группами SH от окисления с образованием дисульфидных связей -S-S-. Это касается тех белков, для которых такой процесс нежелателен. Глутатион в этих случаях принимает на себя действие окислителя и таким образом «защищает» белок. При окислении глутатиона происходит межмолекулярное сшивание двух трипептидных фрагментов за счет дисульфидной связи. Процесс обратим.



Здесь приведена информация о некоторых биологически активных пептидах - гормонах, нейропептидах, токсинах.

12.3. Вторичная структура полипептидов и белков

Для высокомолекулярных полипептидов и белков наряду с первичной структурой характерны и более высокие уровни организации, которые называют *вторичной*, *третичной* и *четвертичной* структурами.

Вторичная структура описывается пространственной ориентацией основной полипептидной цепи, третичная - трехмерной архитектурой всей белковой молекулы. Как вторичная, так и третичная структура связана с упорядоченным расположением макромолекулярной цепи в пространстве. Третичная и четвертичная структура белков рассматривается в курсе биохимии.

Расчетным путем было показано, что для полипептидной цепи одной из наиболее выгодных конформаций является расположение в пространстве в виде правозакрученной спирали, названной α -спиралью (рис. 12.3, а).

Пространственное расположение α -спирализованной полипептидной цепи можно представить, вообразив, что она обвивает некий цилиндр (см. рис. 12.3, б). На один виток спирали в среднем приходится 3,6 аминокислотного остатка, шаг спирали составляет 0,54 нм, диаметр - 0,5 нм. Плоскости двух соседних пептидных групп располагаются при этом под углом 108° , а боковые радикалы аминокислот находятся на наружной стороне спирали, т. е. направлены как бы от поверхности цилиндра.

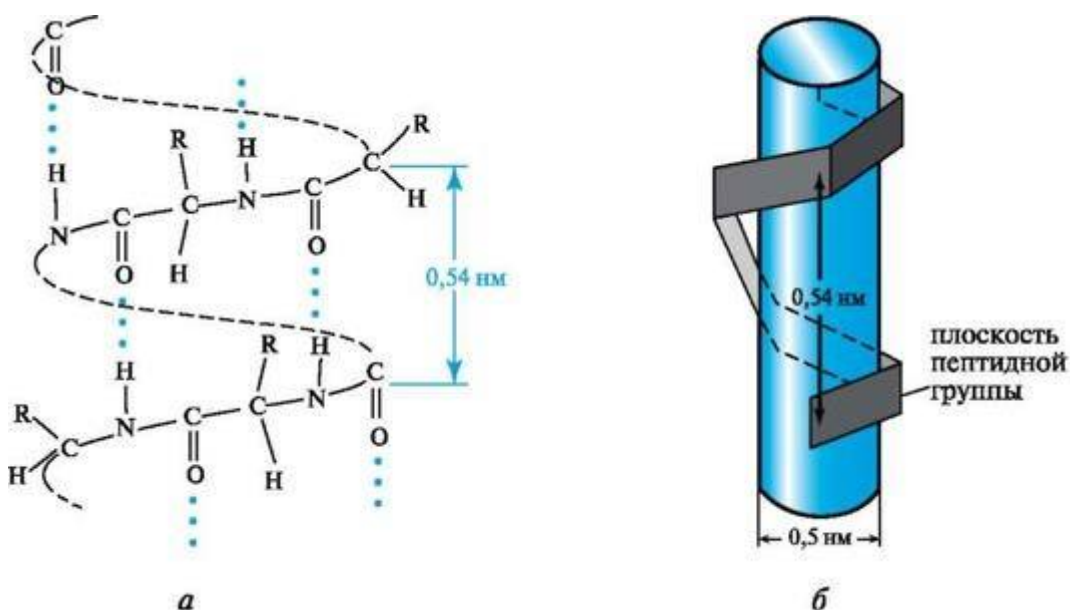
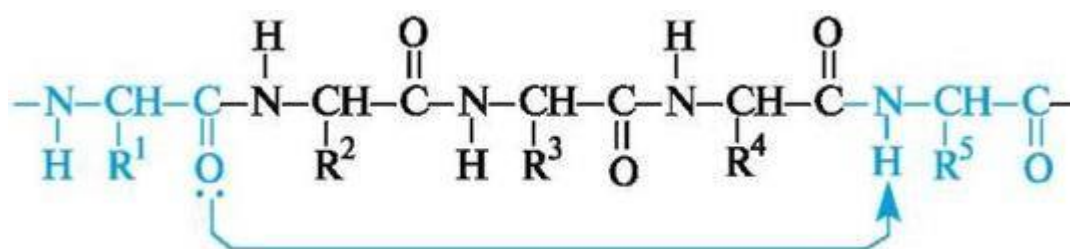


Рис. 12.3. α -Спиральная конформация полипептидной цепи

Основную роль в закреплении такой конформации цепи играют водородные связи, которые в α -спирали образуются между карбонильным атомом кислорода каждого первого и атомом водорода NH-группы каждого пятого аминокислотного остатка.



Водородные связи направлены почти параллельно оси α -спирали. Они удерживают цепь в закрученном состоянии.

Обычно белковые цепи спирализованы не полностью, а лишь частично. В таких белках, как миоглобин и гемоглобин, содержатся довольно длинные α -спиральные участки, например цепь миоглобина спирализована на 75%. Во многих других белках доля спиральных участков в цепи может быть небольшой.

Другим видом вторичной структуры полипептидов и белков является β -структура, называемая также *складчатым листом*, или *складчатым слоем*. В складчатые листы укладываются вытянутые полипептидные цепи, связываемые множеством водородных связей между пептидными

группами этих цепей (рис. 12.4). Во многих белках одновременно содержатся α -спиральные и β -складчатые структуры.

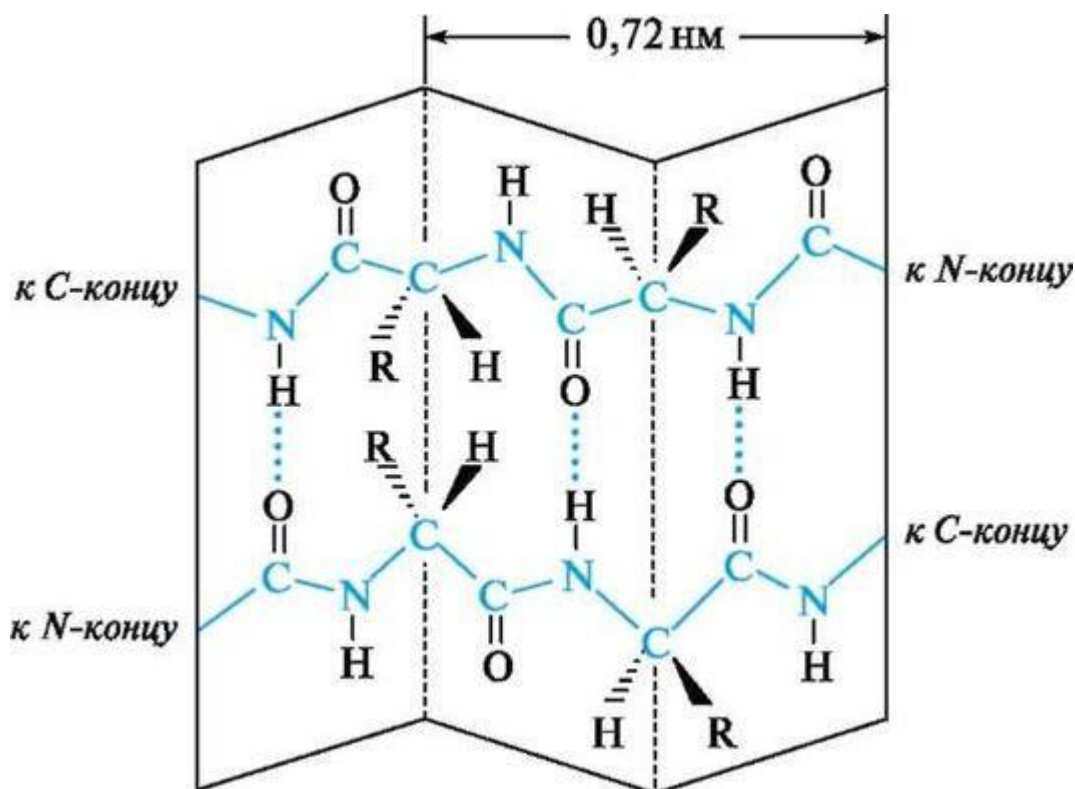


Рис. 12.4. Вторичная структура полипептидной цепи в виде складчатого листа (β -структура)

Глава 13. БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

13.1. Общая характеристика

13.1.1. Классификация

Гетероциклическими называют циклические органические соединения, в состав цикла которых, помимо атомов углерода, входят один или несколько атомов других элементов (гетероатомов).

Гетероциклические соединения очень разнообразны. Их классифицируют согласно следующим структурным признакам:

- природа гетероатома;
- число гетероатомов;
- размер цикла;
- степень насыщенности.

В зависимости от природы гетероатома различают, в частности, азот-, кислород-, серосодержащие гетероциклические соединения. Гетероциклы с этими гетероатомами наиболее важны в связи с их биологической ролью.

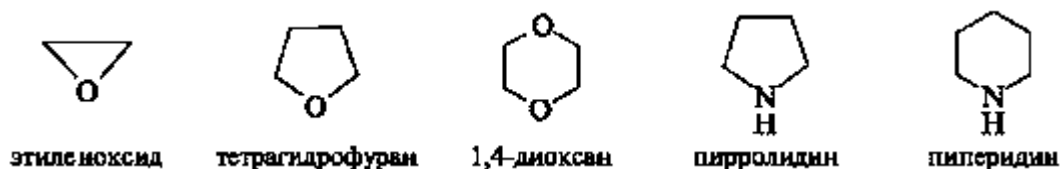
По числу гетероатомов гетероциклические соединения подразделяют на гетероциклы с одним, двумя и т. д. гетероатомами. При этом гетероатомы могут быть как одинаковыми, так и разными.

Размер цикла может быть различным, начиная с трехчленного. Наибольшее распространение в природе имеют пяти- и шестичленные циклы, содержащие в качестве гетероатомов азот, кислород, серу. В таких соединениях валентные углы между атомами в цикле существенно не отличаются от обычных валентных углов sp^3 - или sp^2 -гибридизованного атома углерода. Причина этого заключается в одинаковой гибридизации атомов C, N, O, S и сравнительно небольших размерах указанных атомов, близких по размеру к группе CH_2 , поэтому замена группировки $-CH_2-$ или $-CH=$ в цикле на такой гетероатом практически не изменяет геометрию молекулы.

Гетероциклы могут быть ароматическими, насыщенными и ненасыщенными.

Ароматические гетероциклы - самые распространенные в природе, поэтому им уделено основное внимание в данной главе. Наиболее важные гетероциклы, составляющие основу многих природных биологически активных веществ и лекарственных средств, приведены на схеме 13.1.

Насыщенные гетероциклы, например приведенные ниже, представляют собой циклические простые эфиры (см. 8.2) или вторичные амины с циклическим скелетом.



Ненасыщенные гетероциклы (кроме ароматических) часто неустойчивы и встречаются, как правило, в виде производных. Кислородсодержащий гетероцикл α -пиран вообще не известен, так как термодинамически неустойчив.

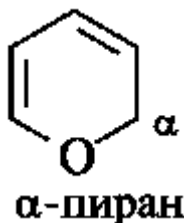
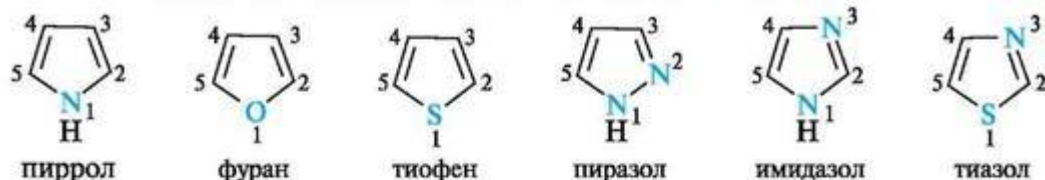


Схема 13.1. Ароматические гетероциклические соединения

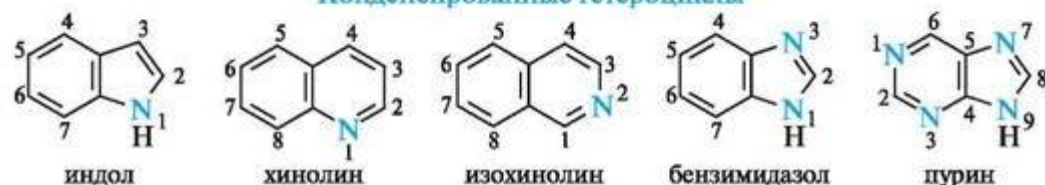
Пятичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами



Шестичленные гетероциклы с атомами азота



Конденсированные гетероциклы



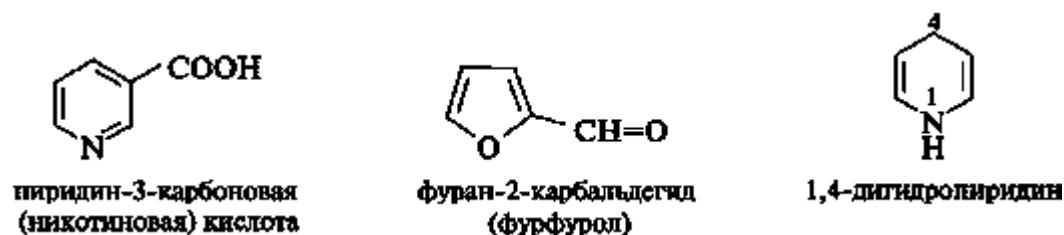
13.1.2. Номенклатура

Названия ароматических гетероциклов, как правило, тривиальные, и они приняты номенклатурой ИЮПАК (см. схему 13.1).

В моноциклических соединениях нумерация атомов всегда начинается от гетероатома (примеры нумерации приведены выше). В гетероциклах с несколькими одинаковыми гетероатомами эти атомы получают наименьшие номера. Если имеются два атома азота с различным электронным строением ($-N=$ и $-NH-$), то нумерацию ведут от фрагмента $-NH-$, как показано на примерах пиразола и имидазола. В гетероциклах с разными гетероатомами старшим считается кислород, далее сера и затем азот.

В конденсированных гетероциклах нумерацию ведут от одной из вершин бициклической структуры так, чтобы гетероатом получил наименьший номер (см. примеры хинолина и изохинолина). Однако имеются исключения из этого правила, как, например, пурин (см. схему 13.1), для которого сохранена исторически сложившаяся нумерация.

Производные гетероциклов называют по общим правилам заместительной номенклатуры (см. 1.2.1), где в качестве названий родо-начальных структур приняты тривиальные названия гетероциклов. В приведенных примерах в скобках указаны также тривиальные названия некоторых производных.



13.2. Реакционная способность ароматических гетероциклов

13.2.1. Ароматические свойства

Пиридин по электронному строению напоминает бензол. Все атомы углерода и атом азота находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, и все σ -связи (C-C, C-N и C-H) лежат в одной плоскости (рис. 13.1, а). Из трех гибридных орбиталей атома азота две участвуют в образовании σ -связей с атомами углерода (показаны только оси этих орбиталей), а третья орбиталь содержит неподеленную пару электронов и в образовании связи не участвует. Атом азота с такой электронной конфигурацией называют *пиридиновым*.

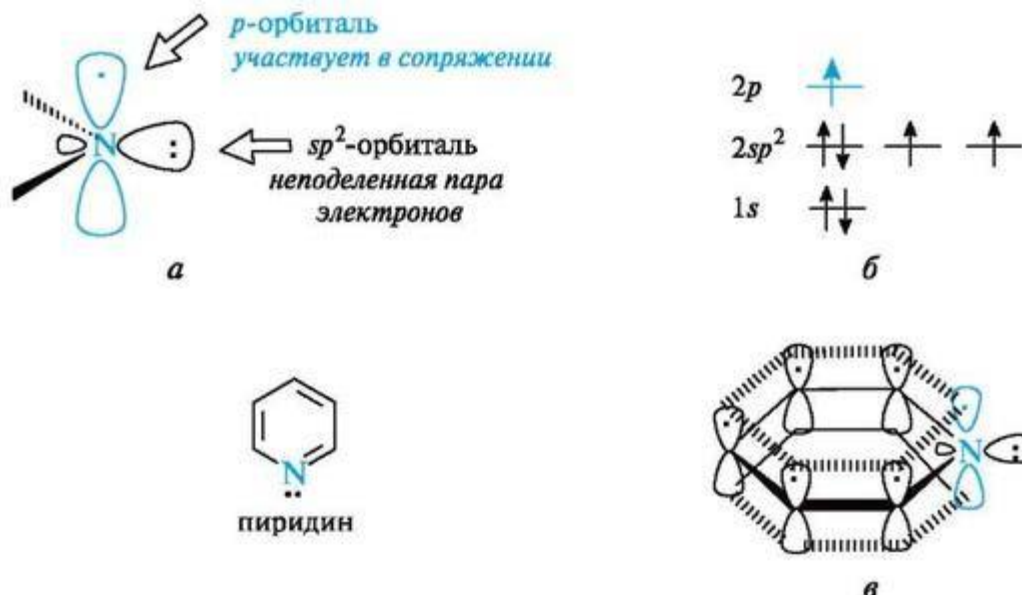
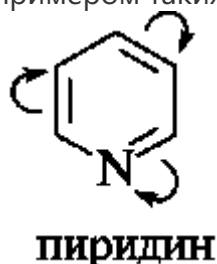


Рис. 13.1. Пиридиновый атом азота (а), распределение электронов по орбиталям (б) и сопряженная система в молекуле пиридина (в) (связи C-H для упрощения рисунка опущены)

За счет электрона, находящегося на негибридизованной **p**-орбита-ли (см. рис. 13.1, **б**), атом азота участвует в образовании единого электронного облака с **p**-электронами пяти атомов углерода (см. рис. 13.1, **в**). Таким образом, пиридин является π,π -сопряженной системой и удовлетворяет критериям ароматичности (см. 2.3.2).

В результате большей электроотрицательности 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. Кроме пиридина, примером таких систем служит пиримидин, содержащий два пиридиновых атома азота.



пиридин

Пиррол также относится к ароматическим соединениям. Атомы углерода и азота в нем, как и в пиридине, находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Однако в отличие от пиридина атом азота в пирроле имеет иную электронную конфигурацию (рис. 13.2, а, б).

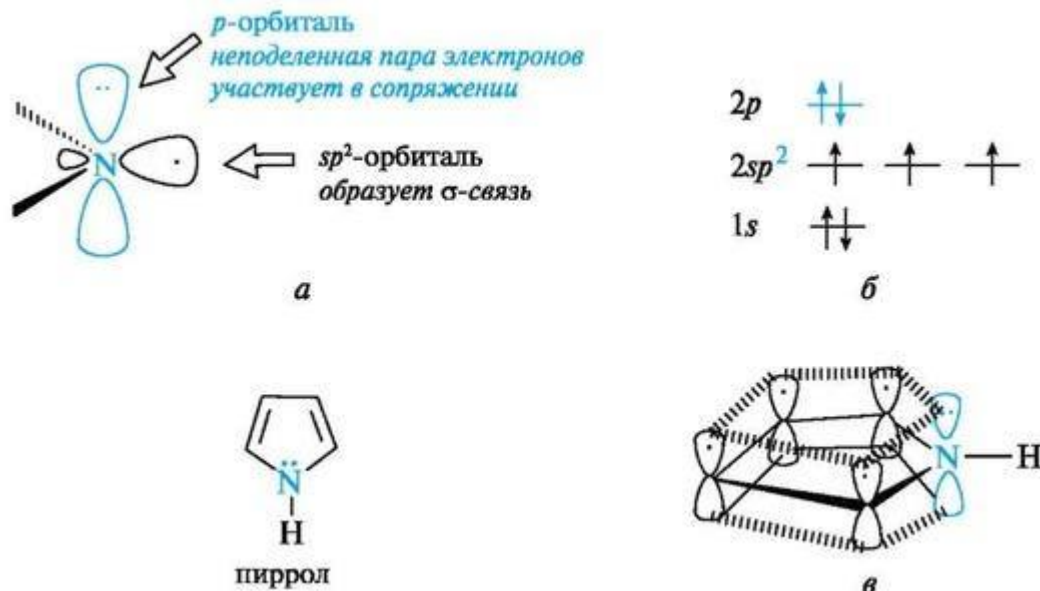
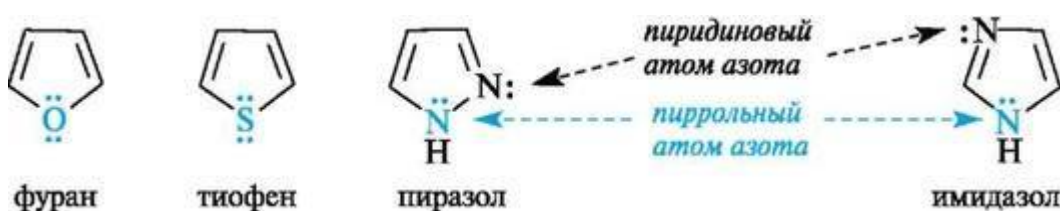


Рис. 13.2. Пиррольный атом азота (*а*), распределение электронов по орбиталям (*б*) и сопряженная система в молекуле пиррола (*в*) (связи С-Н для упрощения рисунка опущены)

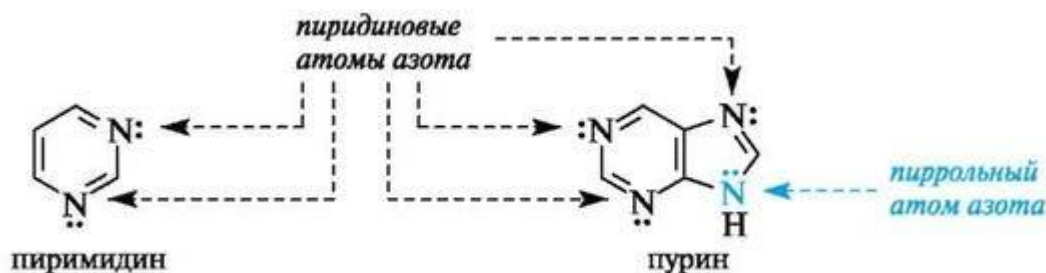
На негибризованной *p*-орбитали атома азота находится неподеленная пара электронов. Она участвует в сопряжении с *p*-электронами четырех атомов углерода с образованием единого шестиелектронного облака (см. рис. 13.2, **в**). Три *sp*²-гибридные орбитали образуют три σ-связи - две с атомами углерода, одну с атомом водорода. Атом азота в таком электронном состоянии получил название *пиррольного*.

Шестиелектронное облако в пирроле благодаря *p,π*-сопряжению делокализовано на пяти атомах цикла, поэтому пиррол представляет собой *π-избыточную* систему.

В **фуране** и **тиофене** ароматический секстет также включает неподеленную пару электронов негибризованной *p*-АО кислорода или серы соответственно. В **имидазоле** и **пиразоле** два атома азота вносят разный вклад в образование делокализованного электронного облака: пиррольный атом азота поставляет пару *n*-электронов, а пиридиновый - один *p*-электрон.



Ароматичностью обладает также **пурин**, представляющий собой конденсированную систему двух гетероциклов - пиримидина и имидазола.

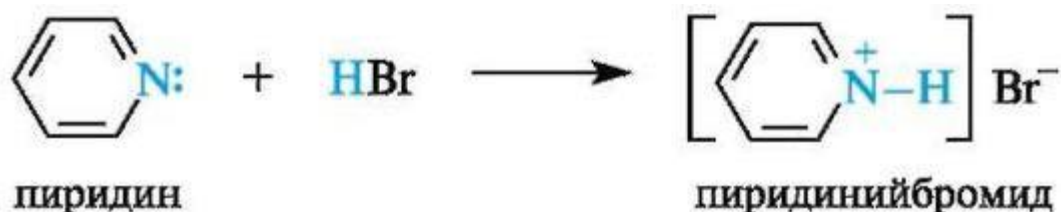


Делокализованное электронное облако в пурине включает 8 π -электронных двойных связей и неподеленную пару электронов атома N-9. Общее число электронов в сопряжении, равное десяти, соответствует формуле Хюккеля ($4n + 2$, где $n = 2$).

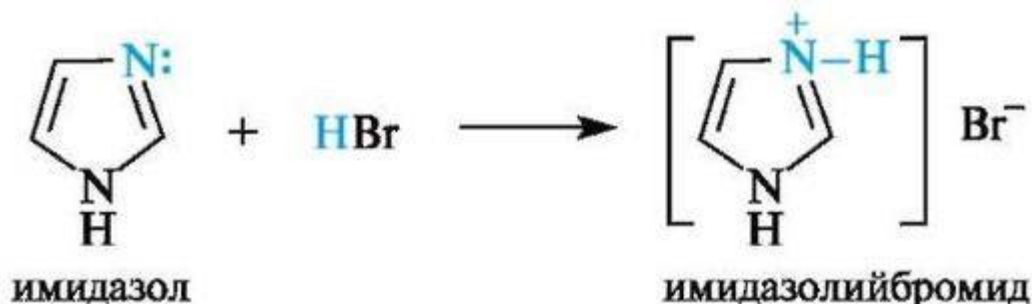
Гетероциклические ароматические соединения обладают высокой термодинамической устойчивостью. Неудивительно, что именно они служат структурными единицами важнейших биополимеров - нуклеиновых кислот.

13.2.2. Кислотно-основные и нуклеофильные свойства

Основные свойства гетероциклических соединений обусловлены неподеленной парой электронов гетероатома, способной присоединять протон. Такими свойствами обладает пиридиновый атом азота, у которого n -электроны находятся на sp^2 -гибридной орбитали и не вступают в сопряжение. Пиридин является основанием и с сильными кислотами образует *пиридиниевые соли*, подобные аммониевым солям.

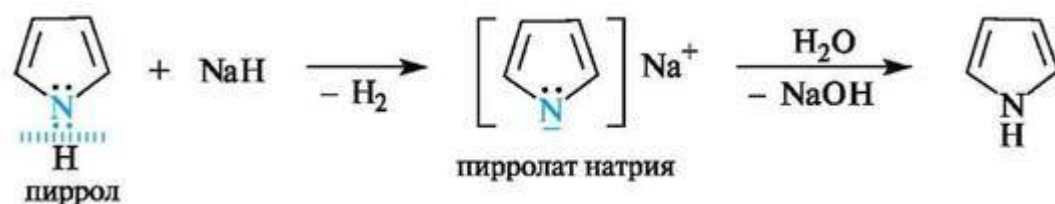


Аналогично основные свойства проявляют и другие гетероциклы, содержащие пиридиновый атом азота. Так, имидазол и пиразол образуют соли с минеральными кислотами за счет пиридинового атома азота.



Пиррольный атом азота в молекулах имидазола, пиразола и, естественно, самого пиррола не склонен связывать протон, так как его неподеленная пара электронов является частью ароматического секстета. В результате пиррол практически лишен основных свойств.

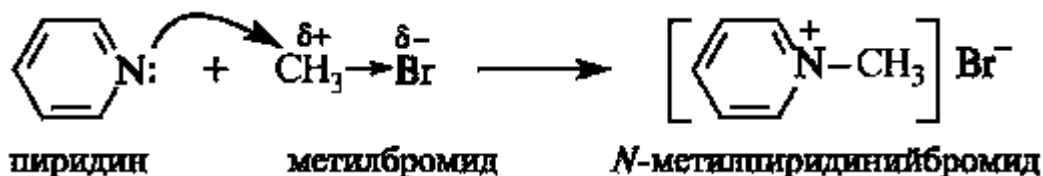
В то же время пиррольный атом азота может служить центром кислотности. Пиррол ведет себя, как слабая NH-кислота, поэтому протон будет отщепляться только при действии очень сильных оснований, например амида натрия NaNH_2 или гидрида натрия NaH . За счет пиррольного атома азота в реакциях со щелочными металлами также образуются соли, которые легко гидролизуются.



Таким образом, имидазол и пиразол могут проявлять как основные, так и кислотные свойства, т. е. являются *амфотерными* соединениями.



Гетероциклы, содержащие пиридиновый атом азота, проявляют и нуклеофильные свойства, т. е. способность атаковать атом углерода, несущий частичный положительный заряд (электрофильный центр). Так, взаимодействие пиридина с галогеноалканами приводит к образованию *алкилпиридиновых солей*.



13.2.3. Особенности реакций электрофильного замещения

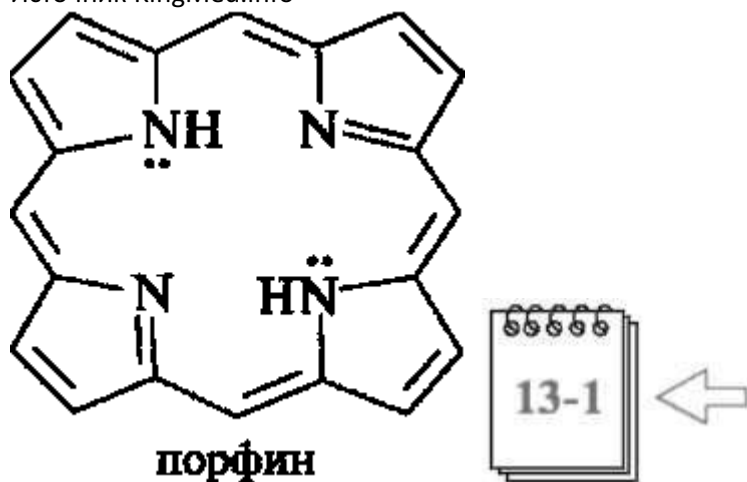
Пиррол и фуран относятся к π -избыточным системам. У них легче протекают реакции электрофильного замещения по сравнению с бензолом. Следует, однако, учитывать, что сильные кислоты, часто применяемые при электрофильном замещении, атакуют атомы углерода π -избыточных гетероциклов, что приводит к образованию смесей полимерных продуктов, не имеющих практического применения. Способность гетероциклических соединений подвергаться глубоким превращениям под действием кислот называют *ацидофобностью* (боязнью кислот), а сами гетероциклы - *ацидофобными*.

Пиридин и другие гетероциклы с пиридиновым атомом азота являются электронодефицитными. Они гораздо труднее, чем бензол, вступают в реакции электрофильного замещения, а некоторые реакции (например, алкилирование по атомам углерода кольца) не идут вовсе. Низкая реакционная способность пиридина обусловлена еще и тем, что в сильноокислых средах, в которых осуществляется электро-фильное замещение, пиридин находится в протонированной форме в виде катиона пиридиния $C_5H_5NH^+$, что существенно затрудняет электрофильную атаку.

13.3. Пятичленные гетероциклы

13.3.1. Гетероциклы с одним гетероатомом

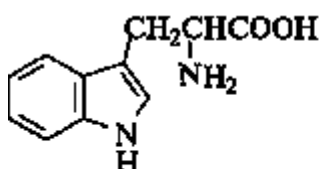
Важнейшим представителем пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом является пиррол. Видимо, неслучайно сам пиррол был первым гетероциклическим соединением, выделенным из природных источников еще в 1834 г. К пиррольным соединениям относят конденсированную систему **индола** (см. схему 13.1) и полностью насыщенный аналог пиррола - пирро-лидин, которые входят в состав сложных по структуре молекул хлорофиллов, гема крови и алкалоидов, например никотина и тропана (см. 13.6). Так, в основе структуры гема и хлорофиллов лежит тетрапиррольная система **порфина**.



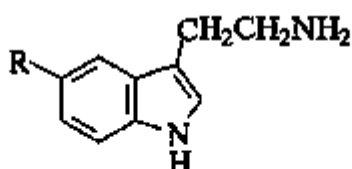
Здесь приведена информация о тетрапиррольных соединениях - порфиринах.

Индол. По химическим свойствам эта ароматическая система очень напоминает пиррол. Индол также ацидофобен и практически лишен основных свойств. При взаимодействии с сильными основаниями ведет себя, как слабая NH-кислота.

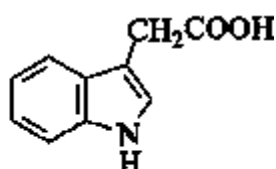
Индол является структурным фрагментом белковой аминокислоты триптофана и продуктов его метаболических превращений - триптамина и серотонина, относящихся к биогенным аминам, а также (индол-3-ил) уксусной кислоты (гетероауксина).



триптофан



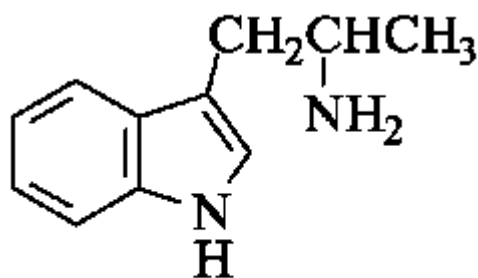
триптамин (R = H)
серотонин (R = OH)



гетероауксин

Гетероауксин в растительном мире является гормоном роста и применяется в сельском хозяйстве для стимуляции роста растений.

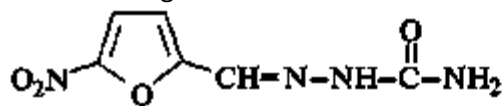
Немало синтетических производных индола применяется в медицине. Примером таких соединений может служить антидепрессант **индопан**.



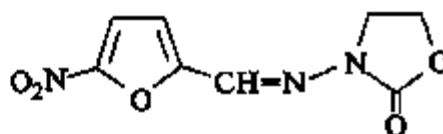
индопан

Фуран. Соединения фуранового ряда не обнаружены в продуктах метаболизма животных организмов, но они встречаются в растительном мире. Известны многие лекарственные средства, содержащие фурановое ядро, часто в комбинации с другими гетероциклами.

Примерами служат противомикробные препараты **фурацилин** и **фуразолидон**.



фурациллин

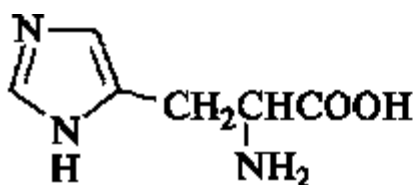


фуразолидон

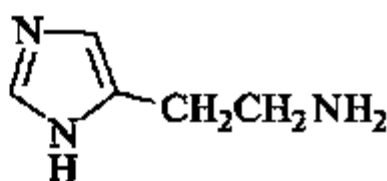
13.3.2. Гетероциклы с двумя гетероатомами

Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами, один из которых азот, имеют общее название *азолы*. Важнейшими из них являются имидазол, пиразол и тиазол (см. схему 13.1). Эти соединения, в отличие от пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом, не разрушаются при действии кислот (т. е. неацидофобны), а образуют с ними соли (см. 13.2.1).

Имидазол. Этот гетероцикл является структурным фрагментом белковой аминокислоты гистидина и продукта ее декарбоксилирования - биогенного амина **гистамина**.

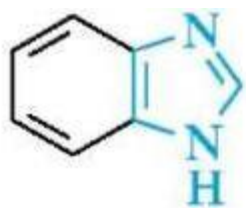


ГИСТИДИН

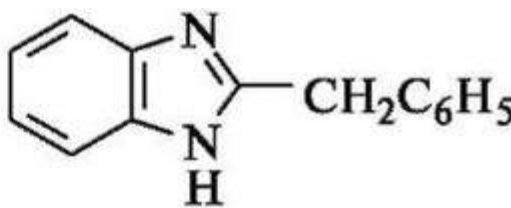


ГИСТАМИН

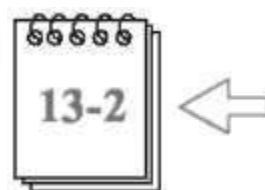
Имидазол, конденсированный с бензольным кольцом - **бензи-мидазол** - входит в состав ряда природных веществ, в частности витамина В₁₂, а также вазодилатирующего средства **дибазола** (2-бен-зилбензимидазола).



бензимидазол

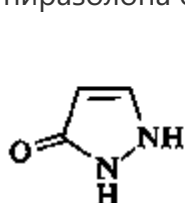


дибазол

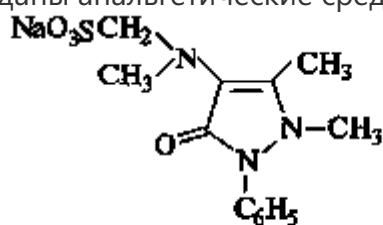


Здесь приведена информация о каталитическом действии имидазольного фрагмента в реакциях ферментативного гидролиза.

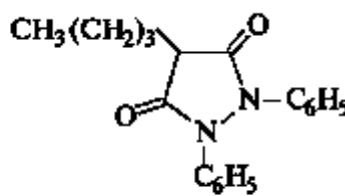
Пиразол. Производные пиразола в природе не обнаружены. Наиболее известным производным пиразола является **пиразолон**, одна из изомерных форм которого приведена ниже. На основе пиразолонана созданы анальгетические средства - **анальгин**, **бутадион** и др.



пиразолон

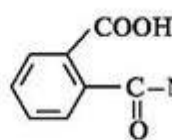
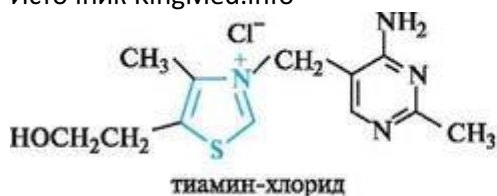


анальгин



бутадион

Тиазол. В цикле тиазола содержатся два разных гетероатома. Структура тиазола встречается в составе важных биологически активных веществ - **тиамина** (витамина В₁) и ряде сульфаниламидных препаратов, например, противомикробного средства **фталазола**.



фталазол



Здесь приведена информация о гетероциклических производных сульфаниламидов.

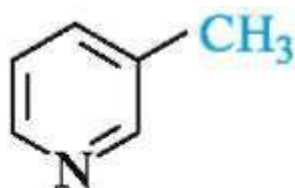
Цикл полностью гидрированного тиазола - **тиазолидин** - является структурным фрагментом пенициллиновых антибиотиков (см. 15.6).

13.4. Шестичленные гетероциклы

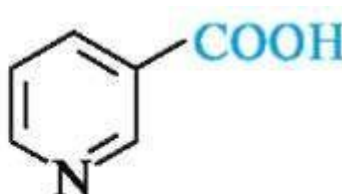
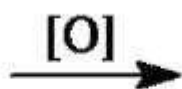
13.4.1. Гетероциклы с одним гетероатомом

Пиридин. Этот наиболее типичный представитель ароматических гетероциклов проявляет большинство химических свойств ароматических соединений: легче вступает в реакции замещения, чем присоединения; его атомы углерода устойчивы к действию окислителей. Он термодинамически устойчив.

В то же время гомологи пиридина (аналогично гомологам бензола) легко окисляются в соответствующие пиридинкарбоновые кислоты. Важное значение имеет окисление изомерных метилпиридинов. Так, 3-метилпиридин превращается в никотиновую кислоту, а его 4-изо-мер - в изоникотиновую (пиридин-4-карбоновую) кислоту.



3-метилпиридин

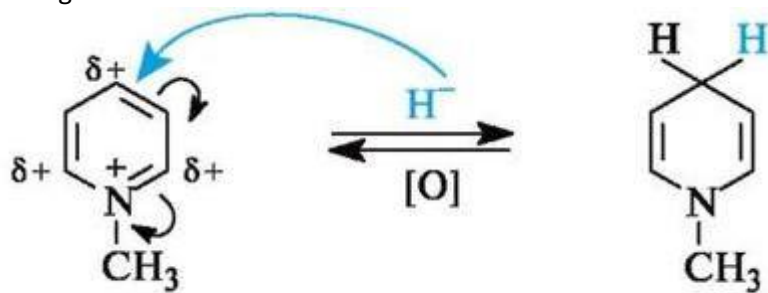


никотиновая кислота

Кстати, никотиновая кислота получила свое название оттого, что была получена при окислении никотина (см. 13.6.1).

Как уже говорилось (см. 13.2.2), пиридин проявляет основные свойства; его основность несколько выше, чем ароматических аминов (например, анилина), но значительно ниже, чем алифатических аминов. Это связано с тем, что неподеленная пара электронов атома азота занимает sp^2 -гибридную орбиталь. Атом азота в пиридине более электроотрицателен, чем sp^3 -гибридизованный атом азота в алифатических аминах, и, следовательно, прочнее удерживает свою электронную пару.

Благодаря пониженной электронной плотности на атомах углерода кольца пиридин может вступать в не характерные для бензола реакции с нуклеофильными реагентами. Наиболее восприимчиво к нуклеофильной атаке кольцо алкилпиридиниевого иона, где электронная плотность на атомах углерода особенно понижена. Так, алкилпиридиниевые соли способны восстанавливаться комплексными гидридами металлов в частично насыщенное производное пиридина, как упрощенно показано ниже.

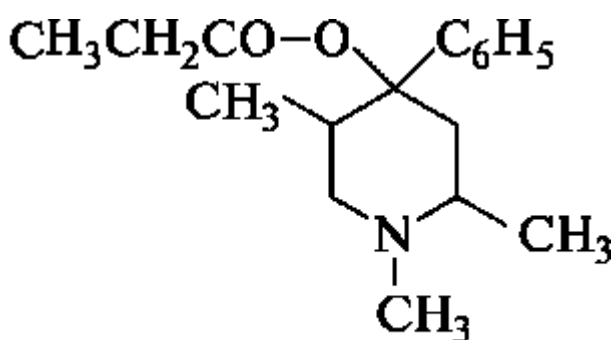


N-метилпиридиний-катион

1,4-дигидро-*N*-метилпиридин

В 1,4-дигидро-*N*-метилпиридине ароматичность нарушена, поэтому его молекула обладает большим запасом энергии и стремится путем обратной реакции окисления вновь перейти в ароматическое состояние. Эти реакции окисления-восстановления моделируют действие важного кофермента НАД⁺, в состав которого входит замещенный катион пиридиния (см. 14.3.2).

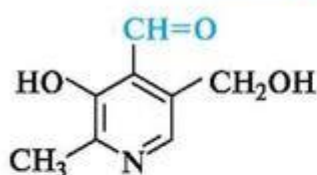
Структура полностью насыщенного пиридина - пиперидина - лежит в основе анальгетика **промедола**.



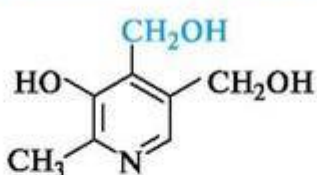
промедол

Важными производными пиридина являются некоторые витамины группы В, выступающие в роли структурных элементов коферментов. Ниже приведены различные формы витамина В₆, участвующие в виде фосфатов в реакции биосинтеза α-аминокислот (см. Приложение 12-4).

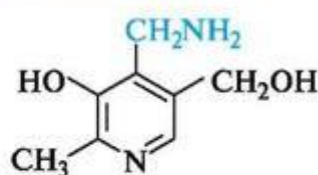
Различные формы витамина В₆ и его коферментные формы



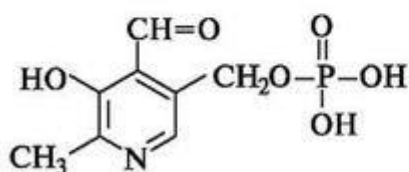
пиридоксаль



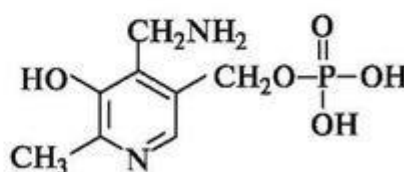
пиридоксол
(пиридоксин)



пиридоксамин



пиридоксальфосфат

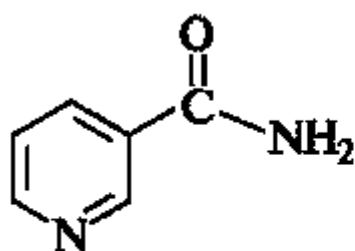


пиридоксаминфосфат

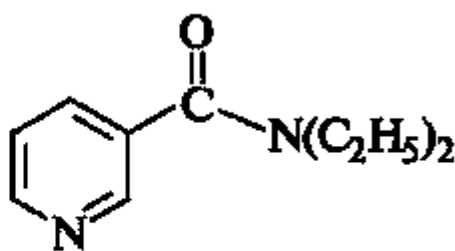
Никотиновая и изоникотиновая кислоты и их производные. Никотиновая кислота и ее амид - **никотинамид** - известны как две формы витамина РР. Никотинамид является составной частью ферментных систем, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в

Источник KingMed.info

организме, а диэтиламид никотиновой кислоты - **кордиамин** - служит эффективным стимулятором ЦНС.

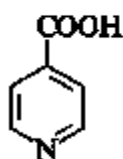


НИКОТИНАМИД

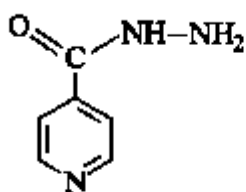


КОРДИАМИН

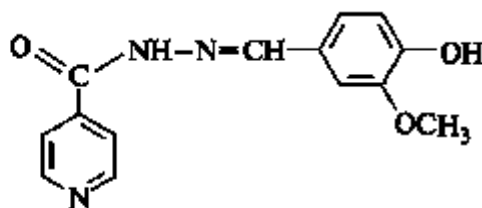
На основе изоникотиновой кислоты синтезированы противотуберкулезные средства **изониазид** (тубазид) - гидразид этой кислоты и его производное **фтивазид**.



**ИЗОНИКОТИНОВАЯ
КИСЛОТА**



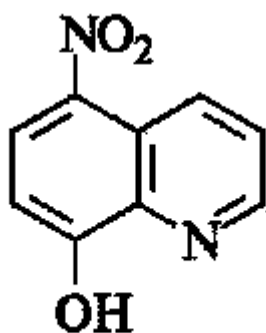
**ИЗОНИАЗИД
(ТУБАЗИД)**



ФТИВАЗИД

Хинолин и изохинолин. Эти конденсированные системы (см. схему 13.1) по свойствам подобны пиридину: проявляют основные свойства, способны образовывать четвертичные соли.

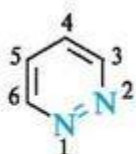
Ядро хинолина входит в состав противомик-робного средства **нитроксолина** (5-НОК).



НИТРОКСОЛИН (5-НОК)

13.4.2. Гетероциклы с двумя гетероатомами

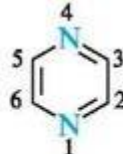
В этой группе наиболее важными являются гетероциклы, содержащие два атома азота. Они имеют общее название *диазины* и различаются взаимным расположением атомов азота.



ПИРИДАЗИН (1,2-ДИАЗИН)



ПИРИМИДИН (1,3-ДИАЗИН)



ПИРАЗИН (1,4-ДИАЗИН)

Эти гетероциклы содержат атомы азота пиридинового типа, поэтому каждый из диазинов представляет собой шестиэлектронную ароматическую систему. Введение второго атома азота в

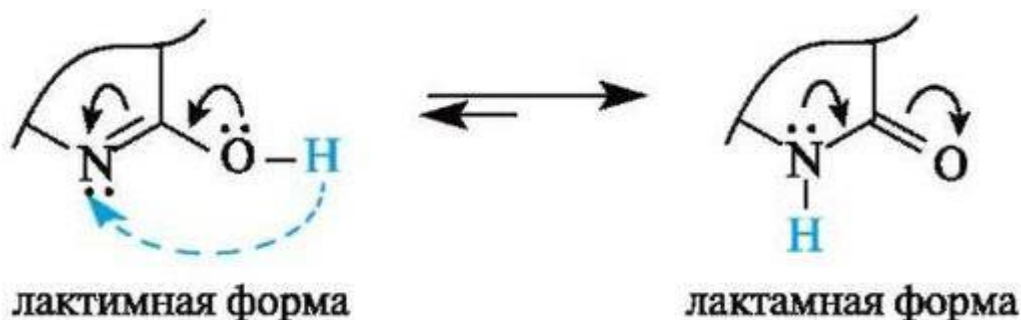
шестиценное кольцо еще больше понижает активность гетероциклического ядра (по сравнению с пиридином) в реакциях электрофильного замещения.

Основность диазинов значительно (на 3-4 порядка) ниже, чем пиридина, поскольку один атом азота выступает в роли электроно-акцептора по отношению к другому. Диазины образуют соли только с одним эквивалентом сильной кислоты.

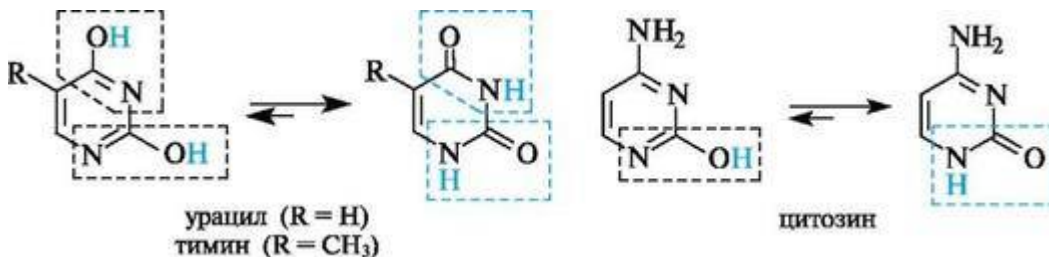
Среди производных диазинов, имеющих биологическое значение и применяемых в медицине, наиболее важны гидроксид- и аминопроизводные пиридина.

Для 2-гидроксипроизводных гетероциклов, содержащих фрагмент $-N=C-OH$, типична *лактим-лактамина таутомерия* как частный случай прототропной таутомерии (см. 9.2.3).

Взаимопревращение тауто-мерных форм связано с переносом протона от гидроксильной группы, напоминающей фенольную группу OH , к основному центру - пиридиновому атому азота и обратно. В полярных растворителях и в кристаллическом состоянии лактамина формы явно преобладают, что связано с большим сродством к протону атома азота, нежели атома кислорода.



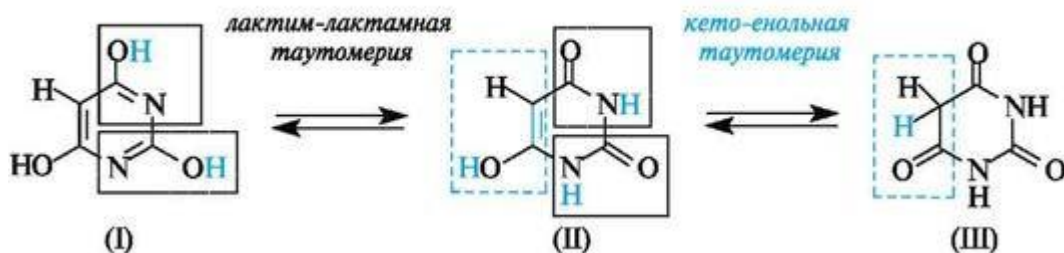
Три пиримидиновых основания - **урацил** (2,4-дигидроксипи-римидин), **тимин** (2,4-дигидроксид-5-метилпириимидин) и **цитозин** (4-амино-2-гидроксипириимидин) - являются компонентами нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Пиримидиновые основания существуют практически только в лактамина форме (лактамина фрагмент выделен цветной рамкой, лактимный - черной).



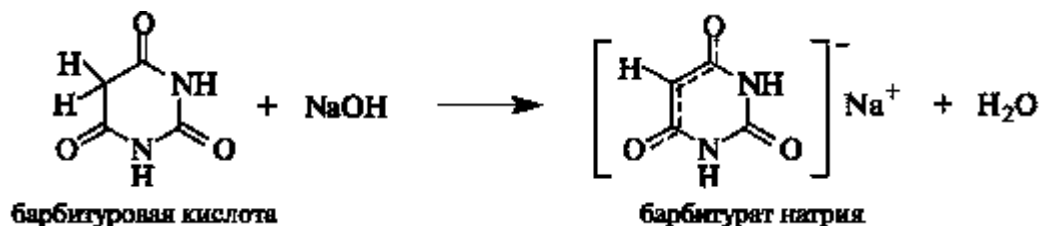
Очевидно, что в лактимной форме, т. е. гидроксиформе, пири-мидиновое ядро ароматично. Однако и в лактамина форме ароматичность не нарушена, так как ароматическая система образована в результате участия в сопряжении неподеленной пары электронов «амидного» атома азота. Разрыв сопряжения в кольце отсутствует.

К производным пиридина относится **барбитуровая кислота** (2,4,6-тригидроксипириимидин), которая может существовать в нескольких таутомерных формах, три из которых приведены ниже. Структуры (I) и (II) представляют соответственно лактимный и лактамина тау-томеры, а структуры (II) и (III) - енольный и кетонный таутомеры. В кристаллическом состоянии барбитуровая кислота имеет строение триоксипроизводного (III), которое преобладает и в растворе.

ТАУТОМЕРНЫЕ ФОРМЫ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ



Барбитуровая кислота легко образует соли при действии щелочей. Ее весьма высокая кислотность (pK_a 3,9) обусловлена эффективной делокализацией отрицательного заряда в барбитурат-ионе с участием двух атомов кислорода.

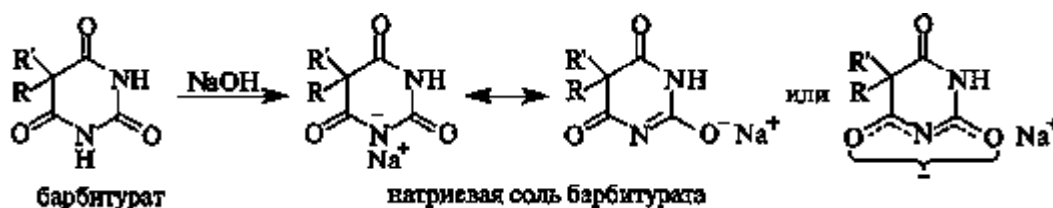


Широкое применение в медицине нашли *барбитураты* - производные барбитуровой кислоты, у которых в положении 5 находятся два (реже - один) углеводородных заместителя. С начала XX в. в качестве снотворных средств использовались **барбитал** (веронал), **фенобарбитал** (люминал). Последний применяют в настоящее время как противоэпилептическое средство.

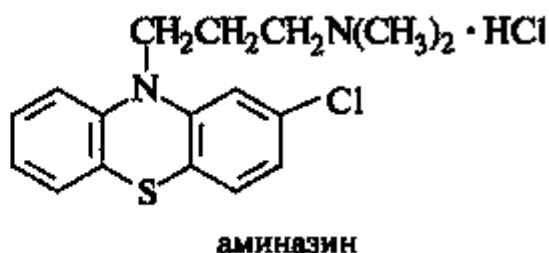
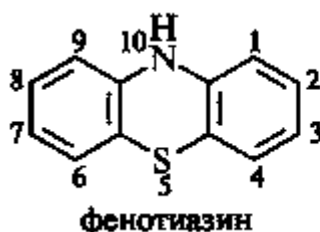


барбитал ($R = R' = C_2H_5$)
фенобарбитал ($R = C_2H_5, R' = C_6H_5$)

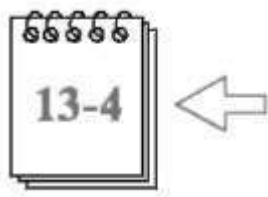
Барбитураты также обладают определенной кислотностью (например, pK_a барбитала равен 7,9). Некоторые из них применяются в виде натриевых солей, например **барбитал-натрий**, что обусловлено хорошей растворимостью таких солей в воде.



Представителем шестичленных гетероциклических соединений с двумя различными гетероатомами (азота и серы) служит **фенотиазин**.



Важное значение имеют 2,10-дизамещенные производные феноти-азина, составляющие большую группу лекарственных средств психотропного действия. Один из них - **аминазин** - широко применяется как антипсихотическое средство.



Здесь приведена информация о диазепинах - семичлен-ных гетероциклах, содержащих два атома азота.

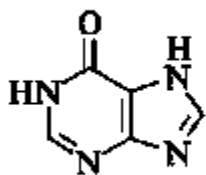
13.5. Конденсированные гетероциклы

Из систем с двумя конденсированными гетероциклами важное значение имеют соединения *пуринового* ряда, в частности гидроксипурины и аминопурины, принимающие активное участие в процессах жизнедеятельности.

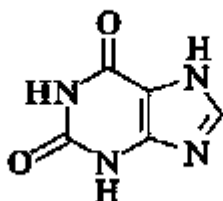
13.5.1. Гидроксипурины

Гипоксантин (6-гидроксипурин), **ксантин** (2,6-дигидроксипурин) и **мочевая кислота** (2,6,8-тригидроксипурин) образуются в организме при метаболизме нуклеиновых кислот. Ниже они изображены в лак-тамной форме, в которой находятся в кристаллическом состоянии.

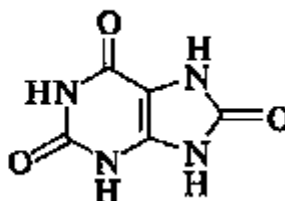
ГИДРОКСИПУРИНЫ



ГИПОКСАНТИН



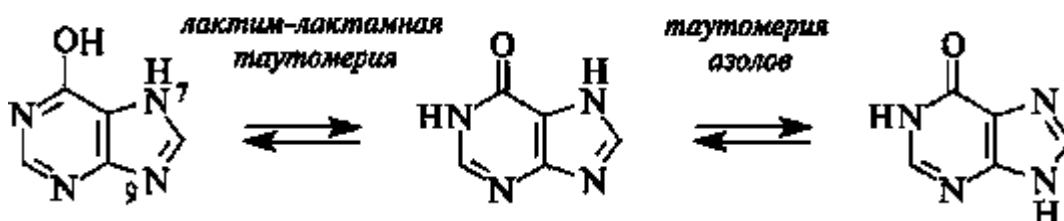
КСАНТИН



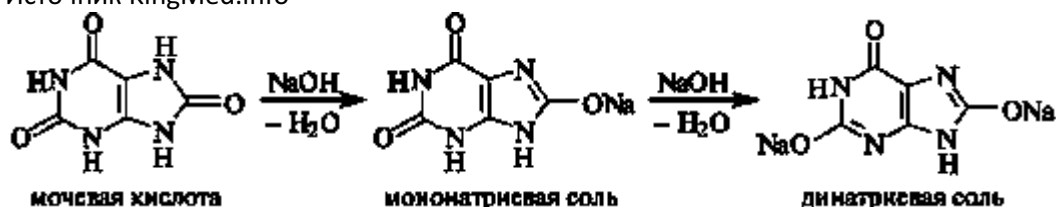
МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

У гидроксипуринов возможна как лактим-лактамная таутомерия, так и *таутомерия азолов*, связанная с миграцией атома водорода от атома N-7 к N-9, как показано на примере гипоксантина.

ТАУТОМЕРИЯ ГИПОКСАНТИНА



Мочевая кислота - конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Она выделяется с мочой в количестве 0,5-1 г/сут. Мочевая кислота двухосновна, плохо растворима в воде, но легко растворяется в щелочах, образуя соли с одним или двумя эквивалентами щелочи (приведено вероятное строение солей).



Соли мочевой кислоты называют *уратами*. При некоторых нарушениях в организме они откладываются в суставах, например при подагре, а также в виде почечных камней.

Ксантин и гипоксантин по химическому поведению во многом аналогичны мочевой кислоте. Они амфотерны и образуют соли с кислотами и щелочами.

Метилированные в различной степени по атомам азота производные ксантина обычно относят к алкалоидам (см. 13.6). Это **кофеин** (1,3,7-триметилксантин), **теофиллин** (1,3-диметилксантин) и **теобромин** (3,7-диметилксантин). Их природными источниками служат листья чая, зерна кофе, бобы какао.

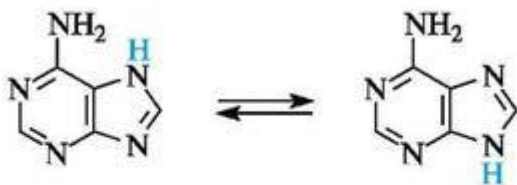


Кофеин - эффективный возбудитель ЦНС, он стимулирует работу сердца. Общестимулирующее действие теофиллина и теобромина выражено меньше, но они обладают довольно сильными мочегонными свойствами.

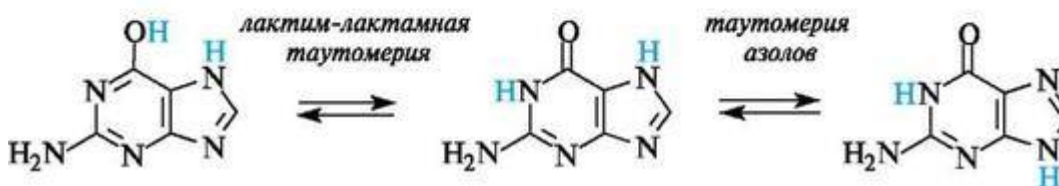
13.5.2. Аминопурины

Из аминопуринов наиболее важны **аденин** (6-аминопурин) и **гуанин** (2-амино-6-гидроксипурин), являющиеся структурными фрагментами нуклеиновых кислот. Аденин также входит в состав некоторых коферментов (см. 14.3). Преобладающей таутомерной формой гуанина является лактамная. Для обоих соединений возможна и таутомерия азолов в результате миграции атома водорода между атомами N-7 и N-9.

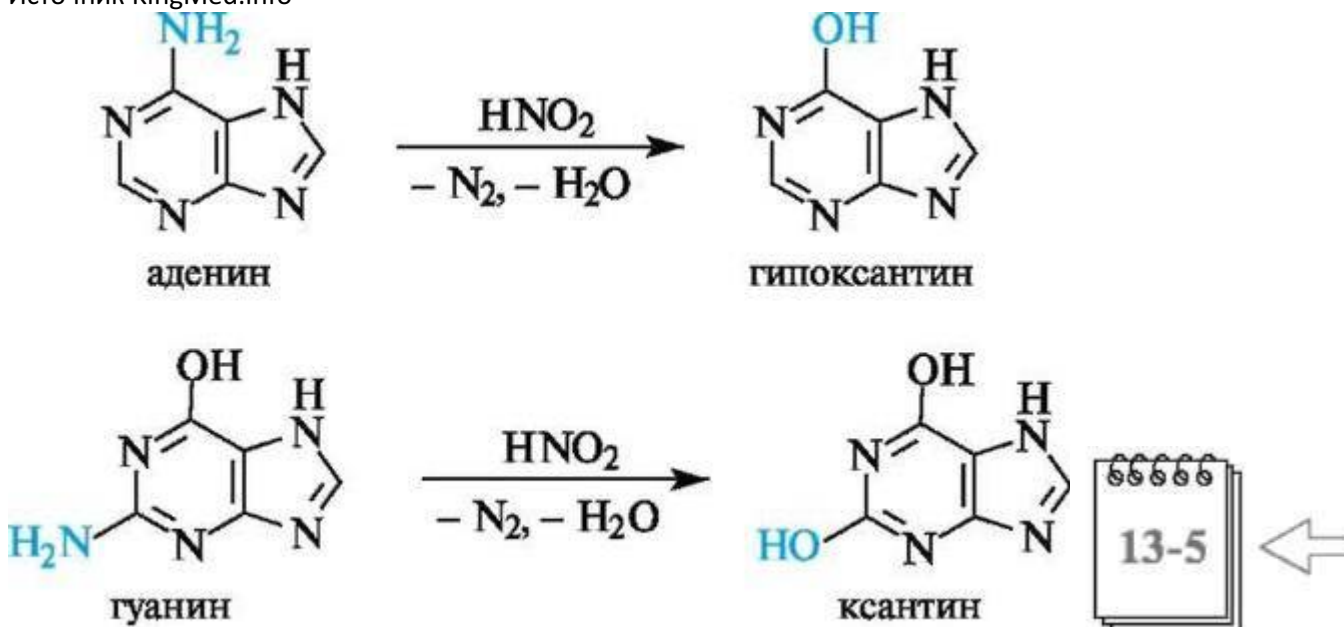
ТАУТОМЕРИЯ АДЕНИНА



ТАУТОМЕРИЯ ГУАНИНА



При действии на аденин азотистой кислоты HNO_2 происходит его дезаминирование (см. 4.3) с образованием гипоксантина. Аналогичная реакция в случае гуанина приводит к ксантину.



Здесь приведена информация о производных гетероцикла птеридина - структурных фрагментах фолиевой кислоты и рибофлавина.

13.6. Алкалоиды

Алкалоидами называют основные азотсодержащие вещества природного (главным образом растительного) происхождения.

Благодаря высокой фармакологической активности алкалоиды известны с давних времен и используются в медицине. Хрестоматийным примером служит применение с середины XVII в. хинина, выделяемого из коры хинного дерева, для лечения малярии.

Почти все алкалоиды имеют в структуре атом азота. Это обуславливает основные свойства алкалоидов, что нашло отражение в их групповом названии (от араб. *al-qali* - щелочь). В растениях алкалоиды содержатся в виде солей органических кислот - лимонной, яблочной, щавелевой и др.

Важнейшим структурным фрагментом большинства алкалоидов служит какой-либо азотсодержащий гетероцикл. Этот признак положен в основу химической классификации алкалоидов, по которой они подразделяются на группы в соответствии с типом гетероцикла в их структуре, например пиридина, хинолина и т. д. Такие алкалоиды имеют единство в биогенетическом происхождении от аминокислот, их называют истинными алкалоидами.

Наряду с этим существуют алкалоиды, у которых атом азота не включен в гетероциклическую структуру. Эти алкалоиды представляют собой растительные амины, их относят к протоалкалоидам.

При большом разнообразии структур алкалоидов в качестве общего химического свойства можно выделить реакции солеобразования. Эти реакции используют в двух направлениях:

- для получения хорошо растворимых в воде солей, например, с минеральными кислотами (хлориды, ацетаты);
- для получения окрашенных солей с ограниченной растворимостью (с органическими и неорганическими кислотами).

Первое направление используется главным образом для извлечения алкалоидов из природных источников, второе - в аналитических целях для качественного обнаружения алкалоидов.

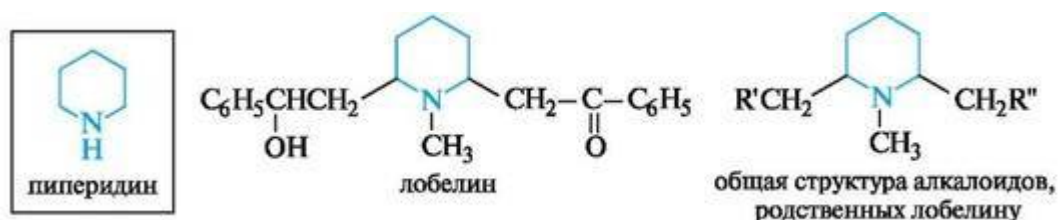
13.6.1. Алкалоиды группы пирролидина, пиридина и пиперидина

Никотин - весьма токсичный алкалоид, содержание которого в листьях табака достигает до 8%. Включает связанные простой связью ядра *пиридина* и *пирролидина*. Воздействует на вегетативную нервную систему, сужает кровеносные сосуды.

Никотиновая кислота (одна из форм витамина PP) является одним из продуктов окисления никотина и используется для синтеза других препаратов.



Лобелин и родственные ему алкалоиды обнаружены в североамериканском растении лобелия. Они близки по структуре и используются в медицине в качестве эффективных рефлекторных стимуляторов дыхания.

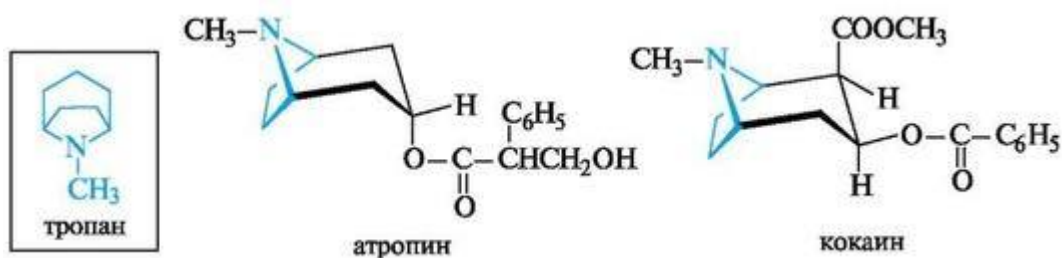


13.6.2. Алкалоиды группы тропана

Базовая структура алкалоидов этой группы - **тропан** - является бициклическим соединением, в состав которого входят *пирролидино-вое* и *пиперидиновое* кольца.



К тропановым алкалоидам относятся **атропин** и **кокаин**, применяемые в медицине как холиноблокаторы.



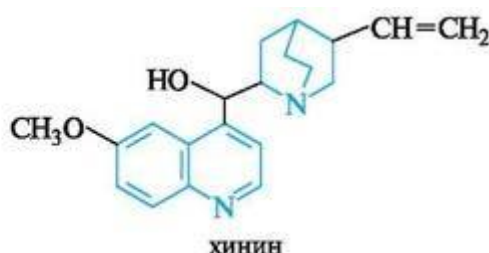
Источник KingMed.info

Атропин содержится в растениях семейства пасленовых: красавке, белене, дурмане. Несмотря на высокую токсичность, он широко применяется в глазной практике, благодаря способности расширять зрачок.

Кокаин - основной алкалоид южноамериканского кустарника *Erythroxylon coca* Lam. Это одно из первых используемых в медицине анестезирующих и наркотических средств. Синтетические аналоги кокаина, лишенные наркотических свойств, являются производными п-аминобензойной кислоты (см. 9.3).

13.6.3. Алкалоиды группы хинолина и изохинолина

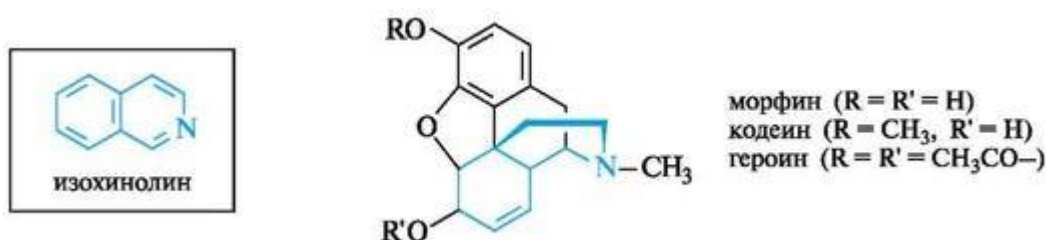
Наибольшую известность из хинолиновых алкалоидов получил **хинин**, выделенный из коры хинного дерева. В состав хинина входят две гетероциклические системы - **хинолиновая** и **хинуклидиновая**.



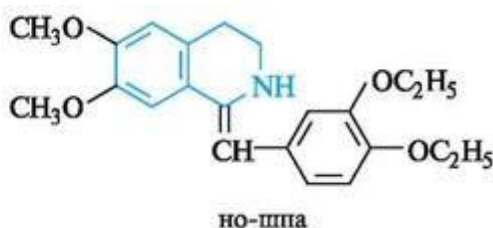
Хинин используется в медицине более 300 лет в качестве противомалярийного средства. В настоящее время из-за ряда негативных побочных эффектов его использование сократилось и на смену ему пришли новые синтетические противомалярийные препараты.

Ядро изохинолина содержится в алкалоидах опия, представляющего собой высохший млечный сок незрелых коробочек мака опийного. Основной из них - **морфин** - обладает сильным обезболивающим свойством, но при длительном употреблении вызывает привыкание. Морфин был первым алкалоидом, выделенным в чистом виде (1806) и был назван по имени бога сна и сновидений Морфея.

Монометилловый эфир морфина - **кодеин** - оказывает противокашлевое действие, а диацетильное производное - **героин** - наркотик.



Другим алкалоидом группы изохинолина, также выделенным из опия, служит **папаверин**, применяемый в качестве эффективного спазмолитического средства. Синтетический аналог папаверина **но-шпа** имеет с ним явное структурное сходство.

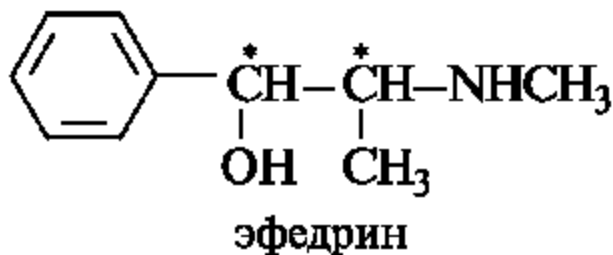


13.6.4. Протоалкалоиды

Источник KingMed.info

В эту группу алкалоидов входят растительные основания, не имеющие в своей структуре какого-либо гетероцикла. Важнейшим их представителем является **эфедрин**, выделяемый из различных видов эфедры.

В молекуле эфедрина содержатся два хиральных центра, в соответствии с этим эфедрин существует в виде четырех стереоизомеров и двух рацематов. Наибольшей фармакологической активностью обладает природный эфедрин, являющийся одним из стереоизомеров.



По химической структуре эфедрин подобен катехоламинам (см. 9.2.1).

Глава 14. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ. НУКЛЕОТИДНЫЕ КОФЕРМЕНТЫ

Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные соединения, молекулярная масса которых колеблется от 25 тыс. до 1 млн и более.

Полимерные цепи нуклеиновых кислот построены из мономерных единиц - нуклеотидов, в связи с чем нуклеиновые кислоты называют полинуклеотидами.

Обычно «неделимое» мономерное звено (например, аминокислотный остаток в белках) у нуклеотидов представляет собой трехкомпонентное образование, включающее гетероциклическое основание, углеводный остаток и фосфатную группу.

Углеводными компонентами служат пентозы - **D**-рибоза и 2-дезоксид-**D**-рибоза. В зависимости от этого нуклеиновые кислоты делятся на *рибонуклеиновые* (РНК), содержащие рибозу, и *дезоксирибонуклеиновые* (ДНК), содержащие дезоксирибозу.

ДНК содержатся в основном в ядрах клеток, РНК находятся преимущественно в рибосомах, а также в цитоплазме клеток. РНК непосредственно участвуют в биосинтезе белка.

14.1. Нуклеотиды

14.1.1. Нуклеозиды

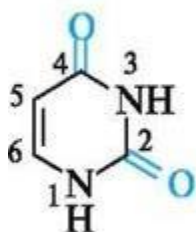
В химии нуклеиновых кислот входящие в их состав гетероциклические соединения пиримидинового и пуринового рядов обычно называют *нуклеиновыми основаниями*.

Нуклеиновые основания в качестве заместителей в гетероцикле могут содержать:

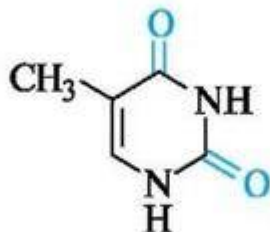
- либо оксогруппу, как в урациле и тимине;
- либо аминогруппу, как в аденине;
- либо одновременно обе эти группы, как в цитозине и гуанине.

Кислородсодержащие основания представлены лактамными таутомерными формами, в которых ароматичность не нарушена (см. 13.4). Для всех оснований приняты сокращенные трехбуквенные обозначения, составленные из первых букв их латинских названий.

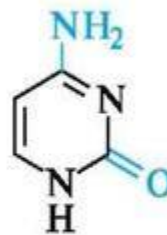
ПИРИМИДИНОВЫЕ НУКЛЕИНОВЫЕ ОСНОВАНИЯ



урацил Ura

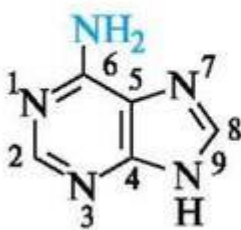


тимин Thy

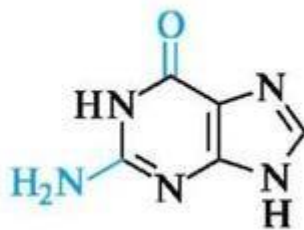


цитозин Cyt

ПУРИНОВЫЕ НУКЛЕИНОВЫЕ ОСНОВАНИЯ



аденин Ade



гуанин Gua

Нуклеиновые кислоты различаются входящими в них гетероциклическими основаниями: урацил входит только в РНК, а тимин -

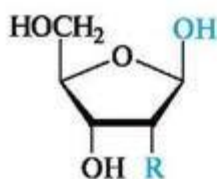
в ДНК:

РНК	ДНК
урацил	тимин
цитозин	цитозин
аденин	аденин
гуанин	гуанин

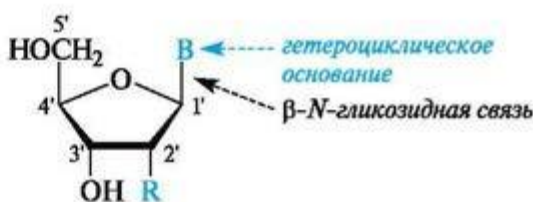
Нуклеиновые основания образуют связь за счет одного из атомов азота с аномерным центром пентозы (**D**-рибозы или 2-дезокс**D**-рибозы). Этот тип связи аналогичен обычной гликозидной связи и известен как *N*-гликозидная связь, а сами гликозиды - как N-гликозиды. В химии нуклеиновых кислот их называют *нуклеозидами*.

В состав природных нуклеозидов пентозы входят в фураноз-ной форме (атомы углерода в них нумеруют цифрой со штрихом). Гликозидная связь осуществляется с атомом азота N-1 пиримидинового и N-9 пуринового оснований.

ОБЩАЯ СТРУКТУРА НУКЛЕОЗИДОВ



β -D-рибофураноза (R = OH)
2-дезокс**D**-рибофураноза (R = H)



рибонуклеозид (R = OH)
дезоксирибонуклеозид (R = H)

Природные нуклеозиды всегда являются β -аномерами.

В зависимости от природы углеводного остатка различают *рибо-* нуклеозиды и *дезоксирибонуклеозиды*. Для нуклеозидов употребительны названия, производимые от тривиального названия соответствующего нуклеинового основания с суффиксами **-идин** у пиримидиновых и **-озин** у пуриновых нуклеозидов.

Цитозин + Рибоза	→ Цитидин
Цитозин + Дезоксирибоза	→ Дезоксицитидин
Аденин + Рибоза	→ Аденозин
Аденин + Дезоксирибоза	→ Дезоксиаденозин

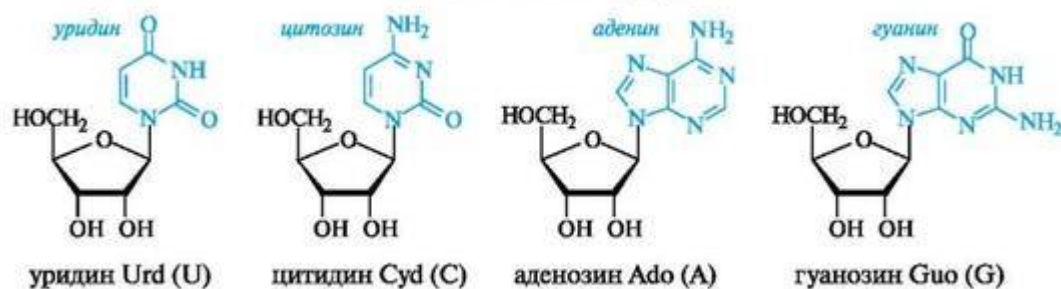
Исключение составляет название «тимидин» (а не дезокситимидин), используемое для дезоксирибозида тимина, входящего в состав ДНК. В тех редких случаях, когда тимин встречается в РНК, соответствующий нуклеозид называется риботимидином.

Трехбуквенные символы нуклеозидов отличаются от символов оснований последней буквой. Однобуквенные символы применяются только для остатков (радикалов) нуклеозидов в более сложных структурах.

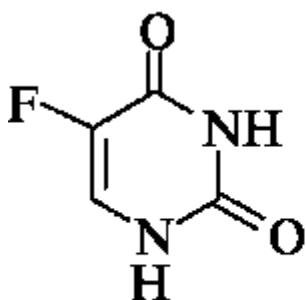
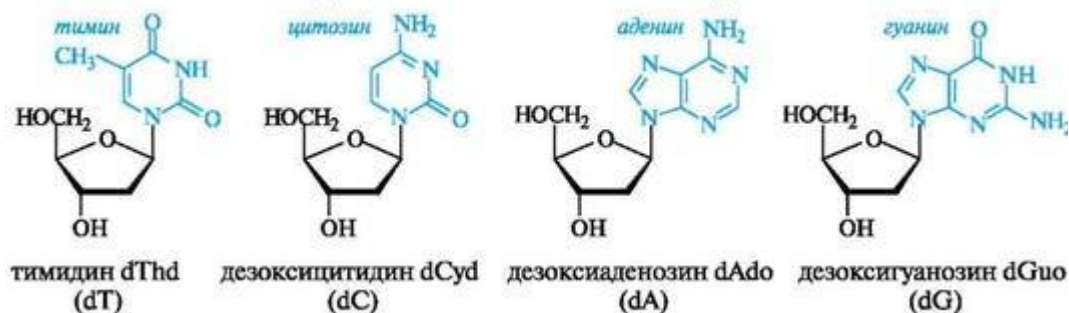
Нуклеозиды устойчивы к гидролизу в слабощелочной среде, но гидролизуются в кислой. Пуриновые нуклеозиды гидролизуются легко, пиримидиновые труднее.

В качестве лекарственных средств в онкологии используют синтетические производные пиримидинового и пуринового рядов, по строению похожие на естественные метаболиты (в данном случае - на нуклеиновые основания), но не полностью им идентичные, т. е. являющиеся антиметаболитами. Например, **5-фторурацил** выступает в роли антагониста урацила и тимина, **6-меркаптопурин** - аденина. Конкурируя с метаболитами, они нарушают синтез нуклеиновых кислот в организме на разных этапах.

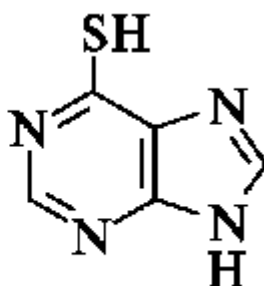
РИБОНУКЛЕОЗИДЫ



ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОЗИДЫ



5-фторурацил



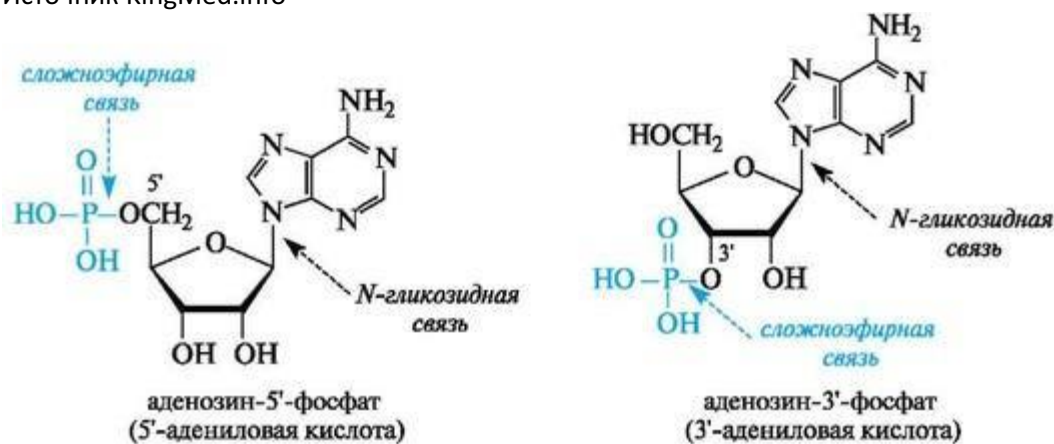
6-меркаптопурин

14.1.2. Нуклеотиды

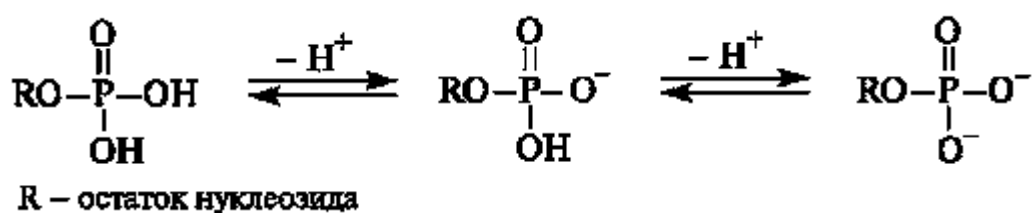
Нуклеотидами называют фосфаты нуклеозидов. Фосфорная кислота обычно этерифицирует спиртовый гидроксил при С-5' или С-3' в остатке рибозы (рибонуклеотиды) или дезоксирибозы (дезоксирибонуклеотиды).

Общий принцип строения нуклеотидов показан на примере фосфатов аденозина. Для связывания трех компонентов в молекуле нуклеотида используются сложноэфирная и N-гликозидная связи.

Нуклеотиды можно рассматривать, с одной стороны, как эфиры нуклеозидов (фосфаты), а с другой - как кислоты (в связи с наличием остатка фосфорной кислоты).



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 (табл. 14.1). Одно включает наименование нуклеозида с указанием положения в нем фосфатного остатка, например, аденозин-3'-фосфат, уридин-5'-фосфат; другое строится с добавлением сочетания **-иловая кислота** к названию остатка пиримидинового основания, например, 5'-уридило-вая кислота, или пуринового основания, например 3'-адениловая кислота.

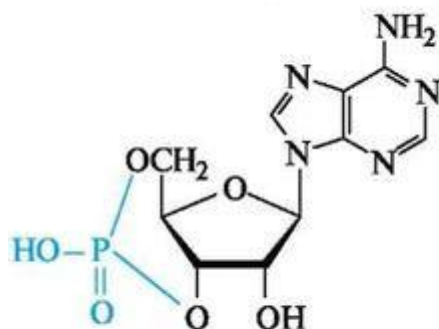
Используя принятый для нуклеозидов однобуквенный код, 5'-фосфаты записывают с добавлением латинской буквы «р» *перед* символом нуклеозида, 3'-фосфаты - *после* символа нуклеозида. Аденозин-5'-фосфат обозначается рА, аденозин-3'-фосфат - Ар и т. п. Эти сокращенные обозначения используют для записи последовательности нуклеотидных остатков в нуклеиновых кислотах. По отношению к свободным нуклеотидам в биохимической литературе широко используют их названия как монофосфатов с отражением этого признака в сокращенном коде, например AMP (или АМФ) для аденозин-5'-фосфата и т. д. (см. табл. 14.1).

Таблица 14.1. Важнейшие нуклеотиды, входящие в состав нуклеиновых кислот

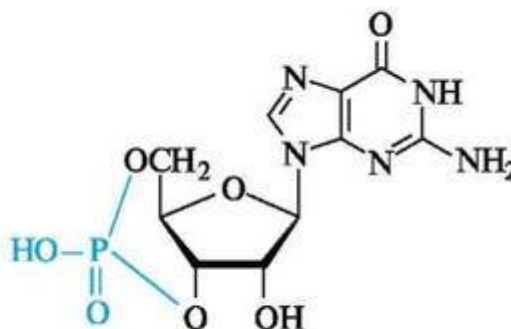
Названия нуклеотидов		Сокращенное название
как фосфатов	как кислот	
Аденозин-5'-фосфат	5'-Адениловая кислота	AMP
Гуанозин-5'-фосфат	5'-Гуаниловая кислота	GMP
Цитидин-5'-фосфат	5'-Цитидиловая кислота	CMP
Уридин-5'-фосфат	5'-Уридиловая кислота	UMP
Дезоксиаденозин-5'-фосфат	5'-Дезоксиадениловая кислота	dAMP
Дезоксигуанозин-5'-фосфат	5'-Дезоксигуаниловая кислота	dGMP
Дезоксцитидин-5'-фосфат	5'-Дезоксцитидиловая кислота	dCMP
Тимидин-5'-фосфат	5'-Тимидиловая кислота	dTMP

Циклофосфаты. К ним относятся нуклеотиды, у которых одна молекула фосфорной кислоты этерифицирует одновременно две гидроксильные группы углеводного остатка. Практически во всех клетках присутствуют два нуклеозидциклофосфата - аденозин-3',5'-циклофосфат (сAMP) и гуанозин-3',5'-циклофосфат (сGMP).

ЦИКЛОФОСФАТЫ НУКЛЕОЗИДОВ



аденозин-3',5'-фосфат (сАМР)



гуанозин-3',5'-фосфат (сGMP)

14.2. Структура нуклеиновых кислот

14.2.1. Первичная структура

В полинуклеотидных цепях нуклеотидные звенья связаны через фосфатную группу. Фосфатная группа образует две сложноэфирные связи: с С-3' предыдущего и с С-5' последующего нуклеотидных звеньев (рис. 14.1). Каркас цепи состоит из чередующихся пентозных и фосфатных остатков, а гетероциклические основания являются «боковыми» группами, присоединенными к пентозным остаткам. Нуклеотид со свободной 5'-ОН группой называют 5'-концевым, а нуклеотид со свободной 3'-ОН группой - 3'-концевым.

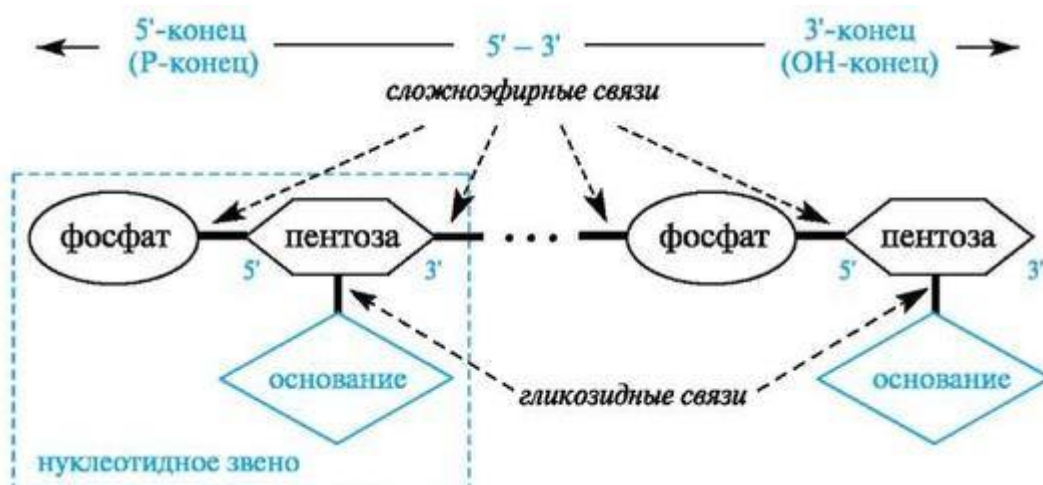


Рис. 14.1. Общий принцип строения полинуклеотидной цепи

На рисунке 14.2 приведено строение произвольного участка цепи ДНК, включающего четыре нуклеиновых основания. Легко представить, какое множество сочетаний можно получить путем варьирования последовательности четырех нуклеотидных остатков. Принцип построения цепи РНК такой же, как и у ДНК, с двумя исключениями: пентозным остатком в РНК служит **D**-рибоза, а в наборе гетероциклических оснований используется не тимин, а урацил.

Первичная структура нуклеиновых кислот определяется последовательностью нуклеотидных звеньев, связанных ковалентными связями в непрерывную цепь полинуклеотида.

Для удобства записи первичной структуры существует несколько способов сокращений. Один из них заключается в использовании ранее приведенных сокращенных названий нуклеозидов. Например, показанный на рис. 14.2 фрагмент цепи ДНК может быть записан

как d(ApCpGpTp...) или d(A-C-G-T...). Часто букву d опускают, если очевидно, что речь идет о ДНК.

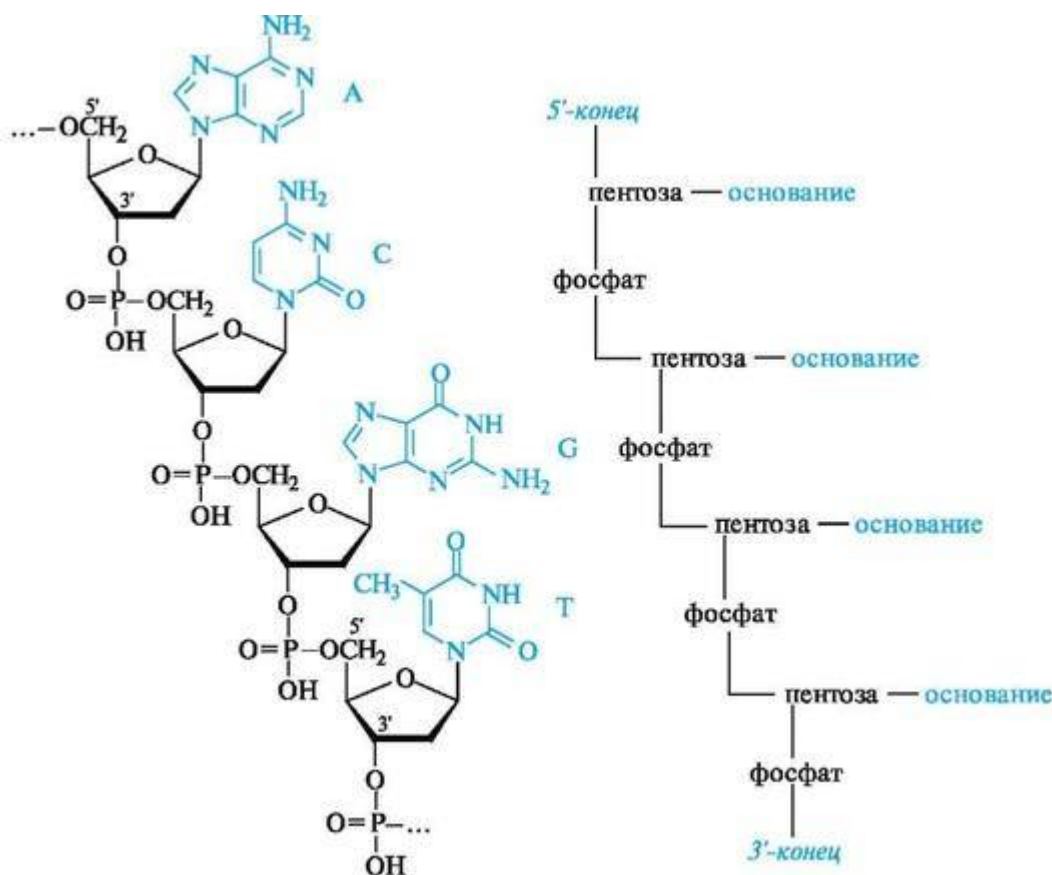
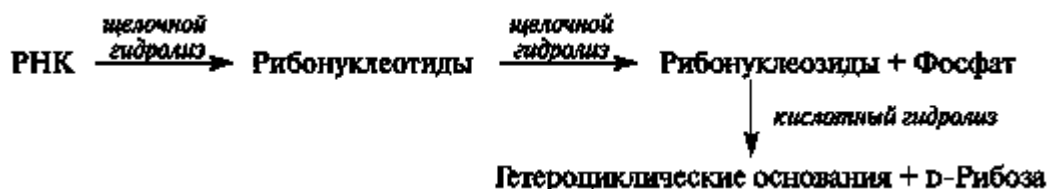


Рис. 14.2. Первичная структура участка цепи ДНК

Важной характеристикой нуклеиновых кислот служит нуклеотидный состав, т. е. набор и количественное отношение нуклеотидных компонентов. Нуклеотидный состав устанавливают, как правило, путем исследования продуктов гидролитического расщепления нуклеиновых кислот.

ДНК и РНК различаются поведением в условиях щелочного и кислотного гидролиза. ДНК устойчивы к гидролизу в щелочной среде. РНК легко гидролизуются в мягких условиях в щелочной среде до нуклеотидов, которые, в свою очередь, способны в щелочной среде отщеплять остаток фосфорной кислоты с образованием нуклеозидов. Нуклеозиды в кислой среде гидролизуются до гетероциклических оснований и углеводов.

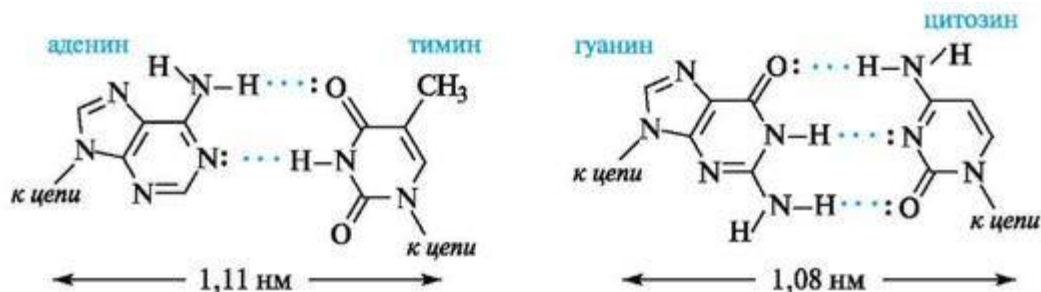


14.2.2. Вторичная структура ДНК

Под вторичной структурой понимают пространственную организацию полинуклеотидной цепи. Согласно модели Уотсона-Крика молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, правозакрученных вокруг общей оси с образованием двойной спирали. Пуриновые и пиримидиновые основания направлены внутрь спирали. Между пуриновым основанием одной цепи и пиримидиновым основанием другой цепи возникают водородные связи. Эти основания составляют *комплементарные пары*.

Водородные связи образуются между аминогруппой одного основания и карбонильной группой другого ($=NH \cdots O=C$), а также между амидным и иминным атомами азота ($=NH \cdots N \equiv$).

Например, как показано ниже, между аденином и тиминном образуются две водородные связи, и эти основания составляют комплементарную пару, т. е. аденину в одной цепи будет соответствовать тимин в другой цепи. Другую пару комплементарных оснований составляют гуанин и цитозин, между которыми возникают три водородные связи.



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 (рис. 14.3).

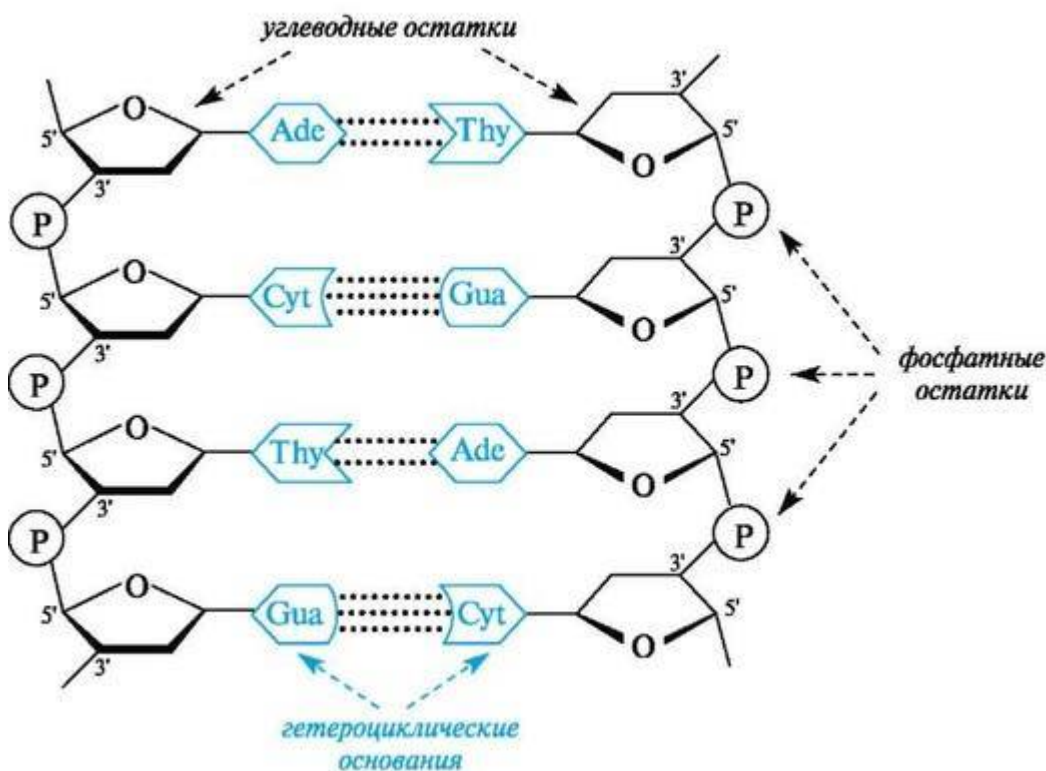
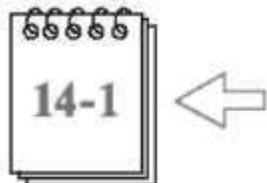


Рис. 14.3. Комплементарность полинуклеотидных цепей в двойной спирали ДНК



Здесь приведена информация о нарушении комплементарных взаимодействий в молекуле ДНК как причине возникновения мутаций.

14.3. Нуклеотидные коферменты

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 ими ферментативной активности.

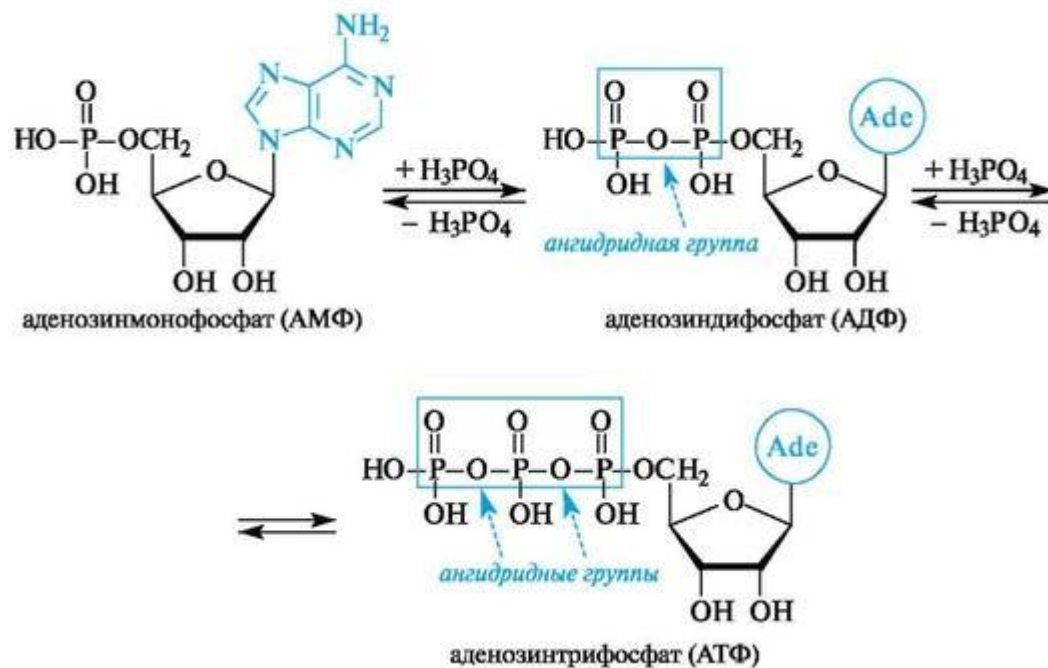
14.3.1. Нуклеозидполифосфаты

Во всех тканях организма содержатся моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидов. Особенно широко известны аденинсодержащие нуклеотиды - аденозин-5'-фосфат (АМР), аденозин-5'-дифосфат (АДР) и аденозин-5'-трифосфат (АТР) (для этих соединений наряду с приведенными сокращенными обозначениями латинскими буквами в отечественной литературе используют сокращения соответствующих русских названий - АМФ, АДФ, АТФ).

Нуклеотиды, фосфорилированные в разной степени, способны к взаимопревращениям путем наращивания или отщепления фосфатных групп. Дифосфатная группа содержит одну, а трифосфатная - две ангидридные связи, называемые *макроэргическими*, поскольку они обладают большим запасом энергии. Необходимые для образования такой связи энергетические затраты восполняются за счет энергии, выделяемой в процессе метаболизма углеводов. При расщеплении макроэргической связи Р~О (обозначаемой волнистой линией) выделяется ~32 кДж/моль. С этим связана важнейшая роль АТФ как «поставщика» энергии во всех живых клетках.

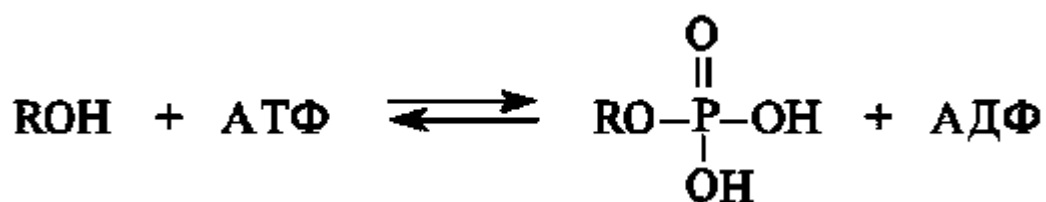
В показанных ниже взаимопревращениях АМФ, АДФ и АТФ формулы этих соединений соответствуют их неионизированному состоянию. В физиологических условиях при pH ~7 фосфатные группы почти полностью ионизированы, поэтому в биохимической литературе эти и любые другие нуклеотиды записывают соответственно в виде анионов.

ВЗАИМОПРЕВРАЩЕНИЯ ФОСФАТОВ АДЕНОЗИНА

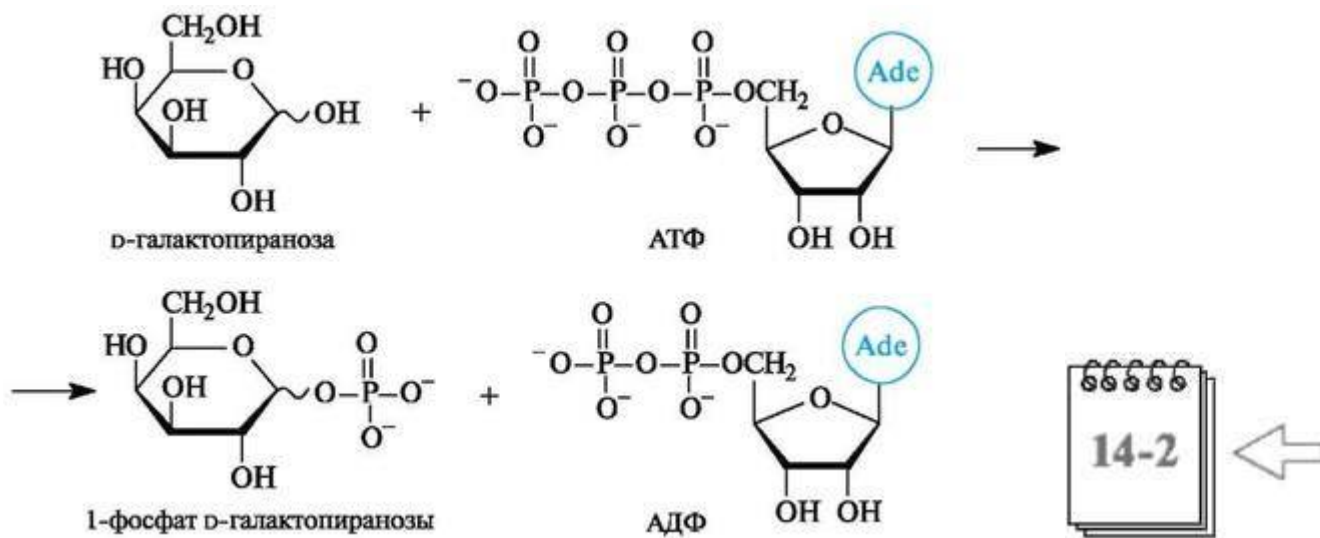


Нуклеозидполифосфаты в биохимических процессах. С участием АТФ и АДФ в организме осуществляется важнейший биохимический процесс - *перенос фосфатных групп*. Например, образование сложных эфиров (фосфатов) - типичная реакция в метаболизме углеводов. Все

стадии гликолиза (превращения глюкозы в пируват) осуществляются только в фосфатной форме. Получение фосфатов гидроксилсодержащих соединений можно представить в виде общей схемы.



Так, галактоза, образуемая при расщеплении лактозы, на начальной стадии метаболического превращения в глюкозу взаимодействует с АТФ с образованием монофосфата.

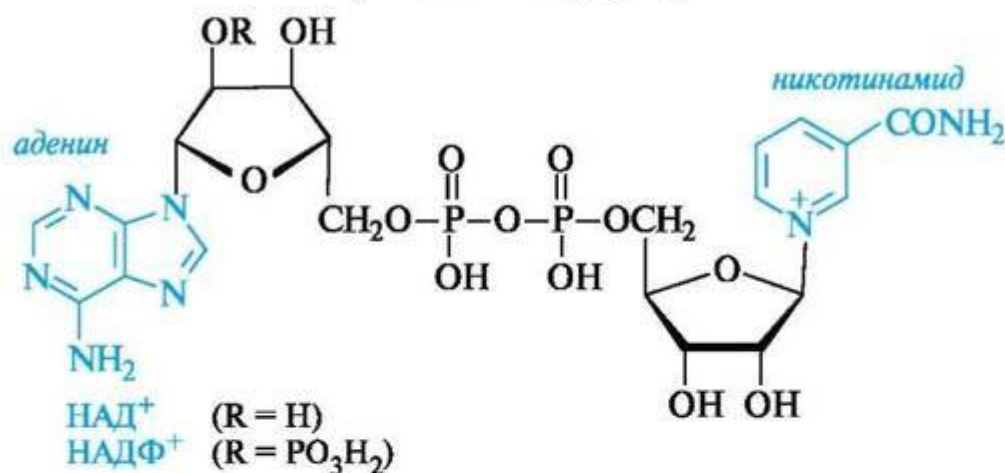


Здесь приведена информация об участии АТФ в переносе ацильных групп.

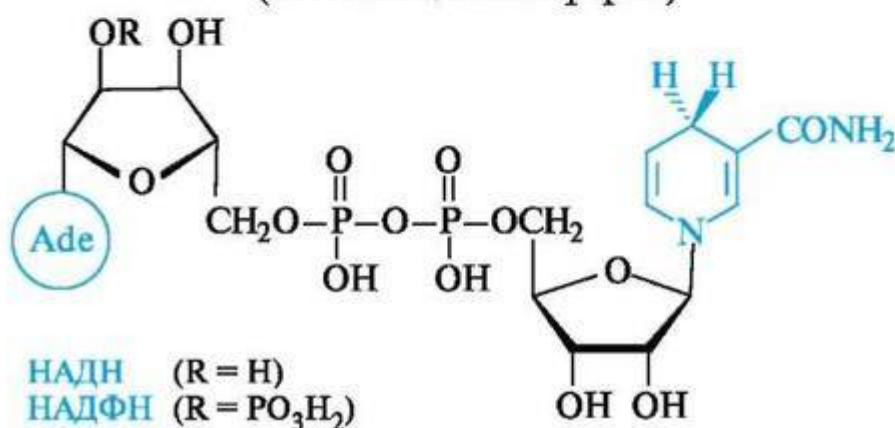
14.3.2. Никотинамиднуклеотиды

Наиболее важными представителями этой группы соединений являются **никотинамидадениндинуклеотид** (NAD, или в русской литературе НАД) и его фосфат (NADP, или НАДФ). Эти соединения выполняют важную роль коферментов в осуществлении многих окислительно-восстановительных реакций. В соответствии с этим они могут существовать как в окисленной (НАД⁺, НАДФ⁺), так и восстановленной (НАДН, НАДФН) форме.

НИКОТИНАМИДНЫЕ КОФЕРМЕНТЫ НАД⁺ И НАДФ⁺ (окисленная форма)

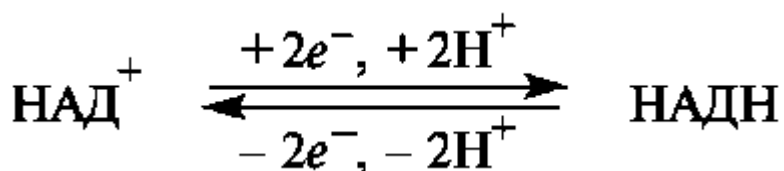


НИКОТИНАМИДНЫЕ КОФЕРМЕНТЫ НАДН И НАДФН (восстановленная форма)

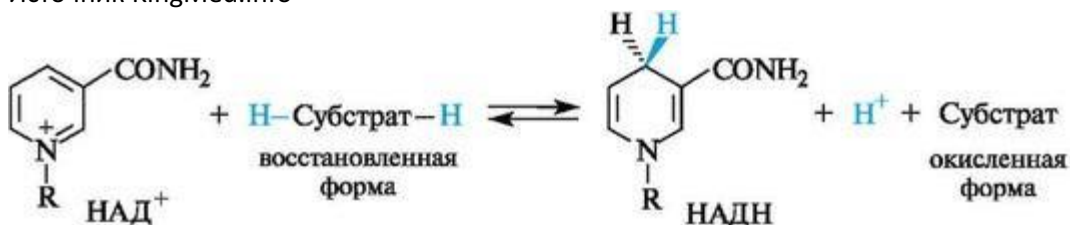


Структурным фрагментом НАД⁺ и НАДФ⁺ является никотинамидный остаток в виде пиридиниевого катиона. В составе НАДН и НАДФН этот фрагмент превращается в остаток 1,4-дигидропиридина.

В ходе биологического дегидрирования субстрат теряет два атома водорода, т. е. два протона и два электрона (2H⁺, 2e⁻) или протон и гидрид-ион (H⁺ и H⁻). Кофермент НАД⁺ обычно рассматривается как акцептор гидрид-иона H⁻ (хотя окончательно не установлено, происходит ли перенос атома водорода к этому коферменту одновременно с переносом электрона или эти процессы протекают раздельно).



В результате восстановления путем присоединения гидрид-иона к НАД⁺ пиридиное кольцо переходит в 1,4-дигидропиридиновый фрагмент. Этот процесс обратим.



В реакции окисления ароматический пиридиновый цикл переходит в неароматический 1,4-дигидропиридиновый цикл. В связи с потерей ароматичности возрастает энергия НАДН по сравнению с НАД⁺. Таким способом НАДН запасает энергию, которая затем расходуется в других биохимических процессах, требующих энергетических затрат.

Типичными примерами биохимических реакций с участием НАД⁺ служат окисление спиртовых групп в альдегидные (например, превращение ретинола в ретиналь, см. 15.4), а с участием НАДН - восстановление карбонильных групп в спиртовые (превращение пировиноградной кислоты в молочную, см. 9.2.3).



Здесь приведена информация о флавинадениндинук-леотиде - коферменте окислительно-восстановительных реакций.

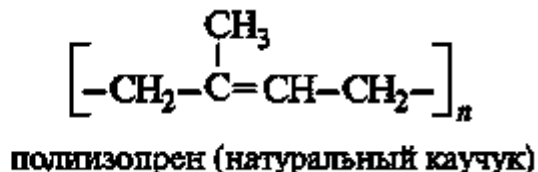
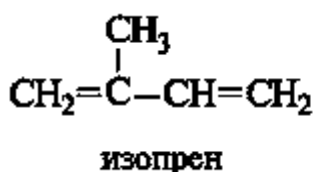
Глава 15. НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ

К низкомолекулярным биорегуляторам относится большая группа природных веществ с относительно небольшой молекулярной массой и высокой биологической активностью, выполняющих разнообразные функции в живых организмах: терпеноиды, стероиды, витамины, флавоноиды, простагландины, антибиотики, алкалоиды (см. 13.6) и ряд других соединений. Значительная часть низкомолекулярных биорегуляторов является изопреноидами.

Изопреноидами называют соединения, построенные из фрагментов изопрена.

К ним относятся прежде всего терпеноиды и стероиды. Первые, как правило, имеют растительное происхождение, вторые преобладают в животном мире. Между ними много общего, например, в их структурах присутствуют одинаковые пятиуглеродные изопреновые фрагменты, а их биосинтез включает одни и те же промежуточные соединения.

Один из наиболее известных представителей изопреноидов - натуральный каучук - представляет собой полимер изопрена.



15.1. Терпеноиды

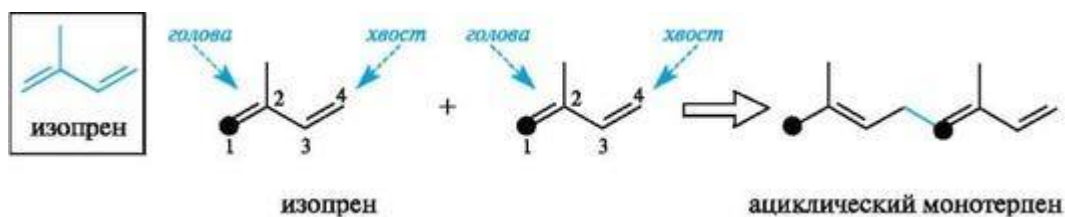
Источник KingMed.info

Под названием «терпеноиды» объединяют ряд углеводородов и их производных, содержащих главным образом гидроксильную и карбонильную группы, углеродный скелет которых построен из двух звеньев изопрена и более.

Сами углеводороды называют терпеновыми углеводородами, или *терпенами*.

К терпенам относятся и такие растительные пигменты, как каротиноиды; группировка терпенового типа (изопrenoидная цепь) входит в состав ряда других низкомолекулярных биорегуляторов, в частности жирорастворимых витаминов.

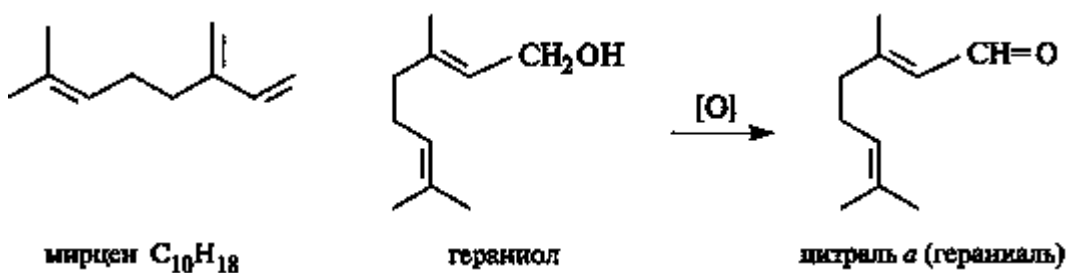
В большинстве терпеноидов изопреновые фрагменты соединены друг с другом по принципу «голова к хвосту».



С учетом числа изопреновых звеньев в молекуле различают:

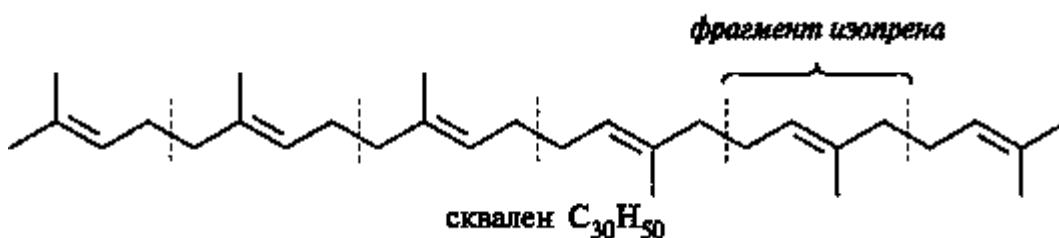
- монотерпены - два изопреновых звена (10 атомов С);
- дитерпены - четыре изопреновых звена (20 атомов С);
- тритерпены - шесть изопреновых звеньев (30 атомов С);
- тетратерпены - восемь изопреновых звеньев (40 атомов С).

Терпеноиды могут иметь ациклическое и циклическое строение. Примером ациклических терпеновых углеводородов служит монотерпен **мирцен**, содержащийся в эфирных маслах хмеля и благородного лавра. Родственными ему терпеноидами являются спирт **гераниол**, входящий в состав эфирных масел герани и розы, и альдегид **цитраль а** - продукт окисления гераниола.

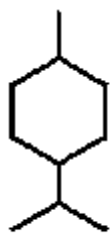


Цитраль и гераниол выделяются в небольших количествах рабочими пчелами при поиске пищи и привлекают других пчел. Соединения подобного действия называют *феромонами*. По существу феромоны являются биорегуляторами и используются насекомыми как средство внутривидовой передачи информации.

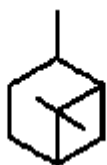
Тритерпен **скавален** является промежуточным продуктом в биосинтезе холестерина.



Среди терпенов наиболее распространены моно- и бициклические соединения. Соответствующие моно- и бициклическим терпенам насыщенные углеводороды носят названия **ментан**, **пинан** и **борнан**.



ментан

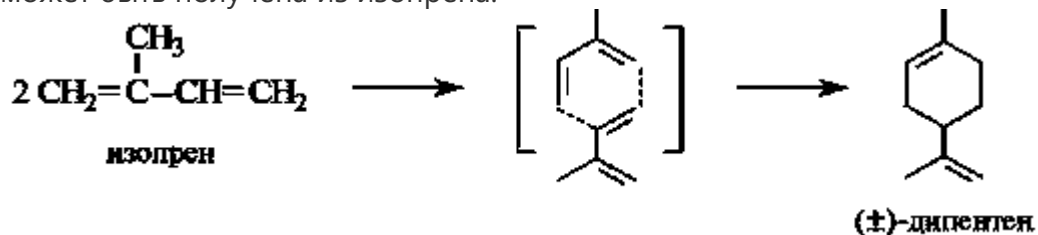


пинан



борнан

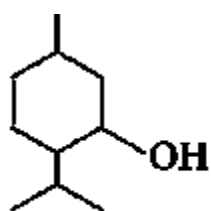
(-)-Лимонен - представитель моноциклических терпенов. Он содержится в лимонном масле и скипидаре. **(+)-Лимонен** входит в состав масла тмина. Рацемическая форма лимонена (дипентен) может быть получена из изопрена.



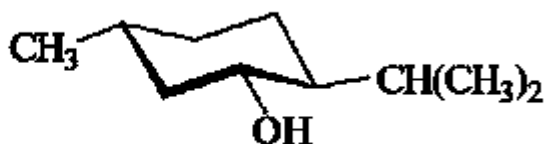
При восстановлении оптически активного лимонена или дипентена получается ментан, а при полной их гидратации в кислой среде, протекающей в соответствии с правилом Марковникова, образуется двухатомный спирт **терпин**. Терпин в виде гидрата применяется в медицине в качестве отхаркивающего средства.



(-)-Ментол имеет скелет ментана и содержится в эфирном масле мяты перечной. Из приведенной конформации ментола видно, что все три заместителя в циклогексановом кольце занимают наиболее выгодные экваториальные положения.



МЕНТОЛ



наиболее стабильная конформация ментола

Ментол оказывает антисептическое, успокаивающее и болеутоляющее действие, входит в состав валидола, а также мазей, применяемых при насморке.

Источник KingMed.info

α-Пинен - бициклический монотерпен ряда пинана. Один из его энантиомеров - важная составная часть скипидара, получаемого из хвойных деревьев.

Камфора - бициклический кетон. Применяется в медицине как стимулятор сердечной деятельности. Один из ее стереоизомеров выделяют из эфирного масла камфорного дерева.



При действии брома на камфору замещается α-положение по отношению к карбонильной группе с образованием **бромкамфоры**.

Бромкамфора улучшает деятельность сердца, оказывает успокаивающее действие на ЦНС.

15.2. Каротиноиды

Особую группу терпенов составляют каротиноиды. Большинство каротиноидов относится к тетратерпенам. Они содержат значительное число сопряженных двойных связей и имеют желто-красный цвет. Для природных каротиноидов характерна *транс*-конфигурация двойных связей.

Каротины - растительные пигменты желто-красного цвета, содержащиеся в моркови, а также в томатах и сливочном масле. Наиболее известны три изомера - α-, β- и γ-каротины, различающиеся числом циклов и положением двойных связей. Все они являются предшественниками витаминов группы А (см. 15.4). Молекула β-каротина симметрична и состоит из двух одинаковых частей.



15.3. Стероиды

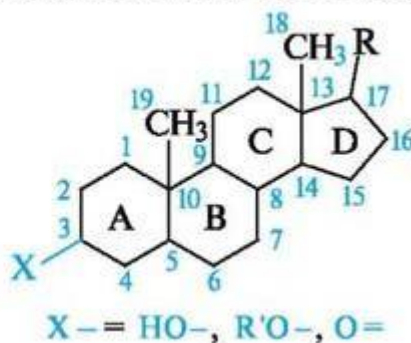
Стероиды широко распространены в природе и выполняют в организме человека разнообразные функции. Наряду с использованием природных стероидов синтетически получено множество физиологически активных веществ стероидной природы.

В основе структуры стероидов лежит скелет гонана, состоящий из конденсированных, нелинейно сочлененных циклогексановых колец А, В и С и цикlopentanового кольца D. Общая структура стероидов и принятый порядок нумерации атомов приведены ниже.

ГОНАН



ОБЩИЙ СКЕЛЕТ СТЕРОИДОВ



Большинство природных стероидов имеет в стероидном скелете следующие заместители:

- «ангулярные» («угловые») метильные группы у атомов C-10 (CH_3 -19) и C-13 (CH_3 -18);
- алифатический заместитель R у атома C-17;
- кислородсодержащий заместитель у атома C-3 (ОН, OR', оксо-группа).

По числу атомов углерода в радикале R стероиды делятся на группы, приведенные в табл. 15.1 (кроме сердечных гликозидов и экдистероидов).

Таблица 15.1. Классификация стероидов по величине углеводородного радикала R у C-17

R	Число атомов углерода в радикале	Название углеводорода родоначального стероида	Группа стероидов
H (C-19 отсутствует)	0	Эстран	Женские половые гормоны (эстрогены)
H	0	Андростан	Мужские половые гормоны (андрогены)
$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	2	Прегнан	Женские половые гормоны (гестагены) и гормоны коркового вещества надпочечников
$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	5	Холан	Желчные кислоты
$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_3$	8	Холестан	Стерины

Стереохимия стероидов. Гонан содержит 6 узловых асимметрических атомов углерода. С введением заместителей к любым не узловым атомам число возможных стереоизомеров еще более возрастает. Тем не менее из-за высокой стереоселективности реакций, лежащих в основе биогенеза стероидов, в живой природе встречаются только некоторые из возможных стереоизомерных форм.

Сочленение между собой попарно колец A и B, B и C, C и D может осуществляться по *транс-типу*. Типы сочленения колец A и B можно продемонстрировать на примере бициклического углеводорода декалина, являющегося фрагментом структуры гонана.

В зависимости от конфигурации атомов С-9 и С-10 декалин может существовать в виде двух стереоизомеров: *транс*-декалина, у которого атомы водорода у атомов С-9 и С-10 находятся по разные стороны от условной плоскости колец (рис. 15.1, а), и *цис*-декалина с расположением атомов водорода у этих атомов углерода по одну сторону плоскости (см. рис. 15.1, б).

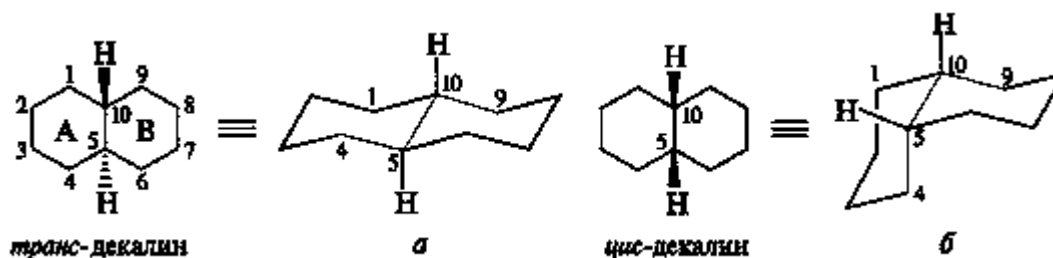
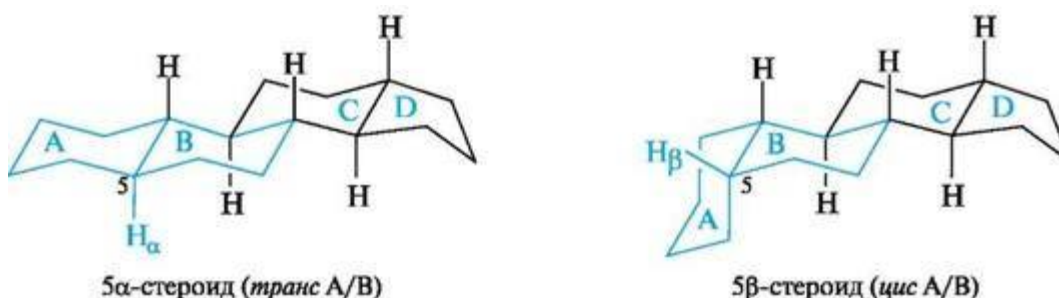


Рис. 15.1. *цис*- и *транс*-Сочленение циклогексановых колец в декалине

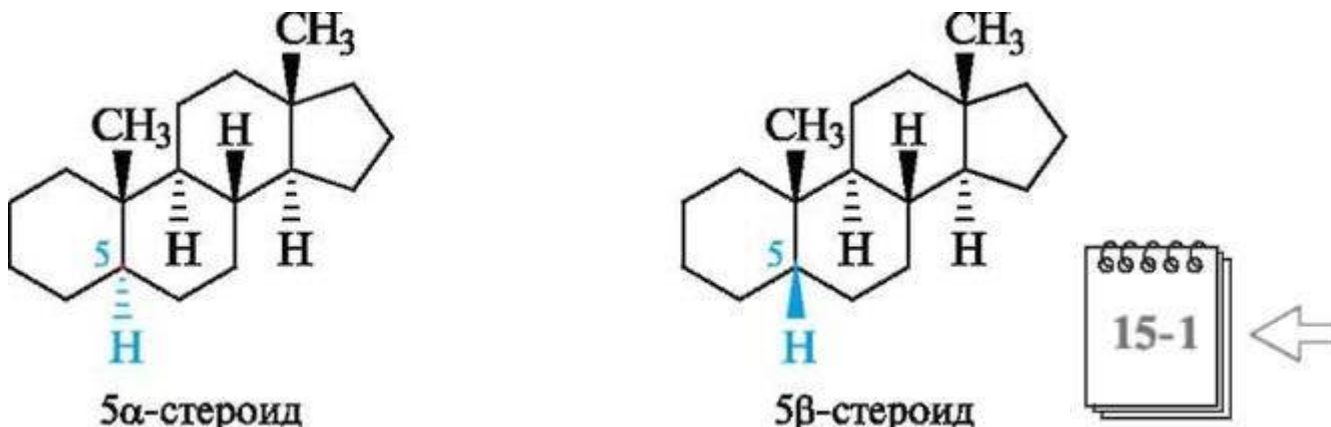
Стереоизомерные декалины различаются по термодинамической стабильности: *цис*-декалин обладает более высокой энергией, чем *транс*-декалин, поэтому в стероидах более распространен *транс*-со-члененный декалиновый фрагмент.

В целом для природных стероидов характерно *транс*-сочленение колец В и С и преимущественно *транс*-сочленение колец С и D, а кольца АиВ могут иметь как *транс*-, так и *цис*-сочленение. Все циклогексановые кольца находятся в конформации кресла.

В структурных формулах стероидов положение атомов водорода и заместителей снизу или сверху от условной плоскости кольца обозначают буквами α и β соответственно (что напоминает обозначения в углеводах). Стереохимию сочленения колец А и В указывают по ориентации атома водорода в положении 5. Так, 5α -стероид имеет *транс*-, а 5β -стероид - *цис*-сочленение колец А и В.



При обычном написании формул стероидов циклический скелет принято изображать плоским. Заместители и атомы водорода в таком случае будут располагаться либо под плоскостью чертежа (α -ориентация), либо над нею (β -ориентация).



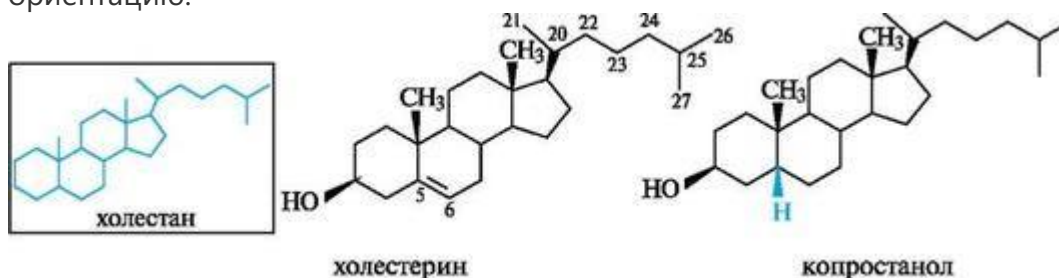
Здесь приведена информация о систематической номенклатуре стероидов.

15.3.1. Стерины

Клетки живых организмов, как правило, очень богаты стеринами.

В основе структуры стерина лежит скелет углеводорода *холестана*, алифатический радикал R у атома С-17 которого включает 8 атомов углерода (см. табл. 15.1). В качестве обязательного заместителя стерина содержат гидроксильную группу у атома С-3, т. е. являются спиртами (поэтому в их названии часто присутствует суффикс **-ол**).

Примерами служат **холестерин**, а также образующийся из холестерина в кишечнике и поэтому присутствующий в фекалиях **копроста-нол**. Гидроксильная группа у этих стерина имеет β -ориентацию.



В организме стерины являются предшественниками желчных кислот и стероидных гормонов.

Холестерин - наиболее распространенный представитель стерина (рис. 15.2), присутствующий практически во всех тканях животных организмов. В биохимической литературе холестерин часто называют холестеролом. Особенность структуры холестерина - двойная связь в кольце В между атомами С-5 и С-6.

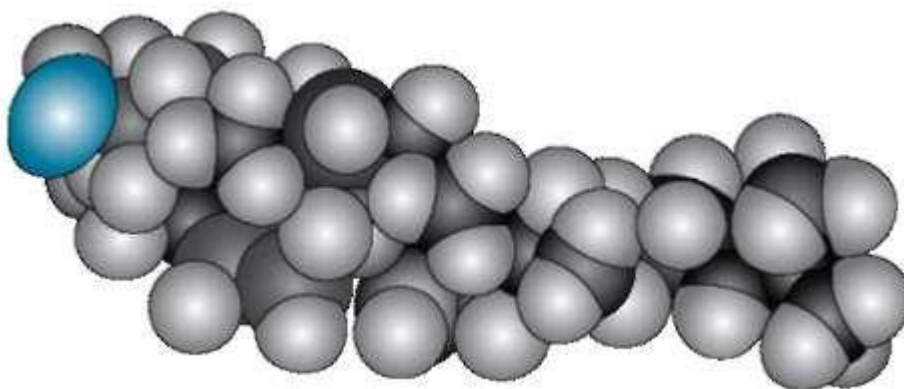
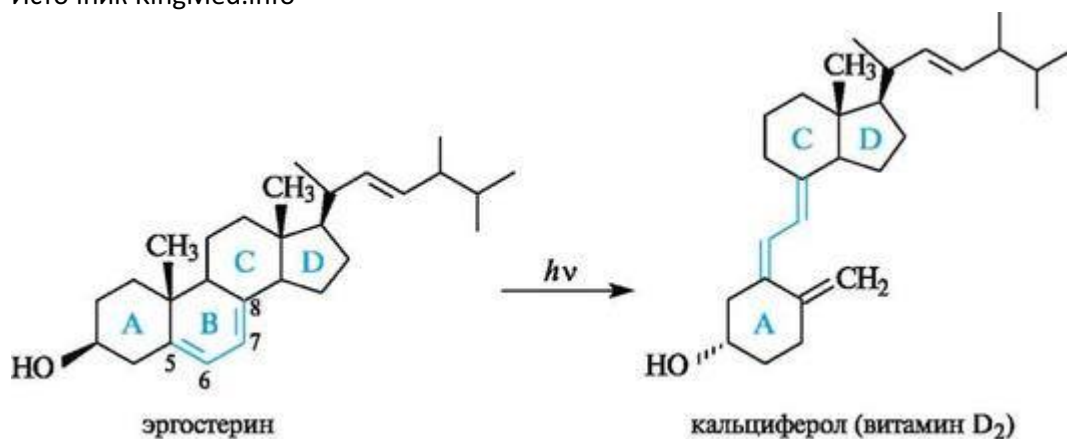


Рис. 15.2. Молекулярная модель холестерина

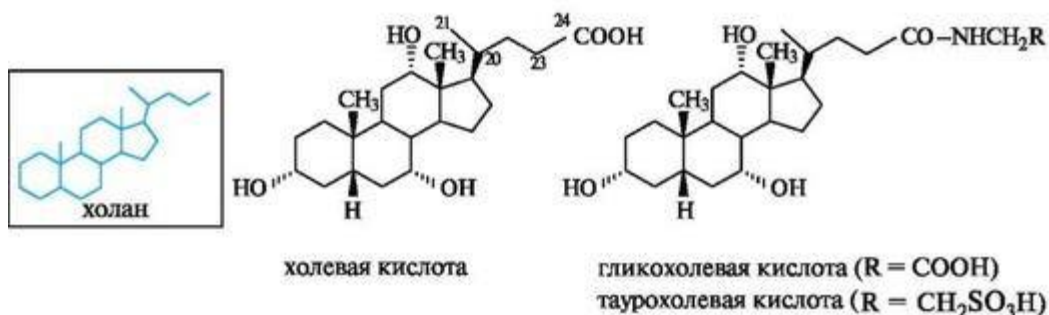
Холестерин - кристаллическое оптически активное вещество (т. пл. 150 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -39°). В организме встречается как в свободном состоянии, так и в виде сложного эфира.

При облучении ультрафиолетовыми лучами некоторых стерина, например выделенного из дрожжей **эргостерина** (эргостерола), происходит размыкание кольца В и образуются продукты, относящиеся к витаминам группы D (антирахитические). Они содержатся в яичном желтке, сливочном масле и рыбьем жире.



15.3.2. Желчные кислоты

Алифатическая боковая цепь у атома С-17 в желчных кислотах, производных углеводорода *холана*, состоит из 5 атомов углерода (см. табл. 15.1) и включает концевую карбоксильную группу. Из желчи человека выделены четыре кислоты, которые получили название *холевых кислот*. Наиболее распространенная среди них - сама **холевая кислота**. Все гидроксильные группы в ней имеют α -расположение, а кольца А и В - **цис**-сочленение. Другие кислоты этой группы отличаются отсутствием одной или двух гидроксильных групп у атомов С-7 и С-12.



Желчные кислоты играют важную роль в процессе обмена жиров. Они находятся в организме также в виде амидов. Посредством амидной связи к ним могут быть присоединены остатки глицина H₂NCH₂COOH, как в **гликохолевой кислоте**, или таурина H₂NCH₂CH₂SO₃H, как в **таурохолевой кислоте**. Натриевые и калиевые соли желчных кислот обладают поверхностно-активными свойствами. Эмульгируя жиры пищи, они улучшают их усвоение.

15.3.3. Кортикостероиды

Кортикостероиды - группа стероидных гормонов, образующихся в корковом веществе надпочечников. Основу их структуры составляет углеводород *прегнан*. Боковая цепь в кортикостероидах у атома С-17 включает два атома углерода в виде группировки -CO-CH₂OH.

Кортикостероиды можно разделить на две группы:

- минералокортикостероиды, регулирующие водный и солевой обмен;
- глюкокортикостероиды, участвующие в регуляции углеводного обмена.

Минералокортикостероиды, например **альдостерон**, стимулируют транспорт натрия через почечные каналцы.



Глюкокортикостероиды оказывают противовоспалительное, противошоковое, антиаллергическое действие. Их получают либо из коркового слоя надпочечников крупного рогатого скота, либо синтетически и используют при лечении бронхиальной астмы, экзем, инфекционного гепатита, артритов. Примерами служат **кортикостерон** и **преднизолон**, структурной характеристикой которых является система α,β -ненасыщенного кетона в кольце А.

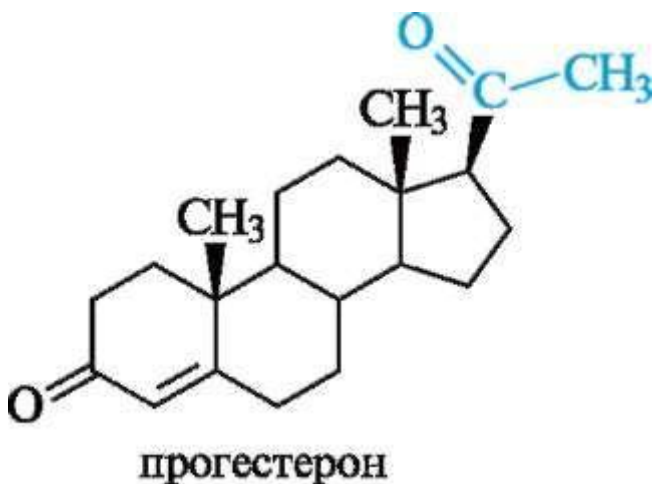


Кортикостерон действует как антагонист инсулина, повышая содержание глюкозы в крови. Преднизолон представляет собой синтетический кортикостероид, по действию превосходящий природные аналоги.

15.3.4. Половые гормоны

Эти вещества вырабатываются половыми органами и регулируют половые функции. К их числу относятся женские (гестагены и эстрогены) и мужские половые гормоны (андрогены).

Гестагены образуются в желтом теле яичников (гормоны беременности). Гестагены, как и кортикостероиды, являются производными *прегнана*. Наибольшей активностью среди них обладает **прогестерон**, боковая цепь которого содержит два атома углерода (см. табл. 15.1).

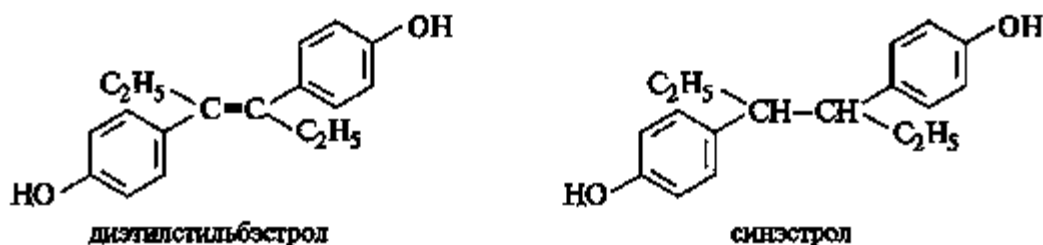


Эстрогены контролируют менструальный цикл у женщин, используются при лечении климактерических расстройств, гипертонии и других заболеваний. Наиболее важны **эстрон** и **эстрадиол** - производные углеводорода *эстрана*. В отличие от всех других групп стероидов эстрогены содержат *ароматическое* кольцо А.

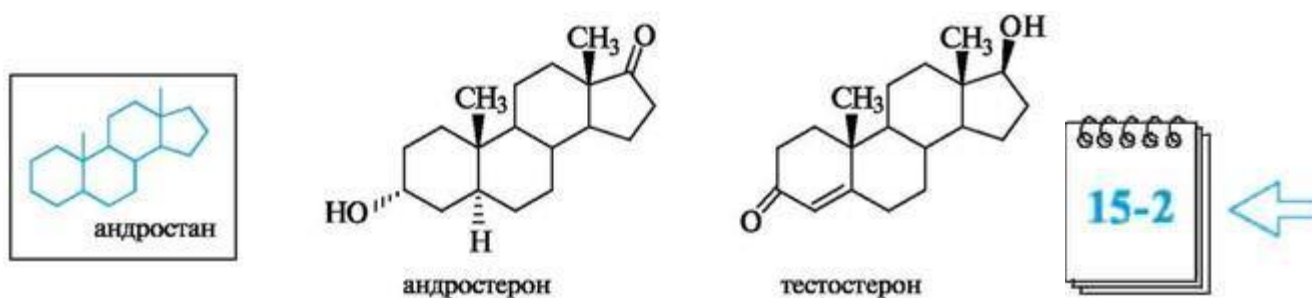


Эстрогены содержатся и в растениях - кокосовых орехах, цветках ивы и др. В настоящее время для медицинских целей эстрогены получают путем промышленного химического синтеза.

Широкий поиск синтетических аналогов эстрогенов привел к получению соединений, обладающих мощной эстрогенной активностью. К ним относятся **диэтилстильбэстрол** и продукт его гидрирования **синэстрол**.



Андрогены стимулируют развитие вторичных мужских половых признаков и выработку спермы, влияют на эндокринную систему человека, дают сильный анаболический эффект. Основные мужские половые гормоны - **андростерон** и более активный **тестостерон**. В основе их структуры лежит скелет углеводорода **андростана**. Боковая цепь у атома С-17 у этих кетостероидов, как и у эстрогенов, отсутствует (см. табл. 15.1), но сохраняются обе «ангулярные» метильные группы.



Здесь приведена информация о фитоэкдистероидах, обладающих иммуностимулирующим и адаптогенным свойством.

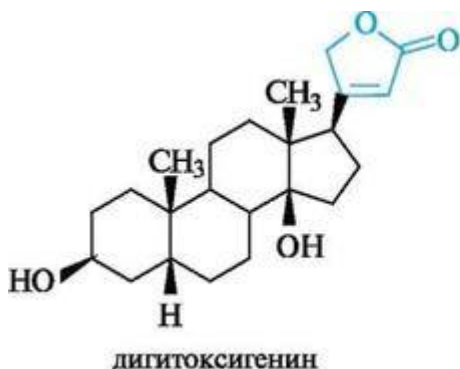
15.3.5. Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды - стероидные гликозиды растительного происхождения. В этих соединениях стероидная часть молекулы играет роль *агликона* (в этом случае его называют *генином*) в некоторых моноили олигосахаридах. В небольших количествах они возбуждают сердечную деятельность и используются в кардиологии, в больших дозах являются

Источник KingMed.info

сердечными ядами. Эти соединения выделяют из различных видов наперстянки пурпуровой, ландыша, горицвета и других растений.

К генинам сердечных гликозидов растительного происхождения относятся **дигитоксигенин** и **строфантин**.



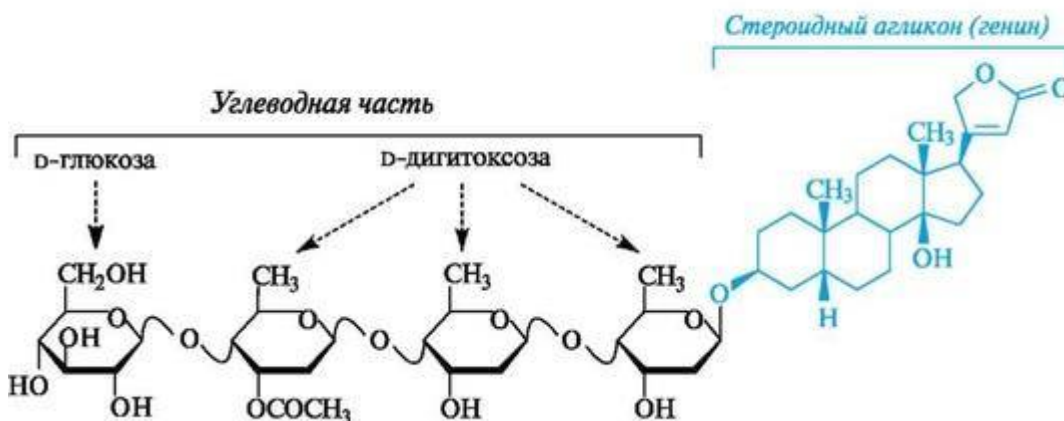
Дигитоксигенин является генином в молекуле гликозида **диги-токсина**, выделенного из наперстянки пурпуровой, а строфантин является генином в молекуле гликозида, выделяемого из различных видов строфантов и ландыша майского.

Особенность их структуры - наличие ненасыщенного γ -лактон-ного кольца у атома C-17 и **цис**-сочленение колец C/D. Остатки углеводов (ими могут быть 2,6-дидезоксисахара, см. 11.1.4) присоединяются по гидроксильной группе у атома C-3. Связь между молекулой углевода и генином является β -гликозидной. Примером сердечного гликозида служит **ланатозид А**, выделяемый из наперстянки.



Здесь приведена информация о путях биосинтеза терпенов и стероидов на основе единого предшественника - сквалена.

ЛАНАТОЗИД А



15.4. Жирорастворимые витамины

Витамины делят на водорастворимые и жирорастворимые. К водорастворимым витаминам относятся рассмотренные выше тиамин, или витамин B₁ (см. 13.3.2); никотиновая кислота, или

Источник KingMed.info

витамин РР (см. 13.4.1); аскорбиновая кислота, или витамин С (см. 11.1.4). К жирорастворимым относятся витамины групп А, Е, К и убихиноны.

Витамины группы А. Витамины группы А считаются факторами роста. Их недостаток в пище вызывает исхудание, высыхание роговицы глаза (куриную слепоту), понижает сопротивляемость организма инфекции. По химическому строению витамины этой группы относятся к терпеноидам.

Одним из представителей является витамин А₁ - **ретинол**, образующийся в организме из β-каротина (см. 15.2).



Роль ретинола в процессе зрительного восприятия изучена достаточно хорошо (рис. 15.3). В организме ретинол окисляется в альдегид - 11-*транс*-ретиаль, который под воздействием фермента превращается в 11-*цис*-ретиаль, а затем связывается с белком палочек сетчатки *опсином* с образованием светочувствительного пигмента *родопсина*. При поглощении света в результате фотоизомеризации ретиальный компонент родопсина переходит в 11-*транс*-ретиаль, его конформация существенно изменяется, и он отделяется от опси-на. Эта реакция служит пусковым механизмом, обеспечивающим возбуждение палочек сетчатки глаза.

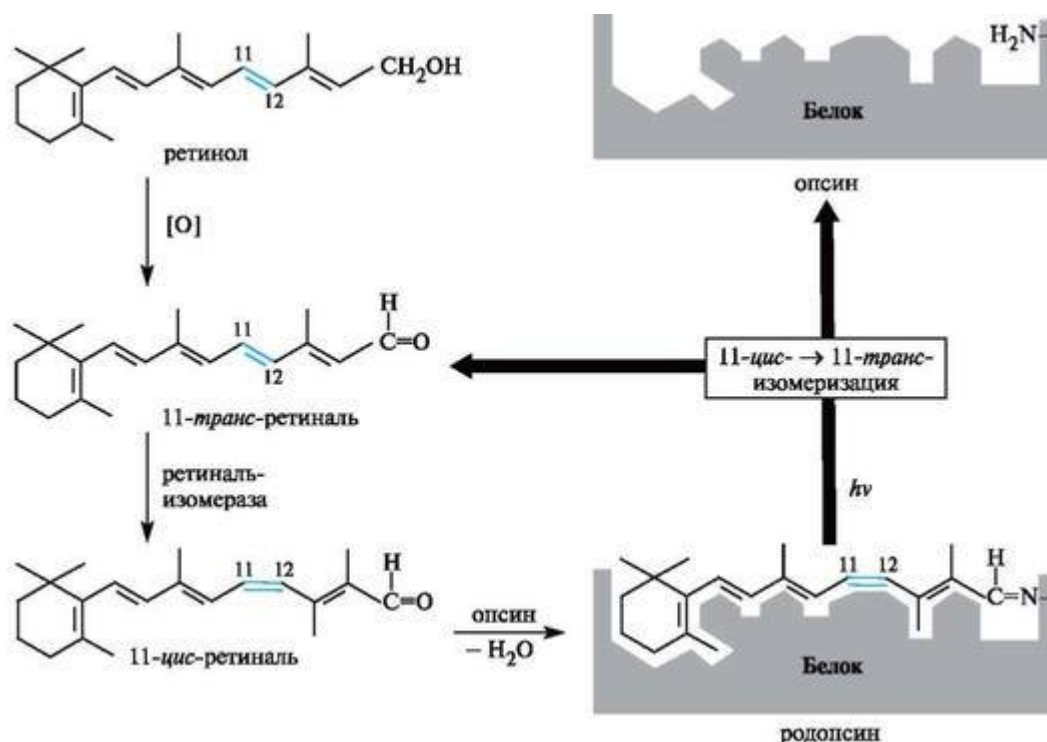
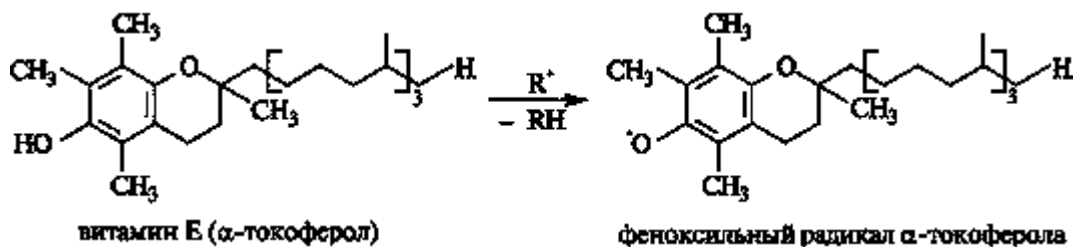


Рис. 15.3. Химические основы процесса зрительного восприятия

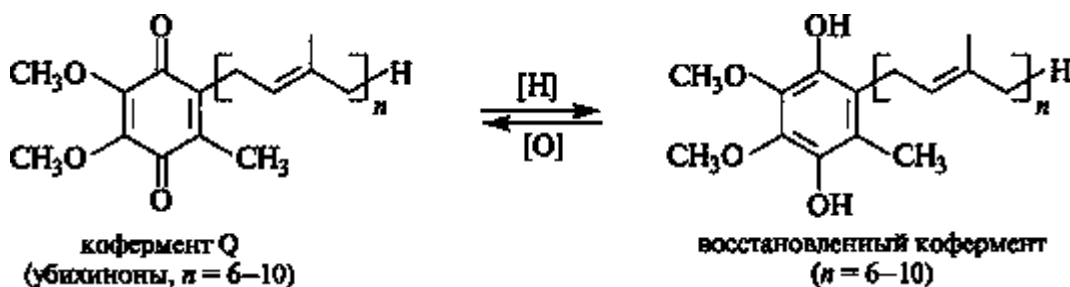
Витамины группы Е. Среди витаминов этой группы наиболее важен сам витамин Е - **α-токоферол**. Он представляет собой производное гидрохинона, содержащего изопреноидную боковую цепь. В бензольном кольце содержатся три метильные группы.



α -Токоферол является одним из самых активных эндогенных антиоксидантов, ингибирующих в клетке процесс пероксидного окисления липидов. Антиоксидантная функция обеспечивается способностью восстанавливать появляющиеся в клетках активные свободные радикалы путем превращения α -токоферола в относительно устойчивый и потому не способный к продолжению цепи феноксильный радикал.

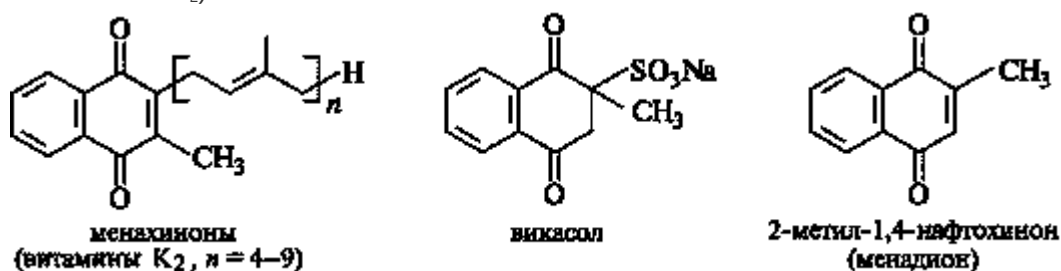
Кофермент Q (убихиноны). Эти витамины близки по структуре витаминам группы E (в переводе «убихинон» означает «вездесущий хинон»). Они присутствуют в клеточных мембранах и принимают участие в окислительно-восстановительных процессах, сопровождающихся переносом электронов. В приведенной ниже формуле уби-хинонов число n варьирует от 6 до 10. С химической точки зрения эти соединения являются производными 1,4-бензохинона (см. 8.2), содержащими изопреноидную боковую цепь. Кроме того, в хиноно-вом кольце присутствуют метоксигруппы, а по соседству с изопрено-идной группировкой - метильная группа.

В организме убихиноны могут легко и обратимо восстанавливаться в гидрохиноны.



Химическая основа функционирования убихинонов в организме базируется на их способности легко и обратимо превращаться в восстановленные формы, что обуславливает их способность к переносу электронов.

Витамины группы К. Витаминами этой группы необходимы для обеспечения нормальной свертываемости крови. Они являются производными 1,4-нафтохинона (см. 8.2) и подобно витаминам группы Е и убихинонам содержат изопреноидную боковую цепь. Представителем этой группы витаминов в организмах животных и бактерий являются менахины (группа витаминов К₂).



В лечебной практике применяется синтетический водорастворимый аналог витаминов группы К, **викасол**, повышающий способность крови к свертыванию.

Для проявления биологической активности витаминов этой группы важно присутствие метильного заместителя в положении 2 хинонового кольца. Об этом свидетельствует высокая К-витамин-ная активность 2-метил-1,4-нафтохинона - **менадиона**. Возможно, в организме менадион превращается в соединения с изопреноидной боковой цепью.

15.5. Флавоноиды

Флавоноиды являются продуктами жизнедеятельности растений. Они участвуют в клеточном обмене, выполняют функции регуляторов роста, развития и репродукции растений. Интерес к фла-воноидам очень велик ввиду широкого спектра их биологической активности. Они входят в состав многих препаратов растительного происхождения, называемых фитопрепаратами, которые в настоящее время привлекают пристальное внимание как наиболее безопасные лекарственные средства.

Углеродный скелет флавоноидов можно обозначить как $C_6-C_3-C_6$. Эта структурная матрица включает два бензольных кольца (А и В), соединенных трехуглеродной цепью. Семейство флавоноидов включает группы соединений, различающиеся по строению трех-углеродного фрагмента. Самую многочисленную группу составляют флавоны и флаваноны, структура которых представляет собой конденсированную систему бензольного кольца А и кислородсодержащего гетероцикла γ-пирона С с боковым фенильным заместителем В.

БАЗОВЫЕ СТРУКТУРЫ ФЛОВОНОИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ 4-ОКСОГРУППУ



ФЛАВОН (R = H)

2-фенил-4H-1-бензопиранон-4

ФЛАВОНОЛ (R = OH)

3-гидрокси-2-фенил-4H-1-бензопиранон-4



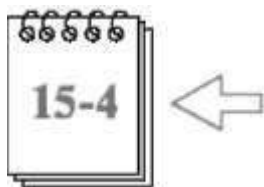
ФЛАВАНОН, или ДИГИДРОФЛАВОН (R = H)

2,3-дигидро-2-фенил-4H-1-бензопиранон-4

ФЛАВАНОНОЛ, или ДИГИДРОФЛАВОНОЛ (R = OH)

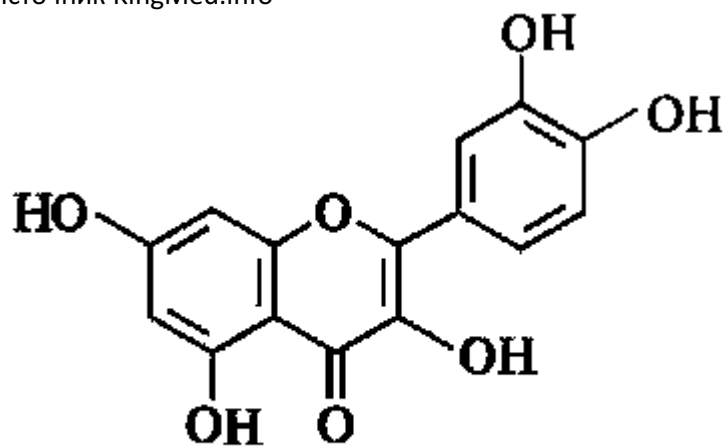
2,3-дигидро-3-гидрокси-2-фенил-4H-1-бензопиранон-4

Базовая химическая структура флавоноидов может содержать гидроксильные, алкоксильные, гликозидоксильные заместители, различающиеся числом и положением в молекуле, что обеспечивает большое разнообразие соединений этого типа.



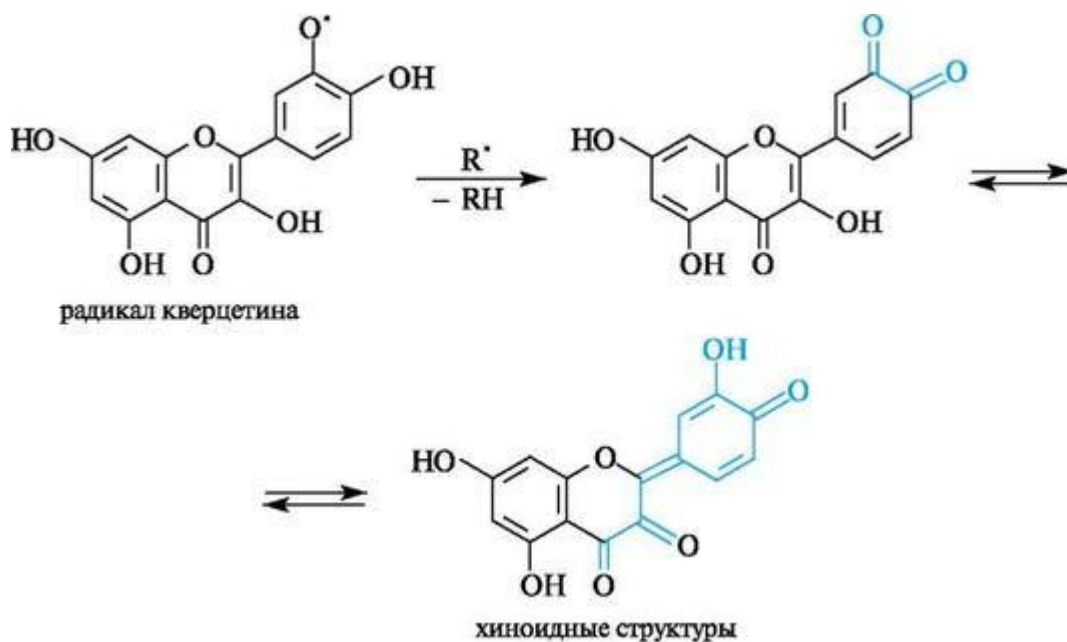
Здесь приведена информация о более полной классификации флавоноидов.

Флавоноиды составляют важную группу природных антиоксидантов. Наряду с эндогенными антиоксидантами (α-токоферол, убихиноны, аскорбиновая кислота и др.) флавоноидные соединения, поступающие с пищей или лекарствами, принимают участие в защите организма от оксидативного стресса и занимают ведущее место среди экзогенных природных антиоксидантов. Известный представитель **кверцетин** (3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавонон) впервые выделен из коры дуба, он стал родоначальником множества фитопрепаратов.

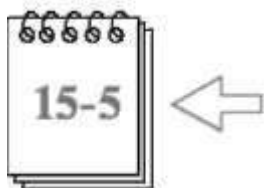


кверцетин

Пирокатехиновая группировка в структуре кверцетина обуславливает способность к участию в окислительно-восстановительных реакциях. В таких реакциях молекула кверцетина выступает в роли *восстановителя* (донора электронов) по отношению к радикальному субстрату R' , переходя при этом в *окисленную* (радикальную) форму. Образующийся радикал имеет относительно высокую устойчивость в результате рассредоточения электронной плотности по всей сопряженной системе молекулы и стабилизации путем образования изомерных хиноидных структур.



Отметим, что в составе окисленной формы флавоноидов содержится структурный фрагмент о-хинона (см. 8.2).



Здесь приведена информация об эйкозаноидах, включающих такие биологически важные группы соединений, как простаноиды и лейкотриены.

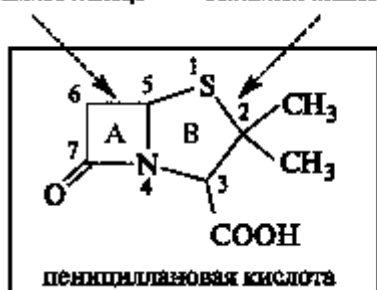
15.6. Антибиотики

Антибиотиками называют вещества, синтезируемые микроорганизмами и способные препятствовать развитию других микроорганизмов.

По химической структуре антибиотики относятся к различным классам органических соединений. Большая часть их имеет сложную гетероциклическую структуру. В промышленных масштабах их получают микробиологическим путем. Широко развито также производство *полусинтетических* антибиотиков. Оно основано на химической модификации соединения, выделяемого из культуральной жидкости, вырабатываемой определенным штаммом микроорганизмов. Так, из плесневого гриба *Penicillium chrysogenum* выделяют 6-аминопенициллановую кислоту, которую используют для получения полусинтетических пенициллинов путем ее ацилирования обычными химическими методами.

Пенициллины. В основе структуры пенициллинов лежит **пенициллановая кислота**, содержащая два конденсированных гетероциклических кольца - четырехчленное β -лактамное (A) и пятичленное тиазолидиновое (B).

β -лактамное кольцо остаток тиазолидина



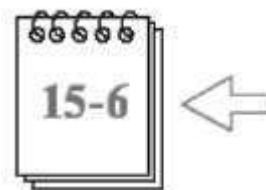
Природные и полусинтетические пенициллины представляют собой *N*-ацилированные различными ацильными радикалами производные 6-аминопенициллановой кислоты. Природа радикала в ацильной группе учитывается в названии пенициллина. Например, соединение с $R = C_6H_5CH_2$ называют бензилпенициллином, а с $R = C_6H_5OCH_2$ - феноксиметилпенициллином.

Основная особенность строения пенициллинов заключается в наличии четырехчленного β -лактамного кольца, не встречавшегося ранее в природных соединениях. β -Лактамное кольцо чрезвычайно лабильно. В мягких условиях оно подвергается гидролизу с разрывом амидной связи C-7-N-4, что приводит к потере биологической активности.

Природные пенициллины обладают довольно избирательным, а полусинтетические - гораздо более широким спектром антимикробного действия.

Цефалоспорины. Цефалоспориновые антибиотики близки по строению к пенициллинам и также содержат β -лактамное кольцо. В основе их структуры лежит **цефалоспоровановая кислота**, содержащая два конденсированных гетероциклических кольца - четырехчленное β -лактамное (A) и частично гидрированное шестичленное 1,3-тиазиновое (B).

Антибиотики цефалоспориновой группы являются производными 7-аминоцефалоспоровановой кислоты. Они обладают широким спектром действия и тормозят рост некоторых штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину.



Здесь приведена информация об антибиотиках пептидной, аминогликозидной и нуклеозидной природы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. Учебник для студентов медицинских вузов. - 7 изд. - М.: Дрофа, 2008. - 542 с.
2. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. - 4 изд. / Под ред. Н.А. Тюкавкиной. - М.: Дрофа, 2008. - 318 с.
3. Органическая химия. Основной курс (книга 1), 4 изд. / Под ред. Н.А. Тюкавкиной. - М.: Дрофа, 2008. - 640 с.
4. Органическая химия. Специальный курс (книга 2) / Под ред. Н.А. Тюкавкиной. - М.: Дрофа, 2008. - 592 с.
5. Руководство к лабораторным занятиям по органической химии / Под ред. Н.А. Тюкавкиной. - 4 изд. - М.: Дрофа, 2008. - 384 с.
6. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. - М.: Просвещение, 1987. - 815 с.
7. Хлебников А.Ф., Новиков М.С. Современная номенклатура органических соединений. - СПб: НПО «Профессионал», 2004. - 432 с.
8. Зурабян С.Э. Номенклатура природных соединений. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 204 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

01- 1. Префиксы и суффиксы, применяемые для обозначения важнейших характеристических групп (в порядке падения старшинства), и примеры построения названий по заместительной номенклатуре ИЮПАК.

02- 1. Атомные орбитали и их заполнение электронами.

03- 1. Активные формы кислорода, образующиеся в организме.

03- 2. Особенности реакций электрофильного присоединения к сопряженным диенам.

04- 1. Количественная оценка кислотности и основности.

04-2. Значения pK_a в воде для различного типа кислот.

04-3. Значения pK_{BH^+} в воде для некоторых оснований Брэнстеда.

04-4. Галогенопроизводные углеводородов.

06-1. Реакции конденсации с участием ацетилкофермента А.

10-1. транс-Изомеры высших жирных кислот.

10- 2. β -Окисление насыщенных высших жирных кислот.

11- 1. Семейство D-альдоз.

11-2. Сиаловые кислоты.

11-3. Участие фосфатов моносахаридов в биохимических процессах.

11-4. Медико-биологическое значение лактозы.

11-5. Полисахариды: декстраны, хитин, пектиновые вещества, альги-новые кислоты.

11- 6. Гликоконъюгаты: протеогликаны и гликопротеины.

12- 1. α -Аминокислоты **D**-стереохимического ряда.

12-2. Расщепление рацематов аминокислот ферментативным путем.

12-3. Метод расчета значений изоэлектрической точки.

12-4. Некоторые превращения α -аминокислот *in vivo* с участием кофермента пиридоксальфосфата.

12- 5. Некоторые биологически активные пептиды - гормоны, нейропептиды, токсины.

13- 1. Тетрапиррольные соединения - порфирины.

13-2. Каталитическое действие имидазольного фрагмента в реакциях ферментативного гидролиза.

13-3. Гетероциклические производные сульфаниламидов.

13-4. Диазепины - семичленные гетероциклы, содержащие два атома азота.

13- 5. Производные птеридина - структурные фрагменты фолиевой кислоты и рибофлавина.

14- 1. Нарушение комплементарных взаимодействий в молекуле ДНК

как причина возникновения мутаций.

14-2. Участие АТФ в переносе ацильных групп.

14- 3. Флавинадениндинуклеотид - кофермент окислительно-восстановительных процессов.

15- 1. Систематическая номенклатура стероидов.

15-2. Фитоэкистероиды.

15-3. Пути биосинтеза терпенов и стероидов.

15-4. Основные группы семейства флавоноидов. 15-5. Эйкозаноиды.

15-6. Антибиотики пептидной, аминогликозидной и нуклеозидной природы.



Префиксы и суффиксы, применяемые для обозначения важнейших характеристических групп (в порядке падения старшинства*), и примеры построения названий по заместительной номенклатуре ИЮПАК

Класс соединения	Общая формула класса	Характеристическая	
		формула***	название суффикса
Аммониевые соли	$R_4N^+ X^-$	$\begin{array}{c} \diagup \\ N^+ \\ \diagdown \end{array}$	-аммоний****
Карбоновые кислоты	$R-COOH$	$\begin{array}{l} -COOH \\ -COOH \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{-овая кислота} \\ \text{-карбоновая кислота} \end{array}$
Сульфоновые кислоты	$R-SO_3H$	$-SO_3H$	-сульфоновая кислота
Соли карбоновых кислот	$R-COOM$	$\begin{array}{l} -COOM \\ -COOM \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{-оат катиона } M^+ \\ \text{-карбоксилат } M^+ \end{array}$
Ангидриды кислот	$(R-CO)_2O$	$-CO-O-CO-$	-овый ангидрид
Сложные эфиры	$R-COOR'$	$\begin{array}{l} -COOR' \\ -COOR' \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{-оат*****} \\ \text{-карбоксилат*****} \end{array}$
Галогенангидриды кислот**	$R-CO-Cl$	$\begin{array}{l} -CO-Cl \\ -CO-Cl \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{-онлхлорид} \\ \text{-карбонилхлорид} \end{array}$
Амиды	$R-CO-NH_2$	$\begin{array}{l} -CO-NH_2 \\ -CO-NH_2 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{-амид} \\ \text{-карбоксамид} \end{array}$
Нитрилы	$R-C\equiv N$	$\begin{array}{l} -C\equiv N \\ -C\equiv N \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{-нитрил} \\ \text{-карбонитрил} \end{array}$
Альдегиды	$R-CH=O$	$\begin{array}{l} -CH=O \\ -CH=O \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{-аль} \\ \text{-карбальдегид} \end{array}$
Кетоны	$R-CO-R'$	$>C=O$	-он
Спирты	$R-OH$	$-OH$	-ол
Фенолы	$Ar-OH$	$-OH$	-ол
Тиолы	$R-SH$	$-SH$	-тиол
Амины	$R-NH_2$	$-NH_2$	-амин
Галогенопроизводные**	$R-Cl$	$-Cl$	—
Простые эфиры	$R-O-R'$	$-O-$	—
Сульфиды	$R-S-R'$	$-S-$	—
Нитросоединения	$R-NO_2$	$-NO_2$	—

Классы, помещенные ниже пунктирной черты, называются только с использованием префиксов.

* Только для названий, использующих суффикс. ** На примере хлоридов.

*** Атомы, показанные цветом, включаются в родоначальную структуру. **** С перечислением радикалов R и добавлением названия аниона X⁻. ***** Перед корнем ставится название радикала R'. ***** Большинство фенолов имеет тривиальные названия.

группа	Примеры построения названий	
	соединение	систематическое название
R _n -аммоний-****	(CH ₃) ₃ NH ⁺ Cl ⁻	Триметиламмонийхлорид
—	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	Гексадекановая кислота
карбокси-	CH ₃ CH ₂ SO ₃ H	Этансульфоновая кислота
сульфо-	CH ₃ CH ₂ COONa	Пропаноат натрия
—	(CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO) ₂ O	Бутановый ангидрид
—	C ₆ H ₅ COOCH(CH ₃) ₂	Изопропилбензоат
R-оксикарбонил-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CO—Cl	Бутаноилхлорид
хлороформил-	CH ₃ CH ₂ CO—NH ₂	Пропанамид
карбамоил-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ C≡N	Бутанонитрил
—	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH=O	Бутаналь
циано-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ —CO—CH ₃	Пентанон-2
оксо-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	Пропанол-1
формил-	—	*****
оксо-	CH ₃ CH ₂ SH	Этантиол
гидрокси-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂	Пропанамин-1
гидрокси-	CH ₃ CHClCH ₃	2-Хлоропропан
меркапто-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1-Метоксипропан
амино-	CH ₃ CH ₂ SCH ₃	Метилтиоэтан
хлоро-	C ₆ H ₅ NO ₂	Нитробензол
R'-окси-		
R'-тио-		
нитро-		



Атомные орбитали и их заполнение электронами*

Электрон обладает свойствами одновременно волны и частицы. Для описания его движения вокруг ядра используется волновая функция $\psi(x, y, z)$, где x, y, z - пространственные координаты. Квадрат модуля функции $|\psi|^2$ определяет вероятность нахождения электрона в элементарном объеме, а сама функция описывает орбиталь.

Положение атомных орбиталей (АО) и занимающих их электронов определяется *квантовыми числами*. Главное квантовое число n характеризует основной уровень энергии орбитали. Побочное (орбитальное) квантовое число l определяет форму орбитали. При $l = 0$ АО имеет сферическую форму и называется s -орбиталью (рис. 1). При $l = 1$ АО имеет форму объемной «восьмерки» (два одинаковых лепестка) и называется p -орбиталью. Она имеет одну узловую плоскость, вероятность нахождения электрона в которой равна нулю. p -АО может иметь различную ориентацию в пространстве (рис. 2).

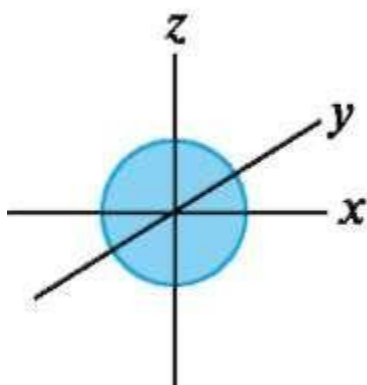


Рис. 1. Атомная s-орбиталь

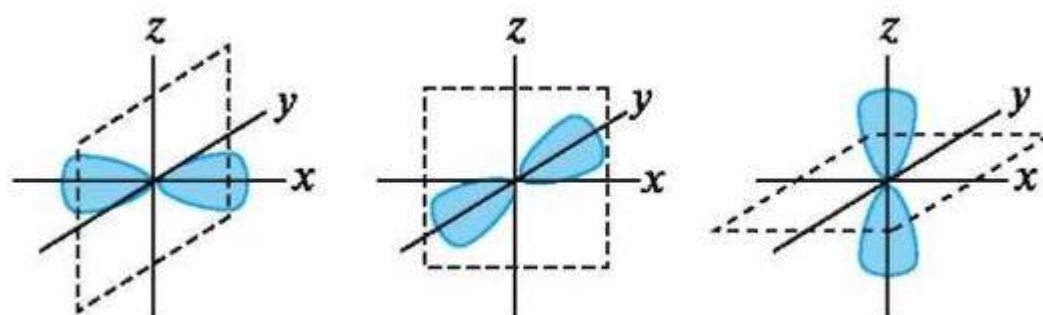


Рис. 2. Атомные p-орбитали (показаны узловые плоскости)

Общее число электронов, способных заполнить орбитали, на примере двух энергетических уровней показано в табл. 1. При заполнении АО электронами соблюдаются принцип устойчивости, принцип Паули, правило Гунда.

* Подробнее см.: Попков В.А., Пузаков С.А. Общая химия. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Гл. 1.

Таблица 1. Заполнение энергетических уровней

Основной энергетический уровень n	Максимальное число электронов $2n^2$	Символы орбиталей	
		$l = 0$	$l = 1$
1	2	1s	
2	8	2s	2p _x , 2p _y , 2p _z

В соответствии с *принципом устойчивости* АО заполняются электронами в порядке повышения их энергетических уровней: $1s < 2s < 3s < 3p < 4s < 3d$, т. е. сначала заполняются орбитали с меньшей энергией.

По *принципу Паули* на одной АО может находиться не более двух электронов с противоположными спинами.

По *правилу Гунда* электроны располагаются на АО так, чтобы сохранялось наибольшее число электронов с параллельными спинами, т. е. на АО с одинаковой энергией, так называемых вырожденных орбиталях, электроны стремятся расположиться поодиночке.

Атом углерода и важнейшие элементы-органогены в основном находятся во втором (C, N, O) и третьем (P, S) периодах Периодической системы. В химических превращениях принимают участие электроны внешнего уровня - валентные электроны (табл. 2).

Таблица 2. Электронная конфигурация элементов-органогенов (пунктирной рамкой выделены валентные электроны)

Элемент	Атомный номер	Заполнение орбиталей				
		1s	2s	2p	3s	3p
H	1	1				
C	6	2	2	2		
N	7	2	2	3		
O	8	2	2	4		
P	15	2	2	6	2	3
S	16	2	2	6	2	4



Активные формы кислорода, образующиеся в организме

Основная химическая функция кислорода *in vivo* - участие в окислительно-восстановительных процессах. Процесс утилизации молекулярного кислорода в дыхательной цепи является эффективным способом генерации энергии в аэробных организмах. Этот процесс сопровождается образованием в качестве побочных продуктов так называемых *активных форм кислорода* (АФК). Источником АФК являются многие нормальные метаболические процессы. Суммарным результатом *полного* восстановления становится превращение молекулы кислорода в две молекулы воды.



При *неполном* восстановлении молекулы кислорода становятся источниками активных форм:

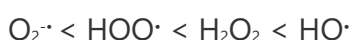
- супероксидный анион радикал $\text{O}_2 + \text{e}^- \rightarrow \text{O}_2^{\cdot -}$
- гидропероксильный радикал $\text{O}_2 + \text{e}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{HOO}^{\cdot}$
- пероксид водорода $\text{O}_2 + 2\text{e}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
- гидроксильный радикал $\text{O}_2 + 3\text{e}^- + 3\text{H}^+ \rightarrow \text{HO}^{\cdot} + \text{H}_2\text{O}$

АФК - это группа высокоактивных свободнорадикальных частиц и нейтральных молекул:

Радикальные частицы Нейтральные молекулы

- супероксидный анион-радикал $\text{O}_2^{\cdot -}$
- пероксид водорода H_2O_2
- гидропероксильный радикал $\text{HOO}^{\cdot}$
- гидроксильный радикал $\text{HO}^{\cdot}$

Окислительная способность АФК возрастает в следующем порядке:



Супероксидный анион-радикал сравнительно малоактивен, и основным повреждающим агентом в биологических системах является высокореакционноспособный гидроксильный радикал $\text{HO}^{\cdot}$. Гидропероксильный радикал $\text{HOO}^{\cdot}$ также активен и легко проникает в гидрофобные области мембраны.

Несмотря на сравнительно невысокую активность, супероксидный анион-радикал может играть роль иницилирующего фактора в разви-

тии свободнорадикальных реакций. При взаимодействии его с пероксидом водорода образуется очень агрессивный гидроксильный радикал.



Немаловажную роль в продуцировании АФК играют металлы переменной валентности - ионы железа(II) и меди(I), которые всегда присутствуют в клетке. Для инициирования реакции достаточно даже следовых количеств этих металлов.



В организме АФК выполняют ряд позитивных функций, связанных с их включением в продуцирование энергии, фагоцитоз, регулирование клеточного роста и межклеточной сигнализации, а также в синтез биологически важных соединений. Например, клетки фагоцитов генерируют существенное количество супероксидных анион-радикалов как часть естественного защитного механизма против инфекций.

Однако в случае избыточного продуцирования АФК могут выступать в роли повреждающих частиц, атакующих липиды в клеточных мембранах, белки тканей и ферментов, полисахариды и ДНК. С этими повреждениями, так называемым *оксидативным стрессом*, связывают процессы старения и ряд дегенеративных заболеваний (сердечно-сосудистые, атеросклероз, гипертония, диабет и др.).

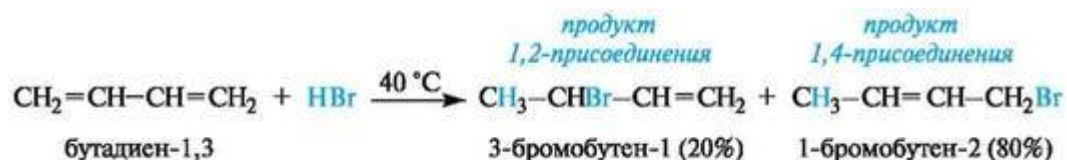
Наиболее изученным процессом с участием АФК является пероксидное окисление липидов (см. 10.5.3).



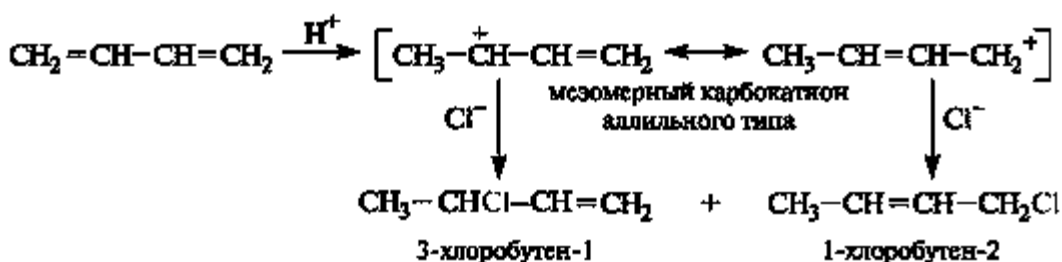
Особенности реакций электрофильного присоединения к сопряженным диенам

Для диенов, как и для алкенов, характерны реакции электро-фильного присоединения. Изолированные диены по химическому поведению принципиально не отличаются от алкенов. Однако аналогичные реакции в ряду сопряженных диенов имеют особенности, связанные с присутствием в них делокализованного π -электронного облака (сопряжения).

Так, в реакциях с равным молярным количеством реагента обычно получают два продукта. Один из них образуется за счет участия только одной из двойных связей, и такой продукт является результатом *1,2-присоединения*. В этом случае диен ведет себя подобно алкену. Другой продукт получается в результате *1,4-присоединения*, при этом молекула проявляет свойства сопряженной системы, и присоединение идет по ее «концам». В образующемся продукте между атомами С-2 и С-3 возникает двойная связь, как показано на примере гидро-бромирования бутадиена-1,3.



Соотношение между ними в значительной степени зависит от условий эксперимента (главным образом от температуры). Повышенные температуры способствуют 1,4-присоединению. Реакция, осуществленная при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, приводит к такому же (4:1) преобладанию продукта 1,2-присоединения. Эта закономерность наблюдается и в ряде других реакций присоединения. Особенность гетеролитического ступенчатого механизма этих реакций - образование достаточно стабильных карбокатионов, имеющих мезомерное строение (см. 2.3.1). Например, в реакции с участием хлороводорода атака протоном по атому С-1 приводит к карбокатиону аллильного типа, положительный заряд в котором рассредоточен между двумя атомами углерода из-за участия π -электронных соседней двойной связи (p, π -сопряжение).



В результате последующей атаки хлорид-ионом мезомерного карбокатиона в соответствии с двумя его граничными структурами получаются два изомерных продукта.



Количественная оценка кислотности и основности

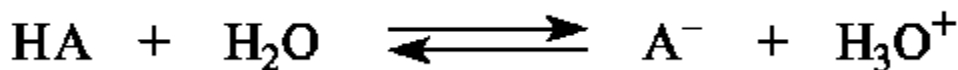
Кислотные свойства могут проявлять не только нейтральные молекулы, но и заряженные частицы - катионы и анионы. Это иллюстрируется известными примерами неорганических веществ: хлор-водорода HCl и ионов - аммония NH_4^+ и гидрокарбоната HCO_3^- . В роли оснований могут выступать анионы - частицы, несущие отрицательный заряд, например гидроксид-ион OH^- , хлорид-ион Cl^- , гидрокарбонат-ион HCO_3^- .

Кислотные свойства обнаруживаются лишь в присутствии основания; основные свойства - только в присутствии кислоты.

Взаимодействие кислоты и основания можно в общем виде представить уравнением:



Кислотные и основные свойства соединений имеют количественные характеристики. Кислотность обычно определяют по отношению к воде, выступающей в роли основания. Тогда приведенное выше уравнение записывается в таком виде:



Кислотные свойства соединения НА можно выразить через константу равновесия K_p обратимого кислотно-основного взаимодействия (в формуле квадратные скобки обозначают молярную концентрацию участников равновесия). Поскольку кислотность определяют в разбавленном водном растворе, то концентрация воды является практически постоянной величиной (55,5 моль/л). Это значение включают в константу равновесия и получают характеристику, называемую *константой кислотности*, которая обозначается K_a (нижний индекс *a* от англ. *acid* - кислота):

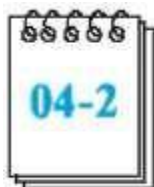
$$K_p = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA][H_2O]} \quad K_a = K_p[H_2O] = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA]}$$

Для большинства органических соединений K_a намного меньше единицы, поэтому для оценки кислотности удобнее пользоваться значениями pK_a , представляющими собой отрицательный логарифм этих величин, т. е. $pK_a = -\lg K_a$. Например, уксусная кислота имеет $K_a = 1,75 \cdot 10^{-5}$, или $1 \cdot 10^{-4,8}$; это значит, что ее $pK_a + 4,8$. Для фенола $pK_a 10,0$, следовательно, он на пять с лишним порядков (не вдвое, а более чем в 10^5 раз) проявляет более слабые кислотные свойства.

Основность вещества в водном растворе оценивают величиной pK_a сопряженной кислоты BH^+ , обозначаемой как pK_{BH^+} .

Чем меньше значение pK_a , тем сильнее кислота. Чем больше pK_{BH^+} , тем слабее сопряженная кислота BH^+ и соответственно сильнее основание BH .

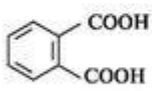
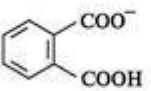
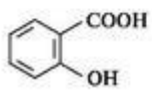
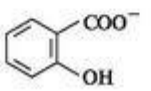
Иногда для оценки основности используют величину pK_b , связанную с pK_a и pK_{H_2O} соотношением: $pK_a + pK_b = pK_{H_2O} = 14$. Отсюда $pK_b = 14 - pK_a$. Например, если pK_{BH^+} катиона метиламмония равен 10,62, то величина pK_b для метиламина составляет $14 - 10,62 = 3,38$.



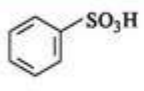
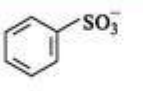
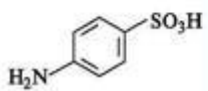
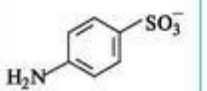
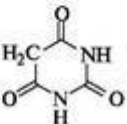
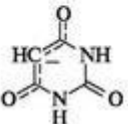
Значения pK_a в воде для различного типа кислот*

Кислота	Сопряженное основание	pK_a	Кислота	Сопряженное основание	pK_a
Органические кислоты					
ОН-кислоты			SH-кислоты		
ROH	RO ⁻	16–18	C ₂ H ₅ SH	C ₂ H ₅ S ⁻	10,5
HOCH ₂ CH ₂ OH	HOCH ₂ CH ₂ O ⁻	14,8	RSH	RS ⁻	10–11
ArOH	ArO ⁻	8–11	C ₆ H ₅ SH	C ₆ H ₅ S ⁻	6,5
RCOOH	RCOO ⁻	4,7–4,9	CH ₃ CO-SH	CH ₃ CO-S ⁻	3,4
HCOOH	HCOO ⁻	3,7	NH-кислоты		
CH ₂ =CHCOOH	CH ₂ =CHCOO ⁻	4,2	C ₆ H ₅ NH ₂	C ₆ H ₅ NH ⁻	27
HOOC-COOH	HOOC-COO ⁻	1,2	CH ₃ CO-NH ₂	CH ₃ CO-NH ⁻	15,1
HOOCCH ₂ COOH	HOOCCH ₂ COO ⁻	2,8			17,5
HOOC(CH ₂) ₂ COOH	HOOC(CH ₂) ₂ COO ⁻	4,2			

Продолжение табл.

Кислота	Сопряженное основание	pK_a	Кислота	Сопряженное основание	pK_a
$CH_3CH(OH)COOH$	$CH_3CH(OH)COO^-$	3,9			14,2
$CH_3CO-COOH$	$CH_3CO-COO^-$	2,4	RNH_3^+	RNH_2	10–11
$HOOCCH_2C(OH)(COOH)CH_2COOH^{**}$		3,1	СН-кислоты		
C_6H_5COOH	$C_6H_5COO^-$	4,2	CH_4	CH_3^-	48
$ArCOOH$	$ArCOO^-$	3,5–4,5	C_6H_6	$C_6H_5^-$	37
		3,0	$CH_2=CH_2$	$CH_2=CH^-$	36
		3,0	$CH\equiv CH$	$CH\equiv C^-$	25
			CH_3CO-CH_3	$CH_3CO-CH_2^-$	20
			Cl_3CH	Cl_3C^-	15,7

Окончание табл.

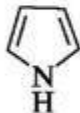
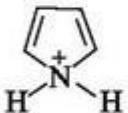
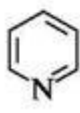
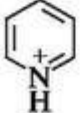
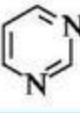
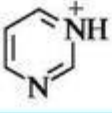
Кислота	Сопряженное основание	pK_a	Кислота	Сопряженное основание	pK_a
		0,7	$ROOCCH_2COOR$	$ROOC\bar{C}HCOOR$	12,9
		3,2			3,9
Неорганические кислоты					
Сильные кислоты ($pK_a < 0$)			Слабые кислоты ($pK_a > 0$)		
HI	I^-	-11	HF	F^-	2,1
HBr	Br^-	-9	H_3PO_4	$H_2PO_4^-$	3,4
HCl	Cl^-	-7	H_2CO_3	HCO_3^-	6,4
H_2SO_4	HSO_4^-	-3	H_2S	HS^-	7,0

* Значения выше 16 и ниже -2 являются ориентировочными.

** Лимонная кислота, приведена 1-я константа диссоциации; то же для многоосновных неорганических кислот.



Значения pK_{BH^+} в воде для некоторых оснований Брёнстеда*

Основание	Сопряженная кислота	pK_{BH^+}	Основание	Сопряженная кислота	pK_{BH^+}
NH_3	NH_4^+	9,2	H_2O	H_3O^+	-1,7
CH_3NH_2	$CH_3NH_3^+$	10,6	RCH_2OH	$RCH_2OH_2^+$	-2
$(CH_3)_2NH$	$(CH_3)_2NH_2^+$	10,7	$ArOH$	$ArOH_2^+$	-6
$(CH_3)_3N$	$(CH_3)_3NH^+$	9,8	RCH_2SH	$RCH_2SH_2^+$	-7
$C_6H_5NH_2$	$C_6H_5NH_3^+$	4,6	ROR	$R-\overset{+}{O}-R$	-5
$(C_6H_5)_2NH$	$(C_6H_5)_2NH_2^+$	0,8	RSR	$R-\overset{+}{S}-R$	-6
$\begin{matrix} H_2N \\ \diagup \\ C=NH \\ \diagdown \\ H_2N \end{matrix}$	$\begin{matrix} H_2N \\ \diagup \\ C=NH_2^+ \\ \diagdown \\ H_2N \end{matrix}$	13,5	$\begin{matrix} R \\ \diagup \\ C=O \\ \diagdown \\ R \end{matrix}$	$\begin{matrix} R \\ \diagup \\ C=\overset{+}{O}H \\ \diagdown \\ R \end{matrix}$	-7
		-3,8	$\begin{matrix} H_2N \\ \diagup \\ C=O \\ \diagdown \\ H_2N \end{matrix}$	$\begin{matrix} H_2N \\ \diagup \\ C=\overset{+}{O}H \\ \diagdown \\ H_2N \end{matrix}$	0,1
		7,0	$\begin{matrix} O \\ \diagup \\ R-C \\ \diagdown \\ OH \end{matrix}$	$\begin{matrix} \overset{+}{O}H \\ \diagup \\ R-C \\ \diagdown \\ OH \end{matrix}$	-6
		5,2	$\begin{matrix} O \\ \diagup \\ R-C \\ \diagdown \\ OR \end{matrix}$	$\begin{matrix} \overset{+}{O}H \\ \diagup \\ R-C \\ \diagdown \\ OR \end{matrix}$	-6,5
		1,2	$\begin{matrix} O \\ \diagup \\ R-C \\ \diagdown \\ NH_2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \overset{+}{O}H \\ \diagup \\ R-C \\ \diagdown \\ NH_2 \end{matrix}$	-0,5

* Значения ниже -3 являются ориентировочными.



Галогенопроизводные углеводов

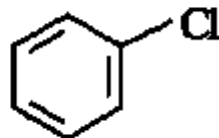
Галогенопроизводными углеводов, или галогеноуглеводородами, называют производные углеводов, в которых один или несколько атомов водорода замещены атомами галогена.

В зависимости от природы галогена различают фторо-, хлоро-, бромо- и иодопроизводные углеводов.

МОНОГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ R Hal**R F**
фториды**R Cl**
хлориды**R Br**
бромиды**R I**
йодиды

Атомы галогена, если их несколько в молекуле, могут находиться как у разных, так и у одного атома углерода. К тому же атомы галогена могут быть одинаковыми или различными. Это обуславливает разнообразие типов полигалогенопроизводных.

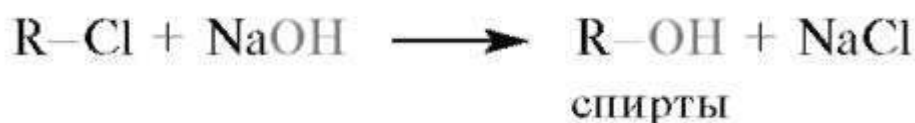
В зависимости от природы органического радикала галогенопроизводные могут принадлежать к алифатическому или ароматическому ряду.

АЛИФАТИЧЕСКИЕ**2-бромобутан****АРОМАТИЧЕСКИЕ****хлоробензол**

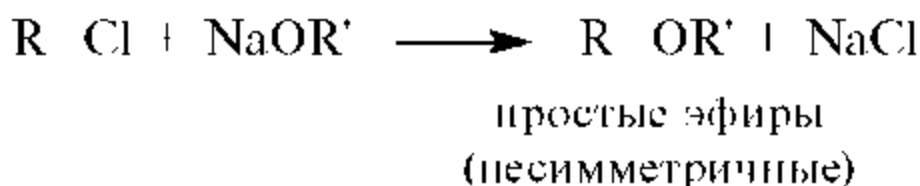
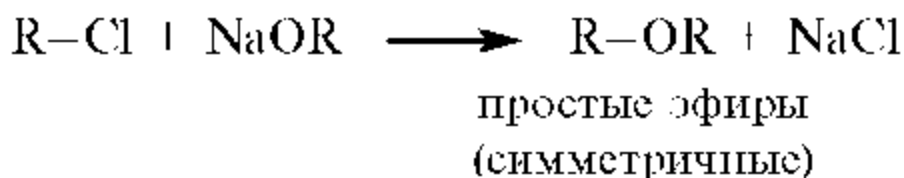
Алифатические галогенопроизводные в зависимости от строения углеводородного радикала могут быть первичными, вторичными и третичными. В отличие от углеводородов их молекулы полярны: величина дипольного момента галогенопроизводных составляет 1,25-1,45 D, что обусловлено более высокой электроотрицательностью атомов галогенов по сравнению с атомом углерода (см. 2.2.1). В силу высокой электроотрицательности атомы галогенов в галогенопроизводных прочно удерживают свои *n*-электроны и не проявляют основных свойств и склонности к образованию межмолекулярных водородных связей. В результате галогеноуглеводороды практически нерастворимы в воде.

Высокая полярность и поляризуемость связи углерод-галоген обуславливают возможность ее гетеролитического разрыва и высокую реакционную способность алкилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения (*S_N*) галогена.

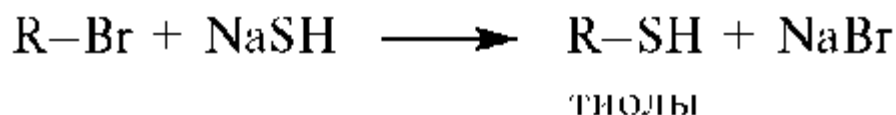
Взаимодействие алкилгалогенидов с водным раствором щелочи приводит к *спиртам*.



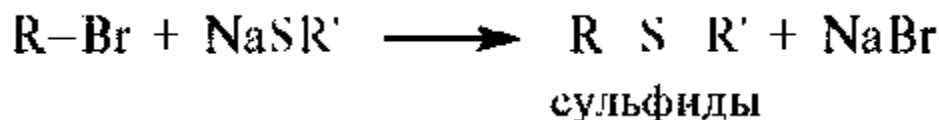
Реакция алкилгалогенидов с алкоксидами щелочных металлов приводит к *простым эфирам* симметричного и несимметричного строения.



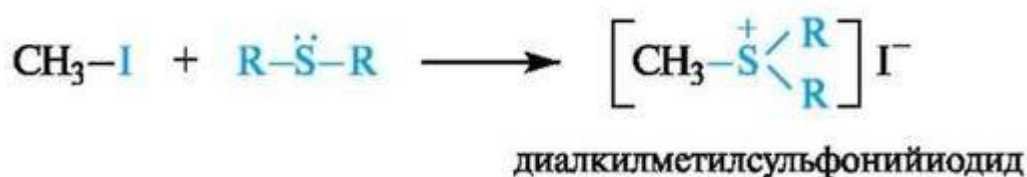
В реакции алкилгалогенидов с гидросульфидами щелочных металлов образуются *тиолы*.



Аналогичная реакция с щелочными солями тиолов приводит к *сульфидам*.



В реакциях алкилгалогенидов, например метилиодида, с диалкилсульфидами образуются *сульфониевые соли*.



Галогенирование углеводородов сильно влияет на физиологическую активность соединения. В частности, при введении хлора в ароматическое ядро увеличивается токсичность соединения, а введение галогена в боковую цепь рядом с ароматическим кольцом обуславливает слезотечение, например, в случае бензилгалогенидов (лакриматоров).

Этилхлорид (хлороэтан) $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ - газ, легко сжижающийся при температуре 12 °С; применяется как местноанестезирующее средство. Действие обусловлено быстрым испарением этилхлорида, вызывающим сильное охлаждение.

Хлороформ (трихлорометан) CHCl_3 - местноанестезирующее средство; его преимущества - невоспламеняемость и быстрое действие. Относительно токсичен.

Фторотан (галотан) CF_3CHBrCl и **трихлорэтилен** $\text{CCl}_2=\text{CHCl}$ - средства для ингаляционной общей анестезии.

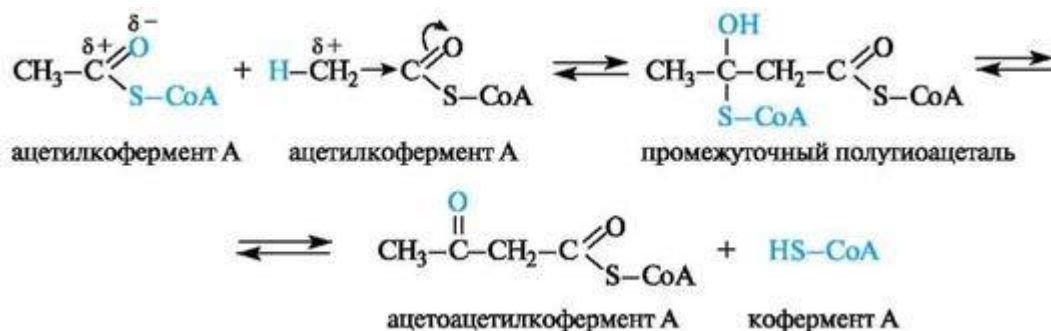
Тетрафторэтилен $\text{CF}_2=\text{CF}_2$ при полимеризации образует достаточно инертный полимер - **тефлон** (фторопласт), широко применяемый, в частности, для изделий медицинской техники.



Реакции конденсации с участием ацетилкофермента А

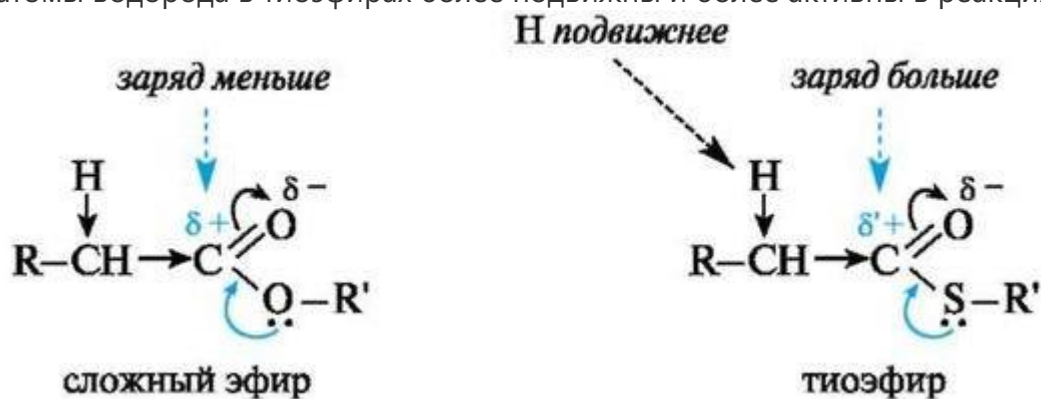
Реакции конденсации, в основе которых лежит способность одного карбонильного соединения присоединяться к карбонильной группе этого же или другого карбонильного соединения, свойственны не только альдегидам и кетонам (см. 5.4), но и производным карбоновых кислот, в частности сложным эфирам и тиоэфирам. Большое биологическое значение имеют реакции по типу альдольного присоединения *in vivo* с участием производных кофермента А (см. 6.2.4).

В случае ацетилкофермента А из двух его молекул образуются ацетоацетилкофермент А и кофермент А.



Приведенная схема реакции включает первоначальное образование нестойкого полутиацетала, который далее претерпевает распад до карбонильного соединения и тиола, так как присоединение тиолов к группе C=O, как и аналогичная реакция спиртов с альдегидами и кетонами (см. 5.3), обратимо. Весь процесс в целом можно рассматривать как нуклеофильное замещение у карбонильного атома углерода по тетраэдрическому механизму.

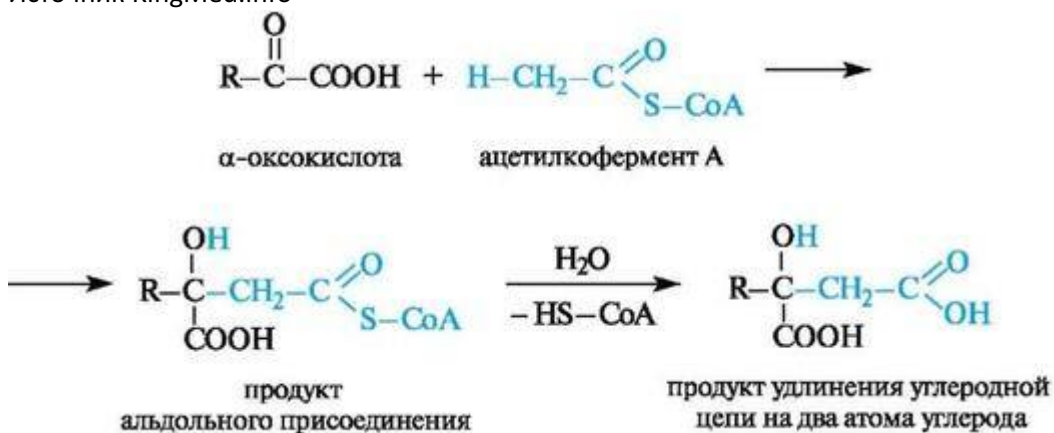
Ацильные производные кофермента А не случайно выбраны природой в качестве реагентов в реакциях по типу альдольного присоединения в организме, а также переносчиков ацильных групп. Уже отмечалось, что в тиоэфирах по сравнению с обычными сложными эфирами вследствие большего эффективного положительного заряда на карбонильном атоме углерода нуклеофильное замещение у карбонильного атома осуществляется легче. По той же причине α-атомы водорода в тиоэфирах более подвижны и более активны в реакциях конденсации.



Это обусловлено меньшим (по сравнению с группой OR') +M-эффектом группы SR'.

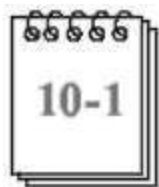
Взаимодействие между вакантной 2p-АО углерода и 3p-АО серы менее эффективно, чем соответствующее взаимодействие с 2p-электронами атома кислорода, находящимися на том же электронном уровне и поэтому более близкими по энергии. В результате частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода в тиоэфирах выше, чем в сложных эфирах ($\delta'+ > \delta+$), и соответственно из-за большего -I-эффекта группы -COSR' по сравнению с -I-эффектом группы -COOR' α-атомы водорода в тиоэфирах более подвижны.

Другая важная реакция с участием ацетилкофермента А - взаимодействие с α-оксокислотами, приводящее к образованию β-гидроксикислот. В этом случае реакция аналогична смешанному варианту альдольной конденсации (см. 5.4).



Последующий гидролиз тиоэфирной функции обеспечивает необратимость процесса в целом. Так происходит образование лимонной кислоты в цикле трикарбоновых кислот (см. 9.2.3).

Таким образом, важной функцией тиоэфиров в организме является их использование для создания новых углерод-углеродных связей.

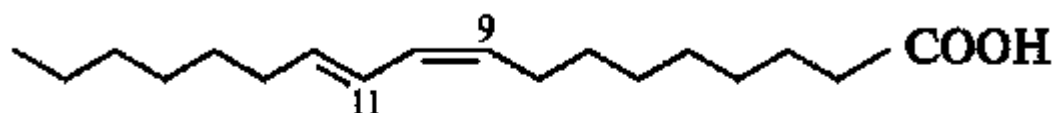


транс-Изомеры высших жирных кислот

В последнее время большое внимание уделяется обнаруженным в природных пищевых продуктах *транс*-изомерам высших жирных кислот, имеющим в своем составе хотя бы одну двойную связь с *транс*-конфигурацией (*транс*-ВЖК). Обычное содержание *транс*-ВЖК составляет в сливочном масле 4-11%, в молоке (в пересчете на жир) 2-9%, в мясе жвачных животных 4-11%. В натуральных (не-дезодорированных) растительных маслах (оливковом, подсолнечном и др.) *транс*-изомеры ВЖК практически отсутствуют.

Интерес к *транс*-ВЖК возник в связи с обнаружением взаимосвязи между их употреблением и возрастанием риска сердечно-сосудистых заболеваний. *транс*-ВЖК могут выступать в роли конкурентных ингибиторов *назаменимых* ВЖК и, встраиваясь в фосфолипиды клеточных мембран, изменять их физические свойства, что может служить причиной различных метаболических и функциональных расстройств.

транс-ВЖК образуются в небольшом количестве в качестве промежуточных продуктов на начальных стадиях процесса *биогидрирования* ненасыщенных высших жирных кислот (линолевой, линоленовой и др.). Например, при биогидрировании линолевой кислоты сначала происходит катализируемая анаэробными бактериями ее *изомеризация* в *цис, транс*-форму с расположением двойных связей между С-9-С-10 и С-11-С-12 соответственно. При таком расположении двойных связей в углеродной цепи появляется сопряженный диеновый фрагмент. Этот изомер линолевой кислоты называют «конъюгированной линолевой кислотой». Она может также образовываться путем свободно-радикального автоокисления линолевой кислоты. На дальнейших стадиях процесса биогидрирования образуется смесь **вакценовой** и **элаидиновой** кислот. Вакценовая кислота (C_{18:1}) является основной *транс*-ВЖК, содержащейся в молочных и мясных продуктах. В ее молекуле двойная связь находится между атомами С-11 и С-12.

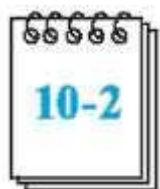


«КОНЬЮГИРОВАННАЯ ЛИНОЛЕВАЯ КИСЛОТА»



ВАКЦЕНОВАЯ КИСЛОТА

Оказалось, что осуществляемое в широком промышленном масштабе гидрирование масел растительного и морского происхождения с целью получения твердых пищевых жиров (маргаринов) сопряжено с *цис-транс*-изомеризацией ВЖК. «Легкие» маргарины (с содержанием жира менее 40%) содержат 5-10% транс-ВЖК. Однако в дешевых сортах маргаринов, сырье для получения которых значительно обогащено маслами морепродуктов, количество *транс*-ВЖК увеличено до 50%.

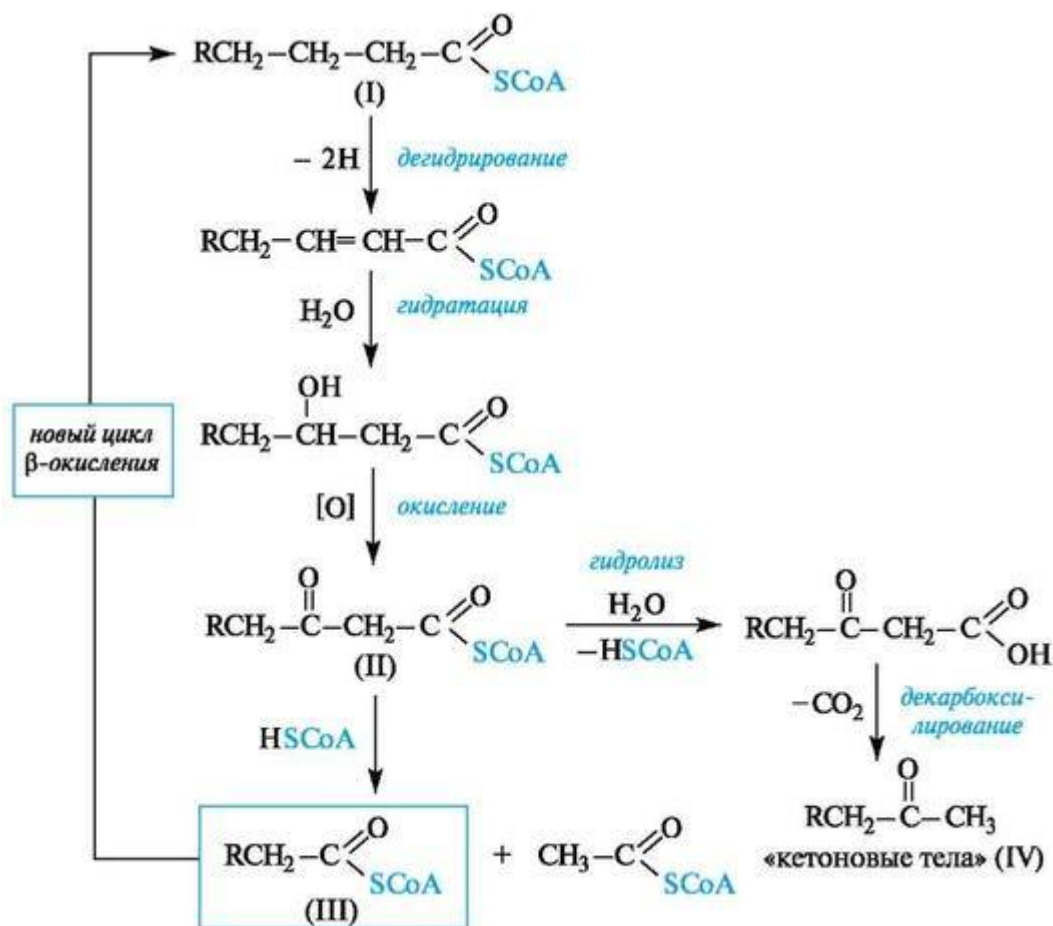


β-Окисление насыщенных высших жирных кислот

Основным топливом для организма служат углеводы. Ферментативное окисление жирных кислот также является существенным источником энергии. Некоторые детали процесса окисления насыщенных кислот, каждая отдельная стадия которого катализируется соответствующим ферментом, представлены на схеме (см. ниже). Начальная стадия процесса, в котором кислота участвует в активированной форме (I), т. е. в виде производного кофермента А, представляет собой α,β-дегидрирование. Последующие стадии - гидратации и затем окисления - приводят к β-кетотиоэфир (II), поэтому весь процесс в целом рассматривается как β-окисление.

Далее происходит альдольное расщепление (см. 5.4) β-кетотио-эфира (II) под действием кофермента А с образованием ацетил-кофермента А и тиоэфира насыщенной кислоты (III), содержащей на два атома углерода меньше по сравнению с исходной, который подвергается новому циклу β-окисления.

Схема. β-Окисление насыщенных жирных кислот в виде производных кофермента А



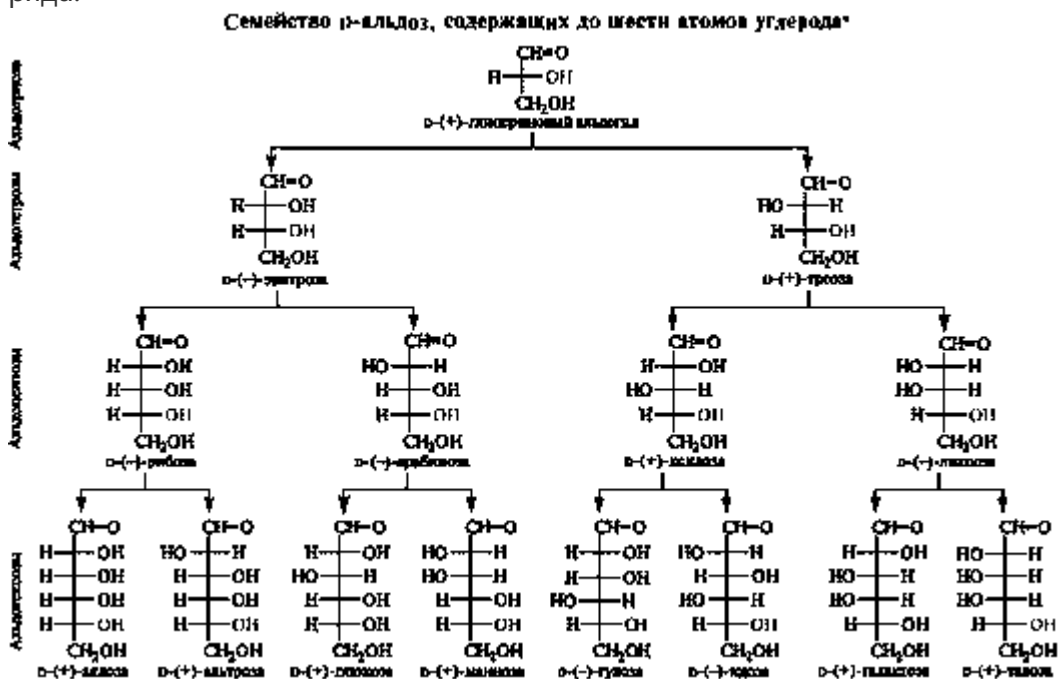
На конечной стадии процесса в случае ацетоацетилкофермента А (II, R = H) при недостаточной активности фермента, ответственного за его альдольное расщепление (см. 5.4), происходит гидролиз аце-тоацетилкофермента А с образованием так называемых «кетонных тел» (см. 9.2.4) - ацетоуксусного эфира и продукта его декарбокси-лирования - ацетона (IV, R = H), что может привести к метаболическому ацидозу.



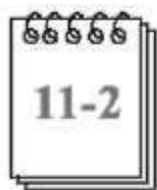
Семейство D-альдоз

Семейство альдоз формально можно произвести от родоначально-го соединения - *глицеринового альдегида* - путем последовательного наращивания цепи на один атом углерода со стороны альдегидной группы. Так, введение звена CHOH в молекулу D-глицеринового альдегида порождает две D-тетрозы, имеющие тривиальные названия **эритроза** и **треоза** (схема). Отсюда, кстати, произошли названия конфигураций *эритро-* и *трео-*, означающих соответственно одинаковую и противоположную конфигурации двух хиральных центров. Аналогично из каждой тетрозой можно образовать по две пентозы (всего четыре D-альдопентозы), а из каждой пентозы - по две гексозы (всего восемь D-альдогексоз).

Все сказанное выше относится и к альдозам L-ряда, структуры которых не приводятся, но их легко представить, так как они являются зеркальными отражениями (энантиомерами) альдоз D-ряда.



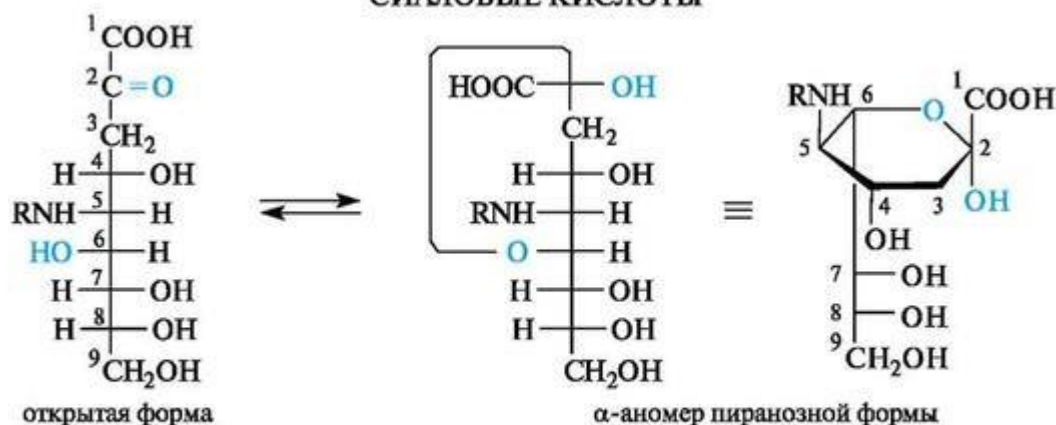
* Строго говоря, знаки оптического вращения относятся не к открытым формам, а к равновесной смеси циклических форм (начиная от тетроз).



Сиаловые кислоты

Девятиуглеродные моносахариды (кетозы), называемые сиаловыми кислотами, являются уникальными поли- и гетерофункциональными соединениями. Их можно отнести и к альдоновым кислотам, и к дезокси- и аминасахарам. Наиболее значимые из них - **нейраминовая кислота** и ее производные: *N*-ацетил- и *N*-гликолилнейраминовые кислоты, в которых аминогруппа ацилирована соответственно уксусной и гликолевой (гидроксиуксусной) кислотами.

СИАЛОВЫЕ КИСЛОТЫ



нейраминовая кислота ($R = H$)

N-ацетилнейраминовая кислота ($R = CH_3CO-$)

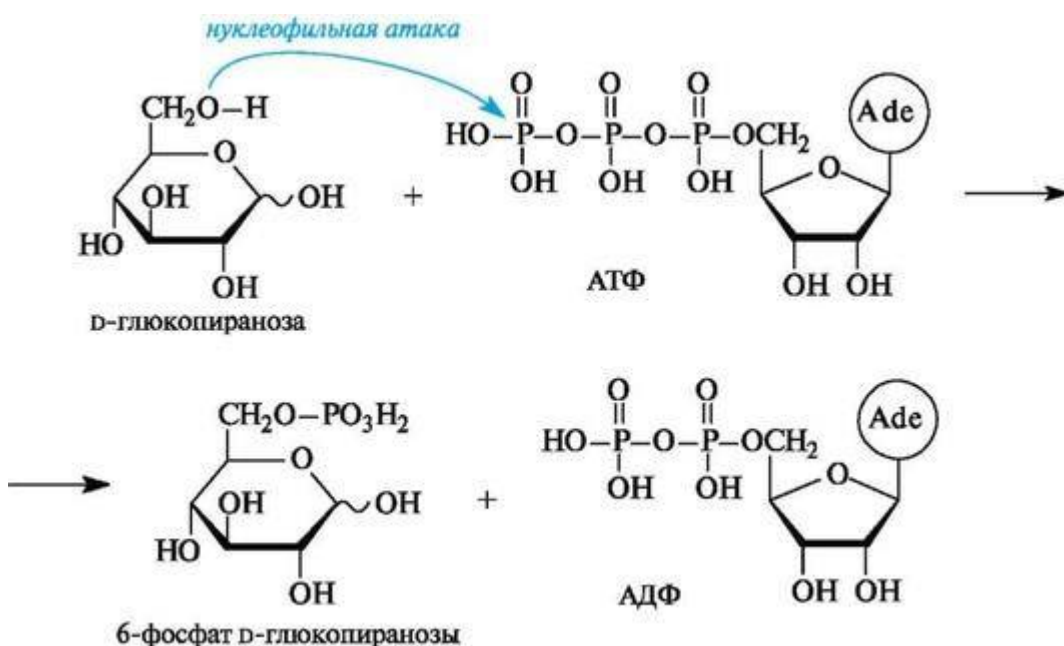
N-гликолилнейраминовая кислота ($R = HOCH_2CO-$)

Сиаловые кислоты распространены в природе как в свободном, так и в связанном виде. Они входят в состав групповых веществ крови, олигосахаридов молока, а также ганглиозидов мозга, участвующих в проведении нервных импульсов.

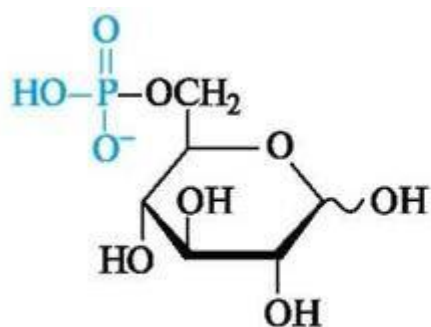


Участие фосфатов моносахаридов в биохимических процессах

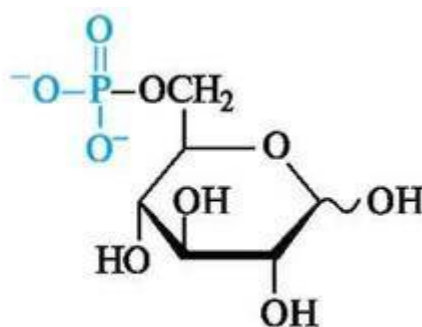
Один из важных метаболических процессов - *гликолиз* - начинается с реакции фосфорилирования глюкозы с помощью АТФ в присутствии фермента глюкокиназы, обеспечивающего избирательное взаимодействие с участием только первичноспиртовой группы. При этом происходит нуклеофильное замещение у атома фосфора с образованием хорошо уходящей группы в виде молекулы АДФ.



В приведенной выше полностью протонированной форме 6-фосфат D-глюкозы может существовать в средах с pH ниже 6,0 (его pK_{a1} 0,94, pK_{a2} 6,11). В организме, где в живых клетках pH поддерживается равным 7,0, 6-фосфат D-глюкопиранозы находится преимущественно в форме дианиона.

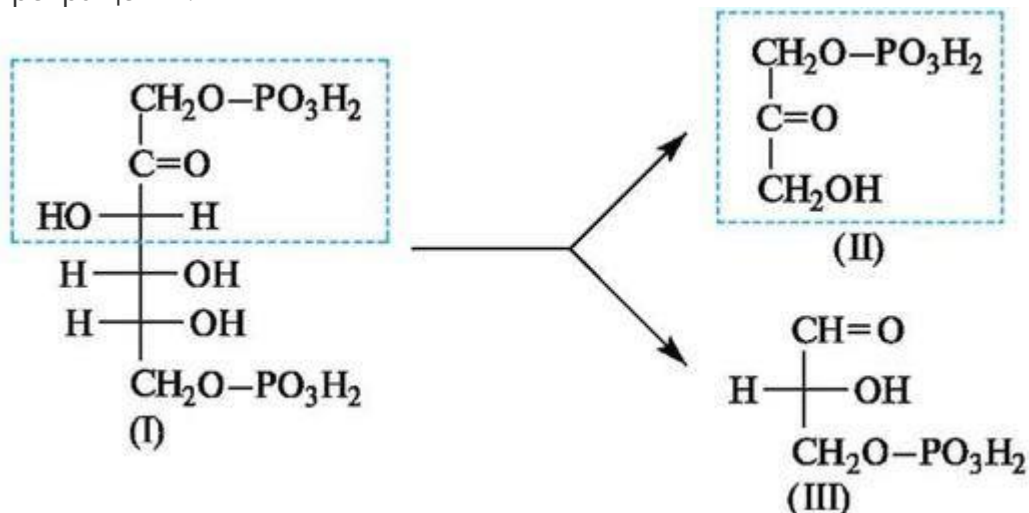


моноанион (10% при pH 7,0)

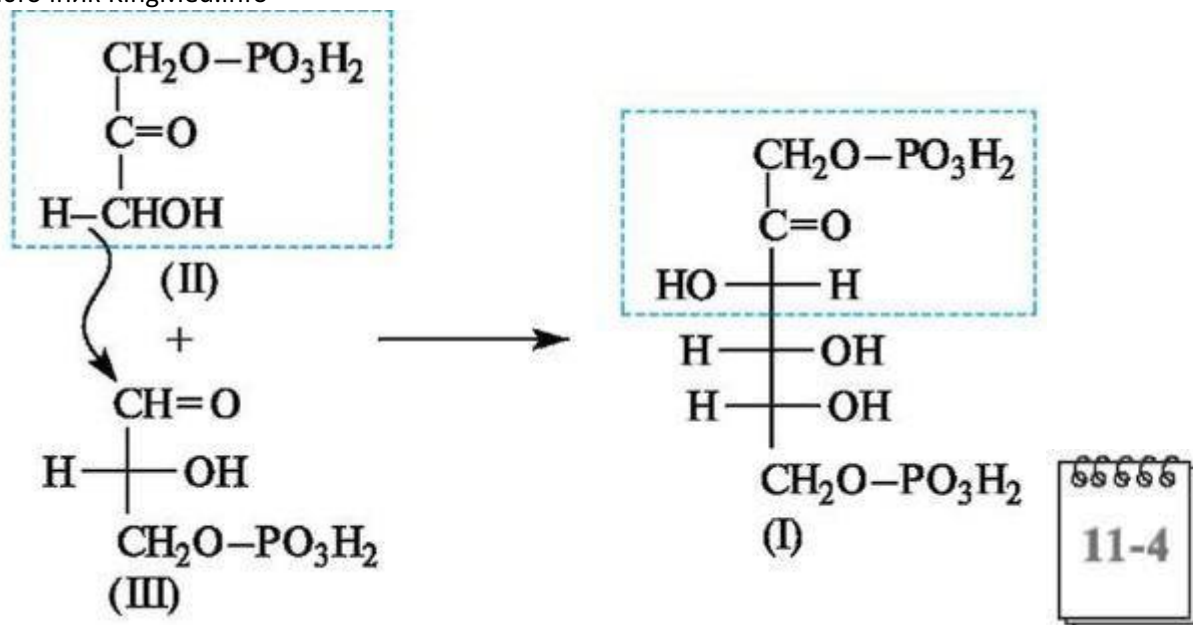


дианион (90% при pH 7,0)

В животных организмах 1,6-дифосфат D-фруктозы (I) подвергается альдольному расщеплению, т. е. реакции, обратной альдольной конденсации. В результате образуются фосфаты двух триоз - дигид-роксияcetона (II) и D-глицеринового альдегида (III), которые вовлекаются в дальнейшие превращения.



Интересно, что в растениях дифосфат фруктозы (I) образуется на одной из стадий фотосинтеза в результате реакции альдольной конденсации фосфата дигидроксиаcetона (II) и фосфата глицеринового альдегида (III).

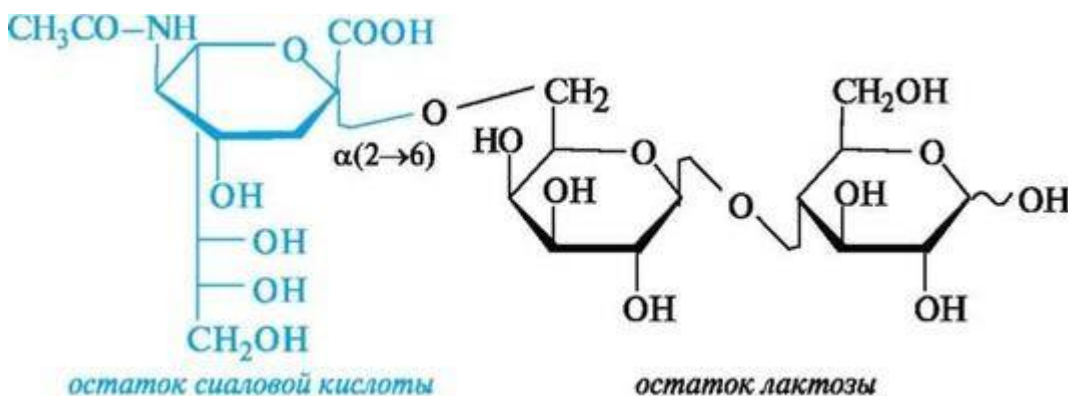


Медико-биологическое значение лактозы

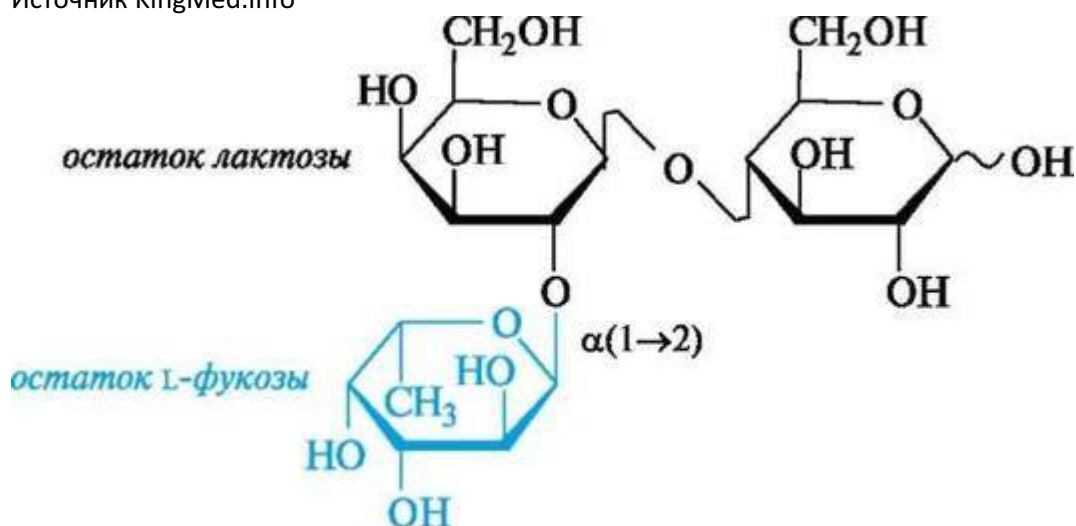
Лактоза применяется в фармацевтической практике при изготовлении порошков и таблеток, так как она менее гигроскопична, чем сахар, а также как питательное средство для грудных детей. Лактоза имеет в 4-5 раз менее сладкий вкус, чем сахароза.

Содержание лактозы в женском молоке достигает 8%. Из женского молока выделено более 10 олигосахаридов, структурным фрагментом которых служит лактоза. Эти олигосахариды делят на две группы.

К первой принадлежат три-, тетра- и пентасахариды, соединенные с остатком сиаловой кислоты. Как показано ниже на простейшем примере, остаток сиаловой кислоты присоединен к лактозе в положении 6 галактозного остатка.



Ко второй группе относят олигосахариды, содержащие остаток L-фукозы (6-дезоксид-L-галактозы), присоединенный к лактозе. Простейшим примером служит трисахарид, в котором остаток L-фукозы образует гликозидную связь с гидроксильной группой в положении 2 галактозного остатка лактозы.



Эти олигосахариды имеют большое значение для формирования кишечной флоры новорожденных. Некоторые из них подавляют рост кишечных болезнетворных бактерий, с их действием связывают целебные свойства грудного молока. Сиалосодержащие олигосахариды активны против возбудителей столбняка и холеры.

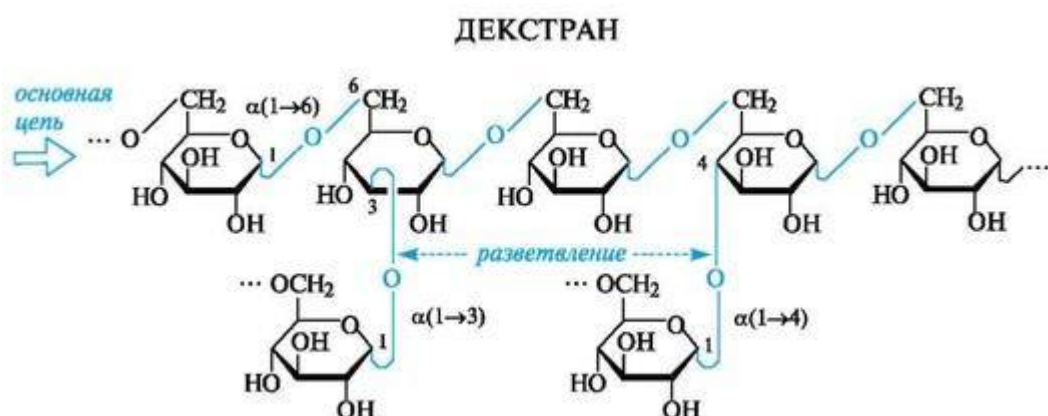


Полисахариды: декстраны, хитин, пектиновые вещества, альгиновые кислоты

Декстраны

Эти полисахариды имеют бактериальное происхождение. В промышленности их получают микробиологическим путем при действии микроорганизмов *Leuconostoc mesenteroides* на растворы сахарозы.

Декстраны - разветвленные полисахариды, построенные из остатков α -D-глюкопиранозы. Основным типом связи являются $\alpha(1 \rightarrow 6)$ -, а в местах разветвления - $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -, $\alpha(1 \rightarrow 3)$ - и реже $\alpha(1 \rightarrow 2)$ -гликозидные связи.



Декстраны используются как заменители плазмы крови, но большая молекулярная масса природных декстранов (несколько миллионов) делает их непригодными для приготовления инъекционных растворов вследствие плохой растворимости. В связи с этим молекулярную массу снижают до 50-100 тыс. с помощью кислотного гидролиза или ультразвука и получают

Источник KingMed.info

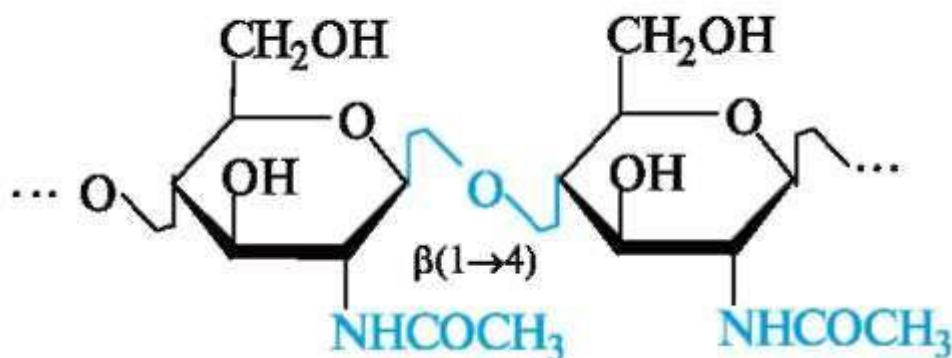
«клинические декстраны», например препарат **полиглюкин**. Декстраны обладают антигенными свойствами. Декстраны, синтезируемые обитающими на поверхности зубов бактериями, являются компонентами налета на зубах.

Хитин

Подобно целлюлозе в растениях, хитин выполняет опорные и механические функции в животных организмах (роговые оболочки насекомых, ракообразных и т. п.). Его пространственная упаковка имеет много общего с целлюлозой.

Хитин - линейный полисахарид, в котором остатки *N*-ацетил-D-глюкозамина связаны $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями.

ХИТИН



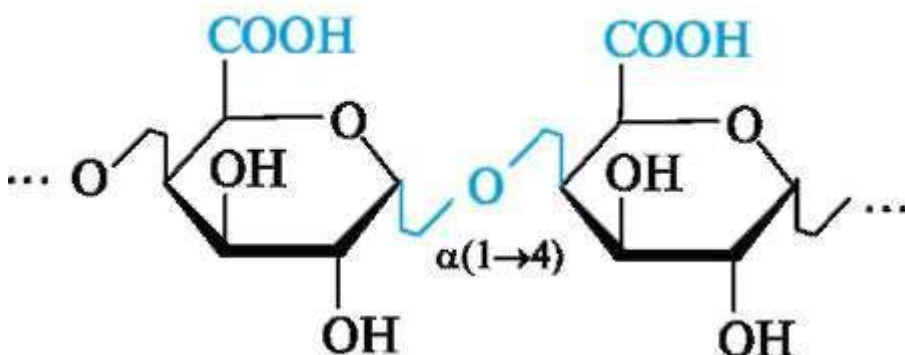
Пектиновые вещества

Пектиновые вещества содержатся в плодах и овощах, образуют гель в присутствии органических кислот, что используется в пищевой промышленности (желе, мармелад).

В основе пектиновых веществ лежит *пектовая* кислота, являющаяся полигалактуроновой кислотой.

Пектовая кислота - полисахарид, в котором остатки *D*-галактуро-новой кислоты связаны $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями

ПЕКТОВАЯ КИСЛОТА

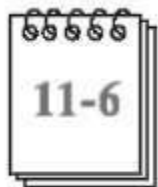


Некоторые пектиновые вещества оказывают противоязвенное действие и являются основой ряда препаратов. Примером может служить **плантаглюцид** из подорожника.

Альгиновые кислоты

Альгиновыми кислотами называют неразветвленные полисахариды, в которых остатки **D**-маннуруновой кислоты и ее эпимера по С-5 - L-гулуруновой кислоты - связаны (1→4)-связями. Альгиновые кислоты как гелеобразователи используются в пищевой промышленности. Источником альгиновых кислот служат бурые водоросли.

Из морских водорослей выделяют многие полисахариды. Например, широко применяемый в биохимических исследованиях **агар** представляет собой гетерополисахарид, содержащий большое число сульфатных групп. Агар состоит из смеси агарозы и агаропектина. В полисахаридной цепи агарозы чередуются остатки D-галактозы и L-галактозы.



Гликоконъюгаты: протеогликаны и гликопротеины

Многие структурные компоненты клеток представляют собой гликоконъюгаты - биополимеры, включающие углеводы, белки и липиды, причем существенное значение имеет доля того или иного компонента. Гликоконъюгаты с преобладанием полисахаридной части относятся к пептидогликанам и протеогликанам, полипептидной части - к гликопротеинам, липидной - к гликолипидам.

Протеогликаны

К протеогликанам относят группу углеводов-белковых биополимеров, в которых преобладает углеводный компонент. Свойства протеогликанов определяются главным образом полисахаридными составляющими. Типичными представителями этой группы смешанных биополимеров являются протеогликаны соединительной ткани. Полисахаридная и полипептидная цепи соединены глико-зидной связью. Полипептидная цепь выступает в роли агликона, поставляющего гидроксильную группу бокового радикала серина для образования гликозидной связи.

Связующим «мостиком» между хондроитинсульфатной цепью и полипептидом служит тетрасахаридный фрагмент. Он состоит последовательно из остатка D-глюкуроновой кислоты (1), двух остатков D-галактопиранозы (2 и 3) и остатка D-ксилопиранозы (4). Остаток D-ксилозы участвует в образовании гликозидной связи с остатком серина, входящего в состав полипептидной цепи. Поскольку остатки серина повторяются многократно, в целом к полипептидной цепи присоединяется много хондроитинсульфатных цепей.



Гиалурионовая кислота и хондроитинсульфатные протеогликановые субъединицы участвуют в образовании более высокоорганизованных протеогликановых комплексов (агрегатов). С помощью электронографии установлена структура агрегатов хрящевой ткани. По внешнему виду она напоминает ерш для мытья бутылок, отсюда происходит ее название «щеточная структура». Центральную вытянутую часть агрегата (как бы проволочную основу ерша) составляет макромолекула гиалурионовой кислоты. Равномерно вдоль всей цепи гиалурионовой кислоты с

Источник KingMed.info

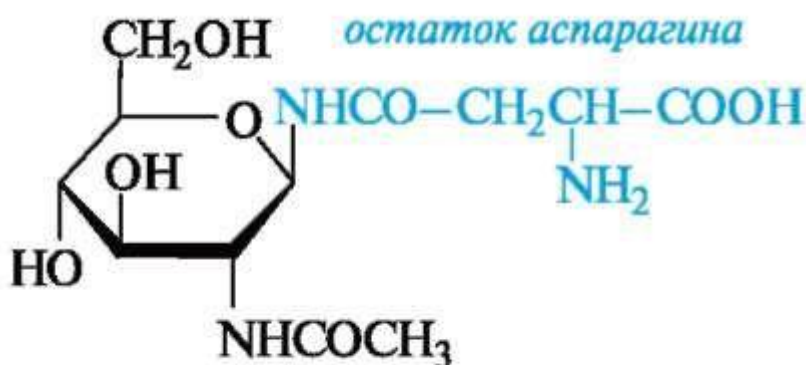
интервалом, равным 10 моносахаридным звеньям, т. е. через каждые 30-50 нм, перпендикулярно основной оси располагаются хондроитинсульфатные протеогликановые субъединицы (щетина ерша).

В целом комплексы протеогликановой природы представляют собой поливалентные анионы, способные связывать катионы калия, натрия, кальция и таким образом участвовать в солевом обмене. Важную роль играют протеоглики, содержащие гепарин.

Гликопротеины

В гликопротеинах с белковыми цепями ковалентно связаны олигосахаридные цепи (от одной до нескольких сотен на одну белковую цепь). Среди гликопротеинов известны ферменты, гормоны, компоненты плазмы крови, защитные белки (иммуноглобулины), муцины (слюна, секреты кишечника, бронхов).

В большинстве случаев олигосахаридная и белковая цепи связаны *N*-гликозидными связями, образуемыми концевыми остатками *N*-ацетилглюкозамина (со стороны олигосахарида) и амидной группой аспарагина (в составе белковой цепи).



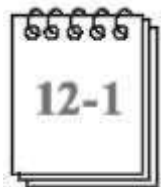
остаток *N*-ацетил-*D*-глюкозамина

К гликопротеинам принадлежат вещества, определяющие групповую специфичность крови. 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 гидроксильных групп остатков серина или треонина.

Последовательности из трех-пяти моносахаридных звеньев на невосстанавливающих концах олигосахаридных цепей, называемые *детерминантами*, определяют групповую специфичность крови. Например, детерминантные олигосахариды групп крови А и В в системе АВ0(Н) различаются тем, что в детерминанте А концевой моносахарид - *N*-ацетил-*D*-галактозамин, а в детерминанте В - *D*-галактоза. В олигосахариде группы 0(Н) нет ни того, ни другого. С изменением детерминанта меняется группа крови. Так, в 1970-х годах в эксперименте *in vitro* было показано, что в результате обработки эритроцитов с детерминантом В ферментом галактозидазой отщепляется остаток галактозы и детерминант В превращается в детерминант 0(Н), т. е. из эритроцитов III группы были получены эритроциты I группы крови.

Антигенные детерминанты могут входить в состав не только гликопротеинов, но и гликолипидов. Это свидетельствует о важной роли углеводов в проявлении защитных функций организма (иммунитета).



α-Аминокислоты D-стереохимического ряда

Использование для построения белков человеческого организма только одного вида стереоизомеров α-аминокислот, а именно энантиомеров L-ряда, имеет важнейшее значение для формирования пространственной структуры белков. С этим непосредственно связана стереоспецифичность действия ферментов. Макромолекулы ферментов, построенные из α-аминокислот, т. е. хирального материала, в целом являются хиральными и поэтому вступают во взаимодействие только с теми субстратами, которые также имеют определенную конфигурацию.

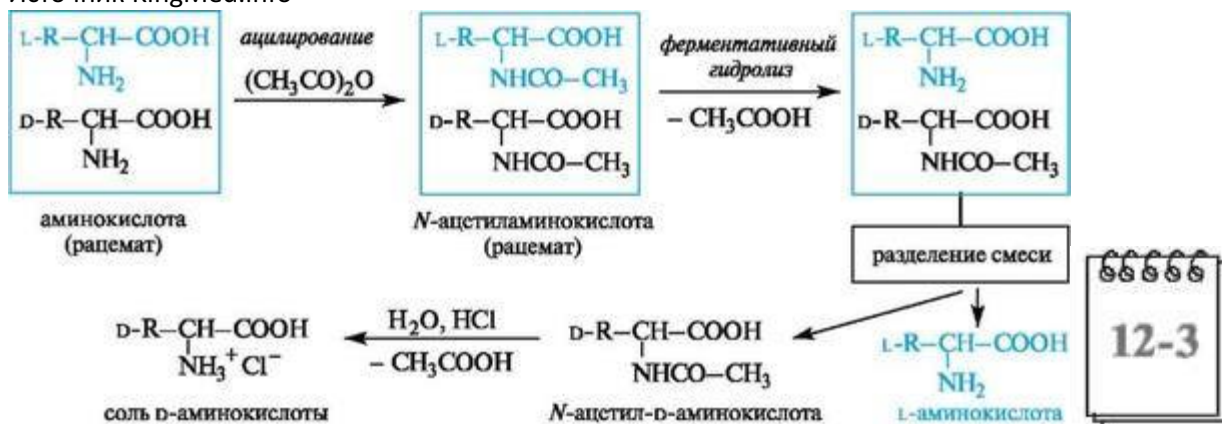
α-Аминокислоты D-ряда называют иногда «неприродными», так как они не используются для построения белков человеческого организма. В то же время D-аминокислоты встречаются в пептидах, продуцируемых микроорганизмами, например в антибиотиках (грамидин, актиномицин, полимиксин), а также в составе биополимеров клеточной стенки бактерий, например остаток D-глутаминовой кислоты - в оболочке бактерий сибирской язвы. Против этого вида бактерий бессильны расщепляющие ферменты человека и животных.

Аминокислоты, относящиеся к разным стереохимическим рядам, различаются по вкусу. Так, D-глутаминовая кислота безвкусна, а L-глутаминовая кислота имеет вкус мяса. L-Глутаминовую кислоту, получаемую путем гидролиза клейковины пшеницы, применяют в виде глутамата натрия в качестве вкусовой добавки к пищевым концентратам. Сладкий вкус имеют, как правило, аминокислоты D-ряда: валин, лейцин, треонин, метионин, аспарагиновая кислота, тирозин, триптофан, гистидин. Однако их энантиомеры либо безвкусные, либо горькие. Из изомеров L-ряда сладким вкусом обладают лишь аланин, серин и пролин. В этом отношении аминокислоты привлекают внимание как возможные заменители сладких веществ углеводной природы для больных диабетом.



Расщепление рацематов аминокислот ферментативным путем

Рацемическую аминокислоту ацетируют уксусным ангидридом и получают смесь N-ацетилированных аминокислот, которую обрабатывают ферментом, специфически гидролизующим производные только L-ряда. Свободная аминокислота способна растворяться как в кислотах, так и щелочах, а N-ацетиламинокислота - только в щелочах. После отделения L-изомера можно получить D-амино-кислоту с помощью гидролиза оставшегося ацетилированного производного.



Расчет значений изоэлектрической точки

Значение изоэлектрической точки pI в общем случае вычисляется по формуле:

$$pI = \frac{pK_{a_n} + pK_{a_{n+1}}}{2},$$

где n - максимальное число положительных зарядов в полностью протонированной аминокислоте.

У глутаминовой кислоты $n = 1$ и $pI = (2,2 + 4,3)/2 = 3,2$; у валина $n = 1$ и $pI = (2,3 + 9,6)/2 = 5,95$; у лизина $n = 2$ и $pI = (9,0 + 10,5)/2 = 9,8$.

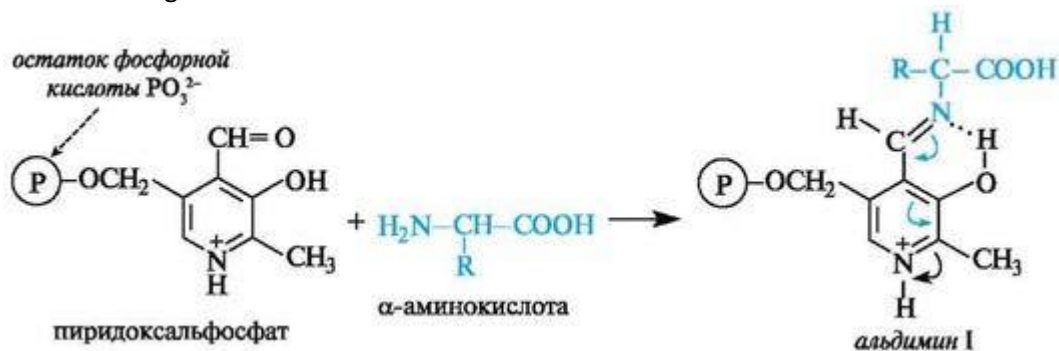
В изоэлектрической точке суммарный заряд молекулы аминокислоты равен нулю. Дипольные ионы не перемещаются в электрическом поле. При значениях pH среды ниже pI катион аминокислоты (аммониевая форма) движется к катоду; при pH выше pI карбоксилат-ион аминокислоты перемещается к аноду. На этом основано разделение аминокислот методом электрофореза.



Некоторые превращения α -аминокислот *in vivo* с участием кофермента пиридоксальфосфата

Ряд важных химических превращений аминокислот, осуществляемых в организме под действием различных ферментов, имеет общий механизм, обусловленный участием одного и того же кофермента - пиридоксальфосфата (см. 13.4.1).

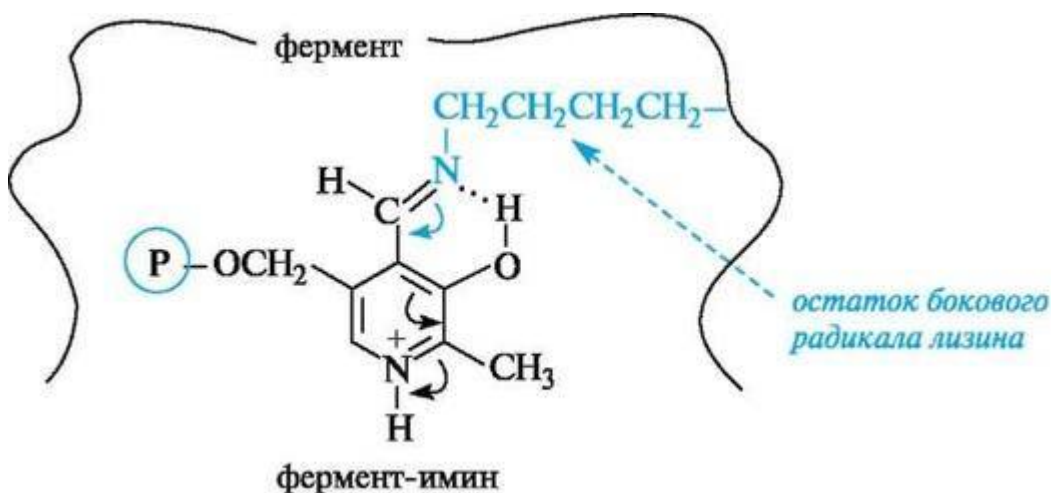
В результате взаимодействия между альдегидной группой пиридоксальфосфата и аминогруппой α -аминокислоты образуется имин, для которого в биохимической литературе принято название *альдимин I* (в условиях организма *альдимин I* протонирован по пиридиновому атому азота).



В альдимине I электронная плотность сопряженной системы смещена к протонированному пиридиновому атому азота, в результате чего происходит сильная поляризация связей α -атома углерода аминокислоты. В зависимости от того, какая из этих связей будет принимать участие в дальнейшей реакции (что определяется природой фермента) с аминокислотой, могут осуществляться процессы трансаминирования, декарбоксилирования и др. Эти существенно различающиеся по конечному результату процессы реализуются через общую стадию образования альдимина I.

В действительности аминокислота взаимодействует с комплексом ковалентно связанных между собой кофермента и фермента. Пиридоксальфосфат за счет альдегидной группы образует альдиминную связь с аминогруппой бокового радикала лизинового остатка в активном центре фермента. Кроме того, кофермент связан с ферментом и другими связями (фосфатная группа, протонированный пиридиновый атом азота и др.).

Образовавшийся комплекс, назовем его для краткости «фермент-имин», обладает довольно высокой реакционной способностью по отношению к аминокислоте, что связано с большей электрофильностью атома углерода в составе иминной группы по сравнению с альдегидной. Это объясняется более выраженной способностью атома азота иминной группы к протонированию по сравнению с атомом кислорода альдегидной группы.

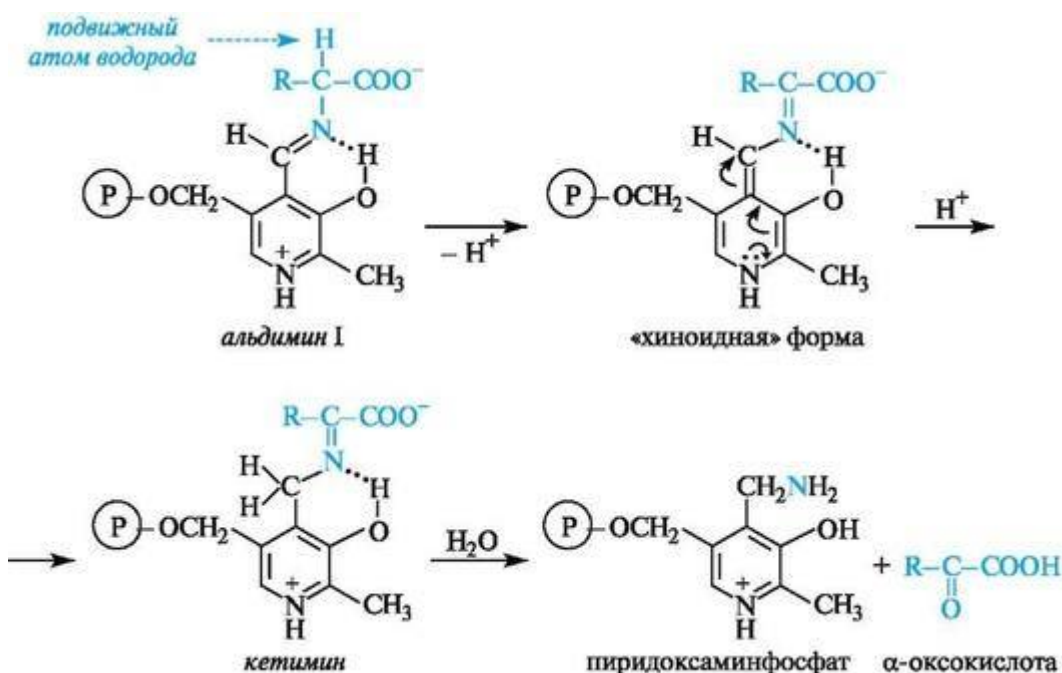


Трансаминирование

Процесс происходит с участием кофермента пиридоксальфосфата, который выполняет функцию переносчика аминогруппы от донорной аминокислоты к акцепторной оксокислоте с промежуточным переходом в форму пиридоксаминфосфата, т. е. пиридоксальфосфат ведет себя как акцептор, а пиридоксаминфосфат - как донор аминогруппы.

Процесс трансаминирования происходит путем последующего превращения альдимина I с участием полярной связи между α -атомом углерода и атомом водорода. CH -кислотный центр и

соответственно подвижный атом водорода создают условия для ряда прототропных таутомерных превращений. Альдимин I, отщепляя протон, переходит в промежуточную «хиноидную» форму, в которой путем присоединения протона по двойной связи восстанавливается ароматичность и образуется кетимин. При гидролизе кетимина получают пиридокс-аминфосфат и α-оксокислоту.

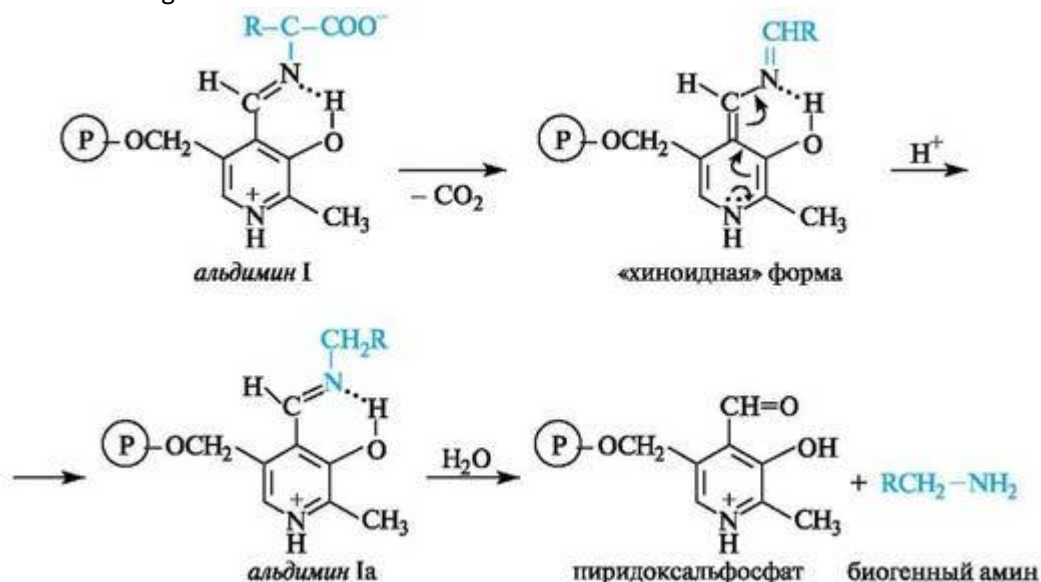


Пиридоксаминфосфат способен взаимодействовать в обратном направлении с акцепторной α-оксокислотой, в результате чего получается аминокислота и «возвращается» пиридоксальфосфат.

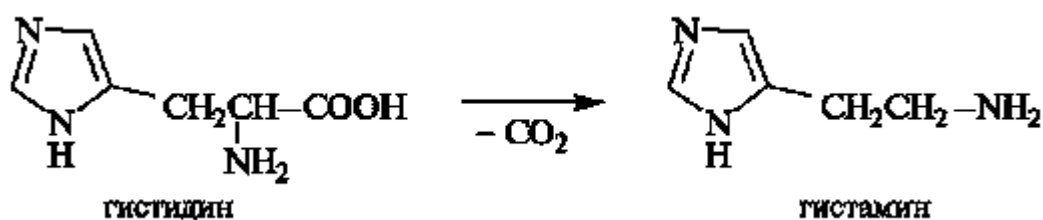
Реакция трансаминирования является связующим звеном между процессами метаболизма белков (аминокислоты) и углеводов (α-оксо-кислоты). С помощью этой реакции устраняется избыток отдельных аминокислот и таким образом регулируется содержание аминокислот в клетках.

Декарбоксилирование

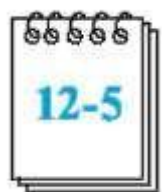
Процесс происходит с участием ферментов декарбоксилаз и кофермента пиридоксальфосфата. Эта реакция осуществляется путем разрыва в альдимине I полярной связи между α-атомом углерода и карбоксилатной группой. Промежуточная «хиноидная» форма в результате присоединения протона превращается в альдимин Ia, после гидролиза которого получают пиридоксальфосфат и амин.



Биогенные амины в организме выполняют важные биологические функции. Например, получающийся при декарбоксилировании гистидина биогенный амин **гистамин** оказывает разностороннее биологическое действие и участвует в регуляции жизненно важных функций организма.



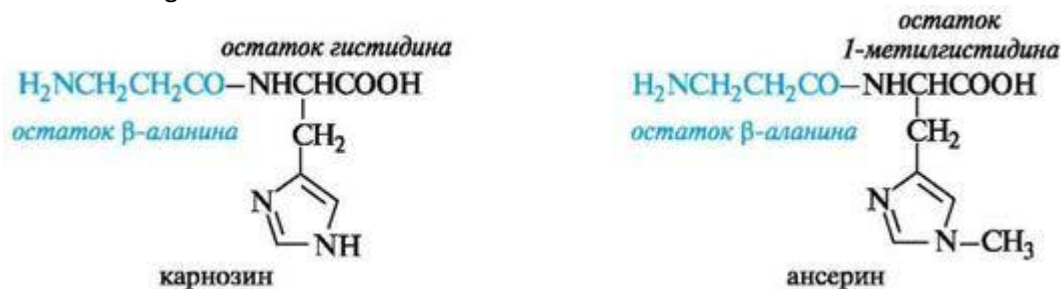
γ-Аминомасляная кислота (ГАМК), образующаяся при декарбоксилации глутаминовой кислоты, является нейромедиатором. Большое биологическое значение имеет декарбоксилация многих природных аминокислот - серина, цистеина, лизина, триптофана, аспарагиновой кислоты и др.



Некоторые биологически активные пептиды - гормоны, нейропептиды, токсины

Дипептиды

Представителями самых коротких пептидов являются содержащиеся в мышцах животных и человека **карнозин** (β-аланил-L-гистидин) и **ансерин** (β-аланил-1-метил-L-гистидин). В их состав входит остаток необычной аминокислоты - β-аланина (структурный изомер аланина).



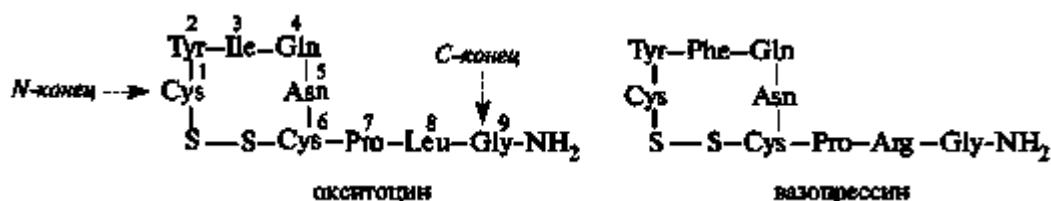
В настоящее время в промышленном масштабе выпускается дипептид **аспартам**, почти в 200 раз более сладкий, чем сахароза. Аспартам состоит из остатков **L**-аспарагиновой кислоты и метилового эфира **L**-фенилаланина.



Пептидные гормоны

Большое значение имеет группа пептидов, проявляющих гормональные свойства, т. е. регулирующих химические реакции в организме. Многие из них детально изучены, некоторые открыты совсем недавно.

В 1953 г. было установлено строение двух гормонов - **окситоцина** и **вазопрессина**, выделяемых задней долей гипофиза. Оба гормона содержат по 9 аминокислотных остатков, т. е. являются нонапептидами. Окситоцин и вазопрессин имеют близкую первичную структуру и различаются остатками только двух аминокислот: вместо изолейцина (3) и лейцина (8) в окситоцине в вазопрессине содержатся остатки фенилаланина (3) и аргинина (8). Оба пептида содержат одну дисульфидную связь, а на конце вместо свободной группы COOH - амидную CONH₂.



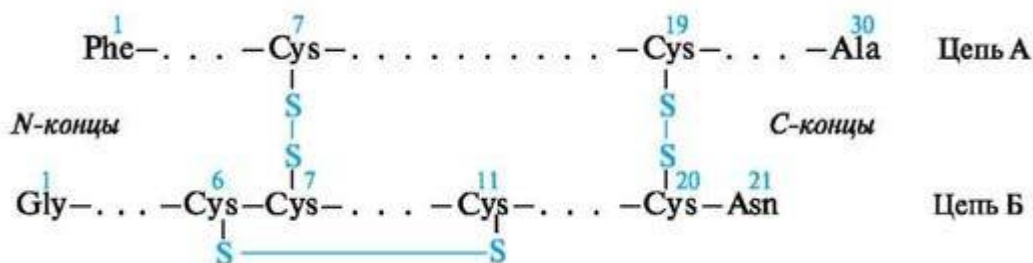
Небольшого различия в аминокислотной последовательности оказывается достаточно для обеспечения специфичности биологического действия каждого из этих гормонов. Окситоцин встречается только у женских особей. Он вызывает сокращение гладкой мускулатуры, особенно мускулатуры матки, и применяется в гинекологии и акушерстве в ветеринарии. Вазопрессин содержится и в женском, и в мужском организме. Он регулирует минеральный обмен и баланс жидкости (антидиуретический гормон). Вазопрессин относится к числу мощных стимуляторов запоминания.

Ответственный за контроль метаболизма углеводов, жиров и белков гормон **инсулин** вырабатывается поджелудочной железой. С недостатком инсулина в организме

Источник KingMed.info

связаны серьезные нарушения углеводного обмена (сахарный диабет). Молекулярная масса инсулина 5727, молекулярная формула $C_{259}H_{377}N_{65}O_{75}S_6$. Для того чтобы эту молекулярную формулу «превратить» в формулу строения, потребовались годы напряженного труда: в 1943 г. Ф. Сенгер приступил к расшифровке строения инсулина и лишь через 10 лет получил результат.

Инсулин состоит из двух пептидных цепей - А и Б. Цепь А содержит 21, а цепь Б - 30 аминокислотных остатков. Эти цепи соединены двумя дисульфидными мостиками. Кроме того, в цепи А имеется дисульфидная связь между Cys-6 и Cys-11, вызывающая образование петли.



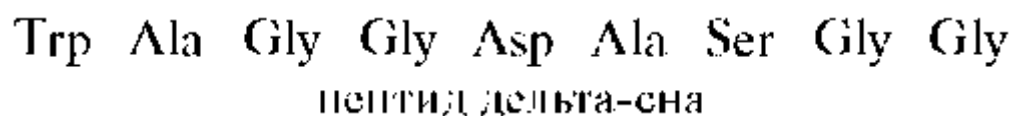
Видовая специфичность инсулинов связана с изменениями на участке 8-10 цепи А. Например, в инсулине человека на этом участке имеется последовательность аминокислотных остатков Thr-Ser-Ile, в инсулине быка - Ala-Ser-Val, барана - Ala-Gly-Val, лошади - Thr-Gly-Ile.

Нейропептиды

К ним относятся пептиды, содержащиеся в головном мозге. Первые два представителя нейропептидов, названные *энкефалинами*, были выделены из мозга животных в 1975 г. Оба являются пентапептидами и различаются только С-концевой аминокислотой, что нашло отражение в их названиях. Эти пептиды оказывают обезболивающее действие и используются как лекарственные средства.



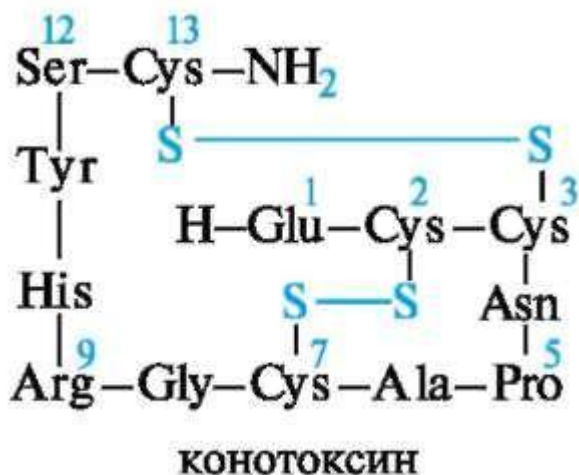
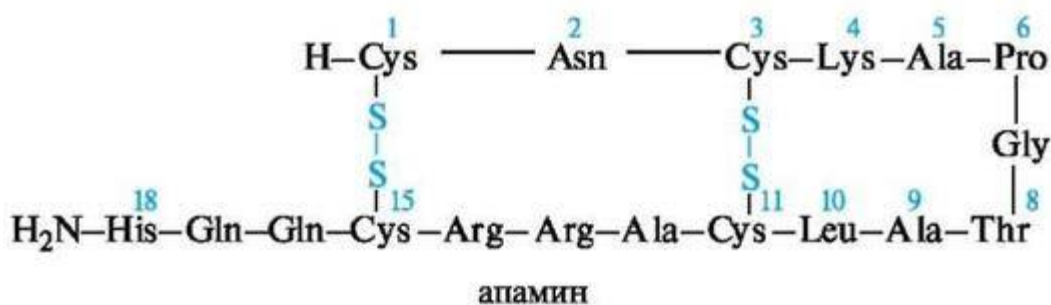
К нейропептидам относится также так называемый *пептид дельта-сна* (нонапептид), проявляющий антистрессовый эффект.



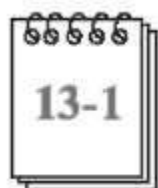
Пептидные токсины

Пептидно-белковую природу имеют многие токсичные вещества, например токсины ядовитых грибов, пчел, змей, скорпионов.

Пептид **апамин** является токсичным компонентом яда пчел и сильно воздействует на ЦНС. Апамин содержит 18 аминокислотных остатков. Это один из низкомолекулярных нейротоксинов. Наименьшую молекулярную массу имеют нейротоксины из морского моллюска - **конотоксины**, состоящие из 13-15 аминокислотных остатков. Конотоксины очень токсичны.

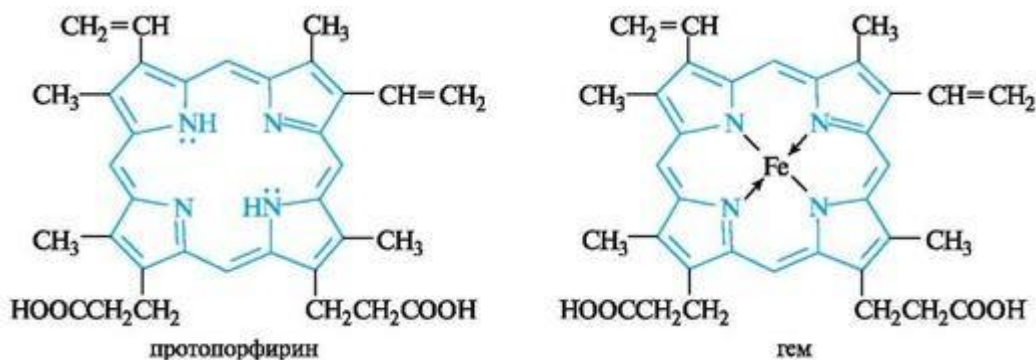


Изучение строения и физиологического действия токсинов представляет интерес не только для их обезвреживания, но и для моделирования аналоговых лекарственных средств.



Тетрапиррольные соединения - порфирины

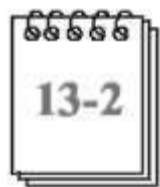
Плоский макроцикл порфина представляет собой сопряженную ароматическую систему из 26 π-электронов (11 двойных связей и две неподеленные пары электронов пиррольных атомов азота). Замещенные порфины называют *порфиринами*, один из которых - **протопорфирин** - показан ниже. О высокой термодинамической стабильности порфиринов говорит тот факт, что они устойчивы до температур около 500 °С.



Порфирины в природе находятся в виде комплексов с ионами металлов. Комплекс протопорфирина с ионом Fe²⁺ служит простетической группой гемопroteинов, к которым

относятся кислородпереносящие белки, в частности гемоглобин, цитохромы и некоторые ферменты. Производные порфиринов, содержащие ион железа(II), называют *гемами*. Примером может служить протогем (чаще называемый гемом) - простетическая группа гемоглобина. Четыре атома азота в геме образуют плоский квадрат с атомом железа в центре.

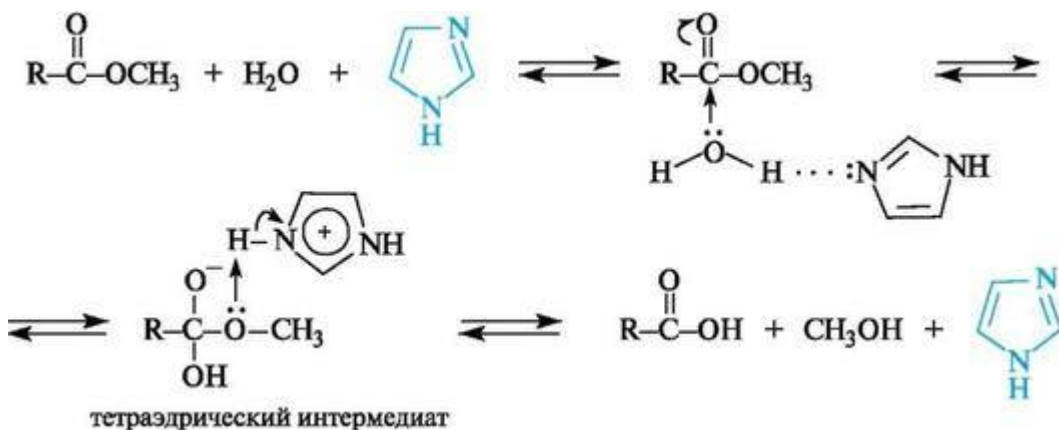
Комплексы порфиринов с ионом магния лежат в основе структуры хлорофиллов.



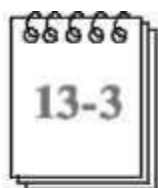
Каталитическое действие имидазольного фрагмента в реакциях ферментативного гидролиза

Особенности строения имидазольного кольца объясняют важную роль гистидина в некоторых ферментативных реакциях, в частности его способность осуществлять кислотный (за счет пиррольной группы NH) и основной (за счет пиридинового атома азота) катализ.

Являясь одновременно и донорами, и акцепторами протонов, имидазол и его производные обладают уникальной способностью катализировать реакции нуклеофильного замещения в функциональных производных карбоновых кислот. В приведенном примере гидролиза сложного эфира имидазол, образуя водородную связь с молекулой воды, повышает ее нуклеофильную активность. Кроме того, переход протона в тетраэдрическом интермедиате от имидазоль-катиона к атому кислорода спиртового остатка способствует отщеплению хорошо уходящей группы - молекулы спирта.



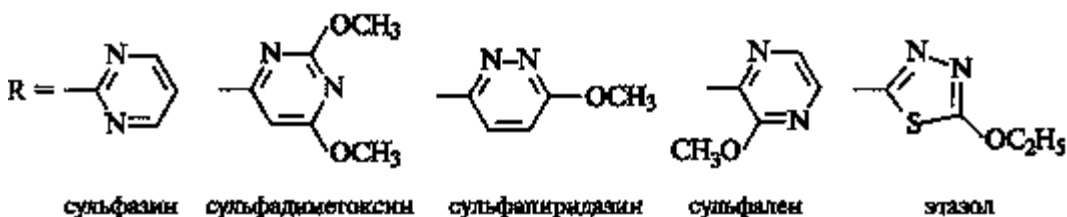
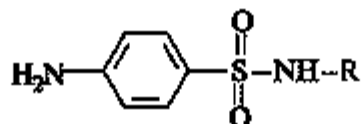
Это свойство имидазола играет важную роль в механизме действия гидролитических ферментов, расщепляющих пептидные связи в белках. В активном центре таких ферментов содержатся остатки аминокислоты гистидина.



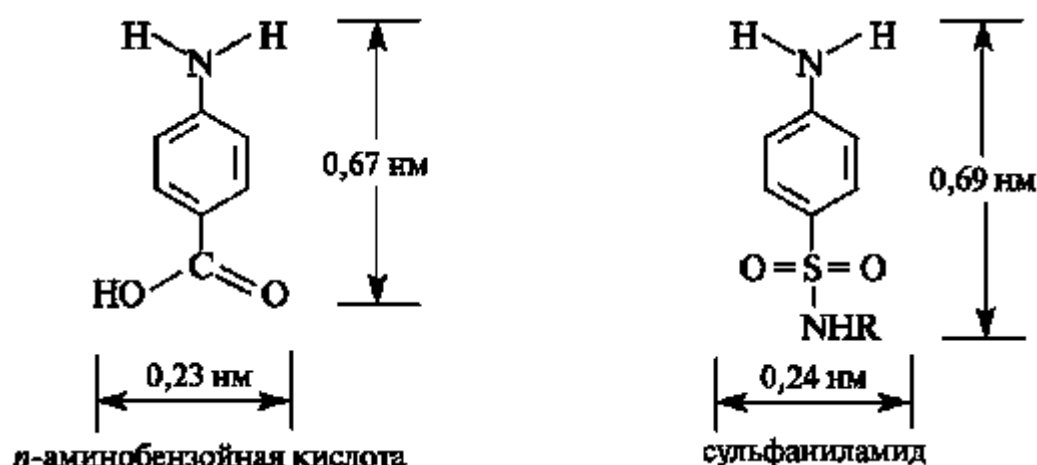
Гетероциклические производные сульфаниламидов

Более чем за 70 лет существования сульфаниламидных препаратов было синтезировано около 10 тыс. производных, различающихся главным образом заместителем R в сульфонамидной группе. Реже модификации структуры затрагивали ароматическую аминогруппу. Несколько десятков сульфаниламидов применяют в медицине, причем наибольшую активность проявляют те производные, у которых радикал R имеет гетероциклическую природу.

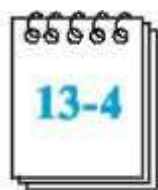
ОБЩАЯ СТРУКТУРА СУЛЬФАНИАМИДОВ



Антибактериальное действие сульфаниламидов основано на том, что они являются *антиметаболитами* по отношению к п-амино-бензойной кислоте, участвующей в биосинтезе фолиевой кислоты (см. Приложение 13-5) в микроорганизмах. Амид сульфаниловой кислоты имеет структурное сходство с п-аминобензойной кислотой.

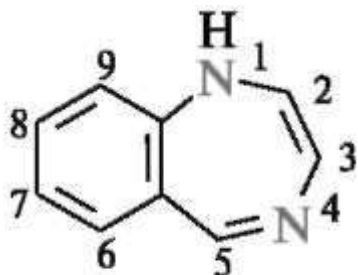


О механизме антибактериального действия сульфаниламидов. Сульфаниламиды конкурируют с п-аминобензойной кислотой на стадии образования птероевой кислоты и связываются с птеридиновым фрагментом. Сульфамидная группа препятствует дальнейшему взаимодействию с глутаминовой кислотой, и биосинтез фолиевой кислоты прекращается, что ведет к гибели бактерий. Избирательность антибактериального действия сульфаниламидов основана на том, что фолиевая кислота в человеческом организме не синтезируется. Таким образом, сульфаниламиды блокируют метаболические реакции, существенные для определенных бактерий (пневмококки, стрептококки и др.), и в то же время не влияют на организм человека.



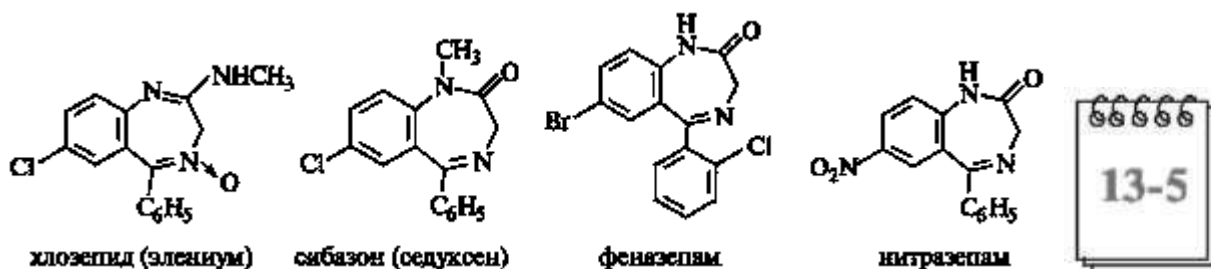
Диазепины - семичленные гетероциклы, содержащие два атома азота

Диазепинами называют семичленные гетеро-циклы с двумя атомами азота. Наиболее изучены из них конденсированные системы - *бензодиазе-пины*. Первым представителем группы диазепинов был **хлзепид** (элениум), применяемый до настоящего времени в качестве анксиолитического средства (транквилизатора).



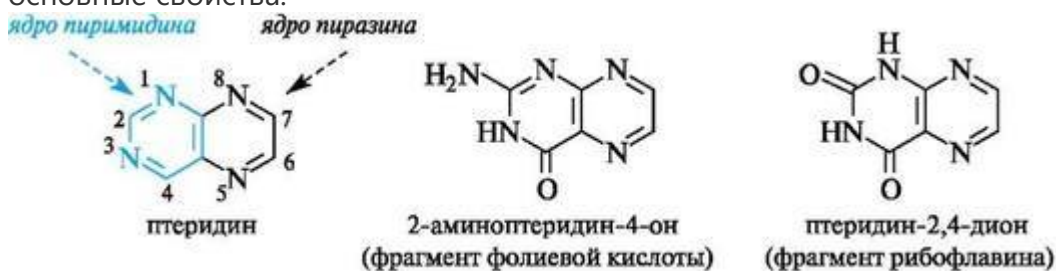
1,4-бензодиазепин

За последние 2-3 десятилетия синтезированы тысячи соединений диазепинового ряда, многие из которых нашли практическое применение. К ним относятся транквилизаторы **сибазон** (известный еще как **седуксен**), **феназепам** и снотворное средство **нитразепам**.



Производные птеридина - структурные фрагменты фолиевой кислоты и рибофлавина

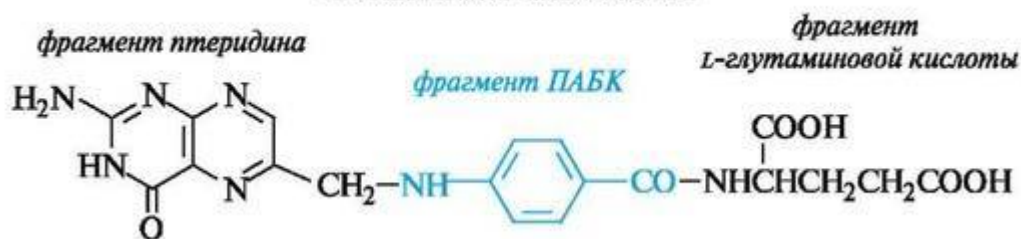
Бициклическая структура птеридина образована конденсированными ядрами пиримидина и пиразина. Эта система ароматична, устойчива к действию окислителей, проявляет слабые основные свойства.



В природе довольно широко распространены оксо- и аминоптери-дины. В частности, фрагменты оксопроизводных присутствуют в **фолиевой кислоте** и **рибофлавине** (витамин B₂, см. Приложение 14-3), являющемся фактором роста живых организмов.

Фолиевая кислота (витамин B₉) помимо птеридинового фрагмента включает остатки L-глутаминовой и п-аминобензойной кислот (ПАБК). Обе функциональные группы ПАБК участвуют в образовании связей с двумя другими компонентами.

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА



Фолиевая кислота играет важную роль в метаболизме нуклеиновых кислот и белков (см. также Приложение 13-3).

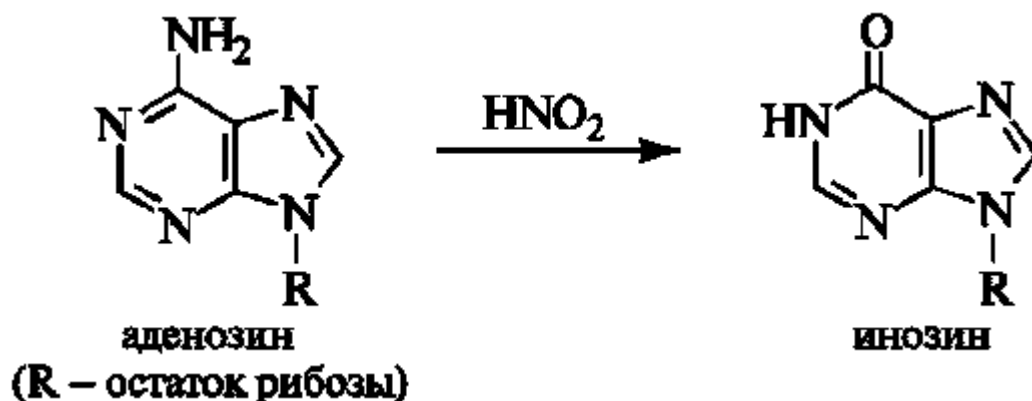


Нарушение комплементарных взаимодействий

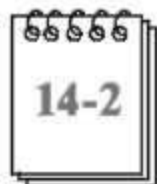
в молекуле ДНК как причина возникновения мутаций

Комплементарность цепей 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 различных факторов может подвергаться изменениям, которые называют *мутациями*.

Мутации вызывает, в частности, воздействие *химических факторов*, а также различных видов *излучения*. Например, если на аденозин подействовать азотистой кислотой, то в результате известной реакции дезаминирования аминогруппа превратится в гидроксильную (см. 4.3), вследствие чего из аденозина получается другой нуклеозид - *инозин*, содержащий гипоксантин.



Это может привести к замене в ДНК комплементарной пары оснований, так как аденин комплементарен тимину, а инозин может образовывать комплементарную пару только с цитидином.



Участие АТФ в переносе ацильных групп

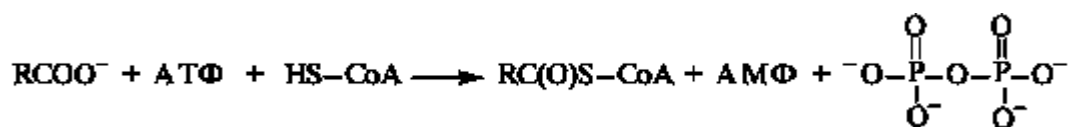
Перевод карбоновых кислот в ангидридную форму составляет химическую основу активации жирных кислот, аминокислот, желчных кислот, необходимой для их участия в последующих превращениях. При этом в состав образующихся ангидридов со стороны АТФ может входить либо остаток фосфорной кислоты (ацилфосфаты), либо остаток АМФ (замещенные ацилфосфаты - ациладенилаты).

Например, в процессе превращения глутаминовой кислоты в глутамин, играющий важную роль в обмене азота в организме, одной из промежуточных стадий является образование *ацилфосфата*. Непосредственного взаимодействия глутаминовой кислоты с аммиаком не происходит из-за слабой электрофильности атома углерода карбоксильной группы. Однако эта реакция может осуществляться в организме с участием АТФ (в присутствии фермента глутаминсин-тетазы). Глутаминовая кислота при этом образует ангидрид с остатком фосфорной кислоты и таким образом становится более активной на последующей стадии ацилирования аммиака.

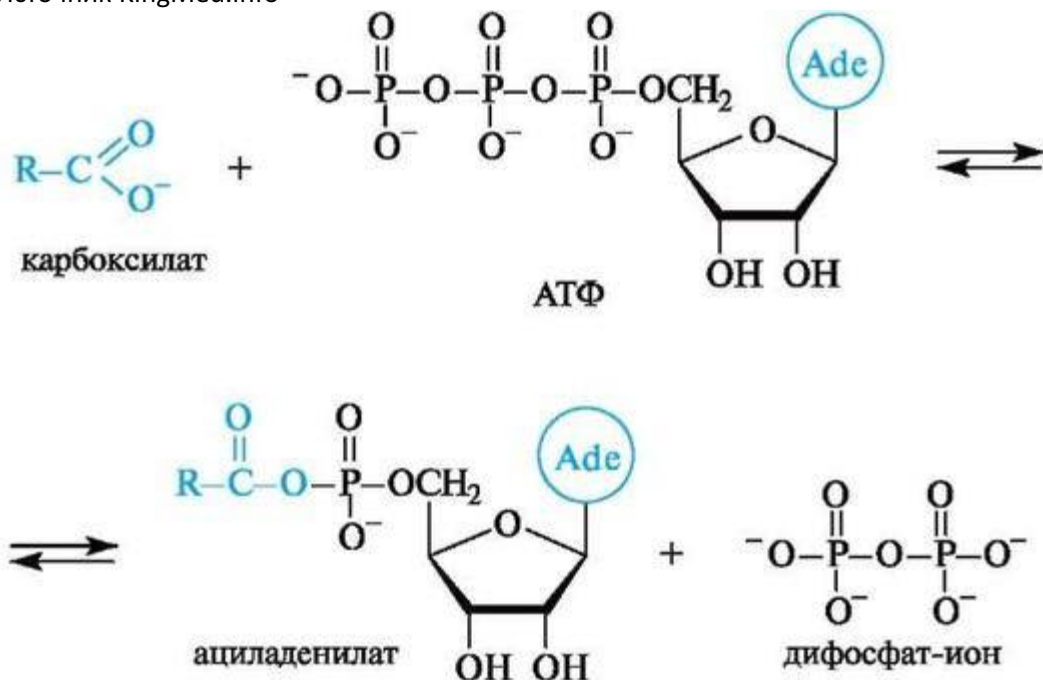


В организме активация карбоксилсодержащих соединений осуществляется также в результате образования *ациладенилатов* - смешанных ангидридов карбоновых кислот и АТФ.

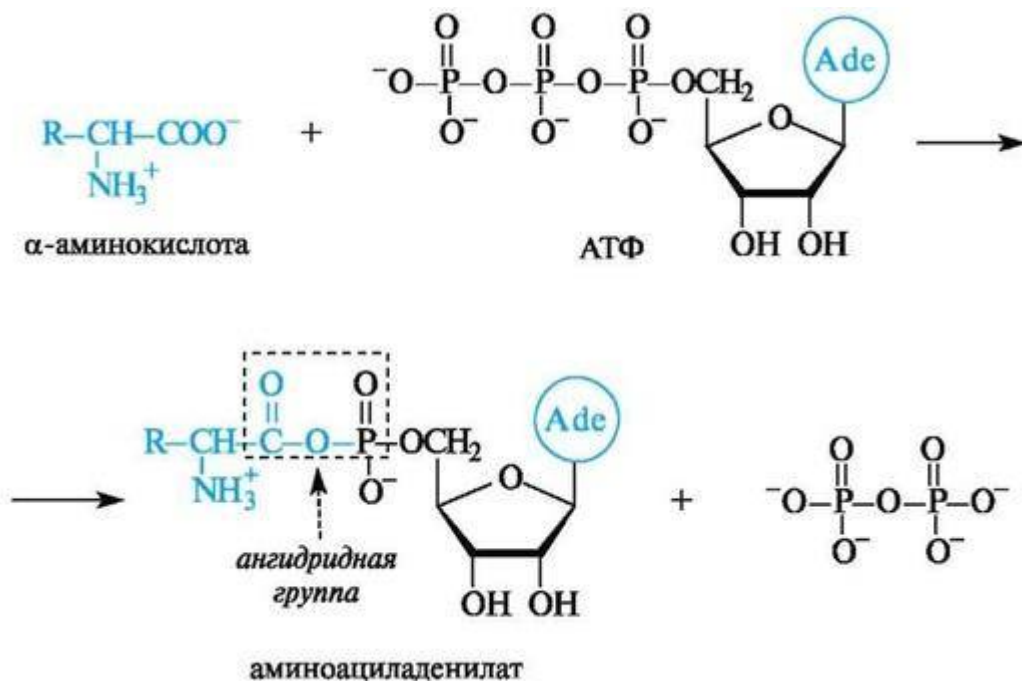
Например, активация жирных кислот в процессе их β -окисления (см. Приложение 10-2) заключается в образовании ими тиоэфиров. Суммарно этот процесс можно представить в следующем виде:



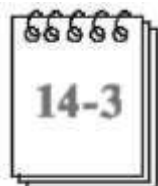
Процесс протекает через промежуточное образование ациладенилата путем взаимодействия жирной кислоты с АТФ.



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 транспортной РНК (тРНК). Химическая основа этого взаимодействия состоит в ацилировании 3'-ОН-группы остатка адениловой кислоты, находящегося на 3'-конце тРНК, которая транспортирует связанную с ней α -аминокислоту в рибосому, т. е. к месту синтеза белка.

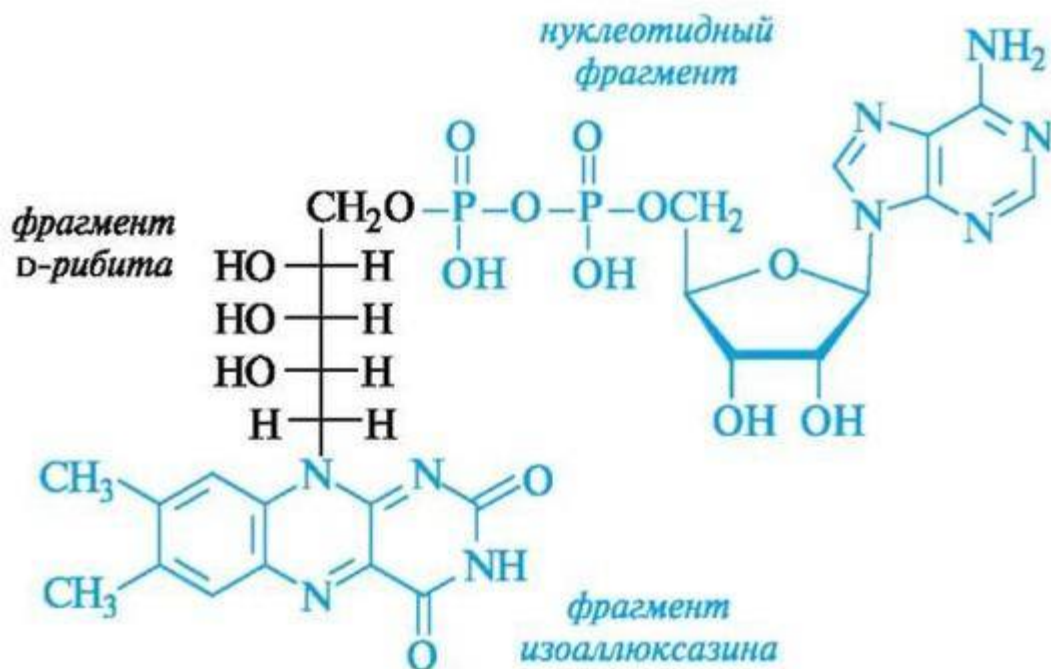


ФАД
 (окисленная форма)

$+ 2H$
 $\rightleftharpoons$
 $- 2H$

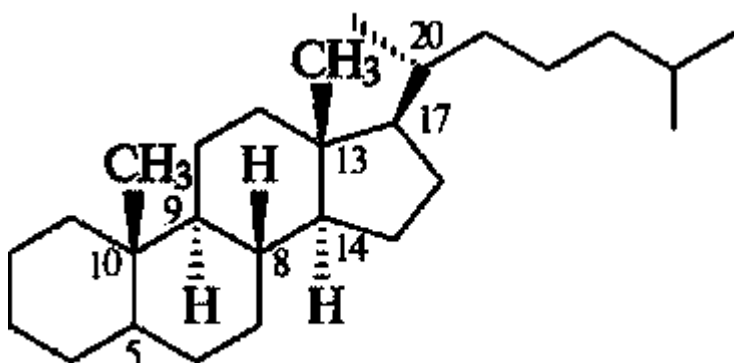
ФАДН₂
 (восстановленная форма)

ФЛАВИНАДЕНИНДИНУКЛЕОТИД (ФАД)



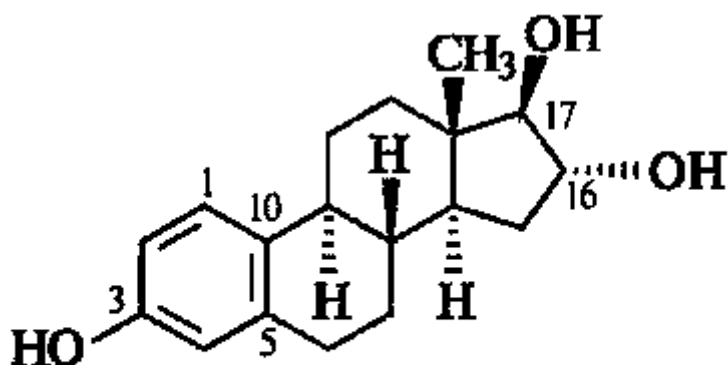
15-1

В основе систематических названий стероидов лежат стерео-родоначные структуры гомологов гонана: эстран, андростан и др., приведенные в табл. 15.1. В них, как показано на примере холестерина, заложена не только структура, но и транс-сочленения колец В/С и С/D, а также *R*-конфигурация атома С-20. Тип сочленения колец А и В следует при необходимости указывать символами 5 α или 5 β (см. рис. 15.1).



холестан

Наличие двойных связей и функциональных групп отражают в названии с помощью суффиксов и префиксов по общим правилам заместительной номенклатуры. Если введение заместителя приводит к возникновению нового хирального центра, то локант заместителя дополняют символом α или β в зависимости от его расположения относительно условной плоскости цикла. В качестве примера приведено систематическое название гормона **эстриола**.



эстратриен-1,3,5(10)-триол-3,16 α ,17 β
(эстриол)

Следует обратить внимание на необычное обозначение бензольного кольца как триеновой системы, в которой локант 5(10) означает двойную связь между атомами С-5 и С-10 (а не С-5 и С-6, как в обычном обозначении ненасыщенности).

Далее приведены систематические названия большинства стероидных соединений, упомянутых в главе 15:

холестерин - холестерен-5-ол-3 β ;

копростанол - 5 β -холестанол-3;

эргостерин - эргостатриен-5,7,22-ол-3 β (от углеводорода *эргоста-на* - 24-метилхолестана);

холевая кислота - 3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -холан-24-овая кислота;

Источник KingMed.info

альдостерон - $11\beta,21$ -дигидрокси- $3,20$ -диоксопрегнен-4-аль-18; кортикостерон - $11\beta,21$ -дигидроксипрегнен-4-дион- $3,20$;

преднизолон - $11\beta,17,21$ -тригидроксипрегнадиен- $1,4$ -дион- $3,20$;

прогестерон - прегнен-4-дион- $3,20$;

эстрон - 3-гидроксиэстратриен- $1,3,5(10)$ -он-17;

эстрадиол - эстратриен- $1,3,5(10)$ -диол- $3,17$;

андростерон - 3α -гидрокси- 5α -андростанон-17;

тестостерон - 17β -гидроксиандростен-4-он-3.



Фитоэкдистероиды

В 1939 г. из личинок и куколок мясной мухи впервые были получены экстракты, обогащенные гормонами линьки. Первым представителем стал полигидроксилированный кетостероид - **α -экдизон** (от англ. *ecdysis* - линька). В целом подобным физиологически активным веществам было дано собирательное название *экдизоны*, которое в 1976 г. было заменено на *экдистероиды* (сейчас в литературе встречаются оба этих названия).

Экдистероиды широко распространены в растительном мире. Некоторые растения содержат довольно много (до 2% и более) экдистероидов, например левзея сафлоровидная (маралий корень). Содержащийся в корнях и корневищах этого растения **β -экдизон**, называемый также **экдистероном**, тонизирует организм и повышает физическую работоспособность.

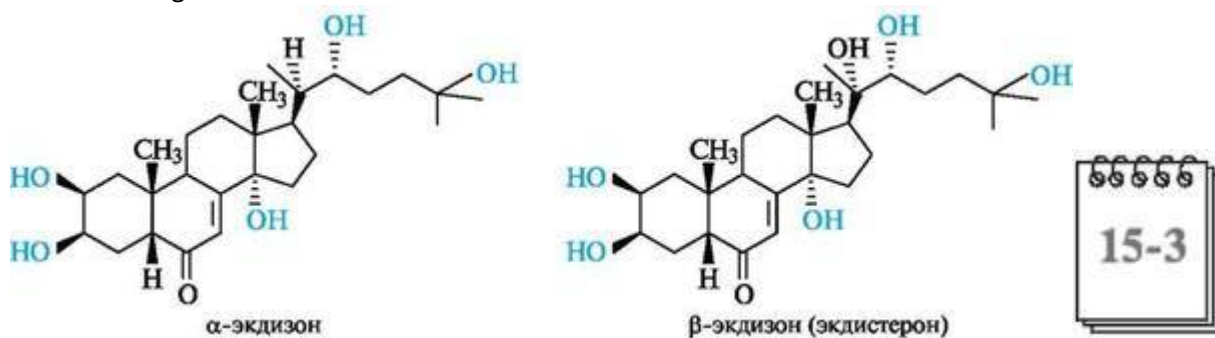
В настоящее время идентифицировано более 250 фитоэкдистероидов. Возрастающий интерес к ним обусловлен широким спектром их биологической активности, особенно иммуностимулирующим и адаптогенным действием.

Экдистероиды имеют следующие общие структурные признаки в скелете холестана:

- **цис**-сочленение колец A/B;
- двойная связь между атомами C-7 и C-8;
- кетонная группа в положении 6;
- гидроксильные группы в положениях 2, 3 и 14, реже в положениях 1, 5 и 11;
- алкильная боковая цепь у атома C-17, как правило, с гидроксильной группой у атома C-22.

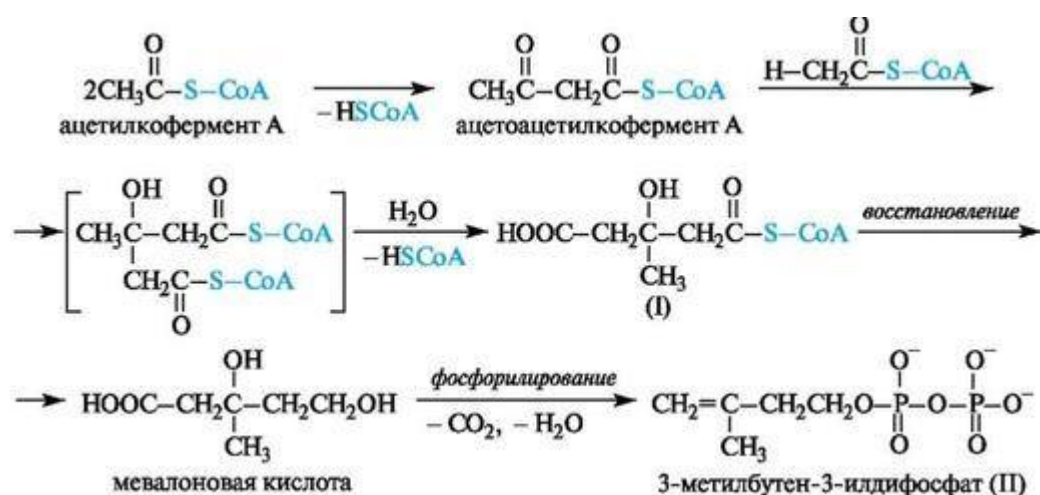
Экдистероиды содержат от 5 до 8 гидроксильных групп. Наиболее известными представителями фитоэкдистероидов являются α - и

β -экдизоны. α -Экдизон представляет собой $2\beta,3\beta,14\alpha,(22R),25$ -пента-гидрокси- 5β -холестен-7-он-6. β -Экдизон (экдистерон) по сравнению с α -экдизоном содержит дополнительную группу OH в положении 20 и является $(20R)$ -гидроксиэкдизоном ($2\beta,3\beta,14\alpha,(20R),(22R),25$ -гекса-гидрокси- 5β -холестен-7-он-6).



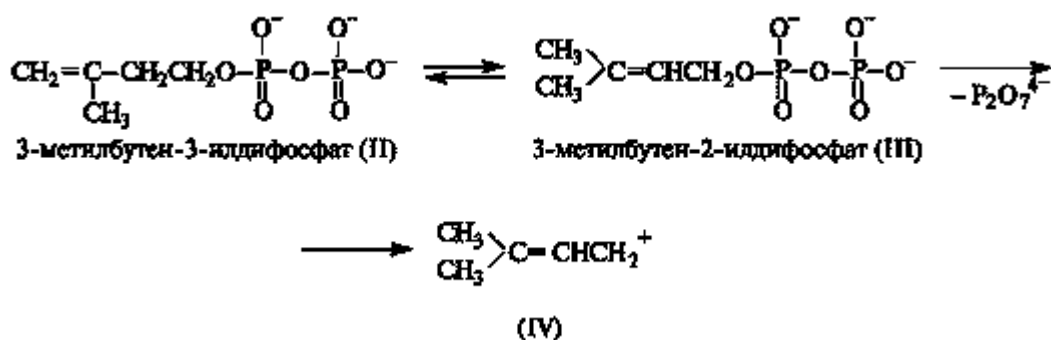
Пути биосинтеза терпенов и стероидов

Родство терпенов и стероидов подтверждается возможностью их синтеза в живых организмах из единого предшественника - типичного изопреноида **скавалена**. В качестве исходного вещества используется уксусная кислота. В форме ацетилкофермента А она конденсируется сначала в ацетоацетилкофермент А, который далее по типу альдольной конденсации присоединяет по карбонильной группе новую молекулу ацетилкофермента А с образованием монотиозфира 3-гидрокси-3-метилпентандиовой кислоты (I).

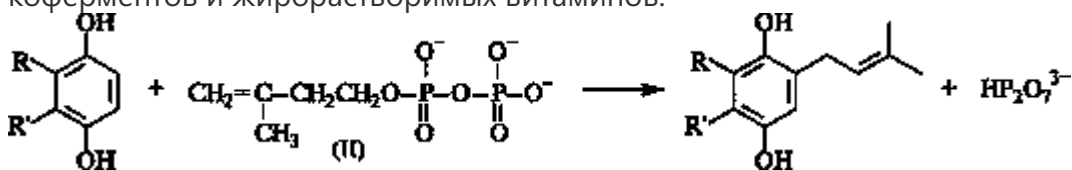


Ферментативное восстановление этой кислоты приводит к мевалоновой кислоте. Последняя с потерей CO_2 и H_2O фосфорилируется в 3-метилбутен-3-илдифосфат (II), служащий строительным блоком в синтезе изопреноидов.

3-Метил-3-бутенилдифосфат (II) находится в равновесии с изомерным 3-метилбутен-2-илдифосфатом (III), который может легко ионизироваться, образуя достаточно стабильные дифосфат-ион и катион аллильного типа (IV), и, таким образом, играть роль алки-лирующего реагента.

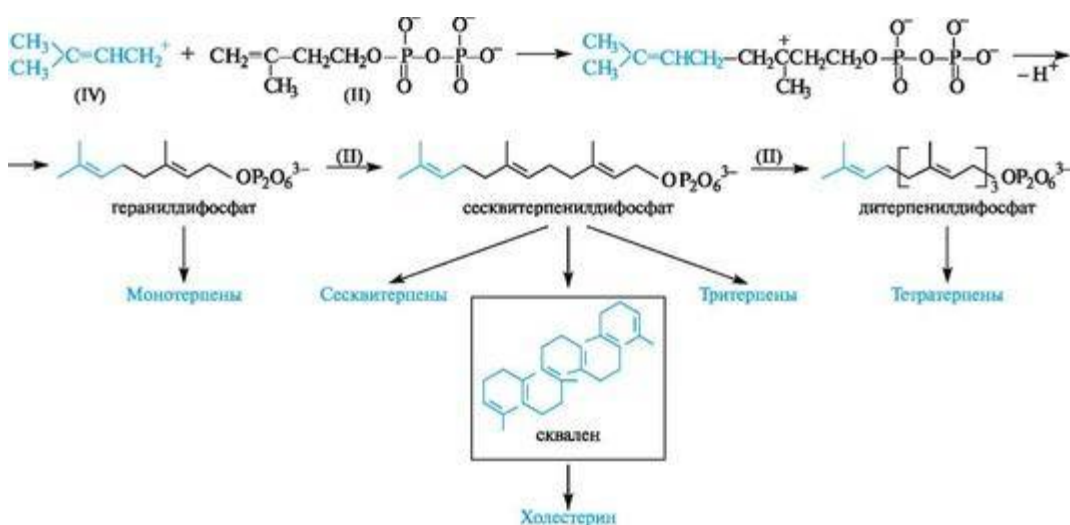


Этот реагент служит источником электрофила (IV) в живых организмах при алкилировании производных одно- и двухатомных фенолов, которое приводит к образованию некоторых коферментов и жирорастворимых витаминов.

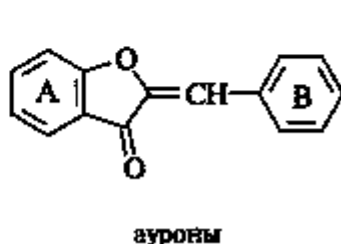
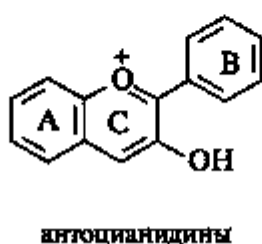
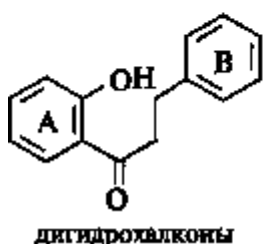
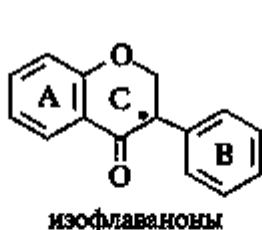
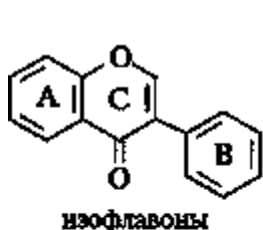
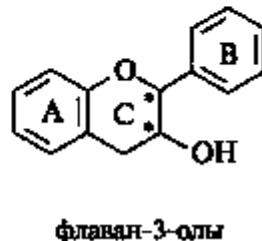
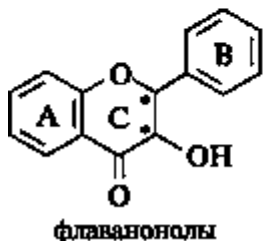
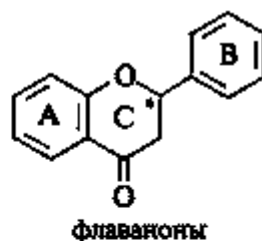
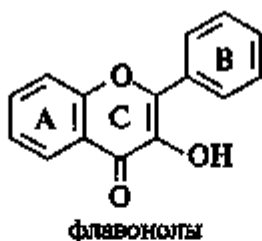
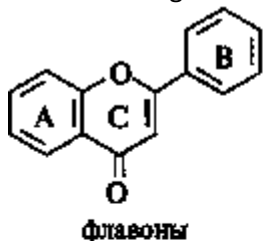


В биосинтезе терпенов и стероидов (схема - см. ниже) *последовательное алкилирование* катионом (IV) 3-метилбутен-3-илдифосфата (II) ведет к монотерпену геранилдифосфату, сесквитерпенилдифосфату и далее к дитерпенилдифосфату. Последние два соединения затем либо превращаются в соответствующие терпены, либо димеризуются в три- и тетратерпены. При этом из сесквитерпенилдифосфата образуется сквален, который и служит предшественником холестерина и, следовательно, остальных стероидов в организме.

Биосинтез терпенов и стероидов



Основные группы семейства флавоноидов



Флавоны, флаваноны

Флавоны, флаваноны и их разнообразные производные составляют самую многочисленную группу в семействе флавоноидов. Общим структурным признаком является наличие в базовой структуре оксо-группы в положении 4; отличительный признак состоит в наличии

двойной связи между атомами C-2 и C-3 у флавонов и отсутствии таковой у флаванонов.

Традиционно принято отражать гидроксильную группу в положении 3 (если она имеется) путем добавления суффикса -ол, например флавоно**олы**, флаванон**олы** (или дигидро-флавоно**олы**).

! Базовой структурой флавонов является конденсированная система бензольного кольца А и γ-пирона (4H-пиранона-4), т. е. система 4H-1-бензопиранона-4, содержащая фенильный заместитель в положении 2 (см. 15.5)

! Базовой структурой флаванонов является конденсированная система бензольного кольца А и 2,3-дигидро-γ-пирана (2,3-дигидро-4H-пиранона-4), т. е. система 2,3-дигидро-4H-1-бензопиранона-4, содержащая фенильный заместитель в положении 2 (см. 15.5)

Множественность флавоноидных соединений обеспечивается многообразием моделей замещения в базовой структуре. Варианты замещения различаются числом, местоположением, природой и сочетанием разных заместителей. Всем флавоноидам присущи гид-роксильные

Источник KingMed.info

заместители. Основной моделью гидроксизамещения в кольце А флавонов и флаванонов является наличие гидроксильных групп в положениях 5 и 7.

В наибольшей степени многочисленность флавоноидных соединений обусловлена их способностью образовывать гликозилированные производные - О-гликозиды. Каждое флавоноидное соединение, выступая в роли агликона, может стать прародителем множества своих гликозилированных форм - моногликозидов, дигликозидов, биозидов.

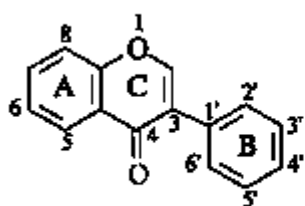
Изофлавоноиды

Структурное отличие изофлавоноидов состоит в перемещении фенильного заместителя В к атому С-3 кольца С.

! Базовой структурой изофлавонов является конденсированная система бензольного кольца А и γ -пирона (4H-пиранона-4), т. е. система 4H-1-бензопиранона-4, содержащая фенильный заместитель в положении 3 гетероциклического кольца С.

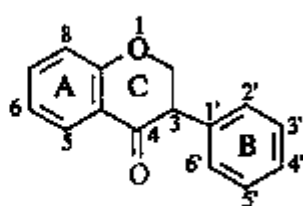
! Базовой структурой изофлаванонов является конденсированная система бензольного кольца А и 2,3-дигидро- γ -пирона (2,3-дигидро-4H-пиранона-4), т. е. система 3-дигидро-4H-1-бензопиранона-4, содержащая фенильный заместитель в положении 3 гетероциклического кольца С.

БАЗОВЫЕ СТРУКТУРЫ ИЗОФЛАВОНОВ



ИЗОФЛАВОН

3-фенил-4H-1-бензопиранон-4



ИЗОФЛАВАНОН

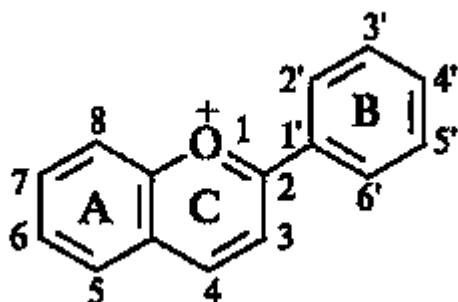
2,3-дигидро-3-фенил-4H-1-бензопиранон-4

Антоцианидины

Антоцианидины составляют относительно немногочисленную группу среди других флавоноидных соединений.

Базовой структурой антоцианидинов является конденсированная система бензольного кольца с пирилий-катионом, т. е. система бензопирилий-катиона, содержащая фенильный заместитель в положении 2.

БАЗОВАЯ СТРУКТУРА АНТОЦИАНИДИНОВ



2-фенил-1-бензопирилий-катион

Источник KingMed.info

Наиболее известными являются шесть антоцианидинов (аглико-нов), имеющих одинаковую модель гидроксизамещения:

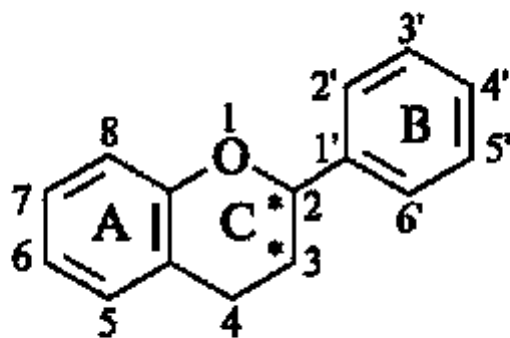
- в положениях 5 и 7 кольца А;
- в положении 4' кольца В;
- в положении 3 кольца С.

В растениях антоцианидины почти всегда находятся в виде гликозидов. Гликозиды антоцианидинов называют антоцианами. Антоцианы, как правило, бывают 3-моноголикозидами или 3,5-дигликозидами.

Флаван-3-олы

Важнейшими среди флаван-3-олов являются соединения, называемые зачастую *катехинами*. Базовой структурой катехинов является конденсированная система бензольного и пиранового колец, т. е. система 3,4-дигидро-2H-1-бензопирана, содержащая фенильный заместитель в положении 2, имеющая название *флаван*.

БАЗОВАЯ СТРУКТУРА КАТЕХИНОВ



ФЛАВАН

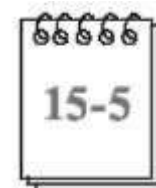
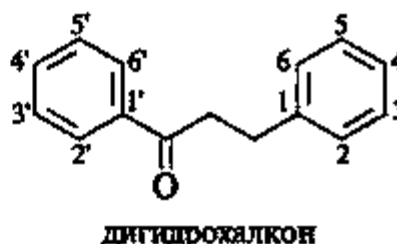
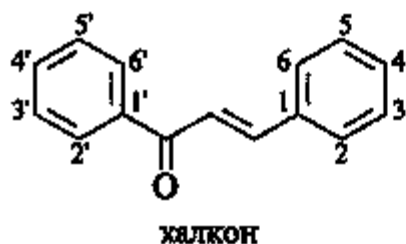
3,4-дигидро-2-фенил-2H-1-бензопиран

В катехинах в положении 3 гетероциклического кольца С всегда содержится гидроксильная группа. Отсюда их название - флаван-3-олы. Типичным для флаван-3-олов является 5,7-дигидроксизамещение кольца А; в кольце В гидроксильные группы занимают положения 3',4' или 3',4',5'.

Халконы

Халконы и родственные им дигидрохалконы с позиций химического строения составляют обособленную группу в семействе флавоноидов, поскольку в своей базовой структуре они не содержат гетероциклического кольца С.

БАЗОВЫЕ СТРУКТУРЫ ХАЛКОНОВ И ДИГИДРОХАЛКОНОВ



Эйкозаноиды

! К эйкозаноидам относятся кислородсодержащие производные эйкозаполиеновых кислот, т. е. неразветвленных карбоновых кислот C_{20} с двумя двойными связями и более, разделенными метиленовой группой.

Эйкозаноиды подразделяются на:

- простаноиды - простагландины (ПГ), простаглицлины (ПГ-I), тромбоксаны (ТО);
- лейкотриены (ЛТ).

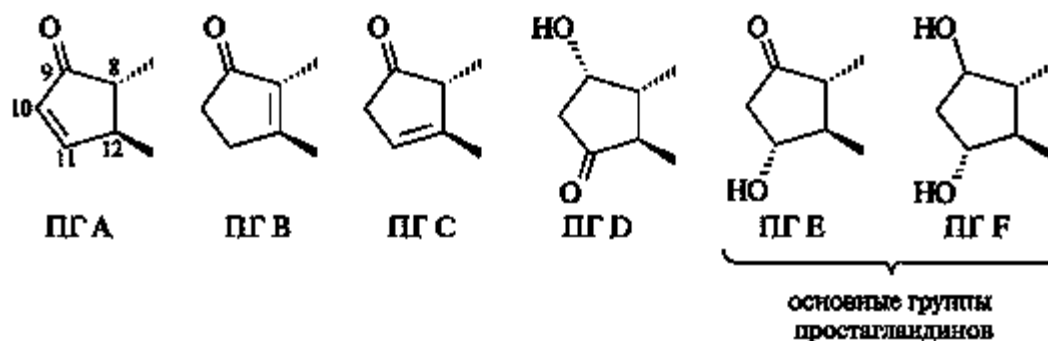
К настоящему времени простагландины являются наиболее изученным классом эйкозаноидов. Они обладают чрезвычайно высокой биологической активностью и широким спектром действия. Единственным местом их образования первоначально считали предстательную железу (простату) - отсюда они и получили свое название. В настоящее время простагландины в малых количествах найдены в большинстве тканей млекопитающих.

С химической точки зрения простагландины - функционально замещенные жирные кислоты C_{20} , которые можно рассматривать как производные не найденной в природе, но полученной синтетическим путем **простановой кислоты**.



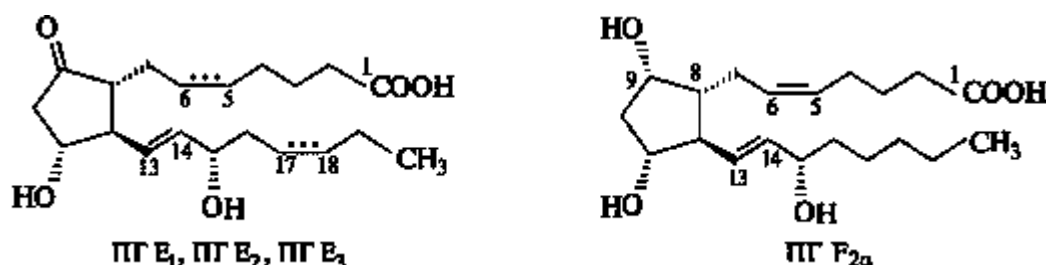
Скелет простановой кислоты в простагландинах включает одну, две или три двойные связи, одну или две гидроксильные группы, а также может содержать карбонильную группу.

В зависимости от природы и положения заместителей в цикло-пентановом кольце простагландины обозначают буквами A, B, C, D, E и F.



Каждая группа простагландинов далее по числу двойных связей в боковых цепях делится на три серии, как показано ниже на примере простагландинов группы E.

- ПГ E₁ - одна двойная связь транс-конфигурации;
- ПГ E₂ - дополнительно *цис*-C-5-C-6 двойная связь, т. е. всего две двойные связи;
- ПГ E₃ - дополнительно к ПГ E₂ *цис*-C-17-C-18 двойная связь, т. е. всего три двойные связи в боковой цепи.



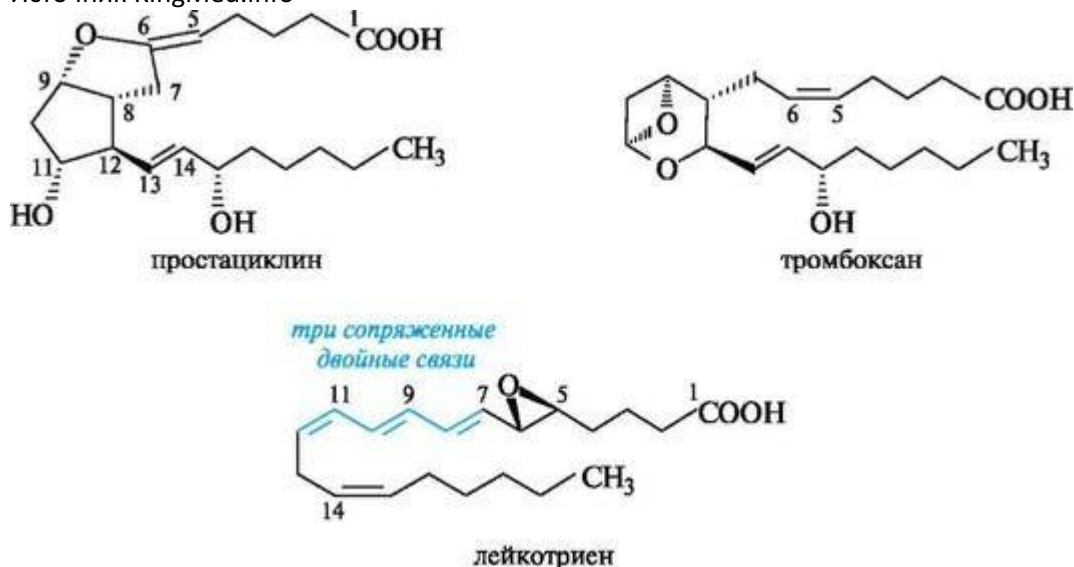
Обозначения α или β после цифрового индекса в простагладинах типов D и F показывают ориентацию гидроксильной группы у атома C-9. Так, α указывает на *цис*-, а β - на транс-конфигурации этой группы и углеродной цепи при C-8. Стабильные природные простагландины относятся к типам E и F.

Простагландины являются сильнодействующими биологически активными веществами. Например, их содержание в сперме человека (основном их источнике) составляет 10⁻⁶ моль/л, а действие на гладкую мышцу проявляется уже при концентрациях около 10⁻⁹ моль/л. Спектр их биологического действия весьма широк. Они расширяют кровеносные сосуды, ингибируют свертывание крови и выделение желудочного сока, стимулируют работу кишечника, легких и бронхов, активируют синтез гликогена в печени. Отмечено их влияние на процессы нервного возбуждения, половой цикл у женщин. Так как простагландины вызывают сокращение матки, их можно использовать для стимуляции родовой деятельности или предотвращения беременности.

Помимо простагландинов, в настоящее время интенсивно исследуются и другие эйкозаноиды:

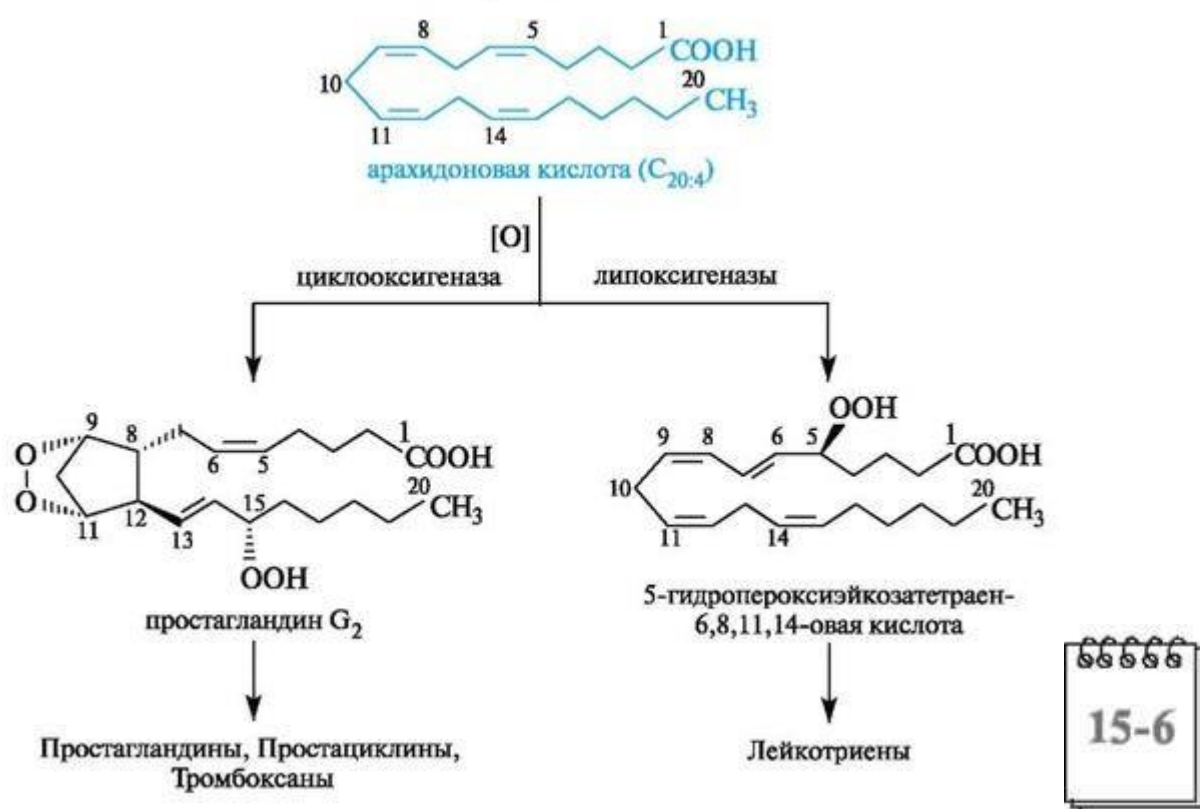
- простациклины - вещества, предупреждающие образование тромбов и способствующие расширению сосудов;
- тромбоксаны - нестойкие, но весьма активные вещества, образующиеся в тромбоцитах и ответственные за иницирование сложного механизма, приводящего к формированию тромба;
- лейкотриены - синтезируемые в лейкоцитах активаторы иммунных ответов.

Типичные представители этих соединений приведены ниже.



На приведенной ниже схеме в упрощенном виде представлены превращения арахидоновой кислоты, в которой указаны два главных пути биосинтеза различных простаноидов. Первый катализируется ферментом циклооксигеназой и приводит к простагландину G_2 и затем к ряду других простагландинов, а также простацик-линам и тромбоксанам. Второй путь, катализируемый ферментом липоксигеназой, включает первоначальное образование 5-гидропероксиэйкозатетраен-6,8,11,14-овой кислоты и ее последующее превращение в различные лейкотриены.

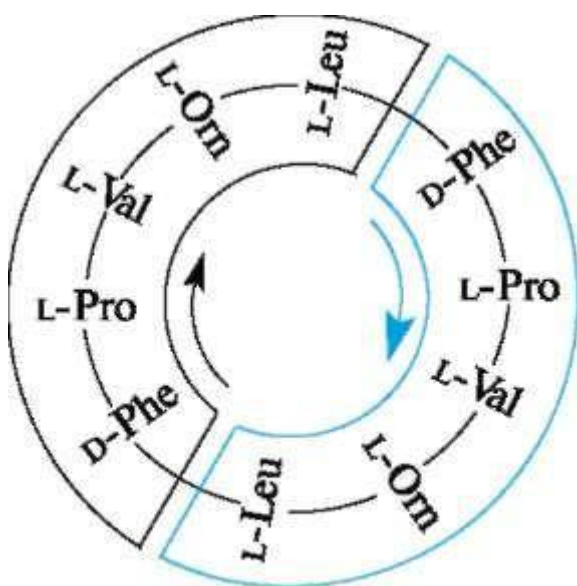
Метаболизм арахидоновой кислоты



Антибиотики пептидной, аминогликозидной и нуклеозидной природы

Пептидные антибиотики. Некоторые пептиды оказывают антибактериальное действие и используются как лекарственные средства. Так, **граммицидин С** - циклический декапептид,

действующий на стрептококки, пневмококки и другие микроорганизмы, продуцируется споровой палочкой *Bacillus brevis*. Грамицидин С был выделен Г.Ф. Гаузе и М.Г. Бражниковой (1942). К циклопептидам относятся антибиотики *полимиксины*.



грамицидин С

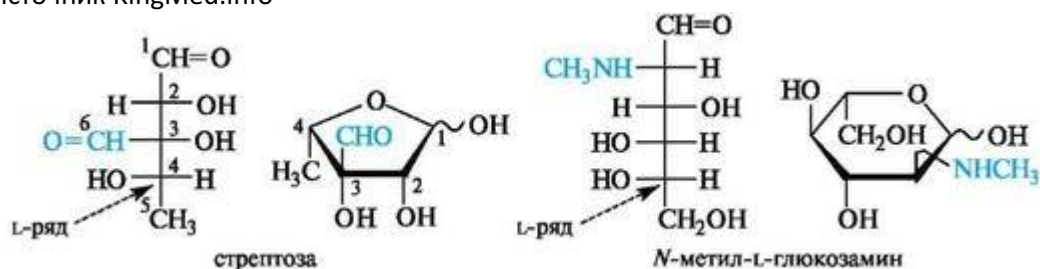
В состав грамицидина С наряду с ранее известными α -аминокис-лотами входит L-орнитин $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, который в организме человека образуется из аргинина в метаболическом цикле мочевины, но в составе белков человеческого организма не содержится.

Грамицидин С способен быть ионофором, т. е. переносчиком ионов через мембраны. В частности, с его помощью через мембрану переносятся ионы K^+ , а также Na^+ и другие одновалентные катионы.

Ионофором является и другой циклический пептид - **валиномицин**, способный специфически связывать и переносить ионы калия. В валиномицине наряду с пептидными содержатся и сложноэфирные группы, в образовании которых участвуют α -гидроксикислоты - молочная (2-гидроксипропановая) и α -гидроксиизовалериановая (2-гидрокси-3-метилбутановая). Циклическая молекула валиномицина построена из трех идентичных фрагментов. В состав каждого из них последовательно входят остатки D-валина, L-молочной кислоты, L-валина и D-гидроксиизо-валериановой кислоты.

Конформация валиномицина напоминает браслет, внутренний радиус которого точно соответствует ионному радиусу иона K^+ , который таким образом оказывается «окутанным» гидрофобной оболочкой валиномицина и легко переносится через мембраны. С ионами Na^+ валиномицин практически не взаимодействует. Ведется поиск синтетических ионофоров, среди которых наибольшего внимания заслуживают краун-эфиры (см. 8.2).

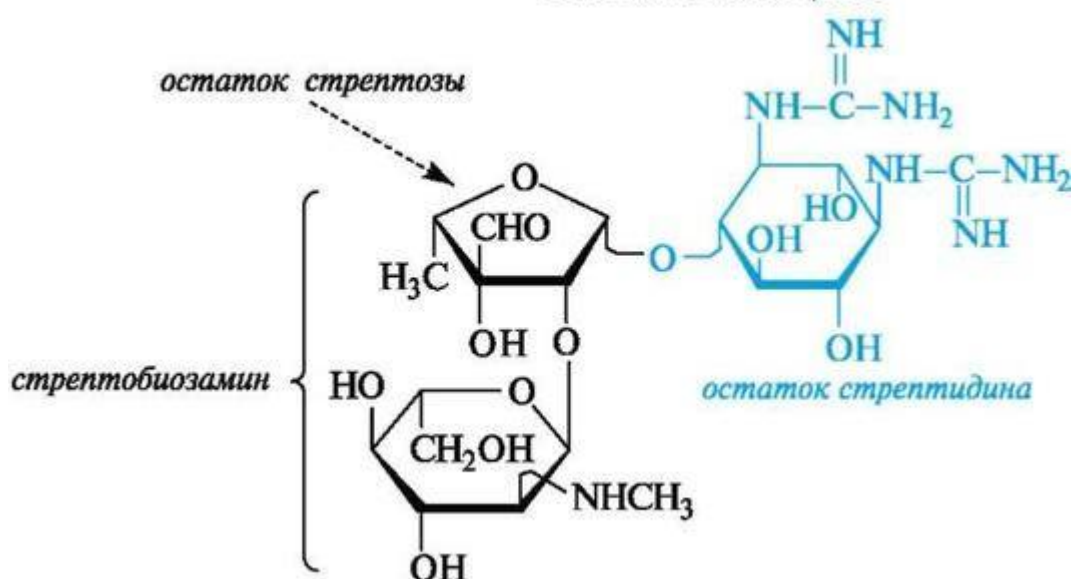
Антибиотики-аминогликозиды. Этот вид антибиотиков продуцируют бактерии. В состав антибиотиков входят углеводные фрагменты, обязательно включающие аминоксахара. Типичный представитель - **стрептомицин** - является гликозидом стрептобиозамина. Указанный дисахарид состоит из остатков двух необычных моносахаридов - **стрептозы**, имеющей дополнительную альдегидную группу, и алкилированного по аминогруппе N-метил-L-глюкозамина. Оба компонента относятся к L-ряду, что свойственно моносахаридам бактериального происхождения.



Агликоном стрептомицина служит дигуанидиновое производное инозита

- **стрептидин**. Гуанидиновые фрагменты обуславливают основные свойства, и в медицинской практике стрептомицин используется в виде сульфата.

СТРЕПТОМИЦИН



Группа аминогликозидных антибиотиков включает в себя более 100 природных соединений. В качестве агликона все они содержат аминопроизводные инозита (см. 7.2.2). Относящиеся к этой группе известные антибиотики неомицин, канамицин, сизомицин обладают широким спектром действия.

Антибиотики-нуклеозиды. 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 новообразований. Известно несколько десятков таких нуклеозидов, выделенных из микроорганизмов, а также из растительных и животных тканей.

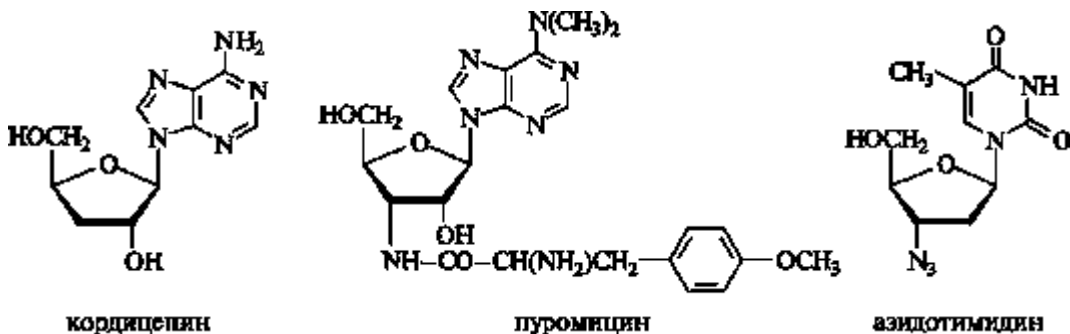
Нуклеозиды-антибиотики отличаются от обычных нуклеозидов некоторыми деталями строения либо углеводной части, либо гетероциклического основания. По-видимому, это позволяет им выступать в роли антиметаболитов. Нуклеозидные антибиотики пиримидинового ряда часто подобны цитидину, пуринового ряда - аденозину.

Например, выделенный из грибницы *Cordyceps militaries* антибиотик **кордицепин** отличается от аденозина только отсутствием в углеводном остатке 3'-ОН-группы. Сильными антибиотическими свойствами обладает **пуромицин**, выделенный из культуральной жидкости *Streptomyces alboniger*.

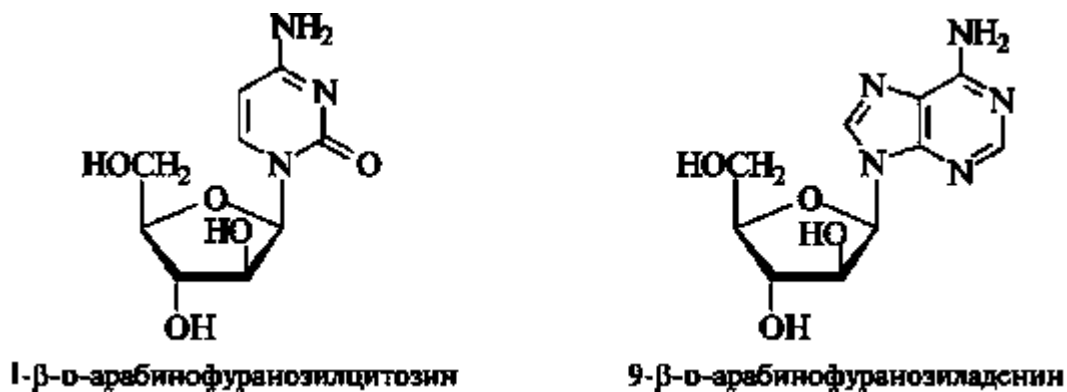
Источник KingMed.info

Пуромицин представляет собой 3'-амино-3'-дезоксид-*N,N*-диметил-аденозин, ацилированный по 3'-аминогруппе остатком *O*-метилти-розина. Он является ингибитором рибосомального синтеза белка.

Азидотимидин подавляет размножение ВИЧ.



Некоторые микроорганизмы выделяют вещества нуклеозидной природы, в состав которых вместо рибозы входит ее эпимер по атому С-2 - **D**-арабиноза. Например, сильными антивирусными и антигрибковыми свойствами обладают арабинозилцитозин и арабинозил-аденин.



Как видно из приведенных выше примеров, «небольшой» разницы в строении или конфигурации одного атома углерода (С-2) в углеводном остатке достаточно, чтобы вещество выполняло роль ингибитора биосинтеза ДНК. Этот принцип используется при создании новых лекарственных средств методом молекулярной модификации природных моделей.

ГЛОССАРИЙ

Агликон - неуглеводная часть гликозида.

Алифатические соединения - соединения с неразветвленными или разветвленными цепями атомов углерода.

Алкалоиды - азотсодержащие вещества основного характера природного происхождения.

Алкилирование - введение алкильной группы (алкила) в молекулу субстрата (часто вместо атома водорода).

Альдаровые кислоты - неклассические моносахариды, содержащие карбоксильные группы на обоих концах углеродной цепи.

Альдегиды $RCH=O$ - соединения, в которых карбонильная группа связана с органическим радикалом и атомом водорода.

Альдиты - многоатомные спирты, которые можно рассматривать как результат восстановления моносахаридов и содержащие вместо оксогруппы $=O$ гидроксильную группу.

Альдоли - продукты альдольной конденсации карбонильных соединений, характеризующиеся наличием 1,3-гидроксикарбонильного фрагмента.

Альдольная конденсация (альдольное присоединение) - реакция между двумя одинаковыми или различными карбонильными соединениями, в ходе которой одна молекула карбонильного соединения присоединяется к карбонильной группе другой молекулы с образованием альдоля.

Альдольное расщепление (ретроальдольная реакция) - реакция, обратная альдольной конденсации.

Альдоновые кислоты - неклассические моносахариды, содержащие карбоксильную группу вместо альдегидной.

Амиды - производные карбоновых кислот, в карбоксильной группе которых группа OH заменена на аминогруппу NH_2 .

Аминосакхара - моносахариды, у которых вместо одной из групп OH содержится аминогруппа NH_2 (обычно у C-2).

Амины RNH_2 , R_2NH , R_3N - производные аммиака, в котором один, два или три атома водорода соответственно замещены органическими радикалами.

Ангидриды кислот - производные карбоновых кислот, которые можно рассматривать как результат отщепления молекулы воды от двух молекул карбоновой кислоты или одной молекулы дикарбоновой кислоты (циклические ангидриды).

Аномерный атома углерода - атом углерода в циклической форме моносахарида, входивший в его открытой форме в состав карбонильной группы.

Аномеры - диастереомеры, различающиеся конфигурацией аномерного атома углерода; представляют собой частный случай эпимеров.

Ароматические соединения - соединения, имеющие плоский цикл и сопряженную π -электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую $(4n + 2)$ π -электронов (см. также Правило Хюккеля).

Ароматичность - совокупность свойств циклических сопряженных систем, выражающихся в повышенной термодинамической стабильности, способности этих формально ненасыщенных соединений вступать в реакции замещения, а не присоединения, а также в их устойчивости к действию окислителей.

Асимметрический атом углерода - атом, связанный с четырьмя различными атомами или группами.

Ацетали - соединения, содержащие у одного атома углерода две алкоксигруппы OR.

Ациклические соединения - соединения с незамкнутой цепью атомов углерода.

Ацилирование - введение ацильной группы RC(O) (ацила) в молекулу субстрата (часто вместо атома водорода).

Ацилфосфаты - смешанные ангидриды карбоновой и фосфорной кислот.

Барбитураты - производные барбитуровой кислоты, у которых в положении 5 находятся два (реже - один) углеводородных заместителя.

Биогенные амины - амины, образующиеся в процессе метаболизма путем декарбоксилирования α -аминокислот.

Водородная связь - связь между атомом водорода, обладающим достаточно высокой кислотностью (например, в группах OH и NH), и атомом с неподеленной парой электронов (O, N и др.). Разновидность донорно-акцепторной связи.

Воски - сложные эфиры высших жирных кислот и высших одноатомных спиртов.

Восстановители - нейтральные молекулы или ионы, отдающие электроны или атомы водорода органическому субстрату. Символ [H].

Вторичная структура полипептидов и белков - пространственная ориентация основной полипептидной цепи, отражающая ее упорядоченное расположение в пространстве, например, в виде α -спирали или складчатого листа.

Галогенангидриды кислот - производные карбоновых кислот, в карбоксильной группе которых группа OH заменена на галоген Hal.

Галогенирование - введение атома галогена в молекулу субстрата путем замещения или присоединения.

Ганглиозиды - гликолипиды, в состав которых входят остатки олигосахарида и церамида.

Гетерополисахариды - полисахариды, состоящие из остатков разных моносахаридов.

Гетерофункциональные соединения - соединения, в молекулах которых имеются разные функциональные группы.

Гетероциклические соединения - циклические соединения, содержащие в составе цикла, кроме атомов углерода, один или несколько атомов других элементов (гетероатомов).

Гибридизация атомных орбиталей - описание перестройки орбиталей, заключающейся в «смешении» атомных орбиталей различной формы и энергии с образованием гибридных орбиталей одинаковой формы и энергии. Гибридизация определяет направленность гибридных орбиталей в пространстве.

sp-Гибридизация - смешение одной 2s- и одной 2p-орбиталей атома углерода с образованием двух равноценных sp-гибридных атомных орбиталей, располагающихся под углом 180°. Атом углерода в состоянии sp-гибридизации имеет линейную конфигурацию.

sp²-Гибридизация - смешение одной 2s- и двух 2p-орбиталей атома углерода с образованием трех равноценных sp²-гибридных атомных орбиталей, располагающихся в одной плоскости под углом 120°. Атом углерода в состоянии sp²-гибридизации имеет тригональную конфигурацию.

sp³-Гибридизация - смешение одной 2s- и трех 2p-орбиталей атома углерода с образованием четырех равноценных sp³-гибридных атомных орбиталей. Атом углерода в состоянии sp³-гибридизации имеет тетраэдрическую конфигурацию.

Гидразиды кислот - производные карбоновых кислот, в карбоксильной группе которых группа OH заменена на остаток гидразина NNNH₂.

Гидратация - присоединение воды к ненасыщенному соединению.

Гидролиз - взаимодействие субстрата с водой, приводящее к гидролитическому расщеплению ковалентной связи в субстрате.

Гидропероксиды ROOH - производные пероксида водорода H₂O₂, в котором один атом водорода замещен органическим радикалом.

Гликозидная связь - связь между аномерным центром моноили олигосахарида и спиртовым компонентом (агликоном) OR.

Гликозиды - производные циклических форм углеводов, в которых полуацетальная гидроксильная группа заменена группой OR.

N-Гликозиды - гликозиды, в которых гликозидная связь образована с участием аномерного центра пентозы (в нуклеиновых кислотах - D-рибозы или 2-дезоксид-рибозы) и одного из атомов азота нуклеинового основания.

Гликолипиды - липиды, состав которых входят углеводные остатки D-галактозы или D-глюкозы и остаток сфингозина, N-ацилированно-го жирной кислотой.

Глицерофосфолипиды - ацильные производные глицеро-3-фосфата.

Гомологический ряд - группа родственных соединений с однотипной структурой, каждый последующий член которого отличается от предыдущего на гомологическую разность CH₂ в составе углеводородного радикала.

Гомополисахариды - полисахариды, состоящие из остатков одного моносахарида.

Гонан - тетрациклический насыщенный углеводород, углеродный скелет которого состоит из трех конденсированных, нелинейно сочлененных циклогексановых колец A, B, C и цикlopentanового кольца D. Скелет гонана лежит в основе структуры стероидов.

Дегидратация - отщепление воды от молекулы субстрата.

Дезоксисахара - моносахариды, у которых отсутствует одна или несколько групп OH.

Декарбоксилирование - реакция, в ходе которой происходит удаление диоксида углерода CO₂ из молекулы органического соединения.

Делокализованная ковалентная связь - ковалентная связь, молекулярная орбиталь которой охватывает более двух атомов.

Источник KingMed.info

σ -Диастереомеры - конфигурационные изомеры (стереоизомеры), не являющиеся энантиомерами.

π -Диастереомеры - конфигурационные изомеры (стереоизомеры), содержащие π -связь.

Дисульфиды RSSR - серосодержащие аналоги органических пероксидов.

Длина связи - расстояние между центрами связанных атомов.

Донорно-акцепторная связь - ковалентная связь, образующаяся за счет пары электронов одного из партнеров.

Енолы - ненасыщенные спирты, содержащие группировку $C=C-OH$.

Желчные кислоты - производные углеводорода холана, в которых алифатическая боковая цепь в циклопентановом кольце D включает концевую карбоксильную группу, а в циклогексановых кольцах A, B и C содержатся гидроксильные группы.

Жиры и масла - см. Триацилглицерины.

Заместитель - атом или группа атомов, замещающие в органическом соединении атом водорода.

Заместительная номенклатура - совокупность правил конструирования названия соединения как сложного слова, включающего названия родоначальной структуры и связанных с ней заместителей.

Изомерия - явление, заключающееся в существовании соединений, одинаковых по составу и молекулярной массе, но различающихся по строению (структурная изомерия) или расположению атомов в пространстве (стереоизомерия) и вследствие этого по свойствам.

Изопреноиды - соединения, углеродный скелет которых построен из фрагментов изопрена.

Имины $RCH=NR'$ (основания Шиффа) - продукты взаимодействия альдегидов $RCH=O$ с первичными аминами $R'NH_2$, образующиеся в результате реакции присоединения-отщепления.

Индуктивный эффект - передача электронного влияния заместителя путем смещения электронов σ -связей.

Ионные реакции - химическое взаимодействие с участием ионных реагентов, в ходе которого имеет место гетеролитический разрыв ковалентной связи в субстрате. При этом электроны, связывавшие атомы, остаются с одним из партнеров и образуются электрофильная и нуклеофильная частицы.

Карбанионы - частицы с отрицательным зарядом на атоме углерода.

Карбокатионы - частицы с положительным зарядом на атоме углерода в состоянии sp^2 -гибридизации, обладающем вакантной орбиталью.

Карбоксилат-ион $RCOO^-$ - отрицательно заряженный ион, образующийся в результате отрыва протона от карбоновой кислоты $RCOOH$.

Карбонильные соединения - соединения, содержащие функциональную карбонильную группу $=C=O$. Термин обычно применяется к альдегидам и кетонам.

Карбоновые кислоты $RCOOH$ - соединения, функциональной группой в которых является карбоксильная группа $COOH$.

Карбоциклические соединения - циклические соединения, в состав цикла которых входят только атомы углерода.

Каротиноиды - природные пигменты, относящиеся к тетратерпе-ноидам.

Кето-енольная таутомерия - таутомерное равновесие, в котором перенос протона осуществляется между молекулами альдегида или кетона и соответствующего енола: $\text{-CH}_2\text{-CH=O} \leftrightarrow \text{-CH=CH-OH}$.

Кетоны RC(O)R' - соединения, в которых карбонильная группа связана с двумя органическими радикалами.

Кислотные реагенты (кислоты) - нацело или частично ионизированные в водных растворах нейтральные молекулы или положительно заряженные частицы, способные быть донором протона по отношению к реакционному партнеру.

Кислоты Брэнстеда (протонные кислоты) - нейтральные молекулы или ионы, способные отдавать протон (доноры протонов).

Ковалентная связь - химическая связь, образованная в результате обобществления электронов связываемых атомов.

Комплементарные основания - пары нуклеиновых оснований, стабилизирующие при помощи водородных связей между ними структуру нуклеиновых кислот.

Конденсация - реакция, приводящая к возникновению новой углерод-углеродной связи. При этом из двух или нескольких относительно простых молекул образуется новая, более сложная молекула.

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

Конформации - геометрические формы молекулы, переходящие друг в друга путем вращения вокруг σ -связей.

Кортикостероиды - гидрокси- и оксопроизводные стероидного углеводорода прегнана.

Кофермент - вспомогательное низкомолекулярное соединение, выполняющее функцию промежуточного переносчика атомов или функциональных групп.

Кроновая конденсация - реакция между двумя одинаковыми или различными карбонильными соединениями, приводящая к отщеплению воды от первоначально образовавшегося альдоля с образованием α , β -ненасыщенного карбонильного соединения.

Лактамы - циклические амиды, которые можно рассматривать как результат внутримолекулярной циклизации аминокислот.

Лактим-лактазная таутомерия - таутомерное равновесие, в котором перенос протона осуществляется между лактажной и лактимной формами.

Лактоны - циклические сложные эфиры, которые можно рассматривать как результат внутримолекулярной циклизации гидрок-сикислот.

Липиды - производные жирных кислот, входящие в состав живых клеток, растворимые в малополярных органических растворителях и нерастворимые в воде.

Мезомерия - см. Сопряжение.

Мезомерный эффект - передача электронного влияния заместителя по системе сопряженных связей.

Моносахариды - полигидроксикарбонильные соединения: поли-гидроксиальдегиды и полигидроксикетоны.

Номенклатура - система правил, позволяющих дать однозначное название каждому индивидуальному соединению.

Нуклеиновые кислоты (полинуклеотиды) - высокомолекулярные соединения, полимерные цепи которых построены из мономерных единиц - моонуклеотидов.

Нуклеиновые основания - гетероциклические соединения пиримидинового и пуринового рядов, входящие в состав нуклеиновых кислот.

Нуклеозиды - *N*-гликозиды, в которых роль несугарной части гликозида (агликона) выполняют нуклеиновые основания.

Нуклеотиды (моонуклеотиды) - фосфаты нуклеозидов, трех-компонентная структура которых включает нуклеиновое основание, углеводный остаток и фосфатную группу.

Нуклеофильное замещение - реакция замещения у sp^3 - или sp^2 -гиб-ридизованного атома углерода, в результате которой уходящая группа (нуклеофуг) отщепляется с парой электронов.

Нуклеофильность - способность к взаимодействию с атомом углерода, несущим частичный или полный положительный заряд.

Нуклеофильные реагенты (нуклеофилы) - частицы, образующие новую ковалентную связь с реакционным партнером за счет своей электронной пары. Символ Nu^- или Nu .

Нуклеофуг - уходящая группа (атом или группа атомов) в реакциях нуклеофильного замещения.

Окислители - нейтральные молекулы или ионы, принимающие электроны или атомы водорода от органического субстрата. Символ $[O]$.

Олигосахариды - углеводы, построенные из нескольких остатков моносахаридов, связанных гликозидной связью.

Органический радикал - остаток молекулы, из которой удален один или несколько атомов водорода; при этом остаются свободными одна или несколько валентностей.

Основания Брэнстеда (акцепторы протонов) - нейтральные молекулы или ионы, способные присоединять протон.

Основания Шиффа - см. Имины.

Основные реагенты (основания) - отрицательно заряженные частицы или нейтральные молекулы, способные оторвать протон от кислотного реакционного центра. Символ B^- или B .

Пептиды - соединения, построенные из остатков α -аминокислот, содержащие до 100 аминокислотных остатков. Пептидную молекулу можно представить как продукт поликонденсации α -аминокислот с образованием пептидной (амидной) связи между мономерными звеньями.

Первичная структура пептидов и белков - последовательность (порядок чередования) α -аминокислотных остатков.

Пероксиды ROOR - производные пероксида водорода H_2O_2 , в котором два атома водорода замещены органическими радикалами.

Пиридиновый атом азота - sp^2 -гибридизованный атом азота, входящий в состав ароматической системы, две из трех гибридных орбиталей которого образуют σ -связи с атомами углерода. Электрон, занимающий p -орбиталь, участвует в образовании единого электронного облака с p -электронами атомов углерода.

Пиррольный атом азота - sp^2 -гибридизованный атом азота, входящий в состав ароматической системы, три гибридные орбитали которого образуют три σ -связи. На p -орбитали атома азота находится неподеленная пара электронов, участвующая в образовании единого шестиэлектронного облака с p -электронами атомов углерода.

Полисахариды - высокомолекулярные углеводы, по химической природе являющиеся полигликозидами.

Полифункциональные соединения - соединения, включающие несколько одинаковых функциональных групп.

Полуацетали - соединения, содержащие у одного атома углерода гидроксильную OH и алкоксильную OR группы.

Поляризуемость связи - способность электронов связи или свободной пары электронов к поляризации под влиянием реагирующей частицы.

Полярность связи - смещение электронной плотности к одному из связанных атомов, обусловленное различием величин их электроотрицательности.

Правило Зайцева - преимущественное отщепление протона от наименее «гидрогенизированного» атома углерода в реакциях дегидратации или дегидрогалогенирования.

Правило Марковникова - присоединение атома водорода к наиболее «гидрогенизированному» атому углерода двойной связи в реакциях гидратации или гидрогалогенирования. С современных позиций направление присоединения объясняется относительной устойчивостью промежуточно образующихся карбокатионов.

Правило Хюккеля - соответствие числа π -электронов в сопряженной циклической ароматической системе формуле $(4n + 2)$, где $n = 1, 2, 3$ и т. д.

Проекционные формулы Ньюмена - способ изображения конформаций насыщенных алифатических углеводородов и их производных на плоскости, основанный на рассмотрении расположения атомов или атомных групп в пространстве вдоль любой связи C-C. Ближний к наблюдателю атом углерода обозначают точкой пересечения ковалентных связей у этого атома, дальний атом - кружком, а сами атомы углерода, находящиеся у концов связи C-C, не изображают.

Проекционные формулы Фишера - способ изображения стереохимических формул на плоскости, при котором асимметрический атом углерода (хиральный центр) представляют как центр с четырьмя связями, располагающимися под прямыми углами. Сами асимметрические атомы углерода не изображают.

Пространственное строение - взаимное расположение атомов и атомных групп в трехмерном пространстве.

Простые эфиры ROR' - соединения, в которых атом кислорода связан с двумя углеводородными радикалами.

Радикально-функциональная номенклатура - совокупность правил конструирования названия соединения как сложного слова,

включающего названия углеводородного радикала и класса, к которому соединение относится.

Радикальные реагенты - свободные атомы или частицы с неспаренным электроном.

Радикальные реакции - химическое взаимодействие с участием радикальных реагентов, в ходе которого имеет место гомолитический разрыв ковалентной связи в субстрате; при этом у каждого из ранее связанных атомов остается по одному электрону. Символ R.

Рацемат - оптически неактивная смесь равных количеств энантиомеров.

Реагент - действующее на субстрат вещество (реакционная частица).

Реакционная способность - характеристика химической активности соединения вступать в ту или иную химическую реакцию и реагировать с меньшей или большей скоростью.

Реакционный центр - атом или группа атомов, непосредственно участвующие в реакции.

Региоселективность - предпочтительное протекание реакции по одному из нескольких реакционных центров одинаковой химической природы.

Родоначальная структура - основа названия соединения по заместительной номенклатуре: главная цепь в ациклических соединениях, цикл в карбоциклических и гетероциклических соединениях.

π -Связь - ковалентная связь, образованная при боковом перекрывании негибридизованных p -орбиталей с максимумом перекрывания по обе стороны от прямой, соединяющей ядра атомов.

σ -Связь - ковалентная связь, образованная при перекрывании орбиталей по прямой (оси), соединяющей ядра двух связываемых атомов с максимумом перекрывания на этой прямой.

Сердечные гликозиды - растительные стероиды, представляющие собой гликозиды, состоящие из стероидного агликона (генина) и остатка олигосахарида.

Скелетные формулы - изображение чаще всего циклических структур в виде многоугольников, в которых каждый угол означает атом углерода. При этом опускаются символы атомов углерода и водорода, но символы остальных элементов (N, O, S и др.) указываются.

Сложные эфиры - производные карбоновых кислот, в карбоксильной группе которых группа OH заменена на алкоксигруппу OR.

Сопряжение (мезомерия) - выравнивание связей и зарядов в реальной молекуле (частице) по сравнению с несуществующей идеальной структурой.

p, π -Сопряжение - выравнивание в молекуле связей и зарядов, осуществляющееся с участием делокализованных p -орбиталей, принадлежащих π -связи и атому с p -орбиталью.

π, π -Сопряжение - выравнивание в молекуле связей и зарядов, осуществляющееся с участием делокализованных p -орбиталей, принадлежащих нескольким π -связям.

Спирты ROH - производные алифатических углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода замещены гидроксильной группой.

Стереоизомеры (пространственные изомеры) - соединения с одинаковой последовательностью химических связей атомов в молекуле, но различным расположением этих атомов относительно друг друга в пространстве.

Стерины - производные углеводорода холестерина, содержащие гидроксильную группу в качестве обязательного заместителя в циклогексановом кольце А.

Стероиды - природные соединения животного и растительного происхождения, в основе структуры которых лежит углеводород гонан.

Структурные изомеры - соединения, имеющие одинаковый состав, но различное химическое строение.

Структурные формулы - изображение при помощи химических символов последовательности связывания атомов в молекуле. Структурные формулы отражают двумерное строение молекулы, включающее в себя число, тип и последовательность связывания атомов.

Субстрат - вещество, реакционная способность которого по отношению к реагенту рассматривается в данной химической реакции.

Сульфиды RSR' - соединения, в которых атом серы связан с двумя углеводородными радикалами, т. е. серосодержащие аналоги простых эфиров.

Сульфирование - введение сульфогруппы SO_3H в молекулу органического субстрата (часто вместо атома водорода).

Сульфоновые кислоты RSO_3H - производные углеводородов, в которых атом водорода замещен сульфогруппой SO_3H .

Сфинголипиды - липиды, в состав которых входит остаток спирта сфингозина, *N*-ацилированного жирной кислотой.

Таутомерия - подвижное равновесие между взаимопревращающимися структурными изомерами.

Терпеноиды (терпены) - углеводороды и их производные, содержащие главным образом гидроксильную и карбонильную группы, углеродный скелет которых построен из двух звеньев изопрена и более.

Тиолы RSH - серосодержащие аналоги спиртов.

Тиофенолы $ArSH$ - серосодержащие аналоги фенолов.

Тиоэфиры - серосодержащие аналоги сложных эфиров.

Трансаминирование (переаминирование) - обратимый процесс взаимообмена амино- и оксогрупп между α -аминокислотой и α -оксокислотой.

Триацилглицерины - сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот.

Тривиальные названия - исторически сложившиеся названия соединений, как правило, возникшие в ранний период развития органической химии, не отражающие строения вещества.

Уроновые кислоты - неклассические моносахариды, в которых вместо звена CH_2OH содержится группа $COOH$.

Уходящая группа - атом или группа атомов, замещаемая на другую группу в ходе химической реакции. В реакциях нуклеофильного замещения называется нуклеофугом.

Фенолы ArOH - производные ароматических углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода замещены гидроксильной группой.

Флавоноиды - вещества растительного происхождения, базовая структура которых включает соединенные трехуглеродной цепью бензольные кольца АиВ, содержащие гидроксильные, алкоксиль-ные, гликозилоксильные заместители. Трехуглеродный фрагмент, как правило, входит в состав шестичленного кислородсодержащего гетероцикла С.

Формулы Хеуорса - способ изображения циклических форм моносахаридов в виде плоских многоугольников, лежащих перпендикулярно плоскости бумаги, и расположением заместителей над и под плоскостью цикла.

Фосфатидилсерины (серинкефалины) - фосфатиды, в которых входящий в их состав остаток фосфорной кислоты этерифицирован серином.

Фосфатидилхолины (лецитины) - фосфатиды, в которых входящий в их состав остаток фосфорной кислоты этерифицирован холином.

Фосфатидилэтаноламины (коламинкефалины) - фосфатиды, в которых входящий в их состав остаток фосфорной кислоты этерифицирован 2-аминоэтанолом (коламином).

Фосфатидовые кислоты - производные глицеро-3-фосфата, этерифицированные жирными кислотами по спиртовым гидроксильным группам.

Фосфатиды - сложноэфирные производные L-фосфатидовых кислот, в которых один из гидроксильных фосфорной кислоты этерифицирован многоатомным спиртом или аминспиртом.

Фосфолипиды - липиды, в состав которых входит остаток фосфорной кислоты.

Функциональная группа - гетероатом или группа атомов неугле-водородного характера, определяющих принадлежность соединения к определенному классу и ответственных за его химические свойства.

Характеристическая группа - функциональная группа, связанная с родоначальной структурой или частично входящая в ее состав.

Химическая реакция - процесс, сопровождающийся изменением распределения электронов внешних оболочек атомов реагирующих веществ.

Химическое строение - последовательность связей между атомами в молекуле.

Хиноны - шестичленные ненасыщенные карбоциклические 1,2- или 1,4-дикетоны.

Хиральность - свойство объекта быть несовместимым со своим зеркальным отражением.

Холан - тетрациклический конденсированный насыщенный угле-водород, углеродный скелет которого отличается от скелета гонана алифатической боковой цепью из пяти атомов углерода в циклопен-тановом кольце D.

Холестан - тетрациклический конденсированный насыщенный углеводород, углеродный скелет которого отличается от скелета гона-на алифатической боковой цепью из восьми атомов углерода в цик-лопентановом кольце D.

Церамиды - производные спирта сфингозина, N-ацилированные высшими жирными кислотами.

Цереброзиды - гликолипиды, в состав которых входят остатки моносахарида и церамида.

Цикло-оксо-таутомерия - таутомерное равновесие между открытыми и циклическими формами моносахаридов.

Электроноакцепторные заместители (электроноакцепторы) - заместители, понижающие электронную плотность системы.

Электронодонорные заместители (электронодоноры) - заместители, повышающие электронную плотность системы.

Электроотрицательность - способность атома в молекуле удерживать валентные электроны.

Электрофильные реагенты (электрофилы) - частицы, образующие новую ковалентную связь за счет электронной пары реакционного партнера. Символ E^+ или E .

Элиминирование - реакция отщепления от субстрата небольших молекул, например, H_2O , HCl , NH_3 , H_2 .

Энантиомеры - стереоизомеры, относящиеся друг к другу как предмет и несовместимое с ним его зеркальное отображение.

Энергия связи - характеристика прочности химической связи по величине энергии, выделяющейся при образовании связи или необходимой для разъединения двух связанных атомов.

Эпимеры - диастереомеры, различающиеся конфигурацией только одного асимметрического атома углерода.

Этерификация - реакция образования сложных эфиров путем взаимодействия карбоновых кислот со спиртами.