

МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО «ЛГПУ»)

Кафедра химии и биохимии

И. В. Дяченко, С. М. Сукач

Лекции по избранным разделам курса биоорганической химии

Учебное пособие
для студентов очной формы обучения
по направлению подготовки 04.03.01 Химия

Луганск
Издательство ЛГПУ
2024

УДК 577.1(075.8)

ББК 28.072я73

Д 99

Р е ц е н з е н т ы :

Кривоколыско С. Г. – заведующий кафедрой химии и инновационных химических технологий ФГБОУ ВО «ЛГУ им. В. Даля», доктор химических наук, профессор;

Сараева Т.А. – доцент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», кандидат химических наук, доцент;

Полупаненко Е. Г. – доцент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «ЛГПУ», кандидат педагогических наук, доцент.

Дяченко, И. В., Сукач, С. М.

Д 99 Лекции по избранным разделам курса биоорганической химии : учеб. пособие / И. В. Дяченко ; С. М. Сукач ; ФГБОУ ВО «ЛГПУ». – Луганск : Издательство ЛГПУ, 2024. – 132 с.

В учебном пособии представлен курс лекций по биоорганической химии, в которых рассматриваются основные темы данного предмета в современном представлении.

Учебное пособие структурировано в соответствии с разделами учебной программы дисциплины «Биоорганическая химия» и предназначено для изучения теоретического материала, актуализации знаний перед выполнением лабораторных и самостоятельных работ и подготовки к экзамену обучающихся по направлению подготовки 04.03.01 Химия (очная форма обучения).

Пособие может быть полезно для студентов химических, медицинских и биологических специальностей.

УДК 577.1(075.8)

ББК 28.072я73

*Рекомендовано Ученым советом ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
в качестве учебного пособия для студентов очной формы обучения,
обучающихся по направлению подготовки 04.03.01 Химия
(протокол № 14 от 14.06.2024 г.)*

© Дяченко И. В., Сукач С. М., 2024

© ФГБОУ ВО «ЛГПУ», 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Лекция № 1. Предмет биоорганической химии. Электронное строение атома углерода. Изомерия	5
Лекция № 2. Сопряжение и ароматичность. Электронные эффекты заместителей. Кислотно-основные свойства органических соединений	25
Лекция № 3. Аминоспирты. Тиоспирты и тиоэфиры. Окси- и оксокислоты	47
Лекция № 4. Фенольные соединения. Пираны и хиноны. Биосинтез фенольных соединений.....	74
Лекция № 5. Строение, синтез и биологическая роль белков и пептидов.....	100
Заключение	122
Список рекомендованной литературы	124
Приложение А. Структуры веществ по лекциям	126
Приложение Б. Перечень тем рефератов.....	129
Для заметок	130

ВВЕДЕНИЕ

Дисциплина «Биоорганическая химия» обеспечивает приобретение студентами фундаментальных знаний, навыков и умений в области прикладной органической химии и получение должной профессиональной подготовки на современном уровне.

Эти специализированные знания формируются у студентов очной формы обучения по направлению подготовки 04.03.01 Химия на лекциях, лабораторных занятиях и при выполнении самостоятельных работ по биоорганической химии. Преподавание дисциплины базируется на знаниях, полученных студентами при изучении неорганической, органической, аналитической, физической и биологической химии, физико-химических методов исследования. Учебное пособие структурировано в соответствии с разделами учебной программы дисциплины «Биоорганическая химия» и предусматривает усвоение системы знаний по химии основных органических соединений.

Содержание учебного пособия представлено тематическими блоками, каждый из которых включает: 1) план лекций; 2) теоретическую подготовку по теме лекции; 3) задания для самостоятельной работы. Отдельные вопросы курса выносятся на самостоятельное углубленное изучение (перечень тем рефератов приведен в Приложении).

Формы контроля по дисциплине «Биоорганическая химия» – групповое собеседование по вопросам теоретической подготовки, индивидуальная защита выполненных экспериментальных работ, письменное представление результатов опытов и заданий для самостоятельной работы, коллоквиумы по темам реферативной работы, письменные контрольные работы.

Критерии оценивания: оценивается качество подготовки, полнота и правильность выполнения лабораторных, письменных контрольных, реферативных и самостоятельных работ. Оценке «5» (А) соответствует выполнение более 90% всех видов работ, «4» (В, С) – от 75 до 89%, «3» (D, E) – от 50 до 74%.

Лекция № 1

ПРЕДМЕТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ. ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ АТОМА УГЛЕРОДА. ИЗОМЕРИЯ

План лекции

1. Биоорганическая химия как предмет.
2. Электронное строение атома углерода и его химических связей в органических веществах.
3. Пространственное строение биологически активных соединений.
 - 3.1. Виды пространственной изомерии.
 - 3.1.1. Цис-транс-изомерия.
 - 3.1.2. Энантиомерия.
 - 3.1.3. Конформационная изомерия.

1. Биоорганическая химия как предмет

Биоорганическая химия как научное направление возникла во второй половине 20-го столетия, а как предмет высшей школы введена в программу в 1982 г. Биоорганическая химия изучает строение, физико-химические свойства и механизмы реакций, в которых принимают участие биологически активные соединения. Биологически активными называются соединения, которые синтезируются в организме человека или попадают в организм и участвуют в биохимических процессах. К ним относятся: биополимеры (белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды и их производные, содержащие липиды) и низкомолекулярные вещества (витамины, гормоны, алкалоиды, лекарственные вещества и другие).

Хотя биоорганическая химия возникла на границе органической и биологической химии, она использует теоретические представления и физико-химические методы исследования классической органической химии.

Знание строения и свойств биополимеров и биорегуляторов позволяет познать сущность биологических процессов. Так, установление строения белков и нуклеиновых кислот позволило развить представления о матричном биосинтезе белка и роли

нуклеиновых кислот в сохранении и передаче генетической информации.

Биоорганическая химия играет большую роль в установлении механизма действия ферментов, лекарств, процессов зрения, дыхания, памяти, нервной проводимости, мышечного сокращения и т. д.

Основная проблема биоорганической химии – это выяснение взаимосвязи структуры и механизма действия соединений.

Биоорганическая химия основана на материале органической химии.

К основным задачам биоорганической химии относятся:

1. Разработка методов выделения, очистки природных соединений, использование методов медицины для оценки качества препарата (например, гормона по степени его активности).

2. Определение строения природного соединения. Используются все методы химии: определение молекулярной массы, гидролиз, анализ функциональных групп, оптические методы исследования.

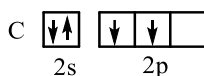
3. Разработка методов синтеза природных соединений.

4. Изучение зависимости биологического действия от строения.

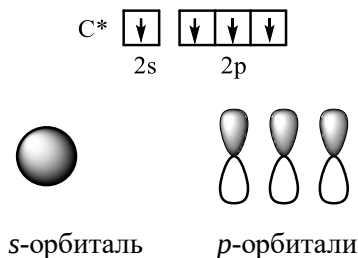
5. Выяснение природы биологической активности, молекулярных механизмов взаимодействия с различными структурами клетки или с ее компонентами.

2. Электронное строение атома углерода и его химических связей

Одна из причин многочисленности и разнообразия органических соединений лежит в особенностях строения атома углерода. Электронно-графическая формула атома углерода в невозбужденном состоянии имеет вид:



Имея два неспаренных электрона углерод может образовать две валентные связи. Однако в органических соединениях атом углерода в соответствии с теорией Бутлерова всегда четырехвалентный, то есть он находится в возбужденном состоянии, и его электронно-графическая формула в этом случае имеет вид:



Такой атом углерода образует четыре валентные связи, но они неравноценны, так как *s*- и *p*-орбитали имеют разную энергию и форму. В молекулах же алканов все связи равноценны, что достигается благодаря гибридизации.

Гибридизация – это выравнивание орбиталей по энергии и форме. В зависимости от условий, в которых идет образование химических связей атом углерода находится в состоянии разной гибридизации:

1. Если условия образования связи такие, что одна *s*-орбиталь и три *p*-орбитали гибридизуются, то образуются четыре равноценных sp^3 -гибридных орбитали. Они имеют одинаковую энергию и форму. В этом случае говорят, что атом углерода находится в sp^3 -гибридизации:



Такой атом углерода отдает на образование химических связей четыре равноценных sp^3 -гибридных орбитали. Если sp^3 -гибридный атом углерода образует химическую связь с другим sp^3 -гибридным атомом углерода, то происходит перекрывание этих

гибридных орбиталей и образуется σ -связь. Связь C–H в алканах это σ -связь и образуется в результате перекрывания sp^3 -гибридной орбитали углерода и s -орбитали атома водорода. sp^3 -Гибридные орбитали направлены под углом $109^\circ 28'$ и обуславливают пространственную конфигурацию молекулы (см. рис.1).

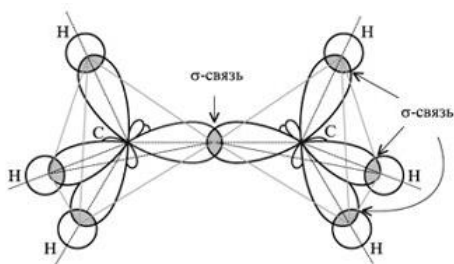


Рис. 1. Схема образований сигма-связей в молекуле этана

2. В других условиях образования химической связи атом углерода находится в sp^2 -гибридизации. Такой атом имеет три sp^2 -гибридных орбитали и одну свободную p -орбиталь:



sp^2 -орбитали p -орбиталь

В состоянии sp^2 -гибридизации атом углерода находится в алкенах. Двойная связь между атомами углерода в алкенах состоит из σ -связи и π -связи. σ -Связь образуется в результате перекрывания sp^2 -орбиталей, а π -связь образуется в результате перекрывания свободных p -орбиталей. Связь C–H в алкенах это σ -связь и образуется в результате перекрывания sp^2 -гибридной орбитали углерода и s -орбитали атома водорода. sp^2 -Гибридные орбитали направлены под углом 120° , то есть молекула расположена в плоскости (см. рис. 2).

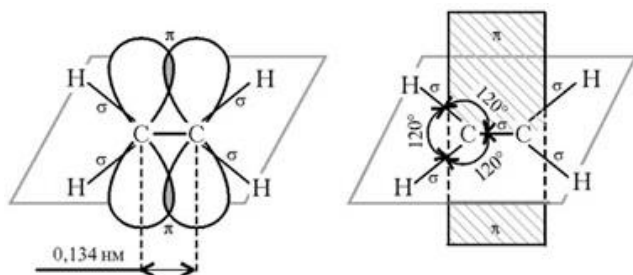
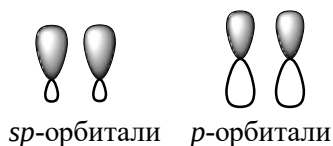


Рис. 2. Схема образований сигма- и пи-связей в молекуле этилена

3. Условия образования химической связи могут быть такими, что атом углерода находится в sp -гибридизации. Такой углеродный атом имеет две sp -гибридных орбитали и две свободных p -орбитали:



В состоянии sp -гибридизации атом углерода находится в алкинах. В алкинах между атомами углерода – тройная связь. Одна из них σ -связь образуется в результате перекрывания sp -гибридных орбиталей. Остальные две связи – это π -связи, которые образуются в результате перекрывания свободных p -орбиталей. Связь C–H в алкинах – это σ -связь, которая образуется в результате перекрывания sp -гибридной орбитали атома углерода и s -орбитали атома водорода. sp -Гибридные орбитали направлены под углом 180° , то есть молекула имеет линейную конфигурацию (см. рис. 3).

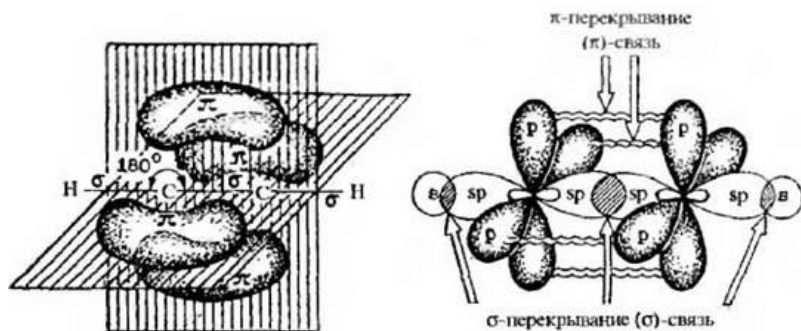
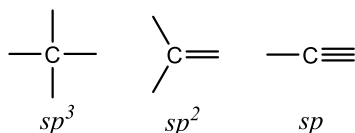


Рис. 3. Схема образований сигма- и пи-связей в молекуле ацетилена

Таким образом, если атом углерода образует четыре простых σ -связи, он находится в sp^3 -гибридизации. Если атом углерода образует двойную связь с каким-либо другим атомом, он находится в sp^2 -гибридизации. Если атом углерода образует тройную связь с другими атомами, он находится в sp -гибридизации:



В биологически активных соединениях атом углерода в основном находится в sp^3 -гибридизации и в sp^2 -гибридизации.

3. Пространственное строение биологически активных соединений

Другой причиной многочисленности и разнообразия органических соединений является изомерия.

Изомерия – это существование органических соединений с одинаковым качественным и количественным составом, но разными свойствами, что объясняется разным строением (структурой) органических соединений. Для биоорганической и биологической химии изомерия является причиной разной биологической активности. То есть только определенные изомеры проявляют биологическую активность, которая может исчезнуть в

процессе изомеризации, что вызывает патологические изменения в организме человека. Одним из видов изомерии является пространственная изомерия. Молекулы органических соединений могут по-разному располагаться в пространстве. Пространственное расположение молекул называется конфигурацией.

Для пространственного изображения молекул используют: шаростержневые модели, в которых атомы изображаются в виде сферы, соединенные стержнями – связями (1); модели Бриггса-Стюарта, в которых атомы изображаются в виде полусферы (2); модели Драйдинга или скелетные модели (3) (см. рис. 4).

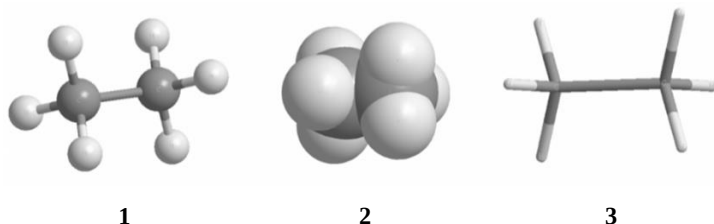
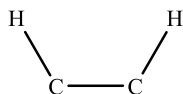
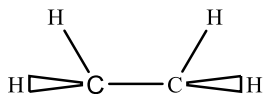


Рис. 4. Пространственные модели этана

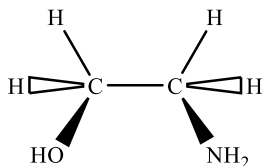
На плоскости пространственное расположение молекул записывают с помощью стереохимических формул или конфигураций. Например, чтобы написать конфигурацию молекулы коламина $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ (образуется в организме человека в результате декарбоксилирования аминокислоты серин), необходимо составить модель молекулы и посмотреть на нее так, чтобы видеть два атома углерода, два атома водорода, которые направлены вверх и лежат в одной плоскости с атомами углерода, связи между ними записываем как обычно в структурной формуле, т.е. одной линией:



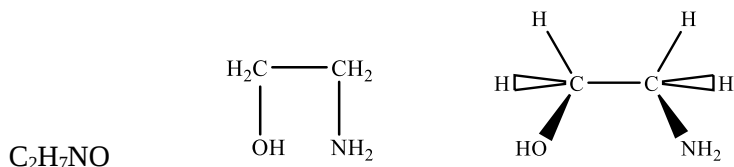
Два другие атома водорода направлены в пространстве от наблюдателя, их записываем на связь:



Функциональные группы $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2$ направлены в пространстве к наблюдателю, их записываем на связь:



Таким образом, для характеристики коламина можно написать следующие формулы:

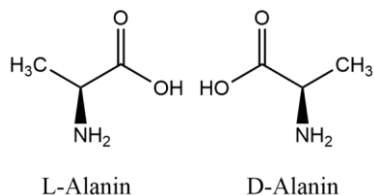


Молекулярная формула Структурная формула Пространственная конфигурация

3.1. Виды пространственной изомерии

Пространственная изомерия подразделяется на два вида: геометрическую и оптическую. Геометрическая изомерия характерна для соединений, содержащих двойные связи, и циклических соединений. Так как свободное вращение атомов вокруг двойной связи или в цикле невозможно, заместители могут располагаться либо по одну сторону плоскости двойной связи или цикла (*цис*-положение), либо по разные стороны (*транс*-положение). Обозначения *цис*- и *транс*- обычно относят к паре одинаковых заместителей. Геометрические изомеры различаются по физическим и химическим свойствам. Оптическая изомерия возникает, если молекула несовместима со своим изображением в зеркале. Это возможно, когда у атома углерода в молекуле четыре различных заместителя. Этот атом называют *асимметрическим*.

Примером такой молекулы является молекула α -аминопропионовой кислоты:

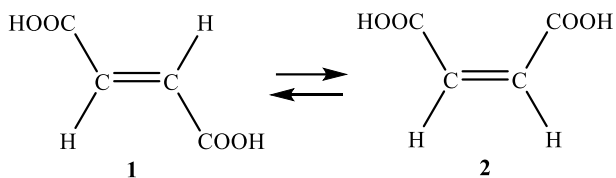


Как видно, молекула α -аланина ни при каком перемещении не может совпасть со своим зеркальным отображением. Такие пространственные изомеры называются зеркальными, оптическими антиподами, или энантиомерами. Все физические и практически все химические свойства таких изомеров идентичны.

Изучение оптической изомерии необходимо при рассмотрении многих реакций, протекающих в организме. Большинство этих реакций идет под действием ферментов – биологических катализаторов. Молекулы этих веществ должны подходить к молекулам соединений, на которые они действуют, как ключ к замку, следовательно, пространственное строение, взаимное расположение участков молекул и другие пространственные факторы имеют для течения этих реакций большое значение. Такие реакции называют *стереоселективными*. Большинство природных соединений являются индивидуальными энантиомерами, и их биологическое действие (начиная от вкуса и запаха и кончая лекарственным действием) резко отличается от свойств их оптических антиподов, полученных в лаборатории. Подобное различие в биологической активности имеет огромное значение, так как лежит в основе важнейшего свойства всех живых организмов – обмена веществ.

3.1.1. Цис-транс-изомерия

Цис-транс-изомерия обусловлена разным расположением атомов относительно двойной связи. Классическим примером этой изомерии является фумаровая (**1** – *транс*-изомер) и малеиновая (**2** – *цис*-изомер) кислоты. Изомеризация идет с разрывом связей.



Биологическое значения цис-транс-изомерии:

1. Фумаровая кислота образуется в организме человека в норме. Образование малеиновой кислоты вызывает заболевание кожи – псориаз.

2. Ретинол (витамин А) имеет *транс*-конфигурацию (см. рис. 5).



Рис. 5. Превращение ретинола в ретиналь

В организме человека он изомеризуется и приобретает *цис*-конфигурацию, которая принимает участие в процессе зрения (см. рис. 6);

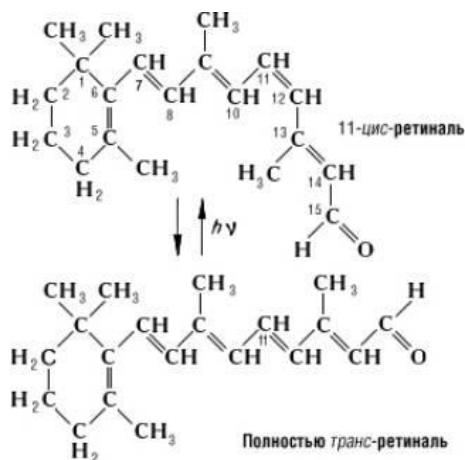
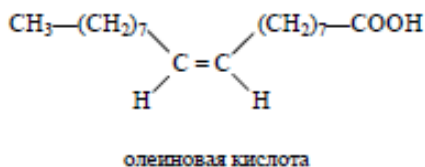


Рис. 6. Переход транс-изомера в цис-изомер и обратно

3. Высшие ненасыщенные жирные кислоты в составе липидов имеют *цис*-конфигурацию. Это обуславливает их укороченный и согнутый вид, что имеет значение для поддержания структуры клеточной мембраны:



4. Природные соединения полипrenoлы, которые транспортируют углеводы в организме человека, имеют *цис*-конфигурацию.

3.1.2. Энантиомерия

Энантиомерия — вид изомерии, обусловленный способностью веществ вращать плоскость поляризации. Плоскость поляризации расположена перпендикулярно плоскости поляризованного луча. Поляризованный луч образуется при пропускании обыкновенного светового луча, в котором колебания

происходят в разных плоскостях (1), через призму исландского шпата (4). В результате электромагнитные колебания в поляризованном луче происходят в одной плоскости (2) (см. рис. 7).

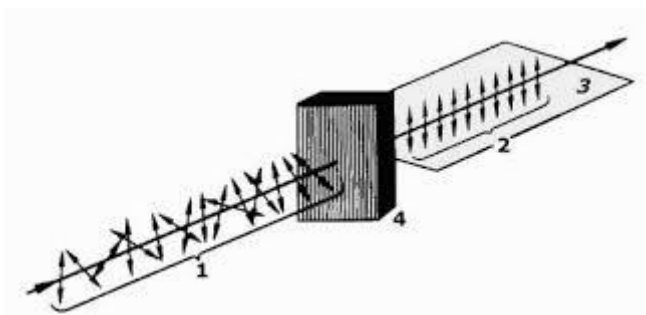


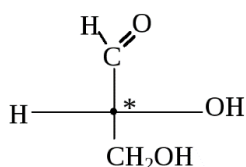
Рис. 7. Изменение положения плоскости поляризации

Если на пути поляризованного луча поставить пробирку с раствором органического соединения, то плоскость поляризации (3) будет вращаться в правую или в левую сторону. Способность некоторых веществ вращать плоскость поляризации называется *оптической активностью*.

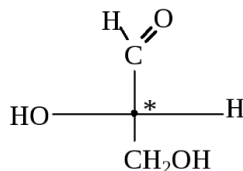
Оптическую активность проявляют только асимметричные молекулы. *Асимметрия* – один из основных признаков живой природы: аминокислоты, моносахариды, полисахариды, ДНК – это асимметричные молекулы. Самым асимметричным телом является рука (от греч. «*хирос*») человека. Отсюда термины – хирургия, хиромантия и термин в органической химии – *хиральность*. Хиральность – это свойство вещества существовать в виде пары несовместимых друг с другом зеркальных отражений.

Формулы хиральных молекул принято записывать в проекции Фишера, то есть вертикально располагают углеродную цепь, а у верхнего атома углерода записывают старшую функциональную группу.

Примером хиральной молекулы может быть глицеральдегид:



D – глирецальдегид



L – глицеральдегид

Эти молекулы асимметричны, так как имеют асимметричный атом углерода C* или хиральный центр.

Хиральный центр – это атом углерода, который находится в sp^3 -гибридизации и связан с четырьмя разными заместителями. Эти две молекулы имеют разную конфигурацию хирального центра. В первой молекуле функциональная группа расположена справа, поэтому молекула имеет D-конфигурацию. Во второй молекуле функциональная группа расположена слева, поэтому молекула имеет L-конфигурацию. D- и L- это относительная конфигурация. Эти две молекулы являются оптическими изомерами. Оптическими называются изомеры, которые вращают плоскость поляризации на один и тот же угол только в разные стороны. Вращение вправо обозначают знаком – «+», вращение влево обозначают «-». «+» и «-» это абсолютная конфигурация, которая определяется только экспериментально с помощью поляриметра. *Энантиомеры* – это изомеры, которые относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отражение. Смесь энантиомеров называется *рацемат*. Рацемат оптически неактивен.

Диастереомеры – это изомеры, которые не относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отражение.

Биологическое значение энантиомерии:

1. В организме человека субстрат и активные центры ферментов являются оптическими антиподами, то есть они подходят друг к другу как ключ к замку (см. рис. 8). Только в этом случае они могут взаимодействовать.

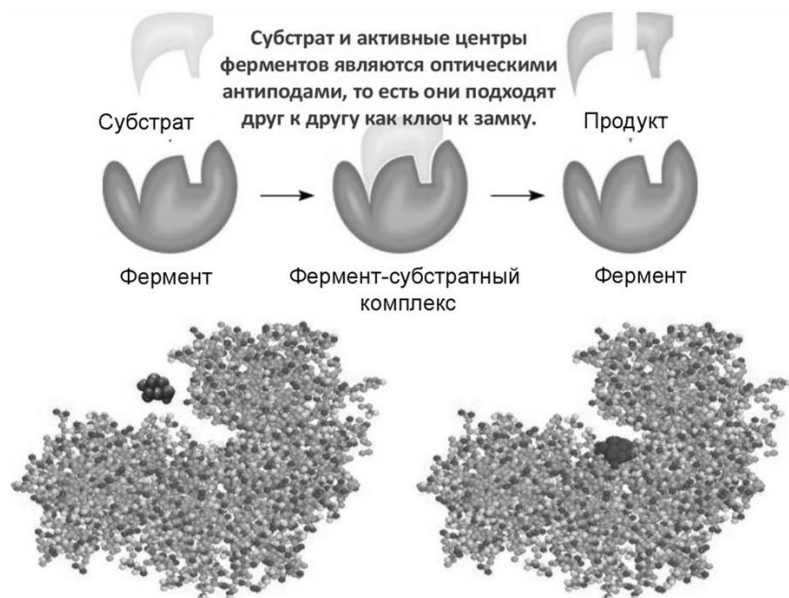
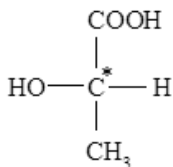


Рис. 8. Схематическое взаимодействие фермента и субстрата

2. Молочная кислота в организме человека имеет конфигурацию L (+):



L (+) – молочная кислота

3. Цис-ретиаль и белок опсин являются оптическими антиподами. В этом случае они взаимодействуют и образуют комплекс родопсин, который участвует в процессе зрения (см. рис. 9).

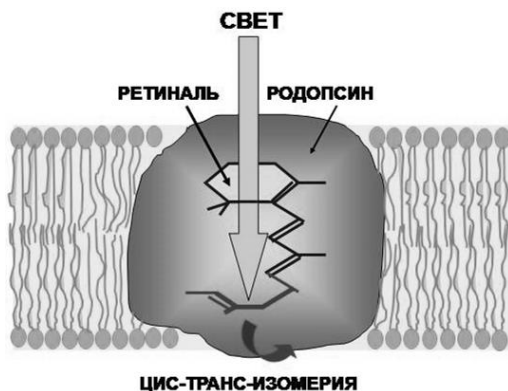
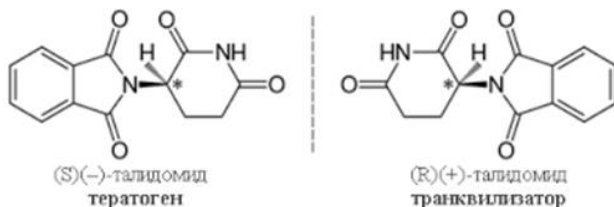


Рис. 9. Участие ретиналя в световосприятии

4. Молекула талидомида может существовать в виде двух оптических изомеров – право- и левовращающего:



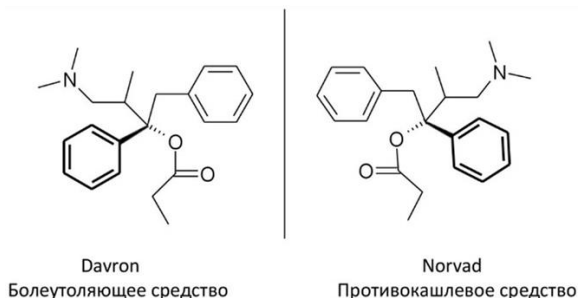
Один из них обеспечивает терапевтический эффект препарата, в то время как второй является причиной его тератогенного воздействия. Этот изомер вклинивается в клеточную ДНК на участках, богатых G-C связями, и препятствует нормальному процессу репликации ДНК, необходимому для деления клеток и развития зародыша.

Поскольку в организме энантиомеры талидомида способны переходить друг в друга, препарат, состоящий из одного очищенного изомера, не решает проблему тератогенного воздействия.

Кроме воздействия на плод, приём талидомида может негативно влиять и на принимающего препарат человека. К побочным явлениям могут относиться слабость, головная боль, сонливость, головокружение, нарушения менструального цикла у

женщин, повышение температуры. В некоторых случаях приём талидомида может приводить к развитию периферического неврита.

Еще одним примером энантиомеров является левопропоксифен («Norvad») и его зеркальное отражение болеутоляющее средство «Davron»:



5. Антиген и антитело взаимодействуют между собой, так как они являются оптическими антиподами и подходят друг к другу как ключ к замку.

3.1.3. Конформационная изомерия

Конформационная изомерия обусловлена вращением атомных групп относительно углерод-углеродной σ -связи.

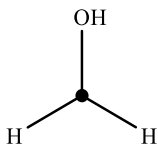
Изомеры, которые при этом образуются называются *конформеры*. Это не разные, а одна молекула, но разные геометрические формы её. Причина вращения – это отталкивание атомов, если они находятся на расстоянии, которое приблизительно равно сумме радиусов атомов.

Конформация соединений с открытой углеродной цепью

При вращении атомов относительно σ -связи могут быть два крайних положения: а) при котором атомы находятся друг за другом и затевают (заслоняют) друг друга; б) при котором атомы находятся на максимальном расстоянии друг от друга.

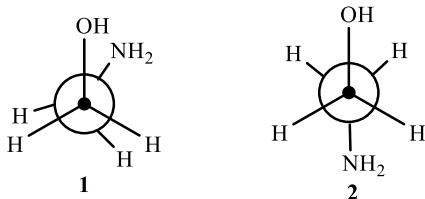
Для изображения конформеров используют проекции Ньюмена. Для этого необходимо посмотреть на модель вдоль углерод-углеродной σ -связи. Атом углерода, который находится

ближе к наблюдателю, обозначают точкой; от нее под углом $109^{\circ}28'$ проводим связи и записываем атомы и атомные группы, которые соединяются с этим атомом:



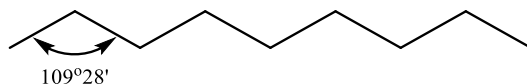
Атом углерода, который находится за первым атомом и невидим для наблюдателя, изображают окружностью. Так как его связи тоже не видны, то для изображения их немного сдвигают от связей первого атома. Такая конформация называется *заслоненной*. В заслоненной конформации расстояние между атомами минимально, их электронные оболочки взаимодействуют между собой, что создает дополнительную энергию в системе. Это невыгодно для системы и термодинамически она неустойчива, так как в ней возникает торсионное напряжение. *Торсионное напряжение* – это увеличение энергии системы вследствие затененной конформации. Поэтому атомы отталкиваются друг от друга и занимают другое крайнее положение, которое называется *заторможенной конформацией*. В этом случае атомы находятся на максимальном расстоянии друг от друга, их электронные оболочки не взаимодействуют между собой, и энергия системы минимальна. В этой конформации молекула задерживается или тормозится, поэтому конформация называется заторможенной.

Заслоненную (1) и заторможенную (2) конформации в проекции Ньюмена для коламина можно записать так:

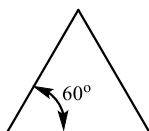


Конформации соединений с замкнутой углеродной цепью

Если атомы углерода образуют длинную цепь, то вследствие вращения атомных групп относительно С–С σ -связи, эта цепь становится гибкой с величиной угла между σ -связями $109^{\circ}28'$:

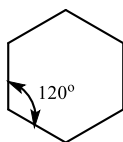


В результате гибкости углеродная цепь может образовать циклы. Самый малый цикл образуют три атома углерода – циклопропан, в котором величина угла между σ -связями составляет 60° , что значительно отличается от нормальной величины $109^{\circ}28'$:



В результате этого в системе возникает избыток энергии, который называется угловым напряжением. *Угловое напряжение* – это избыток энергии, обусловленный отклонением угла от нормальной величины. Наибольшее значение имеет шестичленный цикл, так как он содержится во многих биологически активных соединениях.

Величина угла в циклогексане 120° также отличается от нормальной величины, поэтому в нем возникает угловое напряжение:



Следовательно, такой цикл не может располагаться в плоскости. В результате вращения атомных групп относительно σ -связи, циклогексан располагается в пространстве и образует две крайние конформации (см. рис. 10). Конформация кресло энергетически более выгодная, так как в ней отсутствуют и торсионное и угловое напряжения.

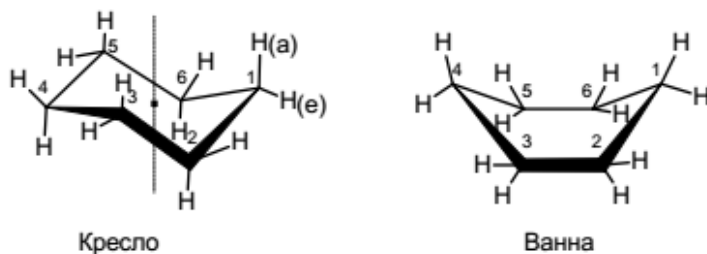
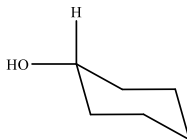


Рис. 10. Конформации циклогексана

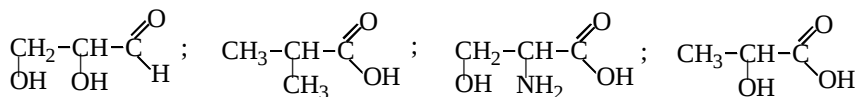
Большое значение имеет направленность связей атома углерода: экваториальное и аксиальное. Экваториальная связь (е) направлена параллельно линии экватора. Аксиальная связь (а) направлена перпендикулярно линии экватора. Объемные заместители располагаются по экваториальной связи как энергетически более выгодной. Это видно на примере циклогексанола, исходного вещества для получения адипиновой кислоты:



Задания для самостоятельной работы

1. Дайте определение понятиям «конфигурация», «конформация», «стереоизомерия».
2. Что такое «конформационная изомерия», «заслоненная конформация», «заторможенная конформация», «торсионное напряжение», «угловое напряжение»?
3. Изобразите с помощью проекционных формул Ньюмена конформации, возникающие при вращении вокруг связи С-2–С-3 для бутанола-1, бутановой кислоты, бутандиамина-1,4. Приведите энергетическую характеристику конформаций.
4. Напишите в проекциях Ньюмена возможные конформации для 2-амино-3-гидроксипропановой кислоты (по С-3–С-4). Какая из них энергетически более выгодна?

5. Выберите хиральные структуры и представьте их в виде пары энантиомеров, используя стандартные формулы Фишера:

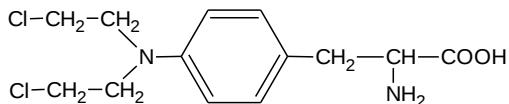


6. Напишите проекционные формулы энантиомеров и/или диастереомеров 2-амино-3-метилпентановой кислоты, циклогексан-1,4-дикарбоновой кислоты, 2,3-дихлорбутановой кислоты и 2,3-дигидроксипентандиовой кислоты.

7. Начертить кресловидную конформацию молекулы миоинозита (циклогексангексаол-1,2,3,4,5,6), содержащегося в мышцах и многих органах. При этом необходимо учесть, что пять гидроксильных групп занимают экваториальное положение.

8. Дайте определение рацемата. Напишите проекционные формулы стереоизомеров винной кислоты, образующих рацемат – виноградную кислоту.

9. Сколько стереоизомеров будет у сарколизина? Напишите для них проекционные формулы Фишера:



10. Сколько оптических изомеров имеет валин и триптофан? Напишите для них проекционные формулы Фишера. Обладает ли оптической активностью глицин? Свой ответ поясните.

Литература: [1], [5], [10], [12], [13].

Лекция № 2

СОПРЯЖЕНИЕ И АРОМАТИЧНОСТЬ. ЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ. КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

План лекции

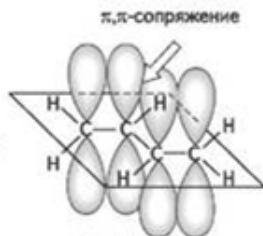
1. Сопряжение и ароматичность в биологически активных соединениях.
2. Индуктивный и мезомерный эффекты. Электроноакцепторные и электронодонорные заместители.
3. Пространственные эффекты.
4. Кислотно-основные свойства органических соединений.

1. Сопряжение и ароматичность в биологически активных соединениях

Одними из факторов, которые влияют на реакционную способность биологически активных соединений являются явления сопряжения и ароматичности. Сопряженными называются системы, в которых чередуются двойные и простые связи.

Сопряженные системы с открытой цепью сопряжения

Классическим примером таких систем является бутадиен-1,3 или просто бутадиен $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$. Атом углерода в бутадиене находится в sp^2 -гибридизации, молекула расположена в плоскости. Двойная связь состоит из σ -связи, которая образуется в результате перекрывания sp^2 -гибридных орбиталей атомов углерода, и π -связи, образующейся с помощью свободных p -орбиталей, которые перекрываются между $\text{C1}-\text{C2}$ и $\text{C3}-\text{C4}$ атомами, т.е. двойные связи изолированы:



p -Орбитали, которые образуют π -связь называют также π -орбиталями или π -электронной плотностью. π -Электронная плотность расположена в пространстве, поэтому она очень подвижна, и перекрывание происходит также между C2–C3. То есть электронная плотность не сосредоточена между двумя соседними атомами углерода, а делокализована по всей системе (т.е. молекуле), и образуется четырехцентровое единое сопряженное облако, которое охватывает все атомы углерода:

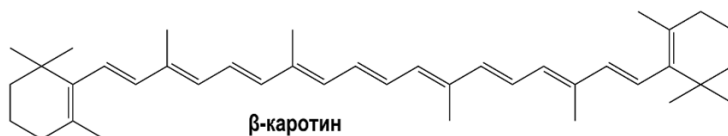


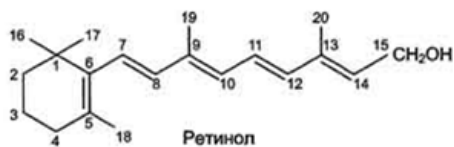
Системы с такой непрерывной электронной плотностью термодинамически более устойчивы, чем с изолированными связями. Такое перераспределение электронной плотности в системе π -связей, приводящее к стабилизации молекулы, называется сопряжением. Так как в сопряжение вступают только π -орбитали, то такой вид сопряжения называется π , π -сопряжением. Степень устойчивости или стабилизации системы характеризуется величиной энергии делокализации.

Энергия делокализации – это уменьшение энергии системы вследствие делокализации. Например, для бутадиена энергия делокализации составляет 15 кДж/моль.

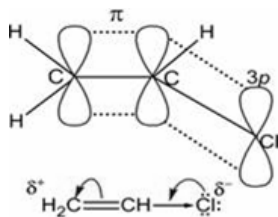
Биологическое значение сопряженных систем с открытой цепью сопряжения

Примерами биологически активных соединений с открытой цепью сопряжения являются каротин и ретинол:





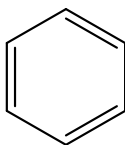
Чем длиннее цепь сопряжения, тем устойчивее система, что имеет значение для функционирования биологической системы. Существует другой вид сопряжения в системах, в которых чередуется двойная связь – одинарная связь – электронная пара, например, в винилхлориде:



Электронная пара атома хлора вступает в сопряжение с π -электронной плотностью заместителя. Графически это показывают стрелкой, которая начинается от электронной пары и направлена на середину σ -связи. Такой вид сопряжения называется p, π -сопряжением, и имеет наибольшее значение в гетероциклических соединениях.

Сопряженные системы с замкнутой цепью сопряжения

Классическим примером такой системы является бензол:



Атом углерода в бензоле находится в sp^2 -гибридизации, молекула расположена в плоскости. Двойная связь состоит из σ -связи, которая образуется в результате перекрывания sp^2 -гибридных орбиталей атомов углерода, и π -связи, образующейся с помощью свободных p -орбиталей, которые, ввиду

высокой подвижности перекрываются между всеми атомами углерода, то есть делокализуются по всей системе. В результате образуется непрерывное сопряженное электронное облако, которое охватывает все атомы углерода. Графически ее показывают окружностью внутри цикла (см. рис. 11).

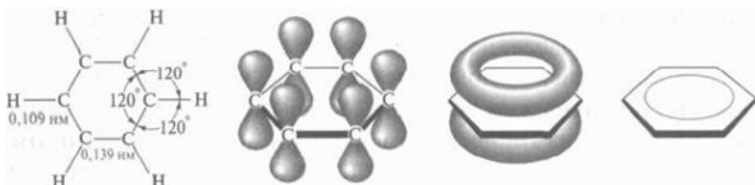


Рис. 11. Структура молекулы бензола

Непрерывная замкнутая электронная плотность обуславливает высокую энергию делокализации – 227,8 кДж/моль. Такая высокая устойчивость системы при высокой степени ненасыщенности является основным критерием ароматичности.

Ароматичность – это необычайно низкая энергия невозбужденного состояния, которая обусловлена делокализацией π -электронов.

Критерии ароматичности:

- а) плоский скелет молекулы (обусловленный sp^2 -гибридизацией атома углерода);
- б) непрерывная цепь сопряжения (в результате наличия π , π - или p , π -сопряжения);
- в) число делокализованных электронов должно соответствовать *правилу Хюккеля* (число делокализованных электронов = $4n + 2$, где n должно быть целое число).

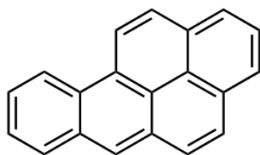
Найдем эти три признака ароматичности в молекуле бензола:

- а) бензол имеет плоский скелет молекулы, так как атомы углерода в sp^2 -гибридизации;
- б) в молекуле бензола непрерывная цепь сопряжения вследствие π , π -сопряжения;
- в) число делокализованных электронов в молекуле бензола равно 6, т. е. каждый атом углерода отдает в сопряжение по одному π -электрону. Значит, $6 = 4n + 2$, отсюда $n = 1$. Следовательно,

правило Хюккеля подтверждается. Следовательно, бензол является ароматической системой.

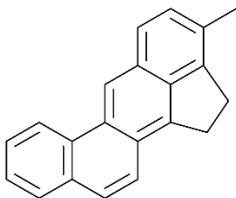
Биологическое значение сопряженных систем бензольного ряда

Бензол и его производные – канцерогенные вещества. Соединения с конденсированными бензольными ядрами или полициклические ароматические углеводороды являются результатом деятельности целого ряда отраслей промышленности: металлургии, нефтехимии, коксохимии, тепловых электростанций. С отработанным газом в воздух попадает огромное количество канцерогенных веществ. Но даже в тех городах, где нет предприятий этих отраслей, воздух содержит высокую концентрацию этих веществ. И основным источником их являются выхлопные газы автомобилей, которые содержат один из сильнейших канцерогенов – бензпирен:



Его предельно допустимая концентрация составляет 10^{-9} г в 1 м^3 воздуха. В некоторых городах эта концентрация больше в 3–8 раз. Высокая концентрация бензпирена и в табачном дыме, каждый курильщик получает определенную порцию этого канцерогенного вещества.

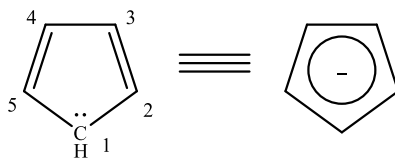
В организме человека при нарушении обмена веществ из холестерина может образоваться очень сильный канцероген – метилхолантрен:



Сопряженные небензоидные системы

В настоящее время известно большое число соединений, которые не содержат бензольное ядро, но обладают ароматичностью:

1. К ним относится цикlopентадиенил-анион, который образуется в результате депротонирования (отщепление H^+) цикlopентадиена:



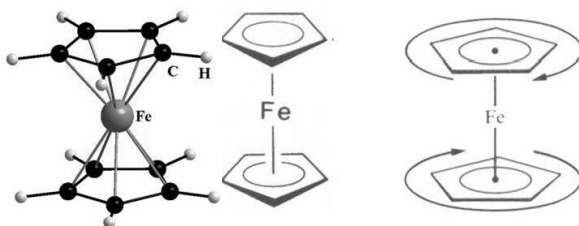
Этот анион ароматичный так как:

а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 -гибридизации атомов углерода;

б) непрерывная цепь сопряжения благодаря p, π -сопряжению (электронная пара углерода C1 перекрывается с π -электронами атомов углерода C2 и C5);

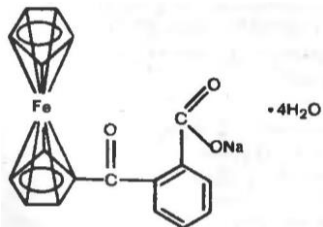
в) в сопряжении принимают участие шесть электронов (C2, C3, C4, C5 атомы отдают в сопряженную систему по одному электрону, а первый углерод дает два электрона). Значит, $6 = 4n + 2$, отсюда $n = 1$.

Цикlopентадиенил-анион с катионами тяжелых металлов дает соединения с так называемой «сэндвичевой» структурой – металлоцены. Если комплекс содержит атом железа, то он называется ферроцен:



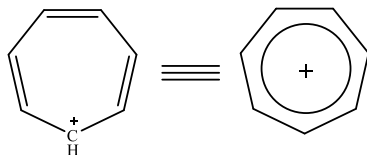
Биологическое значение имеют производные ферроцена:

а) лекарственный препарат органического железа ферроцерон используется для лечения железодефицитной анемии:



б) производные ферроцена используются как промежуточные соединения для синтеза биологически активных веществ, например, простановой кислоты.

2. Еще одной небензойной системой является циклопентадиенил-катион или тропилий-катион, который образуется в результате отщепления гидрид – аниона H^- от циклопентадиена:



Этот катион ароматичен так как:

а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 -гибридизации атомов углерода;

б) непрерывная цепь сопряжения благодаря π , π -сопряжению (π -электронная плотность перераспределяется на свободную орбиталь C1);

в) в сопряжении принимают участие шесть электронов (все атомы углерода, кроме первого, отдают в сопряженную систему по одному электрону). Значит, $6 = 4n + 2$, отсюда $n = 1$.

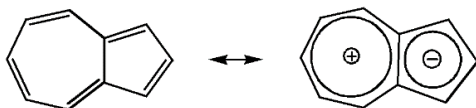
Биологическое значение имеют производные тропилий-катиона:

а) антибиотики, которые задерживают гниение древесины, например, туяплицин;

б) колхамин используется для лечения рака кожи;

в) колхицин вызывает деление хромосом, поэтому его используют для изучения генетики растений.

3. Конденсированное ядро, состоящее из цикlopентадиенил-аниона и тропилий-катиона называется азулен, который также является ароматической системой, так как:



а) скелет молекулы плоский вследствие sp^2 -гибридизации атомов углерода;

б) непрерывная цепь сопряжения благодаря π , π -сопряжению;

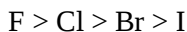
в) в сопряжении принимают участие десять электронов. Значит, $10 = 4n + 2$, отсюда $n = 2$. В природе азулен не существует; он получен синтетически. Биологическое значение имеют алкилзамещенные азулена, которые содержатся в эфирных маслах лекарственных растений – римская ромашка, эвкалипт, полынь – чем и объясняется их противовоспалительное действие.

2. Индуктивный и мезомерный эффекты

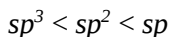
Составляющие молекулу атомы влияют друг на друга, это влияние передается по цепи ковалентно связанных атомов и приводит к перераспределению электронной плотности в молекуле. Такое явление называется *электронным эффектом заместителя*.

Если влияние заместителя передается при участии σ -связей, то происходит постепенное изменение электронного состояния связей. Такая поляризация называется *индуктивным эффектом (I-эффект)*, изображается стрелкой в направлении смещения электронной плотности. Индуктивный эффект обусловлен стремлением атома или группы атомов подавать или оттягивать на себя электронную плотность, в связи с чем он может быть положительным или отрицательным. Индуктивный эффект водорода принято считать равным нулю. Индуктивный эффект заместителя быстро затухает по мере увеличения длины цепи (через 2-3 связи). Отрицательный индуктивный эффект проявляют элементы, более электроотрицательные, чем углерод, т.е. галогены,

кислород, азот и другие, а также группы с положительным зарядом на элементе, связанном с углеродом. Отрицательный индуктивный эффект уменьшается справа налево в периоде и сверху вниз в группе периодической системы:

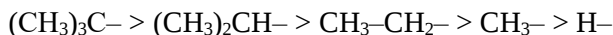


В случае сложных заместителей отрицательный индуктивный эффект определяется природой атомов, составляющих заместитель. Кроме этого, индуктивный эффект зависит от характера гибридизации атомов. Так, электроотрицательность атомов углерода зависит от гибридизации электронных орбиталей:



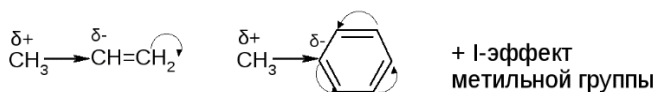
Электроноакцепторные заместители (-I-эффект): $-NaI$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-COOH$, $-CN$ и т.п.

Положительный индуктивный эффект проявляют: элементы, менее электроотрицательные, чем углерод, группы с полным отрицательным зарядом, алкильные группы. +I-эффект уменьшается в ряду:



Электронодонорные заместители (+I-эффект):

а) алкильные группы рядом с sp^2 -углеродом:



б) анионы $-O^-$;

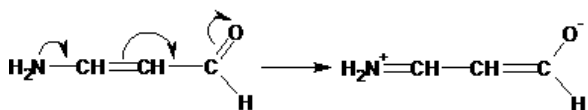
в) металлы первой и второй групп:



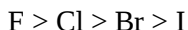
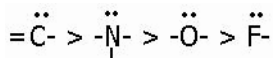
Мезомерный эффект или эффект сопряжения (*М-эффект*) – это перераспределение электронов по сопряженной системе. Основную роль в перераспределении электронной плотности молекулы играют делокализованные π - и p -электроны.

Смещение электронной плотности обычно незначительно и длины связей практически не меняются. О незначительном смещении электронной плотности судят по дипольным моментам, которые даже в случае больших эффектов сопряжения на крайних атомах сопряженной системы невелики.

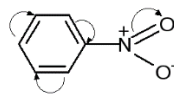
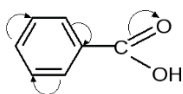
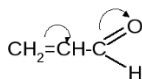
Мезомерный эффект изображают изогнутой стрелкой, направленной в сторону смещения электронной плотности:



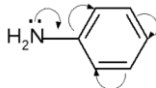
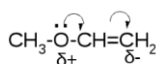
В зависимости от направления смещения электронного облака мезомерный эффект может быть положительным (+М) и отрицательным (-М). Положительный мезомерный эффект уменьшается при увеличении электроотрицательности атома, несущего неподеленную пару электронов, вследствие снижения тенденции отдавать ее, а также при увеличении объема атома:



Мезомерным эффектом обладают те заместители, атомы которых имеют негибризованную p -орбиталь и могут участвовать в сопряжении с остальной частью молекулы. По направлению мезомерного эффекта заместители могут быть как электроноакцепторами:



так и электронодонорами:

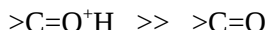


+ М-эффект

Положительный мезомерный эффект уменьшается в том случае, если атом связан с группой-акцептором электронов:

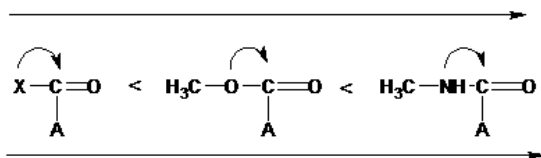


Отрицательный мезомерный эффект возрастает с увеличением электроотрицательности атома и достигает максимальных значений, если атом-акцептор несет заряд:



Уменьшение отрицательного мезомерного эффекта наблюдается в случае, если группа-акцептор сопряжена с донорной группой:

+ М эффект атома увеличивается (X < O < N)



- М эффект группировки C=O уменьшается

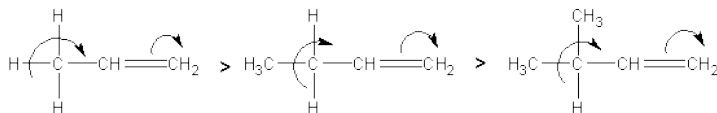
Многие заместители обладают одновременно и индуктивным, и мезомерным эффектами (см. таблицу 1). У всех заместителей за исключением галогенов мезомерный эффект по абсолютной величине значительно превосходит индуктивный.

Заместитель	Электронные эффекты		Характер совместного действия
	индуктивный	мезомерный	
Алкилы ($-R$)	$+I$	$-$	Электронодонорный
$-O^-$	$+I$	$+M$	
$-NH_2, -NHR, -NR_2$	$-I$	$+M$	
$-OH, -OR$	$-I$	$+M$	
$-Hal (F, Cl, Br, I)$	$-I$	$+M$	
$>C=O$	$-I$	$-M$	Электроноакцепторный
$-COOH, -COOR$	$-I$	$-M$	
$-NO_2$	$-I$	$-M$	
$-C\equiv N$	$-I$	$-M$	
$-SO_3H$	$-I$	$-M$	

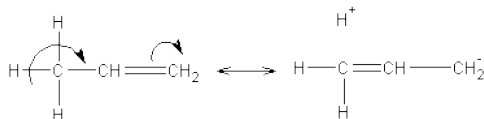
Таблица 1. Электронные эффекты некоторых заместителей

Если в молекуле имеется несколько заместителей, то их электронные эффекты могут быть согласованными или несогласованными. Если все заместители повышают (или понижают) электронную плотность в одних и тех же местах, то их электронные эффекты называются *согласованными*. В противном случае их электронные эффекты называются *несогласованными*.

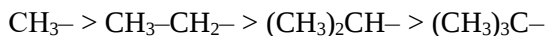
Эффект, подобный положительному мезомерному, возникает при замещении водорода у кратной связи алкильной группой. Этот эффект направлен в сторону кратной связи и называется *гиперконъюгацией (сверхсопряжением)*:



Эффект напоминает положительный мезомерный, поскольку отдает электроны в сопряженную p -систему:



Сверхсопряжение уменьшается в последовательности:

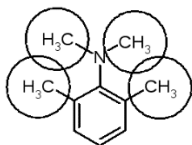
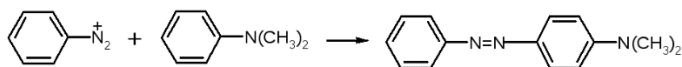


Для проявления эффекта гиперконъюгации необходимо наличие хотя бы одного атома водорода при атоме углерода, соседствующем с *p*-системой. *Трет*-бутильная группировка не проявляет этого эффекта, а потому мезомерный эффект ее равен нулю.

3. Пространственные эффекты

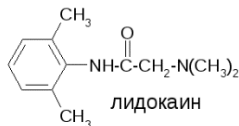
Влияние заместителя, особенно если он несет электрический заряд, может передаваться не только через химические связи, но и через пространство. В этом случае определяющее значение имеет пространственное положение заместителя. Такое явление называется *пространственным эффектом заместителя*.

Например:



с таким соединением реакция не идет, т.к. поворот диметиламиногруппы препятствует её сопряжению с бензольным циклом

Заместитель может препятствовать подходу активной частицы к реакционному центру и тем самым снижать скорость реакции:



лидокаин

- стерические препятствия, создаваемые метильными группами, резко понижают скорость реакции гидролиза по амидной связи и увеличивают тем самым срок местноанестезирующего действия этого вещества

Взаимодействие лекарственного вещества с рецептором также требует определенного геометрического соответствия контуров молекул, и изменение молекулярной геометрической конфигурации значительно влияет на биологическую активность.

4. Кисотно-основные свойства органических соединений

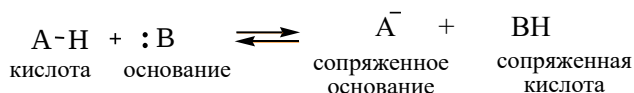
В органической химии существует несколько концепций кислот и оснований. Общепринятыми являются протолитическая теория Бренстеда-Лоури и электронная теория Льюиса.

Протолитическая теория Бренстеда-Лоури

В ней кислотность и основность связывают с переносом протона H^+ . *Кислота Бренстеда (протонная кислота)* – ион или нейтральная молекула, способная отдавать протон (донор протона) в химической реакции. *Основание Бренстеда* – ион или нейтральная молекула, способная присоединять протон (акцептор протона).

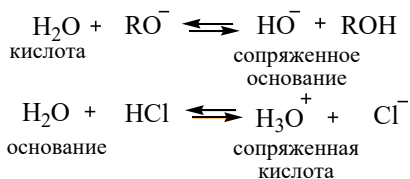
Кисотно-основное взаимодействие состоит в переносе протона от кислоты к основанию. Когда кислота отдает протон, оставшаяся частица сохраняет электронную пару и может снова захватить протон, поэтому она является основанием. Его называют *сопряженным основанием кислоты*. Всем кислотам соответствуют сопряженные основания, а основаниям – сопряженные кислоты.

В общем виде кислотно-основное взаимодействие описывается уравнением:



Кислота и основание образуют сопряженную кислотно-основную пару. Кислотные свойства проявляются в присутствии основания, основные – в присутствии кислоты. Кислота всегда имеет заряд, превышающий заряд сопряженного основания на +1.

Соединения, одновременно обладающие свойствами и основания, и кислоты, называются *амфотерными*:



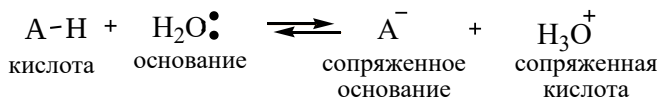
По существу, большинство органических соединений можно рассматривать как потенциальные кислоты, потому что в них содержатся атомы водорода, связанные с другими более электроотрицательными атомами – S, O, N, C. Эти атомы, связанные с атомом водорода, называют *кислотным центром*. Органические кислоты классифицируют по кислотному центру как SH-, OH-, NH- и CH-кислоты. В этом ряду кислотность падает. Кислотами могут быть не только нейтральные молекулы, но и положительно заряженные ионы.

Органические основания как акцепторы протона должны иметь неподеленную электронную пару на гетероатоме или быть анионами. Основания, имеющие неподеленную пару электронов на гетероатоме, называют *n-основаниями*. Основания, у которых акцептором протона являются π -электроны локализованной или делокализованной связи, называются *π -основаниями*.

Кислотность и основность веществ по Бренстеду-Лоури характеризуется количественно. Кислотные свойства кислоты A–H можно выразить через константу равновесия K_p :

$$K_p = \frac{[A^-][BH^+]}{[AH][B]}$$

Константа равновесия K_p ионизации кислоты имеет постоянное значение только для конкретной системы и поэтому по отношению к определенному основанию существует своя шкала. Наиболее важной является ионизация кислот в водных растворах, где в качестве основания выступает вода:



Так как вода присутствует в большом избытке, то ее концентрация остается практически постоянной (55,5 моль/л). Это значение включают в константу равновесия и получают характеристику, называемую константой кислотности K_a :

$$K_a = K_p [\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{AH}]}$$

Чем больше значение K_a , тем сильнее кислота.

Значительно удобнее пользоваться значениями $\text{p}K_a = -\lg K_a$, при этом чем меньше значение $\text{p}K_a$, тем сильнее кислота.



Данные по кислотности некоторых представителей различных классов представлены в таблице 2. Кислоты с $\text{p}K_a > 7$ не изменяют цвет нейтральной индикаторной бумаги, а с $\text{p}K_a > 10$ не имеют кислого вкуса.

Кислота	Формула	$\text{p}K_a$
<i>ОН-кислоты:</i>		
Щавелевая	$(\text{COOH})_2$	1,23
Муравьиная	HCOOH	3,75
Бензойная	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$	4,19
Уксусная	CH_3COOH	4,76
Пропионовая	$\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$	4,87
Фенол	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	10,0
Этанол	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	16,0
<i>NH-кислоты:</i>		
Ацетамид	CH_3CONH_2	15,1
Аммиак	NH_3	33
<i>СН-кислоты:</i>		
Нитрометан	CH_3NO_2	10,6
Ацетон	CH_3COCH_3	20
Ацетилен	C_2H_2	25
Бензол	C_6H_6	43
Метан	CH_4	48
<i>Неорганические кислоты:</i>		
Хлорная	HClO_4	-10
Серная	H_2SO_4	-9

Соляная	HCl	-7
Фосфорная	H ₃ PO ₄	2,1
Угольная	H ₂ CO ₃	6,4
Вода	H ₂ O	15,7

Таблица 2. Значения pK_a некоторых кислот Бренстеда по отношению к воде

Сила кислоты зависит от стабильности сопряженного основания (аниона), образующегося из этой кислоты. Чем стабильнее анион, тем сильнее кислота. Кислотность зависит от нескольких факторов, способствующих стабилизации аниона:

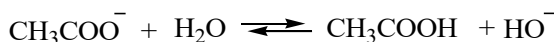
- 1) электроотрицательности и поляризуемости атома, связанного с протоном: СН-кислота < NH-кислота < OH-кислота < SH-кислота;
- 2) степени делокализации заряда «-» в анионе;
- 3) способности аниона к *сольватации* (взаимодействию с растворителем). Чем меньше размер иона и чем больше локализован в нем заряд, тем лучше он сольватирован.

Электроноакцепторные заместители способствуют делокализации отрицательного заряда, стабилизируют анион и тем самым увеличивают кислотность. Электронодонорные заместители, наоборот, понижают ее.

Основность соединений в водном растворе характеризуют константой pK_b , которая связана с pK_a через ионное произведение воды:

$$pK_b = 14 - pK_a.$$

Например:

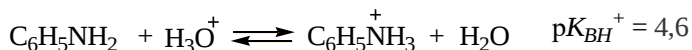


$$pK_b = 14 - 4,75 = 9,25$$

Однако для характеристики основности чаще используют величину pK_a сопряженной основанию (:B) кислоты BH^+ , обозначаемую pK_{BH^+} . Это позволяет применять одну и ту же шкалу для характеристики ионизации как кислот, так и оснований. Чем больше величина pK_{BH^+} , тем сильнее основание (см. таблицу 3).

Название	Основание	Сопряженная кислота	pK_{BH^+}
<i>N-основания:</i>			
Аммиак	NH_3	NH_4^+	9,25
Метиламин	CH_3NH_2	$CH_3NH_3^+$	10,6
Диметиламин	$(CH_3)_2NH$	$(CH_3)_2NH_2^+$	10,7
Триметиламин	$(CH_3)_3N$	$(CH_3)_3NH^+$	9,8
Анилин	$C_6H_5NH_2$	$C_6H_5NH_3^+$	4,6
<i>O-основания:</i>			
Вода	H_2O	H_3O^+	-1,7
Метанол	CH_3OH	$CH_3OH_2^+$	-2
Фенол	C_6H_5OH	$C_6H_5OH_2^+$	-6
Уксусная кислота	CH_3COOH	$CH_3C(OH)^+OH$	-6

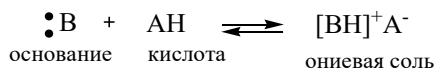
Таблица 3. Значения pK_{BH^+} некоторых оснований различных классов



Среди оснований Бренстеда анионы по сравнению с нейтральными молекулами обычно обладают более выраженными основными свойствами: $NH_2^- > NH_3$; $HO^- > H_2O$; $RO^- > ROH$. Все эти анионы являются очень сильными основаниями. Основность убывает в ряду:

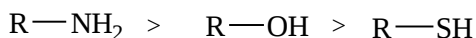
анионы $>$ n -основания $>$ π -основания.

При присоединении протона к нейтральному основанию образуются солеобразные *ониевые* соединения (аммониевые, оксониевые, сульфониевые):



Сила основания определяется доступностью электронов гетероатома и стабильностью образующегося катиона. Чем стабильнее катион, тем сильнее основание.

Сила n -оснований с одинаковыми заместителями при гетероатоме уменьшается в порядке:



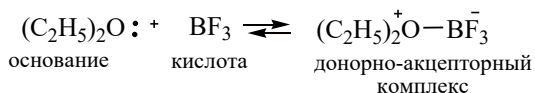
Электронодонорные заместители в радикале (R) повышают основность, а электроноакцепторные – наоборот.

Электронная теория Льюиса

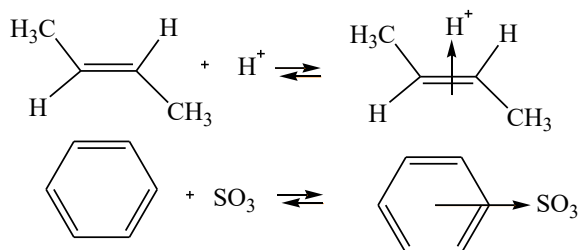
Почти одновременно с Брендстедом более широкую теорию кислот и оснований предложил Льюис, согласно которой кислотные основные свойства соединений определяются их способностью *принимать или отдавать пару электронов* с образованием новой связи.

Кислоты Льюиса – акцепторы электронной пары, *основания Льюиса – доноры* электронной пары.

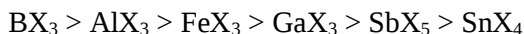
В обеих этих теориях понятия основания как донора электронной пары тождественны. Понятие же кислоты в теории Льюиса имеет более широкий смысл. Кислотой считается любая частица с вакантной орбиталью, способная дополнить свою оболочку парой электронов. Кислотами в теории Льюиса являются протон H^+ , галогениды элементов второй и третьей групп периодической системы, имеющих вакантную орбиталь на внешней оболочке (BF_3 , $AlCl_3$, $FeCl_3$, $FeBr_3$, $ZnCl_2$), соединения олова и серы ($SnCl_4$, SO_3), способные принимать электронную пару.



К кислотам Льюиса относятся также катионы, например, Ag^+ , Cu^+ , Hg^{2+} , карбокатионы R_3C^+ , катионы NO_2^+ , Br^+ и др. В гетероциклических реакциях кислоты Льюиса выступают в качестве электрофильных реагентов:



Для кислот Льюиса сделано меньше количественных измерений относительной силы кислот и отсутствуют общие таблицы в отличие кислот Бренстеда. Предложена качественная оценка приблизительной кислотности кислот Льюиса типа MX_n (X-галоген):



Жесткие и мягкие кислоты и основания Льюиса

Экспериментальное развитие теории Льюиса привело к созданию принципа жестких и мягких кислот и оснований (Р. Пирсон). По теории жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО) кислоты и основания Льюиса делятся на жесткие и мягкие (см. таблицу 4).

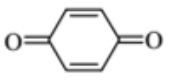
Основания		Кислоты	
жесткие	мягкие	жесткие	мягкие
H_2O , $\text{HO}^\cdot$, ROH , $\text{RO}^\cdot$, NH_3 , $\text{NH}_2^\cdot$, RNH_2 , $\text{RNH}^\cdot$, ROR , $\text{RCOO}^\cdot$, $\text{Cl}^\cdot$, $\text{F}^\cdot$	RSR , RSH , $\text{RS}^\cdot$, $\text{H}^\cdot$, $\text{I}^\cdot$, $\text{R}_2\text{C}=\text{CR}_2$ 	H^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Al^{3+} , AlCl_3 , $\text{RC}^+=\text{O}$	Ag^+ , Cu^+ , Hg^{2+} , I^+ , Br^+ , 
Промежуточные			
$\text{Br}^\cdot$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, 		Cu^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} , R_3C^+ , C_6H_5^+	

Таблица 4. Жесткие и мягкие кислоты и основания

Жесткие основания – это донорные частицы, обладающие высокой электроотрицательностью, низкой поляризуемостью, трудно окисляющиеся. Термин «жесткое основание» подчеркивает, что соединение прочно удерживает свои электроны. Донорными атомами в жестких основаниях могут быть кислород, азот, фтор, хлор.

Мягкие основания – это донорные частицы с низкой электроотрицательностью, высокой поляризуемостью, довольно легко окисляющиеся. Они слабо удерживают свои валентные электроны. В качестве доноров электронов выступают атомы углерода, серы, йода.

Жесткие кислоты – это кислоты Льюиса, в которых акцепторные атомы малы по размеру, и, следовательно, обладают высоким положительным зарядом, большой электроотрицательностью и низкой поляризуемостью. Низшая свободная молекулярная орбиталь жестких кислот, на которую переходят электроны донора, имеет низкую энергию.

Мягкие кислоты – это кислоты Льюиса, которые содержат акцепторные атомы большого размера, с малым положительным зарядом, с небольшой электроотрицательностью и высокой поляризуемостью. Низшая свободная молекулярная орбиталь этих соединений имеет высокую энергию.

Суть принципа ЖМКО состоит в том, что жесткие кислоты преимущественно реагируют с жесткими основаниями, а мягкие кислоты – с мягкими основаниями. Это выражается в большей скорости реакции и в образовании более устойчивых соединений, так как взаимодействие между орбиталями с близкими энергиями эффективнее, чем между орбиталями, имеющими разную энергию. Знание этого принципа полезно в качестве общетеоретической основы различных взаимодействий органических соединений.

Задания для самостоятельной работы

1. Что такое энергия сопряжения (стабилизации)? Сравните энергию сопряжения систем с открытой и замкнутой цепью сопряжения. Приведите строение пиридина и объясните, почему пиридин является ароматическим соединением. Какие свойства – кислотные или основные он проявляет и почему?

2. Укажите вид и знак электронных эффектов в молекулах ацетилсалициловой кислоты и парацетамола. Назовите соединения по систематической номенклатуре.

3. Расположите в ряд по уменьшению кислотности следующие спирты: метиловый, *трет*-бутиловый, изопропиловый. Ответ обоснуйте.

4. Из приведенных ниже формул выберите кислоты Бренстеда: H_2SO_4 , H_3O^+ , SbF_5 , Na^+ , нафталин, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, HBF_4 , R-NH_2 , KOH .

5. Приведите строение пурина и объясните, почему он является ароматическим соединением.

6. Обосновать соответствие критериям ароматичности нафталина и пиримидина.

7. Укажите вид и знак электронных эффектов заместителей в *m*-нитробензойной кислоте и в *m*-аминобензойной кислоте. Обозначьте эффекты графически.

8. Сравнить кислотные свойства следующих соединений: этанамина и этантиола, пиррола и имидазола, этанола и метанола, бензойной кислоты и бензолсульфокислоты, метана и бензола. Ответ на этот вопрос обосновать с учетом значений pK_a и факторов, влияющих на кислотные свойства органических соединений.

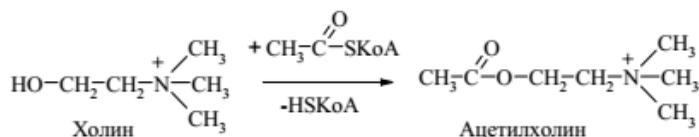
9. Чем объясняется наличие основных свойств у аминов. Расположите в ряд по уменьшению основности: метиламин, диэтиламин, трифторметиламин.

10. Укажите вид и знак электронных эффектов в молекуле β -хлоракролеина CHCl=CH-CHO . Назовите соединение по систематической номенклатуре. Какие могут быть изомеры у этого соединения? Напишите формулы и назовите соединения по систематической номенклатуре.

Литература: [1], [2], [7], [9], [11].

Этот цвиттерионный фрагмент – фрагмент, обладающий высокой гидрофильностью – характерен для фосфолипидов и соответственно липидных мембран. В некоторых биосинтетических реакциях, в частности, при биосинтезе некоторых аминокислот, в качестве донора метильных групп принимает участие бетаин.

Сложный эфир холина и уксусной кислоты – ацетилхолин – наиболее распространенный посредник при передаче нервного возбуждения в нервных тканях (нейромедиатор). Он образуется в организме ацелированием холина при помощи ацетилкоэнзима А. Расщепляется холинэстеразой:



Этаноламин сочетает в себе свойства первичных спиртов и первичных аминов, обе эти группы в какой-то мере близки по своим свойствам: обе они выполняют электронодонорные функции, могут образовывать водородные связи, проявлять кислотные свойства, являются эффективными нуклеофилами. Присутствие и взаимное влияние этих двух функций внутри одной молекулы приводит к затруднению реакций, характерных для класса спиртов и класса аминов – этаноламины труднее дегидратируются, этерифицируются или *N*-алкилируются. Те же реакции, которые реализуются, носят часто конкурентный характер. Так, при взаимодействии этаноламинов с минеральными кислотами (хлористым водородом, например) может реализоваться как солеобразование по аминогруппе, так и нуклеофильное замещение спиртового гидроксила. При их реакции с карбоновыми кислотами возможно ацилирование обеих функциональных групп, то же самое возможно и при реакциях алкилирования (см. рис. 12).

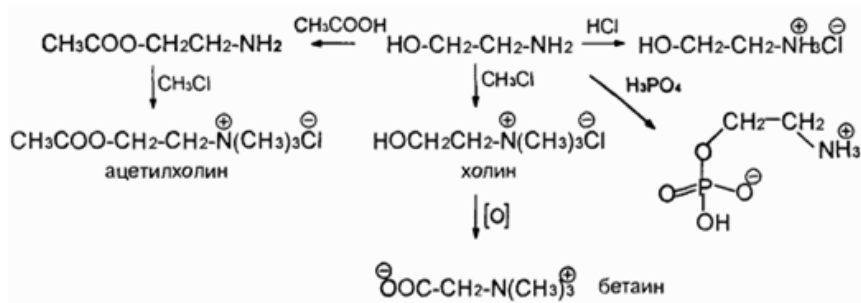
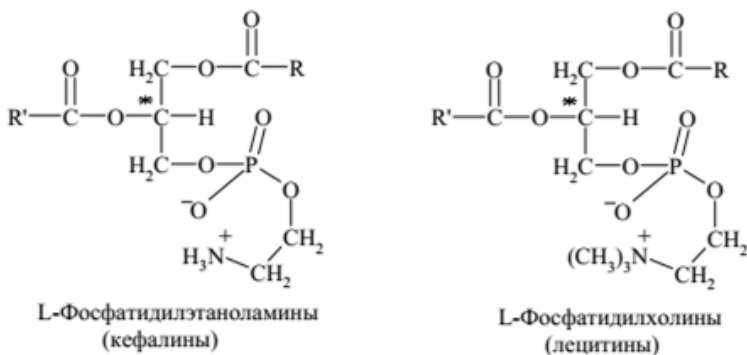
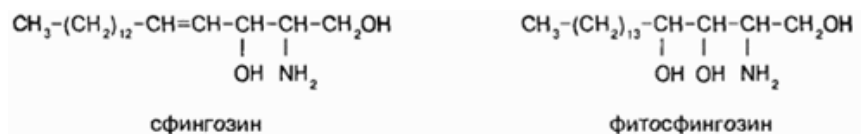


Рис. 12. Химические свойства коламина

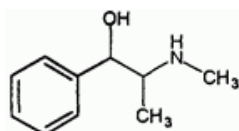
Важная роль коламина и холина заключается ещё и в том, что они участвуют в построении сложных веществ – фосфолипидов, которые являются важнейшим строительным материалом клеточных мембран:



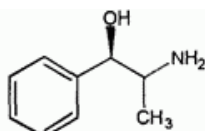
Другой важной группой природных аминокиспиртов являются сфингозины – составная часть сфинголипидов, выделенных впервые из тканей мозга, но впоследствии обнаруженных во многих животных и растительных источниках:



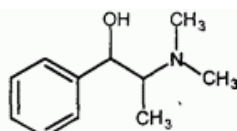
Производными (3-аминоспиртов являются алкалоиды семейства эфедровых – эфедрин, норэфедрин, метилэфедрин:



эфедрин



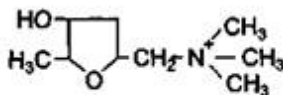
норэфедрин



N-метилэфедрин

Среди них наиболее известен эфедрин, используемый в медицинской практике в качестве сосудосуживающего и бронхорасширяющего средства, его применяют при лечении аллергических заболеваний, а также как стимулятор центральной нервной системы и при отравлении некоторыми наркотиками, так как он является их антагонистом.

Из аминоспиртов растительного происхождения следует отметить мускарин, содержащийся в мухоморе красном (*Amanita muscaria*), являющийся имитатором ацетилхолина. В малых дозах он понижает у человека артериальное давление, амплитуду и частоту сердечных сокращений; в больших дозах вызывает спазмы мышц, судороги, коматозное состояние для мышей и 0,7 мг/кг для человека при пероральном введении:



Мускарин

Биогенные амины (катехоламины)

Биогенные амины (катехоламины) – образуются в организме в результате процессов обмена веществ. Они являются представителями аминоспиртов, содержащих в качестве структурного фрагмента остаток пирокатехина (1,2-дигидроксibenзол, катехол). К катехоламинам относятся: дофамин, норадреналин, адреналин, которые образуются в организме из незаменимой α -аминокислоты фенилаланин и подобно ацетилхолину выполняют роль нейромедиаторов. Адреналин является гормоном мозгового вещества надпочечников, а норадреналин и дофамин – его предшественниками (см. рис. 13).



Рис. 13. Путь биосинтеза катехоламинов

Роль этих веществ в жизнедеятельности животных важна и разнообразна. Дофамин стимулирует секрецию соматотропина (гормон роста) и подавляет секрецию пролактина (гормон роста молочных желез), он также регулирует уровень глюкозы в крови, диурез, кровоток в почках; нарушение синтеза дофамина в мозгу – причина возникновения болезни Паркинсона. Норадреналин участвует в передаче нервных импульсов, воздействует на мышцы кровеносных сосудов, сужая их и повышая тем самым артериальное давление. Адреналин – гормон мозгового вещества надпочечников, «гормон страха», повышает уровень сахара в крови, при физиологических стрессах выделяется в кровь. Адреналин также способствует сужению мелких кровеносных сосудов, вызывает усиление работы сердца, расслабляет мускулатуру бронхов и кишечника. При эмоциональных переживаниях, особенно в стрессовых ситуациях, усиленной мышечной работе, охлаждении и так далее содержание адреналина

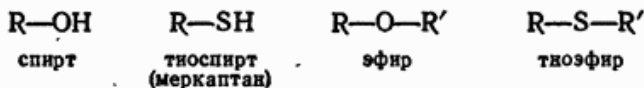
в крови резко возрастает (оно может возрасти в 100 раз за несколько секунд), что обеспечивает адаптацию организма к новым условиям.

Адреналин участвует в регуляции сердечной деятельности, обмене углеводов.

Катехоламины с раствором FeCl_3 дают изумрудное окрашивание, переходящее в вишнево-красное при добавлении раствора аммиака, что может служить качественной реакцией на эти соединения.

2. Тиоспирты и тиоэфиры

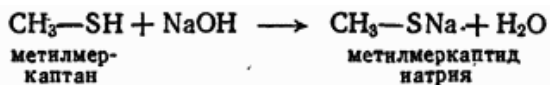
Тиоспиртами (меркаптанами) и *тиоэфирами* называются соединения, аналогичные спиртам и эфирам, в молекуле которых вместо атома кислорода находится атом серы:



Метилмеркаптан представляет собой газ, образующийся при гниении белковых веществ. Содержится в человеческих испражнениях, чем объясняется их неприятный запах. Остальные тиоспирты и тиоэфиры – жидкости или твёрдые тела. Они плохо растворимы в воде, но хорошо растворимы в спирте и эфире. Пропантиол содержится в луке. Тиоэфиры и особенно меркаптаны имеют чрезвычайно отвратительный запах, ощущаемый даже в ничтожных концентрациях. Поэтому небольшие количества меркаптана добавляют в горючие газы (природный газ) с целью обнаружения их утечки при неисправностях или авариях газовой аппаратуры или газопроводов.

Тиоспирты можно рассматривать как производные сероводорода, имеющего в водных растворах свойства слабой кислоты. Поляризуемость атома S больше, чем атома O, так как радиус атома S больше, чем атома O, однако электронные орбитали атома S больше, чем атома O. Связь S–H менее полярна, чем O–H, поэтому H притягивается слабее к атому S, следовательно, тиолы более сильные кислоты, чем спирты (в 3–4 раза). Так, например,

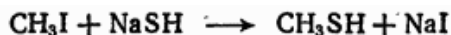
при действии щелочей образуются соединения, аналогичные алкоголятам и получившие название меркаптидов:



Следует напомнить, что алкоголяты спиртов в отличие от меркаптидов получают только при действии щелочных металлов, на спирты.

Способы получения

1. Тиоспирты получают действием гидросульфида натрия на галоидные алкилы:

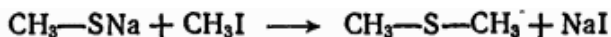


2. Тиоэфиры образуются:

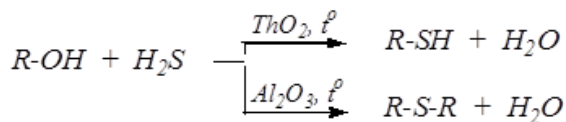
а) при взаимодействии двух молекул галоидпроизводного с сернистым натрием:



б) при действии галоидных алкилов на меркаптиды:



3. В промышленности для получения меркаптанов и сульфидов используют каталитическое алкилирование сероводорода спиртами в газовой фазе (при 600-670 K):



Тиоэфиры – серные аналоги сложных эфиров – находят весьма ограниченное применение в классической органической химии, но играют важную роль в организме. Тиоэфиры (сульфиды) – это также бесцветные соединения с неприятным запахом. Их температуры кипения выше, чем у аналогичных простых эфиров. Низшие представители являются жидкостями.

Известно, что для проявления каталитической активности большинству ферментов, имеющих белковую природу, необходимо соучастие коферментов, которыми служат разнообразные по строению низкомолекулярные органические соединения небелковой природы. Одну из групп коферментов составляют ацилкоферменты, выполняющие функцию переносчиков ацильных групп. Из них наиболее распространен ацетилкофермент А. При всей сложности строения молекулы ацетилкофермента А с позиций химического подхода можно определить, что этот кофермент функционирует как тиоэфир. В качестве тиола, участвующего в его образовании, выступает кофермент А (сокращенно обозначаемый CoASH), молекула которого построена из остатков трех компонентов – 2-аминоэтантиола, пантотеновой кислоты и аденозиндифосфата (дополнительно фосфорилированного по положению 3 в рибозном фрагменте). Пантотеновая кислота образует, с одной стороны, амидную связь с 2-аминоэтантиолом, а с другой – сложноэфирную связь с остатком АДФ (см. рис. 14).

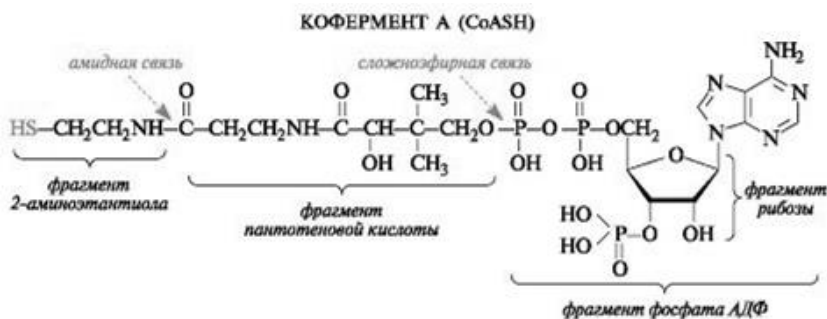
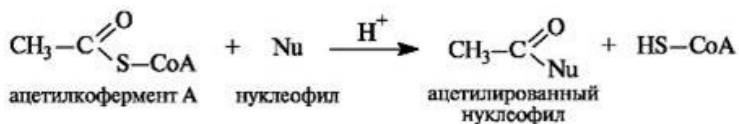


Рис. 14. Строение кофермента А

По ацилирующей способности все ацилкоферменты А и в том числе ацетилкофермент А, будучи тиоэфирами, занимают «золотую середину» между высокореакционными ангидридами, а также 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:

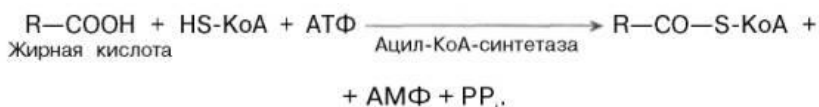


Этим путем, например, осуществляется ацетилирование гидроксилсодержащих соединений:



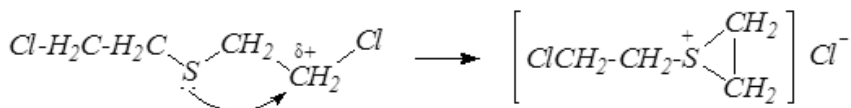
Кроме этого, можно отметить важное участие в процессах обмена веществ самого кофермента А, функционирующего в качестве тиола. В организме любые карбоновые кислоты активируются путем превращения в реакционноспособные производные – тиюэфиры.

АцилКоА образуется при активации жирных кислот. Свободная жирная кислота независимо от длины углеводородной цепи является метаболически инертной и не может подвергаться никаким биохимическим превращениям, в том числе окислению, пока не будет активирована. Активация жирной кислоты протекает на наружной поверхности мембраны митохондрий при участии АТФ, коэнзима А (HS-KoA) и ионов Mg^{2+} . Реакция катализируется ферментом ацил-КоА-синтетазой:



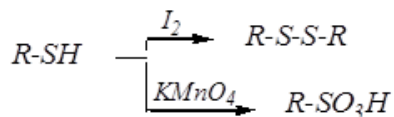
В результате реакции образуется ацил-КоА, являющийся активной формой жирной кислоты.

Горичный газ (иприт), $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ получают взаимодействием этилена с хлоридами серы. Он может самопроизвольно превращаться с образованием хлорида тризамещенного сульфония. Это внутримолекулярная S_N^2 -реакция:

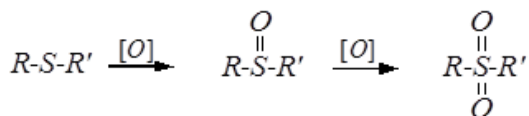


Наличие трёхчленного малого цикла придаёт ему высокую реакционную способность. Он легко подвергается нуклеофильной атаке аминогруппами, входящими в состав белковых молекул, что приводит к алкилированию белка. В этом состоит причина кожно-нарывного действия горчичного газа и поражения слизистых оболочек.

Тиолы и сульфиды легко окисляются до различных продуктов. Тиоспирты при окислении йодом образуют дисульфиды R-S-S-R , более энергичные окислители могут их окислить до алкансульфоновых кислот $\text{R-SO}_3\text{H}$:



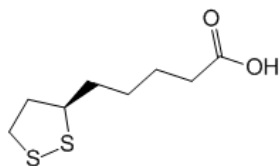
Тиоэфиры окисляются до сульфоксидов и сульфонов (например, пероксикислотами R-COOOH):



Диметилсульфид – бесцветная летучая жидкость с неприятным запахом. Получают каталитически из метанола и сероводорода. Используют для производства диметилсульфоксида.

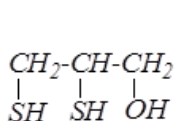
Диметилсульфоксид (ДМСО) – сильнейший растворитель, ускоритель проникновения через кожу лекарственных соединений.

Липоевая кислота – природный дисульфид, который вместе с коферментом А является важной частью ферментов при окислении предельных высших карбоновых кислот до уксусной кислоты:

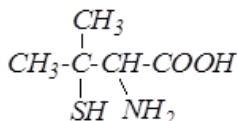


Липоевая кислота

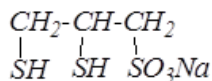
Некоторые поли- и гетерофункциональные тиолы образуют прочные комплексы с ионами тяжёлых металлов, на чём основано их использование в качестве противоядий (антидотов) при отравлении соединениями ртути, свинца, кадмия, сурьмы, мышьяка. Одним из первых антидотов был 2,3-димеркаптопропанол-1 (британский антилюизит, *БАЛ*). Позже нашли применение такие тиолы, как 2-амино-3-меркапто-3-метилбутановая кислота (*пеницилламин*) и 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия (*унитиол*):



БАЛ



пеницилламин



унитиол

Многие окислительно-восстановительные реакции в организме основаны на реакции тиол $\rightleftharpoons$ дисульфид.

Образование -SH и -S-S- связей определяет структуру белков.

Превращение цистеина в цистин:



Трипептид глутатион (γ -глутамилцистеинилглицин) входит в состав активного центра окислительно-восстановительных ферментов и содержит цистеин.

Прямые и кудрявые волосы – основа завивки – результат содержания и превращения цистеина в цистин.

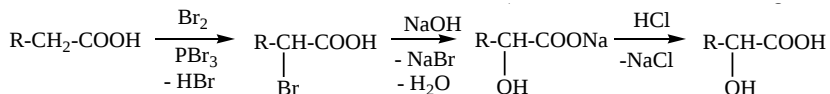
Лекарственный препарат *тетурам*, применяемый при лечении алкоголизма, содержит дисульфидную группу. Действие тетурама основано на его способности задерживать окисление этанола на уровне ацетальдегида (видимо, блокируя фермент ацетальдегидоксидазу). Последний, накапливаясь в организме, вызывает крайне неприятные ощущения (появляется покраснение, жар, затруднение дыхания, шум в голове, сердцебиение, чувство страха, понижается артериальное давление).

3. Окси- и оксокислоты

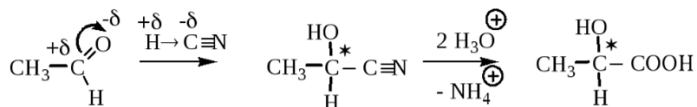
Оксикислотами называются органические карбоновые кислоты, содержащие кроме карбоксильных групп одну или несколько гидроксильных групп. Число карбоксильных групп определяет основность оксикислоты. По числу гидроксильных, включая и входящие в состав карбоксильных групп, определяют атомность оксикислот.

Способы получения

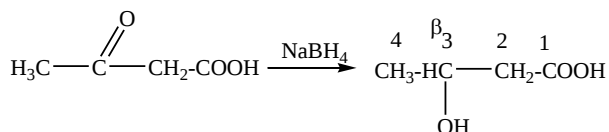
1. Из α -галогензамещенных карбоновых кислот:



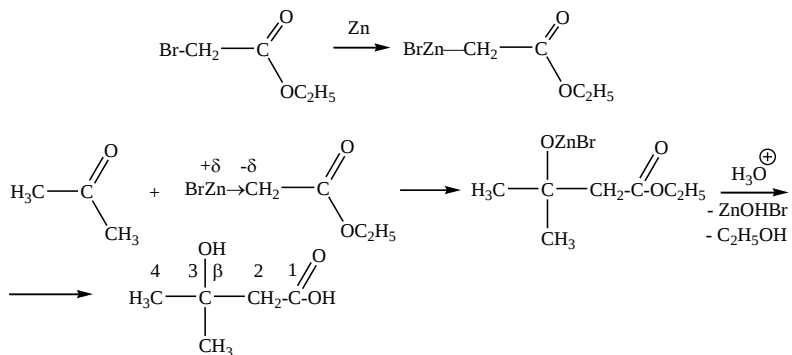
2. Из альдегидов и кетонов, циангидринный способ:



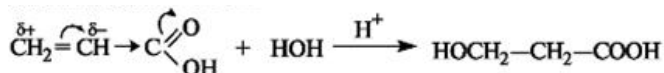
3. Восстановление оксокислот:



4. Синтез β -оксикислот по реакции Реформатского:



5. Гидратация непредельных карбоновых кислот:

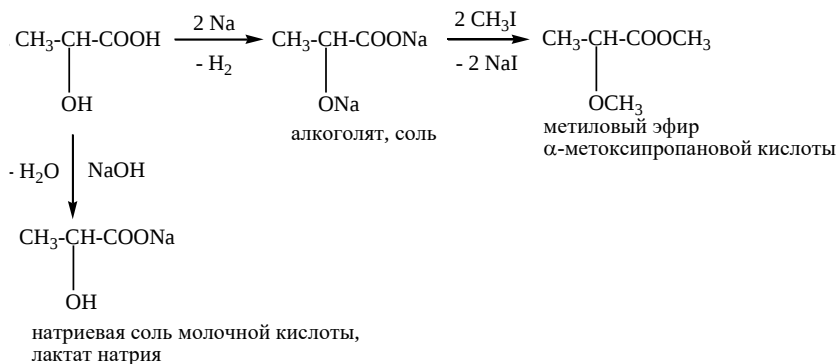


Химические свойства

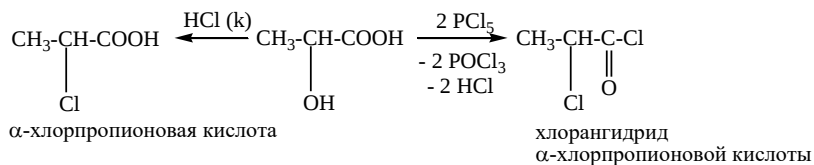
α -Оксикислоты являются более сильными кислотами, чем обычные карбоновые кислоты, сказывается наличие акцепторной (-OH) группы в углеводородном радикале.

Реакции идут по двум функциональным группам (-OH, -COOH) в зависимости от реагента.

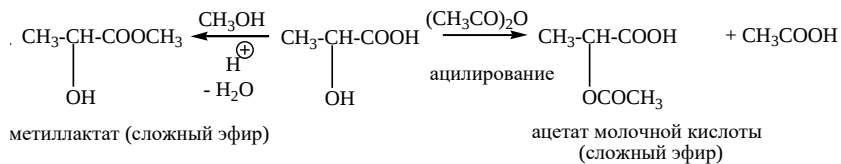
1. Взаимодействие со щелочами и щелочными металлами:



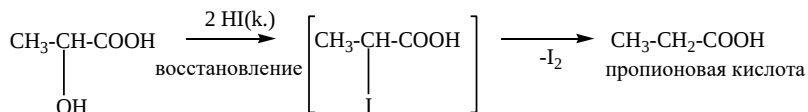
2. Введение галогенов:



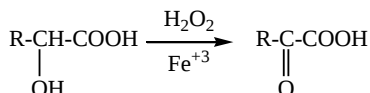
3. Получение сложных эфиров:



4. Восстановление:

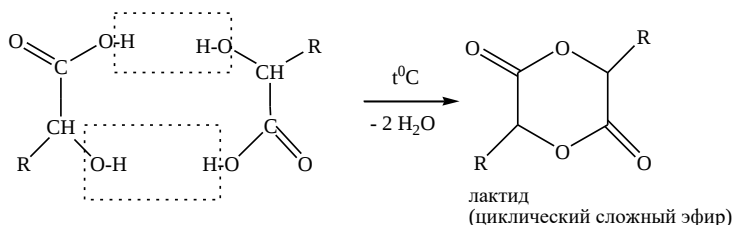


5. Окисление:

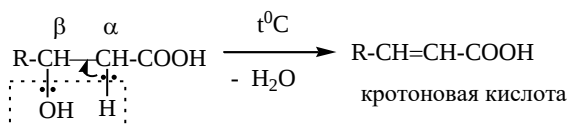


6. Термическое поведение оксикислот:

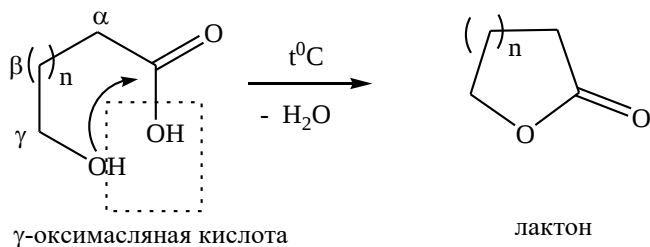
а) α -оксикислоты:



б) β -оксикислоты:



в) γ , δ и ε -оксикислоты:

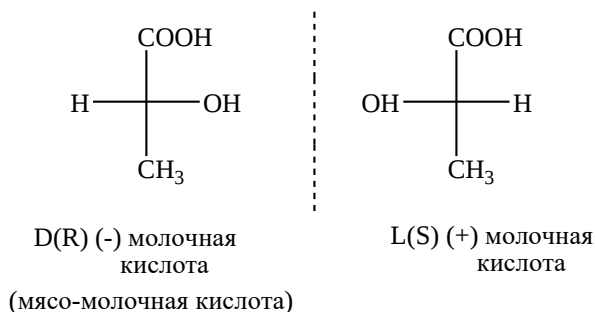


$n = 1$, бутиролактон; $n = 2$, валеролактон; $n = 3$, капролактон.

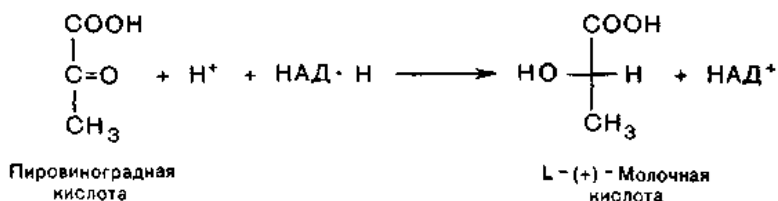
Биологически важные представители оксикислот

Молочная (α -гидроксипропионовая) кислота одна из важнейших гидроксикислот. Широко распространена в природе как продукт молочнокислого брожения лактозы, содержащейся в молоке, и других углеводов, входящих в состав овощей и плодов. Кислое молоко, кефир, кислая капуста, моченые яблоки, соленые огурцы, помидоры и т.д. содержат в значительном количестве молочную кислоту, образующуюся в результате жизнедеятельности молочнокислых бактерий. Ее соли называют лактатами.

Молочная кислота содержит асимметрический атом углерода и поэтому может существовать в виде двух энантиомерных форм. В организме L-(+)-молочная кислота, называемая также мясомолочной кислотой, 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 в молочную под действием НАД·Н:



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

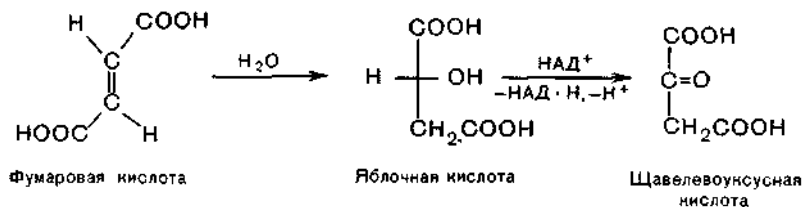
γ-Гидроксимасляная кислота (ГОМК) обладает наркотическим действием, практически нетоксична. Применяется в виде натриевой соли (*γ-гидроксibuтират натрия*) как снотворное средство, а также в анестезиологии в качестве неингаляционного наркотического средства при операциях.

Немаловажное значение имеют полигетерофункциональные соединения, содержащие гидрокси-, amino- и карбоксильные

группы. В частности, многоосновные гидроксикислоты играют большую роль в биохимических процессах. Наиболее распространены в природе яблочная, лимонная и винные кислоты.

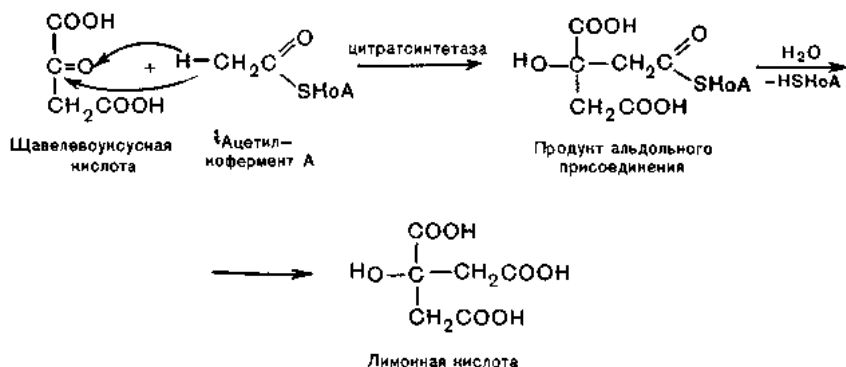
Яблочная и лимонная кислоты принимают участие в цикле трикарбоновых кислот, называемом также циклом лимонной кислоты или циклом Кребса – универсальном этапе окислительного катаболизма углеводов, липидов и других соединений в присутствии кислорода. В ходе цикла трикарбоновых кислот происходит, кроме того, образование предшественников аминокислот.

Яблочная (гидроксиянтарная) кислота относится к дикарбоновым кислотам. В значительных количествах содержится в незрелых яблоках, рябине, фруктовых соках. В цикле Кребса образуется путем гидратации фумаровой кислоты и далее окисляется НАД⁺ в щавелевоуксусную кислоту:

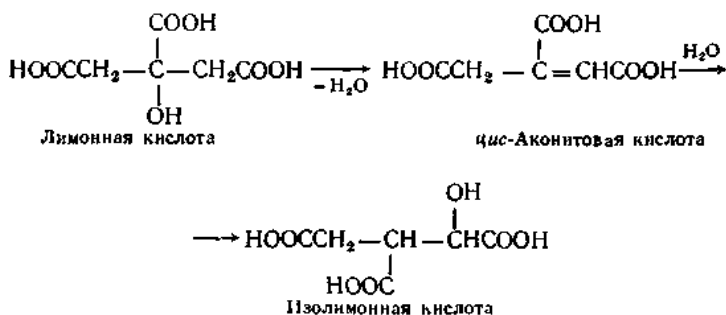


Лимонная (2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая) кислота в больших количествах содержится в плодах цитрусовых растений (лимоны, апельсины), а также в винограде, крыжовнике. Она относится к трикарбоновым кислотам. Соли лимонной кислоты называются цитратами.

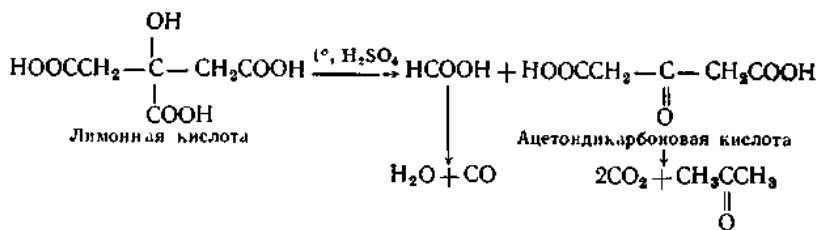
Биосинтез лимонной кислоты в цикле трикарбоновых кислот происходит по реакции типа альдольной конденсации из щавелевоуксусной кислоты и ацетилкофермента А:



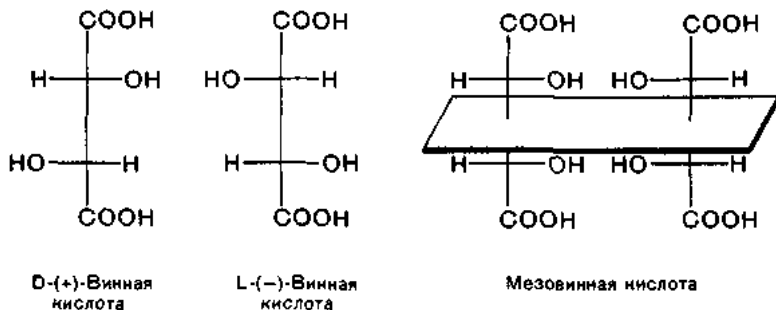
При последующей дегидратации лимонной кислоты получается *цис*-аконитовая кислота, которая далее гидратируется с образованием изолимонной кислоты:



Разложение лимонной кислоты при нагревании в присутствии серной кислоты происходит по типу разложения α -гидроксикарбоновых кислот. Образующиеся при этом муравьиная и ацетондикарбоновые кислоты в результате последующих превращений дают конечные продукты – воду, оксид углерода, диоксид углерода и ацетон:



Винные кислоты содержат два хиральных атома углерода и поэтому должны были бы существовать в виде четырех стереоизомеров. Известны, однако, только три: оптические антиподы D-(+)-винная кислота и L-(-)-винная кислота и их диастереомер – оптически неактивная мезовинная кислота:



Причина уменьшения числа стереоизомеров состоит в том, что в молекуле мезовинной кислоты, вследствие того, что асимметрические атомы углерода имеют одинаковые заместители, появляется плоскость симметрии, и она уже не является хиральной.

D-(+)-Винная кислота содержится во многих растениях, в частности в винограде, рябине. Соли винной кислоты называют тартратами. 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 винной кислоты – сегнетова соль. При действии на сегнетову соль гидроксида меди (II) в щелочной среде получают жидкость Фелинга – реактив для обнаружения альдегидов.

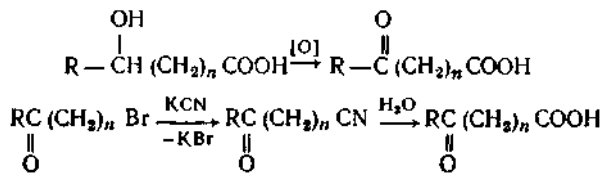
Рацемическая винная кислота – смесь равных количеств D- и L-винных кислот – называется виноградной кислотой (т. пл. 205°С, оптически неактивна). Она образуется при продолжительном нагревании с водой любой из оптически деятельных винных кислот. Если такое нагревание проводить в присутствии щелочи, получается мезовинная кислота.

Оксокислоты

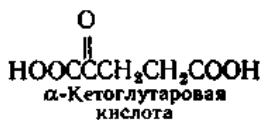
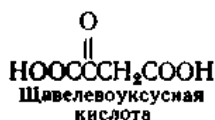
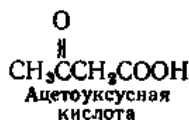
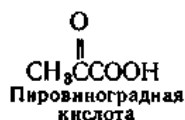
Оксокислотами называют соединения, содержащие одновременно карбоксильную и альдегидную (или кетонную) группы.

В соответствии с этим различают альдегидокислоты и кетонкислоты.

Для получения оксокислот используются реакции, при помощи которых вводится либо альдегидная или кетонная группа в карбоксильное соединение, либо карбоксильная вводится в соединение, уже содержащее альдегидную или кетонную группы:

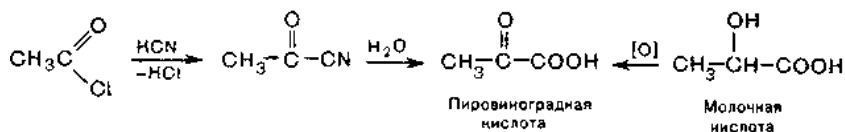


Простейшей оксокислотой является альдегидокислота *глиоксиловая* $\text{HOOC}-\text{CHO}$. Она содержится в незрелых фруктах, но по мере их созревания ее количество в них уменьшается. *Глиоксиловая кислота* обычно существует в виде гидрата $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{OH})_2$. Электроноакцепторная карбоксильная группа в глиоксиловой кислоте подобно трихлорметильной группе хлораля создает значительный дефицит электронной плотности на соседнем углеродном атоме, в результате две гидроксильные группы при нем удерживаются достаточно прочно. Важную роль в биохимических процессах играют кетонкислоты:



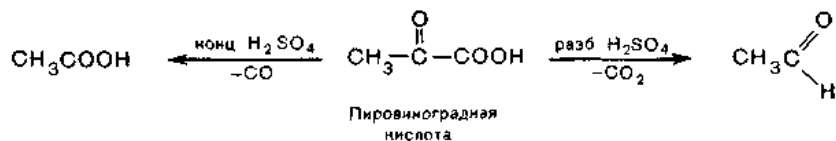
Пировиноградная, щавелевоуксусная и α -кетоглутаровая кислоты участвуют в цикле трикарбоновых кислот. Ацетоуксусная кислота относится к β -кетокислотам. При переаминировании α -кетокислоты дают соответствующие α -аминокислоты.

Пировиноградная кислота — одно из центральных соединений в цикле трикарбоновых кислот. Она является также одним из промежуточных продуктов при молочнокислом и спиртовом брожении углеводов. Может быть получена взаимодействием ацетилхлорида и цианида калия с последующим гидролизом образующегося при этом кетонитрила или окислением молочной кислоты:

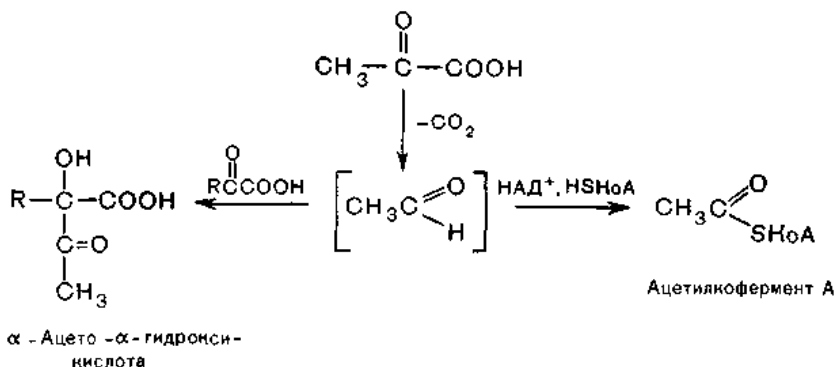


Своим названием пировиноградная кислота обязана тому, что впервые была выделена при пиролизе виноградной кислоты. Ее соли называют пируватами. Восстановление пировиноградной кислоты в молочную описано ранее.

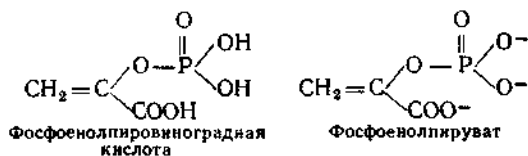
Пировиноградная кислота легко декарбоксилируется при нагревании с концентрированной серной кислотой.



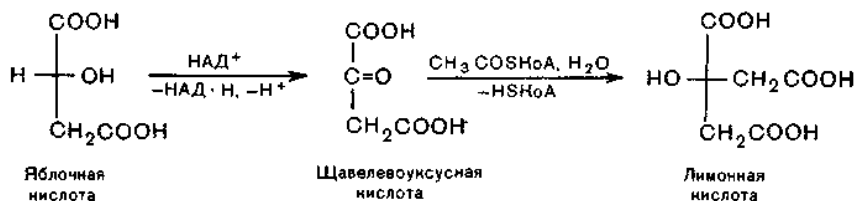
Декарбоксилирование пировиноградной кислоты *in vivo* протекает в присутствии фермента декарбоксилазы и соответствующего кофермента. Образующийся при этом ацетальдегид, не теряя связи с коферментом («активный ацетальдегид»), может присоединяться к α -кетокислотам, давая α -ацето- α -гидроксикислоты, предшественники некоторых α -аминокислот, или окисляться в присутствии кофермента А в ацетилкофермент А:



Пировиноградная кислота сильнее уксусной и способна к енолизации. Важное ее производное – фосфоенолпировиноградная кислота (фосфат енольной формы пировиноградной кислоты). В организме анион этой кислоты – фосфоенолпироват – образуется в процессе гликолиза и служит предшественником пирувата:



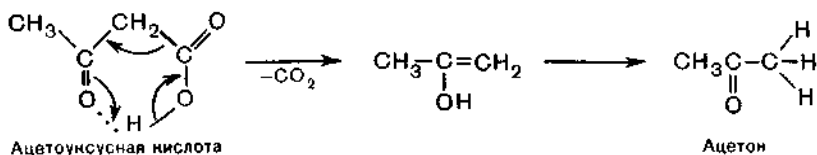
Щавелевоуксусная кислота одновременно относится и к α -, и к β -кетокислотам. Она образуется в цикле трикарбоновых кислот при окислении яблочной кислоты.



Далее щавелевоуксусная кислота при конденсации с ацетилкоферментом А превращается в лимонную кислоту.

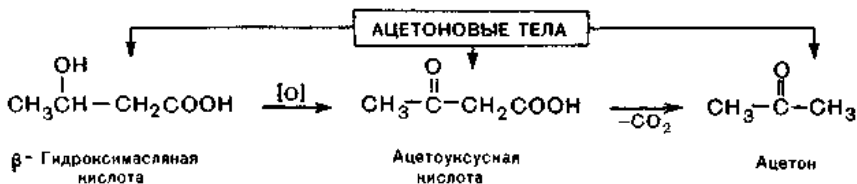
α -Кетоглутаровая кислота участвует в цикле трикарбоновых кислот и служит предшественником важных аминокислот – глутаминовой и через нее γ -аминомасляной.

Ацетоуксусная кислота – пример β -кетокислоты. В свободном состоянии представляет собой сиропообразную жидкость, уже при комнатной температуре медленно выделяющую диоксид углерода. Получающийся при этом ацетон образуется первоначально в енольной форме.



Подобное декарбоксилирование – общее свойство β -кетокислот.

Ацетоуксусная кислота образуется *in vivo* в процессе метаболизма высших жирных кислот и как продукт окисления β -гидроксимасляной кислоты наряду с продуктами ее превращений накапливается в организме у больных диабетом (так называемые «ацетоновые» или «кетонные» тела).



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

Ацетоуксусный эфир представляет собой бесцветную жидкость с приятным фруктовым запахом. Впервые синтезирован более 100 лет назад и 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 β -гидроксикротоновой кислот, т.е. ацетоуксусный эфир оказался веществом, проявляющим двойственную реакционную способность.

В соответствии со строением ацетоуксусного эфира (вещества, имеющего кетонную группировку) протекают реакции присоединения циановодородной кислоты и восстановления. Однако при действии натрия, гидроксида натрия или ацилировании в определенных условиях образуются производные β -гидроксикротоновой кислоты, т.е. соединения с енольной группировкой.

Специальные 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:

Задания для самостоятельной работы

1. Приведите последовательность биохимических превращений, приводящих к биосинтезу ацетилхолина.

2. Привести реакции гликолевой кислоты со спиртом и аммиаком.

3. Приведите реакцию дегидратации яблочной кислоты, приводящую к образованию в организме фумаровой кислоты.

4. Напишите структурные формулы следующих соединений:
а) этантиол; б) меркаптобензол; в) пропантиол-2;
г) 3-метилтиофенол; д) этандитиол-1,2; е) бензилмеркаптан;
ж) натрия этантиолят.

5. Напишите схемы получения бутантиола-1 и метилэтилсульфида из соответствующих галогенопроизводных углеводов.

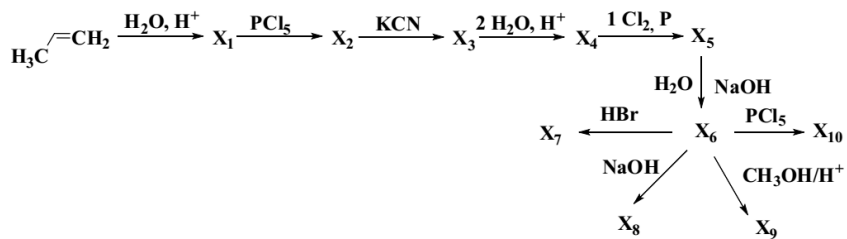
6. Напишите схемы реакций, позволяющих отличить этанол и этантиол. Назовите продукты.

7. Напишите структурные формулы следующих соединений:
а) 3-оксобутановой кислоты; б) 3-оксипентановой кислоты;
в) 3,3-диметил-2-оксобутановой кислоты; г) 3-метил-4-оксипентановой кислоты; д) 2-метил-4-оксипентановой кислоты;
е) 3-оксипентадиновой кислоты; ж) этилового эфира глиоксиловой кислоты. Среди приведённых соединений отметьте те, для которых возможно явление оптической изомерии.

8. Напишите для пировиноградной кислоты реакции с:
а) HCN/OH^- ; б) NaOH ; в) NH_2OH ; г) $\text{CH}_3\text{OH/H}^+$.

9. Из этиленгликоля получите глиоксиловую кислоту и напишите для нее реакции с: а) гидрокарбонатом натрия; б) HCN/OH^- ; в) гидразином.

10. Напишите схемы реакций:



Литература: [2], [3], [6], [8], [10], [12], [15].

Лекция № 4

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ. ПИРАНЫ И ХИНОНЫ. БИОСИНТЕЗ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

План лекции

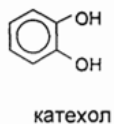
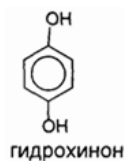
1. Фенольные соединения.
2. Пираны и хиноны.
3. Биосинтез фенольных соединений.

1. Фенольные соединения

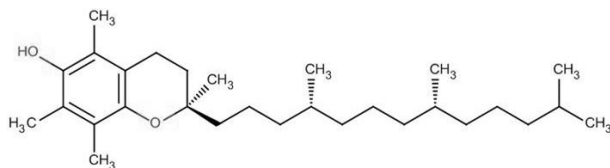
Часто эту группу соединений называют растительными фенолами, поскольку большая часть ароматических природных производных содержит фенольную функцию или образуется из фенольных соединений, и продуцируются эти соединения, как правило, растениями. Действительно, фенольная функция наиболее распространена среди ароматических производных бензольного ряда (нафталиновые и антраценовые соединения с фенольными функциями распространены в несколько меньшей степени), но чаще всего фенольная группа сопутствует другим кислородным функциям.

И в связи с этим, основные группы этого класса природных соединений могут быть представлены следующим рядом: фенолы – содержат только гидроксифункции; фенолокислоты – содержат гидрокси- и карбоксифункции; ароматические соединения пиранового ряда – α -пироны, γ -пироны, соли пирилия; хиноны бензольного, нафталинового и антраценового рядов, также содержащие фенольные группы. В настоящее время, различные представители вышеперечисленных групп найдены в растениях, микроорганизмах, грибах и в морских организмах.

Простые фенолы не столь широко распространены в природе. Чаще всего встречается гидрохинон, иногда катехол, а также их производные:



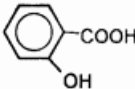
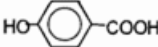
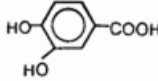
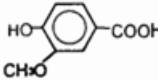
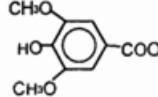
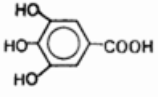
Так как фенольные соединения (особенно дигидроксипроизводные) легко окисляются, то в растениях они обычно представлены агликоновой компонентой гликозидов или этерифицированы другим способом: алкильными и циклоалкильными радикалами, например. Интересным и важным представителем последних является группа токоферолов витамины Е, выполняющих антиоксидантную функцию в мембранах клеток животных организмов, человека в том числе:



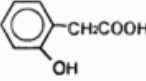
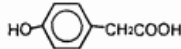
3,4-Дигидро-2,5,7,8-тетрамстил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-2Н-1-бензопиран-6-ола ацетат (α-токоферол)

Ароматические карбоновые кислоты в чистом структурном виде в природе встречаются весьма редко. Бензойная кислота находится в достаточных количествах в ягодах клюквы и брусники, обуславливая их устойчивость к действию микроорганизмов (ягоды хорошо хранятся без каких-либо добавок и с древних времен используются в качестве консервантов других продуктов).

Фенолокислоты в растениях встречаются повсеместно и в достаточно широком структурном диапазоне. Во-первых, это моно-, ди- и тригидроксibenзойные кислоты, широко распространенные в растениях, как накапливающиеся, так и в качестве промежуточных на биосинтетических путях:

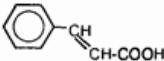
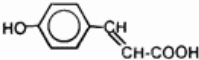
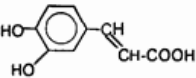
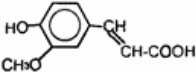
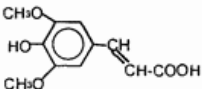
Название	Структура	Типичный источник
Салициловая кислота		Присутствует в виде метилового эфира во многих эфирных маслах, основной компонент масла гаултерии.
п-гидроксibenзойная кислота		
Протокатеховая кислота		
Ванилиновая кислота		Обнаружены у всех покрытосеменных растений
Сиринговая кислота		
Галловая кислота		Обычно в связанной форме (эфиры, полимеры) входит в состав растений, используемых для дубления кож (<i>Caesalpinia brevifolia</i> , <i>Rhizophora</i> sp., <i>Rhus semialata</i> , <i>Quercus</i> sp.)

Другая группа – это гидроксифенилуксусные кислоты, распространенные в значительно меньшей степени:

Название	Структура	Типичный источник
2-гидроксифенилуксусная кислота		Листья <i>Astible</i>
п-гидроксифенилуксусная кислота		Одуванчик (<i>Taraxacum officinale</i>)

Третья группа – это коричные кислоты, широко распространенные, но как правило, присутствующие в небольших

концентрациях и лежащие на биосинтетических путях к ароматическим кислородсодержащим гетероциклам:

Название	Структура	Типичный источник
Коричная кислота		
п-кумаровая кислота		
Кофейная кислота		Повсеместно распространены у высших растений
Феруловая кислота		
Синаповая кислота		

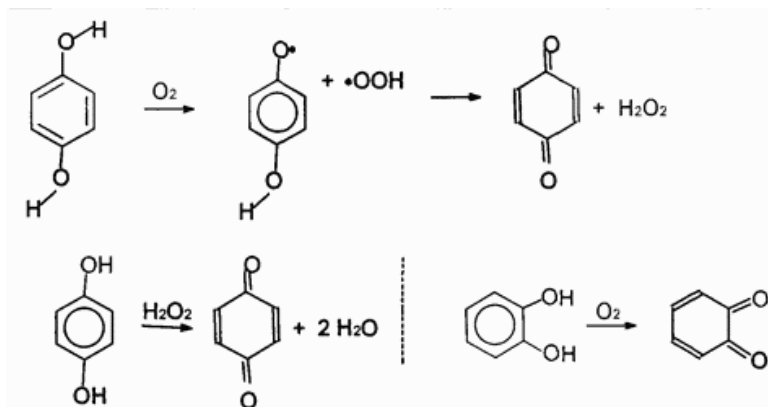
Весьма часто оксикислоты входят в состав эфирных масел многих растений в виде метиловых (простых) эфиров, а также встречаются производные с карбоксильной группой, восстановленной до альдегидной и спиртовой.

Химические свойства фенолов и фенолокислот обусловлены способностью фенольных соединений к окислению до соответствующих хинонов или подобных им соединений, образующих хиноноподобную систему. Что дает эта способность фенольных соединений растительному организму?

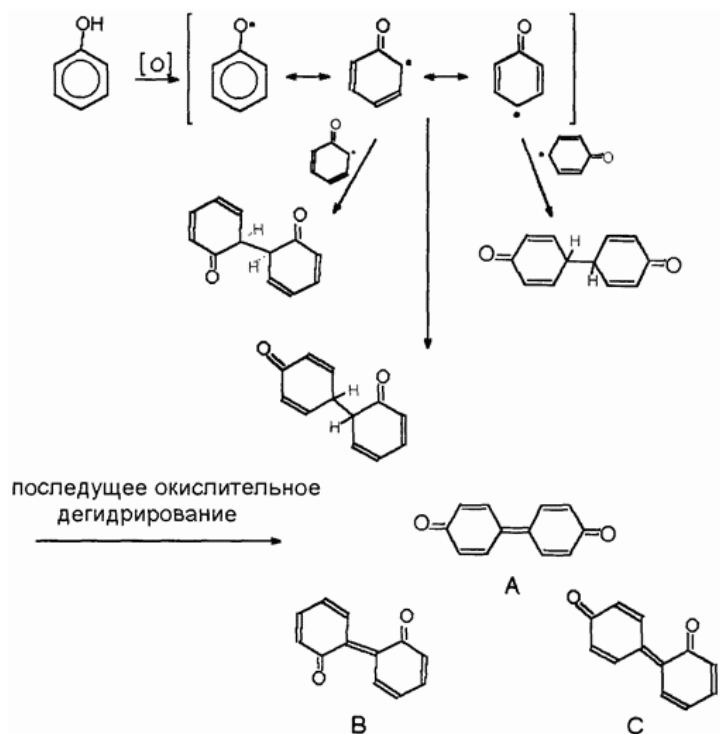
Во-первых, поскольку окисление фенолов протекает по радикальному механизму, т.е. они обладают определенным сродством к свободным радикалам, фенолы выполняют роль ловушек свободно-радикальных частиц (и в том числе, кислорода). Отдавая свой атом водорода от гидроксильной функции ароматического ядра, они образуют довольно устойчивый фенольный радикал, который в силу своей устойчивости и делокализованного характера не участвует в цепном радикальном процессе, т.е. он обрывает цепную радикальную реакцию,

выполняя таким образом роль антиоксиданта и гасителя других радикальных процессов, которые обычно приводят к явлениям, ускоряющим гибель клеток (старение) и мутагенным эффектам.

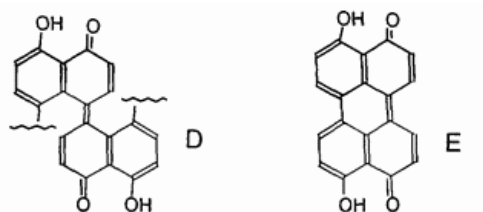
Что является непосредственными продуктами окисления фенольных природных соединений? Во-первых, это орто- и парахиноны, их образование особенно характерно для простых фенолов и малозамещенных фенолокислот:



Вторая группа реакций связана со способностью неспаренного электрона фенольного радикала делокализоваться по бензольному кольцу, образуя существенную спиновую плотность на углеродных атомах в орто- и пара-положениях к окисленному гидроксилу. Поскольку углеродные радикалы более активны, чем кислородные, они могут вступать в различные реакции, связанные с радикальной атакой другой молекулы или такого же феноксильного радикала. Продуктами таких реакций окислительного сочетания или окислительной конденсации являются меланины, структура которых составлена из фрагментов конденсированных хинонов типа А, В и С:

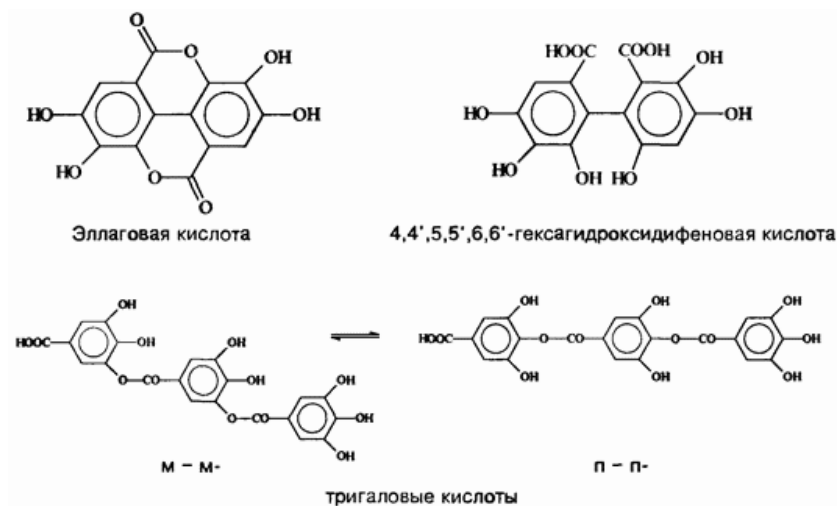


Обычно меланины имеют глубокую окраску – от темно-коричневых до черных тонов, они обнаружены в семенах *Helianthus annuus* и *Citrullus vulgaris*, в спорах *Ustilago maydis*, в аскомицете *Daldinia concentrica*. Меланин последнего образуется окислительной конденсацией 1,8-дигидрокси-нафталина и предположительно имеет структуру D, ему сопутствует конденсированный черный хинон E:

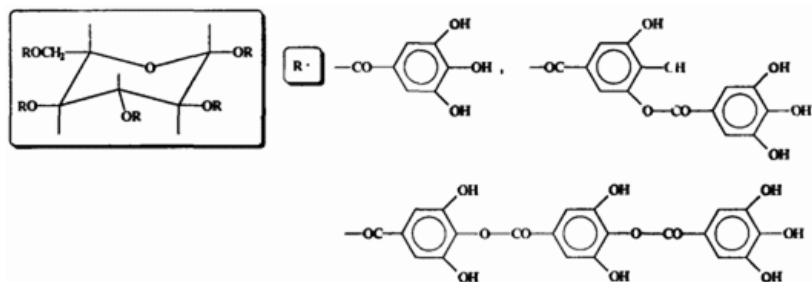


Танины – другая группа ароматических производных, которые образуются в растениях, содержащих фенолокислоты. Танины возникают из галловой кислоты различными реакциями: окислительной димеризации и этерификации, как между функциями собственно галловой кислоты, так и с другими гидроксисоединениями – в основном, с глюкозой. В соответствии с этим их подразделяют на гидролизуемые танины – сложные эфиры галловой кислоты (или ее олигомеров) и углеводов и конденсированные танины, т.е. негидролизуемые (схема 8.1.6).

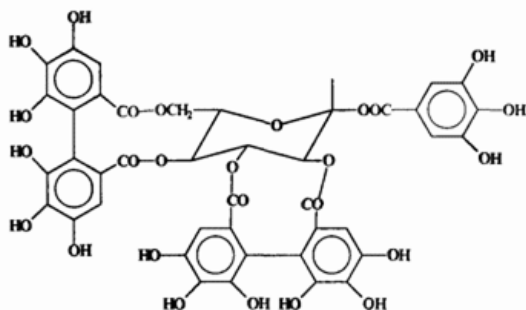
Галловая кислота образует олигомеры *in vivo* двух типов: димеры (или тетрамеры) с углерод-углеродной связью между фенильными кольцами (эллаговая, гексагидроксидифеновая кислота и др.), димеры и тримеры со сложной эфирной связью между фрагментами (тригалловые кислоты):



В этом плане сами галловые кислоты подразделяются на гидролизуемые (сложные эфиры) и негидролизуемые (дифенильные производные). И те, и другие с углеводами образуют гидролизуемые танины, поскольку в водной среде в условиях кислотного, щелочного или ферментативного катализа образуют углеводы и фенолокислоты:



Китайский танин (смесь эфиров, указанных галловых кислот) — дубящее вещество чернильных орешков (галлов) растения *Rhus semialata*



Казуариктин из растения *Casuarina striata* (Casuarinaceae)

К таким танинам, в первую очередь, должны быть отнесены эфиры моносахаридов (обычно глюкоза) с галловой или тригалловой кислотами. Тогда как эфиры глюкозы с конденсированными галловыми кислотами (эллаговой и др.) можно считать танинами двоякой природы, так как они содержат гидролизуемые и негидролизуемые фрагменты. Полностью негидролизованые танины ничего общего с галловой кислотой не имеют (кроме того, что они тоже полифенольные вещества), а

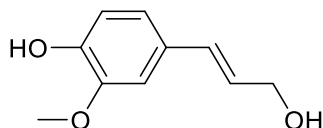
являются производными флаванолов – соединений пирановой структуры.

Добывают танины из коры акации, ели, дуба, каштана и других растений. Также они содержатся в чае. Это достаточно активная группа веществ по отношению к многим патогенным микробам, их дубящий эффект обязан легкости взаимодействия с белками, а фенольные группы обеспечивают существенный антиоксидантный эффект. Танины инактивируют многие ферменты.

Танины обладают свойством дубления кож, а также являются пропигментами, так как при действии окислителей (даже кислорода воздуха) образуют красители устойчивого черного цвета.

Третья группа производных фенолокислот – это *лигнаны* и *лигнины*, а точнее фенолоспирты, образующиеся димеризацией и полимеризацией соединений типа кониферилового спирта:

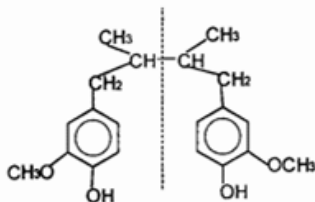
Конифериловый спирт



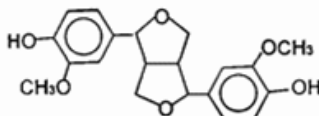
Лигнаны представляют собой димеры кониферилового спирта, димеризация которого, очевидно, может протекать (судя по структуре продуктов) разными способами и с различным количеством последующих модифицирующих стадий. Но в общем плане это фенилпропановые димеры, единицы которых связаны между собой связями между средними углеродами боковых звеньев:

Лигнаны

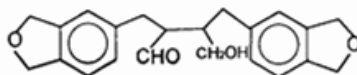
Дигидрогваярсовая кислота



Пинорезинол

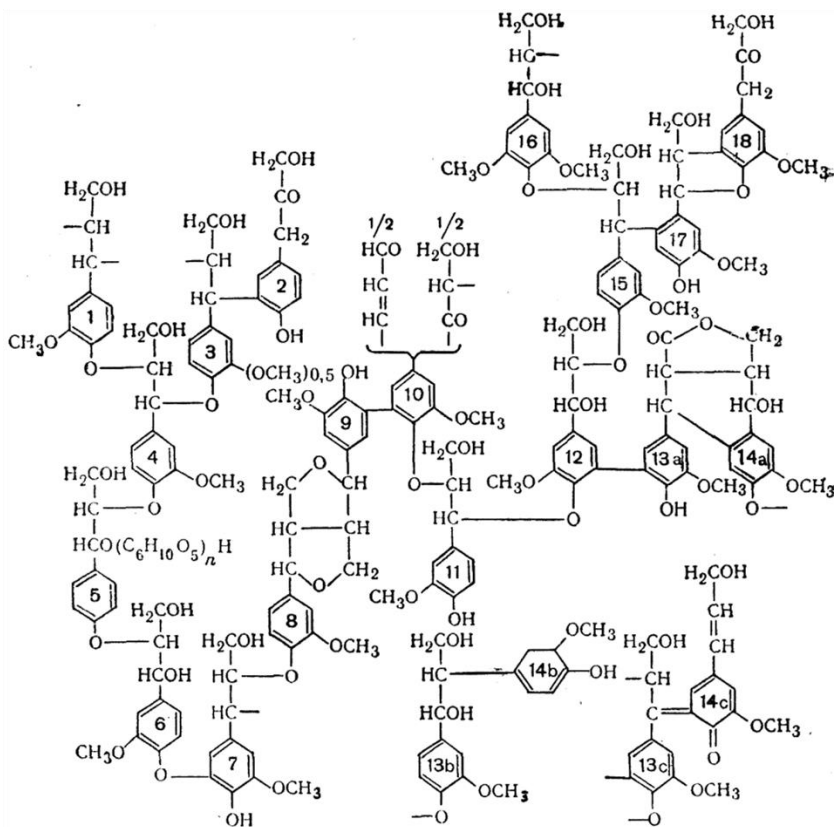


Кубебин — в эфирном масле лекарственного растения *Piper cubeba* (Кубеба)



Структурное разнообразие лигнанов обусловлено характером связи между мономерными молекулами («голова к хвосту» или «хвост к хвосту»), степенью окисленности у углеродных атомов и т.д. В растениях они накапливаются во всех органах, находятся в растворенном виде в эфирных маслах, смолах, особенно часто встречаются в семенах сосновых, барбарисовых, сложноцветных, аралиевых.

Лигнины представляют собой полимеры на основе тех же фенилпропановых блоков кониферилового спирта с тем же способом соединения этих блоков между собой, причем образование полимерной структуры характеризуется бессистемностью, т.е. присутствуют разные способы соединения фрагментов и сами фрагменты, как правило, неидентичны. Поэтому структуру лигнинов изучить трудно, а изобразить — тем более. Обычно это гипотетические структуры:



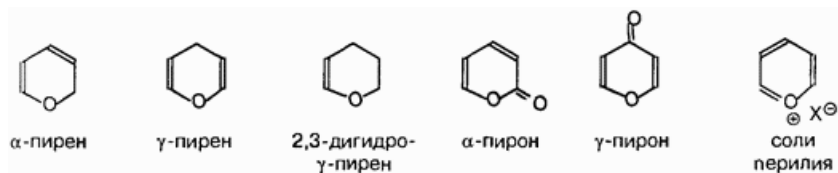
В растениях лигнин – это важные компоненты клеточной стенки опорных и проводящих тканей, выполняющие при этом двоякую роль: механическое укрепление ткани и защиту клетки от химических, физических и биологических воздействий.

2. Пираны и хиноны

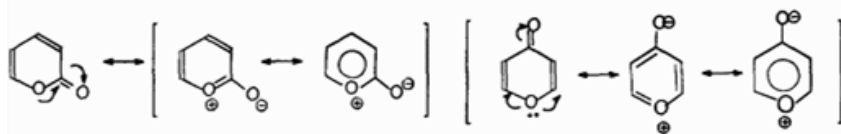
Пираны

В биохимической литературе пираны часто относят к классу растительных фенолов, основываясь на общности их биосинтеза. Но путей биосинтеза совсем немного, т.е. по одному пути образуется несколько химических классов, с другой стороны –

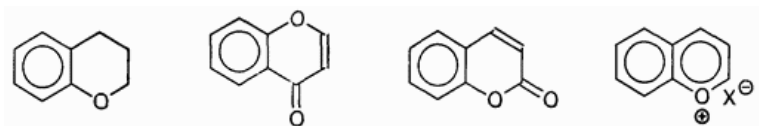
некоторые классы природных органических соединений часто образуются разными или смешанными биосинтетическими путями. Поэтому эту группу природных соединений лучше классифицировать, основываясь на химической структуре вещества:



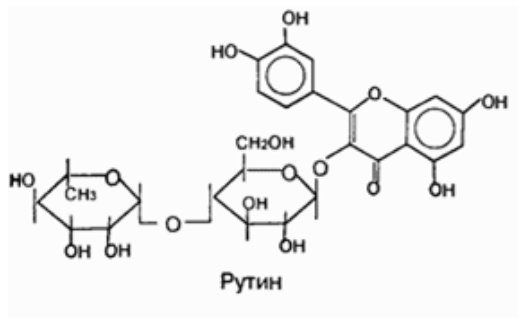
Пираны – шестичленные кислородные гетероциклы с ароматической (или стремящейся в пределе к ароматической) структурой. Так как нейтральную ароматическую структуру для шестичленного цикла с одним атомом кислорода записать невозможно (ее не существует), то пираны следует подразделить на неопредельные – α- и γ-пираны или их частично гидрированные производные и на те производные пиранов, которые могут иметь определенный ароматический характер и γ-пираны, а также (в силу своих структурных особенностей) соли пирилия. Напомним, что ароматический характер и γ-пиранов связан с частичным внутримолекулярным переносом заряда между двумя атомами кислорода, что создает хюккелевскую делокализованную систему:



В соответствии с такими структурными вариантами пиранового цикла, соответствующие им природные соединения можно подразделить на несколько групп, сразу же отметив, что абсолютное большинство природных соединений пиранового типа относятся к конденсированным соединениям, т.е. к бензопроизводным:

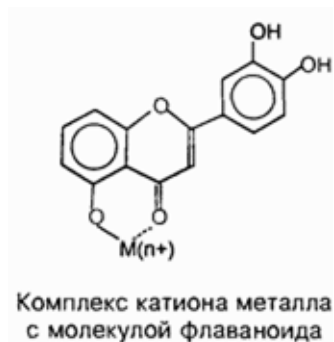


Наверное, нет растений, которые не содержали бы в той или иной своей части какого-либо соединения со структурой пиранового цикла: это *катехины*, *кумарины*, *флавоноиды*, *антоцианы*. Особенно широко распространены два последних класса. Обычно все они в растениях находятся в виде гликозидов разной структуры, т.е. все эти соединения относятся к группе агликонов, поскольку имеют по несколько фенольных гидроксильных групп. Освобождаются все они от углеводной части достаточно легко: либо химическим (кислотным), либо ферментативным гидролизом. Например, кумарин, находящийся в растениях в виде гликозида, при сушке срезанной травы высвобождается в свободном виде и придает высушенной траве (сену) характерный приятный запах. Другое соединение этого класса – *кверцетин*, связанный гликозидной связью с дисахаридом (глюкоза, рамноза) образует соединение под названием *рутин*:

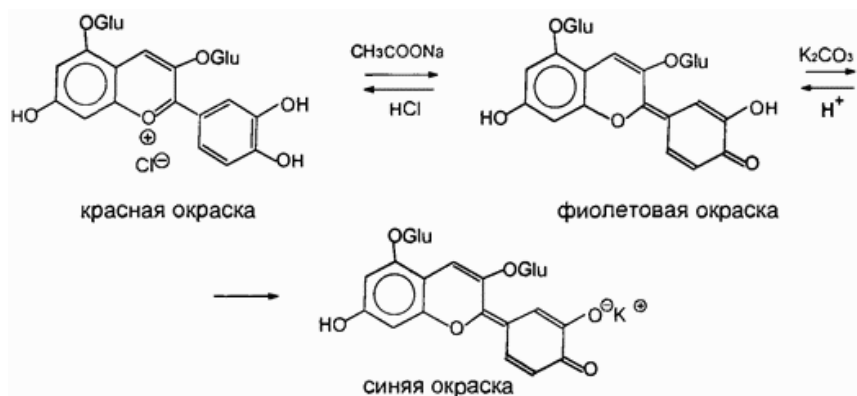


Это вещество которое относится к витаминам группы Р, регулирующим проницаемость капилляров, свертываемость крови, выполняющих функцию синергиста витамина С (в общем, витамин Р – это группа *катехинов* и *флавоноидов*, связанных в гликозиды). Кроме того, флавоноиды, обладая желтым цветом, придают соответствующую окраску некоторым плодам (цитрусы) и цветкам (ноготки) в сочетании с другими растительными пигментами. Их

окраска часто меняется в присутствии солей металлов за счет характерного комплексообразования:



Оригинальная и наиболее существенная роль в окраске цветков принадлежит *антоцианам* (гликозидам антоцианидинов). Ионная структура развитой ароматической системы делает их молекулы сильно поглощающими видимый свет в различной области спектра. Последнее свойство связано с лабильностью системы молекул в зависимости от pH среды. Например, цианидин образует красную окраску роз и синюю – василька:



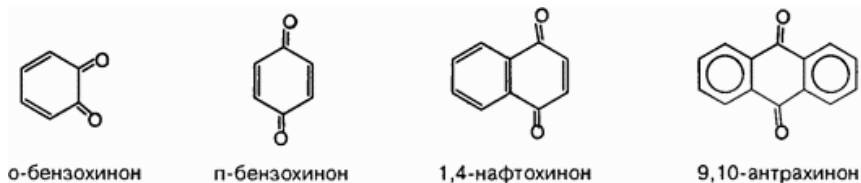
Следует также отметить, что наличие нескольких фенольных функций в молекулах всех природных пирановых соединений делает их антиоксидантами, что играет свою положительную роль для растения-носителя и для организмов, их потребляющих

(животных). Для растения-носителя ароматические пираны играют еще и роль фотозащитных веществ, веществ экологического общения.

В дополнение к описанным выше классам природных соединений пиранового ряда, характеризующихся бензо-конденсированным и структурами как основными, следует представить отдельные примеры и целые группы пирановых соединений, являющихся либо исключениями из представленной типичной классификации, либо структурным развитием их. Во-первых, существуют простые, т.е. неконденсированные пирановые соединения; во-вторых, нередко случаи включения в конденсированную систему небензольных циклов, таких как фурановые и диоксановые; очень распространены пирановые соединения с изопренильными фрагментами – циклическими и ациклическими, от геми- до сесквитерпеновых. В эту же группу (в соответствии с биосинтезом) относят также нециклические оксофенольные соединения под названием халконы. Для соединений этой группы характерны тенденции к расширению своих биологических возможностей, что, очевидно, связано с увеличением количества и разнообразия функциональных групп, и с изменением их гидрофильно-липофильных характеристик. Последний фактор особенно существенно влияет на проявление их антиоксидантных свойств, в конечном счете, открывая различные протекторные способности таких веществ. А так как токсичность и катехинов, и кумаринов, и флавоноидов, как правило, очень низка, то и поиск лекарственных субстанций на основе их химической модификации кажется перспективным.

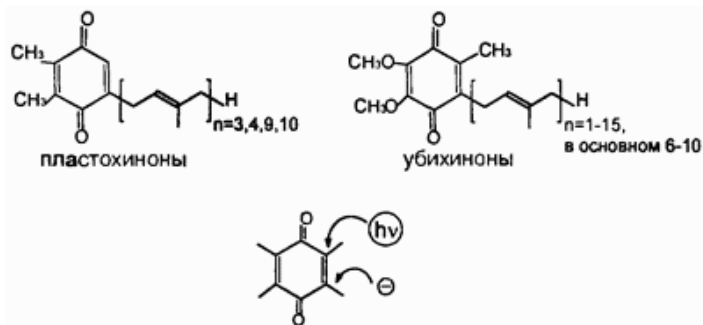
Хиноны

Это класс соединений, тесно связанный с фенолами, так как они легко образуются окислением фенолов (особенно двух- и трех-атомных) и, в свою очередь, легко восстанавливаются до фенолов. Классифицируются хиноны по двум структурным признакам: по ароматическому углеводороду, к которому они привязаны углеродным скелетом (бензохиноны, нафтохиноны, антрахиноны) и по взаимному положению карбонильных групп в молекуле (орто-бензохиноны, пара-бензохиноны, 1,4-нафтохиноны и т.д.:



В природных источниках (главным образом, в растениях) чаще всего они встречаются в виде фенольных или изопреноидных производных. Орто-хиноны встречаются значительно реже, чем пара-хиноны. Из производных бензохинона, в первую очередь, следует отметить две серии веществ: *пластохиноны* и *убихиноны*, очень близкие по структуре и по биологическим функциям.

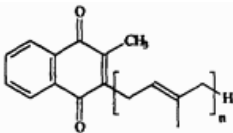
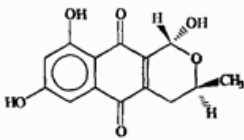
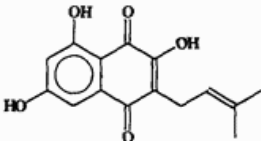
Пластохиноны и *убихиноны* играют важную роль в фотосинтезе и митохондриальном переносе электронов. Эти функции связаны со способностью хинонов поглощать видимый свет (они имеют желто-оранжевую окраску) за счет легкого перехода и электронно-акцепторного характера их системы:



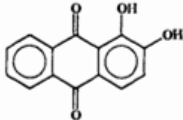
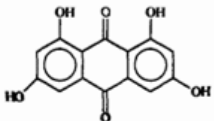
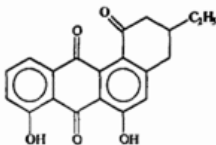
Убихиноны и пластохиноны точнее следует классифицировать как изопренилированные (или терпеноидные) бензохиноны, причем они являются не исключениями, а скорее типичными представителями природных бензохинонов: целая группа соединений такой химической природы найдена в различных организмах с разнообразной биологической активностью:

Название	Структура	Источник и свойства
Пиперогалон		
Галопиперон		Из петролейного экстракта <i>Peperomia galioides</i> H.B.K. (Piperaceae). Гидропиперон проявил многообещающую антипаразитарную активность против трех видов <i>Leishmania</i>
Гидропиперон		
Илимахинон		Из морских губок <i>Hypirospongia metachromia</i> . Широкий спектр биологической активности: противовоспалительная, антимиотическая, анти-ВИЧ.

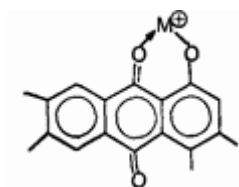
Нафтохиноны часто встречаются в растениях в связанной форме, не в виде гликозидов, если они содержат еще и фенольную функцию. Наиболее интересны растительные нафтохиноны:

Название	Структура	Источник и свойства
Менахиноны (n=1-13)		Наиболее характерны значения n=6, 7. Относятся к группе витаминов К.
Тизанон		Из грибов <i>Thysanophora penicilloides</i> . Обнаруживает активность против HRV. ЗС-протеазы из семейства вирусов, ответственных за заболевание полиомиелитом и гепатитом А (IC ₅₀ =13 µg/ml).
Парахол		Из корней дерева <i>Tectona grandis</i> , из растения <i>Tabebuia avellanedae</i> . Иммуномодулятор, цитотоксичен.

Во многих растениях, относящихся к семействам мареновых, гречишных, крушиновых, бобовых, лилейных, зверобойных встречаются антрахиноновые производные, которые обычно находятся в них в форме гликозидов:

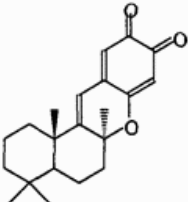
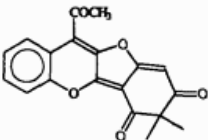
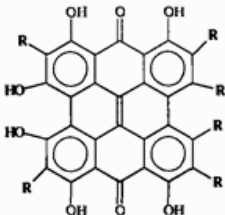
Название	Структура	Источник и свойства
Ализарин		Из корней марены красильной (<i>Rubia tinctorium</i>). Протравной краситель.
Эмодин		Из ревеня (<i>Rhamnus frangula</i>). Слабительный эффект.
Бразилихинон		Из патогенных видов <i>Nocardia</i> . Антибиотик ангициклинового типа.

Вещества такой структуры обладают двумя основными практически полезными свойствами – они способны возбуждать перистальтику толстого кишечника, что используется в медицине; второе свойство гидроксिलированных антрахинонов связано со способностью образовывать окрашенные комплексы хелатного типа с катионами металлов, откуда и происходит группа ализариновых красителей:



В различных природных источниках весьма нередко встречаются соединения хиноидной природы, структуры которых не всегда однозначно можно отнести к тому или иному классическому типу.

Это соединения с фрагментами ортохиноидной, метилен-хиноидной и даже метахиноидной структуры, не существующей в простом варианте. В эту же группу можно отнести и «протяженные» хиноны – соединения, хиноидная структура которых распространяется на несколько бензоидных колец:

Название	Структура	Источник и свойства
Пуупехедион (puuphedione)		Обнаружили цитотоксичность, противовирусную активность, ингибиторы CETP (cholesteryl ester transfer protein).
Псоротамнон А		Из кустарника <i>Psoralea juncea</i> (<i>Dalea juncea</i> , Rydb.) Потенциальный противоопухолевый агент, ингибитор протеинкиназы С растений.
Блефаризмины		Фоточувствительные красители из организмов <i>Blepharisma japonicum</i> . При освещении УФ и видимым светом (<i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>) меняют окраску в диапазоне красный-голубой (λ_{max} 576-592 нм)

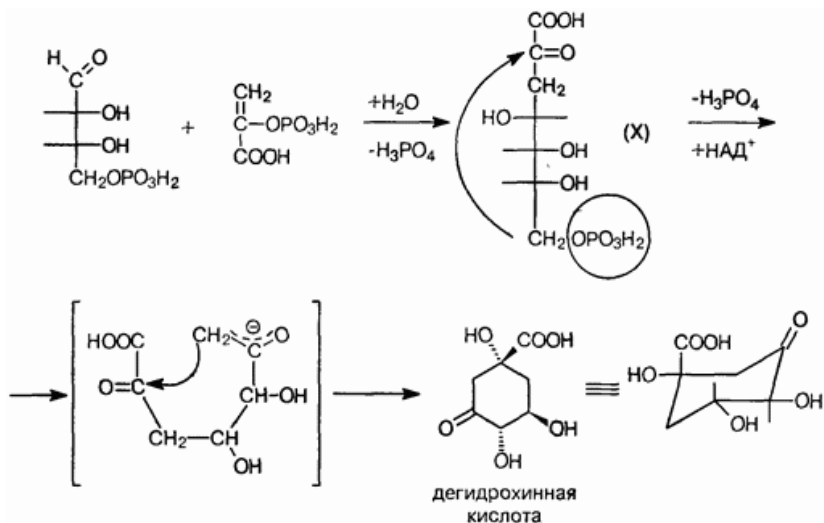
Обычно хиноны этой группы выделяются еще и высоким выходом по биологической активности, обязанной как высокой реакционной способности ее карбонильных групп с нуклеофилами, так и склонностью образовывать достаточно прочные комплексы с электронно-донорными молекулами или фрагментами больших молекул. Взаимодействие последнего типа может привести к интеркаляции их между мостиками Уотсона-Крика в молекуле ДНК, нарушив тем самым репликацию последних.

3. Биосинтез фенольных соединений

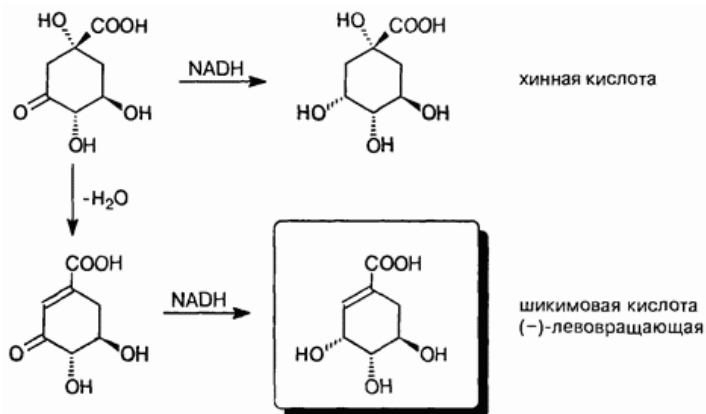
Все группы веществ, составляющие класс природных фенольных соединений, содержат (как обязательный) бензольный фрагмент с кислородными функциями – фенольными, карбоксильными и их производными. Универсальными источниками как фенольных соединений, так и фенолокислот

служат *хинная* и *шикимовая кислоты* обнаруженные во многих растениях, но как правило в малых количествах. Особенно это касается шикимовой кислоты, поскольку она не накапливается, а постоянно расходуется на последующие реакции.

Биосинтез шикимовой кислоты начинается с альдольной конденсации енолфосфата пировиноградной кислоты и 4-фосфат-эритрозы – оба эти соединения образуются в фотосинтетическом блоке реакций. Образованная на этом этапе гептоза далее переходит в дегидрохинную кислоту путем внутримолекулярной альдольной конденсации:

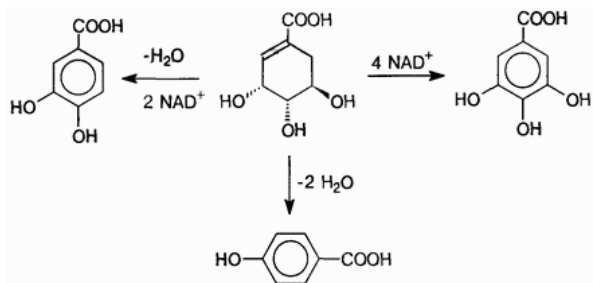


На следующем этапе превращение дегидрохинной кислоты может идти двумя путями: а) ее восстановление приводит к хинной кислоте; б) дегидратация дегидрохиной кислоты приводит к дегидрошикимовой кислоте, в результате восстановления которой образуется шикимовая кислота:

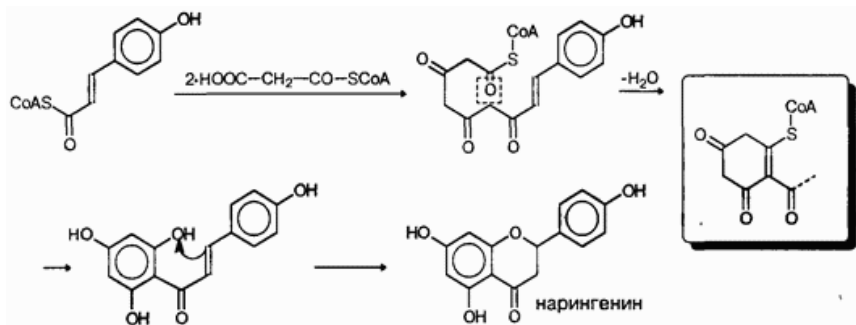


Шикимовая кислота считается ключевым соединением в биосинтезе фенольных соединений и других классов природных веществ, в молекулы которых включены фенольные и другие структурно-сопряженные с ними фрагменты. Поэтому все биосинтетические схемы, включающие шикимовую кислоту как исходное соединение или как ключевой интермедиат, определяют как шикиматный путь биосинтеза.

Уже сама структура шикимовой кислоты наводит на мысль, что из нее достаточно простыми реакциями могут быть получены бензольные соединения с карбоксильной и фенольной функциями в нескольких вариантах. Такими простыми путями должны быть реакции дегидратации и дегидрирования (окисления), которые, в принципе, могут быть осуществлены и без вмешательства ферментов, т.е. *in vitro* с использованием соответствующих реагентов из арсенала лабораторных синтезов. Но чтобы обеспечить селективность процессов и энергетическую мягкость их протекания – ферментативный катализ, конечно же, необходим. Достаточно просто выглядят процессы биосинтеза таких простых представителей этого класса природных соединений, как галловая кислота (требуется удаление четырех атомов водорода), *p*-гидроксibenзойная кислота (требуется удаление двух молекул воды) и протокатеховая кислота (требуется удаление двух атомов водорода и одной молекулы воды):

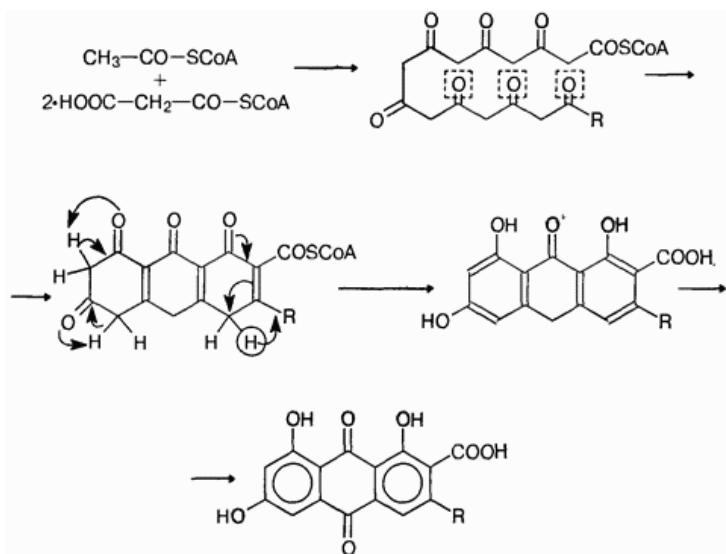


Шикимовая кислота – достаточно универсальный ключевой интермедиат, так как наряду с фенолами и фенолокислотами она образует и целую серию протеиногенных аминокислот. Но в то же время шикимовая кислота не столь универсальна, чтобы единолично решить задачу синтеза всех фенольных производных. Биосинтез флавоноидов представляет собой случай комплексного биосинтетического пути: наряду с шикиматными реакциями здесь используются и поликетидные. Активированные коэнзимом А коричневые кислоты способны вступать во взаимодействие с типичными интермедиатами поликетидного биосинтеза, такими как малонил-S-CoA, образуя смешанные поликетиды, которые после восстановления и внутримолекулярной конденсации превращаются в гидроксिलированные халконы, способные к последующему формированию упиринового цикла. Ступеней на этом пути немало, но все они достаточно логичны и реализуемы в рамках ферментативной химии:



Эта биосинтетическая схема интересна новым способом образования ароматического бензольного цикла из поликетидного фрагмента: поликетидная цепочка, характеризующаяся чередованием карбонильных и метиленовых групп (последняя активирована в силу соседства с двумя функциями) под влиянием фермента может приобретать конформацию, где карбонильная функция и активированное метилированное звено сближены в пространстве и при незначительном по силе кислотном катализе образуют $C=C$ связь реакцией конденсации. Образующийся при этом циклогексен-3,5-дионовый цикл самопроизвольно изомеризуется в соответствующий фенол.

Этот способ образования ароматических бензоидных систем становится основным, когда речь идет о конденсированных хинонах, антрахинонах и т.д. Поликетидная цепочка, составленная как минимум из восьми ацетильных фрагментов, можно сказать, в одночасье, т.е. в один прием, образует антраценовый углеродный скелет с несколькими карбонильными группами, приведение которых к стабильному состоянию фенольных функций дает соответствующие антрахиноны:



Таким образом, анализируя биосинтетические схемы образования различных фенольных производных, мы видим, что жесткой привязанности химического класса природных соединений к одному биосинтетическому пути нет – шикиматный и поликетидный пути синтеза используются здесь как бы в сопряженном варианте. А если принять во внимание существование изопреноидных фенольных соединений, то мы уже обязаны учитывать, как минимум, три сопряженных биосинтетических пути: шикиматный, поликетидный и мевалоновый.

Задания для самостоятельной работы

1. Метилловый эфир 2-гидроксibenзойной кислоты веками использовался как болеутоляющее средство. Предложите способ синтеза этого соединения из фенола.

2. Какими двумя способами можно получить фенол из бензола? Какие продукты образуются при взаимодействии фенола: а) с хлорангидридом бензойной кислоты; б) с ангидридом уксусной кислоты; в) с концентрированной серной кислотой; г) с бромной водой.

3. Фенилсалицилат (салол) применяется внутрь при кишечных заболеваниях и гидролизуется в щелочной среде кишечника. Напишите уравнения гидролиза фенилсалицилата в щелочной среде и объясните механизм.

4. Убихиноны, структура. Биологическая роль.

5. Расположите в ряд по уменьшению кислотности фенол, *n*-фторфенол, *n*-аминофенол. Ответ обоснуйте.

6. Напишите схему образования пероксидного радикала при взаимодействии аллильного радикала с O_2 и механизм дальнейшей реакции этого радикала с фенолом, являющимся структурным фрагментом α -токоферола (витамин Е). Какую роль в пероксидном окислении играют фенолы?

7. Одной из стадий биосинтеза хлортетрациклина является хлорирование фенольного фрагмента. Смоделируйте эту реакцию *in vitro* и объясните ее механизм.

8. Для получения парацетамола на начальном этапе проводят нитрование фенола. Опишите механизм этой реакции. Как в этом случае образуется электрофильная частица?

9. Фенол можно получить перегонкой каменноугольной смолы. Полученный таким образом фенол содержит примеси бензола и анилина. Как можно: а) очистить фенол от этих примесей; б) убедиться в том, что это фенол?

10. Предложите метод синтеза фенетидина (*n*-этоксанилин), исходя из фенола. Какое применение в медицине имеют производные *n*-аминофенола?

Литература: [1], [6], [11], [12], [13], [14].

Лекция № 5

СТРОЕНИЕ, СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ БЕЛКОВ И ПЕПТИДОВ

План лекции

1. Строение белков и пептидов.
2. Синтез белков и пептидов.
3. Биологическая роль белков и пептидов.

1. Строение белков и пептидов

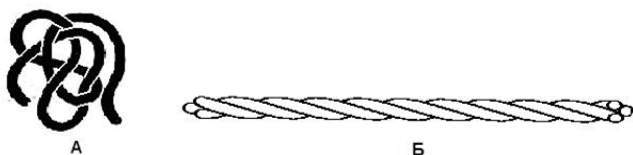
Первая теория строения белков была предложена Мульдером, ее поддерживали Берцелиус, Либих, Дюма. Она называлась «теория протеина» и предполагала, что белки состоят из минимальных структурных единиц – «протеинов». Данилевский в 80-х годах XIX в. доказал, что белки состоят из аминокислот, соединенных такими же связями, как в биурете: RNHCONHCOR . В начале XX в. была разработана пептидная теория (Эмиль Фишер, Курциус, Гофмейстер) и ее положения были подтверждены синтезом пептидов. Современное определение белкам: **«Белки – высокомолекулярные природные полимеры, состоящие из аминокислот, соединенных пептидными связями».**

Размеры белковых молекул в среднем составляют 5–6 нм, а молекулярная масса от 5000 до 500000 дальтон. Белки растворимы в воде и сольватированы (окружены молекулами воды), несут определенный заряд – в зависимости от аминокислотного состава – и имеют определенную изоэлектрическую точку.

Белки находятся в природном, или нативном состоянии, если они имеют определенное строение, окружены молекулами воды (сольватированы) и не находятся в нейтральном состоянии. Если нарушается природная структура белка, то наступает его денатурация. В этом случае нарушается нативная структура белка под влиянием таких факторов: высокая температура, органические растворители, сильные кислоты или основания, соли тяжелых металлов.

Классификация по форме белковых молекул

По форме белковых молекул различают глобулярные белки (А) и фибриллярные белки (Б):



Фибриллярные белки представляют собой длинные нитевидные молекулы, полипептидные цепи которых вытянуты вдоль одной оси и скреплены друг с другом поперечными сшивками. Эти белки отличаются высокой механической прочностью, нерастворимы в воде. Они выполняют главным образом структурные функции: входят в состав сухожилий и связок (коллаген, эластин), образуют волокна шелка и паутины (фиброин), волосы, ногти, перья (кератин). В глобулярных белках одна или несколько полипептидных цепей свернуты в плотную компактную структуру – клубок. Эти белки, как правило, хорошо растворимы в воде. Их функции многообразны.

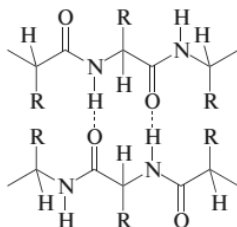
Первичная, вторичная, третичная и четвертичная структуры белков

Последовательность аминокислот, ковалентно связанных между собой в полипептиде, представляет собой **первичную структуру белка**. Как уже отмечалось, роль белков в биохимических процессах чрезвычайно разнообразна. Белковую природу имеют ферменты, катализирующие различные реакции в организме: этерификацию, гидратацию двойной связи, окисление и восстановление, декарбоксилирование, конденсацию Кляйзена и многие другие. Ряд белков выполняют транспортные и ионнообменные функции. Известны белки-гормоны как регуляторы биохимических процессов. Способность белка выполнять ту или иную функцию определяется его структурой. Физиологические функции белка в огромной мере определяются не только его первичной структурой, но и его пространственной структурой, а именно *вторичной, третичной и четвертичной структурами*.

Ниже последовательно рассмотрены взаимодействия, которые определяют способность белков принимать и удерживать ту или иную высокоорганизованную в пространственном отношении форму (см. рис. 15).

Водородные связи внутри полипептидной цепи. Пример этих связей показан ниже при обсуждении структуры α -спирали.

Водородные связи между полипептидными цепями. Наличие амидных функций во фрагментах аминокислот предопределяет их способность к образованию сильных водородных связей и между соседними полипептидными цепями:



Именно такие водородные связи в первую очередь считаются ответственными за формирование вторичной структуры белков.

Водородные связи между боковой группой R и полипептидной цепью. Эти водородные связи также следует принимать во внимание при оценке структуры белка. В качестве примера на рис. 15 показано Н-связывание между гидроксигруппой фрагмента тирозина и карбонильной группой полипептидной цепи.

Электростатические взаимодействия между ионными центрами боковых групп R. Пример такого рода взаимодействий также показан на рис. 15.

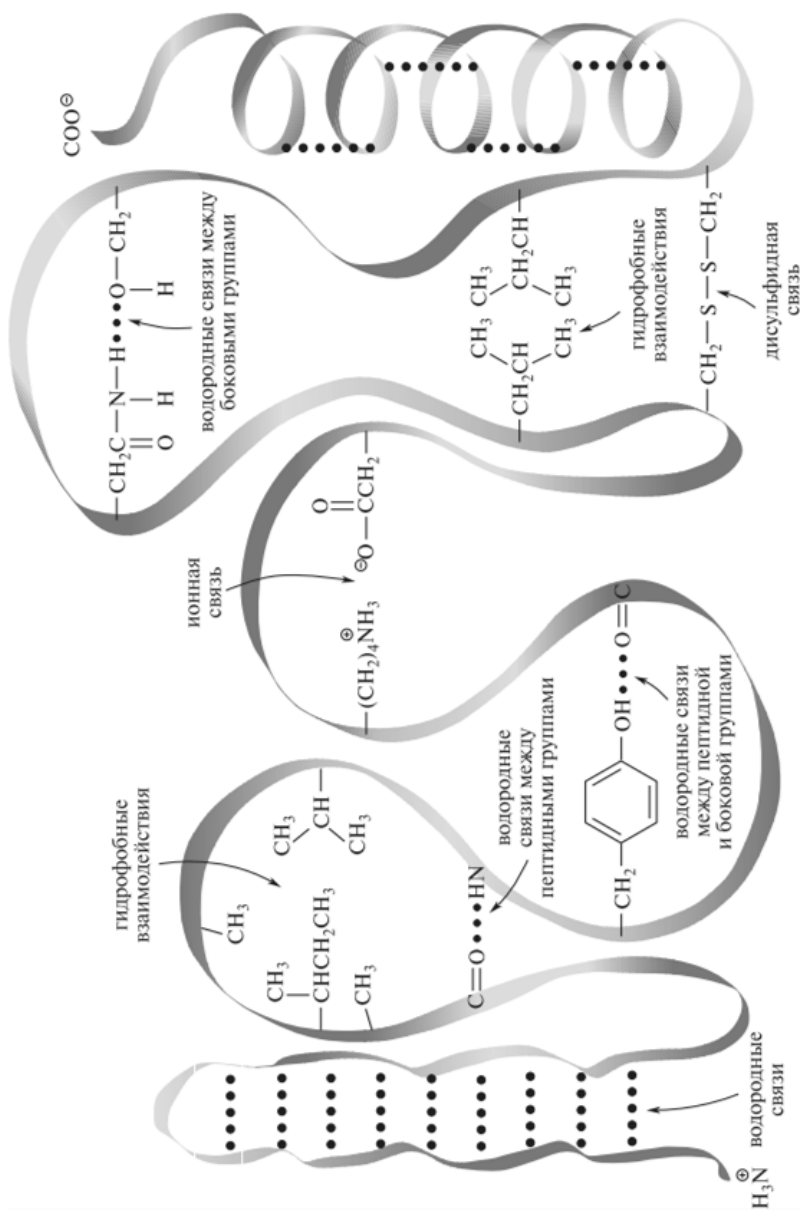


Рис. 15. Взаимодействия, определяющие форму белка

Гидрофобные взаимодействия между боковыми группами R. неполярные углеводородные фрагменты боковых групп R могут формировать локальные гидрофобные полости в пространственной структуре белка.

Ковалентные связи –S–S–. Пример этого структурного элемента дают полипептидные цепи, включающие фрагмент цистеина. При окислении две пространственно сближенные тиольные функции –SH цистеиновых фрагментов легко образуют дисульфидную связь –S–S–. Если цистеиновые фрагменты содержатся в различных полипептидных цепях, образующийся цистеиновый мостик связывает эти цепи. Если фрагменты цистеина содержатся в одной и той же полипептидной цепи, образование мостика –S–S– ведет к формированию нового макроцикла в этом полипептиде. Как выше уже отмечалось, дисульфидные связи характерны, в частности, для инсулина. Теперь, после ознакомления с природой сил, определяющих форму белка, рассмотрим особенности его вторичной, третичной и четвертичной структуры.

Вторичная структура белка определяется как конформация полипептидной цепи. Среди наиболее важных типов вторичной структуры назовем следующие.

α-Спираль. Эта конформация (см. рис. 16) представляет собой спираль, образованную единственной цепью и имеющую направление вращения по ходу часовой стрелки. α-Спираль имеет шаг 0,54 нм и диаметр 1,05 нм. На каждый ее виток приходится в среднем 36 аминокислотных остатков. Один аминокислотный остаток занимает 0,15 нм длины спирали.

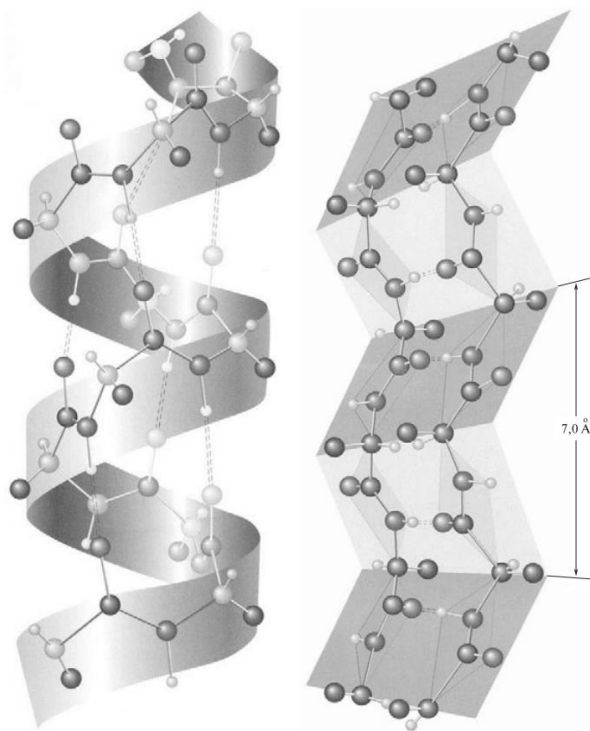
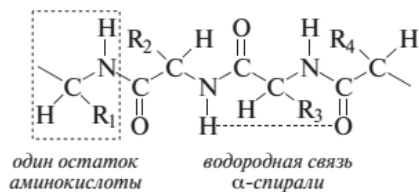


Рис. 16. α -Спираль и складчатая β -структура белка

Между атомами водорода в пептидной группировке и карбонильным кислородом третьей по счету от нее аминокислоты возникают внутримолекулярные водородные связи. Эти связи появляются после формирования спирали и закрепляют ее:



Складчатая β -структура формируется плоскостями, закрепленными водородными связями между параллельными цепями аминокислот (см. рис. 16).

Третичная структура белка формируется способом складывания вторичной структуры. Например, свиваясь в клубок, спирали образуют *глобулы*. Именно такую форму имеют белки, выполняющие роль биологических катализаторов и регуляторов, а также белки, имеющие транспортные функции.

Полярные гидрофильные группы в глобуле расположены на ее внешней поверхности, а *неполярные гидрофобные группы* обращены внутрь глобулы. Благодаря этому наружная поверхность белка гидратируется, что повышает растворимость белка и обуславливает возможность его участия в биохимических реакциях, которые в физиологических условиях протекают в водной среде.

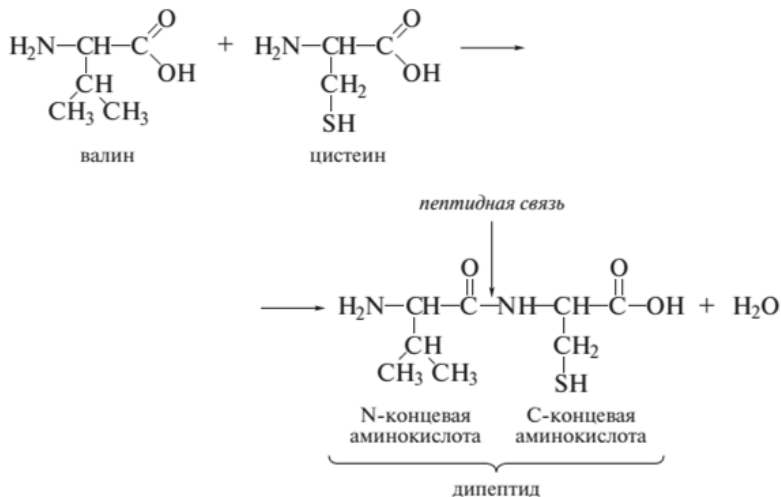
Располагаясь рядом, спирали образуют нитевидные структуры, называемые *фибриллами*. Фибриллярные белки являются основным строительным материалом волос, кожи и мышечных тканей. Третичная структура белка стабилизируется главным образом связями между боковыми группами аминокислотных остатков: дисульфидные и водородные связи, диполярные взаимодействия, силы ван-дер-ваальсова притяжения, электростатические эффекты.

Четвертичная структура белка формируется как ансамбль двух или более полипептидных цепей, каждая из которых имеет свою первичную, вторичную и третичную структуры и называется *субъединицей*. Субъединицы могут быть либо одинаковыми по составу и строению, либо различными. Несколько таких субъединиц могут объединяться с образованием в результате совместной упаковки четвертичной структуры.

Четвертичная структура белка не менее важна, поскольку некоторые белки выполняют свои биологические функции, находясь не в виде одинарной полипептидной цепи, а в виде конгломерата (ансамбля) двух или более цепей.

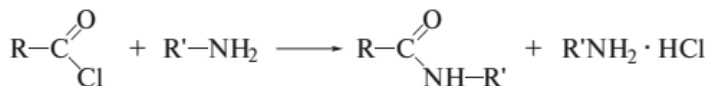
2. Синтез белков и пептидов

Аминокислоты в пептидах и белках связаны пептидной связью. *Пептидной связью* называют амидную связь, которая связывает фрагменты двух аминокислот:

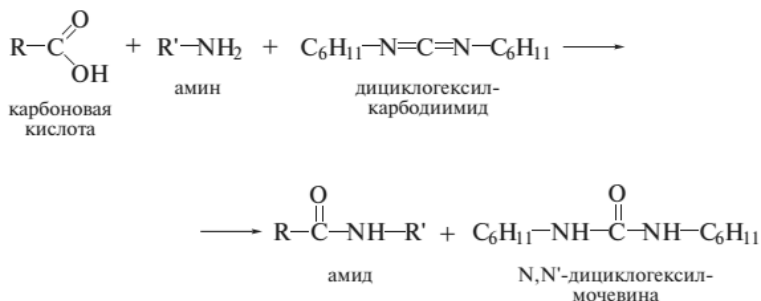


В общем, амидную связь получить не сложно. Как показано выше, для этого можно указать по крайней мере два пути:

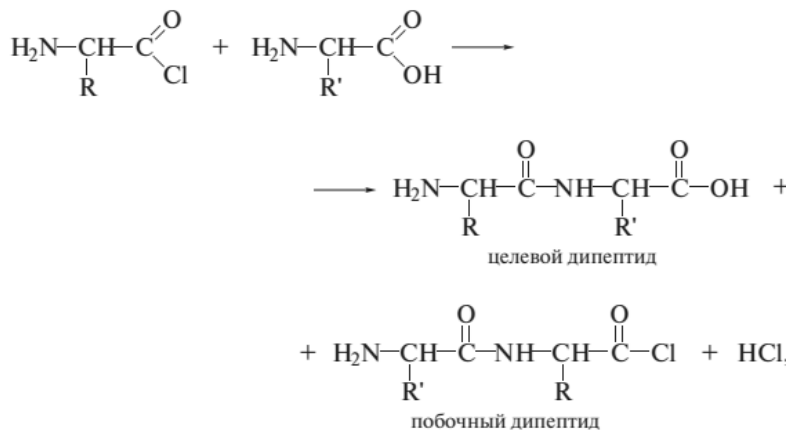
а) *через хлорангидрид*:



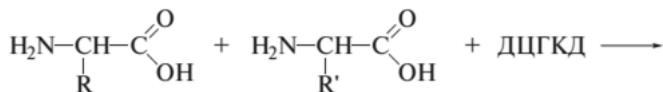
б) *карбодиимидный метод*, в основе которого лежит применение дициклогексилкарбодиимида (ДЦГКД):

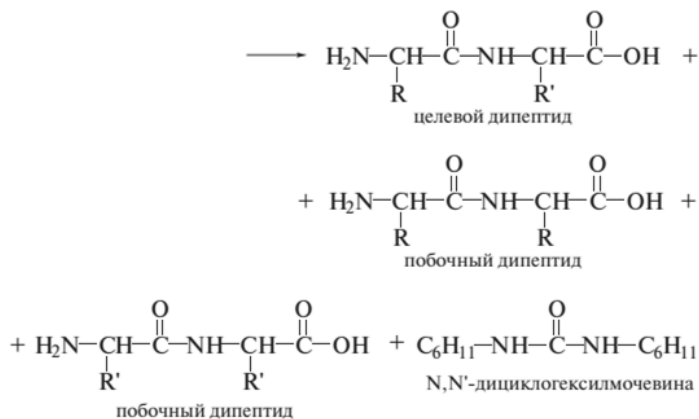


Получение пептидной связи, которая формально также относится к числу амидных связей, осложняется тем фактом, что и аминогруппа, и карбоксигруппа находятся в одной и той же молекуле аминокислоты. Поэтому синтез целевого дипептида сопровождается образованием побочных дипептидов при получении его как по *хлорангидриднему методу* (а):



так и по *карбодиимидному методу* (б):





Возможность наработки белков или пептидов в лабораторных или промышленных условиях имеет исключительное значение. Во-первых, это позволяет подтвердить правильность определения их первичной структуры. Во-вторых, синтетическая модификация аминокислотного состава и последовательности пептидных молекул позволяет выяснить механизм их биологического действия, определить функциональную принадлежность отдельных участков пептидных молекул. Одним из наиболее многообещающих приложений полипептидного синтеза является создание лекарственных препаратов (инсулин человека), синтетических вакцин. Последние имеют ряд преимуществ перед вакцинами, приготовленными из «убитых» (инактивированных) или аттенуированных («живые», но в результате мутации утратили способность вызывать заболевание у человека) вирусов. Использование таких вакцин всегда имеет определенный риск из-за вероятности развития заболевания, связанной с наличием в ней живых и мутировавших вирусов. Эти проблемы отсутствуют, если вакцину приготавливают из синтетических полипептидов, содержащих последовательность аминокислот, которая ответственна за антигенные свойства вирусов (тем самым они стимулируют иммунную систему к выработке антител против них).

Химический синтез полипептидов заключается в последовательном ковалентном связывании аминокислот, по одной

за каждый цикл реакций, начиная с С-конца по направлению к N-концу.

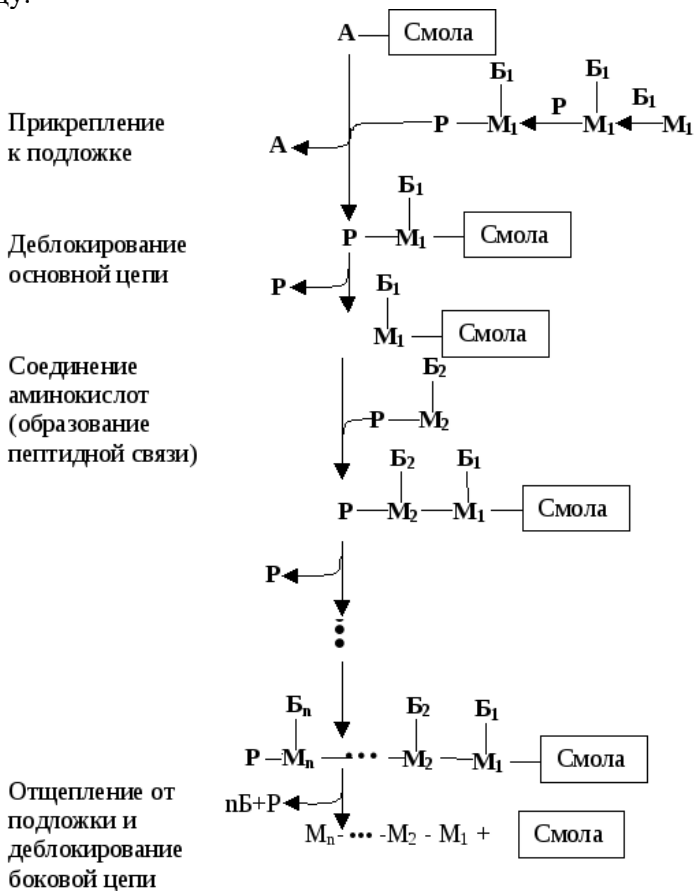


Рис. 17. Схематическое изображение синтеза полипептида твердофазным методом (А – активирующая группа; М – остаток аминокислоты, встраиваемый в полипептидную цепь; Б – блокаторы групп в составе аминокислотного радикала; Р – блокаторы групп расщепляющей полипептидной цепи)

Это означает, что по завершении каждого цикла у растущей полипептидной цепи на N-конце будет свободная аминогруппа. Чтобы образовалась новая пептидная связь между этой группой и карбоксильной группой новой аминокислоты, аминогруппа этой

аминокислоты должна быть заблокирована. В противном случае она будет реагировать с другими группами или с α -аминогруппой N-концевой аминокислоты растущей полипептидной цепи. Как только новая аминокислота присоединится к полипептидной цепи, её аминогруппа должна быть деблокирована для образования следующей пептидной связи. Если такие превращения проводятся в растворе, выход синтезированного полипептида невелик. Уже очень большие потери происходят выделения и очистки продуктов реакции. Этот недостаток успешно преодолел в 1962 г. Брюс Меррифилд, предложив схему **твердофазного синтеза** (см. рис. 17).

В соответствии с этим методом наращивание полипептидной цепи происходит на нерастворимой подложке (частицы полистиреновой смолы), с которой эта цепь ковалентно связана обычно своим С-концом. В зону синтеза последовательно вносят соответствующие аминокислоты с заблокированными аминогруппами и другие реагенты. При этом количественный выход и очистку промежуточных продуктов осуществляют простым фильтрованием и промыванием частиц смолы.

3. Биологическая роль белков и пептидов

Белки по составу можно разделить на две группы: *простые* и *сложные* белки. Простые белки состоят только из аминокислотных остатков и не содержат других химических составляющих. Сложные белки, помимо полипептидных цепей, содержат другие химические компоненты.

К простым белкам относятся РНКазы и многие другие ферменты. Фибриллярные белки коллаген, кератин, эластин по своему составу являются простыми. Запасные белки растений, содержащиеся в семенах злаков, – *глютелины*, и *гистоны* – белки, формирующие структуру хроматина, принадлежат также к простым белкам.

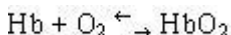
Среди сложных белков различают *металлопротеины*, *хромопотеины*, *фосфопротеины*, *гликопротеины*, *липопротеины* и др. Рассмотрим эти группы белков подробнее.

Металлопротеины

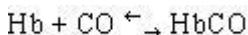
К металлопротеинам относят белки, в составе которых имеются ионы металлов. В их молекулах встречаются такие металлы, как медь, железо, цинк, молибден, марганец и др. Некоторые ферменты по своей природе являются металлопротеинами.

Хромопротеины

В составе хромопротеинов в качестве простетической группы присутствуют окрашенные соединения. Типичными хромопротеинами являются зрительный белок родопсин, принимающий участие в процессе восприятия света, и белок крови гемоглобин (Hb). В состав гемоглобина входит гем, представляющий собой плоскую молекулу, в центре которой расположен ион Fe^{2+} (см. рис. 18). При взаимодействии гемоглобина с кислородом образуется оксигемоглобин. В альвеолах легких гемоглобин насыщается кислородом. В тканях, где содержание кислорода незначительно, оксигемоглобин распадается с выделением кислорода, который используется клетками:



Гемоглобин может образовывать соединение с оксидом углерода (II), которое называется карбоксигемоглобином:



Карбоксигемоглобин не способен присоединять кислород. Вот почему происходит отравление угарным газом. Гемоглобин и другие гем-содержащие белки (миоглобин, цитохромы) называют еще гемопротеинами из-за наличия в их составе гема (см. рис. 18).

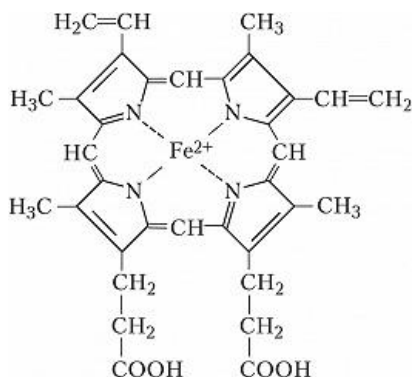
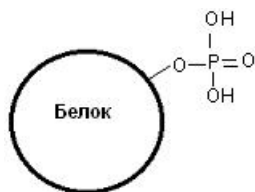


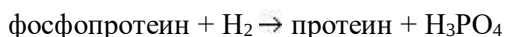
Рис. 18. Гем

Фосфопротеины

Фосфопротеины в своем составе содержат остатки фосфорной кислоты, связанные с гидроксильной группой аминокислотных остатков сложноэфирной связью:



К фосфопротеинам относится белок молока казеин. В его состав входят не только остатки фосфорной кислоты, но и ионы кальция. Фосфор и кальций необходимы растущему организму в больших количествах, в частности, для формирования скелета. Кроме казеина, в клетках много и других фосфопротеинов. Фосфопротеины могут подвергаться дефосфорилированию, т.е. терять фосфатную группу:



Дефосфорилированные белки могут при определенных условиях быть снова фосфорилированы. От наличия фосфатной

группы в их молекуле зависит их биологическая активность. Одни белки проявляют свою биологическую функцию в фосфорилированном виде, другие – в дефосфорилированном. Посредством фосфорилирования – дефосфорилирования регулируются многие биологические процессы.

Липопротеины

К липопротеинам относятся белки, содержащие ковалентно связанные липиды. Эти белки встречаются в составе клеточных мембран. Липидный (гидрофобный) компонент удерживает белок в мембране (см. рис. 19).

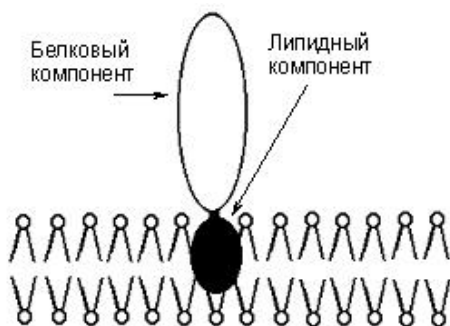


Рис. 19. Липопротеины в клеточной мембране

К липопротеинам относят также белки крови, участвующие в транспорте липидов и не образующие с ними ковалентную связь.

Гликопротеины

Гликопротеины содержат в качестве простетической группы ковалентно связанный углеводный компонент. Гликопротеины разделяют на истинные гликопротеины и протеогликаны. Углеводные группировки истинных гликопротеинов содержат обычно до 15–20 моносахаридных компонентов, у протеогликанов они построены из очень большого числа моносахаридных остатков (см. рис. 20).

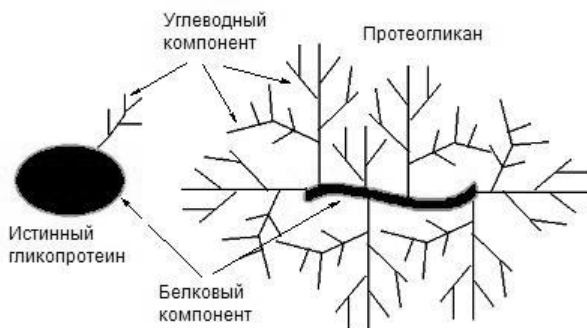


Рис. 20. Гликопротеины

Гликопротеины широко распространены в природе. Они встречаются в секретах (слюне и т.д.), в составе клеточных мембран, клеточных стенок, межклеточного вещества, соединительной ткани и т.д. Многие ферменты и транспортные белки являются гликопротеинами.

Классификация по функциям

По выполняемым функциям белки можно разделить на структурные, питательные и запасные белки, сократительные, транспортные, каталитические, защитные, рецепторные, регуляторные и др.

Структурные белки

К структурным белкам относятся коллаген, эластин, кератин, фиброин. Белки принимают участие в формировании клеточных мембран, в частности, могут образовывать в них каналы или выполнять другие функции (см. рис. 21).

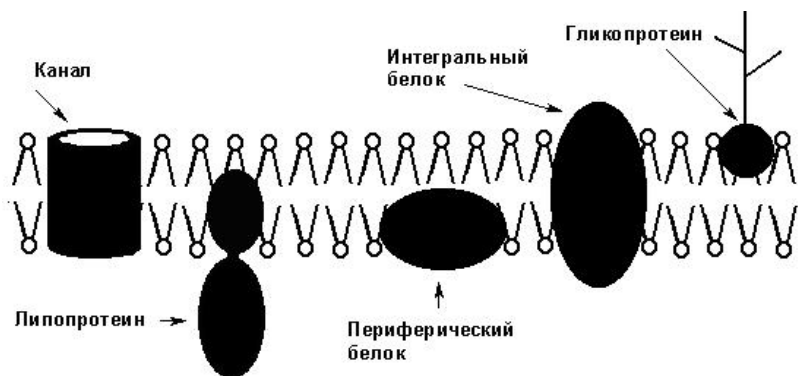


Рис. 21. Клеточная мембрана

Питательные и запасные белки

Питательным белком является казеин, основная функция которого заключается в обеспечении растущего организма аминокислотами, фосфором и кальцием. К запасным белкам относятся яичный белок, белки семян растений. Эти белки потребляются во время развития зародышей. В организме человека и животных белки в запас не откладываются, они должны систематически поступать с пищей, в противном случае может развиваться дистрофия.

Сократительные белки

Сократительные белки обеспечивают работу мышц, движение жгутиков и ресничек у простейших, изменение формы клеток, перемещение органелл внутри клетки. Такими белками являются миозин и актин. Эти белки присутствуют не только в мышечных клетках, их можно обнаружить в клетках практически любой ткани животных.

Транспортные белки

Гемоглобин является классическим примером транспортного белка. В крови присутствуют и другие белки, обеспечивающие транспорт липидов, гормонов и иных веществ. В клеточных мембранах находятся белки, способные переносить через мембрану

глюкозу, аминокислоты, ионы и некоторые другие вещества. На рис. 22 схематически показана работа переносчика глюкозы.

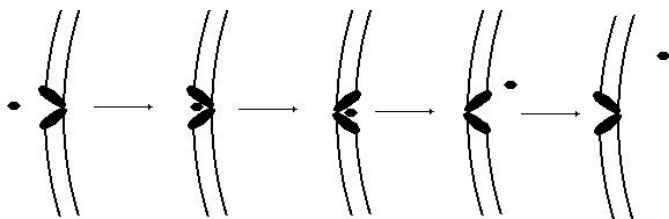


Рис. 22. Транспорт глюкозы через клеточную мембрану

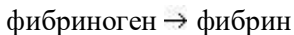
Белки-ферменты

Каталитические белки, или ферменты, представляют собой самую многообразную группу белков. Почти все химические реакции, протекающие в организме, протекают при участии ферментов. К настоящему времени открыто несколько тысяч ферментов.

Защитные белки

К этой группе относятся белки, защищающие организм от вторжения других организмов или предохраняющие его от повреждений. Иммуноглобулины, или антитела, способны распознавать проникшие в организм бактерии, вирусы или чужеродные белки, связываться с ними и способствовать их обезвреживанию.

Другие компоненты крови, тромбин и фибриноген, играют важную роль в процессе свертывания крови. Они предохраняют организм от потери крови при повреждении сосудов. Под действием тромбина от молекул фибриногена отщепляются фрагменты полипептидной цепи, в результате этого образуется фибрин:



Образовавшиеся молекулы фибрина агрегируют, формируя длинные нерастворимые цепи. Сгусток крови вначале является рыхлым, затем он стабилизируется за счет межцепочечных сшивок. Всего в процессе свертывания крови участвует около 20 белков.

Нарушения в структуре их генов является причиной такого заболевания, как гемофилия – сниженная свертываемость крови.

Рецепторные белки

Клеточная мембрана является препятствием для многих молекул, в том числе и для молекул, предназначенных для передачи сигнала внутрь клеток. Тем не менее клетка способна получать сигналы извне благодаря наличию на ее поверхности специальных рецепторов, многие из которых являются белками. Сигнальная молекула, например, гормон, взаимодействуя с рецептором, образует гормон-рецепторный комплекс, сигнал от которого передается далее, как правило, на белковый посредник. Последний запускает серию химических реакций, результатом которых является биологический ответ клетки на воздействие внешнего сигнала (см. рис. 23).

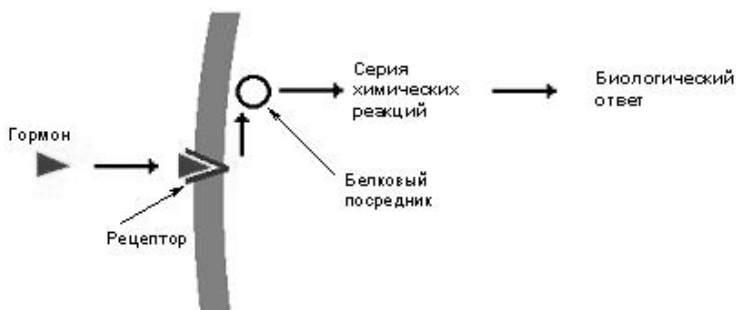


Рис.23. Передача внешних сигналов в клетку

Регуляторные белки

Белки, участвующие в управлении биологическими процессами, относят к регуляторным белкам. К ним принадлежат некоторые гормоны. Инсулин и глюкагон регулируют уровень глюкозы в крови. Гормон роста, определяющий размеры тела, и паратиреоидный гормон, регулирующий обмен фосфатов и ионов кальция, являются регуляторными белками. К этому классу белков принадлежат и другие протеины, участвующие в регуляции обмена веществ.

Превращения пищевых белков

Принимая во внимание исключительную важность биологических функций белков, необходимо хотя бы кратко остановиться на превращениях пищевых белков в живом организме. Белки, попадающие в организм в качестве продуктов питания, подвергаются гидролизу. Как уже отмечалось, они легко гидролизуются в кислой среде с образованием отдельных аминокислот. Расщепление белков в организме начинается в желудке под действием фермента пепсина и соляной кислоты. При этом белки превращаются в смеси различных полипептидов. Гидролиз в желудке – лишь одна из стадий переработки белков. Смесь пептидов поступает из желудка в двенадцатиперстную кишку (верхний отдел кишечника), а затем – в тонкий кишечник, где под действием специальных ферментов – пепсидаз – завершается гидролиз полипептидов до свободных аминокислот. Образовавшиеся таким образом аминокислоты всасываются из тонкого кишечника в кровеносную систему, чтобы принять участие в синтезе именно тех белков, которые в данный период развития необходимы живому организму.

Животные белки имеют более высокую усвояемость, чем растительные. Из животных белков в кишечнике всасывается более 90% аминокислот, а из растительных – только 60-80%. В порядке убывания скорости усвоения белков в желудочно-кишечном тракте пищевые продукты располагаются следующим образом: рыба > молочные продукты > мясо > хлеб > крупы. Одной из причин более низкой усвояемости растительных белков является их взаимодействие с полисахаридами (целлюлозой, гемицеллюлозами), которые затрудняют доступ пищеварительных ферментов к полипептидам.

Биологическая ценность белков пищевых продуктов зависит от соотношения в них незаменимых аминокислот, которые не могут синтезироваться в организме и должны поступать только с пищей.

Задания для самостоятельной работы

1. Напишите реакции декарбоксилирования лизина, гистидина и триптофана с участием кофермента пиридоксальфосфата, протекающих *in vivo*. Биологическая роль продуктов этих реакций.

2. Чем определяется существование вторичной структуры ДНК? В чем состоит различие вторичной структуры ДНК и РНК? Правило Чаргаффа.

3. Напишите схемы реакции взаимодействия тирозина: а) с азотной кислотой; б) с разбавленным раствором щелочи; в) с этиловым спиртом в кислой среде; г) с сульфатом меди в щелочной среде.

4. Какие из пептидов, приведенных ниже, будут давать положительную реакцию Фоля (сульфгидрильную реакцию)? Свой ответ обоснуйте. Приведите уравнение реакции Фоля, написав его с необходимой аминокислотой: а) $\text{NH}_2\text{-Ala-Cys-Phe-Cys-COOH}$; б) $\text{NH}_2\text{-Gly-Val-Gly-Ser-Ala-COOH}$; в) $\text{NH}_2\text{-Ser-Ala-Met-Pro-COOH}$; г) $\text{NH}_2\text{-Gly-Cys-Cys-Ala-Ala-COOH}$.

5. Назовите следующие пептиды: а) $\text{NH}_2\text{-Gly-Glu-Gln-Ala-COOH}$; б) $\text{NH}_2\text{-Val-Phe-Thr-Ser-COOH}$; в) $\text{NH}_2\text{-Asp-Met-Ile-Leu-COOH}$; г) $\text{NH}_2\text{-Cys-Cys-Met-Asp-COOH}$.

6. Все ли белки дают: а) биуретовую реакцию; б) ксантопротеиновую реакцию; в) сульфгидрильную реакцию (реакцию Фоля)? Объясните свой ответ.

7. Какие трипептиды можно получить из смеси аминокислот Gly, Ala и Val? Напишите схемы реакций их получения (аминокислоты изобразите трехбуквенно; в трипептидах укажите N- и C-концы).

8. При отравлении солями ртути (II) человеку дают выпить яичный белок. Чем это можно объяснить? Какой белок будет более эффективен в этом случае – яичный альбумин (pI 4,8) или казеин молока (pI 4,6)? Напишите схему взаимодействия белка с солями ртути (II).

9. Рассчитайте, сколько пептидов может быть получено: а) из девяти разных аминокислот; б) из восьми аминокислот, две из

которых одинаковые; в) из десяти аминокислот, две из которых одинаковые.

10. Какой из двух трипептидов – Глу-Цис-Трп или Мет-Лиз-Лей обнаруживается качественной реакцией с Pb^{2+} ? Напишите строение трипептидов и схему взаимодействия.

Литература: [11], [15], [21], [25], [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содержание дисциплины охватывает круг вопросов, связанных с изучением теоретических знаний, изучение методов исследования (синтез, выделение, очистка и идентификация биологически активных и природных соединений) и приобретение навыков экспериментальной работы. Изучение классов органических соединений с описанием строения, номенклатуры, способов получения, физических и химических свойств и их применением в быту и их биологические свойства. В дисциплине «Биоорганическая химия» рассматривается строение молекул природных соединений и их свойства, функции природных соединений и действие биологически активных веществ.

Биоорганическая химия является важной составляющей подготовки химика, ее изучение тесно связано с фундаментальными химическими дисциплинами, которые преподают в начале обучения.

В результате изучения дисциплины студент должен знать: классы и номенклатуру природных органических соединений, методы получения и химические свойства углеводов, методы получения и химические свойства аминокислот, основные методы синтеза полипептидов и свойства белков, классификацию липидов и свойства жиров, строение нуклеиновых кислот, основные методы синтеза и химические свойства нуклеозидов, биологическую роль основных природных соединений, основные пути переработки и использования природных соединений.

Биоорганическая химия оказывает сильное влияние на развитие всех дисциплин химико-биологического профиля и тесно связана с решением важных вопросов практического здравоохранения.

Без знания строения и свойств биополимеров и биорегуляторов невозможно познание сущности биологических процессов. Блестящим подтверждением этого служит пример, когда установление строения таких биополимеров, как белки и нуклеиновые кислоты, стимулировало развитие представлений о матричном биосинтезе белка и роли нуклеиновых кислот в хранении и передаче генетической информации. Возможность

синтетического получения аналогов природных соединений открывает пути к выяснению механизма действия химического соединения в клетке.

Выяснение взаимосвязи структуры соединения с механизмом его биологического функционирования, т.е. взаимосвязь «структура-функция» является фундаментальной проблемой биоорганической химии. Эта проблема имеет общенаучное значение, особенно важна она для биологии, медицины и химии. Биоорганическая химия вместе с другими научными дисциплинами вносит вклад в формирование представлений в биологии, медицине и химии на молекулярном уровне и способствует их прогрессу.

Список рекомендованной литература

1. Бартон, Д. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса. – М. : Химия, 1981-1988. – В 12 т.
2. Березов, Т. Т. Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1998. – 704 с.
3. Биологическая химия : учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений / Ю. Б. Филиппович, Н. И. Ковалевская, Г. А. Севастьянов и др.; под ред. Н. И. Ковалевской. – М. : Академия, 2005. – 256 с.
4. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами / Под ред. члена корреспондента РАН, проф. Е. С. Северина, проф. А. Я. Николаева. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 448 с.
5. Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. – М. : Мир, 1996. – 464 с.
6. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс. – М. : Мир, 2004. – 728 с.
7. Кнорре, Д. Г. Биологическая химия : учеб. для хим., биол. и мед. спец. вузов / Д. Г. Кнорре, С. Д. Мызина. – М. : Высш. шк., 2000. – 479 с.: ил.
8. Кольман, Я. Наглядная биохимия : справочное изд. : пер. с нем. / Я. Кольман, К.-Г. Рём; под ред. П. Д. Решетова, Т. И. Соркиной. – Изд. 2-е. – М. : Мир, 2004. – 469 с.
9. Любимова, Н. В. Теория и практика лабораторных биохимических исследований : учебник / Н. В. Любимова, И. В. Бабкина, Ю. С. Тимофеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 416 с.
10. Нестерова, О. В. Общая химия с элементами биоорганической химии : учебник / О. В. Нестерова, И. Н. Аверцева, Д. А. Доброхотов; под ред. В. А. Попкова. – Москва : Лаборатория знаний, 2020. – 378 с.
11. Племенков, В. В. Введение в химию природных соединений : Учеб. пособие для использования в учеб. процессе в мед. и фармацевт. ВУЗах России / В. В. Племенков. – Казань, 2001. – 374 с.

12. Проскурина, И. К. Биохимия : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / И. К. Проскурина. – М. : Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2003. – 240 с.

13. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. – М. : Химия, 2001. – 192 с.

14. Тюкавкина, Н. А. Биоорганическая химия : учеб. пособие / под ред. Н. А. Тюкавкиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.

15. Тюкавкина, Н. А. Биоорганическая химия : руководство к практическим занятиям : учебное пособие / под ред. Н. А. Тюкавкиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 176 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Структуры веществ по лекциям

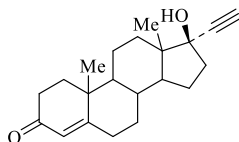


Рис. 35. Стероидный гормон (прегнин) (Тема 6)

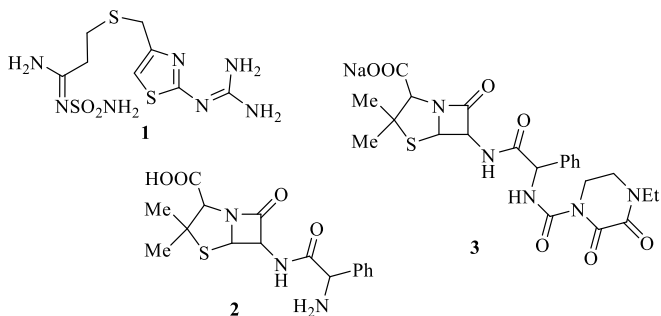


Рис. 36. Производные тиазола (1 – фамотидин) и пенициллинов (2 – ампициллин, 3 – пиперациллин натрия) (Тема 8)

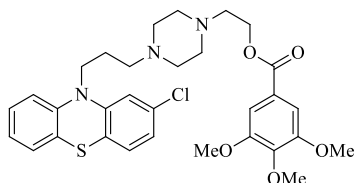


Рис. 37. Производное фенотиазина (метофеназат) (Тема 10)

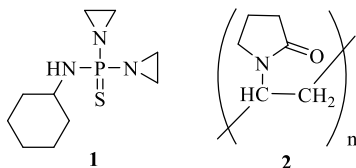


Рис. 38. Производные этиленмина (1 – гексафосфамид) и пирролидина (2 – поливинилпирролидон) (Тема 11)

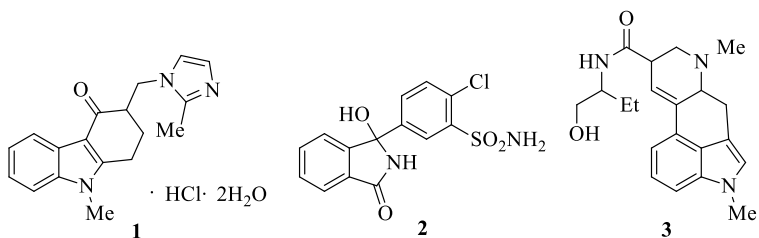


Рис. 39. Производные индола (1 – ондансетрон), изоиндола (2 – хлорталидон) и лизергиновой кислоты (3 – метисергид) (Тема 12)

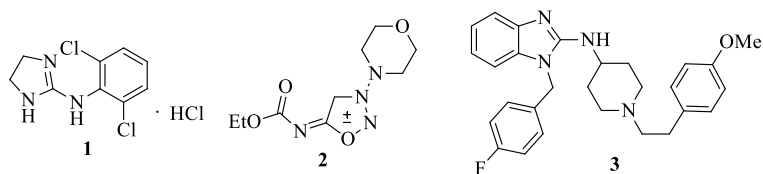


Рис. 40. Производные имидазола (1 – клонидина гидрохлорид), бензимидазола (2 – астемизол) и сиднонимина (3 – сиднофарм) (Тема 13)

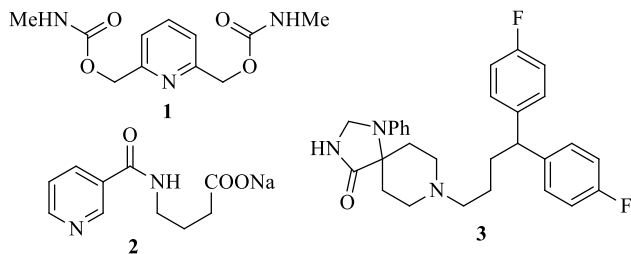


Рис. 41. Производные пиридина (1 – пармидин, 2 – пикамилон, 3 – флуспирилен) (Тема 15)

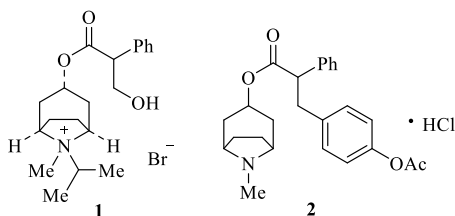


Рис. 42. Производные тропана (1 – атровент, 2 – тропафен) (Тема 16)

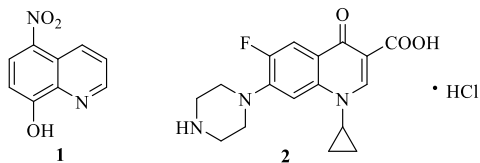


Рис. 43. Производные хинолина (1 – нитроксолин, 2 – ципрофлоксацин) (Тема 17)

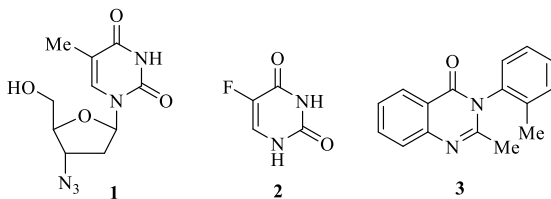


Рис. 44. Производные пиримидина (1 – азидотимидин, 2 – фторурацил) и хиазолина (3 – метаквалон) (Тема 18)

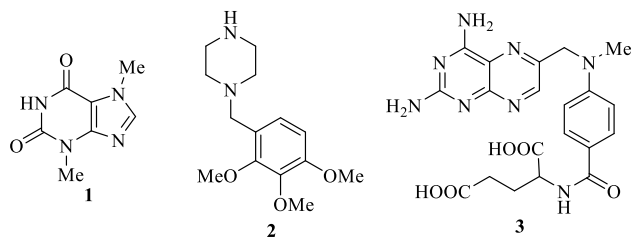


Рис. 45. Производные пурина (1 – теобромин), пиперазина (2 – предуктал) и птеридина (3 – метотрексат) (Тема 19)

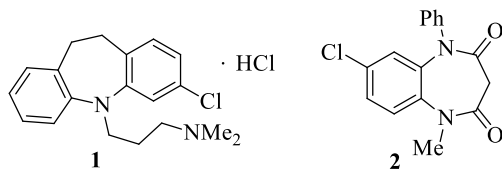


Рис. 46. Производные бензоазепина (1 – кломипрамин) и 1,5-бензодиазепина (2 – клобазам) (Тема 20)

Перечень тем рефератов

1. Растительные фенолы и здоровье человека.
2. Флавоноиды как антиоксиданты и биологически активные вещества.
3. Сульфаниловая кислота, сульфаниламидные препараты.
4. Гликоновые, гликаровые, гликуроновые кислоты. Строение, роль в жизнедеятельности.
5. Лекарственные препараты нового поколения – пролонги.
6. История открытия химической структуры нуклеиновых кислот.
7. История открытия химической структуры белков.
8. Никотинамид (витамин РР), производные изоникотиновой кислоты. Строение, реакционные центры, значение.
9. Витамины – регуляторы процессов жизнедеятельности.
10. Стероиды – регуляторы жизненных процессов.
11. Химические возбудители опухолей.
12. Влияние пищевых добавок, красителей, отдушек на метаболические процессы человека.
13. Биологическая роль гормонов.
14. Применение высокомолекулярных соединений в медицинской практике.
15. Холестерин и его связь с различными патологиями.
16. Лекарственные препараты нуклеозидной и нуклеотидной природы.
17. Тиоловые яды и антидоты.
18. Желчные кислоты: холевая и дезоксихолевая кислоты, физиологическая роль.
19. Фосфатидилхолин (лецитин) – структурный компонент клеточных мембран.
20. Стереоспецифичность биологически активных соединений.
21. Установление аминокислотной последовательности, аминокислотного состава белков современными методами.
22. Сахарозаменители.
23. Полиамины: этилендиамин, путресцин, кадаверин. Место локализации в организме.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Учебное издание

ДЯЧЕНКО Иван Владимирович
СУКАЧ Светлана Михайловна

ЛЕКЦИИ ПО ИЗБРАННЫМ РАЗДЕЛАМ КУРСА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Учебное пособие

В авторской редакции
Редактор – И. В. Дяченко
Дизайн обложки – И. В. Дяченко
Корректор – Е. Г. Полупаненко
Верстка – С. М. Сукач

Подписано в печать 27.06.2024. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman.
Печать ризографическая. Формат 60×84/16. Усл. печ. л. 7,67
Тираж 100 экз. Заказ № 70.

Издательство ЛГПУ
ФГБОУ ВО «ЛГПУ»
ул. Оборонная, 2, г. Луганск, 291011. Т/ф: +7(857)2-58-03-20
e-mail: knitaizd@mail.ru