

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНСТВА ПО ЗРАВООХРАНЕНИЮ  
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

**Л.В.Сущинская**

## **БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

**Рекомендовано Учебно-методическим объединением по  
медицинскому и фармацевтическому образованию вузов  
России в качестве учебного пособия для студентов  
медицинских вузов, обучающихся по специальностям**

**040100 Лечебное дело**

**040200 Педиатрия**

**040300 Медико-профилактическое дело**

**040400 Стоматология**

**Краснодар – 2004**

**УДК 577.1(075)**  
**ББК 22.239я73**  
**С 91**

**Сушинская Л.В.** Биоорганическая химия. Учебное пособие для студентов лечебного, стоматологического и педиатрического факультетов. Краснодар: КГМУ, 2004. – 172 с.

В учебном пособии, составленном в соответствии с учебной программой по биоорганической химии для студентов медицинских вузов, утвержденной ГОМЦ и Минздравом РФ в 2004г., на современном научно-теоретическом уровне рассматриваются вопросы взаимосвязи строения и химических свойств биологически важных классов органических соединений, биополимеров и их элементов, которые являются основой для восприятия студентами медицинских знаний на молекулярном уровне.

Пособие предназначено для студентов медицинских вузов, а также может быть полезным студентам биологического профиля.

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов.

**Рецензенты:** Зав. кафедрой общей и биоорганической химии Волгоградской государственной медицинской академии, д.х.н., профессор **А.К. Брель**.

Зав. курсом органической и биоорганической химии кафедры биологической и биоорганической химии Ярославской государственной медицинской академии, к.х.н., доцент **А.Н. Щапов**.

### **От автора**

Биоорганическая химия как самостоятельное научное направление сформировалась в 50-е годы XX века. Большой вклад в ее развитие внесли отечественные ученые – академики М.М. Шемякин и Ю.А. Овчинников.

Биоорганическая химия изучает строение, превращения, механизм функционирования важнейших классов органических соединений, лежащих в основе процессов жизнедеятельности организма и регулирующих эти процессы. Предметом изучения биоорганической химии являются биополимеры (белки, пептиды, нуклеиновые кислоты, полисахариды), липиды и низкомолекулярные природные и синтетические биорегуляторы (витамины, гормоны, коферменты, лекарственные препараты).

Введение преподавания биоорганической химии в медицинских вузах вместо органической химии позволило повысить качество подготовки врачей, поскольку она имеет более тесную связь с другими фундаментальными медико-биологическими дисциплинами (биохимия, молекулярная биология, физиология, фармакология, микробиология и др.), формирующими базу для изучения клинических дисциплин.

В предлагаемом издании на современном научно-теоретическом уровне излагаются вопросы взаимосвязи строения и химических свойств биологически важных классов органических соединений, биополимеров и их структурных элементов. Тестовые задания могут быть использованы как для текущего контроля знаний, так и для самостоятельной работы студентов.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

От автора.....	3
<b>ЧАСТЬ I. ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.....</b>	<b>7</b>
<b>Глава 1. Классификация и номенклатура органических соединений.....</b>	<b>7</b>
1.1. Классификация.....	7
1.2. Номенклатура.....	9
<b>Глава 2. Химическая связь и взаимное влияние атомов в органических молекулах.....</b>	<b>14</b>
2.1. Химическая связь.....	14
2.2. Сопряженные системы.....	18
2.3. Взаимное влияние атомов в молекулах и способы его передачи.....	22
<b>Глава 3. Классификация реакций органических соединений.....</b>	<b>26</b>
3.1. Характер изменения связей в субстрате и реагенте.....	26
3.2. Направленность реакций.....	28
3.3. Молекулярность реакций.....	29
<b>Глава 4. Стереизомерия.....</b>	<b>30</b>
4.1. Структурная изомерия.....	30
4.2. Стереизомерия конфигурационная, конформационная.....	32
4.3. Геометрическая изомерия.....	34
4.5. Оптическая изомерия (энантиомеры, диастереомеры).....	35
<b>Глава 5. Кислотность и основность органических соединений.....</b>	<b>38</b>
5.1. Кислоты Брэнстеда-Лоури.....	38
5.2. Основания Брэнстеда.....	41
5.3. Кислоты и основания Льюиса.....	41
<b>ЧАСТЬ II. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ВАЖНЕЙШИХ КЛАССОВ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.....</b>	<b>43</b>
<b>Глава 6. Реакционная способность углеводородов.....</b>	<b>43</b>
6.1. Реакции радикального замещения.....	43
6.2. Реакционная способность ненасыщенных углеводородов.....	46
6.3. Реакционная способность ароматических соединений.....	49
<b>Глава 7. Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода.....</b>	<b>52</b>
7.1. Мономолекулярные реакции $S_N1$ .....	53
7.2. Бимолекулярные реакции $S_N2$ .....	53
7.3. Реакции элиминирования.....	54
<b>Глава 8. Альдегиды и кетоны. Реакции нуклеофильного присоединения.....</b>	<b>57</b>
8.1. Реакции нуклеофильного присоединения.....	59

8.2. Реакции восстановления.....	60
8.3. Реакции с кислородсодержащими нуклеофилами.....	61
8.3.1. Реакция с водой.....	61
8.3.2. Реакции со спиртами.....	61
8.4. Реакции с серусодержащими нуклеофилами.....	62
8.5. Реакции азотсодержащими нуклеофилами.....	63
8.6. Реакции с углеродсодержащими нуклеофилами.....	64
8.7. Реакции, протекающие по $\alpha$ -СН-кислотному центру.....	64
<b>Глава 9. Карбоновые кислоты и их функциональные производные...</b>	<b>67</b>
9.1. Кислотные свойства.....	68
9.2. Реакции нуклеофильного замещения.....	69
9.3. Сложные эфиры.....	69
9.4. Ангидриды.....	70
9.5. Образование сложных тиоэфиров и амидов.....	71
9.6. Декарбоксилирование.....	72
9.7. Галогенирование алифатических карбоновых кислот.....	73
9.8. Угольная кислота и ее производные.....	73
<b>Глава 10. Гетерофункциональные соединения.....</b>	<b>76</b>
10.1. Химические свойства, обусловленные взаимным расположением функциональных групп.....	76
10.2. $\beta$ -Лактамные антибиотики.....	79
10.3. Гетерофункциональные производные бензольного ряда как лекарственные средства.....	80
<b>Глава 11. Гетероциклические соединения.....</b>	<b>82</b>
11.1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.....	83
11.2. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами.....	84
11.3. Шестичленные гетероциклы.....	86
11.4. Конденсированные гетероциклы.....	87
11.5. Алкалоиды.....	91
<b>ЧАСТЬ III. БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ.....</b>	<b>95</b>
<b>Глава 12. Углеводы.....</b>	<b>95</b>
12.1. Моносахариды.....	96
12.1.1. Строение, классификация.....	96
12.1.2.стереоизомерия.....	96
12.1.3. Химические свойства.....	101
12.1.4. Производные моносахаридов.....	106
12.2. Олигосахариды.....	108
12.2.1. Восстанавливающие дисахариды.....	108
12.2.2. Невосстанавливающие дисахариды.....	111
12.3. Полисахариды.....	111
12.3.1. Гомополисахариды.....	111
12.3.2. Гетерополисахариды.....	115
12.4. Смешанные биополимеры.....	118

<b>Глава 13. <math>\alpha</math>-Аминокислоты, пептиды, белки</b>	121
13.1. $\alpha$ -Аминокислоты	121
13.1.1. Классификация аминокислот	122
13.1.2. Физические свойства	123
13.1.3. Химические свойства	124
13.1.4. Получение аминокислот	129
13.1.5. Обнаружение аминокислот	130
13.2. Пептиды	131
13.3. Белки	132
13.3.1. Классификация белков	133
13.3.2. Свойства белков	134
13.3.3. Уровни структурной организации	135
13.3.4. Методы изучения структурной организации белков	140
13.3.5. Сложные белки	142
<b>Глава 14. Нуклеиновые кислоты</b>	144
14.1. Азотистые нуклеиновые основания	144
14.2. Нуклеозиды и нуклеотиды	145
14.3. Первичная структура нуклеиновых кислот	149
14.4. Вторичная структура нуклеиновых кислот	151
14.5. Третичная структура нуклеиновых кислот	152
14.6. Изменение структуры нуклеиновых кислот под действием химических веществ	153
14.7. Лекарственные средства нуклеиновой природы	154
14.8. Нуклеозиды-антибиотики	154
<b>Глава 15. Липиды</b>	156
15.1. Омыляемые липиды	156
15.1.1. Ацилглицеролы	158
15.1.2. Воски	159
15.1.3. Фосфолипиды	160
15.1.4. Сфинголипиды	162
15.1.5. Гликолипиды	162
15.2. Неомыляемые липиды	164
15.2.1. Терпены	164
15.2.2. Стероиды	166
15.2.3. Холестерин	168
15.2.4. Желчные кислоты	168
15.2.5. Стероидные гормоны	169
15.2.6. Агликоны сердечных гликозидов	171
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	172

# ЧАСТЬ 1. ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

## Глава 1. Классификация и номенклатура органических соединений

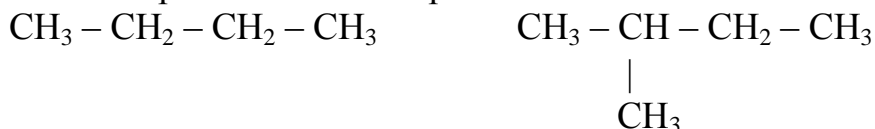
Поскольку предметом изучения органической химии является несколько миллионов соединений, вопросы классификации и номенклатуры становятся особенно актуальными. Название молекулы должно отражать ее структуру, а по названию молекулы – однозначно представлять структуру. В настоящее время общепринятой является систематическая номенклатура ИЮПАК (IUPAC – Международный союз теоретической и прикладной химии).

### 1.1 Классификация

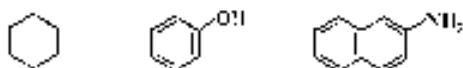
В основу современной классификации органических соединений положены два признака: строение углеродного скелета и наличие в молекуле функциональных групп.

По строению углеродного скелета органические соединения делятся на:

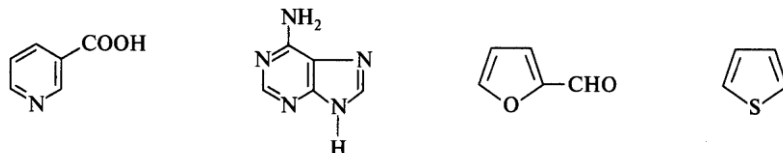
а) **ациклические** (алифатические), в которых цепь атомов углерода может быть неразветвленной и разветвленной:



б) **карбоциклические** соединения, в составе циклов которых только атомы углерода:



в) **гетероциклические** соединения, которые кроме атомов углерода в циклическом скелете содержат один или несколько гетероатомов (лат. гетерос – иной, другой): азот, кислород, серу



Родоначальными соединениями в органической химии считаются углеводороды, состоящие только из атомов углерода и водорода. Однако большинство органических молекул содержат **функциональные группы**, т.е. атомы или группы атомов, определяющие химические свойства соединения и принадлежность его к определенному классу. В состав функциональных групп обязательно входит гетероатом, а многие из них вообще не содержат атомов углерода. Важнейшие функциональные группы представлены в таблице 1.1.

Таблица. 1.1. **Некоторые функциональные группы и соответствующие классы органических соединений**

Функциональная группа		Название класса	Общая формула класса
формула	название		
—	—	Углеводороды	R—H
—F, —Cl, —Br, —I (—Hal)	галогены	Галогено-производные	R—Hal
—OH	гидроксильная	Спирты Фенолы	R—OH Ar—OH
—O—	окси	Простые эфиры	R—O—R'
—SH	меркапто	Тиолы	R—SH
—NH <sub>2</sub>	амино	Амины (первичные)	R—NH <sub>2</sub>
—NO <sub>2</sub>	нитро	Нитросоединения	R—NO <sub>2</sub>
>C=O	карбонильная	Альгидиды Кетоны	R—CH=O R—CO—R'
—COOH	карбоксильная	Карбоновые кислоты	R—COOH
—SO <sub>3</sub> H	сульфо	Сульфокислоты	R—SO <sub>3</sub> H

Соединения, содержащие несколько одинаковых групп, называются **полифункциональными** (этиленгликоль, глицерин). Соединения, содержащие различные функциональные группы, называются **гетерофункциональными**. У таких соединений принадлежность к классу определяется старшей функциональной группой (табл. 1.2).

Таблица 1.2. **Порядок старшинства характеристических групп, обозначаемых суффиксами и префиксами**

← Убывание старшинства	Функциональная группа	Префикс	Суффикс
	—(C)OOH	—	-овая кислота
	—COOH	Карбокси	карбоновая кислота
	—SO <sub>3</sub> H	Сульфо	сульфоновая кислота
	—(C)≡N	—	нитрил
	—(C)H=O	Оксо	аль
	—CH=O	Формил	карбальдегид
	—(C)=O	Оксо	он
	—OH	Гидрокси	ол
	—SH	Меркапто	тиол
	—NH <sub>2</sub>	Амино	амин



## 1.2. Номенклатура

Номенклатура органических соединений – это система терминов, обозначающих строение веществ и пространственное расположение атомов в молекулах, позволяющая дать однозначное название каждому индивидуальному соединению.

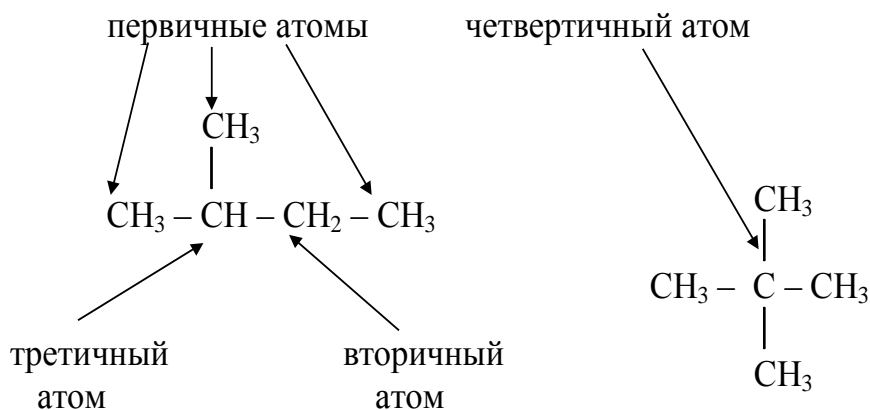
Из восьми типов номенклатур в правилах ИЮПАК наиболее универсальной и поэтому более распространенной является заместительная номенклатура, реже используется радикально-функциональная, однако в биоорганической и биологической химии используются и тривиальные названия.

### Заместительная номенклатура

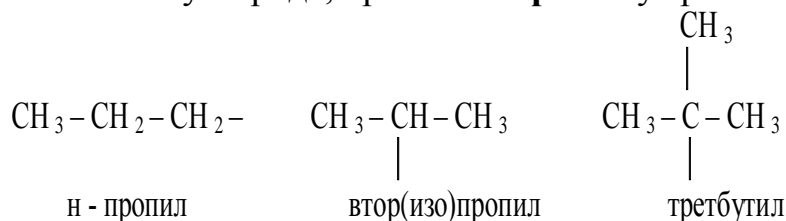
Систематическая номенклатура ИЮПАК использует ряд специальных терминов: органический радикал, родоначная структура, характеристическая (функциональная) группа, заместитель.

**Органический радикал** – остаток молекулы, из которой удалены один или несколько атомов водорода, при этом остаются свободными одна или несколько валентностей. Название одновалентных радикалов получают заменой суффикса «-ан» на «-ил»: радикал метана  $\text{CH}_3-$  называется метил, этана  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  – этил и т.д.

Атом углерода, связанный только с одним другим атомом углерода, называется **первичным**, с двумя – **вторичным**, с тремя – **третичным**, с четырьмя – **четвертичным**.

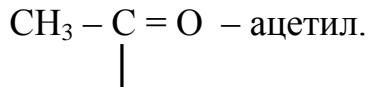


Буква **н** (нормальный) перед названием радикала указывает, что свободная валентность находится на конце неразветвленной цепи. Приставка **втор-** (вторичный) означает, что свободная валентность находится у вторичного атома углерода, приставка **трет-** – у третичного.



Углеводородные радикалы алифатического ряда имеют общее название – **алкилы**, а ароматического ряда – **арилы**.

Радикалы могут быть образованы не только от углеводородов, но и других органических соединений, например, от карбоновых кислот – ацильные радикалы:



**Родоначальная структура** – химическая структура, которая составляет основу называемого соединения. В алифатических соединениях родоначальной структурой является главная **углеродная цепь**, а в циклических – **цикл**.

**Характеристическая группа** – функциональная группа, связанная с родоначальной структурой или входящая в ее состав. Характеристические группы делятся на два типа: одни из них обозначаются только в виде префиксов (табл. 1.3), другие могут включаться в название в форме суффиксов и префиксов в зависимости от условно принятого старшинства.

Таблица 1.3. Характеристические группы, обозначаемые только префиксами

Класс соединения	Характеристическая группа	Префикс
Галогенопроизводные	–Br, –I, –F, –Cl	бromo-, иодо-, фторо-, хлоро-*
Простые эфиры	–OR	R-окси-
Сульфиды	–SR	R-тио-
Нитросоединения	–NO <sub>2</sub>	нитро-
Нитрозосоединения	–NO	нитрозо-
Азосоединения	–N=N–	азо-

\* В русской терминологии конечная буква «о» часто опускается.

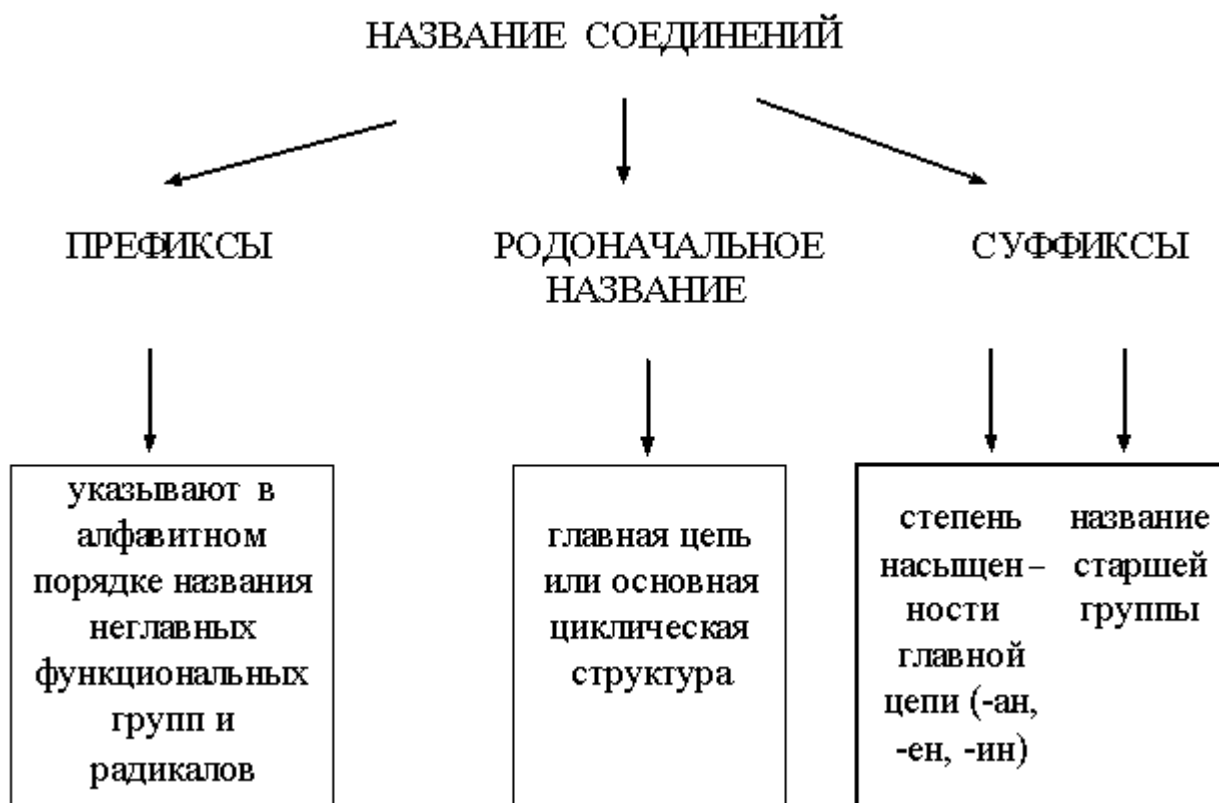
**Заместитель** – любой атом или группа атомов, замещающие в соединении атом водорода, т.е. заместителем может быть любая, кроме старшей, функциональная группа или углеводородный радикал, присоединенный к родоначальной структуре.

**Умножающие префиксы** – приставки ди-, три-, тетра- и т.д., применяемые для обозначения числа одинаковых заместителей или кратных связей.

**Локант** – цифра или буква, указывающая положение заместителя или кратной связи в родоначальном названии.

Название соединения строится как сложное слово, состоящее из корня (родоначальное название), префиксов и суффикса:

При необходимости добавляют умножающие префиксы и локанты (цифры).



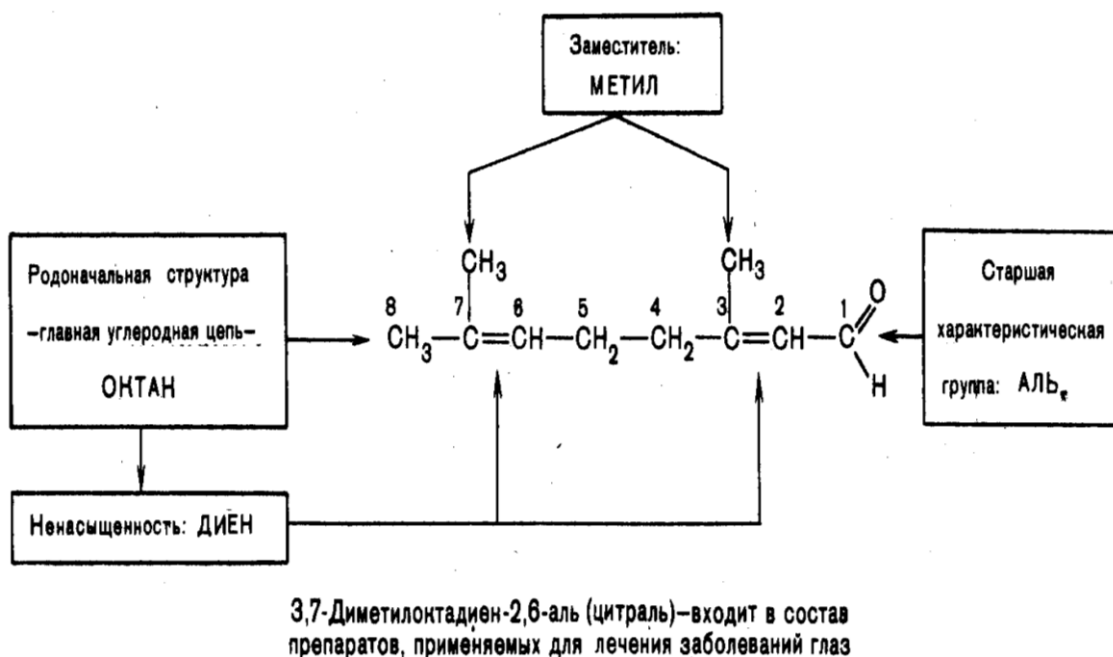
Построение названия органического соединения включает следующие этапы:

1. Определяют старшую функциональную группу, т.к. именно она обуславливает выбор родоначальной структуры и ее нумерацию.

2. Определяют родоначальную структуру – главную углеродную цепь или основную циклическую систему, которая должна включать кроме старшей максимальное число других функциональных групп, заместителей и кратных связей (она может быть не самой длинной).

3. Проводят нумерацию атомов углерода родоначальной структуры, начиная с того конца, к которому ближе расположена старшая функциональная группа. Если выбор нумерации неоднозначен (несколько старших групп), то цепь или цикл нумеруют так, чтобы заместители получили наименьшие номера. В гетероцикле начало нумерации определяется гетероатомом.

4. При построении названия перед префиксами соответствующих функциональных групп и после суффиксов степени насыщенности ставят цифры, указывающие положение групп и кратных связей, которые отделяют друг от друга запятыми, а от префиксов, суффиксов и названий групп – дефисом. После суффиксов «аль» или «овая кислота» цифры, указывающие их положение, не ставят, т.к. нумерацию главной цепи начинают с их атома углерода. Для одинаковых функциональных групп перед их префиксами или суффиксами используются греческие числительные ди-, три-, тетра- и т.д. При наличии в соединении нескольких одинаковых заместителей при одном и том же атоме углерода цифра, обозначающая место этих заместителей, повторяется в названии столько раз, сколько имеется заместителей, и они ставятся перед соответствующим греческим числительным.



### Радикально-функциональная номенклатура

Эта номенклатура используется реже, в основном она применяется для некоторых классов органических соединений – спиртов, кетонов, простых эфиров и др.

Для соединений с одной характеристической группой название составляют из названий углеводородных радикалов, а наличие функциональной группы отражают названием соответствующего класса соединений (табл. 1.4.).

Таблица 1.4. Названия классов соединений, используемые в радикально-заместительной номенклатуре (в порядке убывания старшинства)

Характеристическая группа	Название класса
–CN	Цианид
>C=O	Кетон
–OH	Спирт
–SH	Гидросульфид
–O–OH	Гидропероксид
–O–	Эфир или оксид
–S–, >SO	Сульфид, сульфоксид
–F, –Cl, –Br, –I	Фторид, хлорид, бромид, иодид

$C_2H_5OH$   
этиловый спирт

$CH_3COC_6H_5$   
метилфенилкетон

$C_2H_5-S-C_2H_5$   
диэтилсульфид

Для соединений с разными функциональными группами (гетерофункциональными) в качестве названия класса используют название более старшего класса, а все остальные обозначают префиксами. Например, соединение  $\text{CH}_2\text{Cl} - \text{O} - \text{CH}_2\text{Cl}$  будет иметь название 1,1'-дихлорметиловый эфир, или  $\alpha\alpha'$ -дихлорметиловый эфир, т.к. в радикально-функциональной номенклатуре наряду с цифрами сохранилось обозначение местоположения заместителей греческими буквами  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и т.д.

Знание общих правил номенклатуры имеет большое значение, поскольку в соответствии с ними строятся названия многочисленных лекарственных препаратов, с которыми врачи постоянно встречаются в своей профессиональной деятельности.

## ГЛАВА 2. ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ И ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛАХ

### 2. 1. Химическая связь

В природе элементы в виде изолированных атомов практически не встречаются. Обычно атомы элемента взаимодействуют либо друг с другом, либо с атомами других элементов, образуя молекулы. Молекулы органических соединений представляют собой совокупность атомов, связанных в определенной последовательности химическими связями.

**Химическая связь – совокупность взаимодействий между электронами и ядрами, приводящих к соединению атомов в молекулы.**

Реакционная способность соединений обусловлена типом химических связей, природой связываемых атомов и их взаимным влиянием в молекуле. Сущность природы химической связи была выяснена лишь после открытия законов квантово-волновой механики, управляющих микромиром. Состояние электрона в атоме оценивается квантовыми числами, характеризующими энергетический уровень, форму и пространственную направленность атомной орбитали (АО) – области пространства, в котором вероятность нахождения электрона максимальна. Атомы и молекулы – типичные примеры квантово-механистических систем – при сближении атомов происходит перекрывание их АО. Возникновение химических связей – процесс самопроизвольный.

Согласно современным представлениям, при сближении атомов между их внешними электронами с противоположными спинами происходит сильное взаимодействие, приводящее к появлению общей электронной пары. Электронная плотность в межъядерном пространстве при этом возрастает, что способствует притяжению ядер взаимодействующих атомов. В результате энергия системы уменьшается, и между атомами образуется химическая связь. В зависимости от того, каким образом взаимодействует общая электронная пара с ядрами соединяемых атомов, различают два вида химической связи: ковалентную и ионную. Для органических соединений основной является ковалентная связь. Слово «ковалентная» означает «объединенная».

Для органических соединений характерны  $\sigma$ - и  $\pi$ -связи.

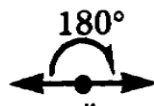

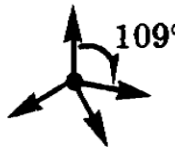
**Ковалентная связь** – химическая связь, образованная за счет обобществления электронов связываемых атомов. При образовании ковалентной связи возникает единая молекулярная орбиталь (МО), которая охватывает оба ядра соединяемых атомов. В зависимости от характера перекрывания атомных орбиталей различают  $\sigma$ - и  $\pi$ -МО.

**$\sigma$ -Связь ( $\sigma$ -МО)** – это одинарная ковалентная связь, образованная при перекрывании АО по прямой (оси), соединяющей ядра двух связываемых атомов с максимальным перекрыванием на этой прямой.

Согласно понятию гибридизации (это не физическое явление, а чисто математический прием), четыре валентные орбитали атома углерода  $2s$ ,  $2p_x$ ,  $2p_y$ ,  $2p_z$  могут быть заменены набором из определенного числа эквивалентных гибридных орбиталей. В зависимости от комбинации гибридных и

негибридизованных орбиталей атом углерода может находиться в состоянии  $sp^3$ -,  $sp^2$ - или  $sp$ -гибридизации (табл. 2.1)

Таблица 2.1. Гибридизация атомных орбиталей и расположение их осей в пространстве

Орбитали, участвующие в гибридизации	Тип гибридизации	Пространственная форма
$s, p$	$sp$	 линейная
$s, p, p$	$sp^2$	 треугольная
$s, p, p, p$	$sp^3$	 тетраэдрическая

Использование  $sp^3$ -гибридных орбиталей в связывании атома углерода с четырьмя атомами водорода при образовании молекулы метана приводит к образованию прочных  $\sigma$ -связей. Молекула метана представляет собой правильный тетраэдр с углом  $H-C-H$ , равным  $109^\circ 28'$  (рис. 2.1.)

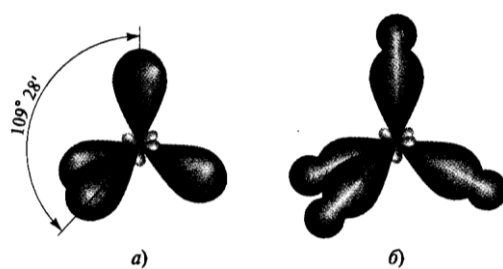


Рис. 2.1. Тетраэдрическая модель метана

- а) четыре  $sp^3$ -гибридные АО атома углерода  
 б) четыре  $\sigma$ -связи C-H

**$\pi$ -Связь** — это связь, образованная при боковом перекрывании негибридизованных рАО с максимальным перекрыванием над и под плоскостью  $\sigma$ -связей (рис. 2.2).

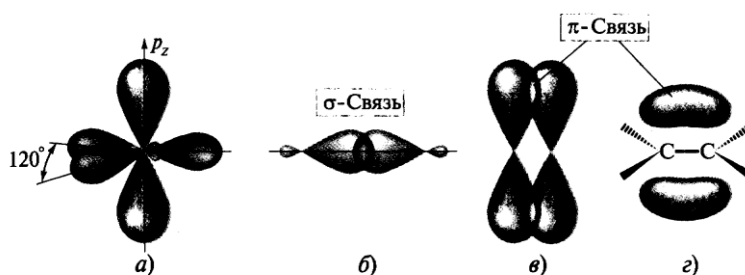


Рис. 2.2. Образование  $\sigma$ (б)- и  $\pi$ (в, г)-связей между атомами углерода в состоянии  $sp^2$ -гибридизации (а)

Образование  $\pi$ -связей между двумя атомами происходит только в том случае, если эти атомы уже соединены  $\sigma$ -связью, например, в молекуле этилена.

Общая электронная пара, находящаяся на  $\pi$ -МО, из-за большого удаления от ядер соединяемых атомов слабее взаимодействует с ними, чем в случае  $\sigma$ -МО. Поэтому в соединениях реакционная способность  $\pi$ -связи всегда больше  $\sigma$ -связи.

### Характеристики ковалентной связи

Свойства ковалентной связи выражаются ее количественными характеристиками – длиной, энергией, полярностью и поляризуемостью.

**Длина связи** – расстояние между центрами связанных атомов. Основными методами определения длин связей и углов между ними являются рентгеноструктурный анализ (для твердых тел) и электронография (для газообразных). Длины связей зависят от природы связываемых атомов и кратности связи (табл. 2.2).

Таблица 2. 2. Основные характеристики ковалентных связей

Связь	Длина, нм	Энергия, кДж/моль
C – C	0,154	348
C = C	0,134	620
C $\equiv$ C	0,120	814
C – H	0,110	414
C – O	0,143	344
C = O	0,121	708
C – N	0,147	293
C = N	0,128	598

**Валентные углы** – это углы между двумя связями, имеющими общий атом. В органических соединениях они должны соответствовать состоянию гибридизации атома углерода (табл. 2.1), если заместители одинаковые.

**Энергия связи** – это та энергия, которую необходимо затратить для разрыва связи между атомами (эта же энергия выделяется при образовании связи). Энергию можно определить с помощью спектральных и



термохимических методов. Она служит мерой прочности связи: чем больше энергия, тем связь прочнее. Из табл. 2. 2 видно, что имеется корреляция между длиной связи и ее энергией: чем длиннее связь, тем меньше ее энергия и наоборот. Энергия связи может заметно изменяться в зависимости от ряда факторов, связанных со структурными особенностями. Энергия связи С – Н для первичного, вторичного и третичного атома углерода неодинакова. Связь с участием третичного атома углерода наименее прочная, а первичного – наиболее прочная.

**Полярность связи** обусловлена неравномерным распределением электронной плотности. Если атомы, образующие ковалентную связь, равноценны, то пара электронов связи в равной степени принадлежит обоим атомам (например, углерод-углерод связи в этане, этилене, ацетилене). Большинство же ковалентных связей образовано неравноценными атомами, поэтому электронная плотность может быть смещена в сторону одного из них. Склонность атомов притягивать электроны связи характеризуется электроотрицательностью.

**Электроотрицательность** – это способность атома в молекуле притягивать валентные электроны, участвующие в химической связи.

Были предприняты различные попытки дать количественную характеристику электроотрицательности. Наиболее широко известна шкала Л. Полинга (1939).

#### **Электроотрицательность некоторых элементов по шкале Полинга**

F	O	N	Cl	Csp	Csp <sup>2</sup>	Csp <sup>3</sup>	S	H
4,0	3,5	3,0	3,0	3,1	2,8	2,5	2,5	2,1

Связь, образованная разными по электроотрицательности атомами будет полярной. Атомы, связанные полярной связью, несут частичные заряды, обозначаемые греческой буквой дельта ( $\delta$ ). При разности в электроотрицательности от 0,5 до 2,0 говорят о сильнополярной связи, а если больше 2,0, то велика степень ионности связи. Неравномерное распределение электронной плотности ковалентной связи характеризует дипольный момент  $\mu$ .

**Поляризуемость** связи выражается в смещении электронного облака по отношению к ядрам под влиянием внешнего электромагнитного поля. Поляризуемость определяется легкостью смещения электронов связи. По поляризуемости  $\pi$ -связь значительно превосходит  $\sigma$ -связь.

Полярность и поляризуемость связей в значительной степени определяют реакционную способность и механизм реакций органических соединений.

Химическая связь может быть **локализованной**, когда связывающая МО принадлежит двум атомам и является двухцентровой и двухэлектронной, и **делокализованной**. Делокализованная связь – это ковалентная связь, молекулярная орбиталь которой охватывает более двух атомов. Делокализованные связи характерны для соединений, содержащих открытые или замкнутые сопряженные системы.

## 2.2 Сопряженные системы

**Сопряжение** – это образование в молекуле единого делокализованного облака в результате перекрывания негибридизованных р-орбиталей. Сопряжение ковалентных связей наблюдается в молекулах или ионах, когда кратная связь чередуется с одинарной ( $\pi, \pi$ -сопряжение). Другой вид сопряжения наблюдается, когда с одной стороны от одинарной связи имеется кратная связь, содержащая  $\pi$ -МО, а с другой – атом с неподеленной электронной парой на р-АО, при этом возможно частичное перекрывание  $\pi$ -МО и р-АО с образованием общей  $\pi$ -молекулярной орбитали ( $p, \pi$ -сопряжение).

### $\pi, \pi$ -сопряжение

Простейшим представителем  $\pi, \pi$ -сопряженных систем с открытой цепью является бутадиен-1,3:  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ .

Все атомы углерода в молекуле находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации. По данным электронографии, все атомы водорода и углерода, все  $\sigma$ -связи лежат в одной плоскости, следовательно  $\sigma$ -скелет плоский. Негибридизованные р-АО каждого атома углерода расположены перпендикулярно плоскости  $\sigma$ -скелета и параллельно друг другу, что является необходимым условием для их перекрывания.  $\pi$ -Электроны подвижны и будут перекрываться не только между первым и вторым, третьим и четвертым атомами углерода, но и между вторым и третьим, образуя общую электронную систему. Поскольку в сопряжение вступили только орбитали  $\pi$ -связей, то такой вид сопряжения получил название  $\pi, \pi$ -сопряжения (рис.2.3).

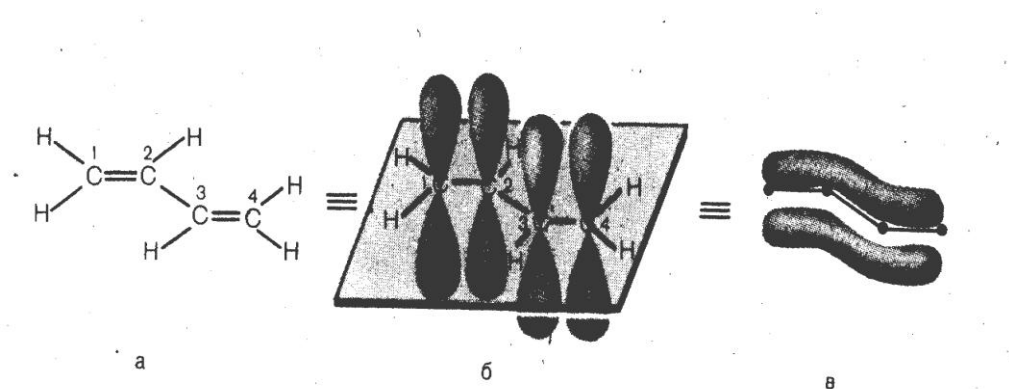


Рис. 2.3. - Атомно-орбитальная модель бутадиена –1,3

- а) сопряженная система, б) перекрывание р-АО,  
в) делокализованная  $\pi$ -система

### р,π-сопряжение

В этом виде сопряжения взаимодействуют орбитали π-электронов с р-орбиталью гетероатомов (O, N, S и др.), несущих неподеленную электронную пару. (рис.2.4)

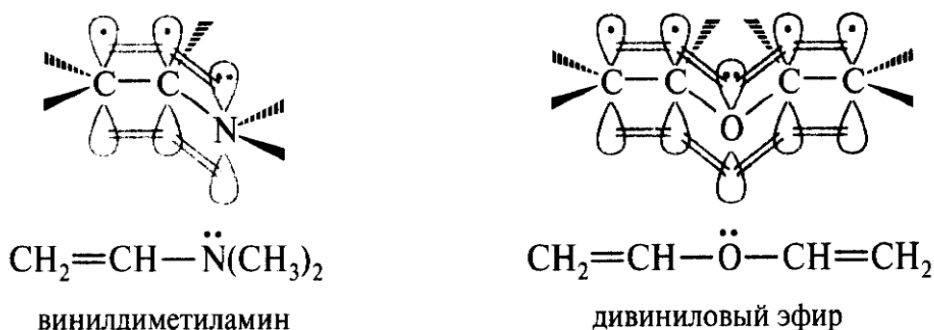


Рис . 2.4. Электронное строение сопряженных систем с гетероатомом

Сопряжение – энергетически выгодный процесс, т.к. делокализация электронов сопровождается выделением энергии (энергия сопряжения). Чем выше энергия сопряжения, тем стабильнее система. Сопряженные системы могут быть с открытой и замкнутой цепью. У сопряженных систем с замкнутой цепью энергия сопряжения выше, чем у систем с открытой цепью. С удлинением сопряженной цепи энергия сопряжения увеличивается и повышается стабильность системы.

Среди соединений, содержащих замкнутую сопряженную систему π-электронов, наибольший интерес представляют **ароматические соединения**, обладающие совокупностью отличительных свойств (устойчивы к воздействию температуры и окислителей, вступают в реакции электрофильного замещения, а не присоединения и др.), которые объединяют общим понятием **ароматичность**.

Соединение обладает ароматичностью, если имеет плоский циклический σ-скелет, единую сопряженную электронную систему, охватывающую все атомы цикла, и число электронов, участвующих в сопряжении, соответствует формуле  $4n+2$  (правило Хюккеля), где  $n$  – любое натуральное число (0,1,2,3,4 и т.д.). Циклы этих систем по химическому строению могут быть только углеводородными (арены и их производные) или содержать еще гетероатомы (гетероциклические).

### Арены

Простейшим представителем аренов является бензол. Он имеет плоский σ-скелет из шести  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода(а). Каждый атом углерода имеет по одной  $p_z$ -орбитали, перпендикулярной плоскости σ-скелета и несущей по π-электрону(б). Перекрывание  $p_z$ -орбиталей приводит к образованию единого делокализованного облака с шестью π-электронами, которое расположено над и под плоским циклом (в,г рис. 2.5)

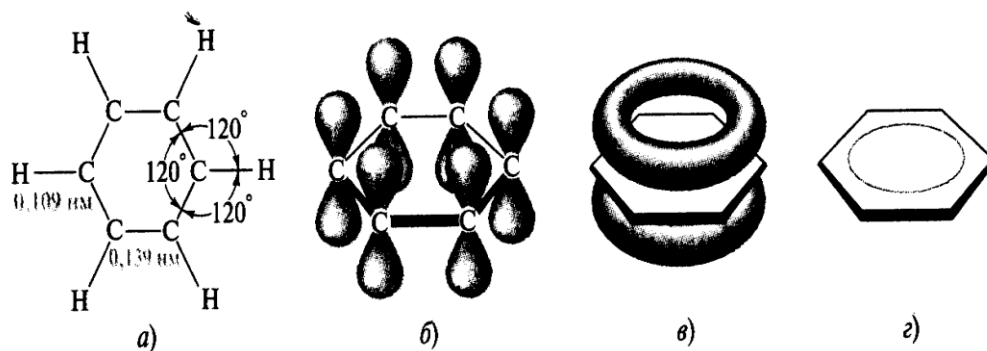
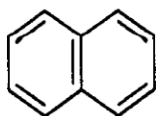


Рис. 2.5. Атомно-орбитальная модель бензола

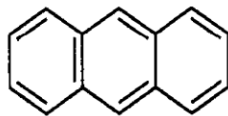
а) длина С-С связей, б) перекрывание р-АО, в) и г) – делокализованное  $\pi$ -МО

Понятие ароматичности применимо и к соединениям с конденсированными бензольными кольцами (нафталин, антрацен, фенантрен), поскольку у них нет атомов, общих более чем для двух циклов.



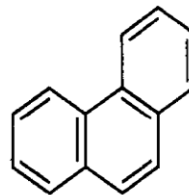
нафталин

10  $\pi$ -электронов,  $n = 2$



антрацен

14  $\pi$ -электронов,  $n = 3$



фенантрен

### Гетероциклические ароматические системы

В ряду этих систем встречаются оба вида сопряжения ( $\pi, \pi$ - и  $p, \pi$ -).  $\pi, \pi$ -Сопряжение характерно для шестичленных гетероциклов с одним или несколькими гетероатомами. Простейшим представителем является пиридин, содержащий один атом азота. Атом азота, входящий в цикл, находится в состоянии  $sp^2$ -гибридизации (две из трех  $sp^2$ -гибридизованных орбиталей образуют  $\sigma$ -связи с соседними атомами углерода, один  $p$ -электрон он поставляет в ароматический секстет, а неподеленная электронная пара на  $sp^2$ -гибридной орбитали обуславливает основные свойства пиридина). Атом азота с таким электронным строением называют **пиридиновым**. Пиридиновый атом азота более электроотрицателен, чем атом углерода, поэтому он, оттягивая электронную плотность на себя, снижает ее в ароматическом ядре. Аналогичное влияние оказывают атомы азота в пиримидине (содержатся два пиридиновых атома азота (рис. 2.6).

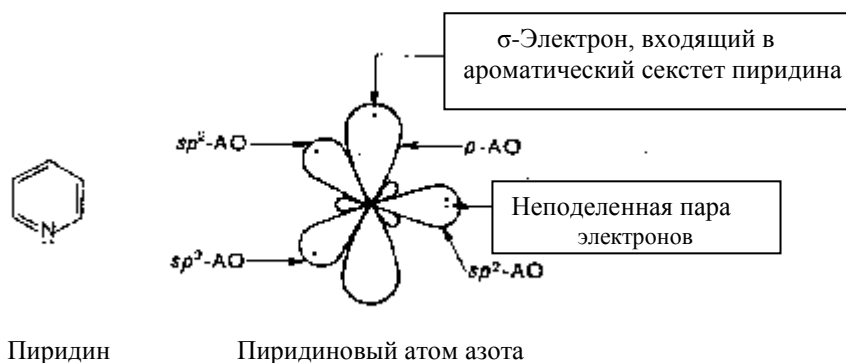


Рис. 2.6. Электронное строение пиридинового атома азота

В пятичленных гетероциклах с атомами азота, кислорода и серы имеют место оба вида сопряжения:  $\pi, \pi$ - и  $p, \pi$ -. Наиболее часто в биологически важных соединениях встречается пиррол, содержащий один гетероатом азота.

В пирроле атом азота на образование ароматического секстета отдает неподеленную пару электронов, находящуюся на негибридизованной  $p$ -орбитали, а три электрона на  $sp^2$ -гибридных орбиталях участвуют в образовании трех  $\sigma$ -связей (две – с соседними атомами углерода, а одна – с водородом). Шестиэлектронное облако в пирроле делокализовано на пяти атомах цикла, поэтому электронная плотность в нем выше, чем в шестичленном цикле, т.е. пиррол является  $\pi$ -избыточной системой (рис.2.7).

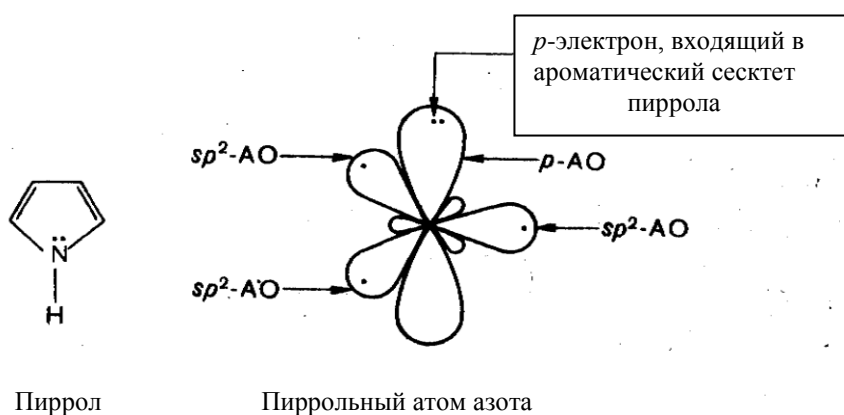
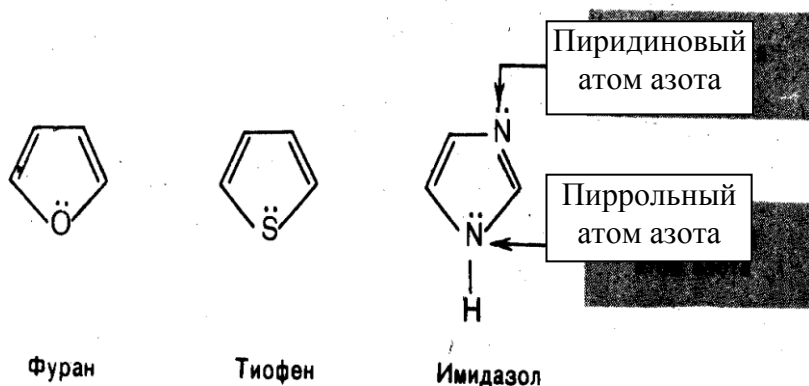


Рис. 2.7. Электронное строение пиррольного атома азота

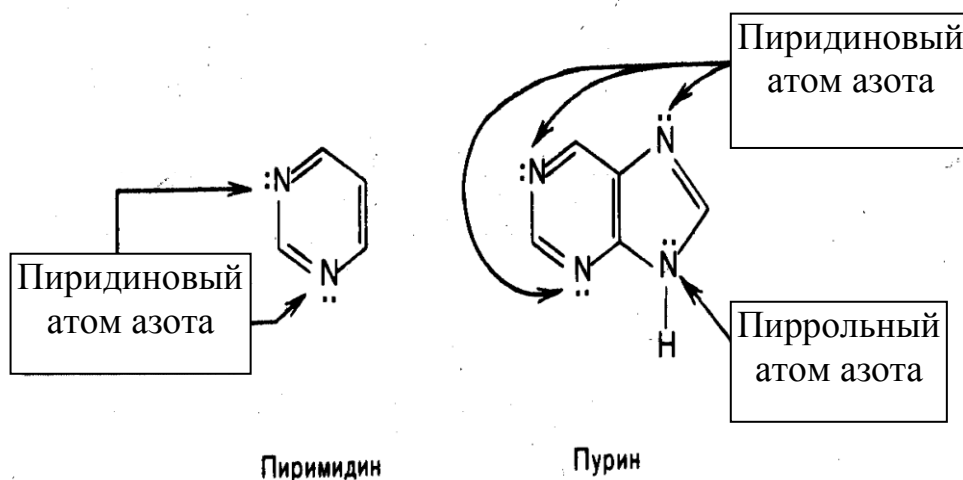
В фуране и тиюфене ароматический секстет также включает неподеленную электронную пару гетероатома, поэтому пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом основные свойства не проявляют. Пиррол из-за большей степени сродства атома азота к протону является ацидофобным. В кислой среде атом азота пиррола неподеленную электронную пару отдает на образование связи с протоном, при этом ароматичность утрачивается и происходит поликонденсация.

В имидазоле содержится два гетероатома азота, вклад которых в образование ароматичности различен: пиррольный азот отдает неподеленную пару электронов, а второй –  $\pi$ -электрон (он имеет такое же электронное

строение, как пиридиновый атом азота, поэтому его называют пиридиновым или имидазольным). Поскольку неподеленная электронная пара имидазольного азота свободна, то это соединение проявляет основные свойства. По этой же причине и другие пятичленные циклы с двумя гетероатомами будут проявлять основные свойства.



Ароматическим характером обладает и пурин, представляющий собой конденсированную систему из пиримидина и имидазола. Каждый атом углерода и пиридиновые азоты в положениях 1, 3, 7 отдают в сопряженную систему по одному  $\pi$ -электрону, а пиррольный атом азота (9-й) – неподеленную электронную пару. В результате сопряженная система электронов, охватывающая все атомы молекулы, содержит 10 электронов, что соответствует правилу Хюккеля:  $4 \times 2 + 2 = 10 \text{ e}^-$  ( $n=2$ ).



Гетероциклические ароматические соединения обладают высокой термодинамической устойчивостью, именно поэтому они служат структурными единицами важнейших биологических полимеров – нуклеиновых кислот.

### 2. 3. Взаимное влияние атомов в молекулах и способы его передачи

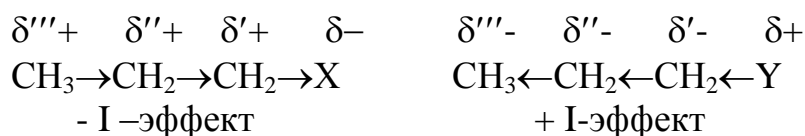
Согласно теории А.М. Бутлерова, свойства и реакционная способность молекулы во многом зависят от взаимного влияния атомов или групп атомов друг на друга. Результатом взаимного влияния атомов в молекулах является

перераспределение электронной плотности, что вызывает изменение реакционной способности отдельных связей и молекулы в целом. Взаимное влияние передается с помощью электронных эффектов.

Различают электроноакцепторные (оттягивающие электроны – эффект « – ») и электронодонорные (посылающие электроны – эффект « + ») заместители.

Индуктивный эффект (I-эффект) – передача электронного влияния заместителей по цепи  $\sigma$ -связей.

Заместитель, вызвавший появление в молекуле полярной связи, способствует поляризации ближайших двух-трех  $\sigma$ -связей и приводит к возникновению частичных зарядов ( $\delta$ ) на соседних атомах. Электроноакцепторные заместители (X), уменьшающие электронную плотность соседних  $\sigma$ -связей, проявляют отрицательный индуктивный эффект (– I-эффект). Электронодонорные заместители (Y), повышающие электронную плотность соседних  $\sigma$ -связей, проявляют положительный индуктивный эффект (+I-эффект). Графически индуктивный эффект обозначают стрелкой на конце валентной черты с острием, направленным в сторону более электроотрицательного атома. Как правило, через три-четыре связи он уже не проявляется.



X = -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR, Y = анионы -O-, -S-,  
 -NH<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, -COOH, атомы металлов, алкильные  
 -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, >C=O радикалы (-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -  
 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), если находятся  
 при атоме углерода в sp<sup>2</sup>  
 или sp- гибридном  
 состоянии.

### Мезомерный эффект

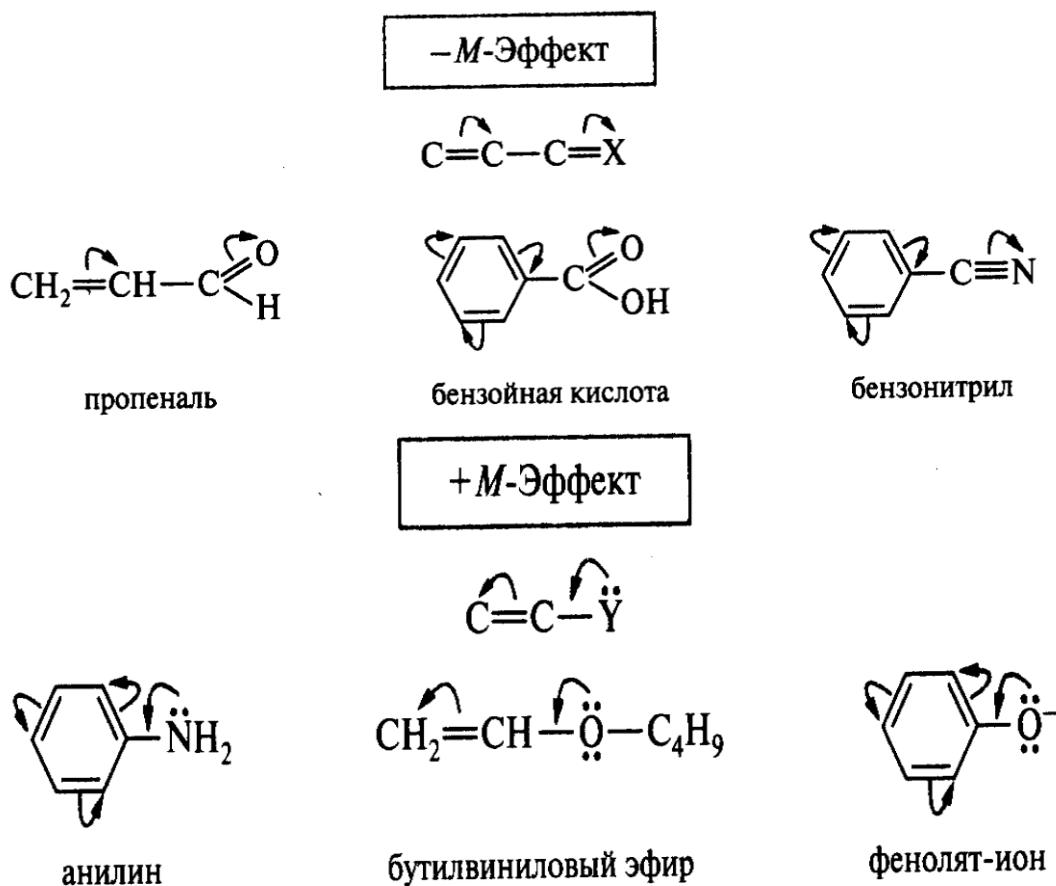
В перераспределении электронной плотности в сопряженной системе под влиянием заместителя, являющегося участником этой сопряженной системы, основную роль играют  $\pi$ -электроны делокализованных ковалентных связей.

**Мезомерный эффект** (М-эффект) – передача электронного влияния заместителей по сопряженной системе.

В отличие от индуктивного, мезомерный эффект не затухает, а передается по всей сопряженной системе, т.к. p- и  $\pi$ -электроны более подвижны, чем  $\sigma$ -электроны.

Заместители, отдающие пару электронов в сопряженную систему (электронодоноры), проявляют **положительный (+М-эффект) мезомерный эффект**. Этот эффект характерен для заместителей, содержащих гетероатомы с неподеленной электронной парой или целым отрицательным зарядом. Заместители, являющиеся участниками сопряженной системы и содержащие

кратную связь с электроотрицательным атомом, оттягивающим на себя делокализованную электронную плотность системы, проявляют **отрицательный мезомерный эффект (–М-эффект)**. Графически М-эффект обозначают изогнутыми стрелками, начало которых показывает, какие  $\pi$ - или  $p$ -электроны смещаются, а их конец указывает связь или атом, к которым они смещаются:



Действие электронных эффектов большинства функциональных групп может быть как одно- так и разнонаправленным. Поэтому при оценке влияния заместителей на распределение электронной плотности в молекуле необходимо учитывать результирующее действие обоих эффектов. Например, в анилине отрицательный I-эффект перекрывается более сильным +М-эффектом. За редким исключением (атомы галогенов) мезомерный эффект превалирует над индуктивным. Результат суммарного действия I- и М-эффектов для некоторых заместителей приведен в табл. 2.3.



Таблица 2.3. Электронные эффекты некоторых заместителей

Заместитель	Электронные эффекты		Характер совместного действия
	индуктивный	мезомерный	
Алкильные группы (R)	+I	—	Электронодонорный
—O <sup>—</sup>	+I	+M	
—NH <sub>2</sub> , —NHR, —NR <sub>2</sub>	—I	+M	
—OH, —OR	—I	+M	
—NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> , —NR <sub>3</sub> <sup>+</sup>	—I	—	
Галогены (F, Cl, Br, I)	—I	+M	Электроноакцепторный
>C=O	—I	—M	
—COOH, —COOR	—I	—M	
—NO <sub>2</sub>	—I	—M	
—C≡N	—I	—M	
—SO <sub>3</sub> H	—I	—M	

Кроме электронных эффектов на реакционную способность молекул могут оказывать влияние пространственные (стерические) эффекты, обусловленные определенным расположением групп атомов в пространстве. Влияние электронного эффекта может изменяться или даже полностью нивелироваться под действием пространственных.

Пространственные факторы играют важную роль в проявлении биологического действия органических соединений и в протекании реакций в живых системах. Например, если в молекуле фенамина, являющегося сильным стимулятором ЦНС, заменить плоское бензольное кольцо на неплоское циклогексеновое или циклогексановое кольцо, то произойдет значительное снижение фармакологического действия, что, вероятно, объясняется тем, что поверхность рецепторов, с которыми взаимодействует фенамин, имеет плоское строение.

### ГЛАВА 3. КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В процессе химической реакции происходит разрыв одних и образование новых химических связей. Атом или группу атомов, непосредственно участвующих в разрыве или образовании связей, называют **реакционным центром**. Способность соединения вступать в ту или иную химическую реакцию и реагировать с определенной скоростью служит характеристикой его реакционной способности.

Реакционная способность должна рассматриваться только по отношению к партнеру. Для удобства одно из реагирующих соединений называют **субстратом**, а действующее на него соединение – **реагентом**.

Поскольку органических реакций очень много и они весьма разнообразны, возникла необходимость систематизации, позволяющей свести многообразие реакций к сравнительно небольшому числу типов.

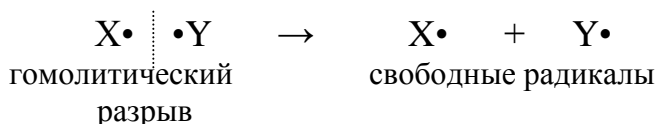
Для классификации органических реакций используют следующие признаки:

- характер изменения связей в реагирующих веществах,
- конечный результат,
- число молекул, принимающих участие в стадии, определяющей скорость реакции.

#### 3.1. Характер изменения связей в субстрате и реагенте

По этому признаку реакции подразделяют на радикальные и ионные.

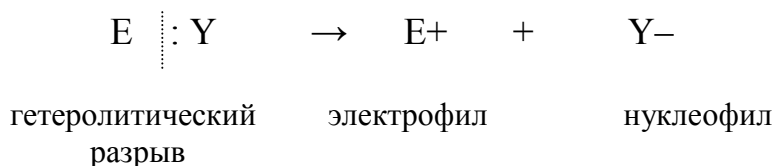
**Радикальные реакции.** При гомолитическом разрыве ковалентной связи образуются радикалы, имеющие по одному неспаренному электрону:



**Свободный радикал** – это атом или группа атомов с неспаренным валентным электроном.

Примерами радикальных реагентов являются атомы галогенов  $\text{Br} \cdot$ ,  $\text{Cl} \cdot$ , гидроксильные  $\text{HO} \cdot$ , гидропероксильные  $\text{HOO} \cdot$ , алкилпероксильные  $\text{ROO} \cdot$ , алкильные  $\text{R} \cdot$ . Наличие неспаренного электрона является причиной их низкой стабильности и высокой реакционной способности, которая объясняется стремлением достроить внешний электронный уровень до устойчивого состояния.

**Ионные реакции.** При гетеролитическом разрыве ковалентной связи пара электронов переходит к одному из партнеров связи. При этом образуются **электрофильные и нуклеофильные частицы**:



**Электрофилы** – частицы, образующие новые ковалентные связи за счет пары электронов партнеров (обозначаются символом E<sup>+</sup>). Электрофильными реагентами являются:

положительно заряженные ионы H<sup>+</sup>, Br<sup>+</sup>, Cl<sup>+</sup>, NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, ≡C<sup>+</sup>;

нейтральные молекулы, имеющие электронодефицитный центр: SO<sub>3</sub>, ≡C<sup>δ+</sup>→X, кислоты Льюиса (FeBr<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>).

**Нуклеофилы** – это частицы, образующие новые ковалентные связи, предоставляя партнеру пару электронов (обозначаются символами :Nu или Nu<sup>−</sup>). Нуклеофильными реагентами являются:

отрицательно заряженные ионы: H<sup>−</sup>, Br<sup>−</sup>, Cl<sup>−</sup>, HO<sup>−</sup>, HS<sup>−</sup>, RO<sup>−</sup>, RS<sup>−</sup>;

нейтральные молекулы, имеющие неподеленную электронную пару гетероатома: H<sub>2</sub>O, ROH, RSH, NH<sub>3</sub>, RNH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>NH, R<sub>3</sub>N;

доноры π-электронов: =C=C=, ароматическое кольцо.

Электронное и пространственное строение карбокатиона, карбоаниона и свободного радикала представлено на рис. 3.1

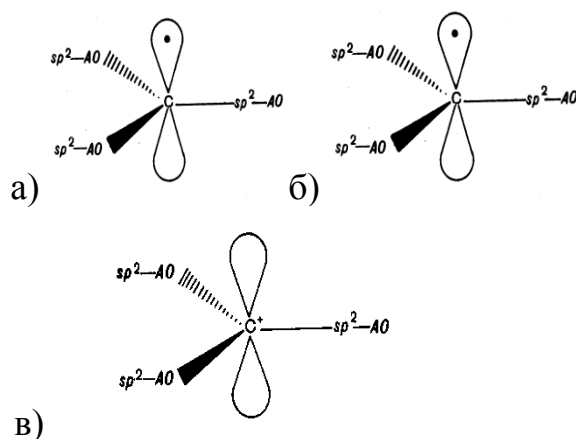


Рис. 3.1. Электронное и пространственное строение свободного радикала (а), карбоаниона (б) и карбокатиона (в).

Повысить устойчивость свободных радикалов и карбокатионов можно введением электронодонорных, а карбанионов – электроноакцепторных заместителей, обеспечивающих делокализацию электронов.

**3.2. По направлению процесса** органические реакции делят на несколько основных типов.

**Реакции замещения.** Их обозначают символом S (от англ. substitution). В зависимости от природы атакующего реагента замещение может быть **радикальное ( $S_R$ )**, **электрофильное ( $S_E$ )** и **нуклеофильное ( $S_N$ )**. Замещаемая часть субстрата называется уходящей группой. При радикальном замещении уходящий свободный радикал тут же вступает в реакцию.

**Реакции присоединения.** Их обозначают символом A (от англ. addition). Присоединение может происходить также по трем механизмам: **радикальное ( $A_R$ )**, **электрофильное ( $A_E$ )** и **нуклеофильное ( $A_N$ )**.

**Реакции отщепления (элиминирования)** обозначают символом E (от англ. elimination). Чаще в этих реакциях отщепляющиеся группы уходят от соседних атомов углерода ( $\beta$ -элиминирование).

**Реакции перегруппировки.** В результате процесса перегруппировок происходит переход атомов или групп от одного атома к другому. Наиболее распространен переход мигрирующей группы к соседнему атому (1,2-перегруппировка). Мигрирующая группа может переходить с одним (**радикальная**) или парой электронов (**нуклеофильная**) перегруппировка.

**Окислительно-восстановительные реакции.** В ходе этих реакций меняется степень окисления атома углерода, выступающего в роли реакционного центра.

**Окисление** органических соединений – это процесс отщепления водорода с образованием кратных связей или новой связи между атомом углерода и гетероатомом более электроотрицательным, чем водород. **Восстановление** представляет собой процесс, обратный окислению.

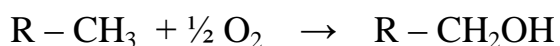
Существуют разные способы передачи электронов от одной молекулы к другой:

- **прямой перенос электрона.** К этому способу относится окисление свободных радикалов до положительного иона или восстановление радикалов до отрицательного иона;

- **гидридный перенос**, когда передача электронов происходит путем переноса гидрид-иона  $H^-$  от субстрата или к нему, например, восстановление альдегидов и кетонов алюмогидридом лития или борогидридом натрия;

- **перенос атома водорода**, представляющий собой свободно-радикальный разрыв связи  $R-H$  и соответствующий перенос  $H^\cdot$ ;

- **прямое взаимодействие органического субстрата с кислородом**, приводящее к получению продукта с ковалентносвязанным кислородом, например, алифатическое гидроксילирование – один из путей биотрансформации лекарственных средств в организме:



### 3.3. Молекулярность реакции

В зависимости от числа частиц, принимающих участие в скоростьопределяющей стадии реакции, органические реакции подразделяются на: **диссоциативные (мономолекулярные) и ассоциативные (бимолекулярные)**. Молекулярность реакции определяется либо числом частиц, претерпевающих разрыв и образование ковалентных связей, либо числом реагирующих частиц, необходимых для образования переходного состояния реакции.

Под механизмом реакции понимают процесс, в результате которого исходные вещества превращаются в конечные продукты. Отрицательное значение свободной энергии  $\Delta G$  является необходимым, но недостаточным условием для самопроизвольного протекания реакции. Как правило, чтобы произошла реакция, система должна получить энергию извне. Эта энергия необходима для преодоления **энергетического барьера** – состояния, отвечающего максимуму энергии, который система должна преодолеть при переходе от взаимодействующих веществ к продуктам реакции.

Минимальное количество энергии, необходимое для осуществления реакции, называется **энергией активации ( $E_a$ )**. Чем меньше энергия активации, тем выше скорость реакции и, наоборот, чем выше энергетический барьер, тем медленнее протекает реакция. Использование катализаторов существенно понижает энергию активации, направляя реакцию по другому пути через образование новых, более стабильных промежуточных соединений (рис. 3. 2) .

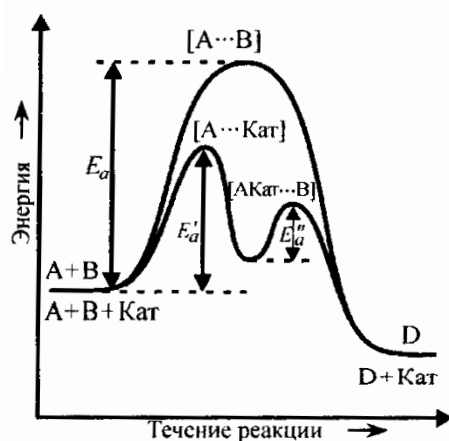


Рис. 3.2. Энергетические диаграммы реакции без катализатора и с катализатором

Катализатор ускоряет как прямую, так и обратную реакцию.

## ГЛАВА 4. СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

Этот раздел изучает пространственное строение органических молекул. Большое многообразие органических соединений в значительной мере обусловлено явлением **изомерии**.

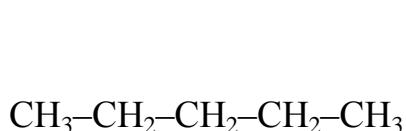


**Изомеры** – соединения с одинаковым количественным и качественным составом, но различные по строению (т.е. по последовательности связывания атомов или расположению их в пространстве). Возможны следующие виды изомерии – структурная и пространственная (стереοизомерия).

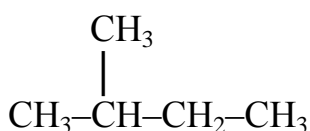
### 4.1. Структурная изомерия

Структурная изомерия обусловлена различной последовательностью связывания атомов в молекулах. Различают **изомерию углеродного скелета** и **изомерию положения**.

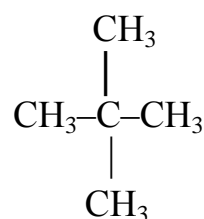
**Изомерия углеродного скелета** обусловлена тем, что атомы углерода могут образовывать как **прямые цепи** (нормальные), так и **разветвленные**:



н-пентан



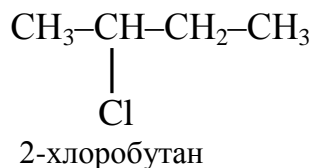
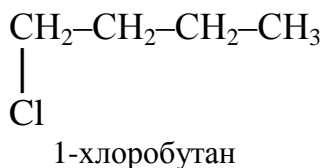
2-метилбутан



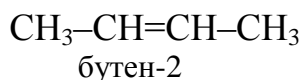
2,2-диметилпропан

**Изомерия положения** обусловлена различным расположением кратных связей или заместителей, функциональных групп в молекулах с одинаковым составом:

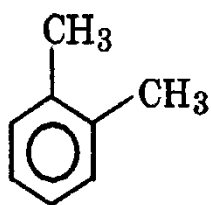
1) перемещение заместителя по цепи:



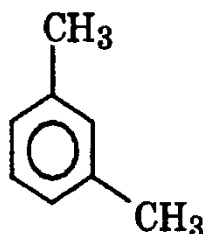
2) перемещение кратной связи:



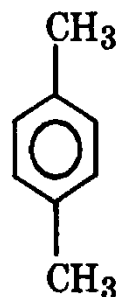
3) взаимное расположение заместителей в ароматических соединениях:



1,2-диметилбензол  
(орто-ксилол)



1,3-диметилбензол  
(мета-ксилол)

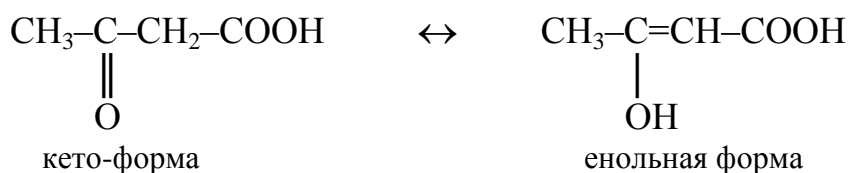


1,4-диметилбензол  
(пара-ксилол)

Особым случаем структурной изомерии является **таутомерия** — когда соединение существует в виде двух и более изомеров, находящихся в состоянии динамического равновесия. Этот вид изомерии характерен для соединений, содержащих разные функциональные группы (гетерофункциональные соединения: аминокислоты, оксокислоты, гетероциклические соединения).

Различают несколько видов таутомерии. Если между группами осуществляется перенос протонов, то ее называют **прототропной** таутомерией. Прототропная таутомерия бывает разных типов: **кето-енольная** (у оксокислот) и **лактим-лактазная** (у гетероциклических соединений — гл. 11).

Кето-енольная таутомерия ацетоуксусной кислоты:



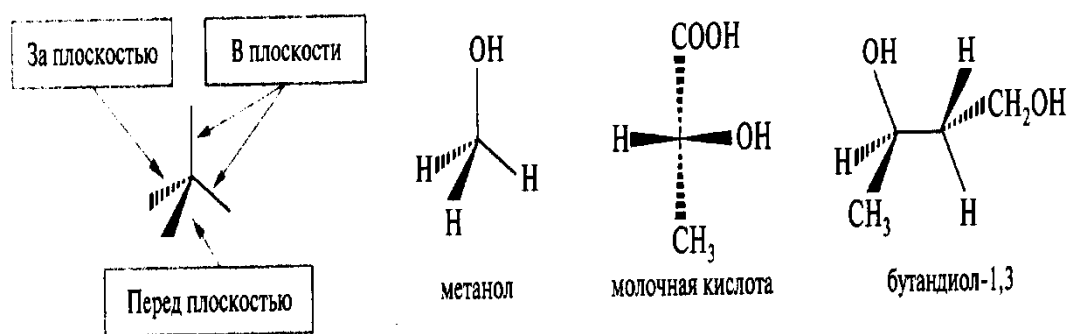
В природных соединениях кроме линейной таутомерии имеет место **кольчато-цепная таутомерия**. Она характерна для углеводов (гл. 12).

## 4.2. Стереизомерия конфигурационная и конформационная

**Стереизомерия** обусловлена различным расположением атомов в пространстве.

**Стереизомеры** – изомеры, имеющие одинаковую последовательность соединения атомов, но отличающиеся расположением этих атомов в пространстве. Стереизомеры могут быть **конфигурационными** и **конформационными**.

**Конфигурационные** стереизомеры существуют в виде индивидуальных форм, т.е. обладают определенной устойчивостью, и каждый из них можно выделить в виде самостоятельного вещества, обладающего определенными физическими и химическими свойствами, отличными от другого стереоизомера. Для изображения конфигурационных стереоизомеров, содержащих **тетраэдрические** ( $sp^3$ ) и **тригональные** ( $sp^2$ ) атомы углерода используют стереохимические формулы. При этом связи, находящиеся в плоскости чертежа, изображают сплошными линиями, расположенные в пространстве перед плоскостью чертежа – утолщенными или клиновидными линиями, а связи, располагающиеся за плоскостью чертежа, штриховыми линиями:



**Конформационные** стереоизомеры, или **конформеры**, возникают в результате вращения отдельных фрагментов молекулы вокруг простых связей. Они могут существовать только все вместе в виде единого множества геометрических форм молекулы с различным взаимным расположением в пространстве отдельных атомов и атомных групп. Наиболее стабильными и энергетически выгодными конформерами являются те, у которых между несвязанными атомами или их группами межатомное отталкивание наименьшее, их называют **заторможенными** конформерами.

Конформеры, у которых атомы и их группы расположены близко друг к другу, не стабильны, их называют **заслоненными**. Конформеры находятся в динамическом равновесии и возможность перехода одного в другой определяется **энергетическим барьером вращения**, который составляет 10-50 кДж/моль. Поскольку энергетический барьер вращения невелик, то переход одной конформации в другую осуществляется легко и поэтому выделить конформеры в качестве устойчивых изомеров невозможно.



Для изображения результатов вращения вокруг С–С связей используются проекционные формулы Ньюмена (1955). При построении проекционной формулы Ньюмена атомы углерода (двууглеродный фрагмент) надо расположить в пространстве так, чтобы они находились на одной линии с глазом наблюдателя. Ближний атом обозначают точкой пересечения его связей, а дальний – окружностью с линиями (рис.4.1)

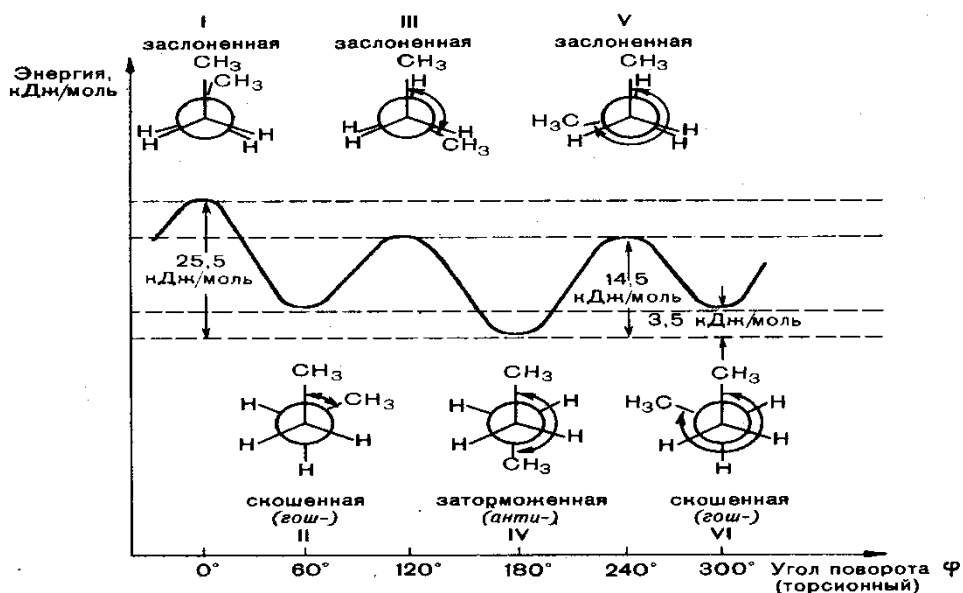
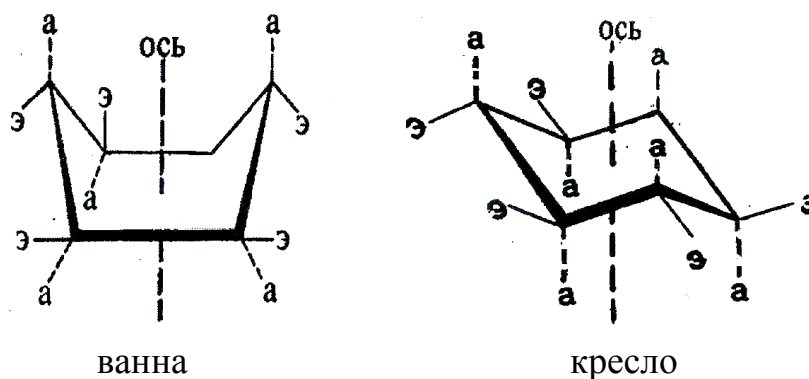


Рис .4.1 Энергетика конформационных превращений бутана

В природных соединениях часто встречается фрагмент, содержащий циклогексан, который построен из атомов углерода в  $sp^3$ -гибридном состоянии, поэтому не может быть плоским и существует в виде двух конформаций «ванна» и «кресло», которые могут взаимопревращаться.



Конформация «кресло» более стабильна, т.к. в отличие от конформации «ванна» в ней нет заслоненных положений атомов водорода, поэтому она и преобладает. В конформации «кресло» каждый атом углерода имеет по две неэквивалентные связи: **аксиальные (а)**, расположенные параллельно

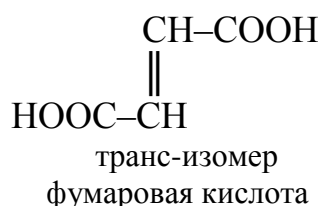
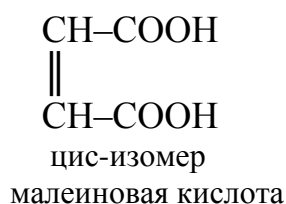
вертикальной оси симметрии, и **экваториальные (э)**, ориентированные под углом  $109^\circ$  относительно этой оси.

Термодинамически более выгоден экваториальный конформер, поэтому объемные заместители преимущественно располагаются на экваториальных связях (в равновесной смеси конформаций метилциклогексана 95% молекул находятся в экваториальной конформации и только 5% – в аксиальной). Относительная неустойчивость аксиальных конформеров – возникновение 1–3-диаксиального взаимодействия заместителей (разновидность ван-дер-ваальсова напряжения). В отличие от конформационных изомеров, легко превращающихся друг в друга, конфигурационные стереоизомеры устойчивы.

Различают **геометрическую**, или **цис-транс изомерию**, и **оптическую изомерию**.

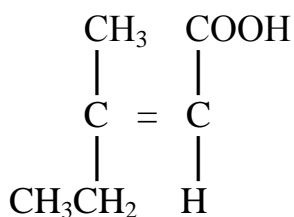
### 4.3. Геометрическая изомерия

При геометрической изомерии стереоизомеры отличаются друг от друга расположением заместителей по отношению к плоскости двойной связи или цикла. Изомер, у которого одинаковые заместители расположены по одну сторону от плоскости связи или цикла, называются **цис-изомером**, а если по разные стороны – **транс-изомером**.

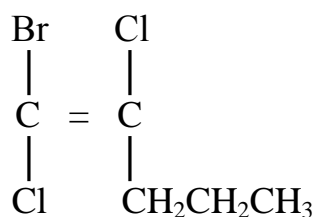


Цис-транс-изомеры различаются не только физическими, химическими свойствами, но и биологической активностью. Например, витамин А (ретинол) в форме цис-изомера участвует в синтезе родопсина (зрительного пурпура, обеспечивающего светочувствительность). На свету родопсин распадается на опсин и транс-ретинол, который не может участвовать в синтезе родопсина. Транс-ретинол может перейти в цис-изомер под действием фермента ретинолизомеразы.

Для обозначения конфигурации двойных связей цис- и транс-изомеров используется принцип старшинства заместителей. В парах заместителей, соединенных с каждым из атомов двойной связи определяют старшинство заместителей. Если старшие заместители каждой пары находятся по одну сторону двойной связи, то конфигурацию обозначают префиксом (Z) (от нем. *zusammen* – вместе), а если по разные – (E) (от нем. *entgegen* – напротив). По этой системе обозначения фумаровая кислота является E-изомером, а малеиновая – Z. Иногда использование префиксов цис- и транс- невозможно, в этом случае пользуются только E,Z-системой.



(E)-3-метилпентен-2-овая кислота



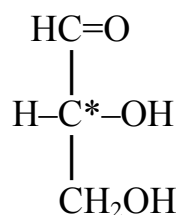
(Z)-1-бromo-1,2-дихлоропентен-1

#### 4.4. Оптическая стереоизомерия. Энантиомеры

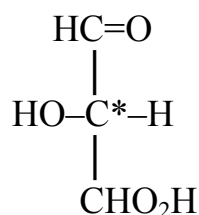
Этот вид изомерии характерен для несимметричных (хиральных) молекул, содержащих асимметрический атом углерода (хиральный центр). Таким центром является атом углерода в  $sp^3$ -гибридном состоянии, у которого все четыре заместителя разные. Несимметричные молекулы существуют в виде пары изомеров, отличающихся друг от друга как несимметричные предмет от своего зеркального изображения (как левая и правая рука).

Сtereoизомеры, у которых отсутствуют элементы симметрии, называют **энантиомерами**. У них одинаковые физические и химические свойства, различаются они только по направлению вращения плоскости поляризованного луча.

Для обозначения конфигурации энантиомеров в 1906 году русский ученый М.А. Розанов предложил D,L-систему (относительная номенклатура). В качестве конфигурационного стандарта им был предложен глицериновый альдегид. Изомер, вращающий плоскость поляризованного луча вправо был обозначен как D(+)-изомер, а влево – L(–)-изомер. Изомерам было предписано следующее строение:

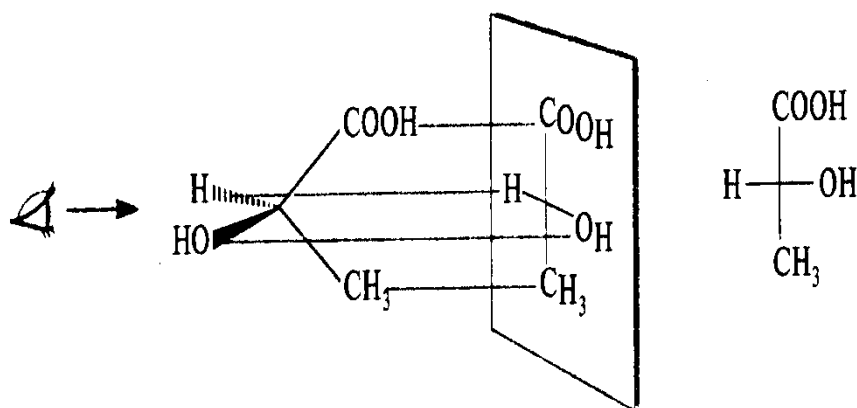


D(+)-глицериновый альдегид



L(–)-глицериновый альдегид

Фишер предложил асимметрический атом углерода изображать точкой пересечения четырех валентностей, находящихся под углом  $90^\circ$  друг к другу. Вертикальные линии символизируют расположение заместителей за плоскостью, а горизонтальные – перед ней.

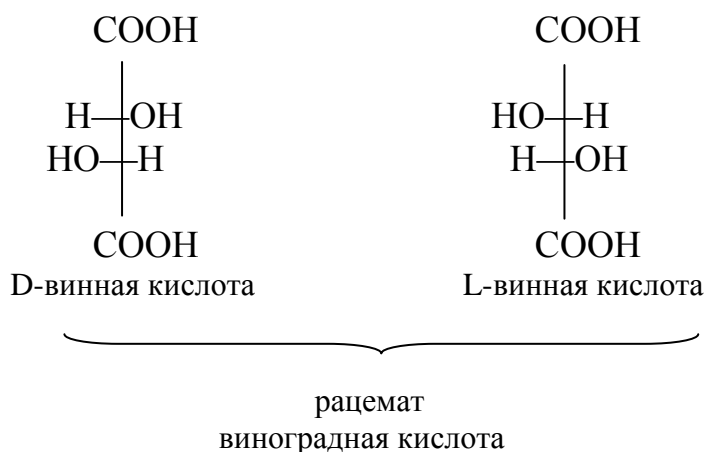


Согласно относительной номенклатуре, конфигурацию энантиомеров сравнивают с конфигурацией стереоизомеров глицеринового ряда и таким образом определяют принадлежность к D- или L-ряду. Однако D,L-система имеет ограниченное применение из-за невозможности отнесения к D- или L-ряду соединений многих классов, например, конфигурацию бромо-, фторо-, хлорометана бессмысленно сравнивать с конфигурацией глицеринового альдегида.

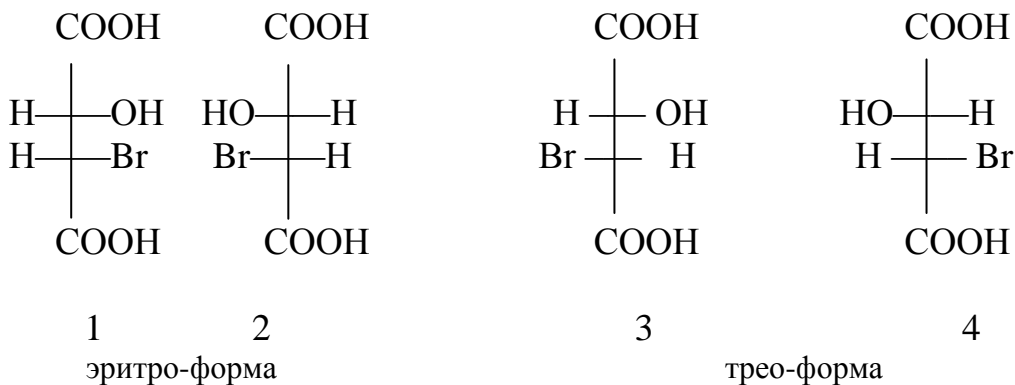
Поэтому в 1951 г. Р. Каном, К. Ингольдом и В. Прелогом была предложена абсолютная R,S-система (от лат. *rectus* – правый, *sinister* – левый). В ее основе лежит принцип старшинства заместителей, связанных с хиральным центром (правило последовательности). Молекулярную модель располагают таким образом, чтобы младший из заместителей располагался напротив глаза наблюдателя, если старшинство остальных трех заместителей снижается по часовой стрелке, то это R-ряд, а если против часовой стрелки – S-ряд. Абсолютная R,S-система сложна, поэтому чаще пользуются D,L-системой.

Важным свойством энантиомеров является оптическая активность. Измеряют оптическую активность поляриметром. Оптическая активность используется, например, как показатель качества растворов глюкозы, используемых для внутривенного введения.

Эквимолекулярная смесь энантиомеров называется **рацематом**. Рацемат оптической активностью не обладает. Рацемат винных кислот называют виноградной кислотой:

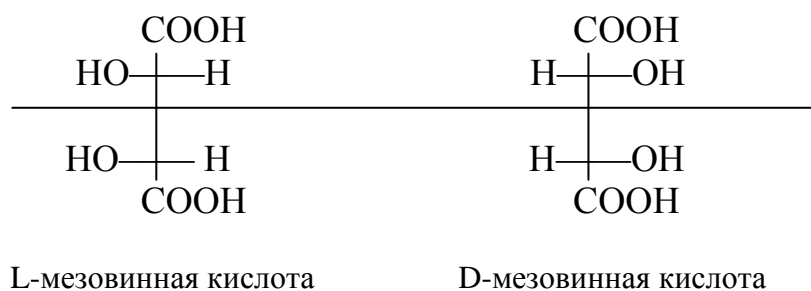


**4.5. Диастереомеры** – стереоизомеры, имеющие различные физические и химические свойства и не являющиеся зеркальным отражением друг друга. В виде диастереомеров могут существовать молекулы с двумя и более центрами хиральности. У бромояблочной (2-гидрокси-3-бромобутандиовой) кислоты существует четыре стереоизомера:



Пары стереоизомеров 1 и 2, как и 3 и 4, относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение, т.е. являются парами энантиомеров. В проекционных формулах 1 и 2 одинаковые заместители (атомы водорода) находятся по одну сторону проекции, такие стереоизомеры называют **эритро-формами**. В формулах 3 и 4 те же заместители находятся по разные стороны проекции, их называют **трео-формами**. Эритро-формы по отношению к трео-формам являются диастереомерами. Если диастереомеры с двумя хиральными центрами сохраняют элемент симметрии, то они оптической активностью не обладают, например, мезовинные кислоты.

У мезовинной кислоты сохраняется плоскость симметрии, которая делит молекулу пополам, т.е. она ведет себя как внутренний рацемат.

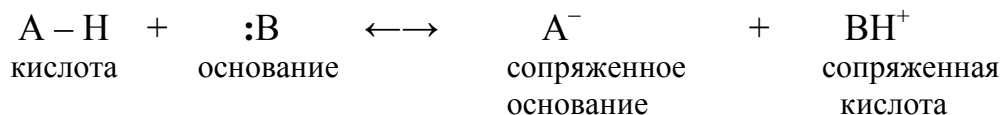


Хиральность характерна для большинства природных соединений. Накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о взаимосвязи между конформационным и конфигурационным строением молекул и их биологической активностью. Основа жизни – белки – построены из аминокислот L-ряда, основной источник энергии в организме – углеводы – принадлежит к D-ряду. Молекулы биокатализаторов – ферменты вступают во взаимодействие только с теми субстратами, которые имеют определенную конфигурацию. Биологической активностью обладает обычно один стереоизомер, в то время как другие мало активны или совсем неактивны.

## ГЛАВА 5. КИСЛОТНОСТЬ И ОСНОВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

### 5.1. Кислоты Брёнстеда-Лоури

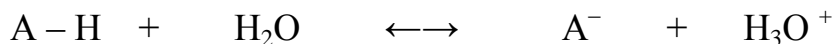
Кислотные и основные свойства органических соединений оказывают важное влияние на их реакционную способность. В 1923 г. И. Брёнстед и Т. Лоури предложили протолитическую теорию кислот и оснований. Согласно этой теории, кислота – молекула или ион, способные отдавать протон (катион водорода), а основание – молекула или ион, способные присоединять протон. Таким образом, кислоты – доноры протонов, основания – акцепторы протонов. Кислота и основание образуют сопряженную кислотно-основную пару. **Кислотные свойства проявляются в присутствии основания, основные – в присутствии кислоты.** В общем виде кислотно-основное взаимодействие описывается уравнением:



В принципе большинство органических соединений можно рассматривать как потенциальные кислоты, поскольку в них содержатся атомы водорода, связанные с разными элементами (O, S, N, C). **Элемент и связанный с ним атом водорода называют кислотным центром.** Органические кислоты соответственно классифицируют по кислотному центру как HO–, HS–, NH– и CH-кислоты. Кислотами могут быть не только нейтральные молекулы, но и положительно заряженные ионы, а также дипольные ионы. Количественно кислотность и основность веществ по Брёнстеду-Лоури характеризуется константой равновесия.

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

Наиболее важным случаем является ионизация кислот в водном растворе (вода играет роль основания):



Поскольку вода присутствует в большом избытке, то ее концентрация остается практически постоянной, равной 55,5 моль/л. Это значение включают в константу равновесия и получают характеристику, называемую константой кислотности  $K_a$  (от англ. acid – кислота):

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

Чем больше  $K_a$ , тем сильнее кислота. Однако даже такая сравнительно сильная органическая кислота, как уксусная, имеет  $K_a = 1,75 \cdot 10^{-5}$  (при 25°C). Для большинства органических соединений  $K_a$  имеет еще меньшие значения. Поэтому для оценки силы органических кислот значительно удобнее пользоваться значениями  $pK_a$ , представляющими собой отрицательный десятичный логарифм константы кислотности:  $pK_a = -\lg K_a$ . При этом, чем меньше  $pK_a$ , тем сильнее кислота. Например, для уксусной кислоты  $pK_a = 4,76$ , а для этанола  $pK_a = 16$ . Следовательно, кислота проявляет более сильные кислотные свойства, чем спирт примерно на 11 порядков. Поскольку величина  $pK_a$  определена только для относительно небольшого числа органических веществ, в том числе и биологически важных, имеет значение качественное сравнение кислотности отдельных органических соединений. Качественный подход основан на оценке стабильности анионов. **Чем стабильнее анион, тем сильнее сопряженная кислота.**

**Стабильность аниона** определяется рядом факторов:

- электроотрицательностью и поляризуемостью элемента, отдающего протон,
- степенью делокализации отрицательного заряда в анионе,
- способностью аниона к сольватации, т.е. к взаимодействию с молекулами растворителя.

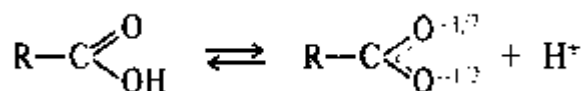
Обычно на кислотность большинства веществ в растворе оказывают влияние одновременно несколько факторов, но в каждом конкретном случае один или несколько из них будут преобладающими.

**Электроотрицательность атома в кислотном центре имеет наибольшее значение для делокализации отрицательного заряда.** Чем выше электроотрицательность, тем сильнее кислотные свойства. Поэтому:



У неметаллов на стабильность аниона основное влияние оказывает фактор поляризуемости. Атом серы больше по размеру, чем элементы второго периода (O, N, C) и легче поляризуется. Поэтому отрицательный заряд на атоме серы делокализован в большей степени, и тиолы – более сильные кислоты, чем спирты.

Возможность сопряжения повышает стабильность аниона. Этим фактором объясняется повышение кислотности у карбоновых кислот  $R-COOH$  по сравнению со спиртам  $R-OH$ . В ацилат-анионе отрицательный заряд за счет  $p, \pi$ -сопряжения распределен поровну между двумя атомами кислорода, поэтому он более делокализован, чем в алкоксид-анионе  $R-O^-$ . Делокализацией отрицательного заряда по системе сопряженных связей бензольного кольца объясняется более высокая кислотность у фенолов, чем у алифатических спиртов



**Влияние заместителей.** При одинаковой природе атома в кислотном центре большое влияние на кислотность оказывает органический радикал. Независимо от механизма передачи электронного влияния заместителя в радикале (индуктивный или мезомерный), **электроноакцепторные заместители**, способствуя делокализации отрицательного заряда, **стабилизируют анион** и увеличивают кислотность. **Электронодонорные заместители**, наоборот, способствуют повышению отрицательного заряда и **снижают стабильность аниона**, вследствие чего кислотность уменьшается:

$\text{CH}_3\text{COOH}$ уксусная кислота $\text{pK}_a$ 4,76	$\text{ClCH}_2\text{COOH}$ моноклорук- сусная 2,86	$\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$ дихлоруксусная 1,29	$\text{Cl}_3\text{CCOOH}$ трихлорук- сусная 0,65
-----------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------

При перемещении галогена из  $\alpha$ -положения в  $\beta$ -,  $\gamma$ -положение по отношению к карбоксильной группе кислотность падает, что связано с затуханием индуктивного эффекта:

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{COOH}$ $\alpha$ -хлормасляная кислота $\text{pK}_a$ 2,84	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{COOH}$ $\beta$ -хлормасляная 4,06	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ $\gamma$ -хлормасляная 4,52
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------

В ряду алифатических кислот с удлинением углеводородного радикала происходит незначительное снижение кислотности:

$\text{HCOOH}$	$\text{CH}_3\text{COOH}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ( $n=2-7$ )
$\text{pK}_a$ 3,8	4,7	4,8–4,9

В ароматическом ряду так же, как и в алифатическом, электронодонорные заместители снижают кислотность фенолов, а электроноакцепторы – повышают.

$\text{pK}_a$ 0,8	7,1	10	10,1	10,5

**Влияние растворителя.** На стабильность аниона существенное влияние оказывает его сольватация в растворе: чем более сольватирован ион, тем он устойчивее. Сольватация зависит от размера иона и делокализации заряда (зависимость обратная), поэтому метоксид-ион  $\text{CH}_3\text{O}^-$  будет гидратироваться лучше, чем больший по размеру ион трет-бутоксид-ион  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ .



## 5.2. Основания Брёнстеда

Как акцепторы протона основания Брёнстеда для образования с ним ковалентной связи должны предоставлять либо неподделенную пару электронов, либо электроны  $\pi$ -связи. В соответствии с этим основания Брёнстеда делят на  $p$ - и  $\pi$ -основания.

$p$ -Основания могут быть нейтральными или отрицательно заряженными. Как правило, анионы обладают более выраженным основным характером, чем нейтральные вещества, поэтому амид-ион  $\text{NH}_2^-$ , алкоксид-ион  $\text{R-O}^-$ , алкилсульфид-ион  $\text{RS}^-$ , гидроксид-ион  $\text{HO}^-$  по основности превосходят соответственно аммиак  $\text{NH}_3$ , спирт  $\text{R-OH}$ , тиол  $\text{RSH}$ , воду  $\text{H}_2\text{O}$ .

В  $\pi$ -основаниях, к которым относятся алкены, алкадиены, арены, центром основности, т.е. местом присоединения протона являются электроны  $\pi$ -связи. Это очень слабые основания, поскольку электронные пары несвободны. Для количественной характеристики используют  $pK_{\text{basis}}$ , связанный с  $pK_a$  и  $pK_{\text{HOH}}$  соотношением:

$$pK_a + pK_{\text{basis}} = pK_{\text{HOH}} = 14, \quad \text{отсюда} \quad pK_{\text{basis}} = 14 - pK_a$$

Качественная характеристика основности зависит от тех же факторов, что и кислотность, но влияние их противоположно: электронодонорные заместители повышают основность, а электроноакцепторные — снижают, алифатические амины сильнее ароматических и т.д.

Некоторые органические соединения обладают как кислотными, так и основными свойствами, т.е. амфотерны. Амфотерность — довольно распространенное явление среди биологически важных соединений, например, аминокислоты.

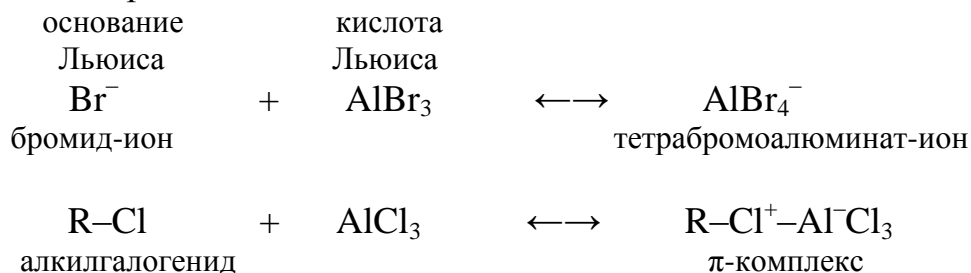
## 5.3. Кислоты и основания Льюиса

В 1923 г. Льюис предложил более общую теорию кислот и оснований, в основу которой положено строение внешних электронных оболочек атомов. По его теории кислотные и основные свойства соединений определяются их способностью принимать или отдавать пару электронов с образованием связи.

**Кислотами Льюиса** могут быть атом, молекула или катион, обладающие вакантной орбиталью и способные принимать пару электронов с образованием ковалентной связи. Кислотами Льюиса являются галогениды металлов ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$  и др.), катионы металлов, протон. В гетеролитических реакциях они являются электрофильными реагентами.

**Основания Льюиса** (атом, молекула или анион) должны обладать парой валентных электронов, которую они способны отдать партнеру для образования ковалентной связи. Основания Льюиса являются нуклеофильными реагентами. К ним относятся амины  $\text{RNH}_2$ , спирты  $\text{ROH}$ , простые эфиры  $\text{ROR}$ , тиолы  $\text{RSH}$ , тиоэфиры  $\text{RSR}$ , соединения, содержащие  $\pi$ -связи или систему сопряжения  $\pi$ -связей. Очевидно, что основания Льюиса идентичны основаниям Брёнстеда, т.к. являются донорами пары электронов. Основания Брёнстеда предоставляют пару электронов только протону, поэтому являются частным случаем оснований Льюиса.

Теорией Брэнстеда охватываются только протонные кислоты, тогда как кислоты Льюиса – любые соединения со свободной орбиталью. Достоинство теории Льюиса в том, что она применима к более широкому кругу органических реакций.



Теория Льюиса позволяет любое органическое соединение представить как кислотно-основной комплекс. Например, этилиодид можно рассматривать как комплекс, состоящий из этил-катиона  $\text{C}_2\text{H}_5^+$  (кислота Льюиса) и иодид-иона  $\text{I}^-$  (основание Льюиса). Поэтому большинство реакций с этилиодидом можно рассматривать как обмен иодид-иона на другие основания Льюиса ( $\text{HO}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{RO}^-$ ,  $\text{NH}_2^-$ ) или обмен этил-катиона на другие кислоты Льюиса.

Большинство биологически активных органических соединений являются слабыми кислотами или основаниями. Терапевтическая активность лекарственных веществ определяется долей присутствующих ионизированных молекул, взаимодействующих с катионными или анионными центрами рецепторов. Различия в степени ионизации обеспечивают избирательность действия, которое связано с трансмембранным переносом в клетку или адсорбцией на поверхности фермента и т.д. В желудочно-кишечном тракте происходит всасывание неионизированных молекул лекарственных веществ, поэтому препараты кислотной природы будут лучше всасываться из желудка (pH 1-3), лекарства-основания – в тонком кишечнике (pH 7-8).

## ЧАСТЬ II. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ВАЖНЕЙШИХ КЛАССОВ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

### ГЛАВА 6. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ УГЛЕВОДОРОДОВ

Из органических соединений наиболее простой состав у углеводородов. Они содержат два вида элементов-органогенов: углерод и водород. Их реакционная способность зависит от степени насыщенности.

#### 6.1 Реакции радикального замещения

В насыщенных углеводородах алифатического (алканы) и циклического (циклоалканы) рядов все атомы углерода находятся в  $sp^3$ -гибридном состоянии, связи между ними неполярны, практически мало полярны и связи C–H.  $\sigma$ -Связи в углеводородах, обладающие достаточной прочностью, склонны только к гомолитическому разрыву (радикальному). Насыщенность связи определяет высокую инертность углеводородов в химических реакциях. Для алканов характерны реакции **радикального замещения** ( $S_R$ ). По этому механизму протекают реакции галогенирования и окисления.

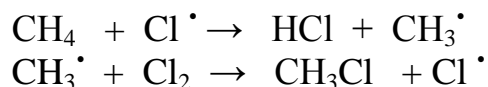
Наиболее хорошо изучены реакции хлорирования и бромирования алканов. С иодом реакция затруднена (эндотермический процесс), а прямое фторирование идет со взрывом. Процесс хлорирования представляет собой цепную реакцию, имеющую несколько особенностей:

- процесс требует инициирования (необходим внешний толчок) для образования радикальных частиц. Инициирование возможно за счет тепловой энергии (термолиз), лучистой энергии (фотолиз), облучения видимым или ультрафиолетовым светом (УФО), радиоактивного излучения;
- в ходе радикального замещения постоянно генерируются реакционно-способные частицы (атомы галогенов и радикалы алканов);
- избыточное количество реакционноактивных частиц приводит к обрыву цепной реакции.

**Инициирование.** Под действием УФО происходит гомолиз молекулы хлора с образованием радикалов хлора (атомарного хлора):



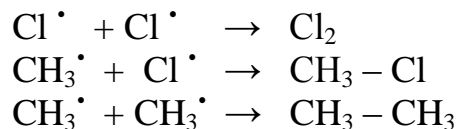
**Рост цепи.** Атом хлора атакует молекулу метана, связь C–H разрывается и образуется хлороводород и метильный радикал, который атакует молекулу хлора, что приводит к появлению реакционноспособного атома хлора и хлористого метила, цикл повторяется. Атаке подвергается атом водорода, а не углерода, поэтому не образуется  $CH_3Cl$  и атом водорода.



Такого рода процессы называют цепными, поскольку образовавшийся первоначально один радикал хлора может инициировать хлорирование многих

молекул метана. Центральную роль в стадии роста цепи играет метильный радикал  $\text{CH}_3^\cdot$ .

**Обрыв цепи.** Цепной процесс может завершиться одной из следующих реакций:

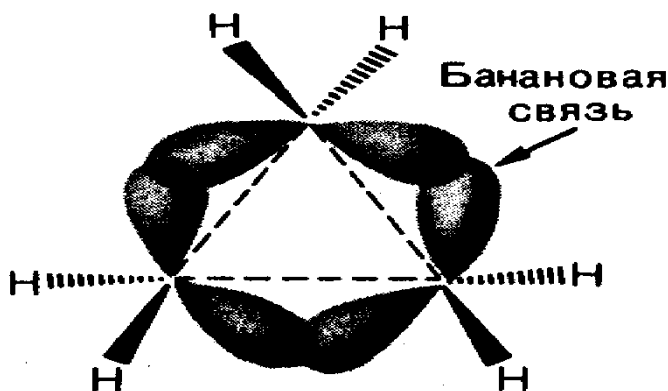


Еще В.В. Марковниковым (1875) было отмечено, что относительная реакционная способность связей С–Н при реакциях радикального замещения увеличивается в ряду: первичный < вторичный < третичный атом углерода. С современных позиций эта закономерность объясняется энергией связи и стабильностью образующихся радикалов. Энергия связи первичного атома углерода с водородом равна 410 кДж/моль, вторичного – 393, третичного – 377. Поэтому легче разрывается связь водорода с третичным атомом углерода. Свободные радикалы очень неустойчивые частицы и их стабильность повышается электронодонорными заместителями. У третичного радикала три электронодонорных заместителя, у вторичного – два, первичного – один, поэтому стабильность уменьшается в ряду:

третичный > вторичный > первичный.

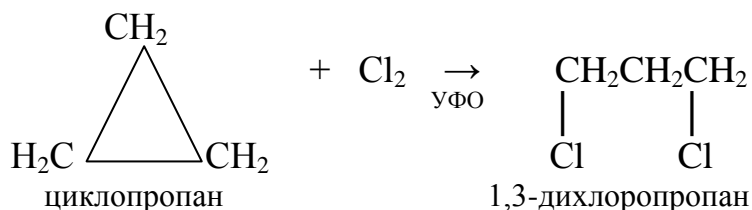
**Циклические алканы.** Реакционная способность циклоалканов в значительной степени зависит от размера цикла, что связано с их устойчивостью. У циклоалканов с обычными ( $\text{C}_5 - \text{C}_7$ ), средними ( $\text{C}_8 - \text{C}_{11}$ ) и высшими ( $\text{C} > 11$ ) циклами реакции радикального замещения протекают аналогично алифатическим.

**Малые циклы.** В малых циклах (циклопропан и циклобутан)  $\sigma$ -связи отличаются расположением области максимального перекрывания АО углерода не на прямой, соединяющей ядра атомов, а с внешней стороны треугольника.



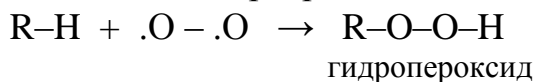
Такие связи по характеру расположения максимальной электронной плотности подобны  $\pi$ -связям и кольцо легко раскрывается при различных

реакциях. Этим объясняет способность циклоалканов с малым циклом вступать в реакции радикального присоединения с разрывом цикла:



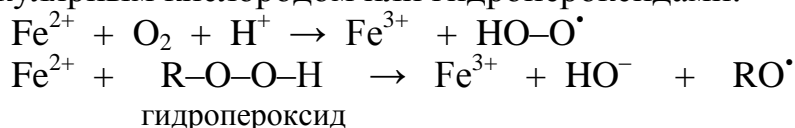
### Окисление кислородом

Одним из важнейших радикальных процессов является взаимодействие алканов с молекулярным кислородом. Молекула кислорода представляет собой бирадикал  $\cdot\text{O} - \cdot\text{O}$  и может реагировать с соединениями, содержащими С–Н связи, по радикальному механизму с образованием гидропероксидов или продуктов их дальнейших превращений:

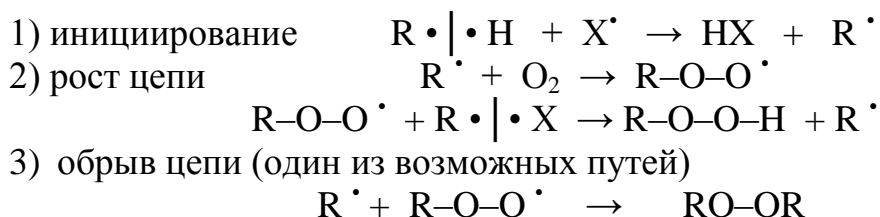


Если такая реакция протекает под действием атмосферного кислорода, то она называется автоокислением. Следствием автоокисления часто бывает порча пищевых продуктов при хранении.

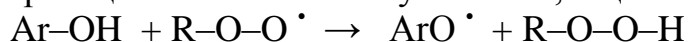
Окисление С–Н связей кислородом может происходить и в организме (пероксидное окисление липидов). Для протекания этих процессов необходимо образование свободных радикалов, которые могут образовываться, в частности, за счет взаимодействия ионов металлов переменной валентности с молекулярным кислородом или гидропероксидами:



Далее с участием образовавшихся радикальных частиц ( $\text{X}\cdot$ ) следуют обычные стадии цепного процесса:



Образующиеся в организме пероксидные радикалы  $\text{R-O-O}\cdot$  сравнительно малоактивны, поэтому они реагируют довольно избирательно, атакуя, например, лишь связи С–Н в аллильном фрагменте и О–Н в некоторых фенолах, что приводит к образованию малоактивных радикалов, неспособных вступать в реакцию с новой молекулой  $\text{R-H}$ , и цепной процесс прерывается:



Поэтому фенолы, в частности  $\alpha$ -токоферол, играют в пероксидном окислении роль антиоксидантов.

Свободнорадикальные процессы играют важную роль в жизнедеятельности организма. Если молекулярный кислород не подвергается восстановлению в митохондриях, то он образует активные формы: супероксидный, синглетный, гидроксильный радикалы, пероксид водорода. В норме активные формы кислорода используются для окислительной модификации молекул белков, липидов, нуклеиновых кислот, выполняют регуляторные функции, участвуют в метаболических процессах. Избыток активных форм кислорода обезвреживается компонентами антиоксидантной системы (ферментативные – каталаза, супероксиддисмутаза, инактивирующие супероксидные радикалы, и неферментативные – церулоплазмин, тиоловые группы, оксид азота, токоферолы, витамины А, Е).

Пероксидное окисление липидов – один из наиболее важных окислительных процессов в организме, он является основной причиной повреждения клеточных мембран при лучевой болезни.

## 6.2 Реакционная способность ненасыщенных углеводородов

Реакционная способность алкенов, циклоалкенов, алкадиенов и алкинов определяется наличием кратной связи. Из-за высокой поляризуемости и относительно низкой энергии образования  $\pi$ -связей эти соединения легко вступают в реакции присоединения с разрывом  $\pi$ -связи и образованием насыщенных соединений. Поскольку двойная связь  $C=C$  имеет нуклеофильный характер (богата электронами), то для этих соединений характерно электрофильное присоединение ( $A_E$ ).

**Галогенирование.** Алкены в обычных условиях легко присоединяют галогены. Быстрое обесцвечивание бромной воды без выделения бромоводорода служит качественной пробой на наличие двойной связи.

Электрофильное присоединение - двухстадийный ионный процесс:

первая стадия – электрофильная атака,

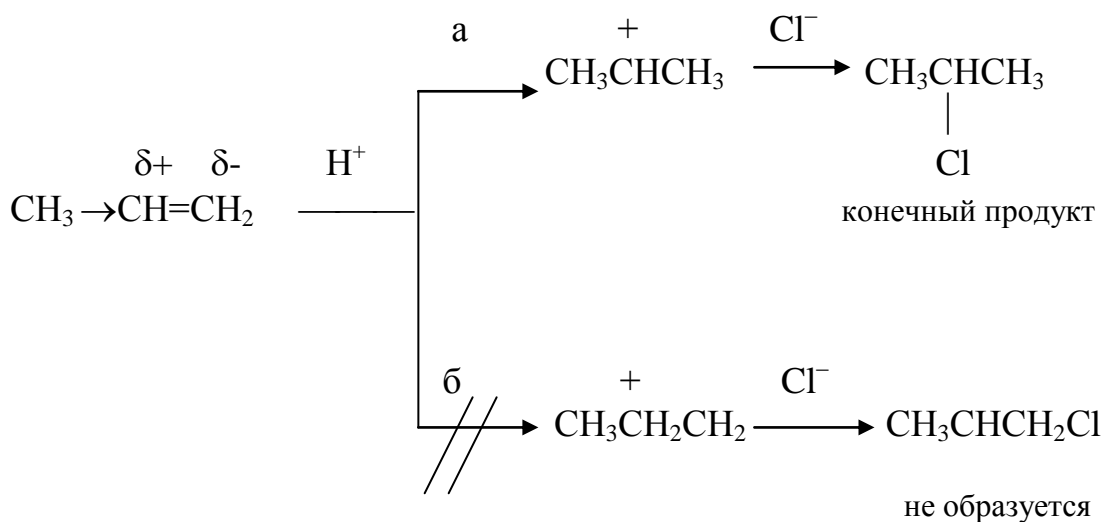
вторая стадия – стабилизация образовавшегося на первой стадии карбокатиона.

На первой стадии молекула галогена поляризуется богатой электронами углерод-углеродной  $\pi$ -связью. Атом галогена, получающий при этом частичный положительный заряд, становится электрофилом и реагирует с  $\pi$ -системой, образуя неустойчивый  $\pi$ -комплекс. В  $\pi$ -комплексе происходит дальнейшая поляризация и гетеролитическое расщепление связи галоген-галоген. В результате возникает галогенид-анион и циклический катион галогенония ( $\sigma$ -комплекс), которые взаимодействуют с образованием дигалогенпроизводного:

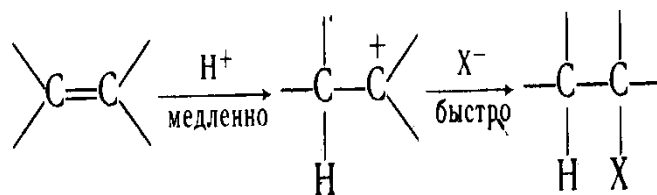
Большое влияние оказывает также сольватация и способность атома галогена к образованию циклического иона, которая увеличивается с повышением поляризуемости. Этим объясняется снижение скорости реакции  $A_E$  в ряду  $F > Cl > Br > I$ .

Электрофильное присоединение галогеноводородов (несимметричных реагентов вообще) протекает региоселективно по **правилу Марковникова**: при присоединении реагентов типа  $HX$  к несимметричным алкенам атом водорода присоединяется к более гидрогенизированному атому углерода двойной связи.

Поэтому при реакции пропена с хлороводородом образуется 2-хлорпропан. С современных позиций это объясняется, во-первых, тем, что под влиянием +I-эффекта метильной группы сдвигается  $\pi$ -электронная плотность в сторону более обогащенного водородом ненасыщенного атома углерода. Во-вторых, при этом образуется более стабильный карбокатион

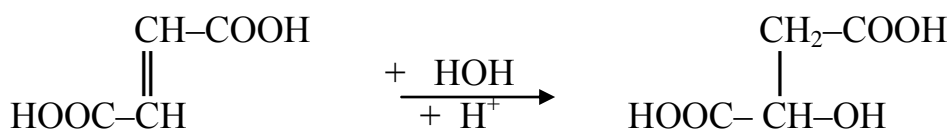


**Гидратация.** Реакция протекает в соответствии с правилом Марковникова. Поскольку у воды слабо выражены нуклеофильные свойства, то реакция требует кислотного катализа



Карбокатион

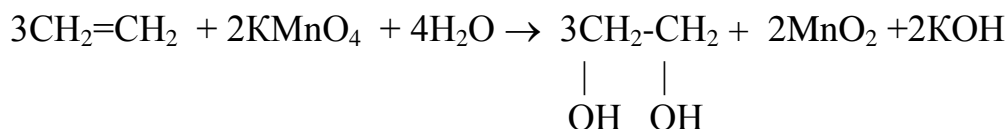
Реакции гидратации играют важную роль в организме



фумаровая  
кислота

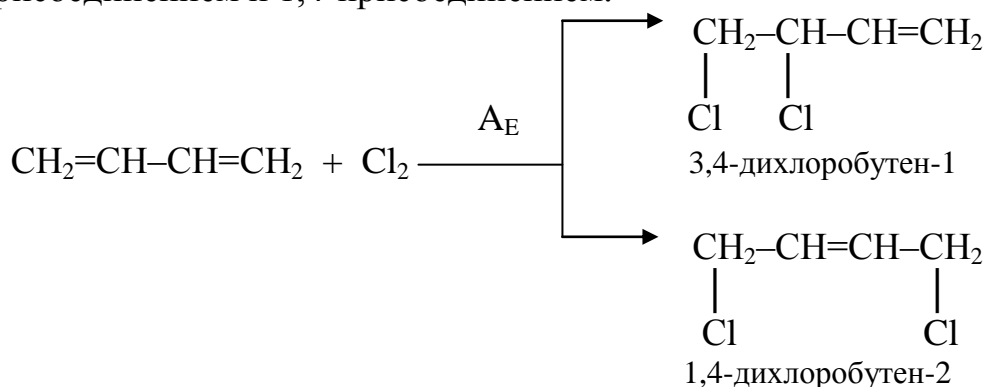
яблочная кислота

**Гидроксилирование.** При обработке алкенов или циклоалкенов разбавленным щелочным раствором перманганата калия через циклические промежуточные продукты образуются цис-1,2-диолы (цис-гликоли), при этом наблюдается обесцвечивание раствора перманганата калия и выпадение коричневого осадка оксида марганца (IV). Эта реакция называется реакцией Вагнера и используется для обнаружения алкенов.



### Реакции А<sub>Е</sub> в сопряженных системах

Поскольку сопряженные диены обладают большей термодинамической устойчивостью по сравнению с другими диенами, то двойные связи в диенах стремятся занять чередующееся положение. При электрофильном присоединении галогенов к бутадиену-1,3 могут образовываться соединения с 1,2-присоединением и 1,4-присоединением.





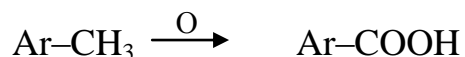
Это зависит от условий проведения реакций (температура, растворитель и др.) Доказано, что кинетически более выгодно образование 1,2-аддуктов, но термодинамически более стабильны 1,4-аддукты, поэтому обычно они и преобладают.

### 6.3 Реакционная способность ароматических соединений

Ароматические углеводороды (арены) – циклические соединения, объединяемые понятием “ароматичность”, которое обуславливает общие признаки в строении и химических свойствах (гл.2).

Несмотря на высокую степень ненасыщенности аренов, для них не характерны реакции присоединения, свойственные алкенам. Арены нельзя обнаружить с помощью общепринятых качественных реакций, характерных для кратных связей: бензол не обесцвечивает бромную воду в обычных условиях без катализатора, а раствор  $\text{KMnO}_4$  не обесцвечивается даже при длительном кипячении с бензолом. Это объясняется высокой энергией сопряжения у аренов (у бензола – 150,5 кДж/моль), поэтому они вступают предпочтительно в такие реакции, в результате которых сохраняется ароматичность, т.е. в реакции **замещения** и не склонны вступать в реакции присоединения или окисления, ведущие к нарушению ароматичности.

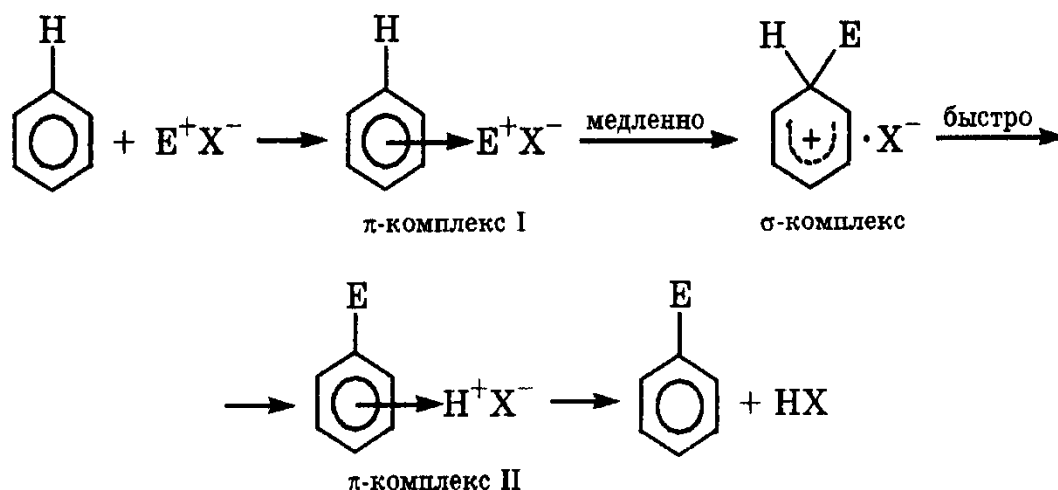
По этой причине при окислении аренов бензоидного и небензоидного ряда в мягких условиях (нагревание с щелочным раствором перманганата калия или дихроматом калия в серной кислоте) окисляются только боковые углеводородные радикалы:



Более низкая токсичность толуола по сравнению с бензолом объясняется именно мягкостью его окисления *in vivo* в бензойную кислоту.

Наиболее типичны для ароматических соединений реакции электрофильного замещения. Рассмотрим механизм **электрофильного замещения** на примере бензола.

Атака электрофилом  $\pi$ -электронного облака бензольного кольца приводит к образованию комплекса донорно-акцепторного типа ( $\pi$ -комплекса). Эта стадия протекает быстро и носит обратимый характер, т.к. ароматичность не нарушается. Далее  $\pi$ -комплекс преобразуется в  $\sigma$ -комплекс. На этой медленно протекающей стадии электрофил образует ковалентную связь с атомом углерода за счет двух электронов  $\pi$ -системы кольца, что сопровождается переходом этого атома углерода из  $sp^2$ - в  $sp^3$ -гибридное состояние и нарушением ароматической системы. Оставшиеся четыре  $\pi$ -электрона из ароматического секстета распределяются между пятью атомами углерода цикла, и молекула превращается в бензолониевый ион (в общем случае для аренов – в арениониевый ион) или в  $\sigma$ -комплекс



Образование  $\sigma$ -комплекса обычно является стадией, определяющей скорость всей реакции. Если стабилизация  $\sigma$ -комплекса в реакциях  $A_E$  в ряду алкенов происходит путем присоединения нуклеофила, то бензолониевый ион стабилизируется другим, более легким путем – отщеплением протона. При этом за счет двух электронов разрывающейся ковалентной связи C–H восстанавливается замкнутая  $\pi$ -система кольца, т.е. молекула переходит в ароматическое состояние. Поскольку в молекуле бензола электронная плотность распределена равномерно, то электрофильной атаке может подвергнуться любой из шести атомов углерода, что приведет к единственному монозамещенному продукту.

Бензол может вступать в следующие реакции  $S_E$ :

Галогенирование. Катализатор  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$  или  $\text{AlCl}_3$



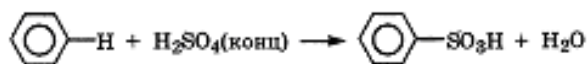
активный электрофил:  $\text{Cl}^+$  ( $\text{Cl}_2 + \text{FeCl}_3 \rightleftharpoons \text{Cl}^+ \cdot \text{FeCl}_4^-$ )

Нитрование. Катализатор  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц)



активный электрофил:  $\text{NO}_2^+$  ( $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightleftharpoons \text{NO}_2^+ \cdot \text{HSO}_4^- + \text{H}_2\text{O}$ )

Сульфирование:



активный электрофил:  $\text{SO}_3\text{H}^+$  ( $2\text{H}_2\text{SO}_4 \rightleftharpoons \text{SO}_3\text{H}^+ \cdot \text{HSO}_4^- + \text{H}_2\text{O}$ )

Алкилирование по Фриделю – Крафтсу. Катализатор  $\text{AlCl}_3$ :



Все эти реакции являются межмолекулярными окислительно-восстановительными реакциями, в которых электрофильный реагент является окислителем, а атом углерода арена – восстановителем.

## Влияние заместителей на реакционную способность и ориентацию электрофильного замещения

Заместители в бензольном кольце нарушают равномерность распределения  $\pi$ -электронного облака и таким образом оказывают влияние на реакционную способность кольца.

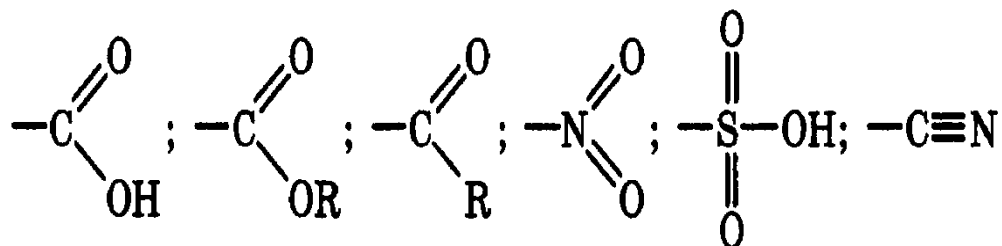
**Электронодонорные заместители повышают электронную плотность кольца и увеличивают скорость реакции  $S_E$  (т.е. это – активирующие заместители).**

**Электроноакцепторные заместители понижают электронную плотность кольца и уменьшают скорость реакции, их называют дезактивирующими.**

Имеющийся в кольце заместитель влияет не только на реакционную способность, но и проявляет ориентирующее действие по отношению к вновь вступающему электрофилу. Ориентирующее влияние заместителей обусловлено их электронными эффектами (статический фактор) и стабильностью образующихся арениевых ионов –  $\sigma$ -комплексов (динамический фактор). Статический фактор отражает распределение электронной плотности в молекуле субстрата. Электронодоноры, повышая электронную плотность в кольце, особенно в орто- и пара-положениях, активируют эти положения больше, чем мета-положения. Заместители, ориентирующие электрофильное замещение в орто- и пара-положения называют **ориентантами I рода**. К ним относятся:  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{R}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5-$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$  и галогены.

Галогены, являясь орто- и пара-ориентантами, замедляют скорость реакций  $S_E$ , т.к. у них  $+M \ll -I$ .

Электроноакцепторные заместители, уменьшая электронную плотность ароматической системы, сильно затрудняют образование  $\pi$ -комплекса и способствуют образованию  $\sigma$ -комплекса в мета-положении, поэтому их называют **ориентантами II рода**, они замедляют скорость реакций  $S_E$ , к ним относятся:



**Динамический фактор**, т.е. стабилизирующее или дестабилизирующее влияние заместителей также имеет очень важное значение. Активирующие заместители стабилизируют  $\sigma$ -комплекс, снижают его энергию и энергию активации образования  $\sigma$ -комплекса. В то время как дезактивирующие заместители – дестабилизируют  $\sigma$ -комплекс и увеличивают энергию активации стадии, приводящей к его образованию.

## ГЛАВА 7. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ У НАСЫЩЕННОГО ( $sp^3$ -гибридизованного) АТОМА УГЛЕРОДА

Атом или функциональная группа, которые могут отдавать пару электронов положительно заряженному (электронодефицитному) атому углерода, называются **нуклеофилами**. Реакции, в которых происходит замещение атома или группы атомов на нуклеофил, называются **реакциями нуклеофильного замещения ( $S_N$ )**.

Нуклеофильными реагентами могут быть:

- анионы (частицы с полным отрицательным зарядом:  $HO^-$ ,  $Br^-$ ,  $Cl^-$ ,  $I^-$ ,  $HS^-$ ,  $CN^-$ ,  $RO^-$ ),
- нейтральные молекулы, имеющие свободную пару электронов у гетероатома ( $H_2O$ ,  $NH_3$ ,  $RNH_2$ ,  $R_2NH$ ,  $RSH$ ).

Реакции  $S_N$  характерны для насыщенных органических соединений, имеющих полярную связь, которая разрывается гетеролитически (спирты, тиолы, галогеналканы, амины). Скорость в реакциях нуклеофильного замещения зависит от ряда факторов:

- **стабильности уходящей группы**. Уходящий анион должен быть стабильнее вступающего. Хорошие уходящие группы – слабые основания: метан-сульфонат-ион  $>$  пара-толуол-сульфонат-ион  $>$   $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ . Сильные основания – плохие уходящие группы:  $HO^-$ ,  $H_2N^-$ ,  $RO^-$ ,  $R_2N^-$ ;
- **прочности связывания отдаваемой пары электронов**. Чем сильнее нуклеофил удерживает пару электронов, тем он хуже. Наименее прочно удерживаются несвязывающие электроны, поэтому нуклеофил, как правило, их и использует.

### Порядок нуклеофильности.

Несвязывающие электроны  $>$   $\pi$ -связывающие  $>$   $\sigma$ -связывающие.

Нуклеофил атакует наиболее высоко положительно заряженный участок поляризованной связи C–уходящая группа. Атакуется тот атом углерода, который содержит более стабильную уходящую группу.

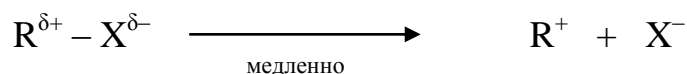
**Влияние растворителя.** В протонном растворителе (типа этанола) нуклеофильность аниона возрастает с размером его иона:  $I^- > Br^- > Cl^- > F^- > RS^- > RO^- > RNH^-$ .

Влияние размера иона отчасти связано с поляризуемостью атома, т.е. способностью к деформации внешнего электронного облака. Чем больше размер атома, тем на большем расстоянии от ядра расположены внешние электроны и тем больше поляризуемость.

Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода могут протекать по двум разным механизмам, обозначаемым  $S_N1$  и  $S_N2$ . Цифры указывают молекулярность реакции, т.е. число частиц, участвующих на стадии, определяющей скорость реакции.

**7.1. Мономолекулярная S<sub>N</sub>1 реакция** представляет собой двухстадийный процесс.

1 стадия – ионизация реагента (образование карбокатиона – карбониевого иона):

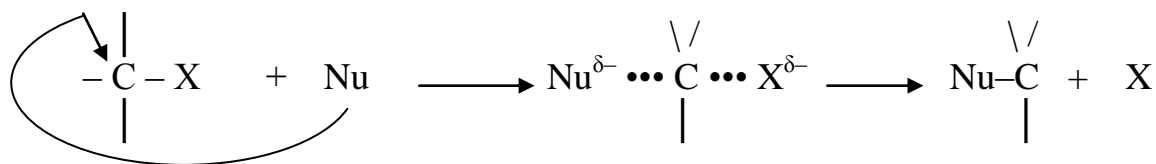


2 стадия – взаимодействие карбокатиона с нуклеофилом:



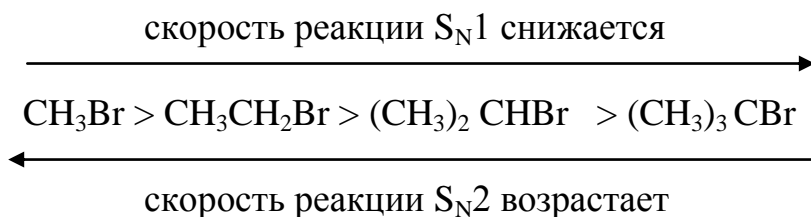
В определяющей скорости реакции (1) участвует только одна молекула субстрата, поэтому этот процесс мономолекулярный.

**7.2. Бимолекулярная реакция S<sub>N</sub>2** – одностадийный процесс. Атака нуклеофила и отщепление уходящей группы происходят одновременно, без образования карбокатиона, т.е. скорость реакции зависит от концентрации как субстрата, так и нуклеофила. Нуклеофил атакует молекулу со стороны, противоположной уходящей группе. В переходном состоянии разрыв C–X связи происходит по мере образования новой. Реакция S<sub>N</sub>2 протекает с обращением конфигурации.



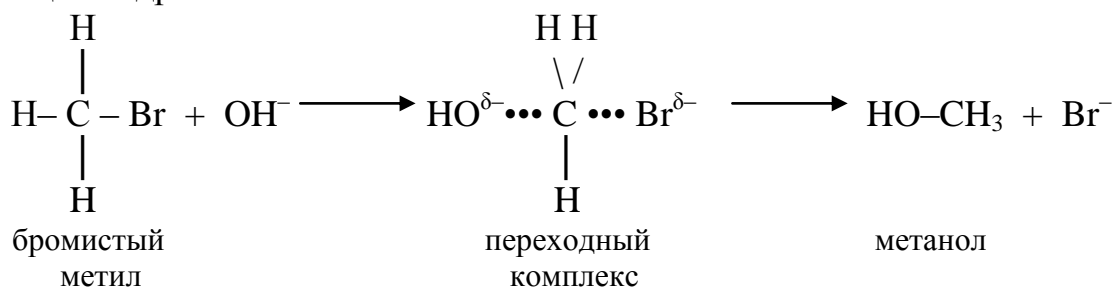
Скорость этой реакции определяется концентрацией субстрата и нуклеофила.

Тенденция к реакции S<sub>N</sub>2 зависит от природы радикала и уходящей частицы. Для ее осуществления имеет значение размер нуклеофильной частицы и легкость ее подхода к молекуле субстрата. Реакция протекает легче для первичных галогеналканов, имеющих нормальную углеродную цепь. Разветвленный углеродный скелет затрудняет подход нуклеофила и тормозит скорость реакции.

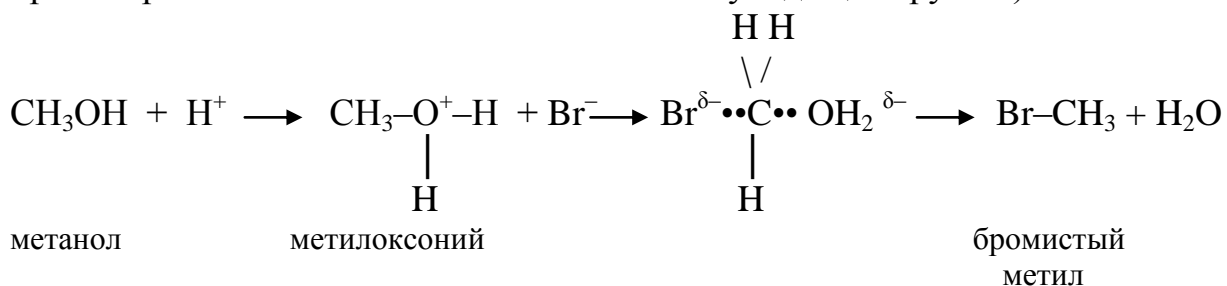


Из-за стерических трудностей третичные алкилгалогениды вступают в реакцию  $S_N1$ , у вторичных (в зависимости от разветвленности радикалов) реакция может протекать как бимолекулярная, так и мономолекулярная.

По механизму нуклеофильного замещения у алкилгалогенидов протекает реакция гидролиза:

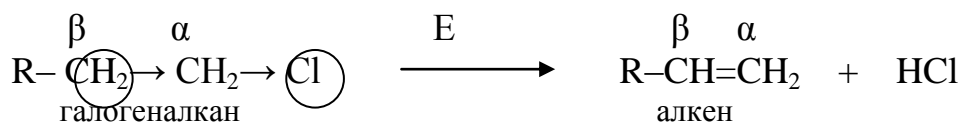


Реакции нуклеофильного замещения в спиртах затруднены, т.к. гидроксил нестабильная группа, поэтому необходим кислотный катализ (для протонирования и повышения стабильности уходящей группы):



### 7.3. Реакции элиминирования (E)

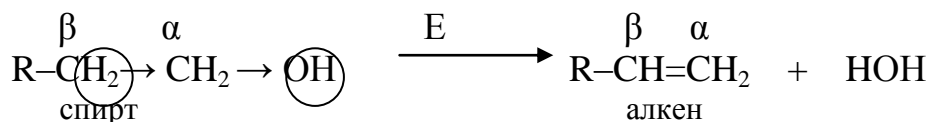
Другим типом реакций, характерных для галогеналканов и спиртов, являются реакции элиминирования (отщепления). По этому типу протекают реакции **дегидрогалогенирования**:



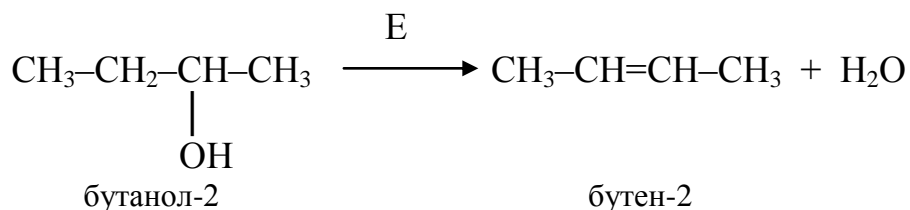
Под влиянием  $-I$ -эффекта галогена у соседнего углеродного атома формируется  $\text{CH}$ -кислотный центр, в результате дегидрогалогенирования образуется  $\alpha$ - $\beta$ -ненасыщенный алкен.

У спиртов по механизму отщепления протекают **реакции дегидратации и дегидрирования**.

**Дегидратация первичного спирта:**

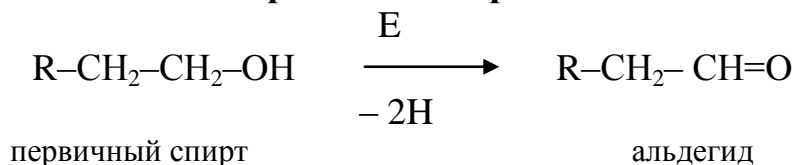


**Дегидратация вторичного спирта** протекает по **правилу Зайцева** (водород отщепляется от соседнего, менее гидрированного, атома углерода).

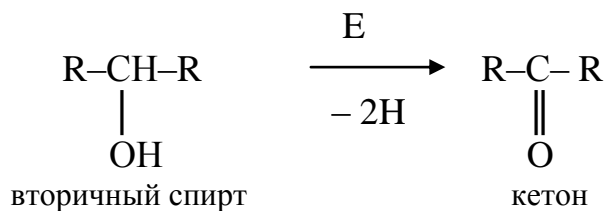


### Реакции дегидрирования (окисление спиртов)

#### Окисление первичных спиртов:



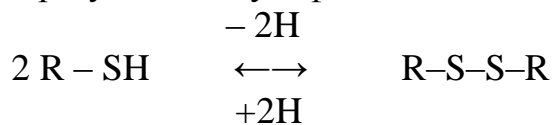
#### Окисление вторичных спиртов:



У третичных спиртов и кетонов отсутствие у атома углерода, связанного с кислородом, связи С–Н делает их устойчивыми к окислению.

In vivo (в организме) реакции дегидратации и окисления протекают при участии ферментов.

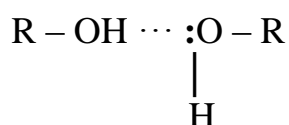
**Реакции окисления тиоспиртов.** Тиоспирты, обладающие более выраженными кислотными свойствами, чем спирты, окисляются легче, при этом образуются дисульфиды:



Эта реакция имеет важное биологическое значение. Тиоловые группы входят в состав активных центров ряда ферментов, при их окислении ферменты утрачивают каталитическую активность. У гормона инсулина должно быть три дисульфидных (–S–S–) мостика. При восстановлении хотя бы одного из них гормональная активность падает.

В спиртах, обладающих кислотно-основными свойствами, образуются **межмолекулярные водородные связи**. Образование водородных связей обусловлено уникальностью атома водорода. Атом водорода меньше, чем другие атомы. Электронное облако его связи с электроотрицательным атомом сильно смещается в сторону этого атома, оставляя ядро водорода

слабозэкранированным. Большой положительный заряд ядра атома водорода притягивается отрицательным зарядом другого электроотрицательного атома. В результате протон может переходить от одного электроотрицательного атома к другому. Энергетический барьер такого перехода невелик. Природа водородной связи имеет электростатический и донорно-акцепторный характер. Водородная связь слабая. Энергия большинства водородных связей лежит в пределах 10-40 кДж/моль. Однако водородная связь играет важную роль в проявлении многих физических и химических свойств молекул (температуры кипения и плавления, вязкость, кислотно-основные свойства). Так, температура кипения этанола  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  ( $78,3^\circ\text{C}$ ) значительно выше, чем у имеющего одинаковую с ним молекулярную массу диметилового эфира  $\text{CH}_3\text{OCH}_3$  ( $-24^\circ\text{C}$ ), неассоциированного за счет водородных связей. Водородные связи способствуют сольватации и повышают растворимость соединений.



Водородные связи могут быть и внутримолекулярными. Наличие такой связи в салициловой кислоте приводит к повышению ее кислотности.

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

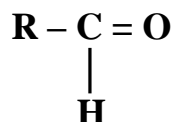


## ГЛАВА 8. АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

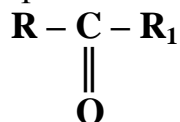
**Альдегиды** – соединения, в которых карбонильная группа  $\text{C=O}$  соединена с одним радикалом и атомом водорода.

Соединения, в которых карбонильная группа соединена с двумя радикалами, называются **кетонами**.

В альдегидах карбонильная группа находится в конце углеродной цепи, которая может быть алифатической (насыщенной или ненасыщенной) и ароматической. Общая формула альдегидов



В кетонах карбонильная группа связана с двумя заместителями, которые могут быть алкильными и арильными. Общая формула кетонов

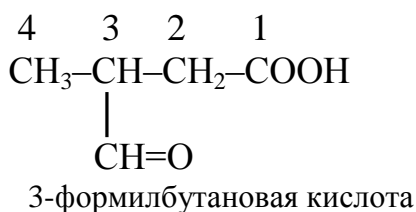


Для альдегидов и кетонов широко используется как систематическая, так и тривиальная номенклатура. Тривиальные названия альдегидов производятся от названий соответствующих им карбоновых кислот с добавлением к ним слова «альдегид».

По систематической номенклатуре ИЮПАК название альдегида состоит из названия главной углеводородной цепи с суффиксом **–аль**:

Формула	Название по ИЮПАК	Тривиальное название
$\text{HCH=O}$	метаналь	муравьиный альдегид (формальдегид)
$\text{CH}_3\text{CH=O}$	этаналь	уксусный альдегид (ацетальдегид)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=O}$	пропаналь	пропионовый альдегид (пропиоальдегид)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH=O}$	бензальдегид	бензойный альдегид (бензальдегид)

Если альдегидная группа не входит в главную цепь (из-за наличия в молекуле более старшей группы), то она обозначается префиксом формил- и цифрой, указывающей местоположение:

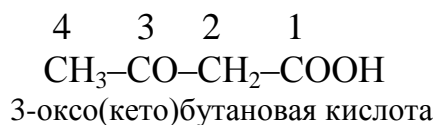


Тривиальные названия кетонов обычно являются сочетанием названий алкильных групп со словом «кетон». Кетоны, у которых карбонильная группа соединена с двумя одинаковыми углеводородными радикалами, называются симметричными.

По систематической номенклатуре ИЮПАК название кетона состоит из названия главной углеводородной цепи с суффиксом –он и цифры, указывающей номер углеродного атома карбонильной группы, помещаемой после суффикса –он:

Формула	Название по ИЮПАК	Тривиальное название
$\text{CH}_3\text{--CO--CH}_3$	пропанон	диметилкетон (ацетон)
$\text{CH}_3\text{--CO--C}_2\text{H}_5$	бутанон	метилэтилкетон
$\text{C}_2\text{H}_5\text{--CO--C}_2\text{H}_5$	пентанон-3	диэтилкетон

При наличии в главной цепи более старшей группы кетогруппа обозначается префиксом «оксо-» (кето-) и цифрой, указывающей ее положение:



### Химические свойства

Двойная связь  $\text{C=O}$ , подобно связи  $\text{C=C}$ , представляет собой комбинацию  $\sigma$ - и  $\pi$ -связей. Существенным различием является высокая полярность связи в карбонильной группе ( $\mu=2,5$  D). Наибольший вклад в поляризацию связи вносят р-электроны. Энергия связи  $\text{C=O}$  (708 кДж/моль) больше, чем связи  $\text{C=C}$  (620 кДж/моль); длина ее меньше (0,121 нм), чем связи  $\text{C=C}$  (0,134 нм). Атом углерода карбонильной группы имеет тригональную конфигурацию, и его валентные углы близки к  $120^\circ$ . Полярность связи  $\text{C=O}$  обуславливает высокую и разнообразную реакционную способность альдегидов и кетонов.

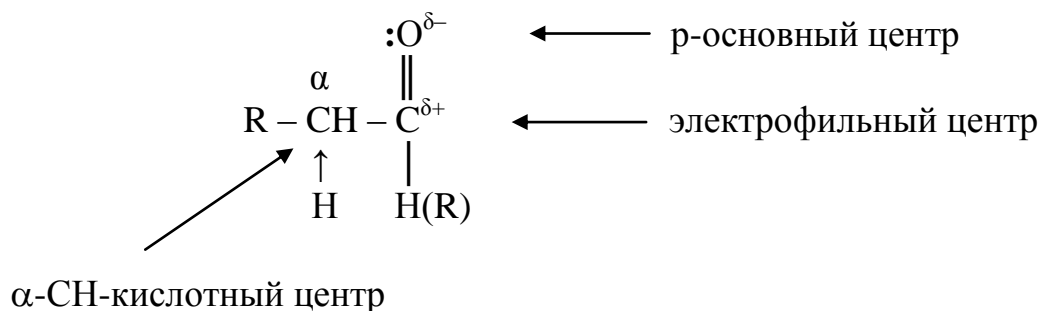
В молекулах карбонильных соединений имеется несколько реакционных центров:

– **электрофильный** – карбонильный атом углерода. Возникновение на нем частичного положительного заряда обусловлено полярностью связи  $\text{C=O}$ . Этот центр участвует в реакциях **нуклеофильного присоединения**  $\text{A}_\text{N}$ .

– **основный центр** – атом кислорода с неподеленными парами электронов. Этот центр участвует в **кислотном катализе в реакциях**  $\text{A}_\text{N}$ .

–  **$\alpha$ -СН-кислотный центр**, его возникновение обусловлено отрицательным индуктивным эффектом карбонильной группы. При участии этого центра протекают различные реакции, в частности, галоформные, альдольной конденсации.

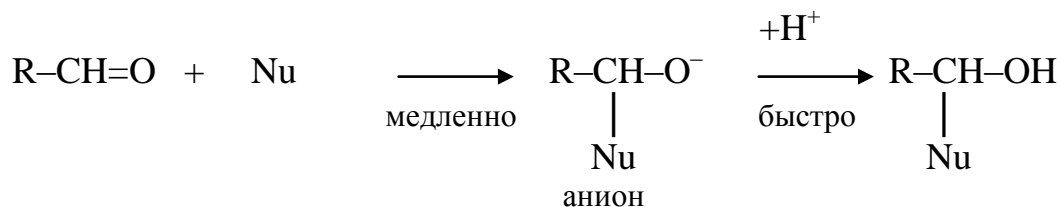
- **связь C–H** в альдегидной группе, разрывающаяся в реакциях окисления.
- **ненасыщенные и ароматические углеводородные радикалы**, подвергающиеся атаке электрофильными и нуклеофильными реагентами.



### Реакции, протекающие по электрофильному центру

**8.1. Реакции нуклеофильного присоединения  $A_N$**  являются наиболее характерными реакциями для карбонильных соединений.

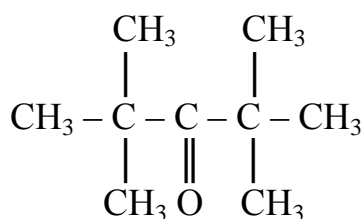
Схема реакции  $A_N$ :



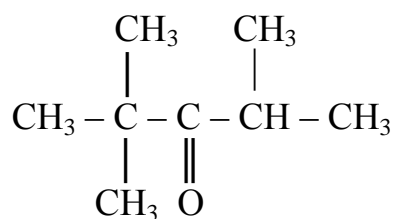
Как видно из схемы, медленная стадия присоединения нуклеофила определяет скорость реакции. На скорость реакции  $A_N$  влияет ряд факторов:

- **величина частичного положительного заряда** на карбонильном атоме углерода (зависимость прямая). У кетонов частичный положительный заряд меньше, поэтому альдегиды более реакционноспособны;
- **характер заместителей**. Электронодонорные заместители понижают частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода и поэтому уменьшают скорость реакции, а электроноакцепторы, наоборот, повышают ее. В ароматических соединениях бензольное кольцо, находящееся в сопряжении с карбонильной группой, проявляет более сильное электронодонорное действие, чем алкильный радикал. За счет положительного мезомерного эффекта бензольного кольца снижается частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода, поэтому ароматические альдегиды и кетоны менее реакционноспособны, чем алифатические;

– **стерические факторы** оказывают определенное влияние на скорость нуклеофильного присоединения. Поскольку реакция сопровождается изменением конфигурации карбонильного атома углерода (из тригональной в тетрагональную), то объемные радикалы будут затруднять нуклеофильную атаку и снижать скорость реакции. Стерический фактор снижает реакционную способность у кетонов по сравнению с альдегидами в большей степени. В некоторых случаях реакция вообще не идет, например, 2,2,4,4-тетраметилпентанон-3 и 2,2,4-триметилпентанон-3, имеющие объемные трет-бутильные и изопропильный радикалы не вступают во многие реакции присоединения:

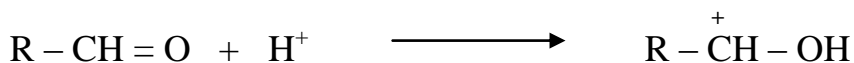


2,2,4,4-тетраметилпентанон-3



2,2,4-триметилпентанон-3

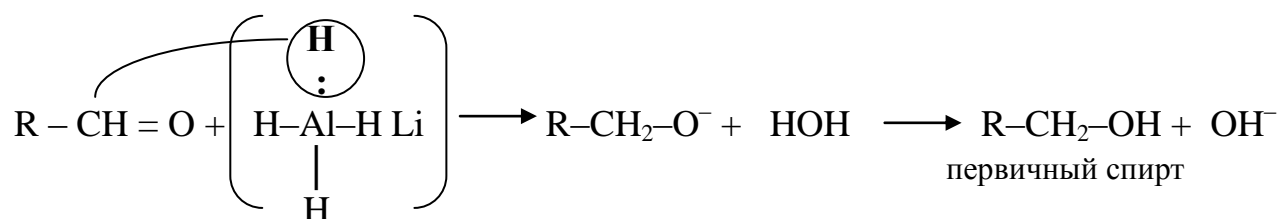
– **характер среды** также оказывает влияние на реакционную способность альдегидов и кетонов. При подкислении происходит протонирование кислорода карбонильной группы и появление на карбонильном атоме углерода целого положительного заряда:



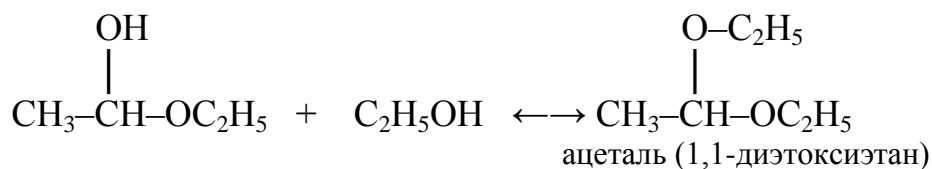
## 8.2. Реакции восстановления альдегидов и кетонов (образование С-Н связей)

При восстановлении альдегидов и кетонов образуются спирты (альдегиды восстанавливаются в первичные, а кетоны – во вторичные спирты).

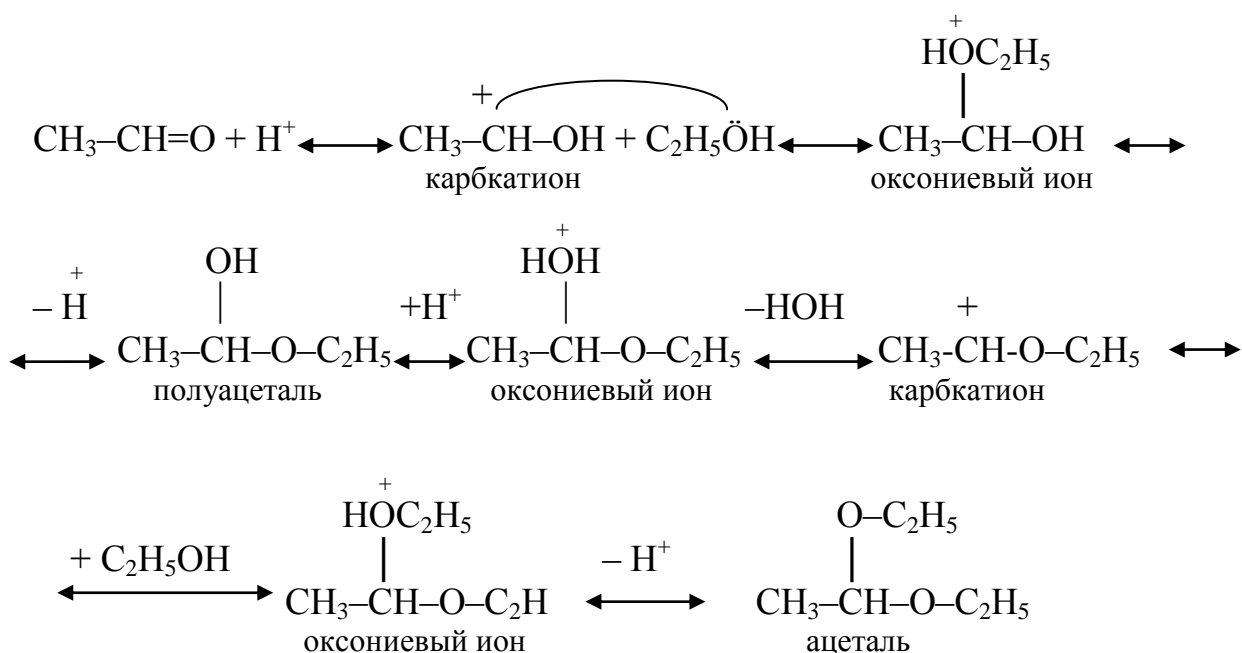
При восстановлении карбонильных соединений *in vitro* используют комплексные гидриды металлов – алюмогидрид лития  $\text{LiAlH}_4$ , борогидрид натрия  $\text{NaBH}_4$  или их различные производные. *In vivo* восстанавливающими факторами являются НАДН и ФАДН<sub>2</sub> (см. гл. 14). Ключевая стадия реакции - нуклеофильное присоединение гидрид-иона к атому углерода карбонильной группы:





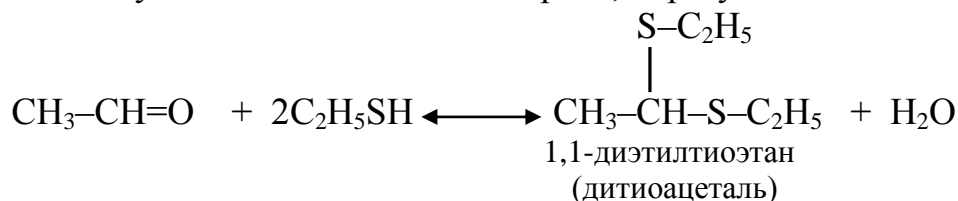


Поскольку спирты являются слабыми нуклеофилами, то получение полуацеталей и ацеталей требует кислотного катализа (для протонирования кислорода карбонильной группы). После присоединения молекулы спирта происходит отщепление протона (возврат катализатора). Превращение полуацетала в ацеталь требует только кислотного катализа (для протонирования гидроксигруппы):



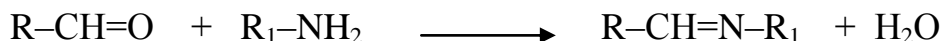
Образование ацеталей является обратимой реакцией. Ацетали в кислой среде гидролизуются, а к щелочному гидролизу устойчивы, что позволяет использовать реакцию ацетализации для защиты карбонильной группы. В организме широко представлены циклические полуацетали (до 90% моносахаридов находятся в форме циклических пяти- или шестичленных полуацеталей, см. гл. 12).

**8.4. Реакции с серусодержащими нуклеофилами.** Альдегиды и кетоны взаимодействуют с тиолами в кислой среде, образуя дитиоацетали.



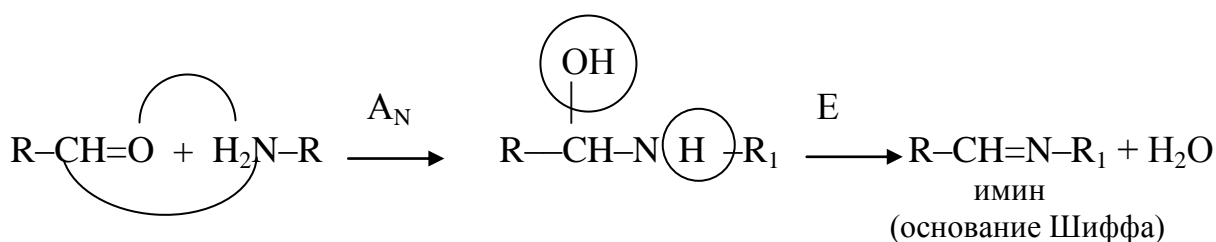
Дитиоацетали плохо гидролизуются в кислой среде и устойчивы к действию щелочей.

**8.5. Реакции с азотсодержащими нуклеофилами** (образование C–N связей). Альдегиды и кетоны взаимодействуют с различными соединениями, содержащими аминогруппу, но при этом нуклеофильное присоединение сопровождается отщеплением молекулы воды (**реакции нуклеофильного присоединения-отщепления АЕ**):



Реакция протекает в две стадии:

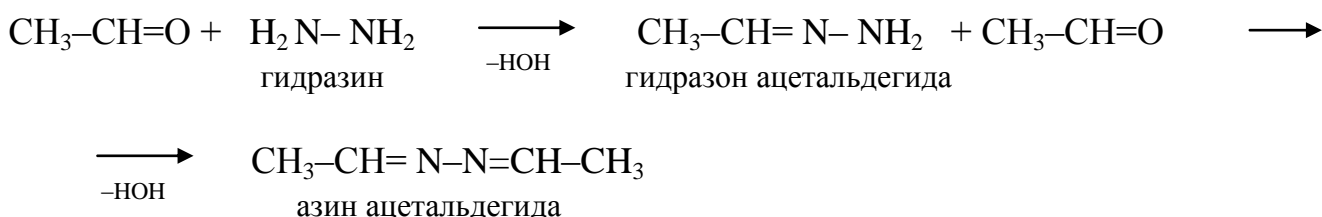
- присоединение нуклеофила к карбонильной группе приводит к образованию неустойчивого гем-аминоспирта ( $\text{A}_\text{N}$ ).
- отщепление молекулы воды (Е) и образование имина:



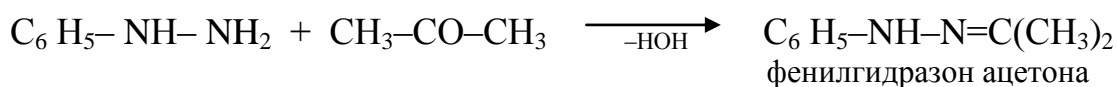
Имины, полученные из алифатических альдегидов и алифатических аминов, нестабильны, а из ароматических – более устойчивы.

Образование иминов происходит в ряде биохимических процессов (синтез зрительного пурпура – родопсина, распад аминокислот путем трансаминирования).

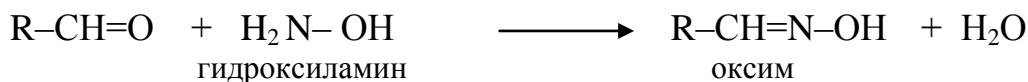
**Реакция с гидразинами.** При взаимодействии альдегидов и кетонов с гидразином и замещенными гидразинами образуются **гидразоны**, свободная аминогруппа которых может вступать в реакцию со второй молекулой карбонильного соединения и образовывать **азины**:



Замещенные гидразины, особенно ароматические, с карбонильными соединениями образуют устойчивые **гидразоны**:



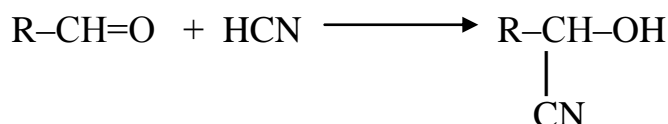
**Реакция с гидроксиламином.** При взаимодействии альдегидов и кетонов с гидроксиламином образуются оксимы:



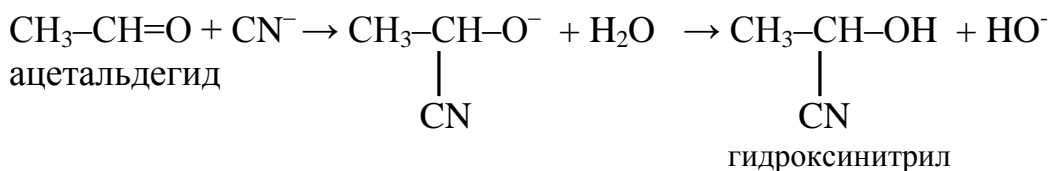
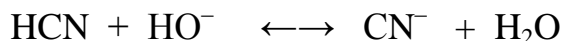
### 8.6. Реакции с углеродсодержащими нуклеофилами

В результате этих реакций образуются связи C–C и происходит удлинение углеродного скелета карбонильных соединений.

**Реакция с циановодородной (синильной) кислотой** приводит к образованию оксинитрилов:



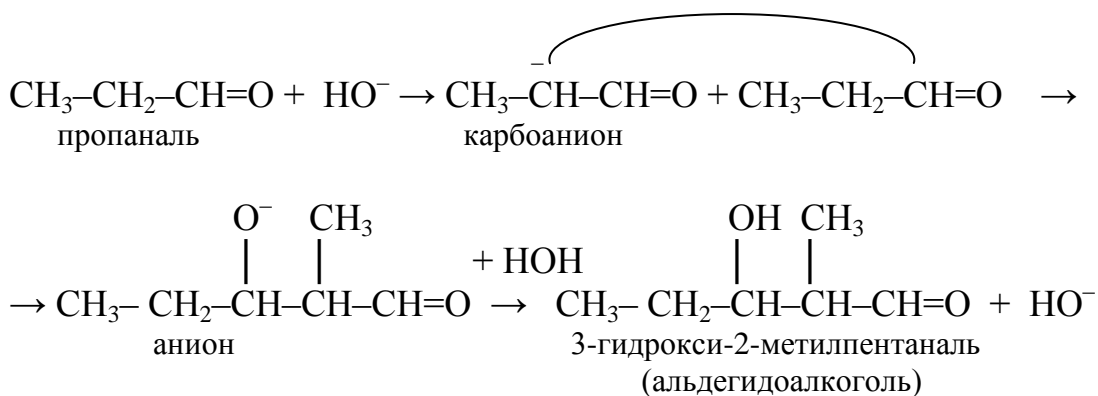
Поскольку циановодородная кислота является слабым нуклеофилом, требуется щелочной катализ для повышения концентрации активных нуклеофильных частиц – цианид-ионов:



Гидроксинитрилы используются для синтеза аминокислот (см. гл.13).

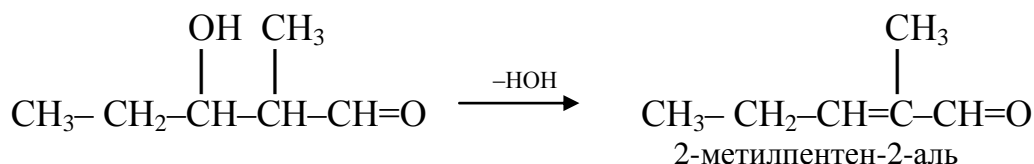
### 8.7. Реакции, протекающие по α-СН-кислотному центру

**Альдольная конденсация** характерна только для альдегидов и кетонов, имеющих СН-кислотный центр. Реакция протекает в условиях щелочного катализа, в ней участвуют две молекулы: у одной молекулы α-углеродный атом, а у другой – углерод карбонильной группы. Соединения, имеющие подвижный водород у α-углеродного атома и выступающие как нуклеофильный реагент, называют **метиленовой компонентой**, а другую молекулу – **карбонильной компонентой**.

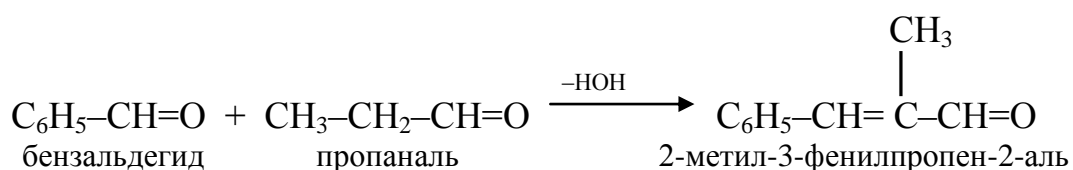




При повышенной температуре альдольная конденсация сопровождается отщеплением молекулы воды с образованием  $\alpha$ - $\beta$  ненасыщенного альдегида (**кратоновая конденсация**):

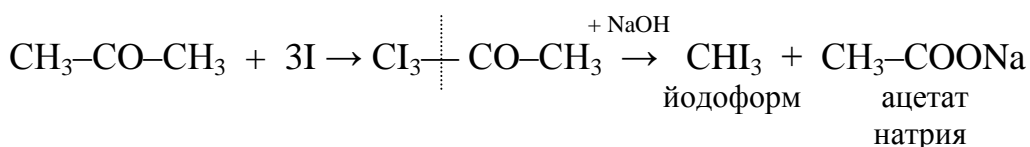


При отсутствии  $\alpha$ -СН кислотного центра альдегид может вступать в реакцию кратоновой конденсации с альдегидом, имеющим такой центр:



Реакции кратоновой конденсации энергетически выгодны, т.к. образуются соединения с более длинной цепью сопряжения.

**Галоформная реакция.** Кроме альдольной конденсации альдегиды, имеющие  $\alpha$ -СН кислотный центр, могут вступать в реакции галогенирования (**галоформные**). Наибольшее значение из этих реакций имеет йодоформная проба, позволяющая легко обнаружить ацетон в биологической жидкости – моче:

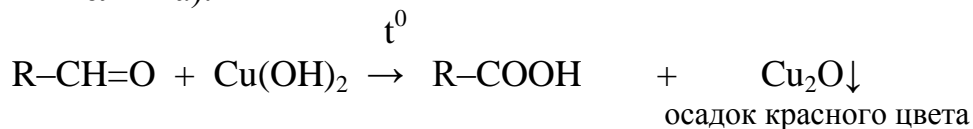


Эта реакция позволяет обнаружить фрагмент  $\text{CH}_3-\text{CO}-$ , поэтому она будет положительной не только с ацетальдегидом и ацетоном, но и с метилэтилкетон, уксусной, пировиноградной кислотами, этанолом.

**Реакция окисления.** Альдегиды окисляются значительно легче кетонов, т.к. у них окисление связано с разрывом С–Н связи, а у кетонов, в основном, С–С связей. Поэтому при окислении альдегидов образуются карбоновые кислоты, а кетонов – соединения разных классов. Оксид серебра в виде аммиачного комплекса  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$  (реактив Толленса) окисляет альдегиды в карбоновые кислоты, при этом выделяется металлическое серебро (реакция «серебряного зеркала»):



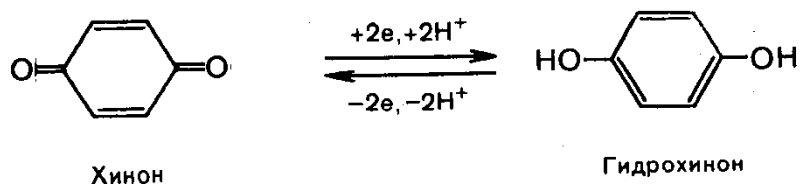
Аналогично ведет себя комплекс гидроксида меди (II) с винной кислотой (реактив Фелинга):



Альдегиды могут окисляться в карбоновые кислоты также перманганатом калия в нейтральной и щелочной средах, дихроматом калия в кислой среде, оксидом хрома (VI).

Кетоны окисляются пероксидными соединениями (пероксикислоты, пероксид водорода) в сложные эфиры.

Циклические ненасыщенные дикетоны – хиноны – широко участвуют в процессах биологического окисления



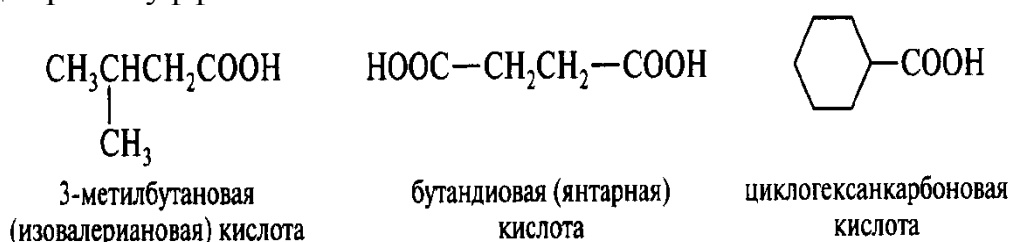
Эта реакция является молекулярным механизмом действия коферментов убихинонов (коферменты Q), которые переносят протоны и электроны в цепи тканевого дыхания (биологическое окисление).

## ГЛАВА 9. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Соединения, содержащие карбоксильную функциональную группу, называются карбоновыми кислотами.

В зависимости от строения углеводородного радикала карбоновые кислоты могут быть **алифатическими** (насыщенные и ненасыщенные), **алициклическими** и **ароматическими** (карбоциклические и гетероциклические). По числу карбоксильных групп различают одно-, двух- и трехосновные карбоновые кислоты.

В систематических названиях карбоксильная группа обозначается сочетанием **-овая кислота**, а если карбоксильная группа не входит в состав углеводородной основы, то используется сочетание – **карбоновая кислота**, выполняющее роль суффикса



Для первых пяти алифатических и первого представителя ароматических кислот ИЮПАК рекомендует использовать тривиальные названия.

### Важнейшие карбоновые кислоты

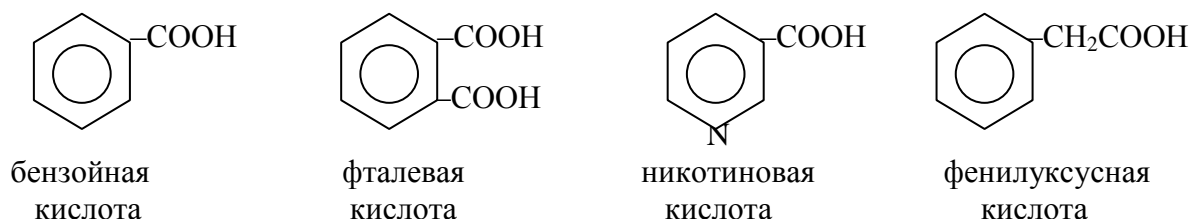
#### Монокарбоновые

$\text{HCOOH}$	метановая (муравьиная)
$\text{CH}_3\text{COOH}$	этановая (уксусная)
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	пропановая (пропионовая)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	бутановая (масляная)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	пентановая (валериановая)
$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$	пропеновая (акриловая)
$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CHCOOH}$	бутен-2-овая (кротоновая)

#### Дикарбоновые

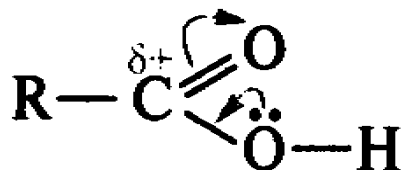
$\text{HOOC}-\text{COOH}$	этандиовая (щавелевая)
$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	пропандиовая (малоновая)
$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$	бутандиовая (янтарная)
(Z)- $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$	(Z)-бутендиовая (малеиновая)
(E)- $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$	(E)-бутендиовая (фумаровая)

### Ароматические



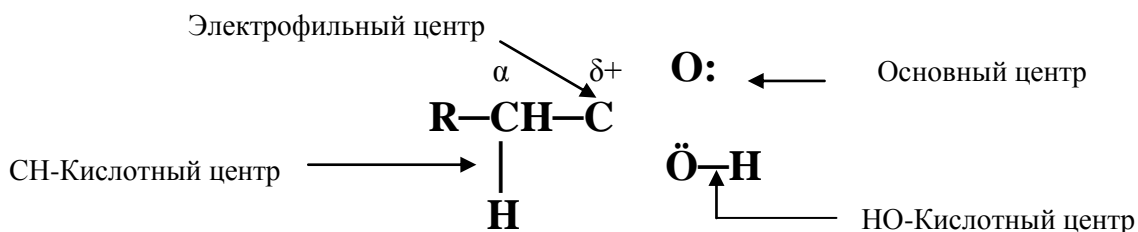
### Химические свойства

Реакционная способность карбоновых кислот весьма разнообразна. Карбоксильная группа представляет собой  $p, \pi$ -сопряженную систему, возникающую в результате взаимодействия  $p$ -орбитали атома кислорода гидроксильной группы с  $p$ -орбиталью атома углерода карбоксильной группы:



В карбоновых кислотах можно выделить несколько реакционных центров:

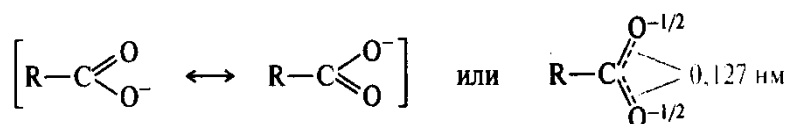
- **НО-кислотный центр**, за счет которого карбоновые кислоты проявляют кислотные свойства в реакциях с основаниями,
- **электрофильный центр** – атом углерода карбоксильной группы, при участии которого карбоновые кислоты и их функциональные производные вступают в реакции нуклеофильного замещения,
- **основный центр** – оксогруппа с неподеленной парой электронов, которая протонируется на стадии катализа в реакциях нуклеофильного замещения,
- **СН-кислотный центр**, возникающий у  $\alpha$ -атома углерода за счет индуктивного эффекта карбоксильной группы,
- **С $\alpha$ -COOH связь**, при разрыве которой происходит элиминирование (декарбоксилирование),
- **ненасыщенные и ароматические углеводородные радикалы** (реакции с электрофильными и нуклеофильными реагентами).



**9.1. Кислотные свойства.** Карбоновые кислоты, вследствие большой полярности и поляризуемости связи O-H, проявляют кислотные свойства. В водных растворах происходит диссоциация этой связи с образованием протона и аниона (карбоксилат-аниона)



Карбоновые кислоты обладают более сильными кислотными свойствами, чем спирты и фенолы. Это объясняется влиянием карбонильной группы. Анион карбоксильной группы более стабилен, чем алкокси-анион, за счет сопряжения. В карбоксилат-анионе происходит полная делокализация  $\pi$ -электронной плотности, вследствие чего отрицательный заряд распределяется поровну между двумя атомами кислорода



Равноценность атомов кислорода, одинаковые длины связей углерод-кислород подтверждены данными рентгеноструктурного анализа.

На кислотные свойства карбоновых кислот оказывает влияние **строение радикала**. **Электроноакцепторные заместители** оттягивают электронную плотность на себя, способствуют повышению частичного положительного заряда на атоме углерода карбоксильной группы и **усиливают кислотные свойства**.

**Электронодонорные заместители** – **ослабляют**, т.к. снижают положительный заряд на карбоксильном атоме углерода.

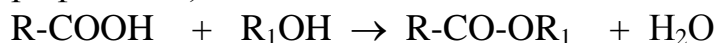
Длина и разветвленность насыщенного алкильного радикала не оказывают существенного влияния на кислотность. Более высокие кислотные свойства у ненасыщенных и ароматических карбоновых кислот объясняются большей стабилизацией аниона.

У дикарбоновых кислот по мере удаления карбоксильных групп друг от друга кислотные свойства снижаются вследствие затухания отрицательного индуктивного эффекта второй карбоксильной группы.

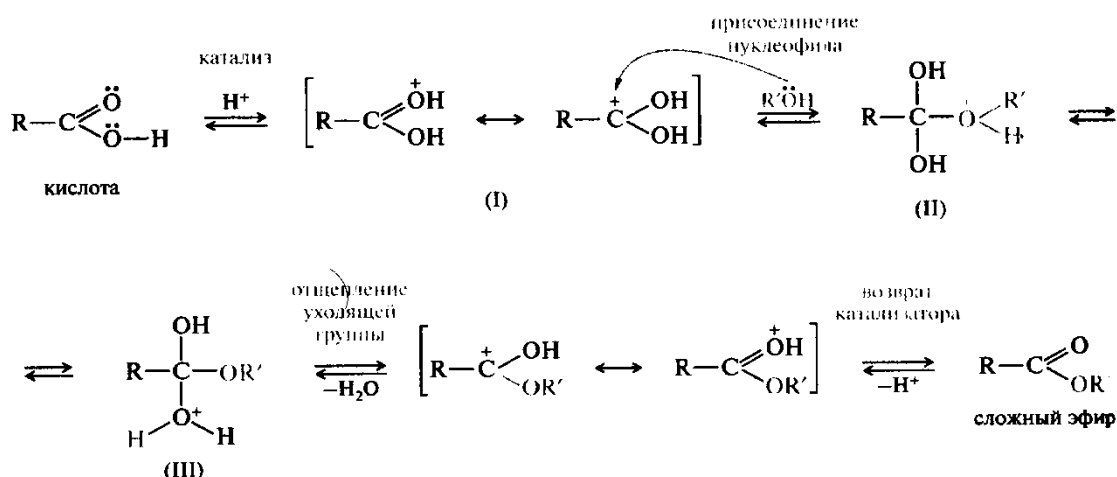
## 9.2. Реакции нуклеофильного замещения.

Одной из важнейших групп реакций, характерных для карбоновых кислот, являются реакции нуклеофильного замещения у  $sp^2$ -гибридизованного атома углерода карбоксильной группы. В результате этих реакций гидроксильная группа замещается на другой нуклеофил. По отношению к нуклеофильному реагенту эти реакции могут рассматриваться как реакции ацилирования, поскольку сопровождаются введением в молекулу нуклеофила ацильной группы  $\text{R}-\text{CO}-$ . Важнейшими ацильными группами являются  $\text{HCO}-$  формил,  $\text{CH}_3\text{CO}-$  ацетил,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$  бензоил.

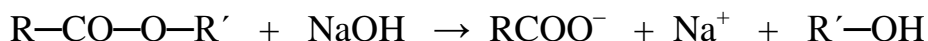
**9.3. Сложные эфиры.** При взаимодействии карбоновых кислот со спиртами в присутствии кислотных катализаторов образуются сложные эфиры (реакция этерификации)



Спирты – слабые нуклеофилы, поэтому необходим кислотный катализ (для протонирования карбонильного атома кислорода). Гидроксильная группа не присоединяет протон, т.к. неподеленная пара электронов ее атома кислорода находится в сопряжении с карбонильной группой. Образовавшийся карбокатион (I) обладает более сильными электрофильными свойствами, чем исходная карбоновая кислота, и поэтому может присоединять даже такой слабый нуклеофил, как молекула спирта. В образовавшемся катионе (II) происходит перенос протона к одной из гидроксильных групп, при этом формируется стабильная уходящая группа – молекула воды. После отщепления воды от катиона (III) и возврата катализатора образуется сложный эфир:



Все стадии реакции этерификации обратимы. Реакция, обратная этерификации, называется **гидролиз**. Гидролиз может быть кислотным и щелочным. Щелочной гидролиз необратим, поскольку щелочь выступает как расходующийся реагент, а не катализатор (образуются мыла, содержащие устойчивый ацилат-анион).



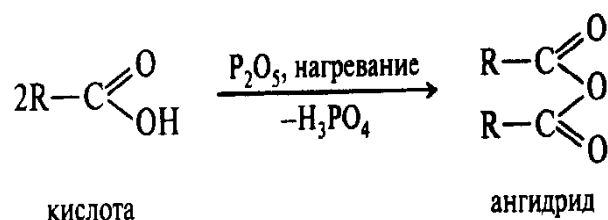
Реакции этерификации широко представлены в организме: образование нейтральных жиров (ацилглицеринов), фосфолипидов, ацетилхолина (нейромедиатор) и др.

В образовании нейтральных жиров участвует трехатомный спирт глицерин и высшие жирные кислоты :  $C_{15}H_{31}COOH$  – пальмитиновая,  $C_{17}H_{35}COOH$  – стеариновая (насыщенные),  $C_{17}H_{33}COOH$  – олеиновая,  $C_{17}H_{31}COOH$  – линолевая,  $C_{17}H_{29}COOH$  – линоленовая и  $C_{19}H_{31}COOH$  – арахидоновая (непредельные).

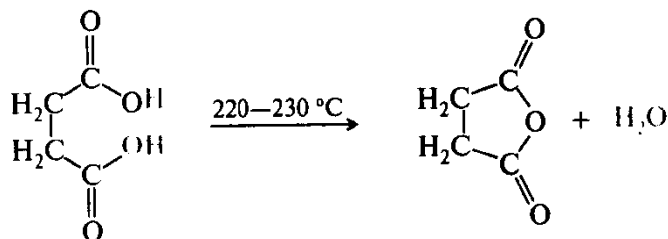
**Образование галогенангидридов.** При взаимодействии карбоновых кислот с галогенидами фосфора (III) или (V), с фосфорилхлоридом  $\text{POCl}_3$  образуются галогенангидриды (ацилгалогениды):



**9.4. Ангидриды.** Под действием сильных водоотнимающих средств, например, оксида фосфора (V), карбоновые кислоты превращаются в ангидриды:

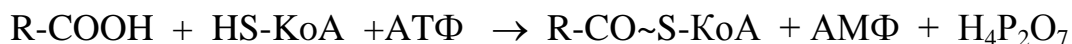


Ангидриды некоторых дикарбоновых кислот могут образовываться при нагревании и в отсутствие водоотнимающих средств. При этом важно, чтобы образующийся ангидрид имел пяти- или шестичленный цикл:



### 9.5. Образование сложных тиоэфиров (S-ацилирование) и амидов

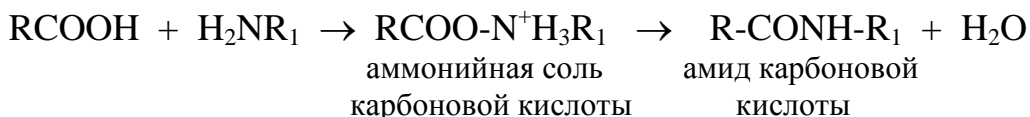
Большое биологическое значение имеет способность карбоновых кислот при участии АТФ и ферментов ацилировать кофермент А (КоА), содержащий тиоловую группу – SH :



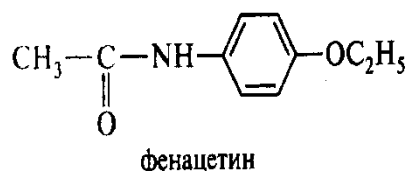
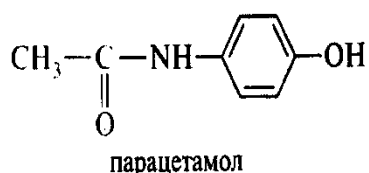
В этой реакции АТФ используется как источник энергии для образования высокоэнергетической (макроэргической) тиоэфирной связи. В качестве карбоновой кислоты чаще выступает уксусная кислота, которая образует ацетил-кофермент А. В организме эта реакция используется для переноса ацильных групп на нуклеофильные субстраты. Образование ацилкоферментов А способствует активации карбоновых кислот не только в реакциях окисления жирных кислот, но и при их синтезе. Ацил-КоА играет важную роль в процессах обмена веществ.

S-ацилирование в организме протекает не только с коферментами А, но и с белками, имеющими HS-фрагмент. Эти белки после ацилирования способны переносить ацильные остатки, поэтому их называют ацилпереносящими и обозначают исходную форму HS-АПБ, а ацильную – R-CO~S-АПБ. Ацилпереносящие белки осуществляют перенос различных ацильных групп, но особенно эффективно – ацетильных.

**Образование амидов.** Карбоновые кислоты, реагируя с первичными аминами (R-NH<sub>2</sub>) или вторичными (R<sub>2</sub>NH), вначале образуют аммониевые соли, которые при нагревании выше температуры их плавления внутримолекулярно отщепляют молекулу воды и превращаются в амиды:

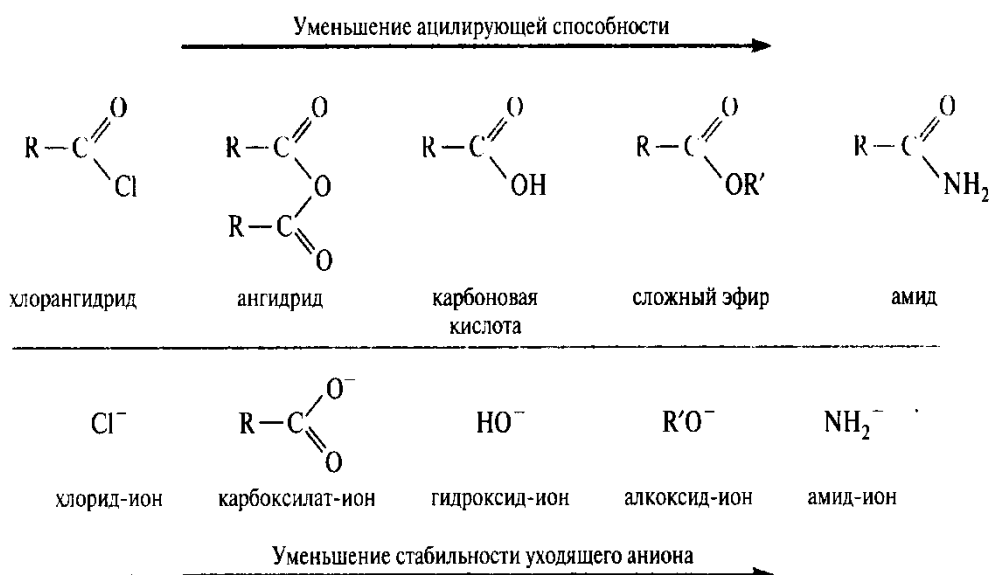


Легче всего ацилирование аминов происходит с помощью галогенангидридов кислот. Амиды являются одними из самых устойчивых к гидролизу функциональных производных карбоновых кислот, благодаря чему широко распространены в природе. Многие амиды применяются в качестве лекарственных средств:



Функциональные производные, подобно карбоновым кислотам, способны вступать в реакции ацилирования, что приводит к образованию других функциональных производных карбоновых кислот (амиды кислот легче получить из хлорангидридов).

Ацилирующая способность функциональных производных зависит от природы нуклеофила и стабильности уходящей группы (чем стабильнее анион, тем выше реакционная способность функционального производного). Наибольшей ацилирующей активностью обладают галогенангидриды и ангидриды, т.к. их ацильные остатки соединены со стабильными уходящими группами – галогенид-ионами и анионами карбоновых кислот. Сложные эфиры и амиды проявляют более низкую ацилирующую способность, потому что алкоксид- и амид-ионы не являются стабильными (это плохие уходящие группы):

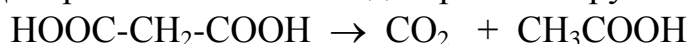


## 9.6. Декарбоксилирование

В процессе декарбоксилирования карбоновые кислоты отщепляют оксид углерода (IV) и превращаются в соединения различных классов в зависимости от условий проведения реакции. Аليفатические кислоты при пропускании их паров над оксидом марганца (IV) при температуре 400-500°C превращаются в кетоны



Дикарбоновые кислоты декарбоксилируются легче

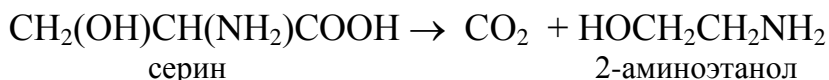


малоновая кислота

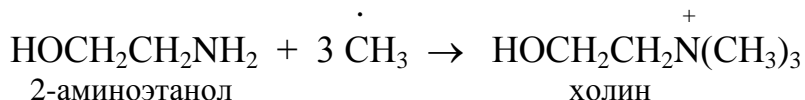
уксусная кислота



В организме декарбоксилирование аминокислот является одним из путей их распада, при этом образуются амины, обладающие высокой биологической активностью

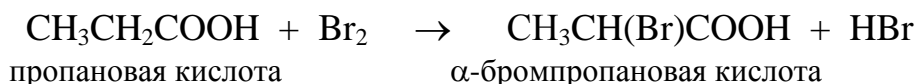


2-Аминоэтанол является одним из азотистых оснований, входящих в фосфолипиды. В результате его метилирования образуется холин (идет на синтез нейромедиатора ацетилхолина и фосфолипидов):

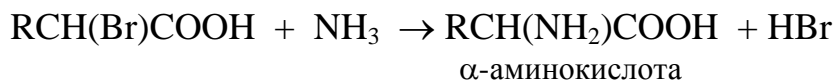


### 9.7. Галогенирование алифатических карбоновых кислот

Электроноакцепторный эффект карбоксильной группы повышает подвижность атомов водорода, связанных с  $\alpha$ -углеродным атомом, и склонность этого атома углерода к окислительно-восстановительным превращениям. В результате галогенирования карбоновых кислот атомы галогена вводятся в  $\alpha$ -положение:



Из образующихся  $\alpha$ -галогензамещенных кислот путем реакций нуклеофильного замещения синтезируют другие гетерофункциональные кислоты:



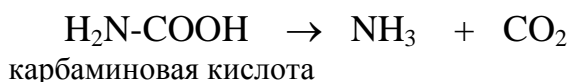
Эта реакция используется для синтеза  $\alpha$ -аминокислот *in vitro*.

### 9.8. Угольная кислота и ее производные

Угольная кислота HO-COOH занимает особое место среди соединений углерода. Формально ее можно рассматривать одновременно как гидроксикислоту (гидроксимуравьиная) и как двухосновную карбоновую кислоту. Она не имеет гомологов, и любое замещение в ней ведет к получению функционального производного.

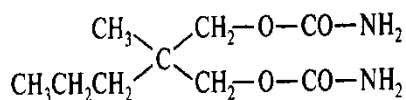
Угольная кислота образует два ряда амидов – кислые (карбаминовая кислота и ее производные) и средние (мочевина и ее производные).

**Карбаминовая кислота** – неполный амид угольной кислоты – неустойчивое соединение, распадается с образованием аммиака и диоксида углерода

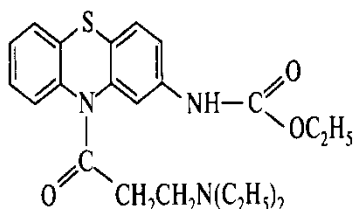


Эфиры карбаминовой кислоты – **карбаматы** или **уретаны** – устойчивые соединения. N-замещенные карбаматы широко используются в качестве пестицидов.

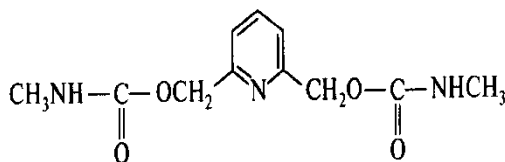
Некоторые карбаматы применяются и в медицине:



мепротан («малый» транквилизатор)

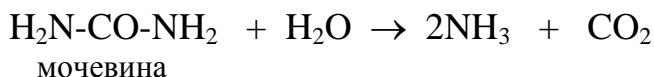


этацизин (антиаритмическое средство)

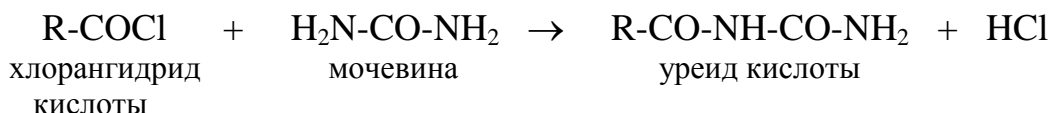


пармидин (ангиопротектор)

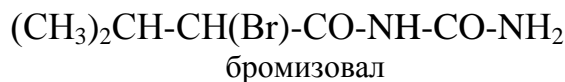
Полным амидом угольной кислоты является **мочевина** — важнейший конечный продукт белкового обмена млекопитающих. Мочевина обладает слабыми основными свойствами и образует соли с сильными кислотами. Соли азотной и щавелевой кислоты нерастворимы в воде. При нагревании в присутствии кислот и щелочей мочевина гидролизует. В организме гидролиз ее катализируется ферментом **уреазой**.



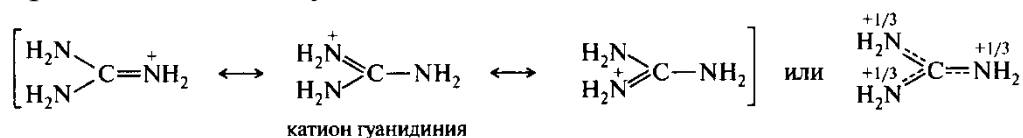
Ацилирование мочевины ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот приводит к образованию уреидов (N-ацилирование).



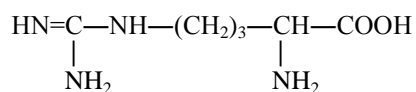
Уреиды в медицине применяются в качестве лекарственных средств, действующих на центральную нервную систему (ЦНС), например, циклические уреиды малоновой кислоты, бромизовал (уреид α-бромизовалериановой кислоты)



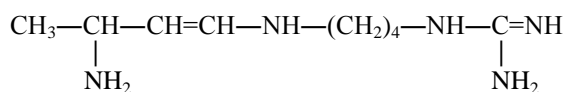
**Гуанидин** — азотистое производное мочевины — иминомочевина — обладает сильными основными свойствами (на уровне гидроксидов щелочных металлов), что обусловлено полной делокализацией положительного заряда в симметричном катионе гуанидиния



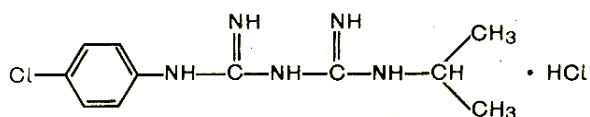
Остатки гуанидина входят в состав некоторых природных соединений (аминокислота аргинин) и лекарственных веществ (сульгин – противомикробное средство, сферофизин – ганглиоблокатор и др.)



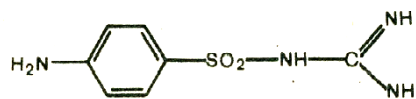
аргинин  
(природная аминокислота)



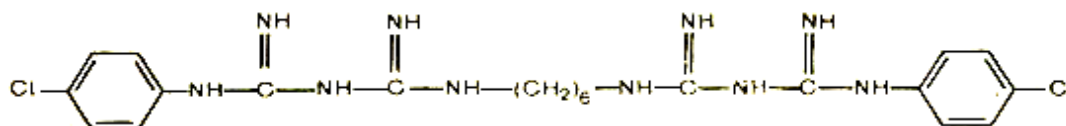
сферофизин  
(алкалоид сферофизы солонцовой, ганглиоблокатор)



бигумаль  
(противомаларийное средство)



сульгин  
(противомикробное средство)



хлоргексидин (дезинфицирующее средство)

### Образование карбамоилфосфата

Аммиак – высокотоксичное вещество для организма. Основным метаболическим путем его обезвреживания у млекопитающих является синтез в печени на его основе мочевины. Этот синтез протекает в форме цикла (цикл мочевины или орнитиновый цикл) и подробно рассматривается в курсе биохимии. На первой стадии цикла в матриксе митохондрий печеночных клеток, где много АТФ, из аммиака, образовавшегося при окислительном дезаминировании глутаминовой аминокислоты, и гидрокарбонат-аниона при участии АТФ и фермента карбамоилфосфатсинтетазы образуется карбамоилфосфат, содержащий макроэргическую связь.



Затем в матриксе митохондрий карбамоилфосфат конденсируется с аминокислотой орнитином с образованием цитруллина, который переходит из митохондрий в цитозоль клеток печени, где и протекают остальные стадии синтеза мочевины.

## ГЛАВА 10. ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

**Гетерофункциональными** называют **полифункциональные** соединения, содержащие **различные функциональные группы**. Чаще имеет место сочетание  $\text{NH}_2$ - и  $-\text{COOH}$  групп,  $-\text{COOH}$  и  $-\text{CO}$ ,  $-\text{COOH}$  и  $-\text{OH}$ . Встречаются гетерофункциональные соединения с тремя различными группами (аминокислота цистеин содержит кроме  $\text{NH}_2$ - и  $-\text{COOH}$  групп  $\text{HS-}$  группу, а серин, тирозин и треонин являются гидроксиаминокислотами).

Гетерофункциональные соединения играют важную роль в биологических процессах и часто являются действующим началом лекарственных средств. Для названия гетерофункциональных соединений чаще пользуются тривиальной номенклатурой.

Наиболее важны следующие гетерофункциональные соединения:

<b>Аминоспирты:</b>	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 2-аминоэтанол	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ холин	
<b>Гидроксикислоты:</b>	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ молочная	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$ $\beta$ -оксимасляная	
	$\text{HOCH}_2\text{COOH}$ гликолевая	$\text{HOOCCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COOH}$ яблочная	
<b>Оксокислоты:</b>	$\text{CH}_3\text{COCOON}$ пировиноградная	$\text{CH}_3\text{COCCH}_2\text{COOH}$ $\beta$ -кетомасляная	$\text{O}=\text{CH}-\text{COOH}$ глиоксилевая
	$\text{HOOCCH}_2\text{COCOON}$ щавелевоуксусная (ЩУК)	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{COCOON}$ $\alpha$ -кетоглутаровая	
<b>Аминокислоты</b>	(формулы см. гл. 13)		

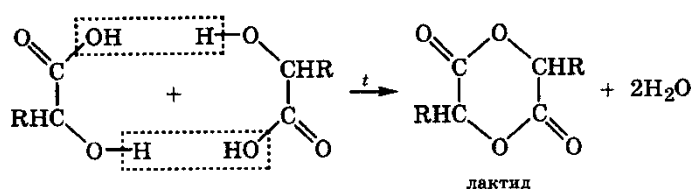
### 10.1. Химические свойства, обусловленные взаимным расположением функциональных групп

Химические свойства гетерофункциональных соединений зависят не только от характера содержащихся функциональных групп, но и их взаимного расположения, поскольку различные функциональные группы могут либо усиливать, либо ослаблять свойства, присущие монофункциональным соединениям. **Взаимное расположение функциональных групп определяет специфические свойства гетерофункциональных соединений.**

По взаимному расположению функциональных групп различают  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -расположение. Буквы греческого алфавита указывают положение функциональной группы относительно карбоксильной. Отсчет ведется от соседнего с карбоксильной группой атома углерода (т.е. C-2—  $\alpha$ -положение).

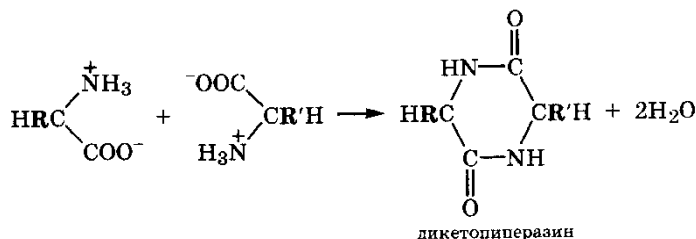
Наиболее сильное взаимное влияние проявляется при  $\alpha$ -расположении.

**Межмолекулярное взаимодействие.**  $\alpha$ -Гидроксикислоты при нагревании образуют устойчивый шестичленный циклический эфир- лактид

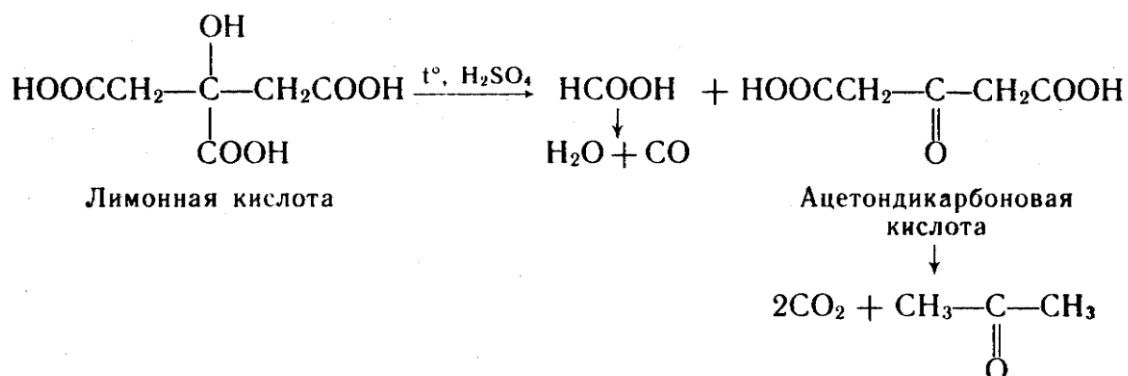


При кипячении с водой или щелочами лактиды легко гидролизуются в  $\alpha$ -гидроксикислоты.

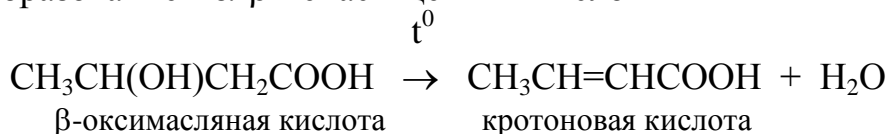
$\alpha$ -Аминокислоты в результате межмолекулярного взаимодействия образуют дикетопиперазины, которые также легко гидролизуются



Наличие в  $\alpha$ -гидроксикислотах двух и более электроотрицательных групп определяет их способность к реакциям окислительно-восстановительной дисмутации, которая происходит при их нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты и сопровождается разрывом C-C связи и образованием муравьиной кислоты, альдегида или кетона.

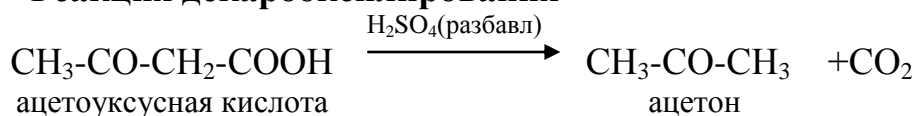


При  $\beta$ -расположении функций гидроксикислоты при нагревании или под действием минеральных кислот подвергаются дегидратации с образованием  $\alpha$ - $\beta$ -ненасыщенных кислот



Для  $\beta$ -кетокислот специфичны реакции декарбоксилирования и кето-енольной таутомерии.

**Реакция декарбоксилирования**

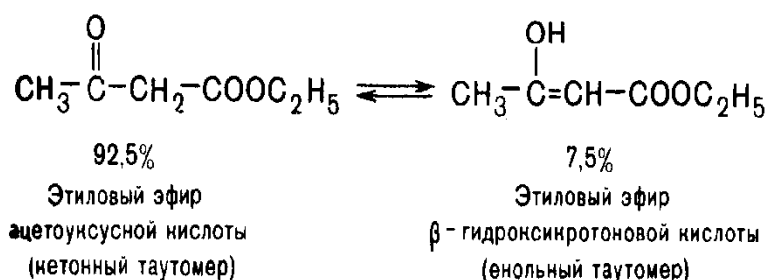


Ацетон,  $\beta$ -гидроксимасляную и ацетоуксусную кислоты называют кетоновыми (ацетоновыми) телами. Это обычные метаболиты, но при ряде заболеваний, например, сахарном диабете, содержание их в крови значительно

повышается из-за нарушения углеводного и липидного обмена. Поскольку кетоновые тела обладают выраженными кислотными свойствами, то это приводит к нарушению кислотно-щелочного равновесия в крови, а в тяжелых случаях – к ацидозу (диабетической коме).

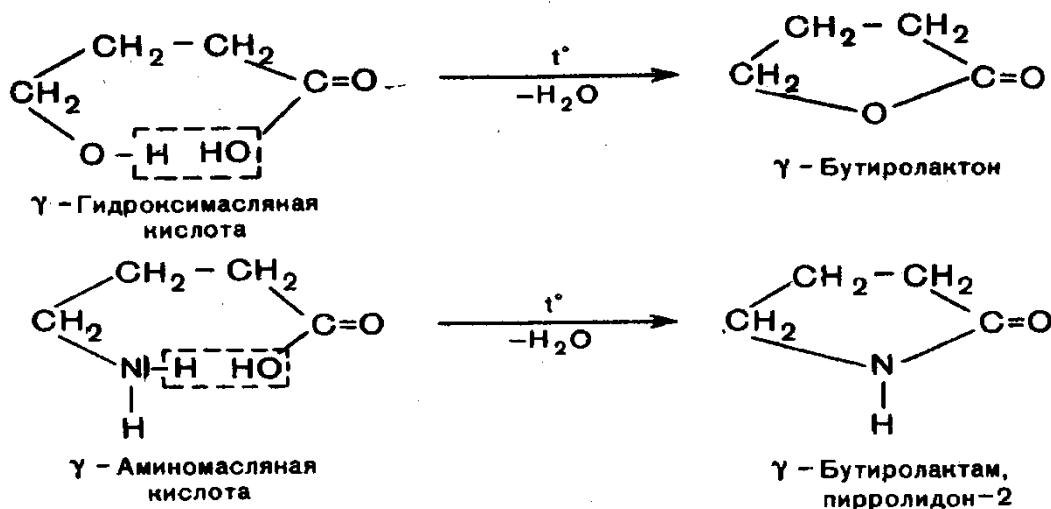
### Кето-енольная таутомерия

Под кето-енольной таутомерией понимают существование соединения в виде изомеров, находящихся в состоянии динамического равновесия. В оксокарбоновых кислотах и их производных значительно повышена протонная подвижность атома водорода, связанного с  $\alpha$ -углеродным атомом относительно карбонильной группы. Это способствует переносу протона на атом кислорода соседней карбонильной группы с возникновением енольной формы



Качественными реакциями на енольный фрагмент являются: реакция Вагнера (обусловлена наличием кратной связи) и реакция с раствором  $\text{FeCl}_3$  (появление фиолетовой окраски обусловлено комплексообразованием енольного гидроксила с ионами  $\text{Fe}^{3+}$ ).

При  $\gamma$ - и  $\delta$ -расположении функций соединения претерпевают внутримолекулярную дегидратацию с образованием соответствующих гетероциклических соединений. Из гидроксикислот получают сложные внутренние циклические эфиры (**лактоны**), а из аминокислот – циклические амиды (**лактамы**). Легкость протекания этих реакций обусловлена образованием термодинамически устойчивых пяти- и шестичленных циклических соединений



Лактоны и лактамы в кислой или щелочной средах гидролизуются с образованием исходных окси- или аминокислот.

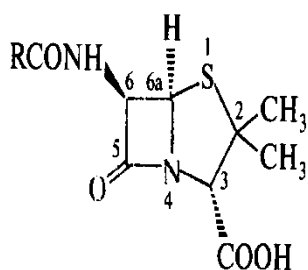
**$\gamma$ - Гидроксимасляная кислота (ГОМК)** –  $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$  – практически нетоксична, оказывает наркотическое действие. Ее натриевая соль  $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{COONa}$  ( $\gamma$ -гидроксибутират натрия) применяется как снотворное средство, в анестезиологии – для неингаляционного наркоза при операциях.

**$\gamma$ -Аминомасляная кислота (ГАМК)** –  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$  – является нейромедиатором, принимает участие в обменных процессах в головном мозге. Ее препарат Гаммалон (или Аминалон) применяется при лечении нервно-психических заболеваний. Производное  $\gamma$ -бутиролактама – 2-поливинил-пирролидон – является эффективным заменителем плазмы крови.

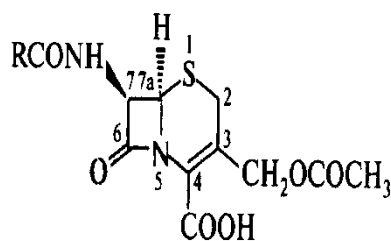
## 10.2. $\beta$ -Лактамные антибиотики

К этой группе антибиотиков, содержащих  $\beta$ -лактамное кольцо, относятся пенициллины и цефалоспорины.

В основе структуры пенициллинов лежит пенициллановая кислота, содержащая два конденсированных гетероцикла: пятичленное тиазолидоновое (А) и четырехчленное  $\beta$ -лактамное (В).



общая структура пенициллинов



общая структура цефалоспоринов

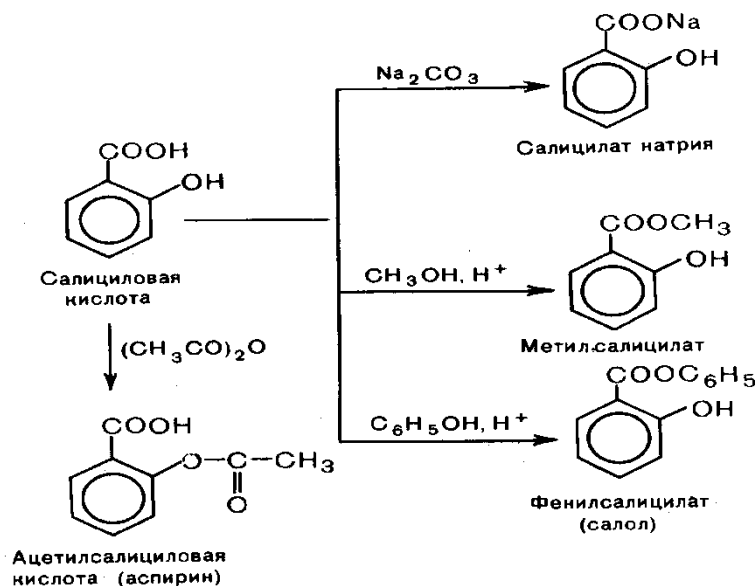
Установлению структуры пенициллинов долгое время препятствовало наличие четырехчленного  $\beta$ -лактамного цикла, ранее не встречавшегося и очень лабильного: в мягких условиях он легко гидролизуеться, что приводит к потере биологической активности. Синтез антибиотиков труден, поэтому в промышленных масштабах их получают либо микробиологическим, либо полусинтетическим способом, который основан на химической модификации соединения, выделяемого из культуральной жидкости, вырабатываемой определенным штаммом микроорганизмов. Например, из плесневого гриба *Penicillium chrysogenum* выделяют 6-аминопенициллановую кислоту, которую используют для получения полусинтетических пенициллинов путем ее ацилирования. В настоящее время получены тысячи полусинтетических пенициллинов, из них выделены десятки веществ с наиболее высокой активностью и с более широким спектром действия, например, **ампициллин**.

Полусинтетическими являются и цефалоспорины, близкие по строению к пенициллинам, они также содержат  $\beta$ -лактамный четырехчленный цикл. В их структурах варьируют не только радикалы ацильных остатков, но и другие

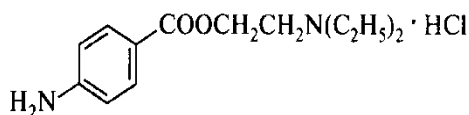
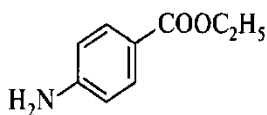
элементы структуры. В молекулах наиболее активных цефалоспоринов часто содержатся дополнительные гетероциклы. Они обладают широким спектром действия, тормозят рост некоторых штаммов бактерий, устойчивых к пенициллинам, и отличаются более высокой устойчивостью к гидролизу.

### 10.3. Гетерофункциональные производные бензольного ряда как лекарственные средства

**Салициловая кислота и ее производные.** Салициловая кислота относится к группе фенолокислот. Как о-гидроксibenзойная кислота она легко декарбоксилируется при нагревании с образованием фенола. Салициловая кислота растворима в воде, с  $\text{FeCl}_3$  дает интенсивное фиолетовое окрашивание (качественная реакция на фенольную гидроксильную группу). Она оказывает антиревматическое, жаропонижающее, антигрибковое действие, но как сильная кислота ( $\text{pK}_a$  2,98) вызывает раздражение слизистой оболочки желудка, поэтому применяется только наружно. Благодаря антисептическим свойствам салициловая кислота используется не только в медицине, но и как консервант пищевых продуктов. Внутрь принимают ее производные – соли или эфиры. Практическое значение имеют салицилат натрия, сложные эфиры по карбоксильной и гидроксильной группам.



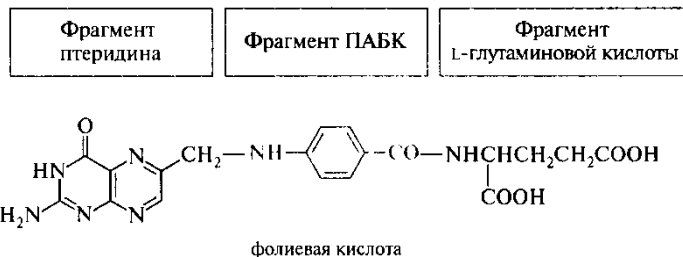
**п-Аминобензойная кислота (ПАБК).** Эфиры ПАБК обладают способностью вызывать местную анестезию, т.е. потерю чувствительности. С этой целью используют в медицине **анестезин** (этиловый эфир ПАБК) и **новокаин** (β-диэтиламиноэтиловый эфир ПАБК). Новокаин применяют в виде его хорошо растворимой соли (гидрохлорида).





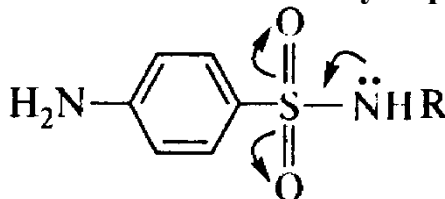
Анестезин и новокаин по силе анестезирующего действия несколько уступают кокаину, но при длительном применении к ним не развивается лекарственная зависимость.

ПАБК является фактором роста микроорганизмов и структурным компонентом **фолиевой кислоты** (витамин В<sub>9</sub>), при недостатке которой микроорганизмы погибают. Фолиевая кислота играет важную роль в метаболизме белков и нуклеиновых кислот. Она состоит из трех компонентов – фрагмента птеридина, ПАБК и фрагмента L-глутаминовой кислоты:



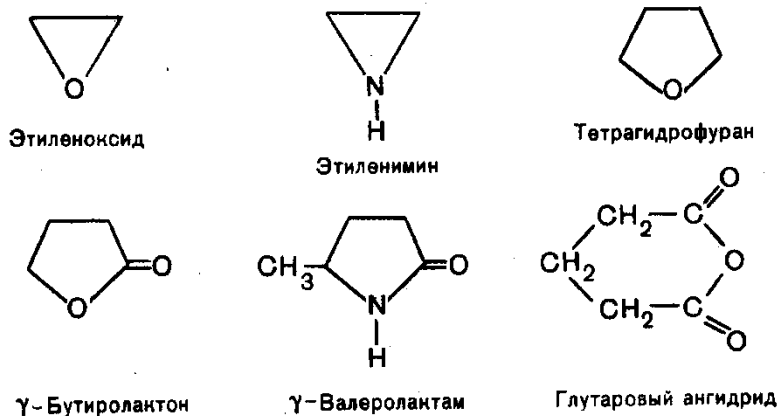
Производное фолиевой кислоты – **тетрагидрофолиевая (фолиновая) кислота-кофермент**, переносящий одноуглеродные фрагменты, например, формильную группу, в процессе синтеза пуриновых оснований нуклеиновых кислот.

**Сульфаниловая кислота** (п-аминобензолсульфокислота) легко получается при сульфировании анилина. Амид сульфаниловой кислоты (сульфаниламид), известный под названием **стрептоцид**, является родоначальником большой группы лекарственных препаратов, обладающих антибактериальной активностью и называемых **сульфаниламидами (СААП)**.



#### общая структура сульфаниламидов

Впервые сульфаниламид был синтезирован в 1908 г., однако его антибактериальная активность была обнаружена лишь в 1935 г. Все сульфаниламиды обязательно содержат сульфамидную группу  $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$ . Ее замена на другие группы приводит к потере активности. Установлено, что аминогруппа в п-положении всегда должна оставаться незамещенной, а в бензольное кольцо нельзя вводить другие заместители, т.к. это снижает антибактериальную активность. В настоящее время синтезировано свыше 10 тыс. производных, различающихся главным образом природой заместителя R. Наибольшую активность проявляют производные, у которых радикал имеет гетероциклическую природу:



**Механизм действия сульфаниламидов** достаточно хорошо изучен на молекулярном уровне. Полагают, что они конкурируют с ПАБК (благодаря подобию геометрических параметров их молекул на стадии биосинтеза фолиевой кислоты) т.е. являются антиметаболитами ПАБК. Принцип действия сульфаниламидов заключается в блокировании биохимических процессов связывания ПАБК в результате чего нарушается рост и размножение микроорганизмов. Таким образом, сульфаниламиды действуют только на те виды микробов, которые самостоятельно синтезируют фолиевую кислоту и не действуют на микроорганизмы, утилизирующих ее в готовом виде. В организме человека фолиевая кислота не синтезируется, поэтому, воздействуя на бактерии, сульфаниламиды не влияют на организм человека.

## ГЛАВА 11. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Циклические соединения, в состав колец которых кроме атомов углерода включаются и другие атомы, называются **гетероциклическими**.

Природа гетероатомов может быть различной: O, S, N. Число гетероатомов варьирует от одного до нескольких (в пурине содержится четыре атома азота).

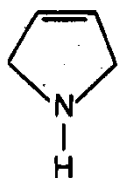
Размер гетероцикла также может быть различным: пяти-, шестичленным или конденсированным.

**Гетероциклические соединения могут быть насыщенными, ненасыщенными и ароматическими.**

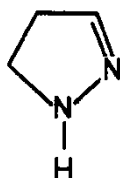
Насыщенными гетероциклами являются циклические простые эфиры, лактоны, лактамы.

Трехчленные циклы очень неустойчивы из-за углового напряжения, поэтому их реакции протекают с раскрытием цикла.

Ненасыщенные гетероциклы, например, продукты неполного гидрирования пиррола и пиразола, как правило, тоже неустойчивы.



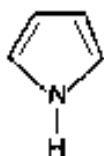
Пирролин



Пиразолин

Ароматические гетероциклы содержат сопряженную гетероциклическую структуру, отвечающую всем критериям ароматичности (гл.2.2). Они термодинамически устойчивы и вступают в реакции электрофильного замещения (гл.6.3). Ароматические гетероциклические соединения наиболее широко распространены в природе и лежат в основе многих физиологически активных веществ и лекарственных средств.

### 11.1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



пиррол



фуран

**Пиррол и фуран** относятся к  $\pi$ -избыточным гетероциклам, т.е. к соединениям с повышенной электронной плотностью внутри кольца, поэтому они легче вступают в реакции электрофильного замещения, чем бензол. У пиррола наиболее активен  $\beta$ -углеродный атом.

Ароматичность этих гетероциклов обусловлена наличием плоской шестиелектронной  $\pi$ -системой (по одному  $\pi$  электрону от четырех  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода и два  $p$ -электрона  $sp^2$ -гибридизованного гетероатома). Неподделенная пара электронов пиррольного азота, являясь частью ароматического секстета, не проявляет склонности к связыванию протона. Поэтому пиррол лишен основных свойств и является ацидофобным, т.е. соединением, не выдерживающим присутствие кислот. В присутствии минеральных кислот он превращается в темную смолу.

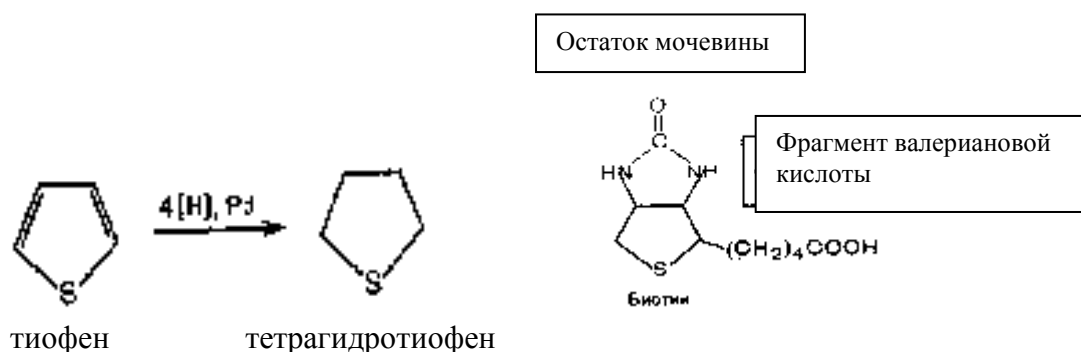
Ацидофобность пиррола надо учитывать при выборе реагента для реакций электрофильного замещения, поскольку большинство этих реагентов являются кислотами (гл. 6.3).

Ацидофобность у фурана ниже, чем у пиррола, а тиофен практически устойчив к кислотам.

Пиррол входит в состав гема, представляющего собой тетрапиррольное соединение.

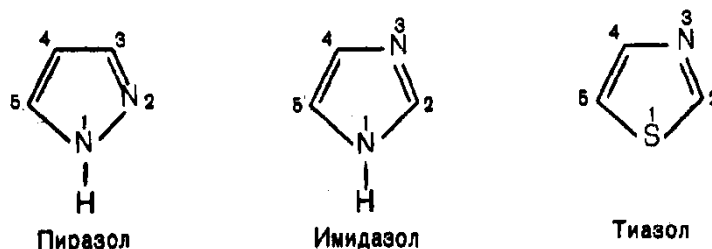
**Тиофен** наиболее близок к бензолу по химическим и физическим свойствам. В реакциях электрофильного замещения он менее активен, чем пиррол и фуран, гораздо более стоек к действию минеральных кислот. Поэтому сульфuriруется непосредственно серной кислотой. Восстановление тиофена в

присутствии палладиевого катализатора приводит к образованию тетрагидротиофена.



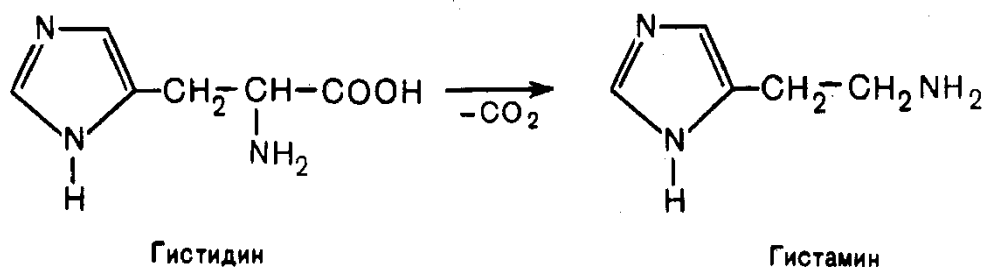
Тетрагидротиофен входит в состав витамина  $B_H$  (биотина)

## 11.2. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами



При наличии нескольких гетероатомов в пятичленном гетероцикле с сопряженными двойными связями электронная плотность в кольце распределяется неравномерно, что отражается на химических свойствах этих соединений. Такие циклы более стабильны, для них характерна меньшая активность в реакциях электрофильного замещения по сравнению с пятичленными циклами с одним гетероатомом, склонность к таутомерным превращениям и образованию межмолекулярных водородных связей.

**Имидазол** является структурным фрагментом незаменимой аминокислоты гистидина, которая при декарбоксилировании превращается в физиологически активный амин (биогенный амин) – гистамин

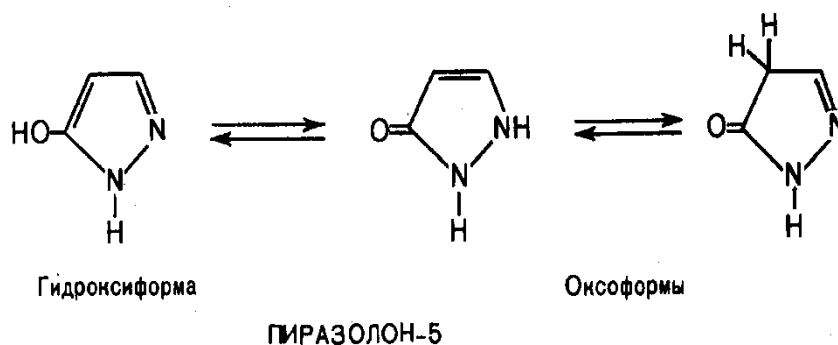


В гемоглобине за счет пиридинового азота (разд.2.2) имидазольного фрагмента гистидина глобин связывается с атомом железа гема.

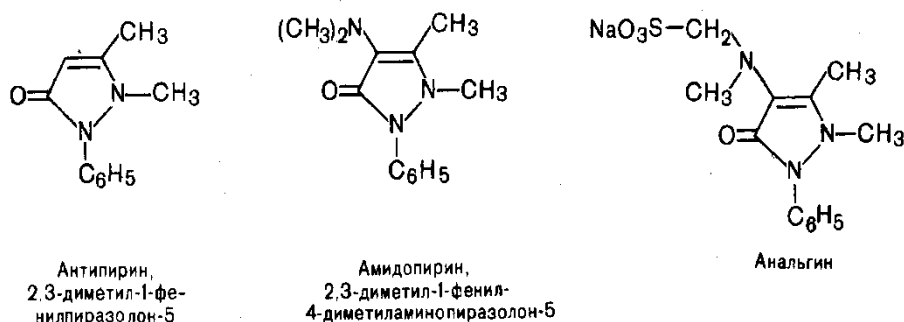
Особенности строения имидазольного цикла объясняют важную роль гистидина в некоторых ферментативных реакциях, например, его способность

осуществлять кислотный катализ (за счет пиррольной группы) и основной (за счет пиридинового азота). Это свойство имидазола играет важную роль в механизме действия гидролитических ферментов, содержащих в активном центре остаток гистидина, которые расщепляют пептидные связи в белках (химотрипсин).

**Пиразол** – изомер имидазола. Атомы азота в его цикле расположены рядом. Подобно имидазолу он амфотерен. Из производных пиразола для медицины имеет значение пиразолон-5, имеющий несколько таутомерных форм:

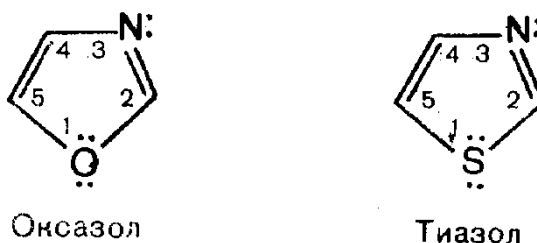


На основе кето-имидной формы создан ряд лекарственных препаратов пиразолонового ряда



Это жаропонижающие, успокаивающие, болеутоляющие препараты ненаркотического действия.

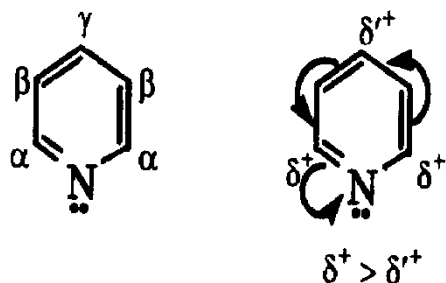
### Пятичленные гетероциклы с двумя различными гетероатомами



Это слабые основания, с трудом вступают в реакции электрофильного замещения. Тиазол является структурным фрагментом витамина В<sub>1</sub> (тиамина).

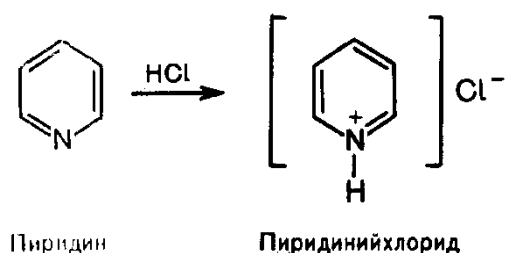
### 11.3. Шестичленные гетероциклы

Из шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом наибольшее значение имеет **пиридин** – ароматическое соединение, обладающее основными свойствами.

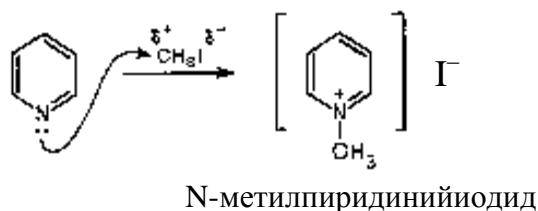


Поскольку гетероатом обладает большей электроотрицательностью, чем атом углерода в состоянии  $sp^2$ -гибридизации, то реакции электрофильного замещения (галогенирование, нитрование, сульфирование) протекают в м-положении, а нуклеофильного замещения (гидроксилирование) – в о- и п-положениях.

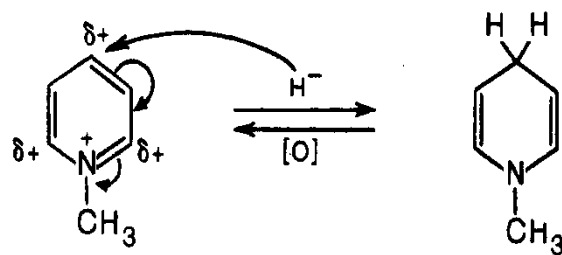
Основные свойства пиридинового атома азота, находящегося в  $sp^2$ -гибридном состоянии, ниже, чем у алифатических аминов, где азот занимает  $sp^3$ -гибридизованную орбиталь и поэтому менее прочно удерживает неподеленную пару электронов.



Атом азота в пиридине проявляет и нуклеофильные свойства (в реакциях с алкилгалогенидами):



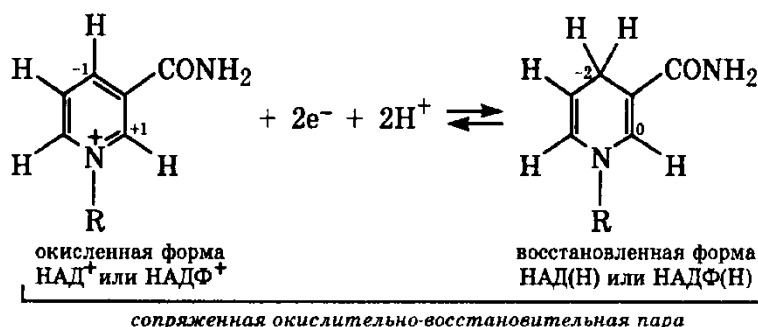
В таких солях за счет появления положительного заряда на атоме азота электронная плотность в ароматическом ядре снижается в  $10^{13}$  раз, т.е. оно становится электронодефицитным и более восприимчивым к нуклеофильной атаке. Действие сильного нуклеофила, например, гидрид-иона, приводит к восстановлению пиридиний-катиона. Однако полученный продукт, утрачивая ароматичность, становится нестабильным и за счет обратной реакции (окисления) вновь возвращается в ароматическое состояние.



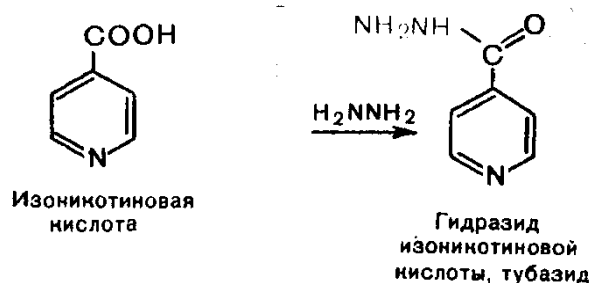
N-метилпиридиний-катион

4,4-дигидро-N-метилпиридин

Эти реакции являются молекулярной основой действия в организме кофермента НАД (гл.14), катализирующего окислительно-восстановительные процессы:



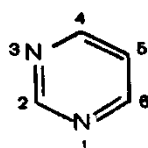
Из производных пиридина наибольшее значение имеют **β-пиридинкарбоновая кислота (никотиновая кислота, витамин В<sub>5</sub>, РР)** и ее изомер – **изоникотиновая кислота**.



**Тубазид** широко используется для лечения туберкулеза.

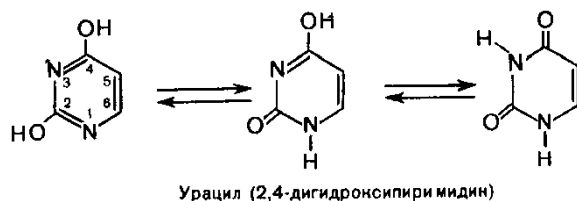
Из шестичленных гетероциклов с двумя гетероатомами наиболее важен **пиримидин**.

Включение в цикл второго атома азота еще более понижает электронную плотность ароматического ядра, следствием чего является снижение способности к реакциям электрофильного замещения и склонность к реакциям нуклеофильного замещения, снижение по сравнению с пиридином основных свойств



Пиримидин

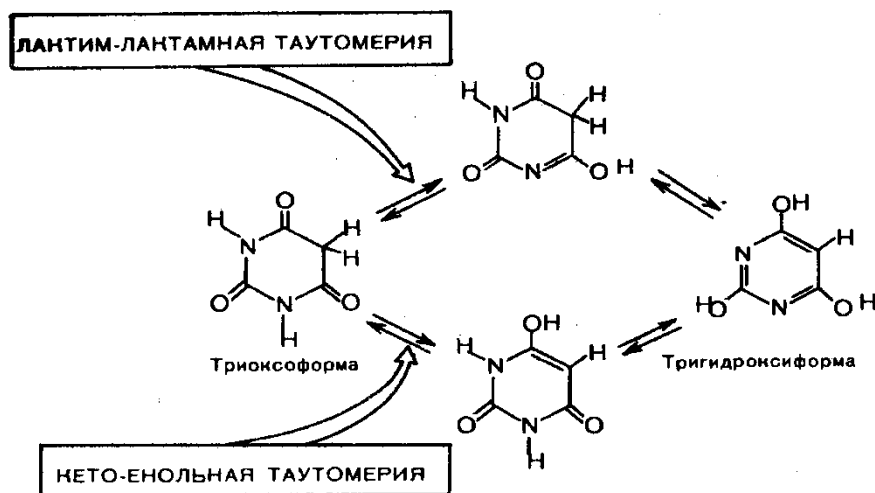
Наиболее важны гидроксипроизводные пириимидина. Для них характерна лактим-лактаминная таутомерия



Урацил входит в РНК, используется как лекарственное средство для регенерации тканей, в онкологии. Для лечения онкологических заболеваний используется и производное урацила – 5-фторурацил.

Присутствие гидроксильных групп придает производным пириимидина кислые свойства, которые наиболее выражены у барбитуровой кислоты.

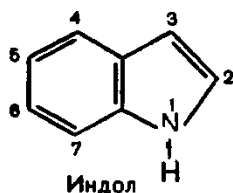
Для нее характерны два вида таутомерии: лактим-лактаминная и кето-енольная



5,5-дизамещенные производные барбитуровой кислоты (барбитураты) применяются как снотворные и противосудорожные средства.

#### 11.4. Конденсированные гетероциклические соединения

**Индол (бензопиррол)** – продукт конденсации бензольного и пиррольного циклов.



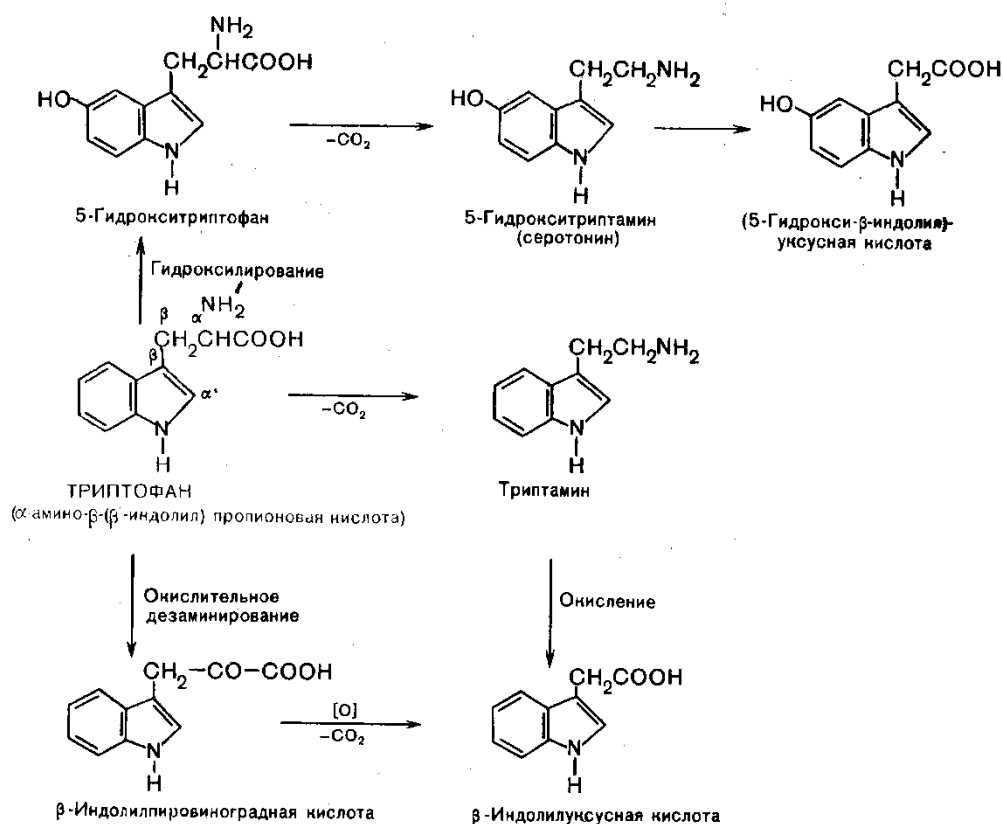
Индол ароматичен, его электронная система содержит 10 электронов ( $4n + 2$ , где  $n=2$ ). По свойствам близок к пирролу: практически не обладает основными свойствами, ацидофобен. Активно вступает в реакции



электрофильного замещения, наиболее реакционноспособен в  $\beta$ -положении пиррольного ядра индола.

Индол является структурным фрагментом аминокислоты триптофана. Триптофан в организме может гидроксилироваться, при этом образуется 5-окситриптофан, который затем подвергается декарбоксилированию и превращается в биологически очень активный 5-окситриптамиин (серотонин), играющий важную роль в процессах жизнедеятельности. Серотонин является одним из нейромедиаторов головного мозга, нарушение его обмена ведет к шизофрении.

$\beta$ -Индолилуксусная кислота в кишечнике под действием декарбоксилаз микрофлоры превращается в скатол ( $\beta$ -метилиндол), а затем, утрачивая метильную группу, превращается в индол. Это токсичные вещества.

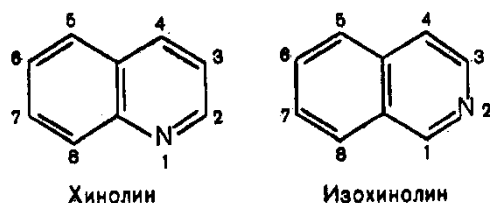


Пути метаболизма триптофана.

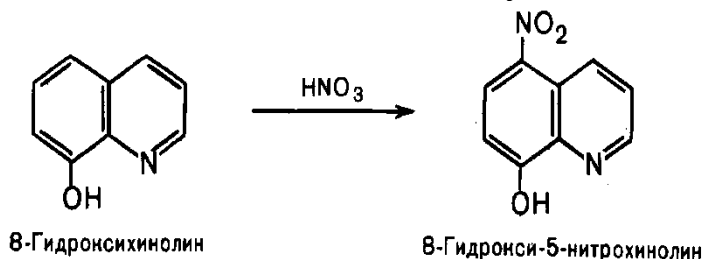
$\beta$ -Индолилуксусная кислота выводится из организма с мочой, а скатол и индол – с каловыми массами.

**Хинолин** содержит бензольное и пиридиновое ядра. По свойствам подобен пиридину, обладает основными свойствами, при действии алкилгалогенидов образует соли. Ядро хинолина входит в состав некоторых лекарственных средств и алкалоидов.

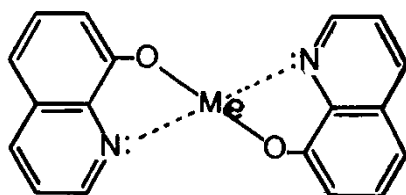
**Изохинолин** – изомер хинолина, мало чем отличается от него по свойствам. Входит в состав алкалоидов морфина и папаверина.



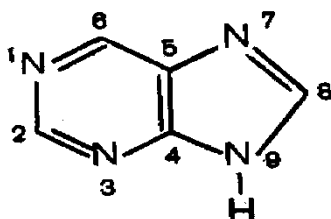
**8-оксихинолин** оказывает сильное действие на микроорганизмы, вызывающие кишечные инфекции, а продукт его нитрования – 8-гидрокси-5-нитрохинолин (**5-НОК**) обладает бактерицидным действием и применяется при заболеваниях почек и мочевыводящих путей.



В основе биологического действия соединений 8-гидрокси-хинолинового ряда лежит их способность к образованию прочных хелатных комплексов с ионами некоторых металлов, необходимых для жизнедеятельности микроорганизмов.



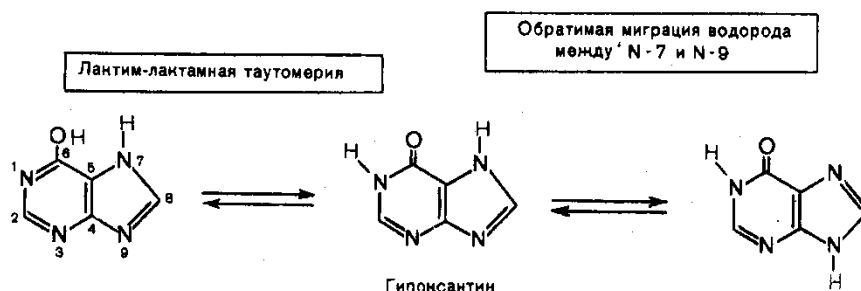
**Пурин** – ароматическое бициклическое соединение, содержащее ядро пиримидина и имидазола. В образовании ароматичности участвуют 10 электронов: 8  $\pi$ -электронов кратных связей и неподеленная пара электронов пиррольного азота имидазольного фрагмента.



**Пурин**

Пурин устойчив к действию окислителей, хорошо растворим в воде, обладает основными свойствами. Подобно имидазолу является прототропной таутомерной системой за счет миграции протона между атомами N-7 и N-9. Электронная плотность в пурине снижена за счет четырех гетероатомов азота, поэтому он легко вступает в реакции нуклеофильного замещения (гидроксилирование).

**Гидроксипурины.** Для них возможна прототропная таутомерия как лактим-лактаминная, так и связанная с миграцией протона в имидазольном кольце.



На базе лактаминной формы дигидроксипуринов (ксантинов) получен ряд лекарственных препаратов (метилированные ксантины):



**Аминопурины** – 6-аминопурин (аденин) и 2-амино-6-гидроксипурин (гуанин)- структурные компоненты нуклеотидов и нуклеиновых кислот (гл.14).

**Мочевая кислота** (2, 6, 8- триоксопурин) – конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. В мочевой кислоте енолизируются одна или две оксо-группы, поэтому образуются два вида солей: кислые (однозамещенные) и средние (двухзамещенные). Соли мочевой кислоты называются **ураты**. Кислые ураты (за исключением солей лития) в воде нерастворимы, средние – хорошо растворяются.



В норме за сутки с мочой выделяется 0,5-1,0 г мочевой кислоты. Повышенное образование кислых уратов может вызвать мочекаменную болезнь (образование камней в почках, мочевом пузыре) или подагру (приступообразное отложение кислых уратов внутри суставных сумок мелких суставов).

**11.5. Алкалоиды** (от лат. alkali – щелочи, iodes – подобный, т.е. подобные щелочам) – гетероциклические азотсодержащие соединения основного характера растительного происхождения, обладающие выраженным

физиологическим действием. Обычно это третичные амины и содержатся в растениях в виде солей органических кислот – яблочной, щавелевой, янтарной, лимонной и др. Алкалоиды горьки на вкус, практически не растворяются в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях (эфире, бензоле, хлороформе) в отличие от их солей, которые наоборот хорошо растворяются в воде, но плохо – в органических растворителях.

Для обнаружения алкалоидов используют реакции окрашивания с серной и азотной кислотами, которые обусловлены наличием в них гетероциклов. Не только обнаружить, но и выделить алкалоиды можно **осадочными реакциями**:

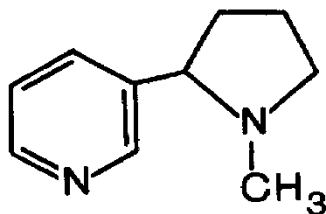
- **осаждение таннином** (реакция используется при отравлении алкалоидами. Принимают внутрь раствор таннина или крепкий чай, содержащий дубильные вещества),
- **пикриновой кислотой**,
- **фосфорно-вольфрамовой или фосфорно-молибденовой кислотой**.

В результате этих реакций образуются нерастворимые соли алкалоидов, которые не всасываются из пищеварительного тракта и выводятся из организма.

В настоящее время известно свыше 5000 алкалоидов, их химическая классификация базируется на содержании какого-либо гетероцикла. Наиболее важны из них производные пиридина, пурина, хинолина, изохинолина и тропана.

### Классификация алкалоидов

1. **Производные пиридина – никотин**. Токсичный алкалоид, содержит связанные простой связью ядра пиридина и пирролидина



**Никотин**

Никотин содержится в листьях табака, воздействует на вегетативную нервную систему, сужает кровеносные сосуды, вызывает головокружение, головную боль, рвоту, потерю сознания.

2. **Производные пурина – метилированные ксантины** (формулы см. выше).

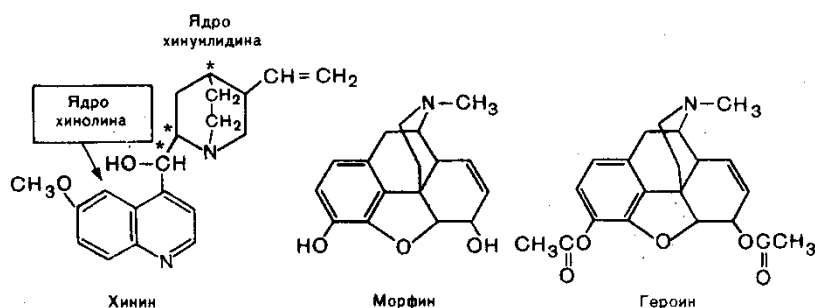
**Теобромин** получают синтетически, оказывает стимулирующее влияние на сердечную деятельность, усиливает мочеотделение, поэтому применяют при спазмах сосудов головного мозга и отеках сердечной этиологии.

**Теofilлин** содержится в чайных листьях и в кофе. Отличается более выраженным мочегонным действием, стимулирует сократительную деятельность миокарда, возбуждает ЦНС, расслабляет мускулатуру бронхов.

**Кофеин** содержится в листьях чая (около 2%), семенах кофе (1-2%), орехах кола. По физиологическому действию близок к теобромину и теофиллину, но обладает более выраженным возбуждающим влиянием на центральную нервную систему.

### 3. Производные хинолина и изохинолина

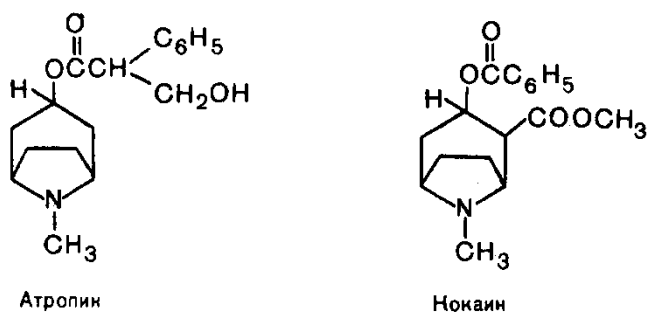
**Хинин** содержится в коре хинного дерева, содержит две гетероциклические системы: хинолин и хинуклидин. До сих пор хинин является одним из лучших противомалярийных средств, однако дает осложнение – снижение слуха, а в больших дозах – вызывает отравление.



**Морфин** – основной алкалоид опия, содержит ядра хинолина и изохинолина, обладает сильным обезболивающим действием, но к нему быстро развивается привыкание, т.е. вызывает наркоманию.

### 4. Производные тропана

**Тропан** – конденсированное бициклическое соединение, содержащее пирролидиновое и пиперидиновое кольца. Производными тропана являются атропин и кокаин.



**Атропин** содержится в растениях семейства пасленовых (белладонне, дурмане, белене). Несмотря на высокую токсичность, широко применяется в глазной практике (расширяет зрачок), а также как спазмолитическое и болеутоляющее средство при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки,

желчнокаменной болезни и других заболеваниях, сопровождающихся спазмами гладкой мускулатуры.

**Кокаин** – основной алкалоид, содержащийся в листьях южно-американского кустарника *Erythroxylon coca*, известен как первое природное соединение, обладающее местноанестезирующим действием, т.е. способностью понижать или полностью подавлять возбудимость чувствительных нервных окончаний и тормозить проведение возбуждения по нервным волокнам. Кокаин также оказывает выраженное влияние на центральную нервную систему. При всасывании он сначала вызывает эйфорию (возбуждение), а затем угнетение центральной нервной системы. Из-за высокой токсичности и развития наркозависимости кокаин имеет ограниченное применение – только как поверхностный местный анестетик (для анестезии конъюнктивы и роговицы глаза, слизистых оболочек полости рта, носа, гортани, пульпы зуба).

## ЧАСТЬ III. БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Высокомолекулярные соединения живой природы называют биологическими полимерами (биополимерами). Молекулярная масса их макромолекул достигает нескольких десятков тысяч и даже миллионов. Биополимеры – это белки, углеводы, нуклеиновые кислоты и сложные липиды, образующиеся в клетках в процессе биосинтеза и являющиеся важнейшими составными частями всех живых организмов.

Биологические функции и превращения биополимеров в организме рассматриваются в биологической химии, а основная задача биоорганической химии – изучение строения и химических свойств этих соединений.

### Глава 12. УГЛЕВОДЫ

**Углеводы – гетерофункциональные соединения**, широко распространенные как в животном, так и растительном мире, выполняют важную роль во многих процессах жизнедеятельности. Они являются **основным источником энергии** в метаболических процессах и **запасом энергии** (у растений – крахмал, в животных организмах – гликоген). На долю углеводов приходится 80% от сухой массы растений и 2% от сухой массы животных (они включаются в **структурные** клеточные компоненты: целлюлоза у растений, гликозаминогликаны – у животных). Составные элементы жизненно важных веществ (нуклеиновые кислоты, коферменты, витамины) содержат углеводы.

Свое название углеводы получили благодаря тому, что их состав часто выражается формулой  $C_n(H_2O)_n$ , т.е. формально они состоят из трех элементов С, О, Н, причем соотношение кислорода и водорода как и у воды. Однако не у всех углеводов состав соответствует этой формуле.

В растениях углеводы образуются из оксида углерода (IV) и воды в процессе фотосинтеза, осуществляемого с участием хлорофилла и солнечной энергии. Животные организмы не могут синтезировать углеводы, поэтому получают их с пищей растительного происхождения. Углеводы являются своеобразным химическим «депо» энергии, которая в животном организме частично превращается в тепло, а в основном – новую химическую форму, запасаемую в АТФ и затем расходуемую в процессах жизнедеятельности.

Углеводы делятся на моносахариды, олигосахариды (содержат от двух до десяти моносахаридных остатков) и полисахариды (содержат сотни и тысячи моносахаридных остатков). Олиго- и полисахариды можно рассматривать как продукты поликонденсации моносахаридов.

## 12.1 Моносахариды

Моносахариды – твердые вещества, легко растворимые в воде, их растворы имеют нейтральную среду. Большинство моносахаридов обладает сладким вкусом.

Систематическая номенклатура в химии углеводов практически не употребляется; обычно пользуются тривиальными названиями. На принадлежность к моносахаридам указывает суффикс – оза: глюкоза, фруктоза, галактоза, рибоза.

### 12.1.1. Строение и классификация моносахаридов.

Моносахариды – гетерофункциональные соединения. Классифицируют их с учетом двух признаков:

- **природы карбонильной группы,**
- **длины углеродной цепи.**

Моносахариды, содержащие **альдегидную группу**, называют **альдозами** (глюкоза, рибоза, манноза), а **кетонную группу** – **кетозами** (фруктоза, рибулоза, ксилулоза).

В зависимости от длины углеродной цепи моносахариды подразделяют на триозы, тетрозы, пентозы, гексозы и гептозы. Наиболее распространены в природе пентозы и гексозы.

**12.1.2. Stereoisomerism.** Поскольку моносахариды являются многоатомными альдегидо- или кетонспиртами, содержат несколько асимметрических атомов углерода, то для них характерно большое число стереоизомеров, например, у альдогексозы четыре хиральных центра и ей соответствуют 16 стереоизомеров ( $2^n$ , где  $n=4$ ). У кетоз по сравнению с соответствующими альдозами на один центр хиральности меньше, поэтому число стереоизомеров ( $2^3$ ) уменьшается до 8 (4 пары стереоизомеров).

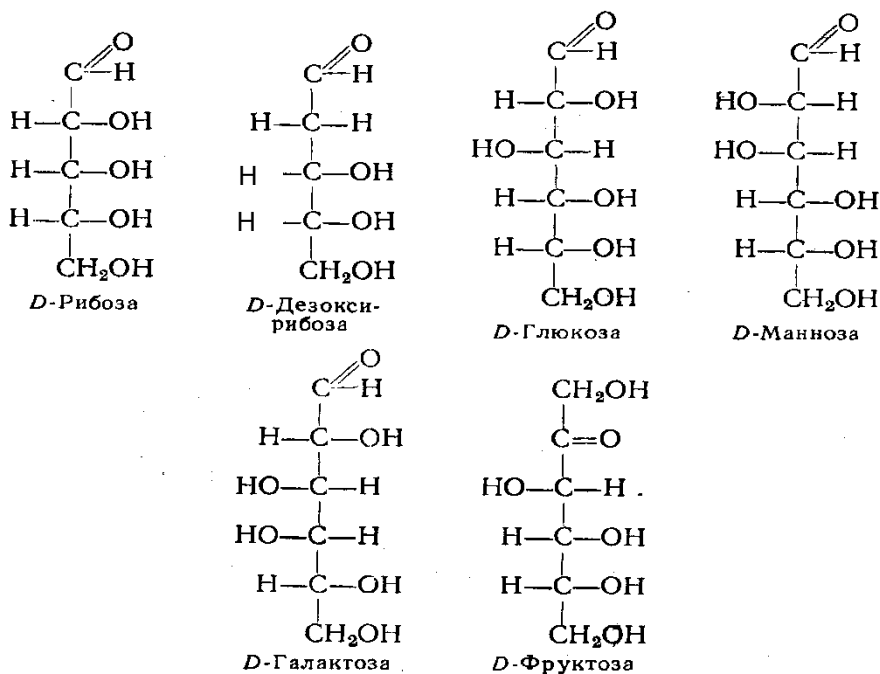
**Открытые (незамкнутые) формы моносахаридов изображают проекционными формулами Фишера.** Углеродная цепь записывается вертикально: у альдоз вверху молекулы помещают альдегидную группу (у кетоз – соседнюю с карбонильной первичную спиртовую группу). С этих групп и начинают нумерацию углеродной цепи. Для обозначения изомеров моносахаридов применяют относительную номенклатуру. Относительная конфигурация определяется по конфигурационному стандарту – глицериновому альдегиду. С конфигурацией его хирального центра сравнивают конфигурацию последнего асимметрического атома углерода моносахарида (у пентоз – C-4, у гексоз – C-5). Подавляющее большинство природных моносахаридов принадлежит к D-ряду.

В большинстве случаев биологическую активность проявляет только один энантиомер (у моносахаридов – D-ряда). Это объясняется тем, что для многих биохимических реакций геометрическое соответствие активных



центров взаимодействующих оптически активных молекул чрезвычайно важно, подобно тому, как на правую руку можно надеть только правую перчатку.

### Важнейшие моносахариды:



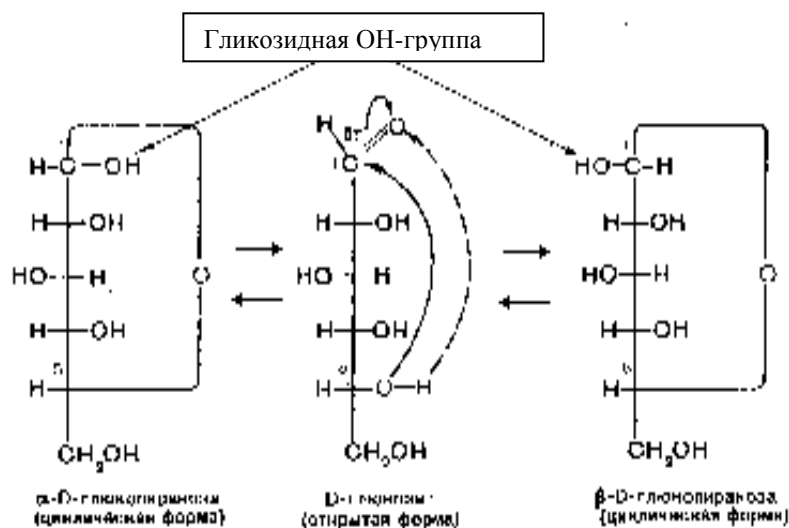
Моносахариды оптически активны. Знак вращения плоскости поляризованного луча моносахаридов нельзя полностью связать с их принадлежностью к D- или L- ряду, он определяется экспериментально. Среди альдопентоз и альдогексоз D-стереохимического ряда есть как право-, так и левовращающие соединения (фруктоза).

### Циклические формы.

Впервые предположение о циклическом строении глюкозы было высказано нашим соотечественником А.А. Колли (1870), а затем подтверждено немецким ученым Б. Толленсом (1883).

Циклические формы моносахаридов по химической природе являются **циклическими полуацетальми**. Если обычные полуацетали образуются при взаимодействии двух молекул – спирта и альдегида, то циклические полуацетали – за счет взаимодействия аналогичных функциональных групп, находящихся в одной молекуле многоатомного альдегидспирта. В обратимую реакцию нуклеофильного присоединения по карбонильной группе легко вступает гидроксил у C-4 или C-5. Образовавшуюся **полуацетальную гидроксильную группу называют гликозидной**.

По своим химическим свойствам она значительно отличается от спиртовых гидроксильных групп моносахарида.



В результате внутримолекулярного взаимодействия из ациклических соединений образуются термодинамически более устойчивые **пятичленные (фуранозные) или шестичленные (пиранозные) циклы**. В названиях циклических форм наряду с названием моносахарида указывается размер цикла в виде «окончания» – **фураноза или пираноза**. Такой вид таутомерии называют **цикло-оксо или кольчато-цепной таутомерией**.

В циклической форме образуется дополнительный центр хиральности – атом углерода, ранее входивший в состав карбонильной группы. Этот атом называют **аномерным**, два соответствующих стереоизомера –  **$\alpha$ - и  $\beta$ -аномерами**. Символом  $\alpha$  обозначают таутомер D-ряда, у которого полуацетальный гидроксил расположен справа, а  $\beta$  – слева.

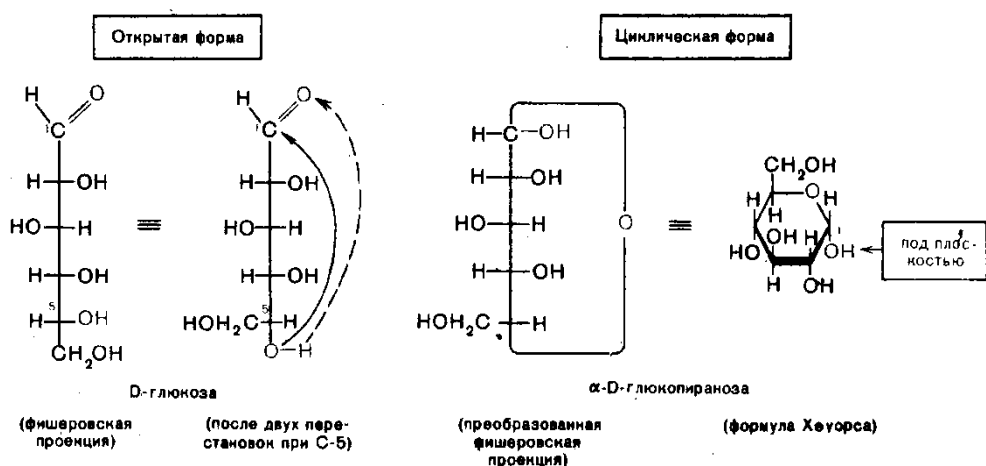
**Аномеры являются диастереомерами** (у них зеркальны конфигурации только нового асимметрического центра, а конфигурации остальных хиральных центров одинаковы).

**Сtereoизомеры с несколькими центрами хиральности, различающиеся конфигурацией только одного из них, называют эпимерами**. Кроме  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров эпимерами являются глюкоза и манноза, глюкоза и галактоза,  $\alpha$ -D-глюкозамин и  $\alpha$ -D-галактозамин,  $\beta$ -D-глюкозамин и  $\beta$ -D-галактозамин и др.

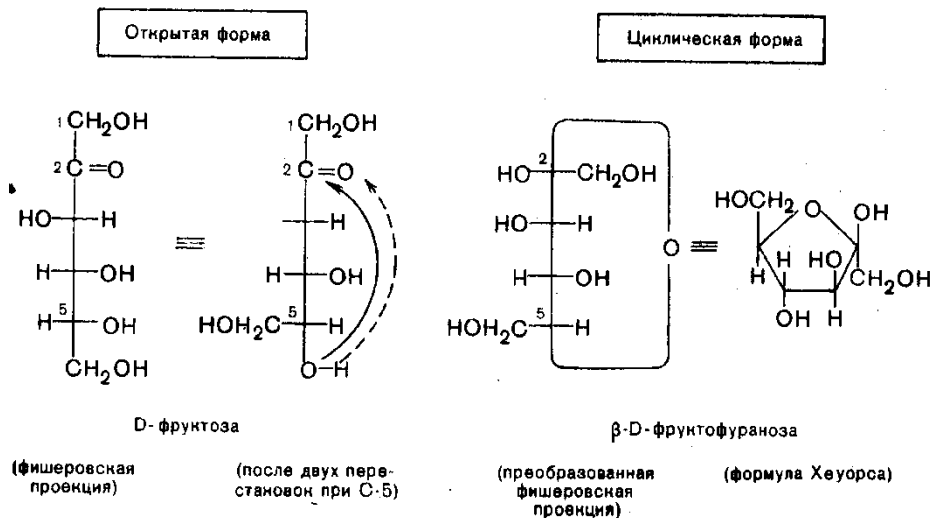
Более четкие представления о конфигурации аномерного атома углерода дают **перспективные формулы Хеуорса**, в которых циклы изображаются в виде плоских многоугольников, лежащих перпендикулярно плоскости рисунка. В пиранозном цикле атом кислорода располагается в правом верхнем углу, а в фуранозном – вверху над плоскостью цикла. Символы атомов углерода в циклах не пишутся, нумерацию их ведут по часовой стрелке, сохраняя нумерацию открытой формы моносахарида. Заместители в циклической форме

помещают выше или ниже плоскости цикла в зависимости от их расположения в молекуле.

При написании формул Хеуорса руководствуются следующими правилами: в проекционной формуле Фишера производят две перестановки заместителей у асимметрического атома углерода, гидроксильная группа которого примет участие в образовании оксидного цикла (что не меняет конфигурации этого атома). Перестановки производят таким образом, чтобы данная гидроксильная группа оказалась внизу, т.е. на одной проекционной линии с атомами углерода, затем замыкают оксидный цикл. От преобразованной фишеровской формулы переходят к формуле Хеуорса. Заместители, расположенные в фишеровской формуле справа от углеродной цепи, располагают под плоскостью, а слева - над плоскостью. У альдогесоз и альдопентоз D-ряда  $\text{CH}_2\text{OH}$  группа всегда расположена над плоскостью цикла, что служит формальным признаком принадлежности моносахарида к D-ряду. Гликозидная гидроксильная группа у  $\alpha$ -аномеров альдоз D-ряда располагается под плоскостью, у  $\beta$ -аномеров - над плоскостью. С целью упрощения в формулах Хеуорса часто не изображают символы атомов водорода и их связи с атомами углеродного цикла.

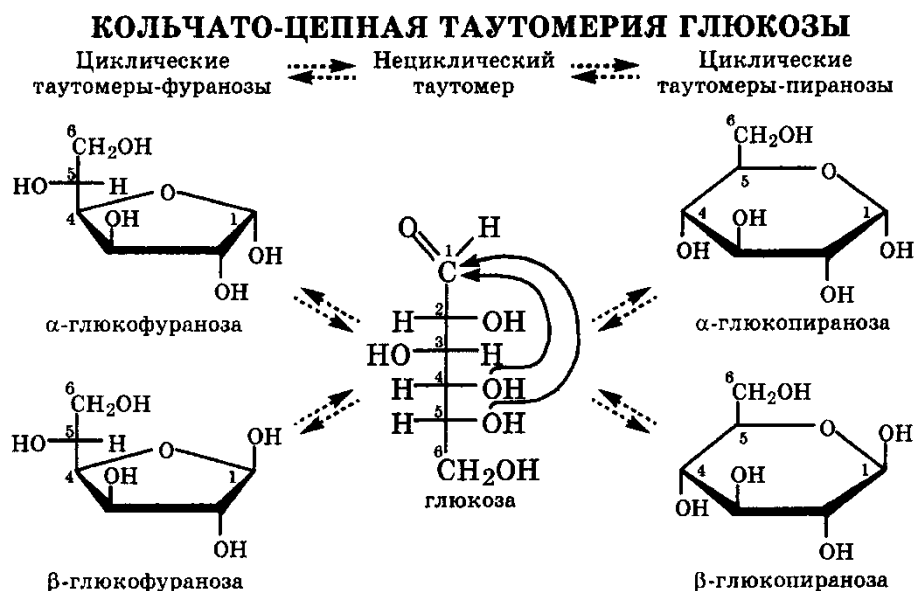


По аналогичным правилам осуществляется переход и в случае кетоз



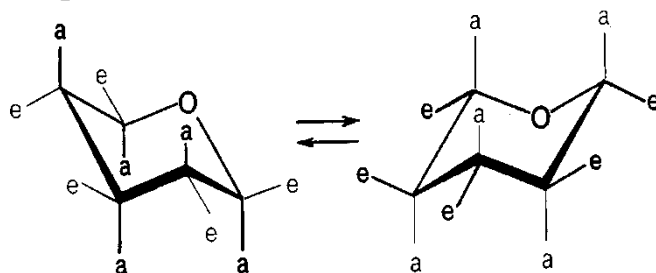
## Таутомерия

В твердом состоянии моносахариды находятся в циклической форме. В кристаллическом состоянии моносахариды можно получить только в виде одного таутомера, что зависит от природы растворителя, использованного для кристаллизации, например, из спирта или воды получают  $\alpha$ -аномер глюкозы, из пиридина –  $\beta$ -аномер. При растворении глюкозы в воде образуется равновесная смесь из пяти таутомеров:



Преобладают пиранозные формы, а на оксоформу приходится всего около 0,02%. Однако важно не абсолютное содержание того или иного таутомера, а возможность их взаимоперехода по мере расходования одного или другого.

Пиранозные формы моносахаридов существуют в наименее напряженной конформации кресла и лишь в отдельных случаях в конформации ванны. Наличие атома кислорода меняет симметрию шестичленного цикла, что приводит к возрастанию числа конформаций пиранозного цикла по сравнению с циклогексановым. Для пиранозного цикла возможны две конформации кресла, которые энергетически не равноценны. При взаимопревращении этих конформаций экваториальные связи становятся аксиальными и наоборот.



Как было установлено методом рентгеноструктурного анализа, из двух кресловидных конформаций пиранозного цикла преобладает та, в которой все объемные заместители (гидроксильные и первично-спиртовые группы)

занимают энергетически более выгодные экваториальные положения. При этом у  $\alpha$ -аномера (составляет  $\approx 38\%$ ) полуацетальный гидроксил расположен на аксиальной, а у  $\beta$ -аномера (составляет  $\approx 62\%$ ) – экваториальной связи.

Уникальность  $\beta$ -аномера глюкозы в том, что все объемные заместители находятся в экваториальном положении, это объясняет его высокую термодинамическую устойчивость.

У D-галактозы НО-группа при C-4 находится в аксиальном положении, соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров примерно такое же, как у глюкозы.

У D-маннозы НО-группа при C-2 занимает аксиальное положение и в смеси таутомеров преобладает  $\alpha$ -аномер, т.к. у  $\beta$ -аномера сближены орбитали с электронными парами трех атомов кислорода (циклического и гидроксильных групп при C-1 и C-2). Возникающее отталкивание электронов делает  $\beta$ -аномер невыгодным. У  $\alpha$ -аномера гидроксильные группы при C-1 и C-2 более удалены друг от друга, поэтому он стабильнее.

Поскольку  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеры являются диастереомерами, то их физические свойства, в частности оптическая активность, будут различны. У  $\alpha$ -аномера удельное вращение  $+112^\circ$ , у  $\beta$ -аномера  $+19^\circ$ .  $\alpha$ -D-глюкопираноза труднее растворяется в воде, чем  $\beta$ -аномер, поэтому у свежеприготовленного раствора моносахарида наблюдается постепенное изменение удельного вращения пока не установится состояние динамического равновесия между аномерами; при этом удельное вращение установится постоянным  $+52.5^\circ$ . Это явление изменения во времени угла вращения плоскости поляризованного луча называется **мутаротацией**.

### 12.1.3. Химические свойства моносахаридов.

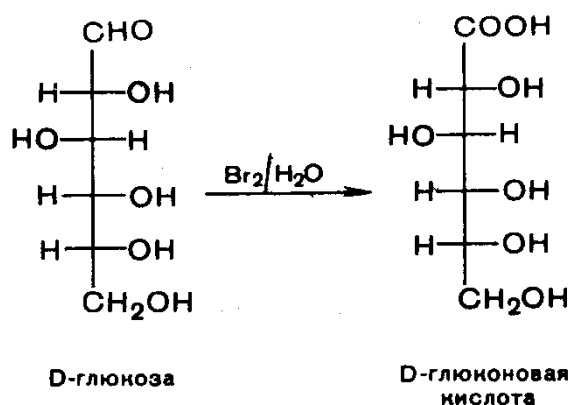
Исходя из того, что моносахариды находятся в двух формах: открытой и циклической, в их молекулах можно выделить три реакционных центра:

- **карбонильная группа** (открытая форма),
- **гликозидный гидроксил** (циклическая форма),
- **спиртовые гидроксилы**.

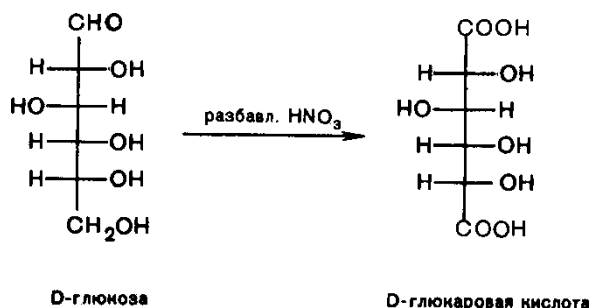
#### Реакции по карбонильной группе

Соединения, содержащие карбонильную группу, являются важнейшими субстратами биологического окисления и восстановления.

**Реакции окисления.** При окислении карбонильной группы (ее можно окислить даже таким слабым окислителем, как бромная вода) образуются **гликоновые кислоты** (альдоновые кислоты).

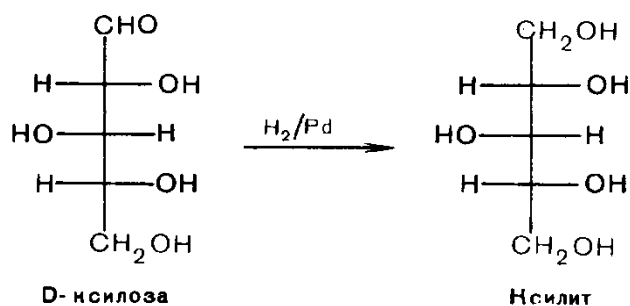


С помощью более сильного окислителя (разбавленная азотная кислота) получают **гликаровые кислоты**, когда окислению подвергаются одновременно карбонильная и спиртовая группы. Гликаровые кислоты называют также сахарными.



Способность карбонильной группы к окислению используется в биохимических исследованиях для обнаружения глюкозы в биологических жидкостях. Альдозы в щелочной среде способны восстанавливать катионы металлов (серебра – реакция “серебряного зеркала” или Толленса, меди – реакции Фелинга и Троммера, висмута – реакция Нияндера и др.) Поскольку моносахариды в щелочной среде неустойчивы, то при их окислении образуется смесь продуктов.

**Восстановление.** При восстановлении альдегидной или оксогруппы моносахаридов образуются многоатомные спирты (полиолы), называемые **альдитами**. Восстанавливают моносахариды водородом в присутствии металлических катализаторов (палладий, никель).

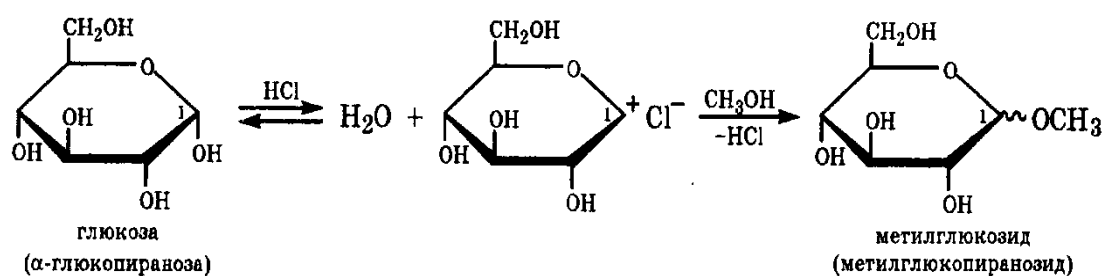


Шестиатомные спирты – **глюцит (сорбит)**, **дульцит** и **маннит** – получают при восстановлении соответственно глюкозы, галактозы и маннозы.

Это кристаллические вещества, легко растворимые в воде, обладают сладким вкусом, медленно всасываются в кровь из кишечника, поэтому в медицине ксилит и сорбит используют как заменители сахара при сахарном диабете.

Многоатомные спирты образуют сложные эфиры, имеющие практическое значение для медицины: D-глюцит-гексанитрат (нитросорбит) и D-маннит-гексанитрат применяют как сосудорасширяющие средства.

**Электрофильно-нуклеофильные свойства** лежат в основе кольчато-цепной таутомерии моносахаридов. Образующиеся при этом циклические полуацетали содержат у аномерного атома углерода гликозидную гидроксильную группу, проявляющую (по сравнению с остальными) повышенную реакционную способность в реакциях с алкилирующими и ацилирующими реагентами. Гликозидная связь C-O легко расщепляется, и ее **аномерный атом углерода** становится **активным электрофилом**. При взаимодействии моносахаридов с гидроксил- или аминосодержащими соединениями в присутствии безводного HCl происходит **активация электрофильного** центра на аномерном атоме углерода и образуются циклические ацетали, называемые гликозидами (смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -гликозидов). Если речь идет о смеси гликозидов, то с целью упрощения в формулах Хеуорса гликозидную связь обозначают волнистой линией.



**Гликозиды**, в отличие от простых эфиров, легко гидролизуются в кислой водной среде. Поскольку у гликозидов нет полуацетального гидроксила, они не способны к кольчато-цепной таутомерии, следовательно, восстанавливающими свойствами не обладают.

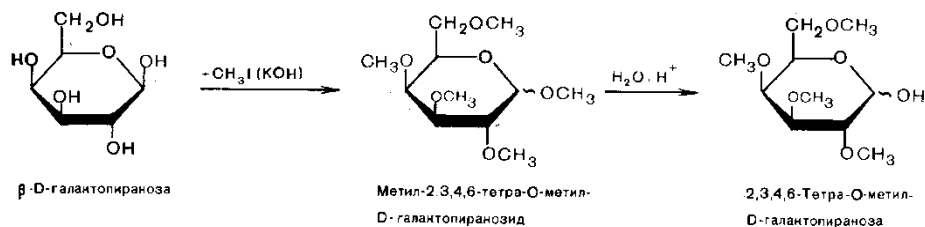
Как все ацетали, гликозиды устойчивы к гидролизу в щелочной среде. Более напряженные пятичленные гетероциклы фуранозидов расщепляются гидролитически быстрее шестичленных пиранозидов.

Молекулу гликозида формально можно представить состоящей из двух частей: **углеводной**, называемой **гликоном** и **неуглеводной** – **агликона**. Однако в роли гидроксилсодержащих агликонов могут быть и моносахариды. Гликозиды, образованные с HO-содержащими агликонами, называют **O-гликозидами**, а с HN-содержащими соединениями – **N-гликозидами** (например, нуклеозиды).

Известны примеры **S-гликозидов** (тиогликозидов), например, содержащийся в горчице синигрин, при гидролизе которого образуется горчичное масло (действующее вещество горчичников).

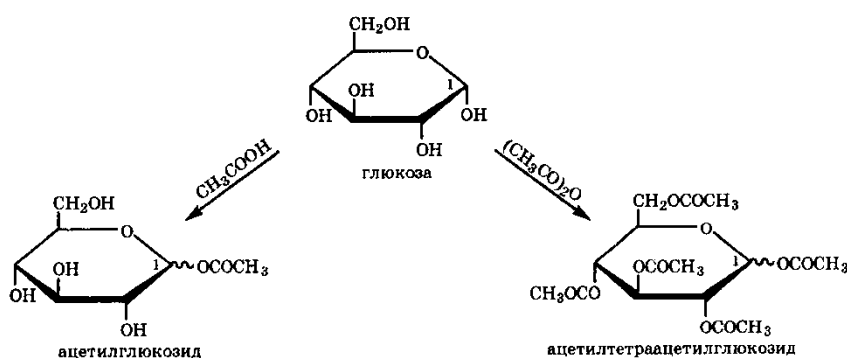
## Простые эфиры

В гликозиде моносахарида остальные гидроксильные группы выступают как нуклеофильные центры и их атомы водорода замещаются при действии сильных ацилирующих реагентов с образованием полных простых эфиров. Одновременно в реакцию вступает и гликозидная гидроксильная группа, однако гликозидная связь в кислой среде легко подвергается гидролитическому расщеплению, а простые эфиры не гидролизуются:

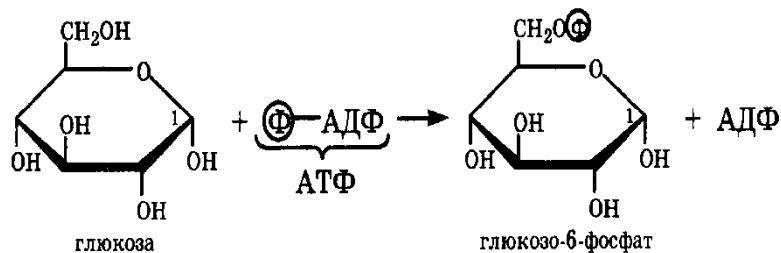


## Сложные эфиры

Моносахариды легко ацилируются ангидридами органических кислот, образуя сложные эфиры с участием всех гидроксильных групп, в то время как органическими кислотами ацилируется только гликозидный гидроксил.

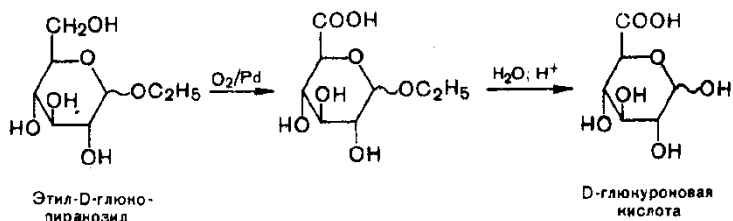


Большое значение имеет образование эфиров неорганических кислот, в частности, эфиров фосфорной кислоты – фосфатов. Они содержатся во всех растительных и животных организмах и представляют собой метаболически активные формы моносахаридов. К ним прежде всего относятся фосфаты глюкозы и фруктозы. В живом организме под действием АТФ с участием фермента глюкокиназы происходит избирательное фосфорилирование глюкозы только по первичной гидроксильной группе у С-6 с образованием глюкозо-6-фосфата. Происходит нуклеофильное замещение у атома фосфора с образованием хорошо уходящей группы – АДФ:

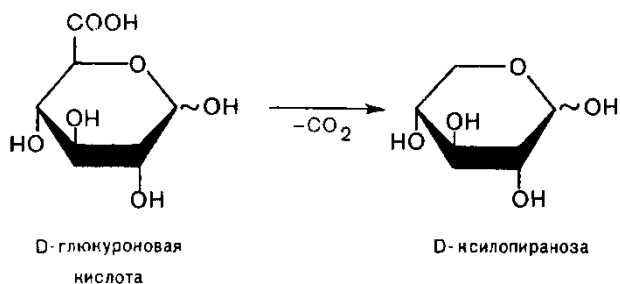




**Окисление первичной спиртовой группы.** При окислении первичноспиртовой группы моносахарида с защищенной альдегидной группой, например, в виде гликозида получаются **гликуроновые (уроновые) кислоты**:



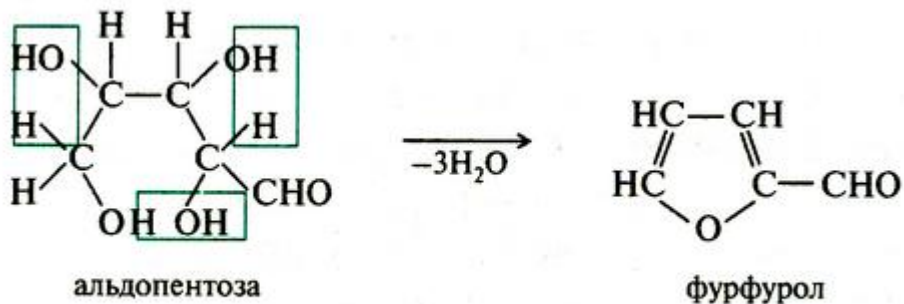
Уроновые кислоты при нагревании их солей с металлами (никель, магний) подвергаются декарбоксилированию, при этом из гексуриновых кислот образуются пентозы. В организме в результате декарбоксилирования глюкуроновая кислота превращается в ксилозу



Уроновые кислоты играют важную биологическую роль: обезвреживают токсические продукты, образующиеся при распаде гема (билирубин), аминокислот (скатол, индол); являются структурными фрагментами гликозаминогликанов, которые входят в состав соединительной, хрящевой, костной тканей, дермы, фасций, связок.

## Дегидратация моносахаридов

При нагревании с минеральными кислотами, например с серной кислотой, происходит дегидратация моносахаридов (отщепляется три молекулы воды), при этом из альдопентоз образуется фурфурол, а из альдогексоз – 5-гидроксиметилфурфурол:



### 12.1.4. Производные моносахаридов

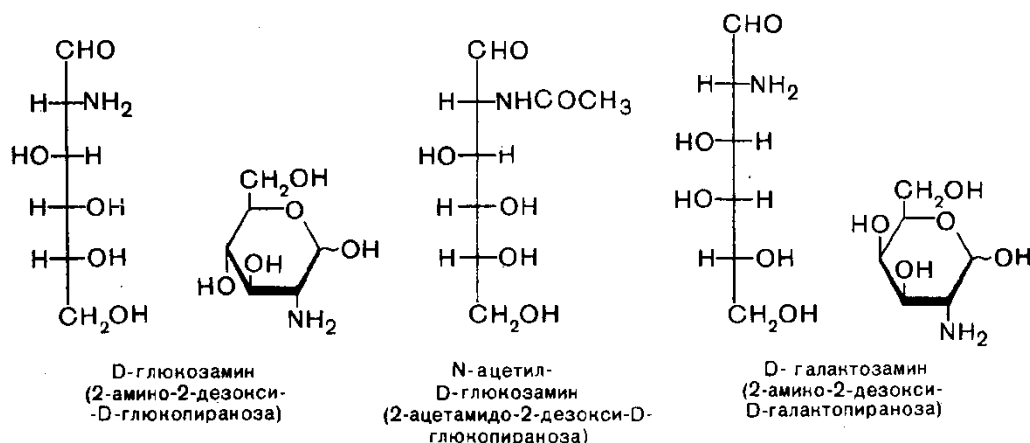
В молекулах производных моносахаридов, встречающихся в природе, вместо одной или нескольких гидроксильных групп содержатся другие заместители: H, NH<sub>2</sub>, SH и др.

Дезоксисахара – моносахариды, в которых одна или несколько HO-групп заменены на H. При гидролизе дезоксирибонуклеиновых кислот получают 2-дезоксирибозу, являющуюся производным рибозы, у которой при атоме C-2 нет гидроксильной группы.

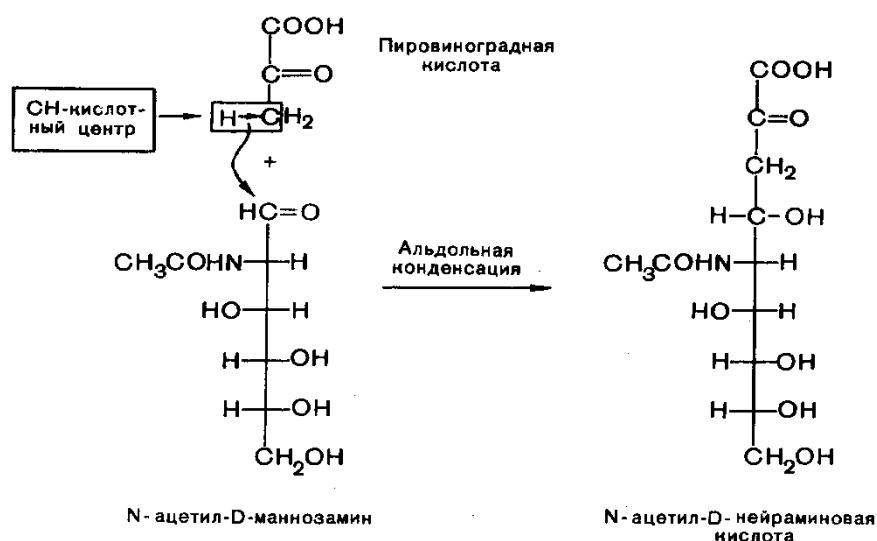


В кристаллическом состоянии 2-дезоксирибоза существует в виде таутомеров α- и β-фураноз. В водных растворах 2-дезоксирибозы устанавливается динамическое равновесие между α- и β-аномерами и нециклическим таутомером.

**Аминосакхара** (гликозамины) – моносахариды, содержащие вместо одной или нескольких HO-групп аминогруппу. В зависимости от положения аминогруппы различают 2-амино-, 4-амино-, 2,6-диаминосакхара. В природе наиболее распространены 2-аминоглюкоза, 2-аминогалактоза и 2-аминоманноза. В животных организмах и растениях они встречаются в виде N-ацетилпроизводных, являющихся структурными компонентами гетерополисахаридов – гиалуроновой кислоты, гепарина, хондроитинсульфатов и др.



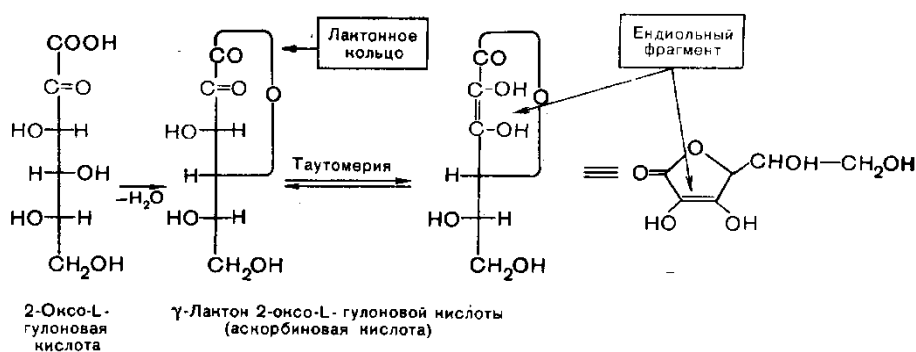
2-Аминманноза является фрагментом **N-ацетилнейраминовой** кислоты, которая получается ферментативным путем в результате альдольной конденсации пировиноградной кислоты и N-ацетил-D-маннозамина:



Нейраминовые кислоты занимают концевое положение в углеводной цепи молекулы гликопротеинов и во многом определяют их свойства, маскируют антигенные детерминанты биополимера и придают ему отрицательный заряд, обеспечивают возможность их циркуляции в кровотоке и предотвращают захват клетками печени. Гликопротеины имеются почти во всех белковых фракциях крови.

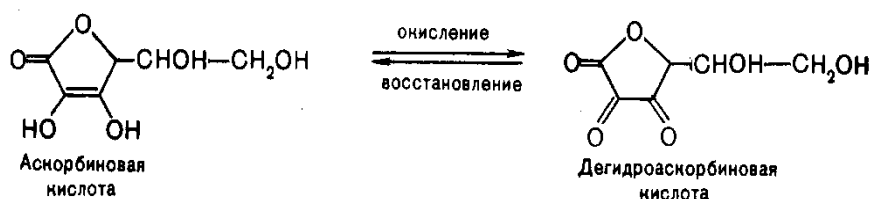
N- и O-ацилированные производные нейраминовой кислоты называются **сиаловыми кислотами**. Ацилирование происходит, как правило, ацетильным  $\text{CH}_3\text{CO}-$  или гидроксиацетильным  $\text{HOCH}_2\text{CO}-$  радикалами (остатками соответственно уксусной или гликолевой кислот). При ряде заболеваний уровень сиаловых кислот в крови повышается (пневмония, туберкулез, ревматизм, инфаркт и др.), что используется для диагностики. Изменение содержания сиаловых кислот на клеточной поверхности сопровождается такими процессами, как дифференцировка клеток и злокачественное перерождение. Наличием избыточного количества сиаловых кислот на поверхности объясняют многие свойства опухолевых клеток.

**Аскорбиновая кислота (витамин С)** по структуре близка к моносахаридам. Это  $\gamma$ -лактон-2-оксо-L-гулоновой кислоты



Аскорбиновая кислота относится к водорастворимым витаминам, содержится в фруктах, особенно цитрусовых, ягодах (шиповник, черная смородина), овощах. При недостатке ее в организме развиваются различные заболевания, а в тяжелых случаях – цинга.

Аскорбиновая кислота обладает довольно сильными кислотными свойствами (рКа 4,2), обусловленными диссоциацией одной из НО-групп ендиольного фрагмента. У нее также сильно выражены и восстановительные свойства, окисляясь, аскорбиновая кислота превращается в дегидроаскорбиновую кислоту:



В организме сопряженная пара аскорбиновая–дегидро-аскорбиновая кислота выполняет **антиоксидантную** роль, т.е. активно связывает свободнорадикальные окислительно-восстановительные процессы, интенсификация которых приводит к различным патологическим состояниям. Этим объясняется необходимость и высокая эффективность применения витамина С при многих заболеваниях.

## 12.2. Олигосахариды

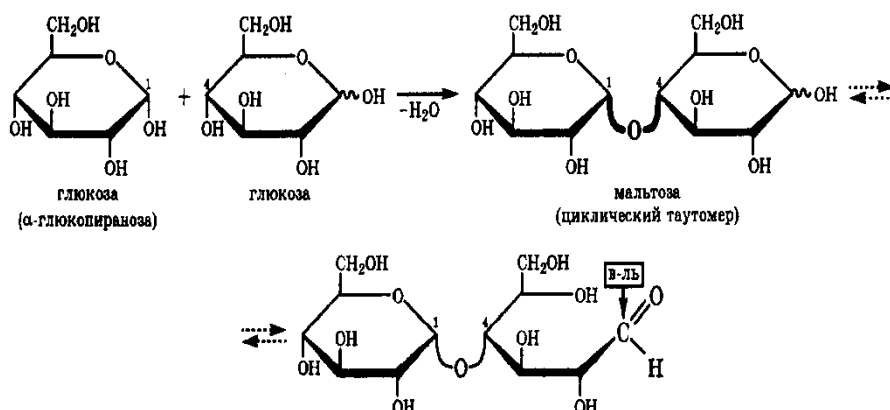
Олигосахариды содержат от двух до двадцати моносахаридных остатков. Наибольшее значение имеют **дисахариды**, построенные из двух одинаковых или различных моносахаридных остатков, связанных О-гликозидной связью. Наиболее распространены: **мальтоза**, **сахароза** (свекловичный или тростниковый сахар), **лактоза** – молочный сахар и продукт неполного гидролиза клетчатки – **целлобиоза**. В зависимости от характера связывания моносахаридных остатков различают две группы дисахаридов: восстанавливающие (озидо-озы) и невосстанавливающие (озидо-озиды).

### 12.2.1. Восстанавливающие дисахариды

Моносахаридные остатки в них связаны за счет **полуацетального гидроксила** одного моносахарида и **спиртового гидроксила** (чаще в положениях С-4 или С-6) – другого. Поскольку у таких дисахаридов имеется свободный полуацетальный гидроксил, то они сохраняют способность к кольчато-цепной таутомерии, т.е. к образованию таутомера с карбонильной группой и, следовательно, могут быть восстановителями. Восстанавливающие дисахариды, согласно их строению, называют **гликозид-гликозами**. К ним относятся **мальтоза**, **лактоза** и **целлобиоза**. Моносахаридные звенья в

дисахаридах могут быть связаны друг с другом  $\alpha$ - или  $\beta$ -гликозидной связью, в зависимости от конфигурации аномерного атома углерода.

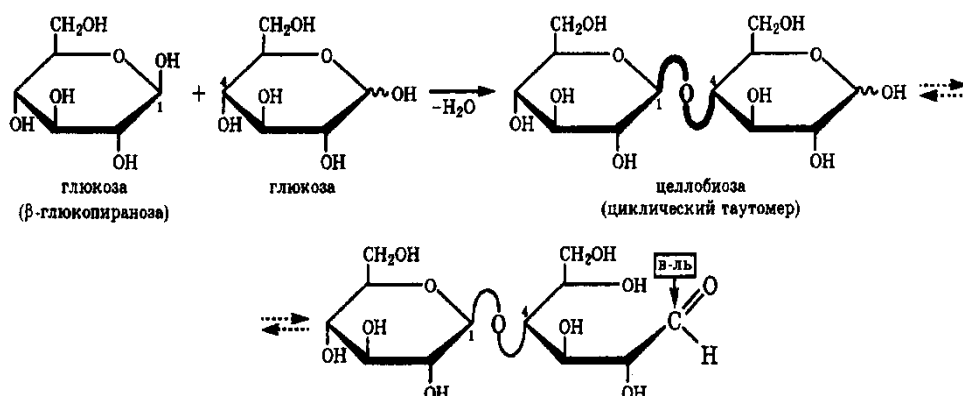
**Мальтоза** построена из двух молекул D-глюкозы, одна из которых в виде пиранозного таутомера за счет  $\alpha$ -гликозидного гидроксила связана с гидроксилом у C-4 второй молекулы глюкозы, т.е. остатки двух молекул D-глюкозы связаны  **$\alpha(1\rightarrow4)$ -гликозидной связью**. Аномерный атом углерода второго остатка глюкозы с полуацетальной гидроксильной группой может иметь как  $\alpha$ -( $\alpha$ -мальтоза), так и  $\beta$ -конфигурацию ( $\beta$ -мальтоза)



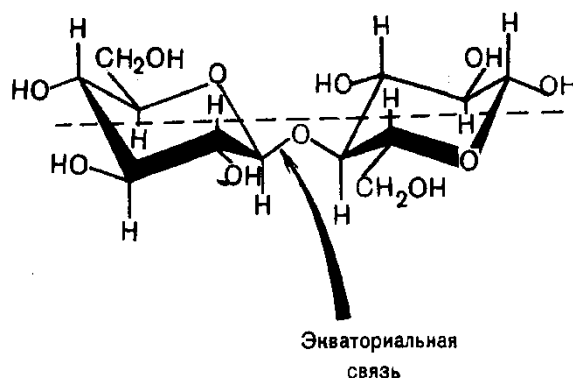
Молекула глюкозы, поставляющая для образования гликозидной связи полуацетальный гидроксил, рассматривается как заместитель при C-4 второй молекулы глюкозы. В названии дисахарида “первая” молекула приобретает суффикс **–озил**, а у “второй” сохраняется суффикс **–оза**. Кроме того, в полном названии указываются конфигурации обоих аномерных атомов углерода, например, полное название  $\alpha$ -мальтозы:  $\alpha$ -D-глюкопиранозил-(1→4)- $\alpha$ -D-глюко-пираноза.

Мальтоза, солодовый сахар (от лат. *maltum*-солод) – основной продукт расщепления крахмала под действием фермента амилазы, содержащейся в слюне и соке поджелудочной железы. Мальтоза полностью усваивается организмом человека.

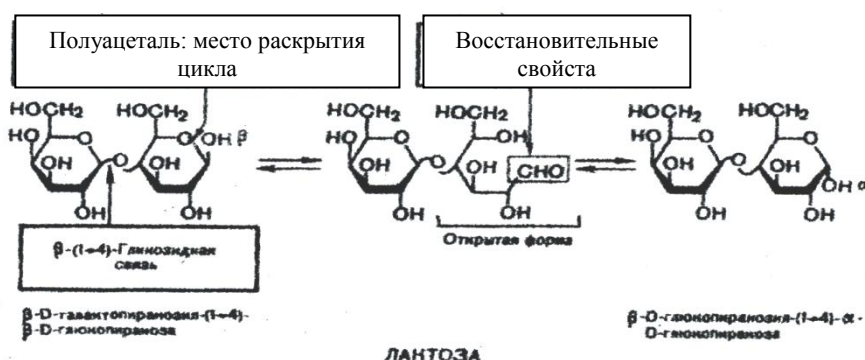
**В целлобиозе**, в отличие от мальтозы, в образовании гликозидной связи участвует  $\beta$ -аномерный атом углерода, поэтому  **$\beta(1\rightarrow4)$ -гликозидная связь**.



Целлобиоза является продуктом неполного гидролиза полисахарида целлюлозы (клетчатки), организмом человека не усваивается, так как в пищеварительном соке отсутствует фермент  $\beta$ -гликозидаза, расщепляющий  $\beta$ -гликозидную связь.  $\beta$ -Гликозидная связь расположена экваториально в целлобиозе, что служит первопричиной линейного строения целлюлозы.



В молоке млекопитающих содержится дисахарид **лактоза**, в котором  $\beta$ -гликозидный гидроксил **D-галактозы** связан со спиртовым гидроксильным у C-4 **D-глюкозы**  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)гликозидной связью. Аналогично мальтозе, в зависимости от конфигурации аномерного атома углерода D-глюкозы, может быть как  $\alpha$ - так и  $\beta$ -лактоза.

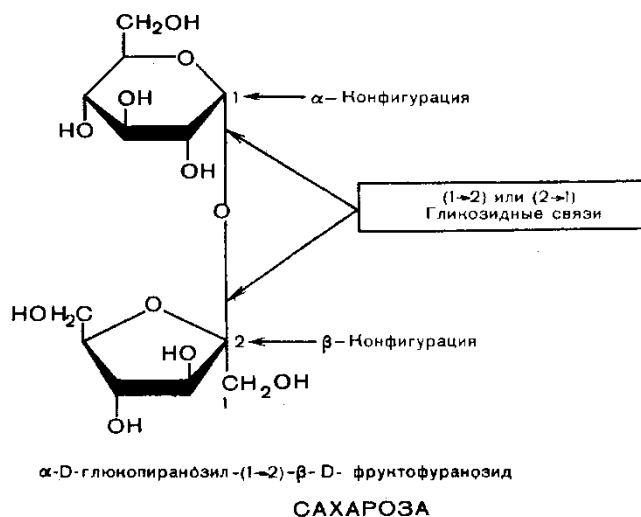


Лактоза расщепляется в организме ферментом лактазой, но у некоторых людей из-за лактазной недостаточности (чаще генетически обусловленной) лактоза не усваивается, поэтому молоко должно быть исключено из их питания. Детей, страдающих лактазной недостаточностью, нельзя вскармливать молоком и искусственными молочными смесями.

Все восстанавливающие дисахариды в водных растворах мутаротируют и восстанавливают реактив Толленса до  $\text{Ag}$ , а реактив Фелинга и Троммера до  $\text{Cu}_2\text{O}$  или до  $\text{Cu}$ . Для них, как и для моносахаридов, характерны реакции алкилирования и ацилирования в мягких условиях по полуацетальному гидроксильному с образованием соответствующих O-гликозидов.

### 12.2.2. Невосстанавливающие дисахариды

К восстанавливающим дисахаридам относится **сахароза**, состоящая из остатка  $\alpha$ -D-глюкопиранозы и  $\beta$ -D-фруктофуранозы, связанных за счет полуацетальных гидроксильных групп этих моносахаридов. Поэтому сахарозу называют **озидо-озидом** с  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 2) – гликозидной связью.



Отсутствие в молекуле сахарозы свободного полуацетального гидроксильного делает невозможным раскрытие цикла, поэтому восстанавливающие свойства у нее отсутствуют. Спиртовые группы сахарозы можно алкилировать и ацилировать в жестких условиях.

### 12.3. Полисахариды

Полисахариды (полиозы, гликаны) – высокомолекулярные биополимеры, построенные из остатков моносахаридов, связанных (1 $\rightarrow$ 4), (1 $\rightarrow$ 6) и другими гликозидными связями. Они хорошо гидролизуются в кислой среде, но устойчивы в щелочной. При полном гидролизе образуются соответствующие моносахариды. Полисахариды, состоящие из одного вида моносахаридных остатков, называются гомополисахаридами, а из двух или более видов – гетерополисахаридами.

#### 12.3.1. Гомополисахариды

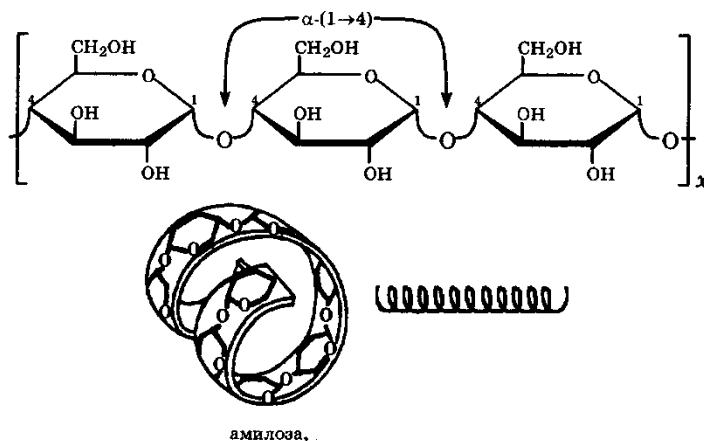
К гомополисахаридам относятся многие полисахариды растительного происхождения (крахмал, целлюлоза, пектиновые вещества), животного (гликоген, хитин) и бактериального (декстраны).

**Крахмал** состоит из двух фракций полисахаридов, построенных из остатков  $\alpha$ -D-глюкопираноз: **амилозы** (10 – 20%) и **амилопектина** (80–90%).

Он образуется в растениях в процессе фотосинтеза и «запасается» в клубнях, корнях, семенах.

Крахмал – аморфное вещество белого цвета, в холодной воде нерастворим и частично растворим в горячей воде. Это объясняется тем, что амилоза хорошо растворима в теплой воде и не образует крахмального клейстера. Амилопектин с трудом растворяется в горячей воде, при этом образуется вязкий раствор при охлаждении застывающий в гелеобразную массу.

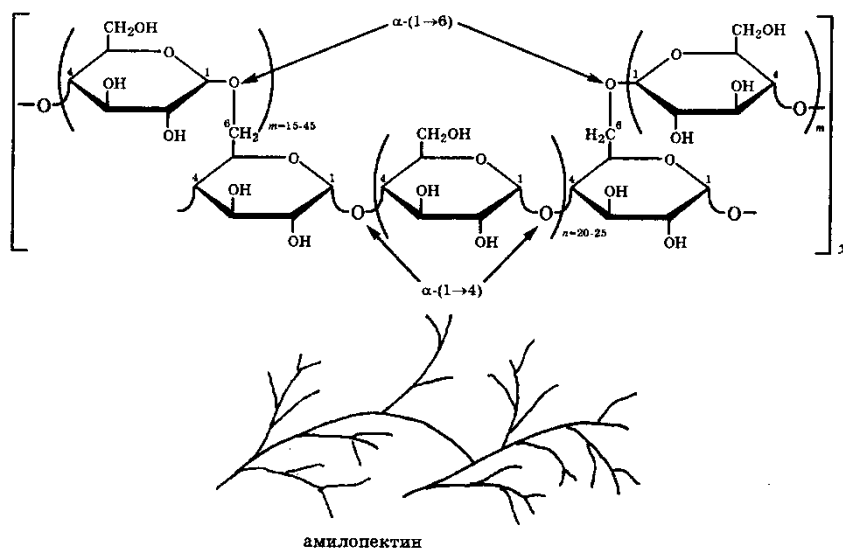
В **амилозе** D-глюкопиранозные остатки связаны  $\alpha$ -(1→4)-гликозидными связями, т.е. дисахаридным фрагментом является мальтоза. Цепь амилозы неразветвленная, включает до трех тысяч глюкозных остатков и имеет молекулярную массу  $1,5 \cdot 10^5$



По данным рентгеноструктурного анализа макромолекула амилозы свернута в спираль. На каждый виток спирали приходится 6 моносахаридных звеньев. Во внутренний канал спирали могут входить соответствующие по размеру молекулы, например, молекулы йода, образуя комплексы синего цвета, что используется для открытия как крахмала, так и йода.

**Амилопектин** в отличие от амилозы имеет разветвленное строение. В цепи D-глюкозные остатки соединены  $\alpha$ -(1→4)-гликозидными связями, а точках разветвления –  $\alpha$ -(1→6). Между точками разветвления располагаются 20 – 25 глюкозных остатков, а ветви содержат от 15 до 45. Молекулярная масса амилопектина до  $10^6$ . Отдельные участки амилопектина спирализованы подобно амилозе, поэтому в растворе при добавлении йода окрашивается, но не в синий, а в фиолетовый цвет.

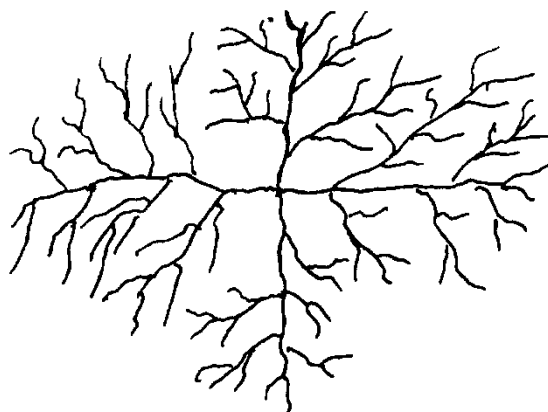




Таким образом, крахмал является ассоциативным комплексом амилозы и амилопектина, макромолекулы которых соединены между собой водородными связями.

Крахмал – ценный продукт питания. В пищеварительном тракте он подвергается гидролизу под действием ферментов амилаз с образованием ряда промежуточных продуктов – декстринов, которые с иодом дают различное окрашивание (амилодекстрин – фиолетовое, эритродекстрин – красно-бурое, хродекстрин – желтое). О глубине гидролиза крахмала судят по образовавшимся декстринам (на этом основан принцип определения активности фермента амилазы). Под действием фермента амилазы крахмал гидролизуются до мальтозы. Конечным продуктом гидролиза крахмала является глюкоза.

**Гликоген** – полисахарид животного происхождения. Является структурным аналогом амилопектиновой фракции крахмала, но более разветвлен (обычно между точкой разветвления содержится 8 – 10 остатков  $\alpha$ -D-глюкозы). Сильное разветвление способствует выполнению гликогеном энергетической функции, т.к. только при наличии большого числа концевых остатков возможно быстрое отщепление нужного количества молекул глюкозы:

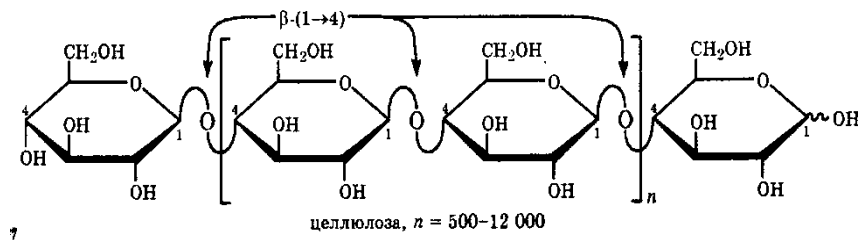


Молекулярная масса гликогена велика ( $>10^9$ ), поэтому его макромолекулы не проходят через клеточную мембрану и выполняют роль резерва энергии в клетке. Гликоген депонируется в мышцах (1-3%) и в печени (3-5%), однако у тренированных спортсменов отдельных спортивных специализаций (марафонцы, многоборцы, велосипедисты и др.) содержание гликогена может повышаться соответственно до 5% и 7%.

Крахмал и гликоген не проявляют кислотно-основных свойств. При мягком окислении проявляют очень слабые восстановительные свойства, поскольку доля восстанавливающего конечного остатка относительно всей макромолекулы весьма невелика. Поэтому растворы полисахаридов не дают реакции Толленса, Фелинга, Троммера.

**Целлюлоза** (клетчатка) – наиболее распространенный гомополисахарид растительного происхождения с молекулярной массой  $5 \cdot 10^5$

Структурным элементом целлюлозы является  $\beta$ -D-глюкозный остаток. В отличие от крахмала, в макромолекуле целлюлозы гликозидные звенья связаны  **$\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-гликозидными связями** и образуют **неразветвленную цепь**. Конфигурация  $\beta$ -гликозидной связи определяет строго линейное строение:



Длинные нитевидные макромолекулы диаметром 4-10 нм взаимодействуют между собой за счет поперечных водородных связей и образуют очень плотные волокна диаметром до 20 нм. Отрыв индивидуальной макромолекулы целлюлозы от этих волокон весьма затруднен, поэтому целлюлоза нерастворима в воде и химически достаточно инертна. Эти особенности строения и свойства целлюлозы делают ее структурным полисахаридом. Целлюлоза образует каркас клеточных стенок растений, который состоит из перекрещивающихся слоев длинных, вытянутых волокон целлюлозы, прочность которых превышает прочность стальной проволоки того же диаметра.

Целлюлоза не расщепляется в желудочно-кишечном тракте человека в связи с тем, что в пищеварительных соках отсутствуют ферменты, расщепляющие  $\beta$ -гликозидные связи. Однако целлюлоза играет важную роль в процессах пищеварения, поскольку, являясь механическим раздражителем, стимулирует секрецию пищеварительных соков и усиливает перистальтику кишечника, т.е. способствует продвижению пищи в кишечнике. Под действием микрофлоры толстого кишечника происходит частичное расщепление клетчатки с последующим сбраживанием до органических кислот (уксусной, яблочной, молочной и др.), которые включаются в метаболические процессы.

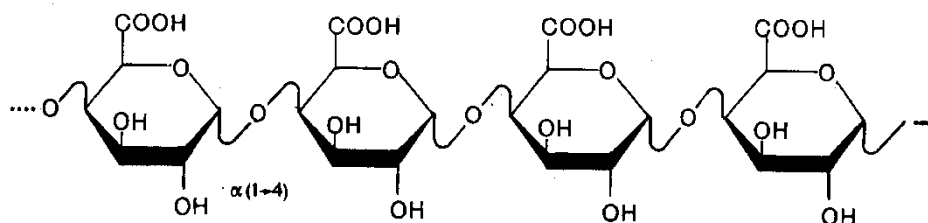
**Декстраны** – полисахариды бактериального происхождения. В промышленности их получают методом микробиологического синтеза. Декстраны построены из  $\alpha$ -D-глюкопиранозных остатков, молекулы их сильно разветвлены. Основным типом связи являются  $\alpha$ -(1→6)-, а в местах разветвления –  $\alpha$ -(1→4)-,  $\alpha$ -(1→3)- и реже  $\alpha$ -(1→2)-гликозидные связи.

Декстраны используются как заменители плазмы крови. Однако плохая растворимость из-за высокой молекулярной массы делает их непригодными для приготовления инъекционных растворов. Под действием ультразвука или кислотным гидролизом получают «клинические декстраны» с молекулярной массой 50-100 тыс. (препарат «полиглюкин»). «Полиглюкин» вводят внутривенно, а при больших кровопотерях – внутриартериально. Кроме того, препарат применяют при посттравматическом, послеоперационном и ожоговом шоке, при шоке в результате интоксикации.

Декстраны обладают антигенными свойствами. Следует отметить, что одним из компонентов налета на зубах являются декстраны, синтезируемые бактериями, обитающими на поверхности зубов.

**Пектиновые вещества** содержатся в плодах и овощах. Для них характерно желеобразование в присутствии органических кислот, что находит широкое применение в пищевой промышленности (желе, мармелад).

В основе пектиновых веществ лежит **пектовая кислота**, являющаяся полигалактуроновой кислотой. Остатки D-галактуроновой кислоты связаны  $\alpha$ -(1→4)-гликозидными связями



ПОЛИГАЛАКТУРОНОВАЯ (ПЕКТОВАЯ) КИСЛОТА

Некоторые пектиновые вещества оказывают противоязвенное действие и являются основой ряда препаратов, например, «пантаглюцид», получаемый из листьев подорожника.

### 12.3.2. Гетерополисахариды

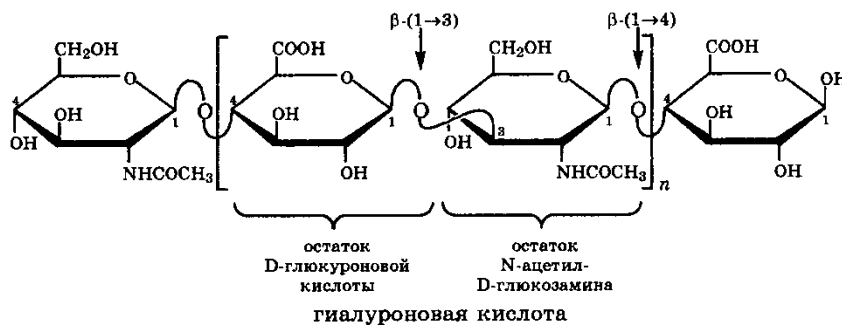
Важнейшими представителями гетерополисахаридов являются гликозаминогликаны. Гетерополисахариды входят в состав соединительной ткани (кожа, хрящи, сухожилия, фасции, внутрисуставная жидкость, роговица, стенки кровеносных сосудов) и определяют прочность, упругость и эластичность соединительной ткани, устойчивость к проникновению инфекции. Важнейшими представителями гетерополисахаридов являются **гликозаминогликаны**, содержащие аминосахара

Различают шесть классов гликозаминогликанов:

1. Гиалуроновая кислота
2. Хондроитин-4-сульфат (хондроитин-сульфат А)
3. Дерматансульфат (хондроитин-сульфат В)
4. Хондроитин-6-сульфат (хондроитин-сульфат С)
5. Кератансульфаты I и II
6. Гепарин и гепарансульфат

**Гиалуроновая кислота** – важнейшая составная часть межклеточного вещества тканей животных и человека. Особенно высоко содержание ее в коже, стекловидном теле глаза, пупочном канатике, сухожилиях, где она ковалентно связана с белками. Это основное «цементирующее» вещество соединительной ткани, определяющее ее прочность.

Гиалуроновая кислота состоит из повторяющихся биозных фрагментов, содержащих две различные структурные единицы – **остаток D-глюкуроновой кислоты** и **N-ацетил-D-глюкозамина**, соединенных друг с другом  $\beta$ -(1→3)-гликозидной связью. Биозные фрагменты соединяются  $\beta$ -(1→4)-гликозидными связями в полимер:

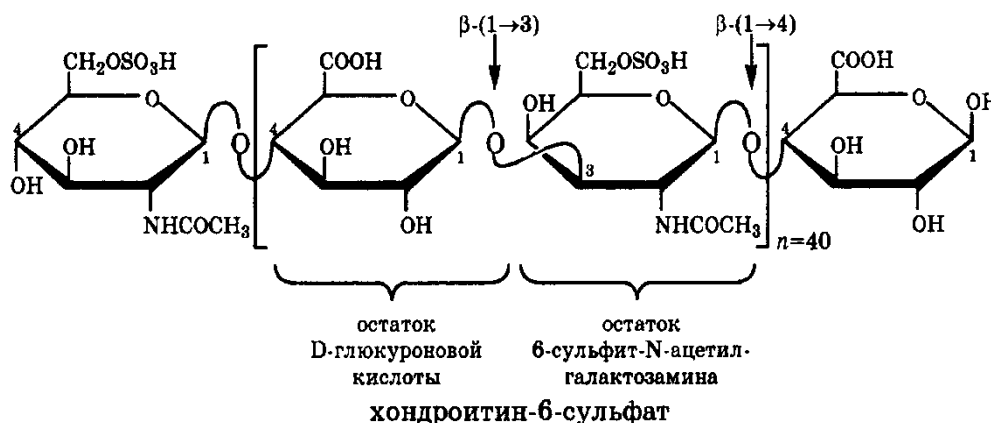


Гиалуроновая кислота – линейный полимер с молекулярной массой  $(2-7) \cdot 10^6$  (в молекуле 20-30 тыс. мономеров). Это достаточно сильная кислота, поэтому в биологических средах ( $\text{pH} \approx 7,0$ ) она находится в виде полианиона. Гиалуроновая кислота проявляет большую склонность к гидратации и образованию ячеистых ассоциаций из мицелл. Ее растворы обладают высокой вязкостью, с чем связывают барьерную функцию гиалуроновой кислоты, обеспечивающую непроницаемость соединительной ткани для патогенных микроорганизмов. Она является своеобразной межклеточной смазкой и одновременно лабильным цементирующим материалом.

Гиалуроновой кислоте в тканях животных присущи не только структурные и барьерные функции. Пронизывая ткани в качестве межклеточного вещества, она регулирует распределение в клетках жизненно необходимых веществ. Под действием фермента **гиалуронидазы** происходит деполимеризация гиалуроновой кислоты, что ведет к повышению проницаемости стенок кровеносных сосудов и кожных покровов. Повышая проницаемость тканей, гиалуронидаза облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах. В медицине используется лидаза – препарат, содержащий фермент гиалуронидазу. Лидазу применяют для лечения

воспалительных и спаечных процессов, рубцов после ожогов и операций, гематом и др.

**Хондроитинсульфаты** построены из остатков **D-глюкуроновой кислоты** и **N-ацетил-D-галактозамина**, этерифицированного серной кислотой по **НО-группе у С-4** (**хондроитин-4-сульфат**) или у **С-6** (**хондроитин-6-сульфат**), соединенных  $\beta$ -(1→3)-гликозидной связью в дисахаридное звено. Звенья соединяются  $\beta$ -(1→4)-гликозидными связями в полимер, содержащий около 60 дисахаридных звеньев



**Дерматансульфат** построен аналогично хондроитин-4-сульфату, однако в нем дисахаридные звенья, содержащие **D-глюкуроновую кислоту** чередуются со звеньями, содержащими **L-глюкуроновую (L-идуоновую) кислоту**.

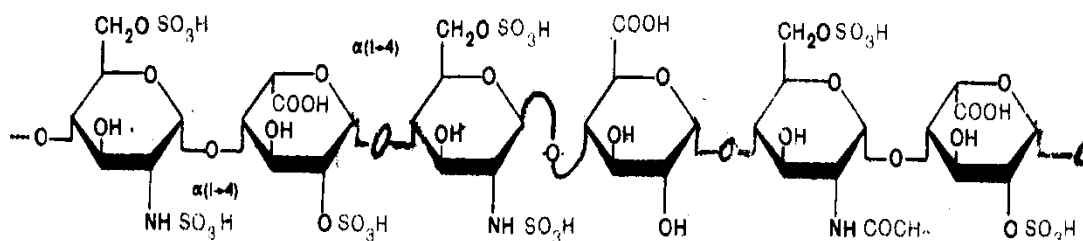
Молекулярная масса хондроитинсульфатов значительно меньше, чем у гиалуриновой кислоты  $(0,5-1,0) \cdot 10^5$ , и по сравнению с ней являются более сильными кислотами, поэтому в биологических средах их сульфатные и карбоксильные группы полностью ионизированы. Хондроитинсульфаты способны образовывать смешанный биополимер с белками, поэтому играют важную роль в процессах минерализации костей (последний этап синтеза костной ткани). На первой стадии синтеза белков костной ткани обызвествления органической основы не происходит, т.к. реакционноактивные группы коллагена (основного белка костной ткани) блокируются хондроитинсульфатами. После завершения формирования коллагена хондроитинсульфаты деполимеризуются, освобождаются  $\text{H}_2\text{N}$ -группы коллагена, способные связывать минеральные вещества.

Хондроитинсульфаты входят в состав кожи, хрящей (греч. hondros – хрящ), стенок кровеносных сосудов, трахеи, костной ткани. Они способствуют заживлению труднозаживающих ран и пролежней.

**Кератансульфаты I и II** содержат повторяющийся дисахаридный фрагмент, построенный из **D-галактозы** и **N-ацетилглюкозамина**, сульфатированного по **С-6**, связанных  $\beta$ -(1→4)-гликозидной связью. Дисахаридные фрагменты между собой соединены такой же связью. Кератансульфат II может также содержать **N-ацетилгалактозамин**, **фукозу**, **маннозу**, **сиаловую кислоту**. Кератансульфаты проявляют нейтральный

характер, поэтому их еще называют нейтральными мукополисахаридами. Как и хондроитинсульфаты они входят в состав основного вещества хряща.

**Гепарин** состоит из дисахаридных фрагментов, содержащих **остаток D-глюкозамина и D- или L-глюкуроновой кислоты**, связанных  **$\alpha$ -(1→4)**-гликозидной связью. В количественном отношении преобладает L-глюкуроновая (идуруновая) кислота. Между дисахаридными фрагментами два вида гликозидной связи- $\alpha$ -(1→4), если фрагмент оканчивается L-идуруновой и  $\beta$ -(1→4)- если D-глюкуроновой:



Аминогруппа у большинства молекул глюкозамина сульфатирована, а у некоторых - ацетилирована. Остатки серной кислоты содержатся у ряда L-идуруновых кислот по C-2 и глюкозаминных остатков по C-6. Молекулярная масса гепарина  $\approx 2 \cdot 10^4$ .

Гепарин широко представлен в животных тканях, особенно – в печени, сердце, мышцах, легких. Обнаружен он и на поверхности многих клеток. Гепарин является антикоагулянтом. Он связывает тромбокиназу – важнейший из факторов свертывающей системы крови – и предохраняет организм от больших кровопотерь. В медицине гепарин используют также для предотвращения свертывания донорской крови и при различных патологических состояниях: стенокардия, инфаркт, тромбофлебиты и др.

**Гепарансульфат** содержит меньше, чем гепарин сульфатных групп и больше ацетильных.

## 12.4. Смешанные биополимеры

**Пептидогликаны** – углевод-пептидные комплексы, в состав которых входят довольно короткие пептидные цепи. К ним относится муреин – строительный материал клеточных стенок бактерий. Структурной основой клеточных стенок служит каркас, состоящий из длинных полисахаридных цепей, связанных между собой через определенные интервалы поперечными сшивками из коротких полипептидных цепочек. Полисахаридные цепи состоят из чередующихся моносахаридных остатков N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты (сложного девятиуглеродного углевода), соединенных между собой  $\beta$ -(1→4)-гликозидными связями. К каждому остатку N-ацетил мурамовой кислоты присоединяется боковая тетрапептидная цепочка,

сшивающая параллельные полисахаридные цепи. Вся эта структура, окружающая клетку, называется **мурейном** (от лат. *murus*- стенка).

**Фермент лизоцим** способен избирательно расщеплять полисахаридную цепь мурамина, на этом основано его антибактериальное действие.

Целостность клеточных стенок имеет важное значение для защиты, роста и деления бактерий. Действие пенициллина – одного из ценных антибиотиков, основано на том, что препарат подавляет последний этап ферментативного синтеза пептидогликанов у чувствительных к нему микроорганизмов. Это приводит к формированию неполноценных клеточных стенок и подавлению роста бактерий.

**Протеогликаны.** У этой группы углевод-белковых полимеров преобладает доля углеводного компонента, поэтому их свойства определяются полисахаридами составляющими. К этой группе относятся протеогликаны соединительной ткани. Основным типом связей полисахаридной и белковой цепей служит О- или N-гликозидная связь. Полипептидная цепь является агликоном, поставляющим для образования гликозидной связи гидроксильную группу серина или аминокетильную группу лизина и аспарагина. К образованию протеогликанов особенно склонны гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты и некоторые олигосахариды. Протеогликаны составляют структурообразующую основу межклеточной жидкости, превращая ее в гель, способный поддерживать форму органов. Эта способность подобных биополимеров особенно наглядно проявляется в хрящевой ткани. Методом электронографии установлена структура агрегатов хрящевой ткани. По внешнему виду она напоминает «ерш» для мытья посуды, отсюда и ее название «щеточная структура». Центральную часть агрегата составляет макромолекула гиалуроновой кислоты. Равномерно вдоль всей макромолекулы с интервалом в 10 моносахаридных звеньев перпендикулярно к ней располагаются хондроитинсульфатные протеогликановые субъединицы (щетина «ерша»)

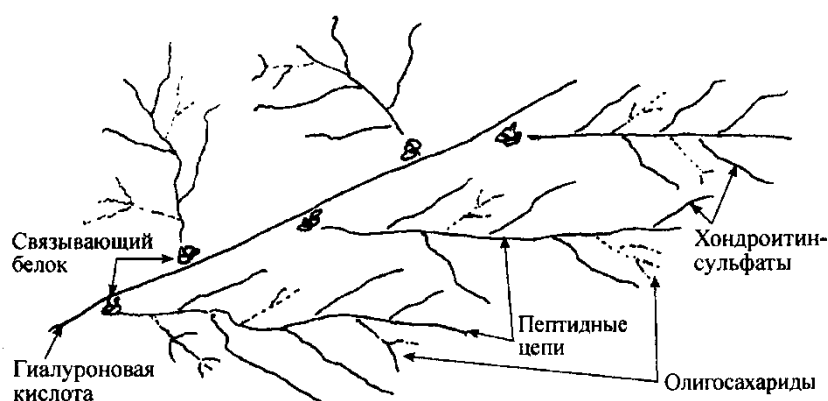


Рис. 12.1 Надмолекулярная структура протеогликана хрящевой ткани

**Гликопротеины** – белки, содержащие ковалентно связанные углеводы – отдельные моносахариды или сравнительно короткие олигосахариды. Углеводная часть может варьировать в значительной степени и составлять от менее 1% до 30% и более. Почти все белки на внешней поверхности животных клеток – гликопротеины. К гликопротеинам относится большая часть белков, секретируемых клеткой. Гликопротеинами являются некоторые гормоны (гонадотропные), ферменты, белки плазмы крови (за исключением альбуминов), клеточных мембран, иммуноглобулины, белки, определяющие групповую принадлежность крови и др.

Типичным гликопротеином сыворотки крови является церулоплазмин – антиоксидантный фермент. Он инактивирует супероксидные радикалы и защищает липидсодержащие структуры (в частности клеточные мембраны) от повреждающего действия свободных радикалов. Церулоплазмин обладает радиозащитным действием, повышает устойчивость организма к рентгеновскому облучению.

Белковая и олигосахаридная цепи обычно связаны О-гликозидными связями с участием гидроксильных групп серина и треонина или N-гликозидными связями, которые образуются между концевыми остатками N-ацетилглюкозамина олигосахарида и амидной группой аспарагина белковой цепи.

Установлено, что олигосахаридный компонент во многих гликопротеинах выполняет роль маркера, с помощью которого биосубстраты «узнают» нужные участки различных биополимеров, поверхностей клеточных мембран и других структур. Такие взаимодействия лежат в основе взаимодействий антиген–антитело, поэтому углеводные маркеры часто называют антигенными детерминантами.

**Групповая специфичность крови** определяется составом антигенных детерминантов (X и Y) гликопротеинов на внешней поверхности мембраны эритроцитов. Детерминантными моносахаридами группы крови А системы АВО(Н) служит N-ацетилгалактозамин, группы В – D-галактоза, группы О(Н) – L- фукоза. С изменением детерминанты меняется группа крови. В эксперименте *in vitro* в результате обработки эритроцитов с детерминантой В ферментом галактозидазой отщепляется остаток галактозы, детерминанта В превращается в детерминанту О(Н), т.е. из эритроцитов III группы были получены эритроциты I группы крови. Это свидетельствует о важной информационной роли углеводов в обеспечении иммунитета организма.

Наружная сторона клеточных мембран животного происхождения содержит гликопротеины, образующие специфический слой – гликокаликс. Основные функции этого слоя – обеспечение тесного контакта клеток в тканях и защита их от неблагоприятных факторов среды.



## ГЛАВА 13. АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ, БЕЛКИ

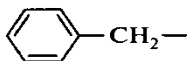
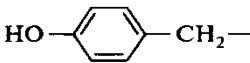
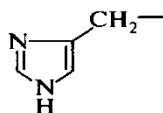
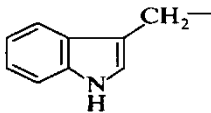
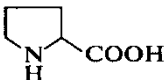
### 13.1. $\alpha$ -Аминокислоты

**Аминокислотами** называются гетерофункциональные соединения, содержащие два типа функциональных групп с противоположными свойствами: аминогруппу ( $-\text{NH}_2$ ) и карбоксильную ( $-\text{COOH}$ ).  $\alpha$ -Аминокислоты являются мономерами пептидов и белков. Общая формула их –



Аминокислоты, входящие в состав белков, содержат аминогруппу в  $\alpha$ -положении по отношению к карбоксильной. В пептиды могут включаться  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислоты. В настоящее время известно свыше 100 природных  $\alpha$ -аминокислот, из них только 20 входят практически во все белки.

Таблица 13.1. Важнейшие  $\alpha$ -аминокислоты

Тривиальное название	Строение R	Сокращенное обозначение
Глицин	$\text{H}-$	Gly
Аланин	$\text{CH}_3-$	Ala
Валин	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$	Val
Лейцин	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$	Leu
Изолейцин	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$	Ile
Фенилаланин	 $-\text{CH}_2-$	Phe
Серин	$\text{HOCH}_2-$	Ser
Треонин	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-$	Thr
Тирозин	 $-\text{CH}_2-$	Tyr
Аспарагиновая кислота	$\text{HOOCCH}_2-$	Asp
Глутаминовая кислота	$\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2-$	Glu
Аспарагин	$\text{H}_2\text{NCOCH}_2-$	Asn
Глутамин	$\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_2-$	Gln
Лизин	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4-$	Lys
Аргинин	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{H}_2\text{N} \end{array} = \text{CNH}(\text{CH}_2)_3-$	Arg
Цистеин	$\text{HSCH}_2-$	Cys
Метионин	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$	Met
Гистидин	 $-\text{CH}_2-$	His
Триптофан	 $-\text{CH}_2-$	Trp
Пролин		Pro

### 13.1.1. Классификация аминокислот

Аминокислоты классифицируют по разным признакам (химическое строение и биологическое значение).

#### Химические классификации:

**1. По природе радикала.** В зависимости от строения радикала они могут быть **алифатическими (15)** и **циклическими (5)**, из которых только одна (пролин) не является **ароматической**. Две **ароматические** аминокислоты (тирозин и фенилаланин) – **карбоциклические** и две (гистидин и триптофан) – **гетероциклические**.

Среди алифатических аминокислот выделяют **дикарбоновые** аминокислоты (**кислого характера**), т.к. они содержат две карбоксильные группы (глутаминовая и аспарагиновая). Аминокислоты лизин и аргинин, содержащие две аминогруппы, называются **диаминомонокарбоновые (основного характера)**. Остальные являются **моноаминомонокарбоновыми (нейтрального характера)**.

Моноаминомонокарбоновые кислоты могут содержать еще гидроксильную группу – **гидроксиаминокислоты** (серин, треонин, тирозин) и HS– или CH<sub>3</sub>–S– группу – **серусодержащие аминокислоты** (цистеин и метионин).

**2. По характеру радикала** аминокислоты подразделяют на:

**1) неполярные (гидрофобные радикалы),**

**2) полярные (гидрофильные радикалы).**

К 1 группе относятся аминокислоты как с алифатическим (аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин), так и циклическим радикалом (фенилаланин, триптофан, пролин).

Ко второй группе принадлежат  $\alpha$ -аминокислоты, в радикале которых имеются полярные функциональные группы как способные к ионизации (**ионогенные**), так и не способные (**неионогенные**). Поэтому вторую группу подразделяют на:

**а) полярные незаряженные** (глицин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин),

**б) положительно заряженные** (лизин, аргинин, гистидин),

**в) отрицательно заряженные** (аспарагиновая и глутаминовая кислоты).

В растворах с pH > 7,0 может происходить полная ионизация HS-групп цистеина и HO-групп тирозина, в результате чего они заряжаются отрицательно.

В белках ионогенные группы радикалов, расположенные на поверхности макромолекул, обуславливают электростатические взаимодействия и образование гидратной оболочки. Полярные неионогенные группы располагаются как на поверхности, так и внутри белковых молекул, участвуя в образовании водородных связей с другими полярными группами.

## Биологическая классификация

Основным источником  $\alpha$ -аминокислот для организма человека являются пищевые белки, однако многие из них могут синтезироваться в организме. **Аминокислоты**, которые **синтезируются** в организме из продуктов метаболизма, называют **заменимыми** (глицин, аланин, серин, тирозин, цистеин, пролин, глутаминовая кислота, глутамин, аспарагиновая кислота, аспарагин), а **аминокислоты**, которые в организме **не синтезируются** или синтезируются в очень малых количествах и должны поступать с пищей, называют **незаменимыми** (валин, лейцин, изолейцин, триптофан, треонин, метионин, гистидин, лизин и аргинин).

**Номенклатура.** Систематические названия  $\alpha$ -аминокислот практически не применяются, широко используются тривиальные названия, принятые номенклатурой ИЮПАК. При записи строения пептидов и белков чаще используют сокращенное трехбуквенное обозначение аминокислот, чем однобуквенное.

### 13.1.2. Физические свойства $\alpha$ -аминокислот

$\alpha$ -Аминокислоты – бесцветные кристаллические вещества, плавятся при высокой температуре ( $> 230^\circ \text{C}$ ). Растворимость аминокислот в воде варьирует в широких пределах в зависимости от природы радикала и, главным образом, от наличия в молекуле гидрофильных ( $\text{H}_2\text{N}$ –,  $\text{HO}$ –,  $\text{HS}$ –групп) или гидрофобных (неполярные углеводородные фрагменты) группировок. Растворимость аминокислот в спирте значительно ниже, а в эфире, хлороформе и других органических растворителях они практически не растворяются.

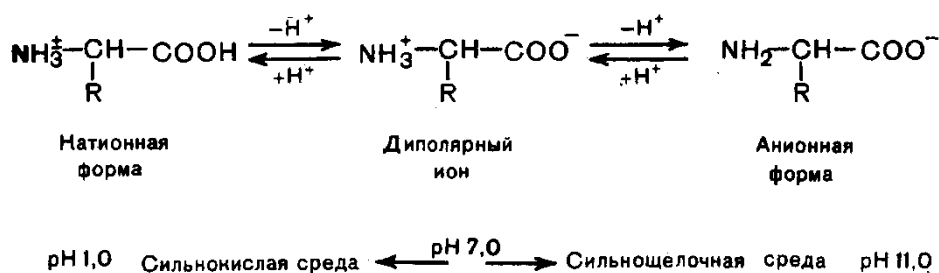
**Стереоизомерия.** 19  $\alpha$ -аминокислот (кроме глицина) имеют асимметрический атом углерода, поэтому существуют в виде стереоизомеров, для обозначения которых используют D-, L-номенклатуру. В состав белков животного происхождения включаются  $\alpha$ -аминокислоты только L-ряда



Большинство аминокислот L-ряда имеют сладкий вкус, а D-ряда – горький или безвкусны.

Аминокислоты D-ряда встречаются в составе белков микроорганизмов и некоторых антибиотиков пептидной природы (грамидин С, актиномицин, полимиксин).

В водных растворах  $\alpha$ -аминокислоты существуют в виде равновесной смеси диполярного иона, катионной и анионной форм:



Положение равновесия зависит от pH среды. Общим для всех α-аминокислот является преобладание катионных форм в сильнокислых (pH 1-2) и анионных – в сильнощелочных (pH 13-14) средах.

Значение pH, при котором суммарный заряд молекулы аминокислоты или белка равен нулю, называется **изоэлектрической точкой (ИЭТ)**, а такое состояние молекулы – **изоэлектрическим состоянием**. Для аминокислот **кислого характера ИЭТ находится в сильнокислой среде** (у аспарагиновой pH 2,8, глутаминовой – 3,2; **нейтрального характера – в слабокислой среде (pH≈6,0)**; **основного характера – сильнощелочной** (у лизина-pH 9,6, у аргинина – 10,8). В ИЭТ молекула не перемещается в постоянном электрическом поле ни к катоду, ни к аноду. При pH ниже ИЭТ α-аминокислота заряжается положительно и движется к катоду, а при pH выше ИЭТ приобретает отрицательный заряд и перемещается к аноду. На этом основано разделение аминокислот и белков методами **электрофореза и ионообменной хроматографии**, которые позволяют также идентифицировать и количественно определить их содержание в растворах и биологических жидкостях. Понимание особенностей кислотно-основных свойств аминокислот необходимо для объяснения многих свойств пептидов и белков.

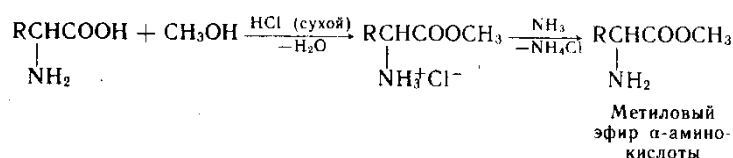
### 13.1.3. Химические свойства

В аминокислотах как гетерофункциональных соединениях можно выделить три реакционных центра:

- **карбоксильная группа** (электрофильный)
- **аминогруппа** (нуклеофильный)
- **радикал**

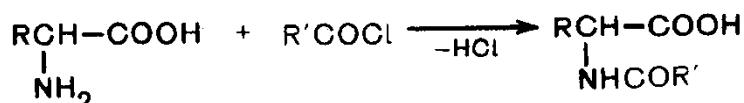
**Реакции, протекающие по карбоксильной группе.**

Для карбоксильной группы характерны реакции **ацилирования**: при взаимодействии со спиртами в присутствии сильных кислот образуются **сложные эфиры**

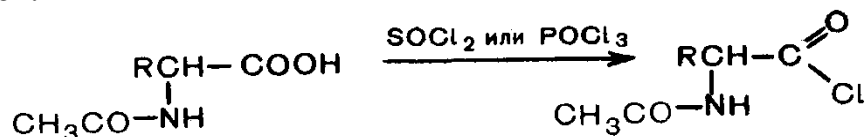


Таким образом, в кислой среде, когда аминогруппа блокирована протоном ( $-\text{N}^+\text{H}_3$ ), аминокислоты выступают ацилирующим реагентом, т.е. донором ацильной группы, а в щелочной среде за счет свободной аминогруппы

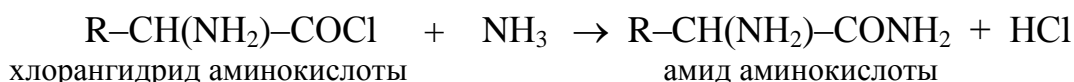
они выступают акцептором ацильной группы от сильного ацилирующего реагента, например, хлорангидрида карбоновой кислоты, при этом образуются **N-ацильные производные аминокислот**)



**Образование галогенангидридов.** При действии на аминокислоты с защищенной аминогруппой оксид-дихлоридом серы ( $\text{SOCl}_2$ ) или оксид-трихлоридом фосфора ( $\text{POCl}_3$ ) образуются хлорангидриды защищенных аминокислот:

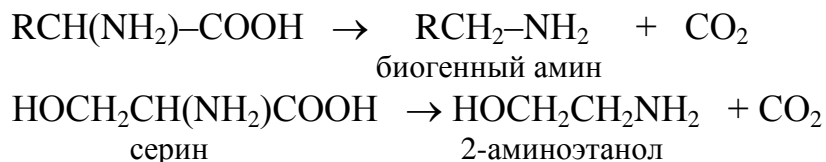


Хлорангидриды аминокислот более реакционноспособны в реакциях нуклеофильного замещения, чем аминокислоты, например, в реакциях с аммиаком (при этом образуются амиды аминокислот)



Эта реакция имеет важное значение для обезвреживания аммиака в клетке, образующегося в процессах дезаминирования аминокислот, аминов и амидов.

**Декарбоксилирование** – важный путь распада аминокислот в организме. В  $\alpha$ -аминокислотах электроноакцепторная группа  $-\text{N}^+\text{H}_3$  расположена в  $\alpha$ -положении к группе  $-\text{COO}^-$ . Это вызывает сильную поляризацию связи  $\text{C}_1-\text{C}_\alpha$  и способствует ее разрыву с образованием  $\text{CO}_2$ , т.е. декарбоксилированию. В организме реакция катализируется **декарбоксилазами**, активность которых определяется **пиридоксальфосфатом (ПФ)**. В результате декарбоксилирования из  $\alpha$ -аминокислот образуются биогенные амины



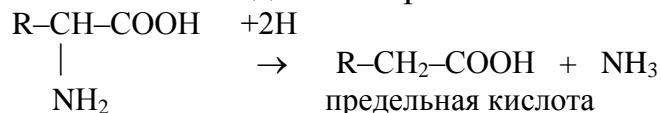
Аналогично происходит образование из **гистидина гистамина**, а из **триптофана – триптамина и серотонина** (гл.11).

**Гистамин** обладает широким спектром физиологического действия: расширяет капилляры, ускоряет приток лейкоцитов в очаг воспаления, способствуя активизации защитных сил организма, усиливает секрецию соляной кислоты в желудке, имеет прямое отношение к явлениям сенсibilизации и десенсibilизации, влияет на рецепторы сосудов, являясь нейромедиатором, участвует в болевом синдроме.

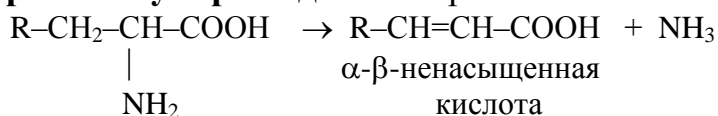
## Реакции, протекающие по аминогруппе

**Дезаминирование** – важнейший из путей распада аминокислот в организме. Доказано существование четырех типов дезаминирования  $\alpha$ -аминокислот:

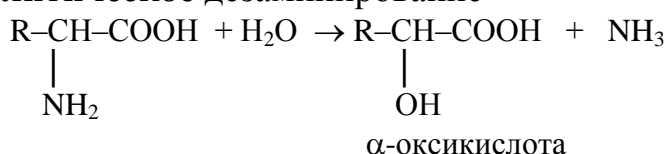
### Восстановительное дезаминирование



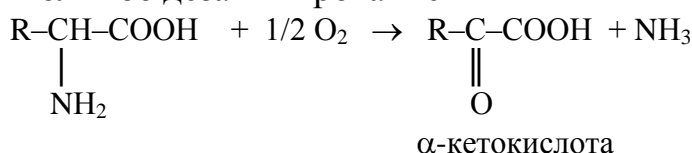
### Внутримолекулярное дезаминирование



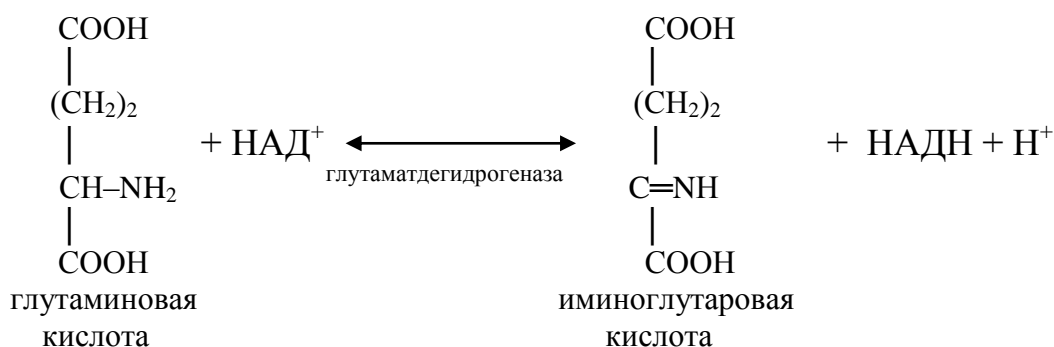
### Гидролитическое дезаминирование



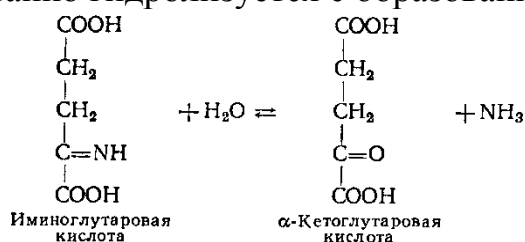
### Окислительное дезаминирование



Следовательно, кроме аммиака продуктами дезаминирования аминокислот являются карбоновые кислоты (предельные и непредельные), окси- и оксокислоты. Для животных тканей преобладающим типом является **окислительное дезаминирование**, которое протекает в две стадии.



На первой стадии, осуществляемой ферментами оксидазами, от аминокислоты отщепляется два атома водорода и образуется иминокислота, которая спонтанно гидролизуется с образованием  $\text{NH}_3$  и  $\alpha$ -кетокислоты.

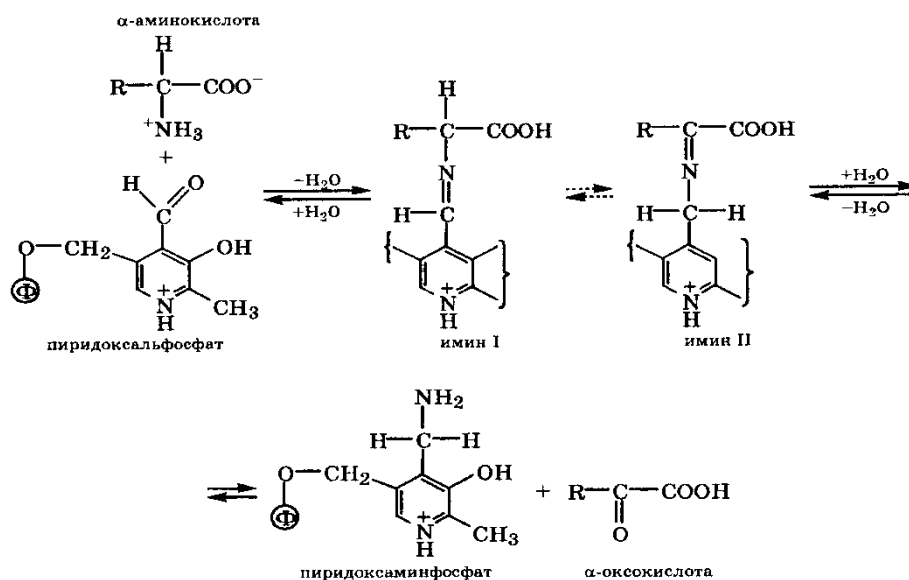


В физиологических условиях высоко активна дегидрогеназа глутаминовой кислоты, поэтому прямому окислительному дезаминированию подвергается только глутаминовая кислота. Остальные аминокислоты превращаются в  $\alpha$ -кетокислоты путем **трансаминирования**.

**Трансаминирование** – реакция межмолекулярного переноса аминогруппы от аминокислоты на  $\alpha$ -кетокислоту. Эти реакции катализируются специфическими ферментами – трансаминазами, среди которых наиболее активны аланин- и глутаматтрансаминазы. Реакция, катализируемая глутаматтрансаминазой, протекает по схеме:

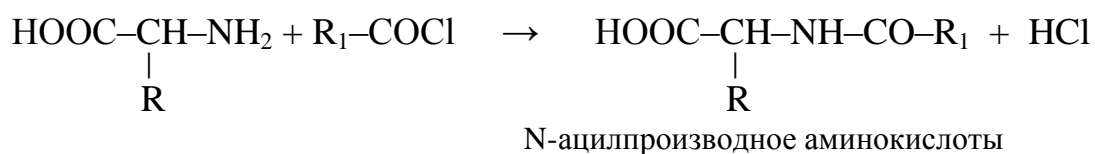


Впервые реакции трансаминирования были открыты советскими учеными А.Е. Браунштейном и М.Г. Крицман. Реакции носят обратимый характер. Активное участие в переносе аминогруппы принимает кофермент трансаминаз – **пиридоксальфосфат (ПФ – активная форма витамина В<sub>6</sub>)**. Его альдегидная группа взаимодействует с аминогруппой аминокислоты с образованием **имина I**, который в результате таутомерной перегруппировки превращается в **имин II**, затем происходит гидролиз с освобождением  $\alpha$ -кетокислоты и пиридоксамина.

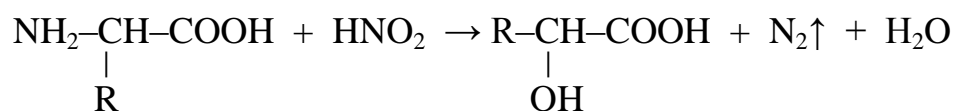


Поскольку реакции трансаминирования протекают с высокой скоростью, то это позволило А.Е. Браунштейну выдвинуть гипотезу (в дальнейшем она была подтверждена экспериментально) о существовании **непрямого пути дезаминирования** через реакции трансаминирования с  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой, которая затем непосредственно подвергается окислительному дезаминированию.

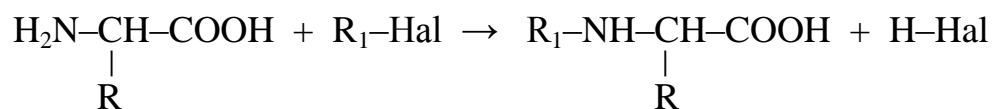
**Реакция ацилирования** протекает в слабощелочной среде, используется для защиты аминогруппы.



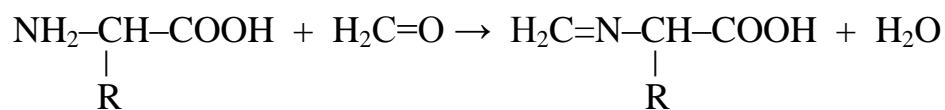
**Реакция с азотистой кислотой** используется в методе Ван-Слайка для количественного определения аминокислот по объему выделяемого азота:



**Реакции алкилирования** (для защиты  $\alpha$ -аминогруппы):



**Реакция с формальдегидом.** В слабощелочной среде ( $\text{pH} \approx 7,1$ ) аминокислоты легко переходят в моноанион, содержащий свободную аминогруппу, поэтому легко вступают в реакцию нуклеофильного присоединения к формальдегиду:

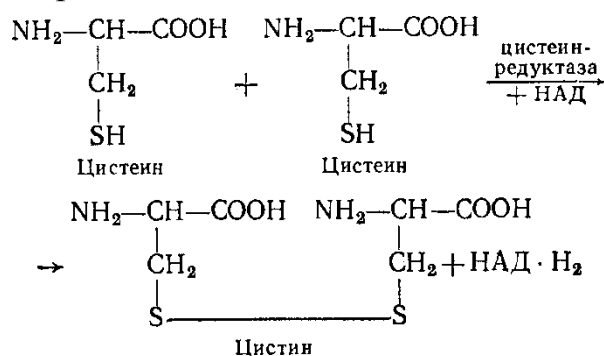


В таких производных аминокислот основность атома азота сильно понижена, что позволяет использовать эту реакцию для количественного определения  $\alpha$ -аминокислот методом Сёренсена. Способность аминогрупп в аминокислотах и белках взаимодействовать с формальдегидом приводит к необратимой денатурации белков. Этим объясняется высокая токсичность формальдегида и его стерилизующая способность.

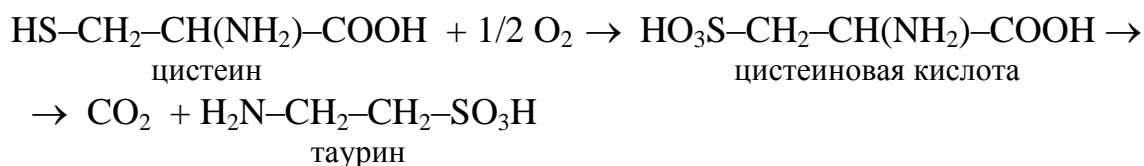
**Реакционная способность радикала** обусловлена наличием  $\text{HO}-$ ,  $\text{SH}-$  групп или ароматического ядра. Важнейшими из них являются окислительно-восстановительные реакции,  $\beta$ -декарбоксилирование, диметилирование, переметилирование, которые ведут к переходу одних аминокислот в другие, что расширяет возможности синтеза различных аминокислот (например, окисление фенилаланина в тирозин).



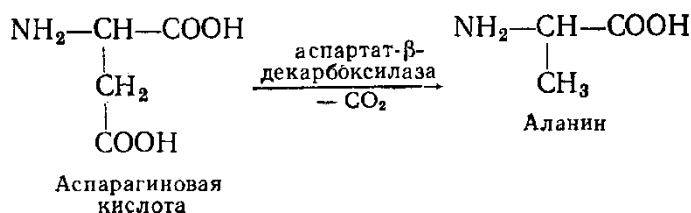
Окислительно-восстановительные реакции легко протекают по серосодержащим радикалам цистеина



При полном окислении тиоловой группы цистеин превращается в цистеиновую кислоту, которая, декарбоксилируясь, превращается в таурин, образующий с желчными кислотами парные желчные кислоты (таурохолевую, тауродезоксихолевую).



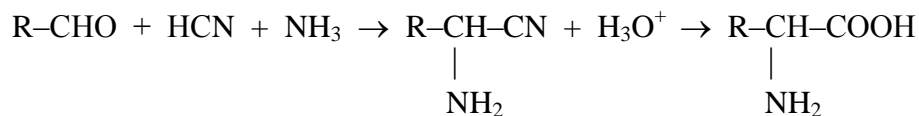
При β-декарбоксилировании аспарагиновой кислоты образуется аланин



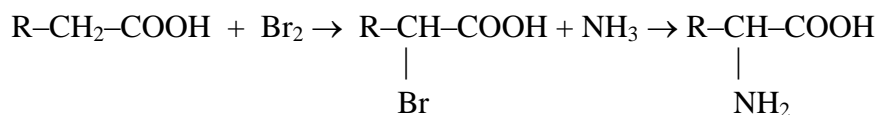
#### 13.1.4. Получение аминокислот

Существует целый ряд методов получения аминокислот вне организма (**in vitro**). Наибольшее применение находят получение из оксинитрилов (синтез Штреккера) и карбоновых кислот.

Синтез Штреккера заключается в том, что к альдегиду прибавляют аммиак и цианистый водород, образующийся α-аминитрил гидролизуют водной кислотой:



Второй метод включает две стадии: бромирование карбоновой кислоты и последующую обработку α-бромпроизводного избытком аммиака

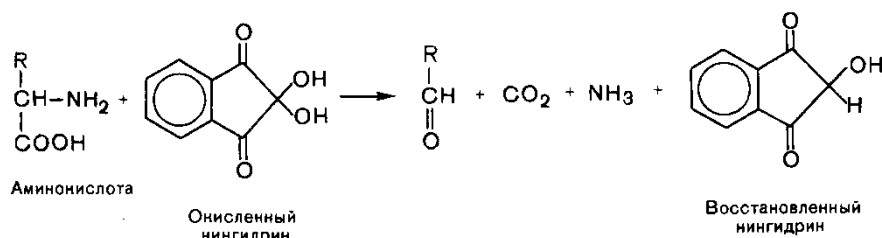


В организме (**in vivo**) заменимые аминокислоты синтезируются из  $\alpha$ -кетокислот путем восстановительного аминирования или трансаминирования с аминокислотой.

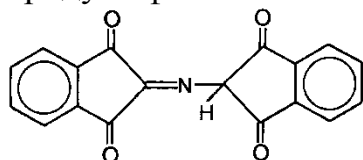
### 13.1.5. Обнаружение аминокислот

Аминокислоты можно обнаружить с помощью цветных реакций: нингидриновой, ксантопротеиновой, Фоля, Миллона и др. Эти реакции неспецифичны, т.к. основаны на обнаружении отдельных фрагментов в структуре аминокислот, которые могут встречаться и в других соединениях.

**Нингидриновая реакция** – универсальная реакция для всех аминокислот, т.к. основана на обнаружении аминогрупп в  $\alpha$ -положении. Эта реакция положительна не только со свободными аминокислотами, но и с пептидами, белками и др. Реакция с нингидрином протекает в две стадии. На первой стадии за счет окислительного дезаминирования аминокислоты (одновременно идет и ее декарбоксилирование) образуется восстановленный нингидрин.

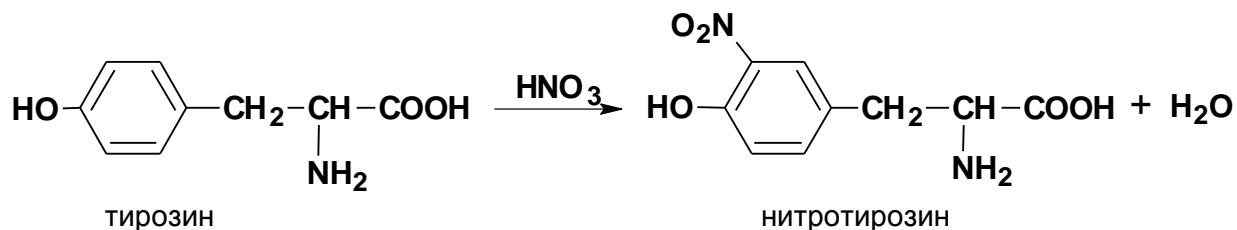


На второй стадии образовавшийся аммиак взаимодействует с эквивалентными количествами восстановленного и окисленного нингидрина, образуется продукт фиолетовой окраски.



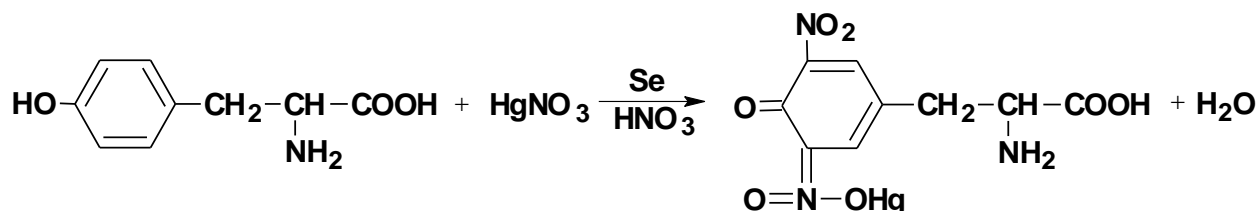
По интенсивности окраски можно судить о количестве аминокислот.

**Ксантопротеиновая реакция** позволяет обнаружить ароматические аминокислоты (фен, тир, гис, три), основана на реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре (нитрование).

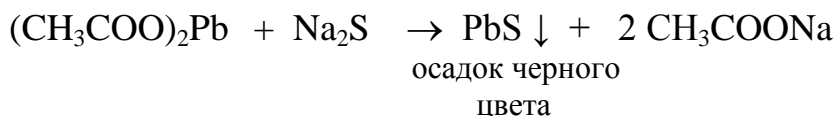
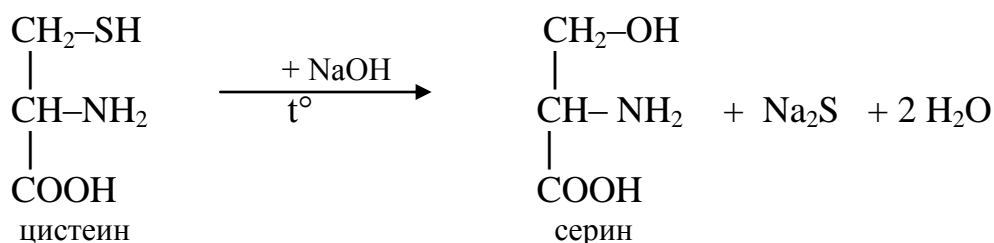


При действии концентрированной азотной кислоты, например, на тирозин образуется продукт, окрашенный в желтый цвет.

**Реакция Миллона** позволяет обнаружить тирозин. При добавлении реактива Миллона (раствор ртути в азотной кислоте с добавлением небольшого количества нитрита натрия) к раствору аминокислот или белка при кипячении образуется красный осадок ртутной соли динитротирозина (реакция электрофильного замещения).



**Реакция Фоля** позволяет обнаружить аминокислоту цистеин, содержащую свободную серу.

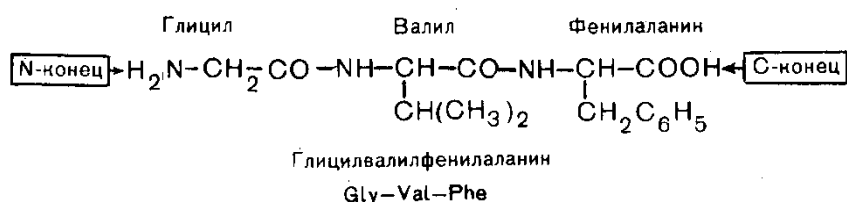


Метионин этой реакцией не обнаруживается, т.к. атом серы прикрыт в нем метильной группой.

### 13. 2. Пептиды

Пептиды построены из  $\alpha$ -аминокислот, соединенных **пептидной (амидной)**  $-\text{CO}-\text{NH}-$  связью. Они образуются либо в результате гидролиза белков, либо реакции поликонденсации  $\alpha$ -аминокислот с образованием амидных связей.

Для изображения структуры пептидов используют сокращенные названия входящих аминокислот. Аминокислоты со свободной  $\alpha$ -аминогруппой называют **N-концевой**, а со свободной  $\alpha$ -карбоксильной – **C-концевой**. Пептидные и белковые цепи принято записывать с N-конца.



В зависимости от числа аминокислотных остатков различают ди-, три-, тетра- и т.д. пептиды (низкомолекулярные). Пептиды, содержащие от 11 до 100 аминокислотных остатков, принято называть полипептидами, а больше 100 – белками.

Пептиды имеют молекулярную массу меньше 10000 Да, проходят через полупроницаемые мембраны (диализуются), кроме α-амино- могут содержать β- и γ-аминокислотные остатки.

Пептиды, как и аминокислоты, являются амфолитами, поэтому в водных растворах могут находиться как в катионной форме (pH < ИЭТ), так и форме аниона (pH > ИЭТ), поэтому в организме они могут выполнять функцию буферной системы. В мышцах человека и животных содержатся дипептиды карнозин и ансерин, состоящие из β-аланина и гистидина или его N-метил производного соответственно и проявляющие буферные свойства.

Ряд пептидов, являясь гормонами, регулируют различные биологические процессы в организме, например, гормоны задней доли гипофиза вазопрессин и окситоцин, содержащие по девять аминокислотных остатков. Вазопрессин стимулирует сокращение гладких мышечных волокон сосудов, обладает мощным антидиуретическим действием, так как стимулирует обратный ток воды через мембраны почечных канальцев, контролирует осмотическое давление плазмы крови и водный баланс организма человека. Окситоцин вырабатывается в женском организме и стимулирует сокращение гладких мышц матки и мышечных волокон вокруг альвеол молочных желез, что усиливает секрецию молока.

Из тканей головного мозга животных в настоящее время выделено свыше 50 пептидов, называемых **нейропептидами**, которые влияют на формы поведения, процессы запоминания и обучения, регулируют циклы сна и бодрствования, снимают болевые ощущения, например, β-эндорфин (31 аминокислотный остаток) как обезболивающее средство в 30 раз эффективнее морфина.

Восстановленная форма трипептида глутатиона (γ-Глу-Цис-Гли) является антиоксидантом, нейтрализуя в клетке активные формы кислорода, а окисленная – защищает биосубстраты от радикальных частиц восстановителей.

Токсическое действие на организм оказывают яды змей, некоторых насекомых, паукообразных, ядовитых грибов, которые по природе являются пептидами.

### 13. 3. Белки

**Белки (протеины)** – высокомолекулярные азотсодержащие биополимеры, построенные из остатков  $\alpha$ -аминокислот, с которыми связаны все основные проявления жизни. Белки являются основой структуры и функций живого организма. В настоящее время известно около  $10^{10}$ – $10^{12}$  различных белков, обеспечивающих существование около  $10^6$  видов живых организмов разной сложности организации (от вирусов до человека).

Во всем теле человека на долю белков приходится 45% от сухой массы, а в отдельных органах (поперечно-полосатые мышцы, легкие, селезенка) – 80-84%. Белки выполняют структурную функцию (в разных количествах входят во все органы и ткани, являются компонентами клеточных мембран человека и животных).

Существование материи невозможно без постоянного движения. Особой формой движения материи является обмен веществ, который обеспечивается биологическими катализаторами – **ферментами**. Все ферменты являются белками. Контроль активности ферментов осуществляют биологические регуляторы – **гормоны**, подавляющее большинство которых по своей природе являются белками, полипептидами, пептидами или производными аминокислот.

Транспорт  $O_2$ ,  $CO_2$  является функцией белка гемоглобина. Белки сыворотки крови транспортируют липиды и другие органические и неорганические вещества (ионы металлов).

Весьма разнообразна защитная функция белков: механическая защита кожных покровов; буферные белковые системы обеспечивают постоянство кислотно-щелочного равновесия; белки свертывающей системы защищают от кровопотерь, а антисвертывающей – от внутрисосудистого образования тромбов. Иммунная система обеспечивает синтез специфических защитных белков – антител в ответ на поступление в организм бактерий, чужеродных белков или токсинов.

Рост, развитие, сократимость также являются функциями белков.

Таким образом название протеины (от греч. protos – первичный, важнейший) наиболее полно отражает значимость белков.

#### 13.3.1. Классификация белков

В настоящее время нет стройной системы классификации белков. Традиционная классификация белков по группам, основанная на отдельных показателях (физико-химические свойства, форма молекул, локализация), не отвечает возросшему уровню знаний об их структуре и функциях. Традиционно по химическому строению белки подразделяют на **простые** (при гидролизе образуются только аминокислоты) и **сложные** – двухкомпонентные белки, которые состоят из простого белка и простетической группы, поэтому при их гидролизе образуются не только аминокислоты, но и небелковая часть или продукты ее распада.

**Простые белки** на основании некоторых условно выбранных критериев подразделяют на: альбумины, глобулины, гистоны, протамины, проламины, глютелины и др.

Классификация **сложных белков** основана на химической природе входящего в их состав небелкового компонента: хромопротеины (содержат окрашенную простетическую группу), фосфопротеины (содержат остатки фосфорной кислоты), гликопротеины (углеводы), липопротеины (липиды), нуклеопротеины (нуклеиновые кислоты), металлопротеины (металлы).

### Биологическая классификация

Пищевая ценность белка определяется его аминокислотным составом и степенью усвояемости. Белки, содержащие полный набор незаменимых аминокислот, – **полноценные** (это белки животного происхождения: мяса, рыбы, яичного белка, белки молока). Их аминокислотный состав близок к аминокислотному составу органов и тканей человека, они лучше усваиваются в организме. Белки, содержащие не все незаменимые аминокислоты или содержащие их в малых количествах, – **неполноценные**. Это белки растительного происхождения, к тому же они хуже усваиваются, чем белки животного происхождения, поэтому в питательном отношении они менее ценные.

### 13.3.2. Свойства белков

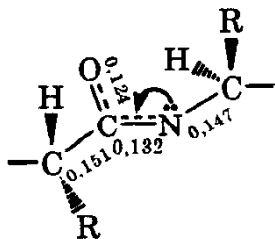
Белки обладают молекулярной массой от 10000 до нескольких миллионов Да. Они не проходят через полупроницаемые и биомембраны, т.е. не способны к диализу. Это свойство используется для очистки белков от низкомолекулярных примесей. Белки термолабильны (при температуре больше 40°C большинство утрачивает природные свойства). Обладая трехмерной структурой, белки денатурируются. Как и аминокислоты, белки приобретают заряд, который зависит от рН среды и аминокислотного состава. Заряд и гидратная оболочка, образующаяся вокруг белковой молекулы за счет гидрофильных групп, определяют стабильность белковой молекулы в растворе. Поскольку молекулы белков включают  $\alpha$ -аминокислоты, содержащие как гидрофильные, так и гидрофобные радикалы, распределенные по всей цепи, то большинство белков является поверхностно-активными веществами. Дифильность белковых молекул делает их эффективными стабилизаторами для лиофобных систем, эмульгаторами жиров и активными компонентами клеточных мембран. Поверхностные свойства белков, обуславливающие их способность к межмолекулярным взаимодействиям, лежат в основе взаимодействия фермента с субстратом, антитела с антигеном и объясняют различные взаимодействия, называемые специфической комплементарностью.

В зависимости от величины и знака заряда белки перемещаются в постоянном электрическом поле (электрофорез).

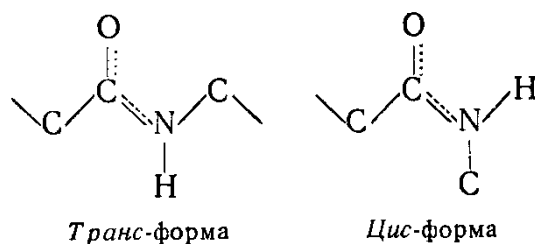
Растворы белков обладают низким осмотическим давлением, высокой вязкостью, низкой скоростью диффузии. Белки способны к набуханию в больших пределах (до полного растворения), обладают оптической активностью. Способность к наибольшему поглощению УФ-лучей при 280 нм (за счет ароматических аминокислот) используется для количественного определения белков в растворах.

### 13.3.3. Уровни структурной организации белков

Выяснение структурной организации белков считается одной из главных проблем современной биохимии, т.к. имеет важное научно-практическое значение для понимания огромного разнообразия функций белков в живых организмах. Белковые молекулы являются продуктами полимеризации 20 различных  $\alpha$ -аминокислот, соединенных в строгом соответствии с кодом белкового синтеза. Полипептидная теория строения белков была сформулирована Э. Фишером (1902). Согласно этой теории белки представляют собой полипептиды, в которых аминокислоты связаны друг с другом ковалентными связями. Основной является пептидная, возникающая при взаимодействии карбоксильных групп, находящихся в  $\alpha$ -положении по отношению к аминогруппе, с  $\alpha$ -амино-группами. Другой ковалентной связью является дисульфидная  $-S-S-$ , возникающая между остатками цистеина. Пептидные связи играют исключительно важную роль как в строении, так и в функции белков. Она характеризуется рядом особенностей. Во-первых, она плоская, т.е. атомы C, O, N и H лежат в одной плоскости. Во-вторых, она жесткая, т.к. расстояние между C и N является промежуточным между простой (одинарной) связью и двойной, поэтому вращение вокруг C-N-связи невозможно. Ограничено вращение и вокруг C-C $\alpha$ - и N-C $\alpha$ -связей, причем оно взаимозависимо и поворот вокруг C-C $\alpha$ -связи лимитирует поворот вокруг N-C $\alpha$ -связи. Методом рентгеноструктурного анализа установлены все параметры пептидной связи.



Пептидная связь обладает цис- и трансформой относительно  $\alpha$ -углеродных атомов, расположенных по обе стороны от этой связи.



Трансформа более предпочтительна, т.к. стерически она менее затруднена R-группами, чем цис-форма.

В настоящее время подтверждены предположения К. Линдерстрёма-Ланга о существовании четырех уровней структурной организации белковой молекулы: первичной, вторичной, третичной и четвертичной структур.

### Первичная структура

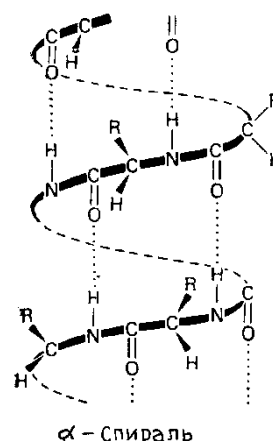
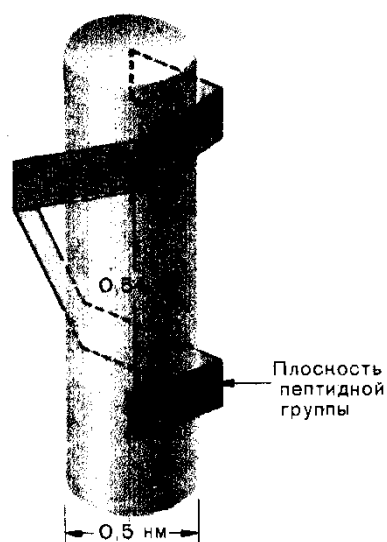
Под **первичной** структурой понимают **последовательность** расположения аминокислотных остатков в полипептидной цепи. Зная местоположение каждого остатка аминокислоты, можно точно написать структурную формулу белковой молекулы. Первичная структура белков детерминирована генетически. Каждый индивидуальный белок характеризуется уникальной аминокислотной последовательностью, замена аминокислот приводит не только к структурным перестройкам, но и к изменениям физико-химических свойств и биологических функций. Стабильность первичной структуры обеспечивается в основном главной ковалентной – пептидной связью, возможно участие небольшого числа дисульфидных связей.

Первичная структура отвечает за **видовую специфичность белка**. Инсулины, полученные от разных животных, построены из 51 аминокислоты, основные различия сосредоточены на узком участке цепи А. Инсулин барана отличается от инсулина быка замещением глицина на серин; а инсулин лошади от инсулина барана – двумя замещениями аминокислот (аланина на треонин и валина на изолейцин):

	6	7	8	9	10	11
Бык	-Цис-Цис-Ала- <b>Сер</b> -Вал-Цис-					
Баран	-Цис-Цис-Ала- <b>Гли</b> -Вал-Цис-					
Лошадь	-Цис-Цис- <b>Тре</b> - <b>Гли</b> - <b>Иле</b> -Цис-					

**Вторичная структура** белка образуется в результате стабилизации первичной структуры. Под вторичной структурой подразумевают конфигурацию полипептидной цепи, т.е. способ ее складывания, упаковки. Вторичная структура может быть неорганизованной и организованной. Наиболее изучены две конфигурации полипептидной цепи: **α-спираль** и **β-структура**.



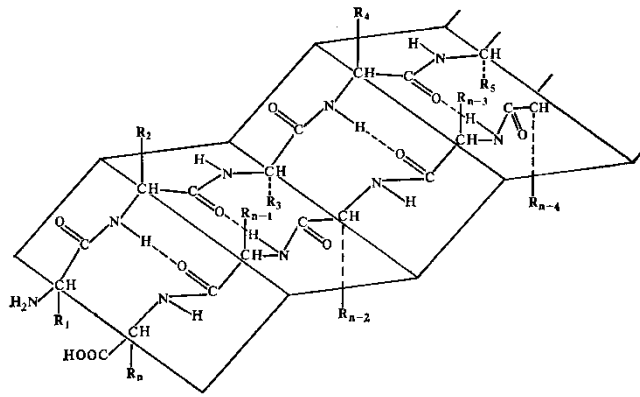


**α-Спираль** предложена Л. Полингом (1951). Методом рентгеноструктурного анализа он установил, что для глобулярных белков это наиболее вероятный тип строения. Закручивание полипептидной цепи происходит по часовой стрелке (правозакрученная спираль), это обусловлено L-аминокислотным составом природных белков. В образовании α-спирали участвуют внутрицепочечные водородные связи. На каждый виток спирали приходится 3,6 аминокислотных остатка. Шаг спирали (расстояние между витками спирали вдоль оси) равен 0,54 нм на виток.

По современным представлениям водородная связь включает не только электростатические силы притяжения между полярными группами (взаимодействие атомов водорода с электроотрицательными элементами O, N), но и электронные связи такого же типа, как в ряде комплексных соединений. Нековалентные водородные связи отличаются малой прочностью, но, поскольку в белковой молекуле их число очень велико (в образовании водородных связей вовлечены все пептидные группы), то они в сумме обеспечивают скручивание полипептидной цепи в спиральную структуру, придавая ей компактность и стабильность.

Другой тип вторичной структуры – складчатый лист – был обнаружен в фибриллярных белках позже, чем α-спираль, поэтому Полинг и Кори назвали ее **β-структурой**. В образовании β-структуры могут принимать участие от двух до пяти линейных полипептидных цепей, удерживаемых межцепочечными водородными связями между NH– и CO–группами соседних цепей, образуя структуру складчатого листа.

β-Структура может быть **параллельной** (в полипептидных цепях одинаковое направление от N- к С-концу) и **антипараллельной**. Стерически более предпочтительна антипараллельная структура.

Рис. 13.3. Антипараллельная  $\beta$ -структура

Неупорядоченная вторичная структура называется неорганизованной. Во многих белках одновременно содержатся  $\alpha$ -спиральные и  $\beta$ -складчатые структуры.

### Третичная структура

Под **третичной структурой** понимают способ укладки полипептидной цепи в объеме, т.е. она **трехмерна**. Первым белком, третичную структуру которого установили методом рентгеноструктурного анализа, был миоглобин кашалота, запасующий кислород в мышцах.

В настоящее время доказано, что в стабилизации пространственной структуры белков помимо ковалентных связей (пептидных, дисульфидных) основную роль играют нековалентные связи: водородные, электростатические взаимодействия заряженных групп, межмолекулярные ван-дер-ваальсовы силы, взаимодействия неполярных боковых радикалов аминокислот (гидрофобные взаимодействия) и др. (рис.13.4)

По современным представлениям формирование третичной структуры белка не является совершенно автоматическим процессом, детерминированным только аминокислотной последовательностью, как предполагали ранее, а, вероятнее всего, регулируется и внутриклеточными молекулярными механизмами, детали которых пока еще полностью не раскрыты.

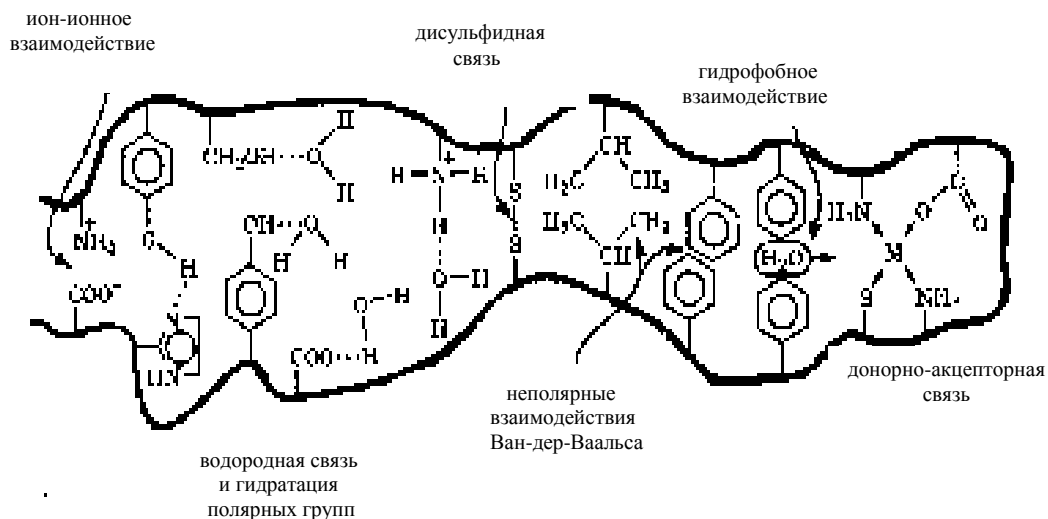


Рис. 13.4 Связи, стабилизирующие третичную структуру белковой молекулы

Установлено, что в клетках имеются несколько классов белков, названных **шаперонами**. Полагают, что шапероны защищают реакционно-способные радикалы синтезирующейся полипептидной цепи до окончания синтеза белка, предотвращая образование беспорядочных клубков или агрегатов, и создают условия для завершения формирования нативной конформации белка.

Третичная структура определяет природные свойства, биологическую активность белка. Изменение пространственной конформации белка называется **денатурацией** и сопровождается частичной или полной утратой его биологических свойств.

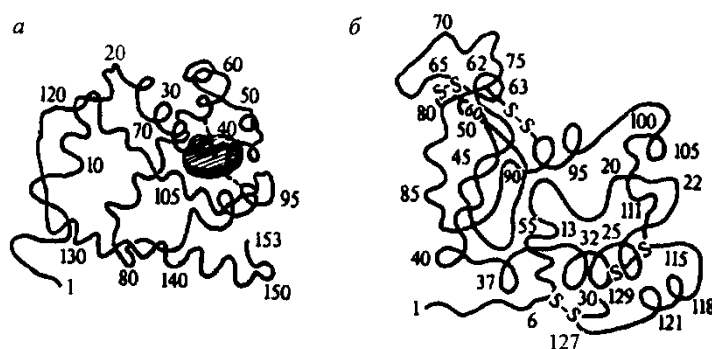


Рис. 13.5 Третичная структура миоглобина (а) и лизоцима (б)

### Четвертичная структура

Многие **функциональные** белки состоят из нескольких полипептидных цепей, каждая из которых обладает тремя уровнями структурной организации и называется **протомер, мономер или субъединица**. Отдельно взятая субъединица биологической активностью не обладает.

Под **четвертичной структурой** понимают **способ укладки в пространстве отдельных субъединиц**. Образовавшуюся молекулу называют **олигомером (мультимером)**. Олигомерные белки построены чаще из четного числа протомеров (от 2-4 до 6-8) с одинаковыми или разными молекулярными массами. Например, молекула гемоглобина состоит из двух одинаковых  $\alpha$ - и двух  $\beta$ -полипептидных цепей. Четвертичная структура обнаружена у нескольких сотен белков, однако лишь для немногих из них, в том числе и для гемоглобина, методом рентгеноструктурного анализа расшифрована четвертичная структура.

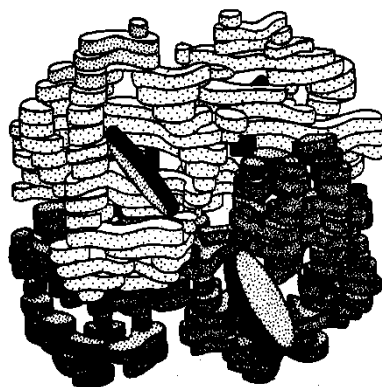


Рис.13.6 Четвертичная структура гемоглобина

Четвертичная структура стабилизируется дисульфидными и нековалентными связями между протомерами, взаимодействующими друг с другом по принципу комплементарности – универсальному для живой природы.

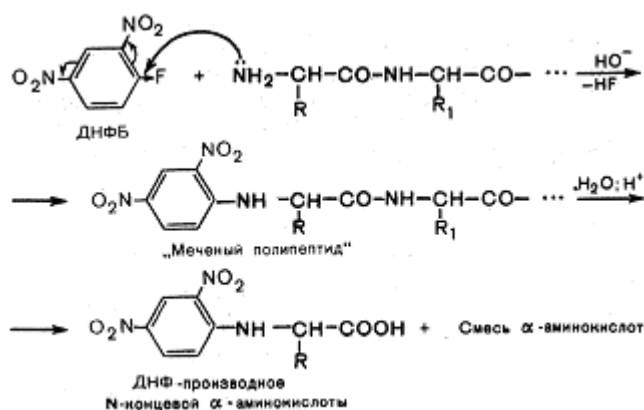
#### 13.3.4. Методы изучения структурной организации белков

Аминокислотный состав устанавливается путем гидролиза белка с последующим хроматографическим анализом. Амидные связи способны гидролизироваться как в кислой, так и в щелочной средах. Гидролиз может быть **частичным** (образуются более короткие полипептиды и пептиды) **или полным** (образуется смесь  $\alpha$ -аминокислот). Широко используют частичный гидролиз под действием ферментов пептидаз, которые избирательно гидролизуют пептидные связи либо внутри белковой молекулы (эндопептидазы), либо на конце цепи (экзопептидазы).

Полученную в результате гидролиза смесь  $\alpha$ -аминокислот исследуют в аминокислотном анализаторе. Таким образом определяют аминокислотный состав белков.

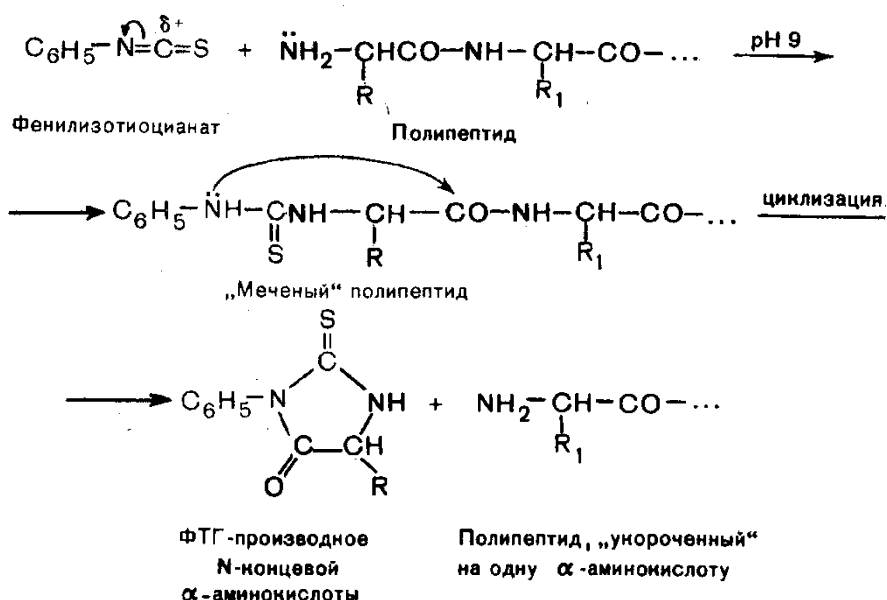
Более сложным является определение аминокислотной последовательности в белке, т.е. первичной структуры. Первичная структура определяется путем последовательного отщепления  $\alpha$ -аминокислот от одного из концов цепи и их идентификации.

Первый способ отщепления и идентификации N-концевой  $\alpha$ -аминокислоты был предложен Сенгером (1945). Он обрабатывал белок динитрофторбензолом, затем подвергал его гидролизу. Связь маркера с N-концевой  $\alpha$ -аминокислотой в процессе гидролиза сохранялась, поэтому идентифицировать N-концевую  $\alpha$ -аминокислоту не представляло труда.



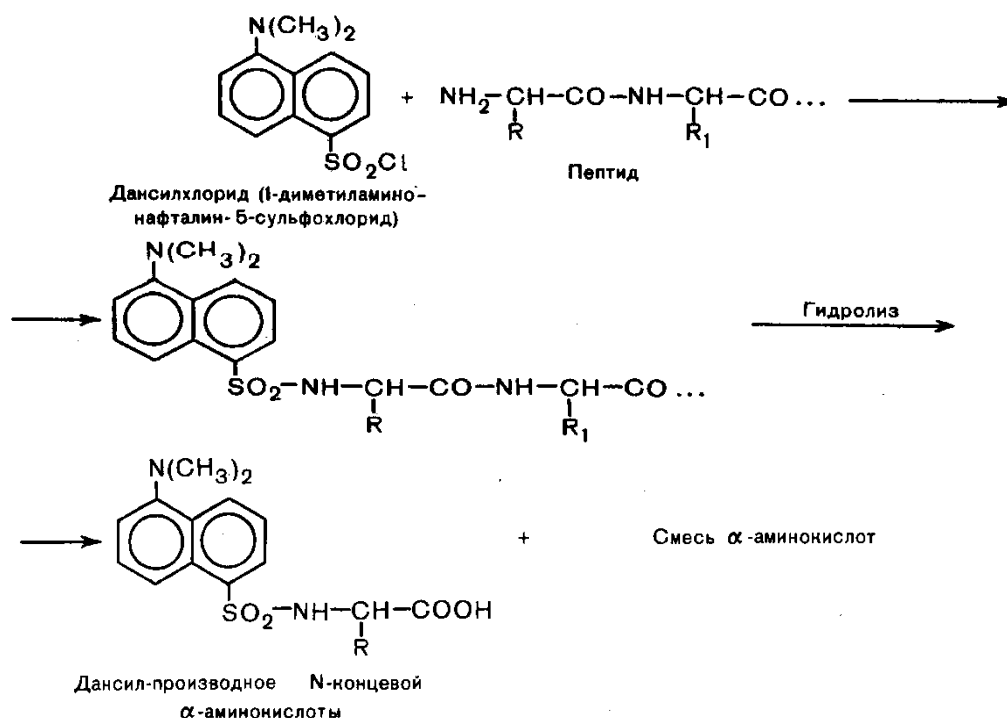
Обычно для идентификации пользуются методом хроматографии.

Более простым, а поэтому более распространенным методом определения первичной структуры белка, является метод ступенчатой деструкции **Эдмана (фенилтиогидантоиновый)**. В качестве маркера Эдман предложил фенилизотиоцианат, который в щелочной среде взаимодействует с N-концевой  $\alpha$ -аминокислотой, а затем при обработке полученного продукта слабой кислотой происходит циклизация и отщепление только «меченой» ФТГ-аминокислоты. Идентификацию осуществляли тонкослойной хроматографией. Преимущество этого метода в том, что, во-первых, при отщеплении N-концевой  $\alpha$ -аминокислоты не разрушается остальная часть молекулы, и операцию можно повторять многократно. Во-вторых, этот метод пригоден при использовании секвенатора, позволяющего определять первичную структуру пептидов, содержащих 50-60 аминокислотных остатков, что значительно упрощает работу.



**Дансильный метод** основан на взаимодействии N-концевой  $\alpha$ -аминокислоты с дансилхлоридом, затем белок подвергают кислотному гидролизу (6 н HCl при температуре 105°C 12-16 час). ДНС- $\alpha$ -аминокислота

определяется высокоэффективной жидкостной хроматографией с флуоресцентным детектированием.



В настоящее время для определения аминокислотного состава белков используют специальные приборы – секвенаторы, работающие в автоматическом режиме.

### 13.3.5. Сложные белки

Сложные белки двухкомпонентны, т.к. кроме белка содержат еще и небелковую часть.

**Гликопротеины и протеоглики**, содержащие в качестве небелкового компонента углеводы, рассмотрены ранее (гл. 12).

**Нуклеопротеины** – простетической группой являются нуклеиновые кислоты. В зависимости от природы нуклеиновых кислот различают два вида нуклеопротеинов, различных по составу, размерам и физико-химическим свойствам: дезоксирибонуклеопротеины (ДНП) и рибонуклеопротеины (РНП). ДНП преимущественно локализованы в ядре, а РНП – в цитоплазме. Нуклеопротеины представляют собой сложные агрегаты, построенные из одной-двух молекул нуклеиновой кислоты и большого числа прикрепленных к ней белковых субъединиц. Нуклеиновая кислота и белок в нуклеопротеинах взаимно стабилизируют друг друга. Подавляющая часть нуклеиновых кислот клетки существует в виде нуклеопротеинов. Нуклеопротеины играют большую биологическую роль. Они являются не только структурными элементами клетки, ее ядра и цитоплазмы, но и выполняют важнейшие специфические функции в живом организме. РНП играют определенную роль в биосинтезе

белка, а ДНП – в формировании и функционировании хромосомного аппарата клетки.

**Липопротейны** – комплексы липидов со специфическими белками. Молекулы липидов и полипептидов прочно связаны друг с другом, хотя и не образуют ковалентные связи. Липопротейны плазмы содержат полярные липиды (фосфолипиды), триацилглицеролы, а также холестерол и его эфиры. Неполярные триацилглицеролы и эфиры холестерола спрятаны внутри под оболочкой, образованной водорастворимыми гидрофильными участками полипептидных цепей и полярными головками молекул фосфоглицеридов. Наличие внешней гидрофильной оболочки делает липопротейны растворимыми в воде. Они хорошо транспортируются из тонкого кишечника в жировые депо и различные ткани.

Различают три основных класса липопротейнов плазмы крови. Классификация основана на величине плотности липопротейнов, которая зависит от содержания липидов: липопротейны очень низкой плотности (ЛПОНП) – 0,95-1,00 г /мл (содержат 10% белка), липопротейны низкой плотности (ЛПНП) – 1,00-1,06 г/мл (содержат 25% белка) и липопротейны высокой плотности (ЛПВЛ) – 1,06-1,21 г/мл (50% белка).

Многочисленные факты свидетельствуют о том, что высокое содержание в плазме ЛПНП при низком содержании ЛПВЛ является важным фактором возникновения атеросклероза – заболевания, протекающего с образованием отложений холестерола и его эфиров на внутренней поверхности кровеносных сосудов, просвет сосудов уменьшается и затрудняется кровоток, что может привести к инсульту или инфаркту миокарда.

**Фосфопротейны.** К белкам, содержащим фосфор, относятся казеиноген молока, вителлин и фосвитин желтка куриного яйца, овальбумин белка куриного яйца, ихтуллин рыбной икры и др. Фосфорная кислота связывается с белковой молекулой сложноэфирной связью через НО-группу серина и треонина (реже). Одна молекула белка содержит от двух до четырех остатков фосфорной кислоты. Органически связанный, очень лабильный фосфор необходим для выполнения клеткой ряда биологических функций. Фосфопротейны также являются ценным источником энергетического и пластического материала как в процессе эмбриогенеза, так и постнатального развития организма.

## ГЛАВА 14. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

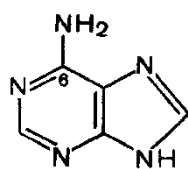
Нуклеиновые кислоты играют главную роль в передаче наследственных признаков (генетической информации) и управлении процессом биосинтеза белка. Обнаружены они были швейцарским исследователем Мишером (1868) в ядрах лейкоцитов человека и названы «нуклеином» (от лат. *nucleus* – ядро). Нуклеин был охарактеризован как вещество, содержащее фосфорную кислоту и имеющее кислый характер. Лишь в 30-е годы двадцатого века были установлены азотистые основания и пентозы, входящие в нуклеиновые кислоты. Настоящий бум по изучению нуклеиновых кислот начался после того, как в 1953 г. Уотсон и Крик предложили модель двойной спирали ДНК.

Нуклеиновые кислоты являются высокомолекулярными соединениями, которые, в зависимости от химического состава, подразделяют на ДНК (содержат дезоксирибозу) и РНК (содержат рибозу). **Структурной единицей нуклеиновых кислот является нуклеотид**, содержащий три компонента:

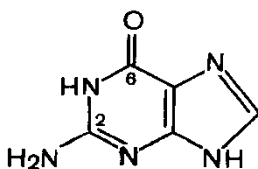
- азотистое нуклеиновое основание (пуриновое или пиримидиновое),
- пентозу (рибоза или дезоксирибоза),
- остаток  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , этерифицирующий пентозу по С-5.

### 14.1. Азотистые нуклеиновые основания

**Пуриновые.** В их основе лежит конденсированный из пиримидина и имидазола цикл пурин. Основными пуриновыми основаниями являются **аденин** и **гуанин**.

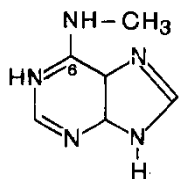
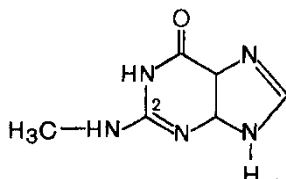


Аденин



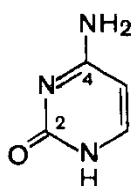
Гуанин

В минорных нуклеотидах ДНК и РНК встречаются инозин,  $\text{N}^6$  – метиладенин,  $\text{N}^2$ -метилгуанин, ксантин, гипоксантин и др.

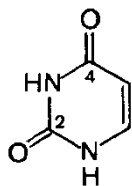
 $\text{N}^6$  –метиладенин $\text{N}^2$ -метилгуанин



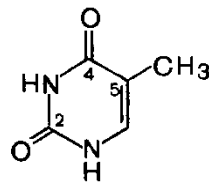
**Пиримидиновые** основания являются производными гетеро-циклического соединения пиримидина. В нуклеиновых кислотах встречаются три основных пиримидиновых основания: **цитозин**, **урацил** (РНК) и **тимин** (ДНК).



Цитозин



Урацил



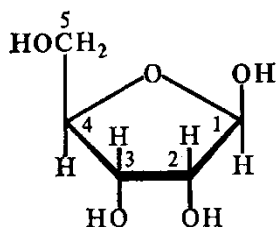
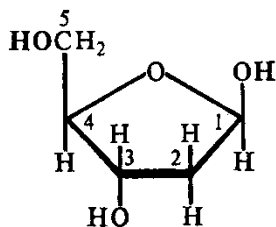
Тимин

Наличие у пиримидиновых оснований енольного гидроксила определяет их способность к лактим-лактаминной таутомерии. В состав нуклеотидов пиримидиновые основания включаются только в **лактаминной** форме.

Кроме главных пиримидиновых оснований в составе нуклеиновых кислот обнаружены **минорные**: 5-метил- и 5-оксиметилцитозин и др.

### Пентозы

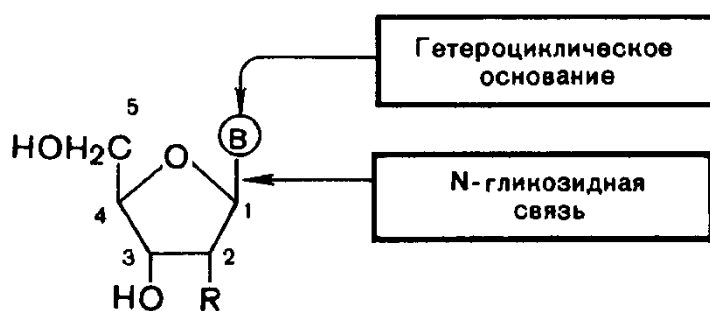
В молекуле ДНК пентоза представлена **дезоксирибозой**, а в РНК – **рибозой** (отсюда и их названия). Углеводы в молекулах нуклеиновых кислот находятся в  $\beta$ -D-фуранозной форме.

 $\beta$ -D-Рибофураноза  
(рибоза) $\beta$ -2-Дезокси-D-рибофураноза  
(дезоксирибоза)

## 14.2. Нуклеозиды и нуклеотиды

Комбинация нуклеинового основания и пентозы приводит к образованию нуклеозида.

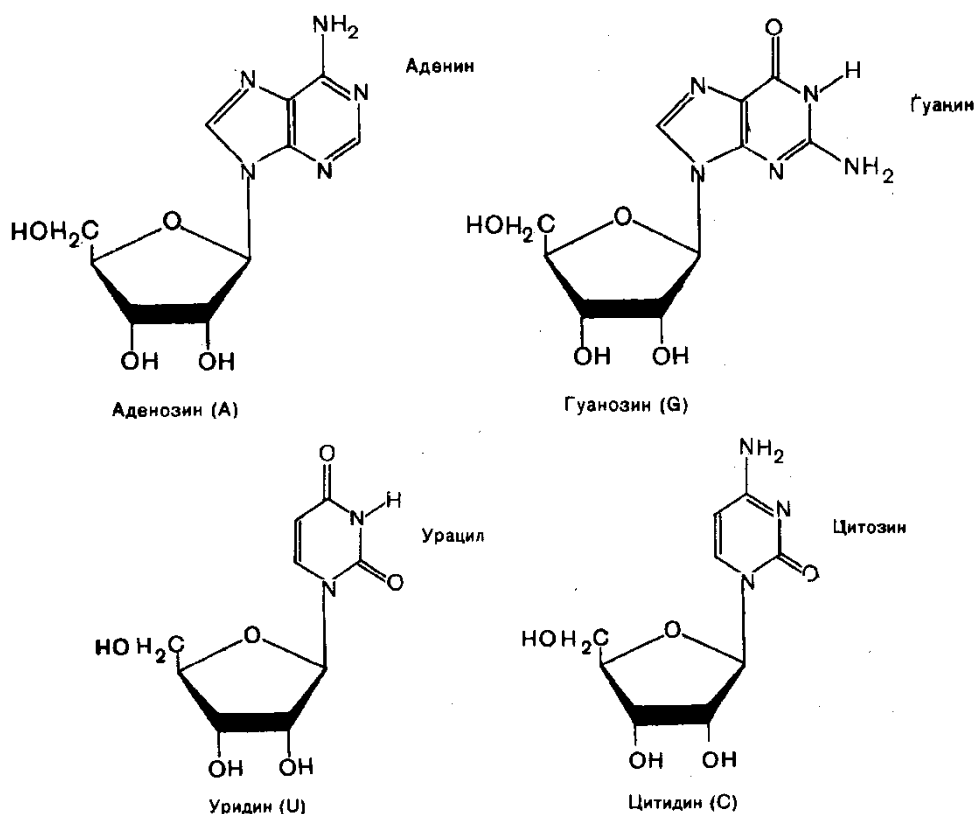
В пуриновых нуклеозидах пентоза соединяется N-гликозидной связью с **N<sup>9</sup>-пуринового основания**, а в пиримидиновых – с **N<sup>1</sup>**.



Общая структура нуклеозида

R=OH Рибонуклеозид  
R=H Дезоксирибонуклеозид

Конфигурация этой связи β-гликозидная.



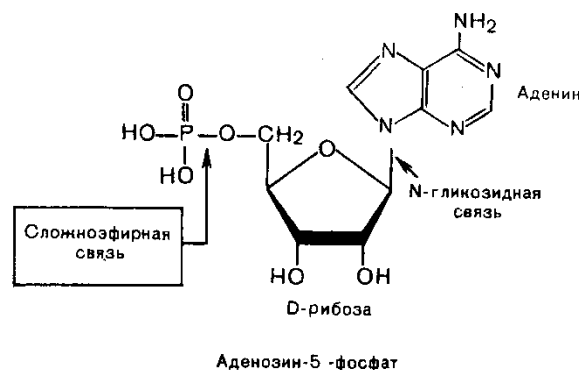
Названия нуклеозидов производятся от тривиального названия соответствующего азотистого основания с суффиксами **–идин** у пиримидиновых и **–озин** у пуриновых нуклеозидов. Исключение из этого правила сделано для нуклеозидов тимина:

**тимин + рибоза – риботимидин,**

**тимин + дезоксирибоза – просто тимидин.**

**Нуклеотиды.** При фосфорилировании нуклеозида по гидроксилу пентозы образуется нуклеотид. Если нуклеотид находится в свободном состоянии, то

фосфорилирование возможно по любому свободному гидроксилу, а если включается в нуклеиновую кислоту, то только по С-5.

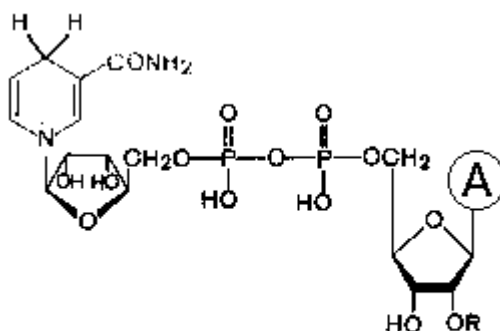


В зависимости от содержащихся пентоз различают рибонуклеотиды и дезоксирибонуклеотиды. Нуклеотиды называют или как соответствующие кислоты (монозамещенные производные фосфорной кислоты), или как соли (монофосфаты) с указанием в обоих случаях положения фосфатного остатка. Названия основных нуклеозидов и нуклеотидов представлены в таблице 14.1.

Таблица 14.1. Номенклатура основных нуклеозидов и нуклеотидов

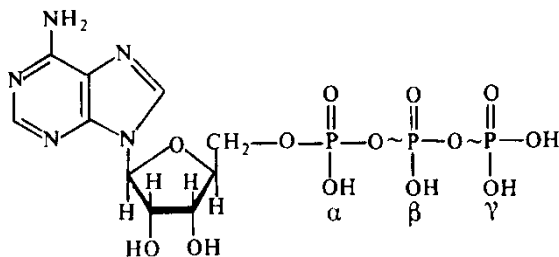
Азотистое основание	Нуклеозид	Нуклеотиды	
		полное название	сокращенное название
Аденин	Аденозин	Адениловая кислота, аденозинмонофосфат	АМФ
Гуанин	Гуанозин	Гуаниловая кислота, гуанозинмонофосфат	ГМФ
Цитозин	Цитидин	Цитидиловая кислота, цитидинмонофосфат	ЦМФ
Урацил	Уридин	Уридиловая кислота, уридинмонофосфат	УМФ
Тимин	Тимидин	Тимидиловая кислота, тимидинмонофосфат	ТМФ

Нуклеотиды, помимо того, что являются структурными единицами нуклеиновых кислот, выполняют еще целый ряд важных функций. Многие коферменты (небелковая часть биокатализатора) имеют нуклеотидную природу: НАД, ФАД, ФМН в составе оксидо-редуктаз катализируют окислительно-восстановительные процессы; КоА участвует в обмене липидов и углеводов.



R=H            Никотинамиддинуклеотид (НАДН)  
 R=PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>    Никотинамиддинулеотилфосфат (НАДФН)

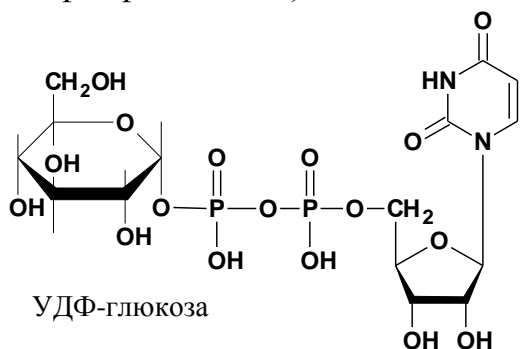
Нуклеотиды, присоединяя еще один остаток фосфата, образуют богатую энергией фосфоангидридную связь и превращаются в нуклеозиддифосфаты (АДФ, ГДФ, ЦДФ, УДФ, ТДФ), способные присоединять еще один остаток фосфата с образованием нуклеозидтрифосфатов (АТФ, ГТФ и т.д.). Нуклеозидди- и -трифосфаты выполняют важные биологические функции в процессах синтеза и катаболизма.



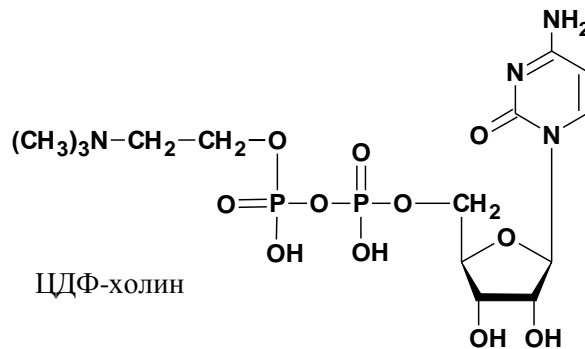
АТФ

АТФ – универсальный аккумулятор и поставщик энергии для биохимических и физиологических процессов в организме. При участии АТФ осуществляются также реакции фосфорилирования гидроксил- и ацилсодержащих соединений с образованием соответствующих сложных эфиров фосфорной кислоты и ангидридов. Фосфорилированные производные являются активными метаболитами многих биологических процессов.

Нуклеозиддифосфаты участвуют в процессах синтеза, являясь переносчиками активных групп (УДФ-глюкоза – синтез гликогена, ЦДФ-холин – синтез фосфолипидов).



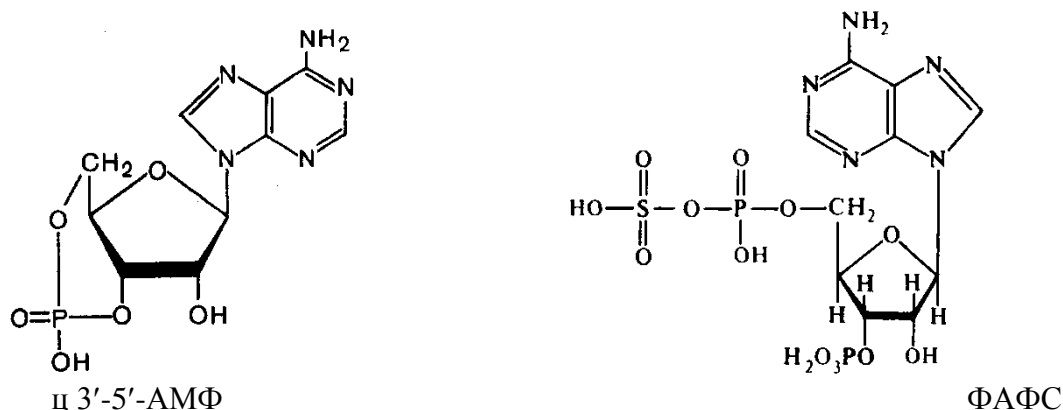
УДФ-глюкоза



ЦДФ-холин

УДФ глюкуроновая кислота и ФАФС (активная форма серной кислоты) принимают участие в обезвреживании токсических веществ, образующихся при метаболизме (билирубин, индол, скатол).

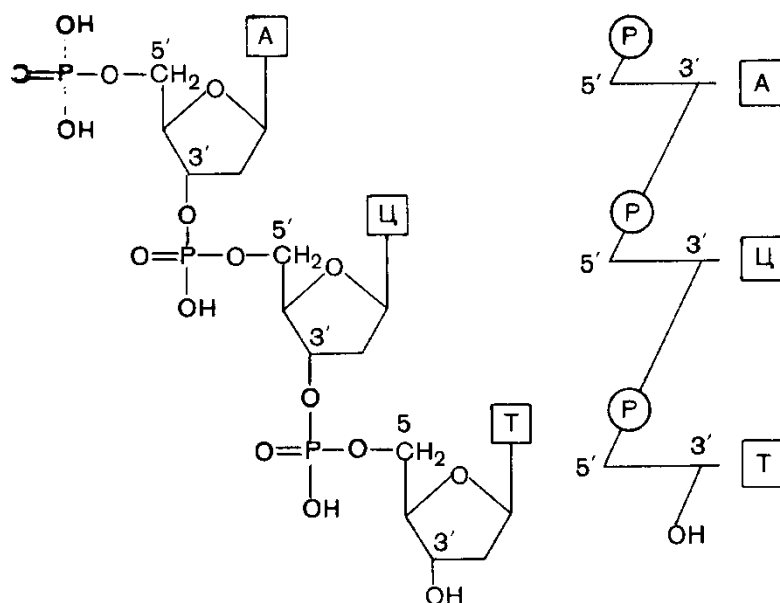
Циклический 3'-5'-АМФ (цАМФ) образуется из АТФ при реакции,



катализируемой ферментом аденилатциклазой, наделен рядом уникальных функций и высокой биологической активностью в регуляции процессов обмена. Он выполняет роль медиатора внеклеточных сигналов в клетках.

### 14.3. Первичная структура нуклеиновых кислот

Под первичной структурой нуклеиновых кислот понимают последовательность расположения нуклеотидов в полинуклеотидной цепи. Во всех нуклеиновых кислотах имеется один и тот же тип связи между соседними нуклеотидами – **фосфо-диэфирная - 3'-5'**. В образовании этой связи участвуют гидроксильные группы в 3' и 5' положениях остатков углеводов.



К настоящему времени удалось определить первичную структуру почти всех транспортных РНК, ряда вирусных РНК.

Полинуклеотидная цепь молекулы нуклеиновой кислоты имеет на одном конце свободный монофосфорный эфир, который принято обозначать как 5'-конец, а на другом конце цепи такой фосфат отсутствует, но имеется нуклеотид со свободной 3'-гидроксильной группой (3'-конец).

Имеются определенные данные о количественном содержании нуклеиновых кислот в клетках. Доказано, что количество ДНК в клетках одного и того же организма отличается постоянством. ДНК преимущественно сосредоточены в ядре, а в митохондриях и хлоропластах содержится лишь небольшой процент. О количестве РНК нет точных данных, поскольку содержание их в разных клетках в значительной степени определяется интенсивностью синтеза белка. На долю РНК приходится 5-10% от общей массы клетки.

**Рибонуклеиновые кислоты.** Современная классификация различных типов клеточной РНК основывается на данных локализации в клетке, функции и молекулярной массы.

Выделяют три главных вида РНК:

- **матричную** (информационную) – **мРНК**, которая составляет 2-3% от всей клеточной РНК, содержит несколько тысяч нуклеотидных остатков и имеет наибольшую из всех видов молекулярную массу ( $2,5-10 \cdot 10^5$ );
- **рибосомальную** – **рРНК**, которая составляет 80-85%, с молекулярной массой ( $5,5-11 \cdot 10^5$ );
- **транспортную** – **тРНК**, составляющую около 16%, содержит 75-90 нуклеотидов с молекулярной массой до 30000.

мРНК синтезируется в ядре на матрице ДНК, затем поступает в рибосому, выполняя матричную функцию при синтезе белка.

Транспортные РНК содержатся в растворимой фракции цитоплазмы, выполняют функцию связывания и переноса аминокислот к месту синтеза белка – рибосоме.

рРНК, прочно связанные с белком, локализуются в двух субчастицах рибосом – 60S и 40S у животных (55-65% составляет рибосомная РНК, 35-50% – белки и до 25% приходится на долю основных аминокислот). Рибосомы представляют собой сложную молекулярную «машину» («фабрику») синтеза белка.

**Дезоксирибонуклеиновые кислоты.** Для понимания ряда особенностей структуры ДНК важное значение имеют закономерности состава и количественного содержания азотистых оснований, установленные Э.Чаргаффом. Оказалось, что азотистые основания ДНК обычно варьируют у разных видов организмов, однако почти не претерпевают изменений у одного и того же вида в процессе развития или в зависимости от изменений окружающей среды, либо характера питания. ДНК, выделенные из разных тканей одного и того же вида, имеют одинаковый состав азотистых оснований. Полученные количественные соотношения были названы **правилами Чаргаффа**:

1. Молярная доля пуринов равна молярной доле пиримидинов:  

$$A + G = T + C, \text{ или } (A + G) / (T + C) = 1$$
2. Количество аденина и цитозина равно количеству гуанина и тимина:  

$$A + C = G + T, \text{ или } (A + C) / (T + G) = 1$$

3. Количество аденина равно количеству тимина, а количество гуанина равно количеству цитозина:

$$A = T \text{ и } G = C \text{ и соответственно } A / T = 1 \text{ и } G / C = 1$$

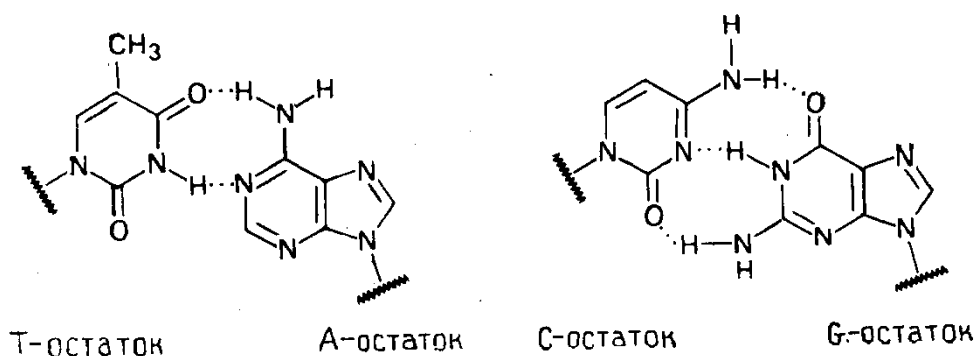
4. Сумма гуанина и цитозина не равняется сумме аденина и тимина:

$$A + T \neq G + C, \text{ отсюда } (G + C) / (A + T) \neq 1$$

Это отношение – коэффициент специфичности. Для животных и растений он ниже единицы (0,54–0,94), у микроорганизмов колеблется в значительных пределах (от 0,45 до 2,57).

#### 14.4. Вторичная структура нуклеиновых кислот

Модель вторичной структуры ДНК, предложенная Уотсоном и Криком на основании ряда аналитических данных рентгеноструктурного анализа, представляет собой двойную правильную правовращающую спираль, в которую обе полинуклеотидные цепи закручены вокруг одной и той же оси. Обе цепи полинуклеотидов в биспиральной молекуле ДНК имеют строго определенное пространственное расположение, при котором азотистые основания находятся внутри, а фосфорильные и углеводные компоненты – снаружи. Две полинуклеотидные цепи антипараллельны друг другу. Это означает, что цепи ДНК имеют противоположную полярность, т.е. межнуклеотидная связь в одной цепи имеет направленность 5'→3', а в другой – 3'→5', что имеет важное биологическое значение при репликации и транскрипции молекулы ДНК. Между пуриновым основанием одной цепи и пиримидиновым другой возникают водородные связи. Эти основания составляют комплементарные пары. В ДНК комплементарными будут аденин – тимин, образующие две водородные связи, и гуанин – цитозин, связанные тремя водородными связями.



Полинуклеотидные цепи не идентичны, а комплементарны между собой. Это означает, что нуклеотидная последовательность одной цепи предопределяет первичную структуру второй цепи. Комплементарность цепи и последовательность звеньев составляют химическую основу важнейших функций ДНК – хранения и передачи наследственной информации.

Стабилизируется молекула ДНК в основном за счет водородных связей между комплементарными основаниями, направленных поперек оси молекулы. Кроме того, в стабилизации важную роль играют межмолекулярные

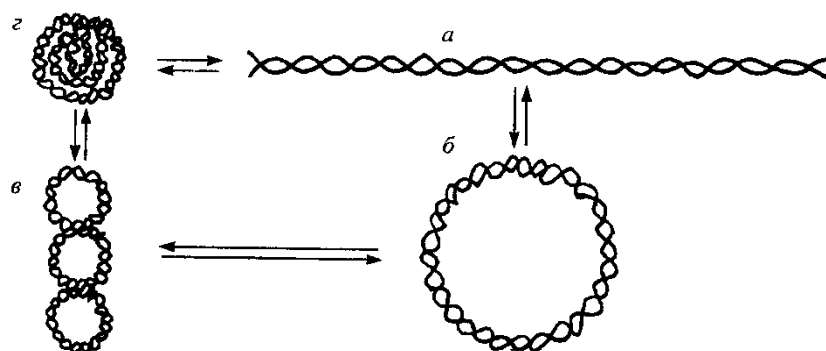
взаимодействия, направленные вдоль спирали, между парами оснований, расположенными одна над другой на расстоянии ван-дер-ваальсова радиуса (**стэкинг-взаимодействия**). Сильные стэкинг-взаимодействия всегда усиливают водородные связи, т.к. способствуют уплотнению спирали. При ослаблении стэкинг-взаимодействий молекулы воды проникают внутрь спирали, конкурентно взаимодействуют с полярными группами азотистых оснований, инициируют дестабилизацию и способствуют дальнейшему распаду двойной спирали.

Вторичная структура мРНК и рРНК менее охарактеризована, чем вторичная структура ДНК. Для вторичной структуры тРНК, видимо, наиболее вероятна модель, предложенная Р. Холли, плоское изображение которой напоминает клеверный лист. Во всех тРНК есть участки, взаимодействующие с рибосомами, места для связывания с аминокислотами и ферментами, а также специфическая последовательность трех нуклеотидов (триплет), называемая антикодоном, которая комплементарна кодону мРНК, кодирующему включение в белковую молекулу определенной аминокислоты.

Биспиральные структуры в молекулах РНК возникают в пределах одной и той же цепи в тех зонах, где расположены комплементарные азотистые основания аденин – урацил и гуанин – цитозин. Число и размеры биспиральных участков и петель определяются первичной структурой молекулы и составом окружающего раствора.

#### 14.5. Третичная структура нуклеиновых кислот

Двойная спираль молекулы ДНК существует в виде линейной (а), кольцевой (б), суперкольцевой (в) и компактных клубковых форм (г). Между этими формами совершаются взаимные переходы при действии особой группы ферментов – топоизомераз, изменяющих пространственную структуру.

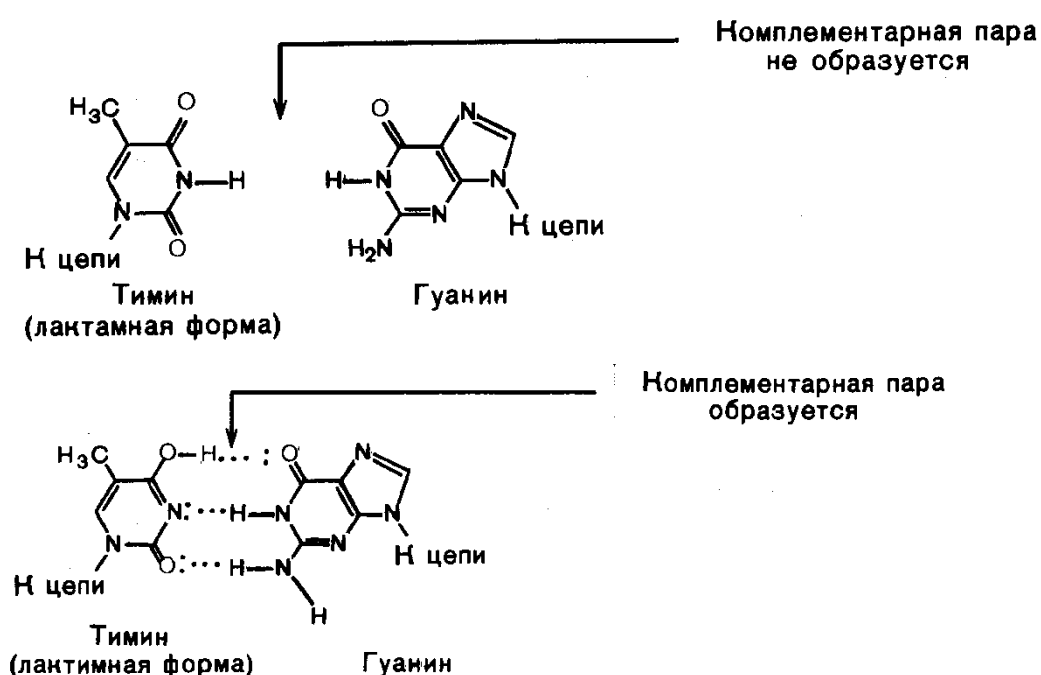


Биологические функции ДНК и РНК полностью определяются только совокупностью первичной, вторичной и третичной структур.



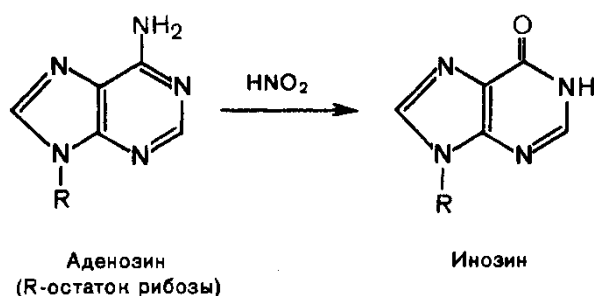
## 14.6. Изменение структуры нуклеиновых кислот под действием химических веществ

Поскольку комплементарность цепей ДНК составляет химическую основу важнейшей функции ДНК (хранение и передача наследственных признаков), то сохранность нуклеотидной последовательности является обязательным условием безошибочной ее передачи. Однако нуклеотидная последовательность ДНК может подвергаться изменениям под влиянием различных факторов. Такие изменения называют мутациями. Наиболее распространенным видом мутаций является замена какой-либо пары оснований на другую. Одной из причин может быть сдвиг таутомерного равновесия. Например, тимин в лактамной форме не образует водородной связи с гуанином, а в лактимной – образует, что приводит к замене пары Т–А на Т–Г.



Аналогичная картина наблюдается, когда сдвиг в сторону лактимной формы происходит у гуанина, тогда он образует водородные связи с необычным для него основанием – тиминном. Замена «нормальных» пар оснований передается при «переписывании» (транскрипции) генетического кода с ДНК на РНК, что в итоге приводит к изменению аминокислотной последовательности в синтезируемом белке. При накоплении мутаций возрастает число ошибок в биосинтезе белка.

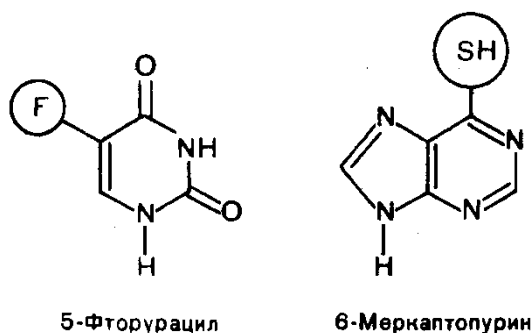
Другой причиной мутаций может служить воздействие химических факторов или различных видов излучений. Например, если подействовать на аденозин азотистой кислотой, то в результате дезаминирования аминогруппа превратится в гидроксильную, а аденозин – в инозин, что может привести к замене нуклеотидной пары в ДНК (адениновый нуклеотид комплементарен тиминному, а инозин может образовывать комплементарную пару только с цитозином).



Мутации под действием различных химических соединений, называемых мутагенными веществами, имеют большое значение для управления наследственностью с целью ее улучшения. Результаты этих исследований нашли применение в селекции сельскохозяйственных культур, создании штаммов микроорганизмов, производящих антибиотики, витамины, кормовые дрожжи.

### 14.7. Лекарственные средства нуклеиновой природы

При лечении некоторых опухолевых заболеваний в качестве лекарственных средств используют синтетические производные пиримидинового и пуринового рядов, по строению похожие на естественные метаболиты – в данном случае на нуклеиновые основания, но не полностью им идентичные, т.е. являющиеся антиметаболитами. Например, 5-фторурацил является антагонистом урацила и тимина, 6-меркаптопурин – аденина. Конкурируя с метаболитами, они нарушают на разных этапах синтез нуклеиновых кислот в организме.



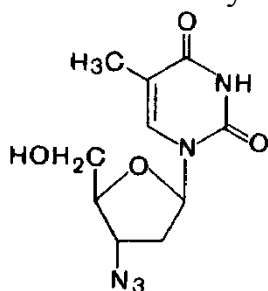
5-фторурацил, превращаясь в 5-фтордезоксифосфат, блокирует тимидинсинтазу, синтез ТМФ нарушается. 6-меркаптопурин оказывает сильное иммуносупрессорное действие, используется для предотвращения иммунологических реакций в трансплантологии.

### 14.8. Нуклеозиды-антибиотики

В клетках в свободном состоянии содержатся некоторые нуклеозиды, не являющиеся компонентами нуклеиновых кислот, которые обладают антибиотической активностью и широко используются при лечении злокачественных новообразований. Известно несколько десятков таких

нуклеозидов, выделенных из микроорганизмов, а также растительных и животных тканей. Нуклеозиды-антибиотики отличаются от обычных нуклеозидов некоторыми деталями углеводной части или азотистого основания. Это позволяет им выступать в роли антиметаболитов. Нуклеозидные антибиотики пиримидинового ряда подобны цитидину, а пуринового – аденозину. Например, антибиотик кордиципин, выделенный из грибницы *Cordyceps militaries*, отличается от аденозина только отсутствием в углеводном остатке 3'-ОН группы.

Выраженным действием на вирус СПИДа, снижающим его размножение, обладает азидотимидин, у которого, в отличие от тимидина, в углеводном компоненте гидроксил у С-3 замещен на N<sub>3</sub>. Отсутствие у С-3 гидроксигруппы делает невозможным удлинение молекулы ДНК, и синтез ДНК прекращается.



Азидотимидин

Некоторые микроорганизмы выделяют нуклеозиды, в состав которых вместо рибозы входит ее эпимер по С-2 – арабиноза. Наиболее сильными антивирусными и антигрибковыми свойствами обладает цитозинарабинозид – нуклеозид, в котором остаток рибозы замещен на арабинозу. В организме он ингибирует ДНК-полимеразы и снижает скорость репликации ДНК, используется в химиотерапии злокачественных опухолей.

5-йоддезоксисуридин эффективен при лечении кератитов и поражений роговицы глаза вирусом герпеса.

Таким образом, небольшой разницы в строении или конфигурации одного атома в углеводном остатке достаточно, чтобы соединение выполняло роль ингибитора биосинтеза ДНК. Это является основой для создания новых лекарственных средств методом молекулярной модификации природных моделей.

## ГЛАВА 15. ЛИПИДЫ

Липидами называют большую группу природных соединений, существенно различающихся по своей химической структуре и функциям, объединяемых общим свойством – хорошей растворимостью в органических растворителях (эфир, хлороформ, бензол) и практически полной нерастворимостью в воде. Липиды играют важную роль в процессах жизнедеятельности. Являясь одним из основных компонентов биологических мембран, липиды влияют на их проницаемость, участвуют в передаче нервного импульса, создании клеточных контактов. Жир в организме – весьма эффективный источник энергии либо при непосредственном использовании, либо потенциально – в форме запасов жировой ткани. Липиды создают термоизоляционные покровы у животных, защищают внутренние органы и ткани от механических воздействий. В зависимости от способности к гидролизу липиды подразделяют на **омыляемые** и **неомыляемые**.

### 15.1. Омыляемые липиды

Омыляемые липиды подразделяют на **простые** и **сложные**.

Простые липиды – сложные эфиры жирных кислот с различными спиртами.

1. **Ацилглицеролы** (ацилглицерины, глицериды) представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот.
2. **Воски** – сложные эфиры высших жирных кислот и одно- или двухатомных спиртов.

Сложные липиды – сложные эфиры жирных кислот и спиртов, содержащие другие компоненты.

1. **Фосфолипиды** – сложные эфиры, содержащие остаток фосфорной кислоты и другие компоненты:
  - а) **глицерофосфолипиды** (содержат спирт глицерин)
  - б) **сфингофосфолипиды** (содержат спирт сфингозин).
2. **Гликолипиды** (гликосфинголипиды).

**Неомыляемые липиды** выполняют в организме роль низкомолекулярных биорегуляторов, к ним относятся терпены, стероиды, жирорастворимые витамины, простагландины.

### Элементарный состав жиров

В состав липидов входят углерод, водород и кислород, иногда азот, сера и фосфор. В отличие от белков и углеводов для липидов характерно:

- высокое содержание углерода (68-70%, в то время как в белках-50-55%, а в углеводах –40-45%),
- высокое содержание водорода (10-11%, в белках и углеводах-6-7%),

– низкое содержание кислорода (10-11%, т.е. в два раза ниже, чем в белках и 4-5 раз ниже, чем в углеводах).

Эти особенности элементарного состава липидов определяют их высокую калорийность (38,9кДж/моль).

### Жирные кислоты – структурные компоненты липидов

Высшие карбоновые кислоты были выделены из жиров, поэтому получили название жирных. Они входят в состав многих липидов, ацилируя гидроксильные или аминогруппы. Биологически важные жирные кислоты могут содержать **чётное** (чаще) или **нечётное** число атомов углерода, могут быть **насыщенными** или **ненасыщенными**. Примерно  $\frac{3}{4}$  всех жирных кислот являются непредельными. Ближайшая к карбоксильной группе двойная связь обычно расположена между 9-м и 10-м атомами углерода, если двойных связей несколько, то они отделены друг от друга метиленовой группой ( $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), т.е. являются изолированными. Наличие двойной связи в жирнокислотной цепи ограничивает вращение углеродных атомов относительно друг друга, поэтому природные ненасыщенные жирные кислоты имеют цис-конфигурацию, которая делает ненасыщенную кислоту менее стабильной и более подверженной катаболизму.

Углеродная цепь жирных кислот у человека и животных **не разветвлена**, у микроорганизмов встречаются кислоты и с разветвленной цепью. Число атомов углерода в природных жирных кислотах колеблется от 4 до 22, но чаще встречаются с 16 или 18.

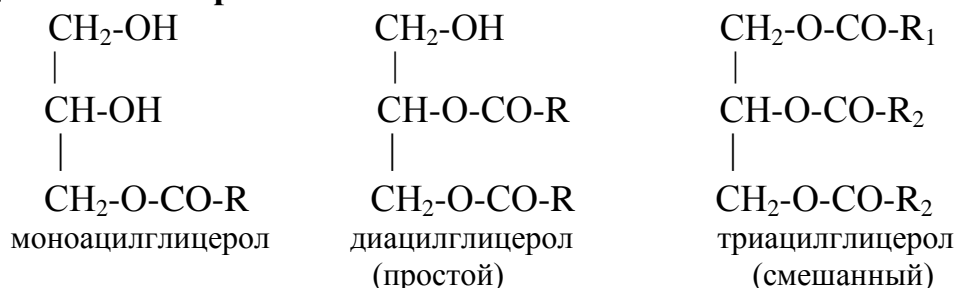
Таблица 15.1. **Важнейшие жирные кислоты**

Название кислоты	Число С-атомов	Структурная формула
Пальмитиновая	$\text{C}_{16}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
Стеариновая	$\text{C}_{18}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
Арахидиновая	$\text{C}_{20}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$
<b>Ненасыщенные кислоты</b>		
Олеиновая	$\text{C}_{18:1}$	
Элаидиновая	$\text{C}_{18:1}$	
Линолевая	$\text{C}_{18:2}$	
Линоленовая	$\text{C}_{18:3}$	
Арахидоно- вая	$\text{C}_{20:4}$	

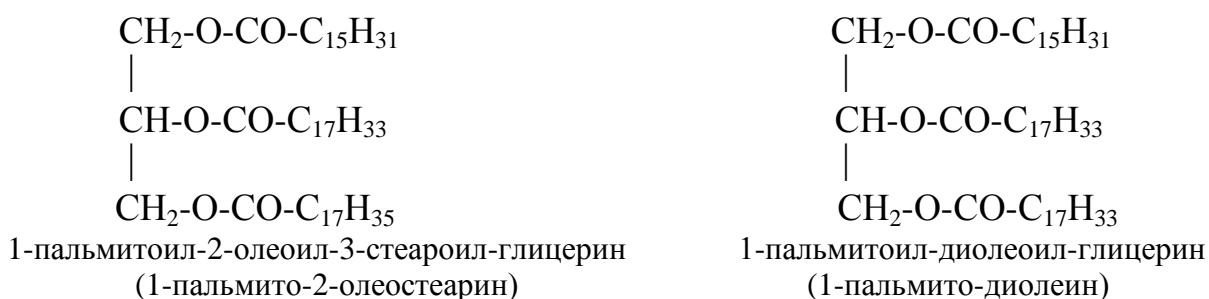
В последние годы полиненасыщенные жирные кислоты обозначают как омега-6 ( $\omega$ -6) – линолевая и омега-3 ( $\omega$ -3) – линоленовая.

### 15.1.1 Ацилглицеролы

Глицериды образуются в результате реакции этерификации глицерина и высших жирных кислот. Этерифицироваться может один гидроксил (моноацилглицерол), два (диацилглицерол) и все три (триацилглицерол). Если этерификация осуществляется разными жирными кислотами, то такой ацилглицерол называют **смешанным**, если все три жирные кислоты одинаковые – **простым**.



Название смешанных триацилглицеролов образуется в зависимости от входящих в их состав жирных кислот, при этом цифры 1, 2 и 3 указывают на связь остатка жирной кислоты с соответствующей спиртовой группой в молекуле глицерина, однако употребляются и тривиальные названия.

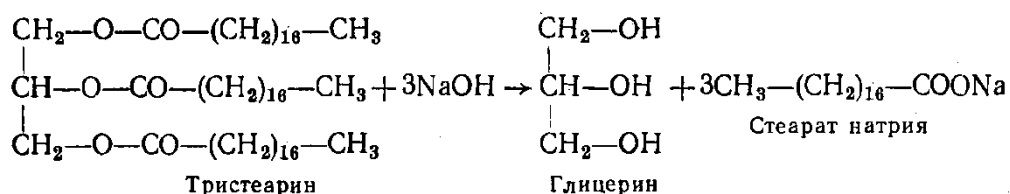


Жирные кислоты, входящие в состав триглицеридов, практически определяют их физико-химические свойства.

Температура плавления триглицеридов повышается с увеличением числа и длины остатков насыщенных жирных кислот. Наоборот, чем выше содержание ненасыщенных жирных кислот или кислот с короткой цепью, тем ниже точка плавления. Животные жиры (сало) содержат значительное количество насыщенных жирных кислот, поэтому при комнатной температуре они твердые. Жиры, в состав которых входит много ненасыщенных кислот, при обычной температуре жидкие и называются маслами.

Глицериды способны вступать во все химические реакции, свойственные сложным эфирам, но наибольшее значение имеют реакции гидролиза, окисления, присоединения.

**Гидролиз жиров** – первая химическая стадия метаболизма жиров в организме – представляет собой реакцию нуклеофильного замещения, осуществляемую при нагревании с водой в присутствии кислот или щелочей. **Щелочной гидролиз** называют **омылением**, т.к. при этом образуются мыла – соли высших жирных кислот. В организме реакция протекает под действием ферментов липаз.



**Окисление жиров.** Жиры и масла, особенно содержащие ацильные остатки ненасыщенных жирных кислот, окисляются кислородом воздуха по свободнорадикальному механизму. Первыми продуктами окисления являются разнообразные по строению пероксиды и гидропероксиды. Эти нестойкие продукты затем превращаются в альдегиды, кетоны и кислоты с углеродной цепочкой различной длины. Обычно вторичные продукты окисления обладают неприятным запахом и горьки на вкус. Этот процесс называют **прогорканием** жиров.

При окислении жиров в организме выделяется 39 кДж на г жира, что более чем в два раза превосходит тепловой эффект окисления белков и углеводов. Это связано с тем, что в жирах большинство углеродных атомов имеют более отрицательную степень окисления:  $-2$  и  $-3$ .

Другой важной особенностью окисления жиров в организме является то, что один грамм жира является источником 1,4 г воды. Этот эндогенный источник вносит существенный вклад в общий водный баланс организма.

**Реакции присоединения.** Жиры, содержащие остатки непредельных кислот, легко присоединяют по двойным связям галогены, воду и аммиак. На присоединении йода по кратным связям основано определение йодного числа, являющегося мерой ненасыщенности жира. Из растительных масел наиболее высокое йодное число у соевого, подсолнечного и кукурузного масел, из животных — у свиного сала, самое низкое — у бараньего жира.

**Гидрогенизация** (насыщение водородом) растительных масел используется для получения маргарина.

### 15.1.2. Воски

Природные воски — смеси сложных эфиров одноатомных первичных высших неразветвленных алифатических спиртов и высших неразветвленных предельных или непредельных одноосновных карбоновых кислот. Кислоты и спирты обычно содержат четное число углеродных атомов. Кроме того, воски содержат еще свободные спирты и свободные жирные кислоты. Температура плавления большинства восков в интервале  $+40$ — $+90^\circ\text{C}$ . В воде они нерастворимы, омыляются труднее, чем жиры.

Воски подразделяют на растительные и животные. Растительные воски (они составляют 80% от всех липидов растений), кроме эфиров с большой молекулярной массой, содержат еще и значительное количество углеводов. Покрывая тонким слоем листья, стебли, плоды, воски защищают растение от вредителей и болезней, а также от лишней потери воды. Блеск листьев и поверхности плодов обусловлен отражением света от воскового покрытия.

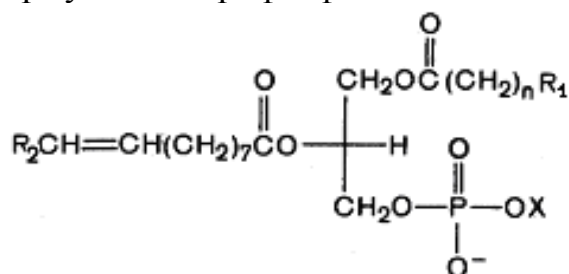
У позвоночных воски секретятся железами кожи (дермы) и выполняют функцию защитного покрытия, смягчающего кожу и

предохраняющего ее от воды. Восковым секретом покрыты также волосы, шерсть, мех. К животным воскам относятся **спермацет** ( $C_{16}H_{33}-O-CO-C_{15}H_{31}$ ) – цетилпальмитат, получаемый из черепной полости кашалота, и **пчелиный воск** ( $C_{31}H_{63}-O-CO-C_{15}H_{31}$ ) – мирицилпальмитат. Овечью шерсть покрывает **ланолин** – сложная смесь различных восков, кислот и спиртов. Ланолин образует устойчивые эмульсии с водой. Животные воски используются в фармации и косметике для приготовления различных мазей и кремов.

### 15.1.3. Фосфолипиды

При гидролизе фосфолипидов образуются не только жирные кислоты, многоатомные спирты, но и фосфорная кислота. В зависимости от входящего спирта фосфолипиды подразделяют на **глицерофосфолипиды** и **сфингофосфолипиды**. Наиболее распространенными в тканях животных являются глицерофосфолипиды, в составе которых еще содержатся и азотистые соединения: этаноламин, серин или холин.

Общая формула глицерофосфолипидов выглядит следующим образом:



Фосфатид (общая структура)

В этой формуле  $R_1$  и  $R_2$  – радикалы высших жирных кислот, а X – чаще радикал азотистого соединения.

Для всех глицерофосфолипидов характерна **дифильность**: выраженная гидрофобность определяется радикалами  $R_1$  и  $R_2$ , а гидрофильные свойства – отрицательным зарядом фосфорной кислоты и положительным зарядом X.

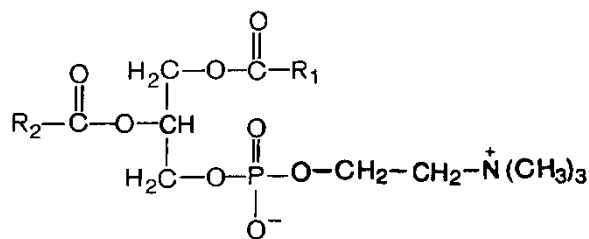
В зависимости от характера азотистого соединения, присоединенного к фосфорной кислоте, глицерофосфолипиды подразделяются на:

- **фосфатидилхолины** (лецитины);
- **фосфатидилэтаноламины** (кефалины);
- **фосфатидилсерины**.

В состав некоторых глицерофосфолипидов вместо азотистого соединения входит шестиуглеродный циклический спирт **инозит**, называемый также инозитолом, поэтому эти липиды называются **фосфатидилинозитолами**.

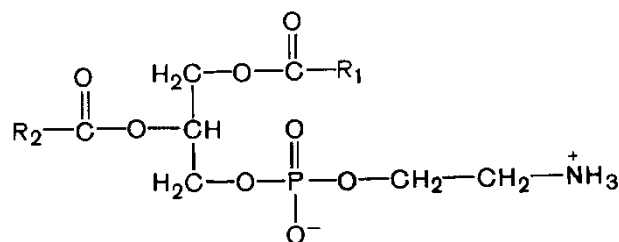
**Фосфатидилхолины.** В отличие от триацилглицеридов в молекуле фосфатидилхолина одна из трех гидроксильных групп глицерина соединена не с жирной кислотой, а с фосфорной, которая в свою очередь соединена эфирной связью с азотистым соединением.





Фосфатидилхолин

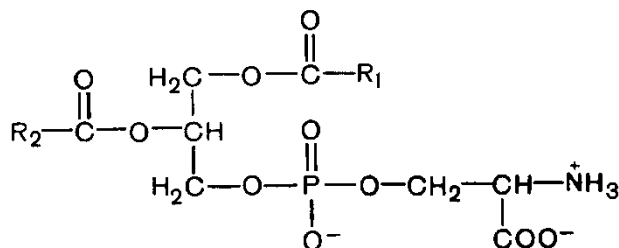
**Фосфатидилэтанолламины** в отличие от фосфатидилхолинов вместо холина содержат этаноламин.



Фосфатидилэтанолламин

Из глицерофосфолипидов в организме животных и человека в наибольшем количестве встречаются фосфатидилхолины и фосфатидилэтанолламины, они метаболически связаны друг с другом и являются главными липидными компонентами клеточных мембран.

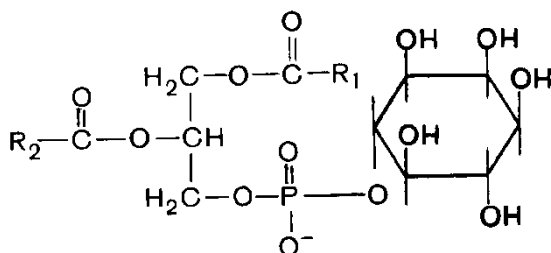
**Фосфатидилсерины.** В их молекуле азотистым соединением является остаток аминокислоты серина.



Фосфатидилсерин

Фосфатидилсерины встречаются гораздо реже, и их значение в основном определяется участием в синтезе фосфатидилэтанолламинов.

**Фосфатидилинозитолы.** Эти липиды, в отличие от предыдущих, не содержат азота. Радикалом X у них является шестиатомный циклический спирт инозитол.



Фосфатидилинозитол

Этот подкласс фосфолипидов довольно широко распространен в природе. В животном организме он найден в мозге, печени и легких.

**Плазмалогены.** В отличие от рассмотренных выше азотсодержащих фосфолипидов вместо одного остатка высшей жирной кислоты содержат остаток  $\alpha$ - $\beta$ -ненасыщенного спирта, который образует простую эфирную связь с гидроксильной группой глицерина в положении С-1.

Основными подклассами плазмалогенов являются:

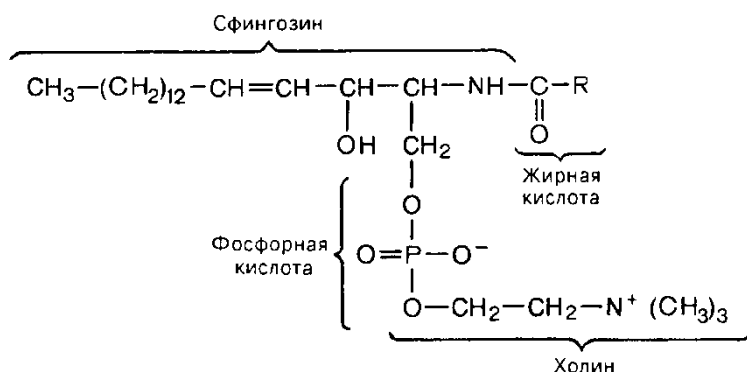
- фосфатидальхолины;
- фосфатидальэтанолламины;
- фосфатидальсерины.

При их кислотном гидролизе образуется «жирный» альдегид, соответствующий  $\alpha$ - $\beta$ -ненасыщенному спирту, называемый плазмален, что и легло в основу названия «плазмалоген». Плазмалогены составляют до 10% общего количества липидов ЦНС.

#### 15.1.4. Сфинголипиды

Сфинголипиды – это структурные аналоги глицерофосфолипидов, но вместо трехатомного спирта глицерина содержат двухатомный ненасыщенный аминокспирт сфингозин.

**Сфингомиелин** – наиболее распространенный сфинголипид.



Его молекула содержит полярную «головку», которая несет одновременно и положительный заряд (остаток холина) и отрицательный (остаток фосфорной кислоты), и два неполярных «хвоста» (длинная алифатическая цепь сфингозина и ацильный радикал жирной кислоты, которая связана со спиртом **пептидной** связью, а не сложноэфирной, как в глицерофосфолипидах). Сфингомиелины находятся в основном в мембранах животных клеток. Особенно богата ими нервная ткань.

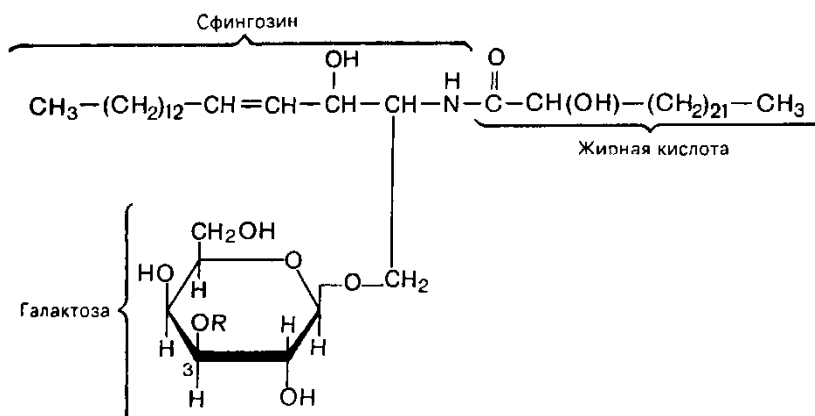
**Церамиды** – N-ацильные производные сфингозина, в котором аминокгруппа ацилирована высшими жирными кислотами, содержащими 24 углеродных атома (цереброновая, лигноцериновая или нервоновая). Церамиды участвуют в синтезе сфингомиелинов и сфингогликолипидов.

#### 15.1.5. Гликолипиды

Гликолипиды широко представлены в тканях, особенно в нервной ткани. Главной формой гликолипидов в животных тканях являются глико-сфинголипиды, содержащие церамид и один или несколько остатков сахаров. Различают следующие гликолипиды:

- галактозилцерамиды,
- сульфогалактозилцерамиды,
- глюкозилцерамиды,
- ганглиозиды.

**Галактозилцерамиды** – главные сфинголипиды мозга и других нервных тканей, в небольших количествах встречаются и в различных тканях. В их состав входит D-галактоза, связанная  $\beta$ -гликозидной связью с первичной спиртовой группой церамида.



**Сульфогалактозилцерамиды** образуются из галактозилцерамидов путем нуклеофильного замещения по гидроксигруппе С-3 галактозы остатком серной кислоты. В мозге млекопитающих сульфогалактозилцерамиды в основном находятся в белом веществе, но их содержание в мозге намного меньше, чем галактозилцерамидов.

Производные галактозилцерамидов нередко называют **цереброзидами**.

**Глюкозилцерамиды** в отличие от галактозилцерамидов вместо галактозы содержат остаток  $\beta$ -D-глюкозы. Они представлены в различных тканях, в небольших количествах содержатся и в тканях мозга.

Более сложными глико-сфинголипидами являются **ганглиозиды**, образующиеся из гликозилцерамидов. Они дополнительно содержат одну или несколько молекул сиаловой кислоты. В тканях человека доминирующей сиаловой кислотой является нейраминовая. Кроме того, вместо остатка глюкозы они чаще содержат сложный олигосахарид. Ганглиозиды в больших количествах содержатся в нервной ткани, выполняя рецепторные и др. функции.

Гликолипиды впервые были выделены из серого вещества мозга. Они входят в состав миелиновой оболочки нервных волокон, регулируют рост клеток, являются маркерами трансформации нормальных клеток в раковые, взаимодействуют с белковыми токсинами и выполняют ряд других важнейших функций.

## 15.2. Неомыляемые липиды

Неомыляемые липиды не гидролизуются в щелочной или кислой средах. Эта липидная фракция содержит вещества двух основных типов: **терпены** (в растениях) и **стероиды** (преобладают в липидах животного происхождения). Между ними есть много общего – они построены из одинаковых изопреновых пятиуглеродных фрагментов, их биосинтез включает одни и те же исходные и промежуточные вещества.

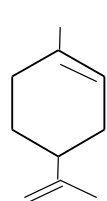
### 15.2.1. Терпены

Соединения, построенные из фрагментов изопрена, имеют общее название **изопреноиды**. Под названием **терпены** объединяют ряд углеводородов и их производных (спиртов, альдегидов, кетонов), углеродный скелет которых построен из двух, трех и более звеньев изопрена. Сами углеводороды называют терпеновыми, а их кислородсодержащие производные – терпеноидами. Терпенами богаты эфирные масла растений (герань, роза, лимон, лаванда и др.), смола хвойных деревьев, каучуконосы. Изопреноидная цепь включена в структуру многих биологически активных соединений (витамин А, каротины, витамины группы К, Е и др.).

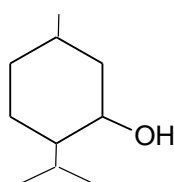
В большинстве терпенов изопреновые фрагменты соединены друг с другом по принципу «голова к хвосту» – изопреновое правило Ружичка (1921).



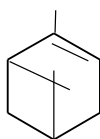
Общая формула большинства терпеновых углеводородов  $(C_5H_8)_n$ . Они могут иметь ациклическое и циклическое (би-, три- и полициклические) строение. Терпены, содержащие две изопреновые группировки, называют **монотерпенами**, три – **сесквитерпенами**, четыре, шесть и восемь – **ди-, три- и тетратерпенами** соответственно. Среди терпенов наиболее распространены моно- и бициклические.



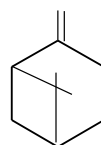
лимонен



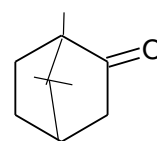
ментол



α- пинен



β-пинен



камфора

**Лимонен** – моноциклический углеводород – содержится в лимонном масле, масле тмина и хвойных игл. Замещенные дипентены являются психотропным действующим началом гашиша (марихуаны).

**Ментол** – моноциклический одноатомный вторичный спирт, содержится в эфирном масле перечной мяты; оказывает антисептическое, успокаивающее и болеутоляющее действие, входит в состав валидола, а также мазей, применяемых при насморке, радикулитах, артритах.

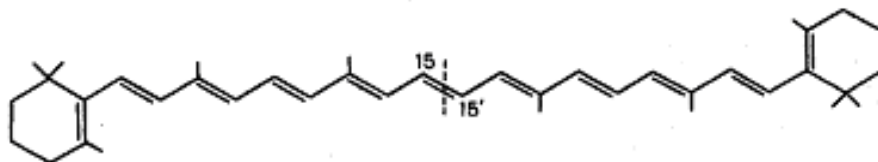
**Пинен** – бициклический непредельный углеводород – важная составная часть скипидара, получаемого из хвойных деревьев.

**Камфора** – бициклический кетон, применяется в медицине как стимулятор сердечно-сосудистой деятельности, получают из эфирного масла камфорного дерева.

**Тритерпен** – ациклический сквален ( $C_{30}H_{50}$ ) – промежуточный продукт в биосинтезе холестерина.

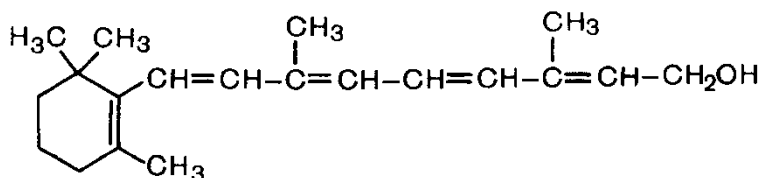
Особую группу **тетратерпенов** составляют **каротиноиды** – растительные пигменты. Некоторые из них (каротины) являются предшественниками витамина А.

**Каротин** – растительный пигмент желто-красного цвета, в большом количестве содержится в моркови, томатах и сливочном масле. Известны три его изомера ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -каротины), различающиеся химическим строением и биологической активностью. Все они являются предшественниками витамина А. Наибольшей биологической активностью обладает  $\beta$ -каротин, содержащий два  $\beta$ -иононовых кольца, поэтому при распаде в организме из него образуется две молекулы витамина А.



При распаде  $\alpha$ - и  $\gamma$ -каротинов образуется только по одной молекуле витамина А, поскольку эти провитамины содержат по одному  $\beta$ -иононовому кольцу. Расщепление каротинов и образование витамина А происходит преимущественно в кишечнике под действием специфического фермента –  $\beta$ -каротиндиоксигеназы в присутствии молекулярного кислорода. Степень усвоения каротинов и витамина А зависят от содержания жиров в пище и от наличия свободных желчных кислот, являющихся абсолютно необходимыми соединениями для процесса всасывания липидов.

**Витамин А** – ретинол. Известны три витамина группы А:  $A_1$ ,  $A_2$  и цис-форма витамина А. С химической точки зрения ретинол представляет собой циклический непредельный одноатомный спирт, состоящий из  $\beta$ -иононового кольца, двух остатков изопрена и первичной спиртовой группы.



Витамин  $A_1$  (ретинол)

Витамин  $A_2$  отличается от  $A_1$  наличием дополнительной двойной связи в кольце  $\beta$ -ионона. Витамины группы А хорошо растворимы в жирах и жирорастворителях (бензол, хлороформ, эфир, ацетон), в организме легко окисляются при участии специфических ферментов в альдегиды.

При недостатке витамина А у человека и животных наблюдается торможение роста, снижение массы тела, общее истощение организма,

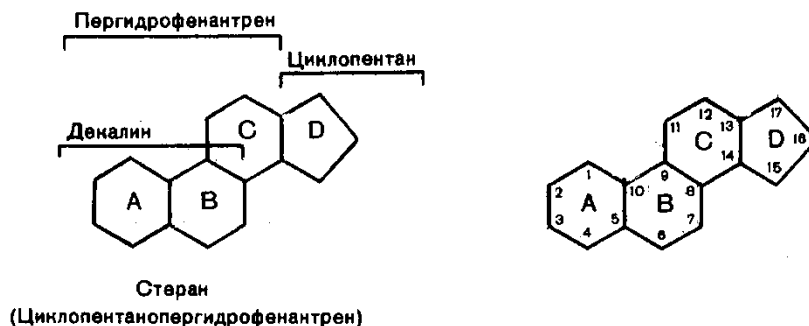
специфическое поражение кожи и слизистых оболочек. К наиболее ранним специфическим признакам гиповитаминоза А относится «куриная» или ночная слепота, при которой снижается острота зрения в сумерках, хотя днем больные видят нормально. Это связано с тем, что витамин А играет важную роль в процессе светоощущения. Основным светочувствительным пигментом сетчатки является сложный белок **родопсин** (зрительный пурпур), который синтезируется в палочках сетчатки из липопротеина **опсина и ретиналя**. На свету родопсин расщепляется на белок опсин и транс-ретиаль (неактивная форма витамина А). Для синтеза родопсина в темноте необходима активная форма цис-ретиналя, который синтезируется из транс-изомера при участии специфических ферментов (дегидрогеназы и изомеразы). При недостатке витамина А синтез родопсина снижается, что и ведет к понижению остроты зрения в сумерках.

Характерными признаками недостатка витамина А также является развитие сухости роговой оболочки и глазного яблока – **ксерофтальмия** (от греч. xeros – сухой, ophthalmos – глаз) вследствие закупорки слезного канала, эпителий которого подвергается ороговению. Глазное яблоко не омывается слезной жидкостью, обладающей бактерицидным действием, поэтому развивается воспаление конъюнктивы, отек, изъязвление и размягчение роговой оболочки. Этот комплекс поражений называется **кератомалацией** (от греч. keras – рог, malatia – распад).

Кроме гиповитаминоза для витамина А известны случаи гипервитаминоза, наблюдавшиеся при употреблении в пищу больших количеств печени белого медведя, тюленя, моржа, содержащей много свободного витамина А. Для гипервитаминоза характерны воспаление глаз, ороговение эпителия кожи (гиперкератоз), выпадение волос, общее истощение организма.

### 15.2.2. Стероиды

К стероидам относится обширный класс природных веществ, в основе которых лежит остов, конденсированный из четырех циклов, называемый **стераном (циклопентанпергидрофенантrenom)**.

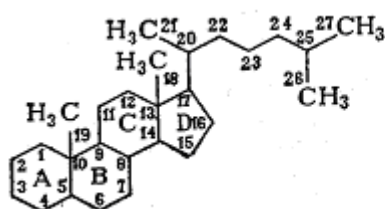


В настоящее время известно около 20000 стероидов, более 100 из них применяются в медицине.

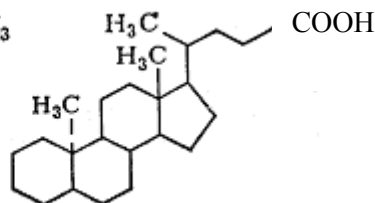
Поскольку применение систематической номенклатуры к стероидам привело бы к непомерно длинным и трудным для понимания названиям, то в

соответствии с рекомендацией ИЮПАК (3.7.1), основные скелеты стероидов обозначают следующими тривиальными названиями:

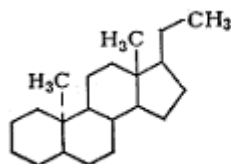
- **холестан** – корневое название скелета стерина,
- **холан** – название желчных кислот,
- **прегнан** – название скелетов гестагенов и кортикостероидов,
- **эстран** – название скелета эстрогенов,
- **андростан** – название скелета мужских половых гормонов.



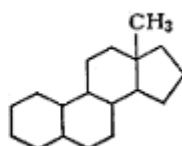
холестан



холан

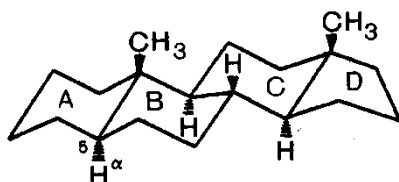
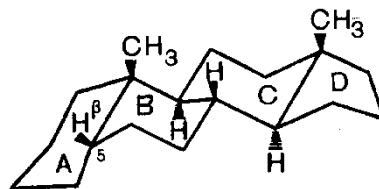


прегнан



эстран

Циклогексановые кольца стероидов существуют в конформации кресла, кольца А и В, как и в декалине, могут быть связаны как по транс-, так и цис-типу. Это зависит от ориентации атома водорода при С-5. В качестве эталона, с которым сравнивают конфигурацию каждого хирального центра, выбран С-13 (конфигурация которого у большинства природных стероидов одинакова).  $\beta$ -Заместители, имеющие конфигурацию, одинаковую с конфигурацией С-13, располагаются выше плоскости стеранового скелета и изображаются сплошной линией; а  $\alpha$ -заместители – противоположную и изображаются пунктиром. При  $\alpha$ -расположении происходит транс-сочленение, а при  $\beta$ - – цис-сочленение.

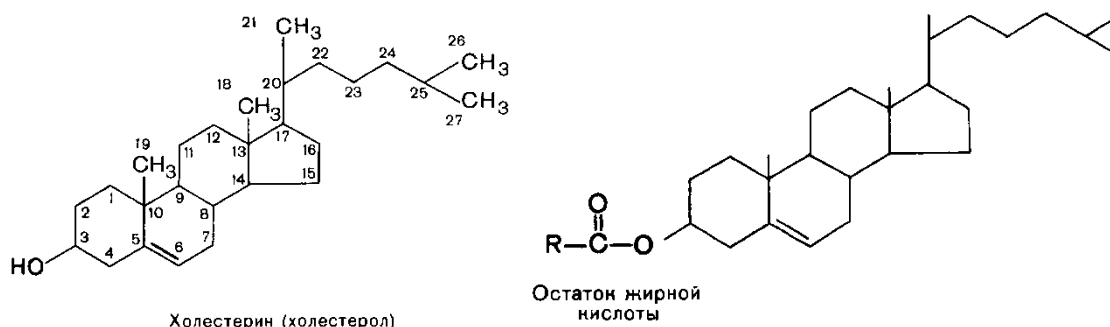
5- $\alpha$ -стеран5- $\beta$ -стеран

Кольца В и С всегда сочленены по транс-типу, а С и D – чаще тоже транс-сочленены. Боковая цепь у С-17 имеет  $\beta$ -конфигурацию.

**Стерины.** Как правило, клетки очень богаты стеринами (стеролами). В их основе лежит скелет холестана. В качестве обязательного заместителя стерины содержат гидроксильную группу у С-3 (поэтому их называют стеролами).

### 15.2.3. Холестерин

Наиболее распространенным стеролом является **холестерин** (холестерол), все кольца которого находятся в транс-сочленении. У него имеется двойная связь между С-5 и С-6, следовательно, он является вторичным циклическим ненасыщенным одноатомным спиртом.



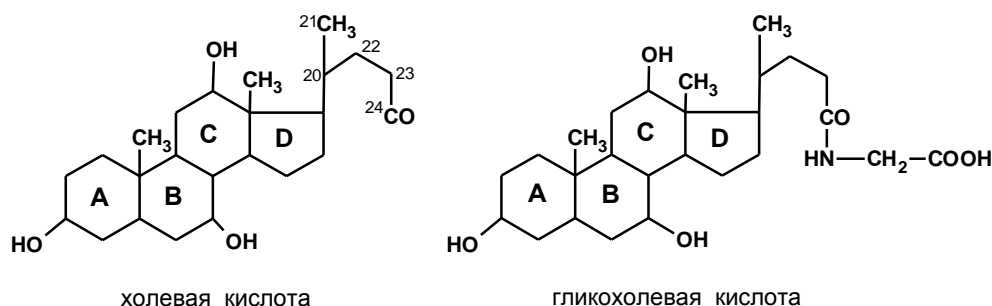
Гидроксильная группа при С-3 может быть этерифицирована высшей жирной кислотой. Холестерин находится в животных, но не растительных жирах.

В организме холестерин является источником образования желчных кислот, стероидных гормонов (половых и кортикостероидов). Продукт окисления холестерина – 7-дегидрохолестерин под действием УФ-лучей в коже превращается в витамин D<sub>3</sub>. Являясь компонентом клеточных мембран, неэтерифицированный холестерин вместе с фосфолипидами и белками обеспечивает избирательную проницаемость клеточной мембраны. В цитоплазме холестерин находится преимущественно в виде сложных эфиров с жирными кислотами. Таким образом, физиологические функции холестерина весьма разнообразны. Из общего количества холестерина, содержащегося в организме, только, примерно, 20% поступает с пищей, а основное его количество синтезируется в организме из активного ацетата. Нарушение обмена холестерина приводит к отложению его на стенках артерий, что ведет к уменьшению эластичности сосудов (атеросклерозу). Холестерин может накапливаться в виде желчных камней (желчнокаменная болезнь).

### 15.2.4. Желчные кислоты

В печени холестерин превращается в холановую кислоту, алифатическая боковая цепь которой у С-17 состоит из пяти атомов углерода и включает концевую карбоксильную группу. Холановая кислота подвергается гидроксилированию. В зависимости от числа и локализации гидроксильных групп различают четыре вида кислот: холевая (3,7,12-триоксихолановая), дезоксихолева (3,12-диоксихолановая), хенодезоксихолева (3,7-диоксихолановая) и литохолева (3-оксихолановая). Наиболее распространена холева кислота.



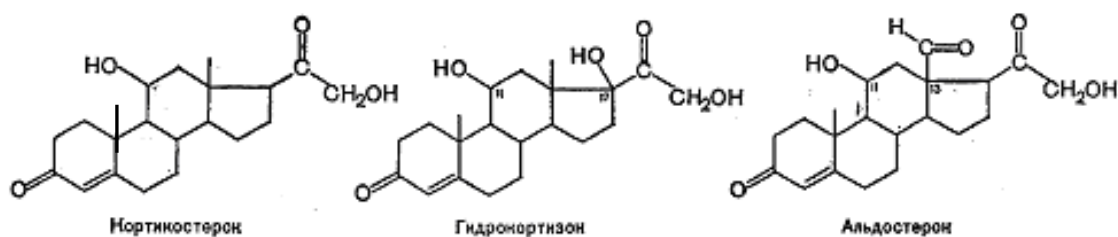


Желчные кислоты в организме находятся обычно в виде амидов (по карбоксильной группе пептидной связью к ним присоединены остатки глицина –  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$  или таурина –  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$ ), их называют **парными желчными кислотами**. Около 2/3-4/5 всех парных желчных кислот конъюгированы с глицином, а 1/5-1/3 – с таурином. Эти соотношения могут меняться в зависимости от характера пищи: если пища богата углеводами, то повышается содержание глицин-производных, а если белками – то тауринсодержащих парных желчных кислот. Соли желчных кислот, уменьшая поверхностное натяжение на границе раздела жир/вода, облегчают эмульгирование жиров и стабилизируют образовавшуюся эмульсию; активируют фермент – панкреатическую липазу, гидролитически расщепляющую жиры; вместе с фосфолипидами способствуют всасыванию жирных кислот, образуя с ними устойчивые в водной среде мицеллы.

#### 15.2.5. Стероидные гормоны

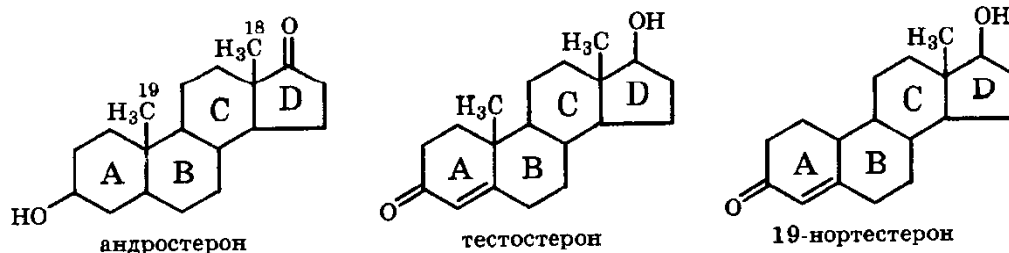
К стероидным гормонам относятся кортикостероиды и половые гормоны (мужские и женские). Предшественником стероидных гормонов является холестерин.

**Кортикостероиды** вырабатываются корой надпочечников (всего около 46, но физиологически активных – восемь). Кортикостероиды содержат скелет прегнана, для них характерно наличие кетогруппы у C-3, кратной связи у C-4–C-5 и гидроксильной группы у C-11. У кортизола в положении C-17 находится второй гидроксил. У альдостерона, в отличие от кортикостерона, метильная группа у C-13 окислена в альдегидную. Кортикостерон и кортизон регулируют углеводный обмен и, являясь антагонистами инсулина, повышают уровень сахара в крови. Альдостерон регулирует водно-солевой обмен.

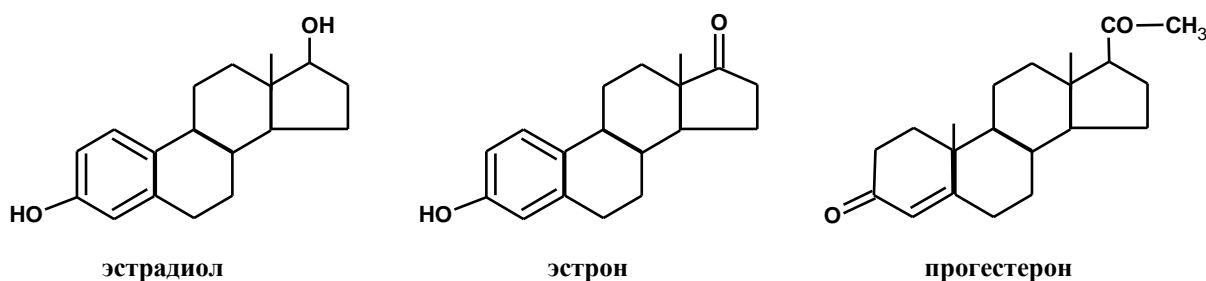


**Мужские половые гормоны** вырабатываются в основном в семенниках и частично в яичниках и надпочечниках. В основе лежит скелет андростана, поэтому гормоны называют **андрогенами**. Они стимулируют развитие

вторичных половых признаков и сперматогенез. Главными мужскими половыми гормонами являются андростерон и более активный **тестостерон**. Тестостерон обладает также и выраженным анаболическим (тканеобразующим) эффектом, обуславливая характерную мужскую мускулатуру. Препараты, подобные по строению тестостерону, например, 19-нортестостерон, используются культуристами и тяжелоатлетами для наращивания мышечной ткани, т.к. они усиливают синтез белков. Однако 19-нортестостерон подавляет сперматогенез.



**Женские половые гормоны** в настоящее время делят на две группы, различающиеся химической структурой и биологической функцией: **эстрогены** (главный представитель – эстрадиол) и **прогестины** (главный представитель – прогестерон). Основным местом синтеза эстрогенов (от греч. oistros – страстное влечение) являются яичники. Доказано также их образование в надпочечниках, семенниках и плаценте. В основе эстрогенов лежит скелет эстрана.



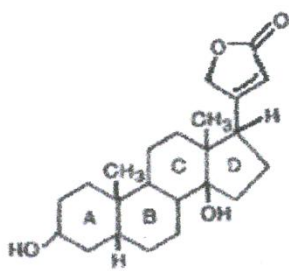
Наиболее активный эстроген – эстрадиол – синтезируется преимущественно в фолликулах, а эстрон и эстриол являются его производными.

Прогестины (гормоны беременности) образуются в желтом теле яичников, в основе их лежит скелет прегнана. Наибольшей активностью обладает прогестерон. Эстрогены и прогестины контролируют овариально-менструальный цикл, а прогестины к тому же способствуют сохранению беременности. Во время беременности в женском организме функционирует еще один эндокринный орган, продуцирующий эстрогены и прогестины, – плацента.

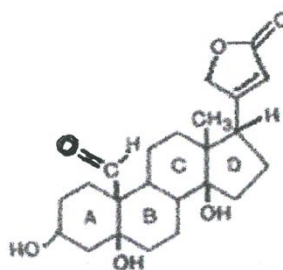
### 15.2.6. Агликоны сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды – соединения стероидного ряда, у которых стероидная часть молекулы играет роль агликона (в этом случае его называют генином) некоторых моно- или олигосахаридов. В небольших количествах они возбуждают сердечную деятельность и используются в кардиологии, а в больших дозах являются сердечными ядами. Выделяют эти соединения из различных видов наперстянки (дигиталиса), ландыша, горицвета и др. растений.

К генинам сердечных гликозидов растительного происхождения относятся **дигитоксигенин** и **строфантин**.



Дигитоксигенин



Строфантин

Особенность их структуры – наличие ненасыщенного  $\gamma$ -лактонного кольца у C-17 и цис-сочленение колец C и D. Остатки углеводов присоединяются за счет гидроксильной группы у C-3 стероида (связь  $\beta$ -гликозидная). Сердечным гликозидом, широко применяемым в кардиологии, является **ланатозид А**, выделяемый из наперстянки.

## Литература

### Основная:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М.: Дрофа, 2004. – 544 с.
2. Слесарев В.И. Основы химии живого. – С-Пб.: Химиздат, 2000. – 768 с.

### Дополнительная:

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. – М.: Медицина, 2004. – 704 с.
2. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. – М.: Просвещение, 1987. – 815 с.
3. Органическая химия /Под ред. Тюкавкиной Н.А. – М.: Дрофа, 2002. кн.1. – 632 с.
4. Биохимия: Учебник /Под ред. Е.С. Серевина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 784 с.: ил. (Серия «XXI век»).

**Компьютерный набор Брещенко Е.Е.  
Компьютерная графика Сушинский Я.А.**