

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

учебное пособие



БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

*Допущено
Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия для студентов
учреждений высшего образования по специальностям
«Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело»,
«Стоматология», «Медико-психологическое дело»*



МИНСК «НОВОЕ ЗНАНИЕ» 2022

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.072я73
Б63

А в т о р ы :

О.Н. Ринейская, И.В. Романовский, Ф.Ф. Лахвич, С.В. Глинник

Р е ц е н з е н т ы :

кафедра общей и биоорганической химии Гродненского государственного медицинского университета (зав. кафедрой — кандидат химических наук, доцент *В.В. Болтромаеюк*);
зав. кафедрой органической химии Белорусского государственного технологического университета, кандидат химических наук, доцент *С.Г. Михаленок*

Биоорганическая химия : учеб. пособие / О.Н. Ринейская [и др.]. — Минск : Б63 Новое знание, 2022. — 280 с. : ил.
ISBN 978-985-24-0310-8.

Изложены основы дисциплины «Биоорганическая химия» с учетом современных представлений о структуре и химических превращениях органических соединений, участвующих в процессах жизнедеятельности.

Для студентов медицинских университетов.

УДК 577.1(075.8)-054.6
ББК 28.072я73

Учебное издание

Ринейская Ольга Николаевна
Романовский Иосиф Витольдович
Лахвич Федор Федорович
Глинник Станислава Владимировна

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие

Ответственный за выпуск *С. Исаенко*
Художник обложки *Ю. Сафонова*

Идея рисунка для обложки принадлежит *И.О. Гиреву*

Подписано в печать 16.07.2021. Формат 70×100 ¹/₁₆. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 23,4. Уч.-изд. л. 17,98. Тираж 800 экз. Заказ

Общество с ограниченной ответственностью «Новое знание». Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/276 от 23.12.2015. Пр. Пушкина, д. 15а, Минск, Республика Беларусь. Почтовый адрес: а/я 79, 220050, Минск, Республика Беларусь.
Телефон/факс: (10-375-17) 360-20-02; e-mail: nk@wnk.biz http://wnk.biz



Отпечатано в ОАО «Можайский полиграфический комбинат».
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93
www.oaompk.ru, www.oaompk.pf, тел.: 8-495-745-84-28, 8-49638-20-685

ISBN 978-985-24-0310-8

© Оформление. ООО «Новое знание», 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Предисловие</i>	6
1. Классификация и номенклатура органических соединений	8
1.1. Классификация органических веществ	8
1.2. Номенклатура органических соединений	11
<i>Вопросы для обсуждения</i>	18
2. Химические связи и взаимное влияние атомов в молекуле	21
2.1. Модель гибридизации атомов в органических соединениях	21
2.1.1. Модель образования связей в молекуле метана CH_4	22
2.1.2. Модель образования связей в молекуле этана $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$	23
2.1.3. Модель образования связей в молекуле этена $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	23
2.2. Типы связей в органических соединениях	24
2.3. Сопряжение	25
2.4. Ароматичность карбо- и гетероциклических соединений	28
2.5. Полярность связи. Электронные эффекты	35
2.6. Нековалентные взаимодействия	39
<i>Вопросы для обсуждения</i>	41
3. Пространственное строение органических соединений	45
3.1. Конформации. Конформеры	45
3.2. Конфигурационные стереоизомеры	53
3.3. Хиральность. Хиральные молекулы	53
3.4. <i>R/S</i> -Номенклатура стереоизомеров	59
3.5. Зависимость биологической активности соединений от их пространственного строения	61
<i>Вопросы для обсуждения</i>	63
4. Органические реакции	66
4.1. Классификация органических реакций	66
4.2. Кислотно-основные взаимодействия	68
<i>Вопросы для обсуждения</i>	72
5. Реакционная способность углеводородов	75
5.1. Насыщенные углеводороды	76
5.2. Ненасыщенные углеводороды	78
5.3. Ароматические углеводороды	81
<i>Вопросы для обсуждения</i>	83

6. Реакционная способность монофункционально замещенных углеводов	85
6.1. Кислотно-основные свойства монофункционально замещенных производных углеводов	86
6.2. Реакции нуклеофильного замещения и элиминирования	89
6.3. Окисление	92
<i>Вопросы для обсуждения</i>	93
7. Карбонильные соединения. Альдегиды и кетоны	95
7.1. Номенклатура оксосоединений	96
7.2. Реакционная способность оксосоединений	96
7.3. Реакции нуклеофильного присоединения	97
7.4. Окисление оксосоединений	100
7.5. Реакции по СН-кислотному центру	101
7.6. Важные представители	104
<i>Вопросы для обсуждения</i>	105
8. Карбоновые кислоты и их функциональные производные	107
8.1. Структура и реакционная способность карбоновых кислот	108
8.2. Кислотно-основные свойства карбоновых кислот	109
8.3. Реакции декарбоксилирования	110
8.4. Образование ангидридов	111
8.5. Реакции нуклеофильного замещения	111
<i>Вопросы для обсуждения</i>	116
9. Поли- и гетерофункциональные соединения	119
9.1. Реакционная способность поли- и гетерофункциональных соединений ...	119
9.2. Представители биологически важных классов поли и гетерофункциональных соединений	123
9.3. Таутомерия	129
9.4. Гетерофункциональные соединения с бензольным кольцом	131
<i>Вопросы для обсуждения</i>	134
10. Биологически активные гетероциклические соединения. Алкалоиды ...	136
10.1. Представители гетероциклических соединений	137
10.2. Алкалоиды	146
<i>Вопросы для обсуждения</i>	149
11. Полимерные материалы в стоматологии	151
11.1. Классификация полимеров	151
11.2. Типы реакций полимеризации	152
11.3. Полимеры в медицине и стоматологии	154
11.4. Полимеры на основе акриловой кислоты	157
11.5. Современные композиционные материалы	162
11.6. Компоненты адгезионных систем	169
11.7. Другие классы стоматологических материалов	172
<i>Вопросы для обсуждения</i>	177

12. Моносахариды	179
12.1. Классификация и стереоизомерия моносахаридов	179
12.2. Строение и таутомерия <i>D</i> -глюкозы	182
12.3. Строение и таутомерия <i>D</i> -фруктозы	185
12.4. Биологически важные альдопентозы	188
12.5. Свойства моносахаридов	188
12.6. Другие производные моносахаридов	193
<i>Вопросы для обсуждения</i>	<i>195</i>
13. Олиго- и полисахариды	198
13.1. Олигосахариды	198
13.2. Полисахариды	203
<i>Вопросы для обсуждения</i>	<i>210</i>
14. Строение и реакционная способность аминокислот	214
14.1. Классификация протеиногенных аминокислот	214
14.2. Стереохимия аминокислот	216
14.3. Химические свойства аминокислот	217
14.4. Биологически важные реакции аминокислот	220
<i>Вопросы для обсуждения</i>	<i>224</i>
15. Пептиды и белки	227
15.1. Представители пептидов	228
15.2. Уровни организации молекулы белка	230
15.3. Денатурация белков	233
<i>Вопросы для обсуждения</i>	<i>234</i>
16. Нуклеозиды, нуклеотиды и нуклеиновые кислоты	236
16.1. Нуклеиновые основания.....	236
16.2. Нуклеозиды.....	237
16.3. Нуклеотиды.....	238
16.4. Нуклеиновые кислоты.....	241
<i>Вопросы для обсуждения</i>	<i>243</i>
17. Липиды: классификация, свойства, значение.....	246
17.1. Классификация липидов	246
17.2. Некоторые компоненты простых и сложных липидов	247
17.3. Простые липиды	249
17.4. Сложные липиды	251
17.5. Химические свойства липидов	254
<i>Вопросы для обсуждения</i>	<i>258</i>
18. Стероиды	261
18.1. Классификация и общая характеристика стероидов	261
18.2. Представители стероидов	263
<i>Вопросы для обсуждения</i>	<i>269</i>
Указатель	272

ПРЕДИСЛОВИЕ

Дисциплина «Биоорганическая химия» сформировалась на стыке таких дисциплин, как органическая химия, химия природных соединений, молекулярная биология и биологическая химия, и нашла свое самостоятельное место в системе подготовки специалистов медицинского профиля.

Биоорганическая химия ставит своей целью формирование системных знаний о закономерностях в химическом поведении основных групп природных гетерофункциональных соединений во взаимосвязи с их химической и пространственной структурой и биологическими функциями. Фактически она дает «молекулярный фундамент» знаний об основах процессов жизнедеятельности. Изучение химических основ процессов жизнедеятельности готовит к пониманию закономерностей функционирования живой материи (надмолекулярный, клеточный, органный, организменный, популяционный и биосферный уровни), что позволяет сформировать научную основу для изучения биохимических процессов в здоровом организме и при патологии.

Биоорганическая химия создает фундаментальную основу для изучения таких дисциплин, как биохимия, молекулярная биология и генетика, микробиология, морфологические дисциплины, физиология, фармакология, экология и др.

Со времени введения в учебный план в высших учебных медицинских учреждениях образования дисциплины «Биоорганическая химия» в 1982 г. прошло около 40 лет. Первым учебником по предмету было учебное пособие «Биоорганическая химия» (Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. М.: Медицина, 1985). За это время проведена тесная интеграция преподавания биоорганической химии с биологией и медицинской генетикой, медицинской и биологической физикой, биологической химией, фармакологией и другими дисциплинами. Накоплен определенный педагогический опыт, подготовлен ряд учебных пособий, ежегодно издаются практикумы к лабораторно-практическим занятиям, сборники тестов и задач.

В 2015 г. издан первый национальный учебник «Биоорганическая химия» (под редакцией И.В. Романовского. Минск: Новое знание), подготовленный профильными кафедрами всех медицинских университетов Беларуси, который востребован студентами и преподавателями медицинских университетов страны. В 2018 г. преподавателями кафедры биоорганической химии БГМУ подготовлено учебное пособие «Bioorganic chemistry» (Ринейская О.Н. и др. Минск: Новое знание), в котором педагогический опыт преподавания иностранным

студентам, обучающимся на английском языке, был реализован в более конспективной и сжатой форме.

Работа с иностранными студентами показала, что представление содержания курса «Биоорганическая химия» в такой форме способствует более эффективному восприятию учебного материала. Поэтому авторы приняли решение создать аналогичное учебное пособие на русском языке для студентов всех специальностей медицинских вузов. При этом мы постарались наиболее эффективно использовать опыт создания всех предыдущих учебных пособий и их практического использования в учебном процессе.

Издание данного учебного пособия ставит целью дополнить фактический материал новыми научными данными. При рассмотрении и обсуждении механизмов органических реакций основное внимание уделено таким реакциям, как гидроксילирование, дезаминирование, карбоксилирование и декарбоксилирование, переаминирование, альдольная конденсация и их особенностям (как *in vitro*, так и *in vivo*) с участием ферментов и коферментных форм витаминов и др.

Излагаемый в данном учебном пособии материал приведен в соответствие с новыми образовательными стандартами и учебными планами по различным медицинским специальностям и, помимо основного инвариантного ядра, которое необходимо при изучении биоорганической химии будущими специалистами различных направлений медико-биологических наук, содержит обширный вариативный компонент, который показывает связь биоорганической химии со специальными дисциплинами направлений подготовки будущих врачей (лечебное дело, педиатрия, стоматология и др.).

Авторы

КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В настоящее время известно около 100 млн органических соединений. Такое многообразие органических веществ определяют три основных фактора:

- способность атома углерода образовывать углеводородные цепи;
- возможность образования одинарных и кратных связей между атомами элементов, которые входят в состав органических соединений;
- различное пространственное строение органических соединений.

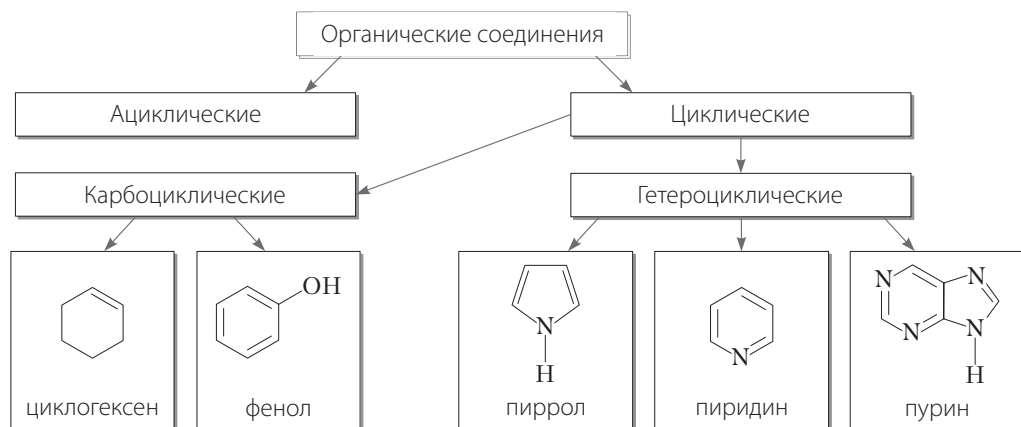
Для работы с таким большим числом веществ химики разделили все соединения на группы. Основанная на этом делении классификация помогает структурировать процесс изучения органической и биоорганической химии. На следующем этапе были предложены правила номенклатуры, которые позволяют химикам во всем мире понимать друг друга: правильно записывать формулы соединений по названиям и, наоборот, давать название по формуле вещества.

1.1. Классификация органических веществ

Органические вещества можно классифицировать по разным принципам:

- строению углеродного или гетероциклического скелета;
- наличию кратных связей и функциональных групп.

Классификация по строению углеродного скелета



Классификация по функциональной группе

Понятие о функциональной группе представляет одну из важнейших концепций в органической химии. Оно не только лежит в основе классификации органических соединений, но и позволяет предсказать свойства веществ.

Функциональная группа — это атом или группа атомов, которая определяет свойства химических соединений. Обычно говорят о группах атомов, содержащих гетероатом (например, $-\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{NH}_2$).

Гетероатом — любой атом, кроме атомов углерода и водорода. В органических соединениях чаще всего встречаются гетероатомы азота, кислорода, серы, фосфора и галогенов.

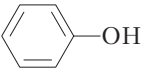


В отличие от неорганической химии, где говорят о химической активности всего соединения, в органической химии принято рассматривать реакционную способность функциональной группы, или функциональность (более широкое понятие, которое включает в себя, например, кратные углерод-углеродные связи). Считается, что наличие конкретной функциональности определяет типичные свойства веществ. Так, например, все вещества, которые содержат карбоксильную группу $-\text{COOH}$, обладают более или менее выраженной гидрофильностью и склонны вступать со спиртом в реакцию с образованием сложных эфиров.

Наличие (отсутствие) функциональных групп дает возможность отнести соединение к определенному классу.

Углеводороды не содержат функциональных групп. Они могут быть алифатическими или ароматическими, насыщенными (алканы) или ненасыщенными (алкены, алкины, диены и полиены) (см. гл. 5).

Монофункциональные соединения содержат только одну функциональную группу. Наличие этой группы позволяет отнести вещество к определенному классу, например галогеналканов, спиртов, альдегидов и кетонов, карбоновых кислот и т.д.

Монофункциональные соединения

Название класса	Функциональная группа		Пример (простейший представитель)	
	Формула	Название	Формула	Название
Спирты	$-\text{OH}$	Гидроксильная группа	CH_3OH	Метанол
Фенолы	$-\text{OH}$	Гидроксильная группа		Фенол
Альдегиды		Альдегидная группа	$\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$	Метаналь (формальдегид)
Кетоны		Кетогруппа	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	Пропанон (ацетон)

Окончание таблицы

Название класса	Функциональная группа		Пример (простейший представитель)	
	Формула	Название	Формула	Название
Амины	$-\text{NH}_2$	Аминогруппа	CH_3NH_2	Метанамин (метиламин)
Карбоновые кислоты	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---OH} \end{array}$	Карбоксильная группа	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H---C---OH} \end{array}$	Метановая (муравьиная) кислота
Сложные эфиры	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---OR} \end{array}$	Сложноэфирная группа	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H---C---OCH}_3 \end{array}$	Метилметаноат (метилформиат)
Амиды	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---NHR} \end{array}$	Амидная группа	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H---C---NH}_2 \end{array}$	Метанамид (формамид)
Нитрилы	$-\text{C}\equiv\text{N}$	Нитрильная группа	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$	Метаннитрил (ацетонитрил)

Полифункциональные соединения содержат две или несколько одинаковых функциональных групп, *гетерофункциональные соединения* — две или несколько различных функциональных групп.

Поли- и гетерофункциональные соединения

Название класса	Функциональная группа		Пример	
	Формула	Название	Формула	Название
Полиолы	$-\text{OH}$	Гидроксильная группа	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{HO} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	Глицерол (глицерин)
Моносахариды	$-\text{OH}$ $-\text{C}=\text{O}$	Гидроксильные группы Альдегидная или кетогруппа	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$	Глюкоза
Аминокислоты	$-\text{NH}_2$ $-\text{COOH}$	Аминогруппа Карбоксильная группа	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Аланин (2-аминопропановая кислота)
Гидроксикислоты	$-\text{OH}$ $-\text{COOH}$	Гидроксильная группа Карбоксильная группа	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{CH}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Молочная кислота (2-гидроксипропановая кислота)

Структура и содержание первой части курса биоорганической химии основаны на данной классификации. В первых разделах рассмотрены общие вопросы строения и реакционной способности органических соединений. Понимание общих закономерностей поможет более эффективно изучать темы, посвященные конкретным классам монофункциональных и гетерофункциональных соединений, а также биологически активных веществ и биополимеров, которые принимают участие в процессах жизнедеятельности.

1.2. Номенклатура органических соединений

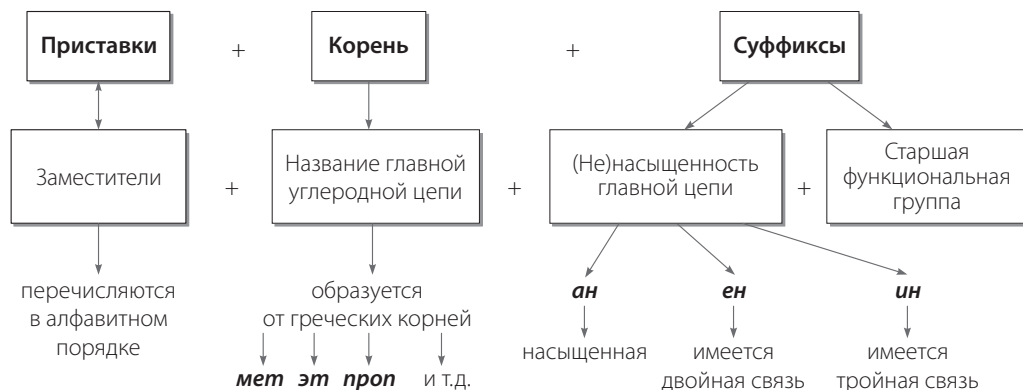
До середины XIX в. химики знали относительно немного органических веществ природного происхождения. Каждое новое вещество получало **тривиальное (историческое) название**. Как правило, оно указывало на источник выделения органического вещества. Так получили свои тривиальные наименования муравьиная, янтарная, щавелевая, винная и молочная кислоты, мочевины, древесный спирт и многие другие вещества. Однако по мере развития методов выделения и органического синтеза число органических веществ лавинообразно увеличивалось. И химики встали перед проблемой приведения в порядок «разросшегося хозяйства» — царства органических веществ. Это привело к созданию различных систем классификации и номенклатуры органических веществ.

Международный союз прикладной и теоретической химии (ИЮПАК — International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC) в настоящее время рекомендует использовать для названия органических соединений **заместительную номенклатуру**. В ее основе лежит принцип замещения атомов водорода главной (родоначальной) углеводородной цепи на функциональную группу (позволяет отнести соединение к определенному классу) и заместители.

Название соединения в заместительной номенклатуре построено как обычное слово. Каждая часть слова определяет структурные особенности органического вещества:

префикс(ы) + корень + первый суффикс + второй суффикс.

Основой (корнем слова) названия органических соединений в заместительной номенклатуре ИЮПАК является родоначальная структура (в частности, главная углеродная цепь). (Не)насыщенность и главная функциональная группа образуют в названии *суффиксы*, а заместители — *префиксы* (приставки).

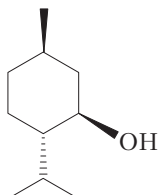


Как видно из схемы, название главной углеродной цепи образуется от греческих корней названий углеводородов (4 первых члена ряда — тривиальные названия, а начиная с C_5 — наименования греческих числительных).

В качестве родоначальной структуры, как правило, выбирают углеродную цепь, которая включает максимальное число функциональных групп и кратных связей. Корень слова указывает число атомов углерода в главной углеводородной цепи.

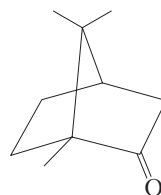
Число атомов углерода в цепи	Корень	Число атомов углерода в цепи	Корень	Число атомов углерода в цепи	Корень
1	мет	6	гекс	11	ундек
2	эт	7	гепт	12	додек
3	проп	8	окт	16	гексадек
4	бут	9	нон	18	октадек
5	пент	10	дек	20	эйкоз

В большинстве карбо- и гетероциклических соединений в качестве родоначальной цепи выбирают цикл. Для обозначения цикличности главной цепи используют различные префиксы, например **цикло-** в названии циклогексана (родоначальная структура в ментоле) или **бицикло-** в бициклогептане (родоначальная структура камфоры).



ментол

2-изопропил-5-метилциклогексанол



камфора

1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он

(Не)насыщенность главной цепи обозначается с помощью *суффиксов* **-ан** (нет кратных связей), **-ен** (наличие двойной связи), **-ин** (наличие тройной связи):

- | | |
|--|---------------|
| <input type="checkbox"/> насыщенная цепь C—C | -ан |
| <input type="checkbox"/> ненасыщенная цепь с одной C=C | -ен |
| <input type="checkbox"/> ненасыщенная цепь с двумя C=C | -диен |
| <input type="checkbox"/> ненасыщенная цепь с тремя C=C | -триен |
| <input type="checkbox"/> ненасыщенная цепь с одной C≡C | -ин |



Наличие (или отсутствие) функциональной группы в соединении играет главную роль при выборе главной цепи. Поэтому все группы распределяются по степени старшинства. При наличии нескольких функциональных групп только старшая функциональная группа представляется в виде суффикса. Группы с меньшим старшинством «переходят» в разряд заместителей, и, следовательно, в названии находятся в положении префикса.

Ниже приведены основные функциональные группы, их графическое представление в виде суффиксов (старшая функциональная группа) и префиксов (заместители) в номенклатурных названиях, а также наименование, которое используется в обычном тексте.

Группы и их названия

Группа	Формула	Название	
		в префиксе	в суффиксе
Карбоксильная		карбокси-	-овая кислота* -карбоновая кислота
Сульфо-	—SO ₃ H	сульфо-	-сульфоновая кислота
Ангидридная		—	-овый ангидрид*
Сложноэфирная		(название R)-оксикарбонил-	-оат*
			-карбоксилат
Амидная		карбамоил-	-амид -карбоксами́д
Нитрильная	—C—N	циано-	-нитрил* -карбонитрил
Альдегидная		оксо-	-аль*
		формил-	-карбальдегид

Окончание таблицы

Группа	Формула	Название	
		в префиксе	в суффиксе
Кетонная		оксо-	-он*
		алканоил-	
Гидроксильная	—ОН	гидрокси-	-ол
Тиольная	—SH	меркапто-	-тиол
Амино-	—NH ₂	амино-	-амин
Имино-	=NH	имино-	-имин
Эфирная	R—O—	алкилокси- (алкокси-) (название R-окси)	—
Сульфидная	—S—	алкилтио-	—
Нитро-	—NO ₂	нитро-	—
Галоген-	—Cl	хлоро-	—

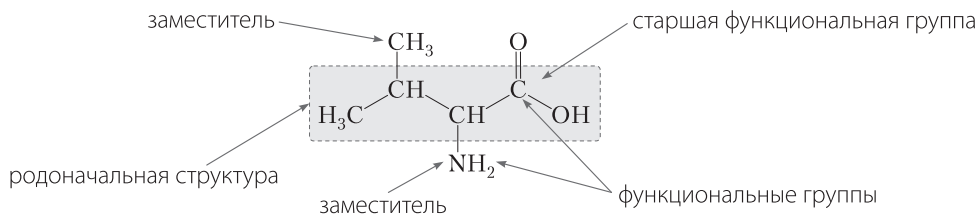
* Атом углерода группы входит в родоначальную структуру.

При наличии нескольких функциональных групп, их расположение в названии зависит от относительного старшинства. Старшая функциональная группа в названии соединения обозначается *вторым суффиксом*, который размещается в конце названия. Напомним, что первый суффикс (**-ан**, **-ен** или **-ин**) обозначает наличие или отсутствие кратных связей. Старшая функциональная группа находится выше остальных групп в таблице функциональных групп. Все остальные группы являются заместителями.

Префикс (приставка) обозначает боковые углеводородные цепи, функциональные группы с более низким старшинством и другими заместителями.

Следует обратить внимание на то, что некоторые группы, в состав которых входят гетероатомы, всегда орфографически отображаются в виде префиксов (галогены, нитрогруппа и др.). Алкильные заместители называются по особым правилам, которые будут рассмотрены ниже.

Заместитель — это атом или группа атомов, которые замещают атом водорода в родоначальной структуре.



Для того чтобы назвать соединение, необходимо найти родоначальную структуру (главную углеродную цепь), пронумеровать ее и к полученному названию прибавить суффиксы, обозначающие (не)насыщенность и функциональную группу, а также префиксы, обозначающие заместители.

На первом этапе необходимо найти и пронумеровать главную углеводородную цепь. Ее выбор подчиняется определенной системе иерархических правил, т.е. предшествующее правило имеет приоритет над последующим. При этом если приоритетное (верхнее) правило дает возможность сделать выбор главной цепи, то остальные правила не учитываются. Если это невозможно (либо таких цепей несколько, либо правило не применимо к данному соединению), то переходят к следующему правилу.

Действие I. Выбор главной цепи, которая:

- ☐ содержит старшую функциональную группу;
- ☐ содержит максимальное число кратных связей;
- ☐ имеет наибольшую длину;
- ☐ имеет максимальное число разветвлений.

Действие II. Главную цепь нумеруют таким образом, чтобы локант (номер) при атоме углерода функциональной группы (а при отсутствии последней — при кратных связях) был наименьшим. При отсутствии функциональных групп и кратных связей нумерация проводится так, чтобы численное значение первого из отличающихся локантов в альтернативных наборах нумерации было наименьшим (например, из наборов 1, 2, 3, 6 и 1, 2, 4, 5 выбирают первый).

Действие III. Называют главную углеродную цепь с учетом числа атомов C_n , (не)насыщенности (**-ан**, **-ен**, **-ин**). Затем дают название функциональным группам (старшей и заместителям) с использованием приведенной выше таблицы. Название углеводородных заместителей строится по правилам, приведенным выше для наименования главной цепи; затем к полученной форме добавляют суффикс **-ил**.

Действие IV. Дают полное название структуры: вначале перечисляют заместители в алфавитном порядке; затем идет название родоначальной цепи (C_n); за этим следует первый суффикс, который обозначает (не)насыщенность, и последним приводится суффикс старшей функциональной группы (в углеводородах данный суффикс отсутствует). Положение заместителей обозначается соответствующими номерами (локантами): 1, 2, 3, 4 и т.д. При наличии нескольких одинаковых заместителей в названии соединения их перечисляют вместе; при этом используют умножающие приставки (**ди-** для двух одинаковых групп или кратных связей; **три-** для трех, **тетра-** для четырех и т.д.) (например, диметил, тригидрокси, тетрахлор).

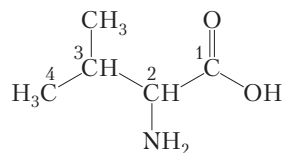
Орфографически цифра от цифры отделяется запятой, а буква от цифры — дефисом.

Ниже рассмотрен пример названия соединения достаточно простой структуры.

Старшая — карбоксильная группа — -овая кислота

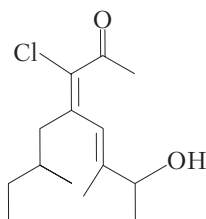
Родоначальная структура (насыщенная) — бутан

Заместитель — амино, метил



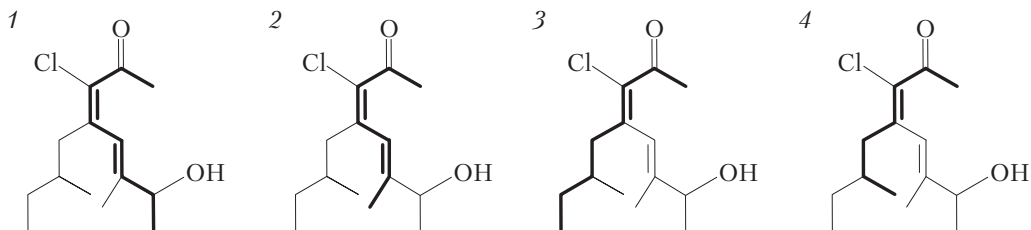
2-амино-3-метилбутановая кислота

Теперь попробуем дать название более сложному соединению:

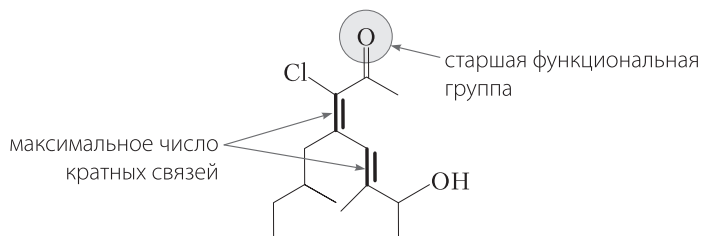


Действие I. На первом этапе необходимо найти и пронумеровать главную углеродную цепь. Рассмотрим применение иерархических правил выбора цепи к нашему соединению.

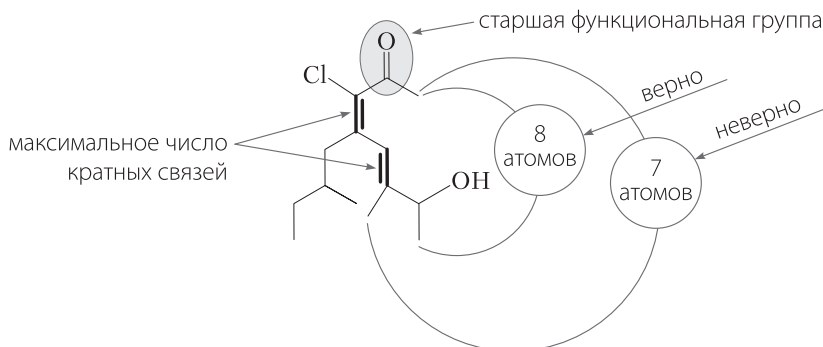
В соединении имеется две функциональные группы — гидроксильная (—OH) и кетогруппа (C=O). Кетогруппа является старшей. Следовательно, главная цепь должна содержать кетогруппу. Но таких цепей четыре, и необходимо выбрать одну из них.



Согласно второму правилу, главная цепь должна содержать, кроме старшей функциональной группы, максимальное число кратных связей.

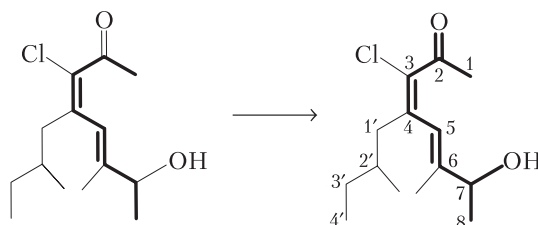


Таких цепей две: 1 и 2 (см. рис. на с. 16). Окончательный выбор делаем согласно третьему правилу — выбирая самую длинную из них.

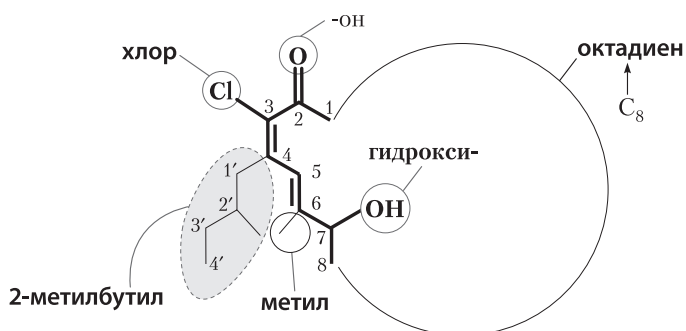


После окончательного выбора главной цепи переходим к ее нумерации.

Действие II. Главную цепь нумеруем таким образом, чтобы кетогруппа получила наименьший номер 2 (2 меньше, чем 7 в альтернативной нумерации). Следует обратить внимание, что нумерация внутри алкильного заместителя начинается с атома, непосредственно связанного с главной цепью.



Действие III. Называем главную углеводородную цепь (**окт**) с учетом степени ненасыщенности (**диен**), старшую функциональную группу (**-он**) и заместители (см. табл. на с. 13–14). При этом углеводородные заместители называем с использованием таблицы для названия главной цепи и к полученной форме добавляем суффикс **-ил**.



Действие IV. Записываем окончательное название, которое описывает структуру рассматриваемого соединения:

7-гидрокси-6-метил-4-(2-метилбутил)-3-хлорокта-3,5-диен-2-он.

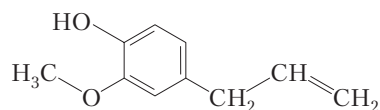
Ранее в химии широко применяли **радикально-функциональную номенклатуру**. В настоящее время этот подход, хотя и разрешен номенклатурой ИЮПАК, используется ограниченно, только для названия простейших структур.

В основе названия соединения по радикально-функциональной номенклатуре лежит «характеристическая группа», которая определяет класс вещества. Фрагменты, которые примыкают к характеристической группе, называют **радикалами** и помещают перед наименованием основной функции. Ниже приведено сравнение названий простейших соединений разных классов по заместительной и радикально-функциональной номенклатуре.

Подход				
Заместительный	бутан-2-он	метоксиэтан	пропан-1-ол	бутан-1-амин
Радикально-функциональный	метилэтилкетон	метилэтиловый эфир	n-пропиловый спирт	бутиламин

Вопросы для обсуждения

1. Эвгенол является главным компонентом ряда эфирных масел, в частности гвоздичного, а также одним из компонентов обезболивающих и биоцидных лекарственных средств.

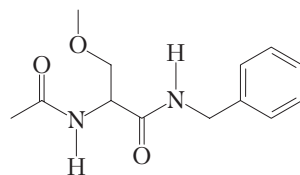


Смесь эвгенола с оксидом цинка используется в ортопедической и терапевтической стоматологии под названием цинкоксиэвгенольного цемента в качестве материала для изолирующих и лечебных прокладок, оттискного материала, временного пломбировочного материала, а также силера в эндодонтии.

Дайте название эвгенолу по заместительной номенклатуре ИЮПАК.

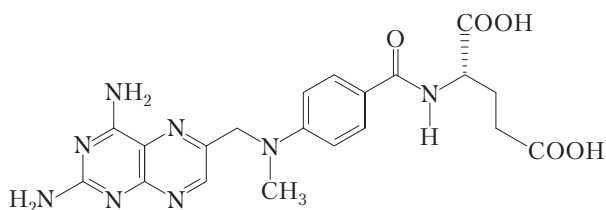
2. Лакосамид является производным аминокислоты серина и обладает противосудорожным действием.

Проанализируйте молекулу, выделите фрагмент аминокислоты, назовите функциональные группы, охарактеризуйте тип дериватизации



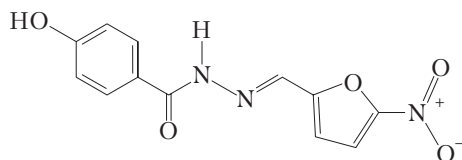
амино-, карбоксильной и гидроксильной группы в исходном серине. Дайте лаксамиду название по заместительной номенклатуре ИЮПАК.

3. Цитостатические лекарственные средства — группа противоопухолевых препаратов, которые нарушают процессы роста, развития и деления клеток. Метотрексат — цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Оказывает выраженное иммуносупрессивное действие даже в относительно низких дозах, применяется в качестве подавляющего иммунитет препарата. Механизм действия связан с ингибированием синтеза пуриновых нуклеотидов в результате необратимого связывания с дегидрофолатредуктазой, что препятствует восстановлению дигидрофолата в активный тетрагидрофолат. Более активен в отношении быстро растущих клеток.



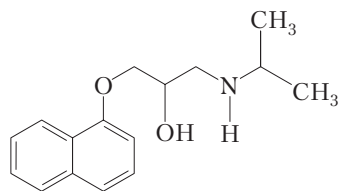
Проанализируйте формулу Метотрексата. Выделите знакомые фрагменты. Укажите гетероцикл, входящий в его структуру. Укажите типы связей в данном соединении.

4. Нифуроксазид — синтетическое антибактериальное лекарственное средство широкого спектра действия, применяемое при кишечных инфекциях. Является производным нитрофурана. В терапевтических дозах Нифуроксазид оказывает бактериостатическое действие, а в высоких — бактерицидное. Действует в просвете кишечника, так как абсорбция препарата низкая.



Выделите знакомые фрагменты. Назовите циклические фрагменты и функциональные группы. Укажите типы связей в данном соединении.

5. Пропранолол (Анаприлин) — лекарственное средство, неселективный бета-адреноблокатор. Анаприлин используется при лечении артериальной гипертензии, стенокардии, аритмии, нейроциркуляторной дистонии, портальной гипертензии, эссенциального тремора, панических атак, мигрени (профилактика).



Дайте название Анаприлину, используя заместительную номенклатуру ИЮПАК.

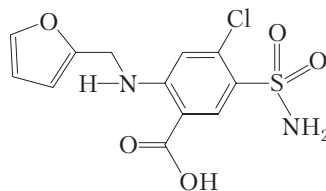
6. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин, 2-ацетилоксибензойная кислота) — лекарственное средство группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Обладает анальгезирующим, жаропонижающим, противовоспалительным действием.

Напишите формулу Аспирина.

7. Фуросемид — сильнодействующий диуретик с быстроразвивающимся эффектом. Увеличивает выведение ионов калия, кальция и магния. Применяется при отеком синдроме различного генеза, в том числе при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме.

Также используется при терапии отека легких, мозга, гипертоническом кризе, эклампсии, программе форсированного диуреза при отравлениях и др.

Выделите знакомые фрагменты. Назовите циклические фрагменты и функциональные группы. Укажите типы связей в данном соединении.



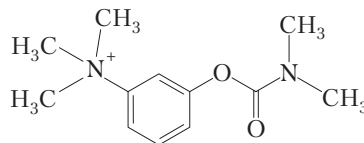
8. Месалазин (5-амино-2-гидроксibenзойная кислота) применяется для лечения неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Относится к группе НПВС, ингибирует синтез простагландинов, активность нейтрофильной липооксигеназы. Тормозит миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами. В организме месалазин метаболизируется, образуя 5-ацетамидо-2-гидроксibenзойную кислоту.

Напишите формулы месалазина и продукта его метаболизма.

9. Неостигмина метилсульфат (Прозерин) — ингибитор холинэстеразы. Входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Прозерин является антагонистом антидеполяризующих курареподобных препаратов. Применяют при миастении, двигательных нарушениях после травм мозга, параличах, в восстановительном периоде после менингита, полиомиелита, энцефалита, а также при атрофии зрительного нерва, невритах, для предупреждения и лечения атонии кишечника и мочевого пузыря.

В офтальмологии Прозерин могут назначать для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления при закрытоугольной глаукоме.

Выделите и назовите знакомые фрагменты и функциональные группы. Укажите типы связей в данном соединении.



2

ХИМИЧЕСКИЕ СВЯЗИ И ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В МОЛЕКУЛЕ

Органогенные элементы — это элементы, которые встречаются в органических веществах. Это, в первую очередь, углерод, водород, кислород и азот, а также сера, фосфор и некоторые другие.

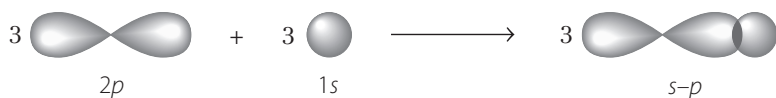
Углерод является элементом второго периода периодической системы и в основном (невозбужденном) состоянии имеет электронную конфигурацию $1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1 2p_z^0$. Однако в большинстве органических соединений углерод образует связи в возбужденном состоянии, которое образуется при переходе одного $2s$ -электрона на $2p$ -орбиталь. Электронная конфигурация возбужденного углерода $1s^2 2s^1 2p_x^1 2p_y^1 2p_z^1$, и она используется при построении модели гибридизованной орбитали.

2.1. Модель гибридизации атомов в органических соединениях

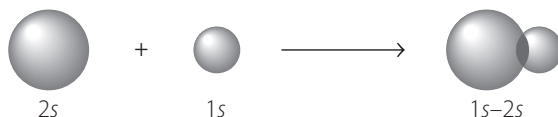
Концепция гибридизации была предложена Л. Полингом в 1931 г., так как классическая теория молекулярных орбиталей Р. Малликена не могла объяснить все особенности строения химических соединений.

Теория Малликена неправильно объясняет строение метана. Согласно этой теории, углерод должен был бы образовывать молекулярные орбитали за счет неэквивалентных атомных орбиталей в возбужденном состоянии $2s^1 2p_x^1 2p_y^1 2p_z^1$.

Рассмотрим, как теория Малликена приводит к результатам, которые противоречат экспериментальным данным. Три связи образуются при взаимодействии $2p$ -орбитали углерода и $1s$ -орбитали водорода.



Одна связь образуется при взаимодействии $2s$ -орбитали углерода и $1s$ -орбитали водорода.



Применение теории Малликена привело к предсказанию для молекулы метана неравноценных связей (очевидно, что связи, образованные при перекрывании $s-p$ - и $s-s$ -орбиталей, имеют разные характеристики: энергия, длина связи и пр.). При этом из эксперимента известно, что молекула метана имеет симметричное строение: атом углерода находится в центре, а атомы водорода — в углах тетраэдра. Из данного факта следует, что все связи в молекуле метана одинаковы и должны быть образованы при перекрывании однотипных атомных орбиталей углерода с s -орбиталями водорода. Построение молекулярных орбиталей из «простых» атомных орбиталей углерода по Малликену противоречит результатам эксперимента.

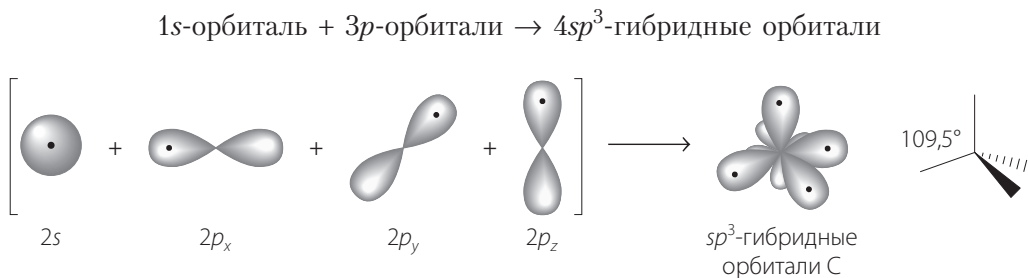
Концепция *гибридизации валентных атомных орбиталей* объясняет образование эквивалентных связей в многоатомных молекулах между одинаковыми лигандами и центральным атомом с разными (s , p , d) валентными орбиталями. Согласно этой концепции, помимо «чистых» орбиталей в образовании связей участвуют гибридные (смешанные) орбитали.

Гибридизация — это не установленный экспериментально факт, а модель, которая позволяет объяснить строение молекул, в частности выравнивание длин и энергий химических связей, валентных и диэдральных углов и т.д.

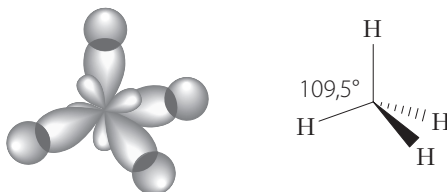
Выделяют несколько типов гибридизации: sp^3 , sp^2 , sp и т.д. Рассмотрим образование различных типов гибридных орбиталей на примере органических соединений.

2.1.1. Модель образования связей в молекуле метана CH_4

При смешении одной $2s$ - и трех $2p$ -орбиталей атома углерода образуются четыре эквивалентные sp^3 -гибридные орбитали:

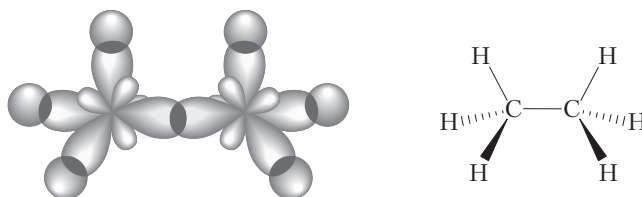


Образовавшиеся эквивалентные орбитали располагаются в пространстве на максимальном удалении друг от друга. Геометрически такое положение можно описать тетраэдром, в центре которого находится атом углерода. sp^3 -Гибридные орбитали направлены от центра к углам тетраэдра и образуют между собой угол $109,5^\circ$. sp^3 -Гибридные орбитали линейно перекрываются с s -орбиталями атомов водорода, образуя связи в молекуле метана.



2.1.2. Модель образования связей в молекуле этана H_3C-CH_3

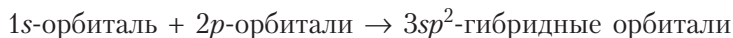
Как и в предыдущем примере, каждый атом углерода образует четыре эквивалентные sp^3 -гибридные орбитали. В данном случае одна из гибридных орбиталей каждого атома углерода идет на образование связи $C-C$, а три остальные орбитали — на образование связей с водородом.



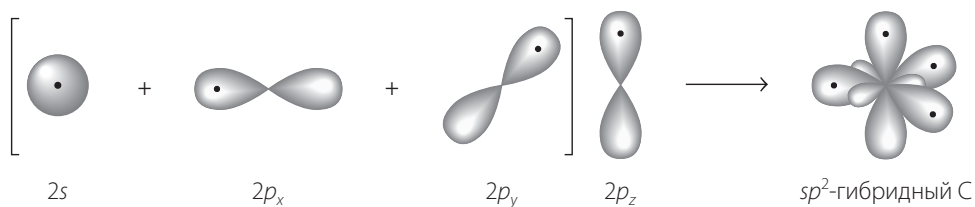
Все связи в молекуле этана образованы за счет линейного перекрывания. Иначе говоря, в молекуле этана присутствуют только σ -связи. Углы между связями очень близки к 109° .

2.1.3. Модель образования связей в молекуле этена $H_2C=CH_2$

В отличие от предыдущего примера, каждый атом углерода предоставляет для образования связей с соседними атомами только три орбитали. Поэтому в данном случае у каждого атома углерода происходит смешение только трех орбиталей:



У каждого атома углерода остается одна негибридная p -орбиталь.



Максимальное удаление трех гибридных орбиталей друг от друга возможно при их плоской (планарной) ориентации: валентный угол составляет 120° .

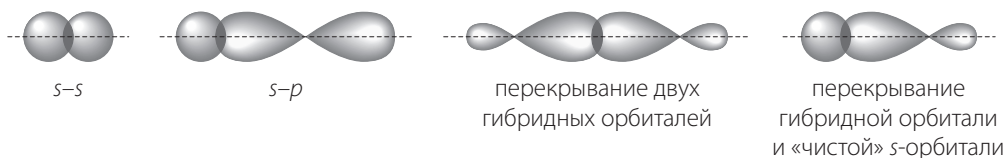
Каждый атом углерода отдает одну sp^2 -гибридную орбиталь на образование связи с соседним атомом углерода и по две sp^2 -гибридные орбитали на образование связей с водородом.

2.2. Типы связей в органических соединениях

В органических соединениях присутствуют различные типы связи. Однако основным типом связи является *ковалентная*. Данный тип связи образуется в результате обмена электронами между атомами. *Водородные* связи также важны как форма межмолекулярного взаимодействия.

В зависимости от типа перекрытия атомных орбиталей выделяют σ - и π -ковалентные связи.

σ -Связи — это связи, которые образуются за счет линейного перекрытия атомных орбиталей.



π -Связи — это связи, которые образуются за счет бокового перекрытия негибридных атомных p -орбиталей. При этом максимальная электронная плотность сосредоточена выше и ниже плоскости σ -связей.



Насыщенные органические соединения содержат только σ -связи, а ненасыщенные соединения — двойные и/или тройные связи.

Двойную связь можно рассматривать как комбинацию одной σ - и одной π -связи. Двойные связи присутствуют в алкенах, карбонильных соединениях и т.д.

Тройную связь можно рассматривать как комбинацию одной σ - и двух π -связей. Тройные связи присутствуют в алкинах, нитрилах и т.д.

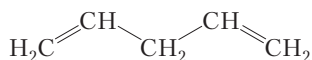
π -Связь слабее σ -связи. При этом разрыв π -связи приводит к образованию продуктов присоединения по кратным связям органических соединений.

Вращение вокруг двойной связи при обычных условиях не происходит (взаимопревращение *цис/транс*-изомеров при нагревании можно отнести к реакции изомеризации).

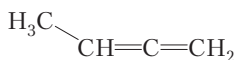
Выше были рассмотрены модели **локализованных связей**, в которых между двумя атомами находятся два обобществленных электрона. Однако строение некоторых соединений можно объяснить только с привлечением понятия **делокализованной связи**, в которой электроны обобществляются между несколькими атомами.

2.3. Сопряжение

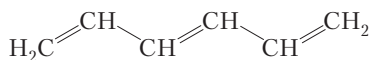
Многие органические соединения содержат более одной кратной связи. Такие соединения могут содержать изолированные, кумулированные и сопряженные двойные связи.



изолированные

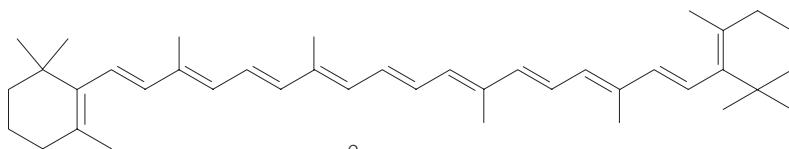


кумулированные



сопряженные

Соединения с сопряженными двойными связями, в которых чередуются двойные и одинарные связи, обладают специфическими свойствами. Многие вещества, содержащие сопряженные системы, играют важную роль в процессах жизнедеятельности. Например, β -каротин (от лат. *carota* — морковь) — это желто-оранжевый пигмент, который содержит 11 сопряженных двойных связей. Он является предшественником витамина А (ретинола) и обладает сильными антиоксидантными свойствами, иммуностимулирующим и адаптогенным действием.

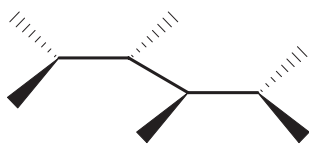
 β -каротин

Следует отметить, что сопряженные системы способны поглощать свет в определенной области в зависимости от числа двойных связей. Поэтому соединения с сопряженными системами и природные объекты, содержащие такие соединения, нередко окрашены в оранжевый, желтый, зеленый, красный и другие цвета.

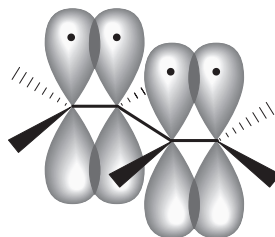
Сопряжение (связей) описывает формирование единой системы делокализованных электронов при перекрывании негибридных p -орбиталей.

Рассмотрим формирование сопряженной системы на примере бута-1,3-диена $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$.

Все атомы углерода в молекуле находятся в состоянии sp^2 -гибридизации и каждый из них несет одну негибридную p -орбиталь. Следовательно, атомы углерода и водорода при связывании образуют плоский σ -скелет. При этом параллельные друг другу негибридные p -орбитали расположены перпендикулярно σ -скелету.



σ -скелет бута-1,3-диена

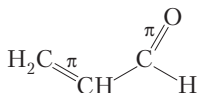


перекрывание p -орбиталей
в бута-1,3-диене

Параллельное расположение приводит к эффективному перекрыванию орбиталей и формированию общей делокализованной системы электронов. Такую систему называют *сопряженной*, а связь — *делокализованной*. Делокализация дает выигрыш энергии по сравнению со структурой с локализованными связями и, следовательно, повышает стабильность молекулы.

Выделяют два типа сопряжения: π,π - и p,π -сопряжение.

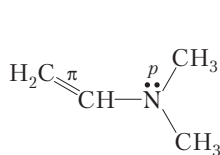
π,π -Сопряжение характерно для соединений с чередующимися двойными и одинарными связями (например, для рассмотренного выше бута-1,3-диена). σ -Скелет таких соединений может включать гетероатомы. Примером такого соединения является акролеин (пропеналь), строение которого описывается делокализацией негибридных p -орбиталей трех атомов углерода и кислорода.



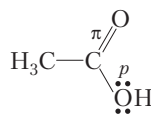
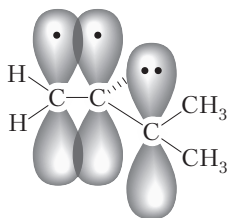
π,π -сопряжение в пропенале

p,π-Сопряжение описывает взаимодействие орбиталей π -связи и негибридной p -орбитали на соседнем атоме. В общем виде строение фрагмента с таким типом сопряжения может быть представлено формулой >C=CH-X , где X — это атом, который содержит негибридную p -орбиталь. В данном фрагменте в делокализации участвуют три орбитали: две p -орбитали π -связи и одна p -орбиталь соседнего атома X.

В качестве первого примера таких соединений рассмотрим вещества, содержащие фрагмент, где рядом с двойной связью находится гетероатом с неподеленной электронной парой. При этом гетероатом тоже находится в состоянии sp^2 -гибридизации и образует вместе с атомами двойной связи плоский σ -скелет. Ниже представлены формулы соединений, в которых негибридные p -орбитали атомов азота и кислорода перекрываются орбиталями π -связи.

*p,π-сопряжение*

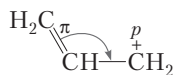
N,N-диметилэтенамин

*p,π-сопряжение*

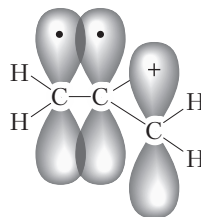
этановая кислота

Интермедиаты (нестабильные промежуточные частицы), такие как ионы и радикалы, также могут образовывать сопряженные системы. Эти частицы обладают повышенной стабильностью и специфическими свойствами.

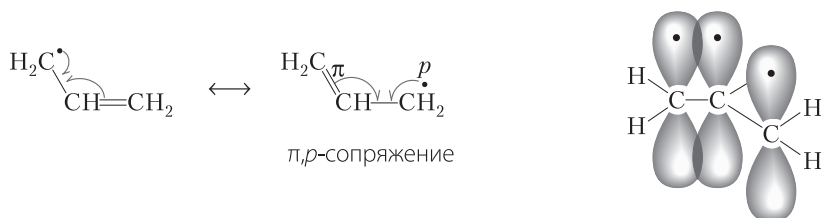
В качестве примера рассмотрим строение карбокатионов, содержащих фрагмент >C=CH-C^+ . В таких соединениях атом углерода C^+ имеет вакантную (свободную) негибридную орбиталь. Как и в предыдущем примере, три атома углерода образуют плоский σ -скелет, а сопряженная система образуется при перекрывании орбиталей π -связи со свободной негибридной p -орбиталью соседнего атома углерода.

*π,p-сопряжение*

аллильный катион



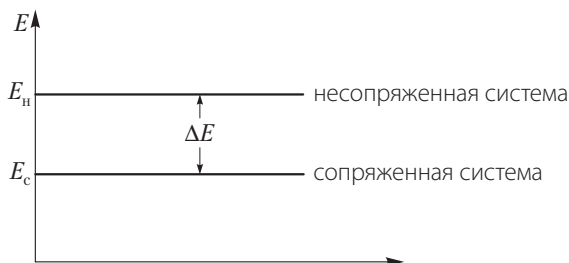
Аналогично можно рассмотреть и делокализацию в аллильном радикале; при этом сопряженную систему образуют три электрона (два электрона π -связи и неспаренный электрон на негибридной орбитали соседнего атома углерода).



аллильный радикал

Концепция сопряжения и делокализованной связи является очень полезной для понимания многих химических реакций и биологических процессов.

Как отмечалось выше, сопряжение приводит к повышению стабильности молекул и промежуточных частиц. Выигрыш энергии при образовании делокализованной связи выражается с помощью **энергии сопряжения**.



Энергия сопряжения характеризует повышение термодинамической стабильности системы и выражается как разность энергий молекул с несопряженными и сопряженными связями:

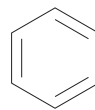
$$\Delta E_{\text{сопр}} = E_{\text{несопр. связь}} - E_{\text{сопр. связь}}$$

2.4. Ароматичность карбо- и гетероциклических соединений

Термин «ароматичность» для обозначения класса соединений был впервые использован А. Гофманом в 1855 г., так как некоторые из таких соединений, в частности ванилин, имели приятный (ароматный) запах. Количественный химический анализ показал, что ароматические соединения имеют высокую степень ненасыщенности; при этом реакции присоединения для них не характерны. Первое объяснение ароматичности связано с именем А. Кекуле, который

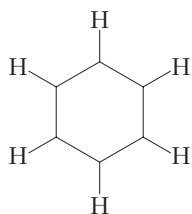
предложил знаменитую формулу бензола. Эта формула учитывает полную делокализацию двойных связей в молекуле циклогексатриена.

Данный подход вместе с представлением о «полном» сопряжении двойных связей в цикле на протяжении нескольких десятилетий использовался для объяснения специфических свойств соединений, содержащих бензольное кольцо. Однако развитие органической химии привело к открытию структур, которые проявляли сходные с бензолом свойства и при этом не содержали бензольное кольцо.

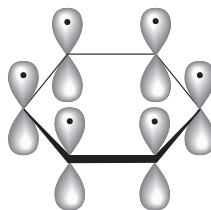


Ароматические фрагменты в молекулах имеют плоское строение и замкнутую систему сопряжения; для них, в отличие от других ненасыщенных соединений, более характерны реакции замещения, а не присоединения и окисления.

Бензол является классическим и хорошо изученным примером ароматического соединения. Данное вещество имеет высокую степень ненасыщенности. При этом с помощью рентгеноструктурного анализа было экспериментально показано, что бензол представляет собой симметричную гексагональную плоскую молекулу, в которой все связи между атомами углерода имеют одинаковую длину ($l = 140$ нм). Строение бензола можно объяснить с помощью модели гибридизации. Каждый атом углерода образует с помощью sp^2 -гибридных орбиталей три σ -связи: две с соседними атомами углерода и одну с водородом; при этом образуется тригональный фрагмент.



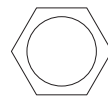
σ -скелет



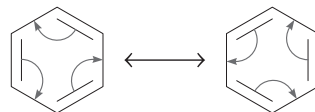
p -орбитали

На каждом атоме углерода остается по одной негибридной p -орбитали. Все шесть негибридных p -орбиталей перпендикулярны плоскости углеродного σ -скелета и посредством перекрывания образуют единое электронное облако с полной делокализацией. Таким образом, молекула бензола может быть представлена как структура с замкнутой π, π, π -сопряженной системой: электроны делокализованы в пределах единого электронного облака.

Для визуализации особенностей строения бензола используют два подхода. В первом варианте внутри правильного шестиугольника рисуют окружность.



Во втором варианте рисуют структуру циклогексатриена, а делокализацию (сопряжение) показывают с помощью изогнутых стрелок.



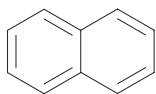
Делокализация электронов приводит к повышению стабильности молекулы бензола. Было установлено, что энергия сопряжения в бензоле равна 151 кДж/моль. Бензол проявляет все свойства ароматических соединений.

В 1931 г. Э. Хюккель предложил использовать подходы квантовой механики для объяснения явления ароматичности. Квантово-механическая концепция Хюккеля позволяет объяснить ароматичность большого числа карбоциклических и гетероциклических соединений и широко используется в настоящее время.

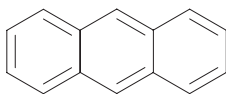
Согласно Хюккелю (**правило Хюккеля**), молекула или ее фрагменты проявляют ароматические свойства, если они содержат замкнутую систему сопряжения, образованную N числом электронов. При этом $N = (4n + 2)$, где n – целое число (0, 1, 2, 3, и т.д.).

Так, молекула бензола удовлетворяет правилу Хюккеля для $N = 6$ ($n = 1$), иначе говоря, в образовании сопряженной системы участвуют 6 электронов.

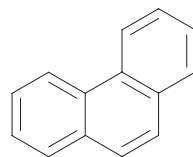
Конденсированные аналоги бензола (*нафталин*, *антрацен* и *фенантрен*) также соответствуют правилу Хюккеля.



нафталин
 $N = 10, n = 2$



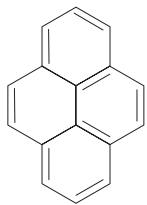
антрацен
 $N = 14, n = 3$



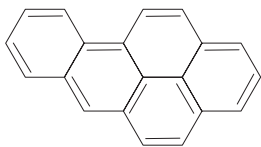
фенантрен
 $N = 14, n = 3$

Для всех молекул характерно плоское строение (sp^2 -гибридные орбитали участвуют в образовании σ -скелета). Число электронов, образующих замкнутую систему сопряжения, равно 10, 14 и 14 соответственно. Как следствие, данные соединения, подобно бензолу, обладают ароматическими свойствами.

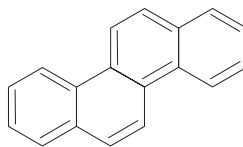
Нафталин, антрацен и фенантрен являются простейшими представителями полициклических ароматических углеводородов (ПАУ, от. англ. polycyclic aromatic hydrocarbons – PAHs). Добавление дополнительных ненасыщенных циклических фрагментов приводит к образованию пирена и других ПАУ.



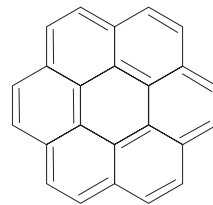
пирен



бенз[а]пирен



хризен



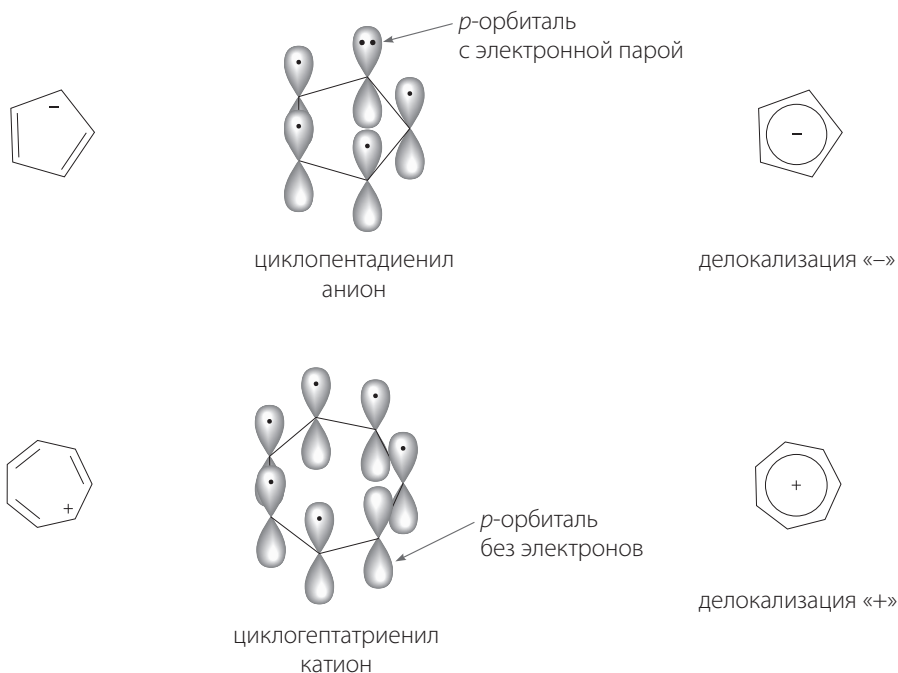
коронен

ПАУ являются неполярными гидрофобными (нерастворимы в воде) и липофильными (растворяются в жирах и маслах) веществами. Впервые они были обнаружены в продуктах переработки угля и дегтя. Данные вещества образуются при неполном сгорании органических веществ. Так, они содержатся в сигаретном дыме, пережаренной пище и выхлопных газах автомобилей.

Как правило, чем больше колец содержит система, тем меньше выражены ароматические свойства. Как следствие, некоторые фрагменты ПАУ достаточно легко вступают в реакции присоединения и окисления. В частности, реакция ферментативного окисления пирена и его конденсированных аналогов приводит к образованию генотоксических веществ. Генотоксические вещества взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами, что приводит к нарушению генетического кода и последующим мутациям. Такие изменения могут привести к возникновению многих заболеваний (злокачественные новообразования и др.).

ПАУ достаточно широко распространены в межпланетном пространстве; по некоторым оценкам ПАУ составляют 20 % органической материи Вселенной. Данные вещества образовались вскоре после Большого взрыва и впоследствии широко распространились во Вселенной. И хотя ПАУ токсичны для животных, одна из версий происхождения жизни отводит им роль первичной органической материи в процессе зарождения жизни.

Ароматическими свойствами обладают не только нейтральные молекулы, но и заряженные частицы, такие как циклопентадиенил-анион и циклогептатриенил-катион (тропилий-катион).

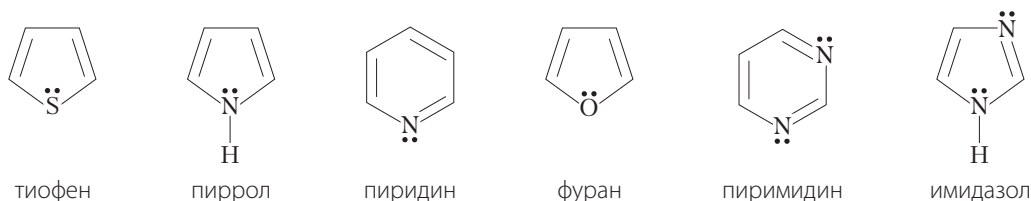


В обоих случаях замкнутая система сопряжения включает шесть p -электронов, что соответствует правилу Хюккеля.

Соли тропилия (содержат тропилий-катион) являются неожиданно стабильными. Так, тропилий тетрафторборат является стабильным веществом, которое можно использовать в качестве химического реагента.

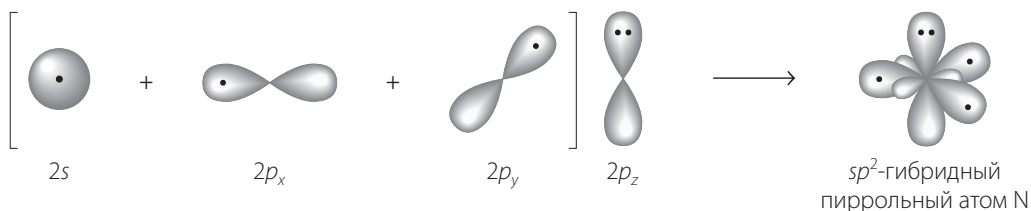


В гетероциклических соединениях замкнутая система сопряжения образуется с участием p -орбиталей атомов углерода и гетероатома.

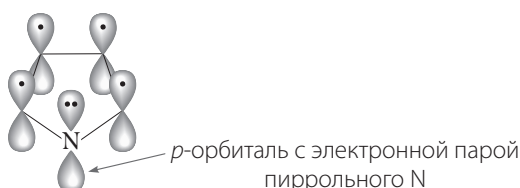
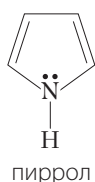


Рассмотрим строение *пиррола*, который является примером пятичленного азотсодержащего гетероциклического соединения (подробнее см. 10.1).

Все атомы углерода и атом азота в пирроле находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Электронная конфигурация атома азота: $1s^2 2s^1 2p_x^1 2p_y^1 2p_z^2$.

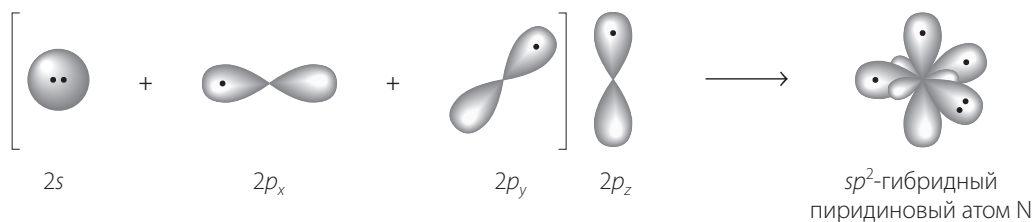


Ароматическая система в пирроле (так же, как в тиофене и фуране) состоит из пяти p -орбиталей: четырех p -орбиталей атомов углерода и одной p -орбитали гетероатома, на котором находится неподеленная пара электронов. Шесть p -электронов образуют замкнутую систему сопряжения. При этом гибридные орбитали азота образуют три σ -связи: две с углеродом и одну с атомом водорода. Пара электронов, которая находится на негибридной p -орбитали атома азота, и четыре электрона на негибридных орбиталях атомов углерода участвуют в образовании делокализованной ароматической связи за счет p, π, π -сопряжения. Общее число делокализованных электронов равно 6, следовательно, пиррол является ароматическим соединением.

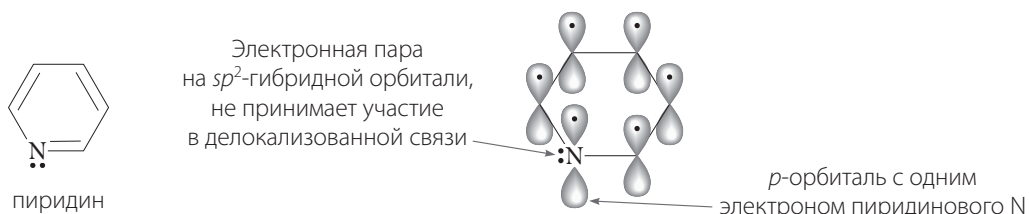


Рассмотрим строение *пиридина*, который является примером шестичленного азотсодержащего гетероциклического соединения.

Атом азота пиридина имеет следующую электронную конфигурацию: $1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1 2p_z^1$, и в данном соединении находится в состоянии sp^2 -гибридизации. Поэтому ароматическая система в пиридине образуется с участием шести негибридных p -орбиталей: пяти на атомах углерода и одной на атоме азота.



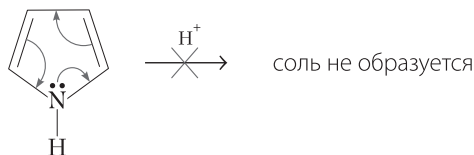
Две гибридные орбитали атома азота участвуют в образовании связей с углеродом, на оставшейся гибридной орбитали находится свободная (неподеленная) пара электронов.



Негибридная p -орбиталь азота (с одним электроном) перпендикулярна плоскости кольца аналогично негибридным p -орбиталям углеродов; при их перекрывании образуется делокализованная ароматическая связь, содержащая шесть p -электронов. Таким образом, пиридин удовлетворяет всем критериям ароматичности.

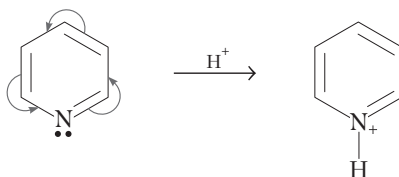
Строение атома азота оказывает влияние на свойства и поведение пиррольного и пиридинового фрагментов в химических реакциях и биологических процессах.

В пирроле пара электронов участвует в образовании ароматической системы. Это хорошо видно из схемы, отражающей образование системы сопряжения.



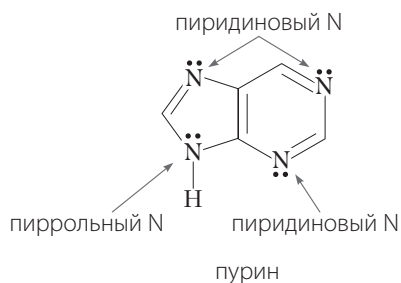
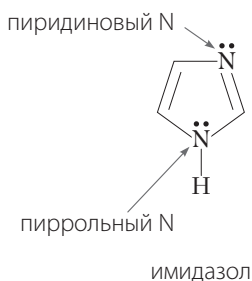
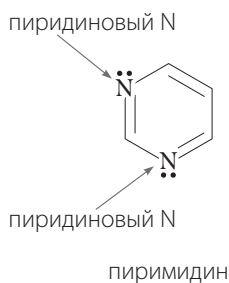
В этой схеме две изогнутые стрелки показывают перемещение электронов π -связей, а одна стрелка — перемещение неподеленной пары электронов атома азота. Поэтому пиррол не может предоставлять неподеленную пару электронов атома азота для образования новой связи в химической реакции. Следовательно, атом азота в пирроле не является основным или нуклеофильным центром (см. гл. 4), а сам пиррол не может выступать в качестве основания в кислотно-основных реакциях.

В отличие от пиррола, пиридин образует ароматическую систему без участия пары электронов гибридной орбитали атома азота.



Система сопряжения образуется аналогично молекуле бензола: все три изогнутые стрелки показывают перемещение электронов π -связей. Следовательно, пара электронов азота может участвовать в образовании новой связи. Атом азота в пиридине является основным (нуклеофильным) центром, а сам пиридин при взаимодействии с кислотами образует соли пиридиния.

Атомы азота присутствуют во многих гетероциклических фрагментах биологически важных соединений. В таких соединениях основной атом называют *пиридиновым азотом*, а неосновный (отдающий электроны на образование ароматической структуры) — *пиррольным азотом*.

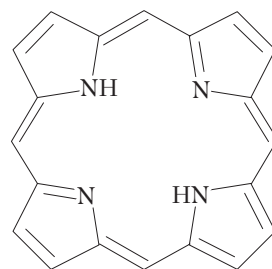


Имидазольный фрагмент входит в состав аминокислоты гистидина, нейромедиатора гистамина (см. гл. 10), многих лекарственных средств и других биологически важных соединений. Стабильное ароматическое кольцо пиримидина входит в состав пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот — урацила, тимина и цитозина.

Пурин входит в состав пуриновых оснований нуклеиновых кислот — аденина и гуанина (см. гл. 16). Он представляет собой конденсированную систему, состоящую из пиримидина и имидазола; содержит, кроме атомов углерода, четыре атома азота: три пиридинового типа и один — пиррольного. Они образуют π, π, π, π, p -сопряженную систему, которая включает в себя 10 p -электронов и удовлетворяет правилу Хюккеля для $N = 10$ ($n = 2$).

Формально в структуре **порфина** присутствуют четыре пятичленных цикла, но только два из них содержат пиррольные атомы азота.

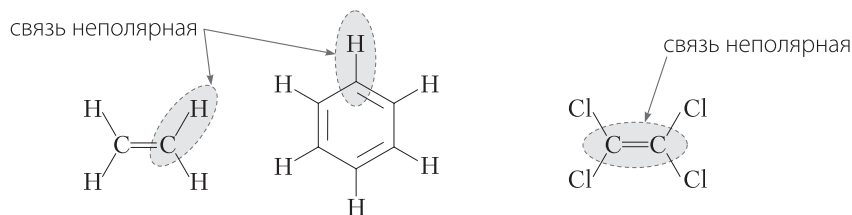
Это плоская ароматическая система (в сопряжении участвуют 26 p -электронов); она характеризуется очень высокой стабильностью. Структура порфина входит в состав гемоглобина и хлорофилла, содержащих, соответственно, ионы Fe^{2+} и Mg^{2+} .



2.5. Полярность связи. Электронные эффекты

Два атома с различной электроотрицательностью образуют *полярную* ковалентную связь (например, $\text{C}-\text{Br}$, $\text{C}-\text{O}$, $\text{C}-\text{N}$).

Два атома с одинаковой или близкой электроотрицательностью могут образовывать *неполярную* ковалентную связь (например, $\text{H}-\text{H}$ или $\text{O}-\text{O}$). Связь между двумя атомами углерода ($\text{C}-\text{C}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}-\text{C}$) тоже может быть неполярной, но только при отсутствии влияния соседних заместителей. В качестве примера можно привести молекулы этена и бензола (электроотрицательность углерода и водорода практически одинакова) или соединения с симметричным расположением всех соседних фрагментов (например, тетрахлорэтена).



Но в большинстве случаев углерод-углеродная ковалентная связь будет поляризована под влиянием соседних фрагментов (заместителей). Данное действие объясняют с помощью **электронных эффектов**.

Электронные эффекты заместителей приводят к поляризации ковалентной связи С—С и С—С и появлению эффективных (или частичных) зарядов, обозначаемых δ^+ и δ^- .

Выделяют *положительный* (смещает электроны от себя) и *отрицательный* (смещает электроны к себе) электронные эффекты.

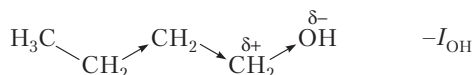
Индуктивный эффект описывает смещение электронов σ -связи под влиянием соседних атомов с большей (очень редко меньшей) электроотрицательностью. Индуктивный эффект обозначается буквой *I*.

Электроотрицательный атом, связанный с углеводородной цепью, смещает в свою сторону электронную плотность со всех атомов. Поскольку в данном случае электроны притягиваются к более электроотрицательному атому, такой индуктивный эффект называют отрицательным (обозначается как $-I$ -эффект). Все группы, содержащие более электроотрицательные, чем углерод, атомы, проявляют $-I$ -эффект. Алкильные группы, напротив, проявляют положительный индуктивный эффект (обозначается как $+I$ -эффект).

В случае $-I$ -эффекта плотность электронов на соседнем атоме уменьшается, а в случае $+I$ -эффекта — увеличивается. Индуктивный эффект водорода принимается равным нулю.

Индуктивный эффект оказывает наибольшее влияние на поляризацию соседней с рассматриваемым заместителем связи. Как правило, через 3–4 связи индуктивный эффект угасает.

Графически индуктивный эффект показывают с помощью стрелки, которая совпадает с σ -связью и направлена к более электроотрицательному атому.



Например, кислород гидроксильной группы в бутан-1-оле оказывает отрицательный индуктивный эффект: он смещает на себя электронную плотность, при этом приобретает эффективный отрицательный заряд. Соседний атом углерода приобретает эффективный положительный заряд. Вся группа $\text{CH}_2\text{—OH}$ проявляет $-I$ -эффект по отношению к соседней связи С—С.

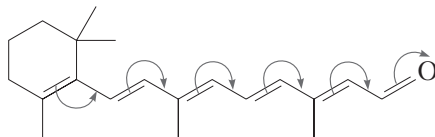


Для следующей связи С—С весь фрагмент $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$ проявляет $-I$ -эффект, но это влияние уменьшается. Как отмечалось выше, через 3–4 связи индуктивный эффект угасает.

Еще один электронный эффект характерен для молекул, которые содержат фрагменты с сопряжением электронов. При этом поляризация распространяется на всю систему сопряжения.

Мезомерный эффект (эффект сопряжения) — это смещение электронной плотности, вызванный заместителем в сопряженной системе. Мезомерный эффект обозначается буквой *M*. Аналогично индуктивному, выделяют положительный (+*M*) и отрицательный (–*M*) эффекты. +*M*-Эффект функциональной группы приводит к снижению электронной плотности на всех атомах углерода остальной части молекулы.

Положительный мезомерный эффект наблюдается в большинстве *p*,*π*-сопряженных систем. В таком случае заместитель с неподеленной парой электронов отдает электроны соседней *π*-связи, бензольному кольцу или другим системам, способным вступать в сопряжение. Мезомерный эффект может передаваться через любое число атомов в сопряженной системе. Например, в молекуле рети-наля карбонильная группа влияет на смещение электронной плотности всех двойных связей C=C, в том числе связи C=C в цикле.

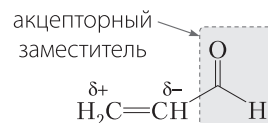
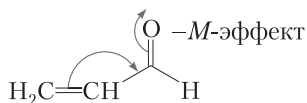
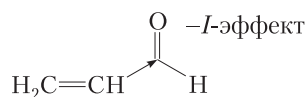


Графически мезомерный эффект изображают изогнутой стрелкой. Стрелка начинается от середины двойной связи или неподеленной пары электронов и направлена к центру следующей связи или атому, к которому смещается электронная плотность.

Совокупное действие всех эффектов определяет характер заместителя. Электронодонорные заместители повышают электронную плотность в рассматриваемом фрагменте, т.е. смещают электроны связи в сторону от себя. Электроноакцепторные заместители понижают электронную плотность в рассматриваемом фрагменте, т.е. смещают электроны связи в свою сторону.

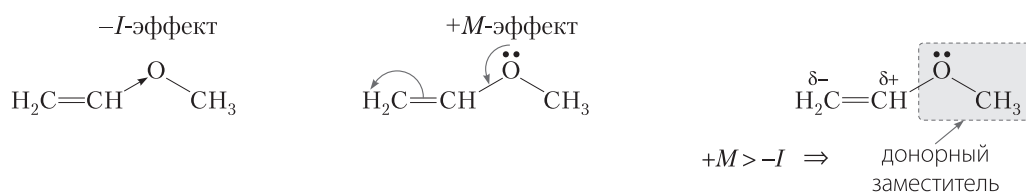
При наличии только индуктивного эффекта вопросов не возникает: знак эффекта определяет характер заместителя. Так, все алкильные группы (+*I*-эффект) являются электронодонорными заместителями. Группа CH₂—OH (–*I*-эффект) является электроноакцепторным заместителем.

Если заместитель влияет на поляризацию с участием двух эффектов, то необходимо учитывать совокупное действие. Во многих случаях направление индуктивного и мезомерного эффектов совпадает. Так, например, альдегидная группа в акролеине (пропеналь) за счет электроотрицательного кислорода проявляет –*I*-эффект, а за счет сопряжения –*M*-эффект. В результате альдегидная группа является электроноакцепторным заместителем, который в значительной степени поляризует двойную связь C=C.



Аналогично альдегидной группе, кетонная, сложноэфирная, карбоксильная, нитрильная группы являются электроноакцепторными заместителями при сопряжении с кратными и ароматическими связями. Здесь также совпадают направление мезомерного и индуктивного эффектов. В таком случае можно графически указывать только эффект сопряжения с помощью изогнутых стрелок.

Имеются группы, в которых направление эффектов не совпадает. Так, например, в метоксиэтене (метилвиниловый эфир, широко используется в производстве полимерных материалов) метоксигруппа проявляет по отношению к двойной С—С-связи $-I$ -эффект за счет атома кислорода. Одновременно p, π -сопряжение неподеленной пары электронов кислорода с двойной С—С-связью описывается как $+M$ -эффект.



В данном случае электронные эффекты разнонаправленные. Следует запомнить, что в группах $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$ и $-\text{SR}$ мезомерный эффект превалирует над индуктивным. Следовательно, данные заместители являются электронодонорными. Галогены при поляризации двойной и ароматической связи в большей степени проявляют отрицательный индуктивный эффект и являются электроноакцепторными заместителями.

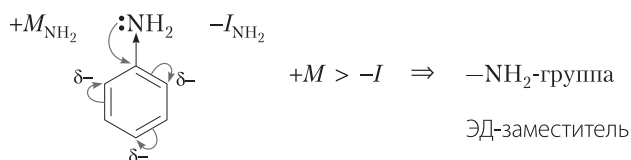
Электронные эффекты заместителей

Заместитель	I -эффект	M -эффект	Корреляция	Характер заместителя*
Алкил	$+I$	—	—	ЭД
$-\text{NH}_2$	$-I$	$+M$	$+M > -I$	ЭД
$-\text{OH}$, $-\text{SH}$	$-I$	$+M$	$+M > -I$	ЭД
$-\text{OR}$	$-I$	$+M$	$+M > -I$	ЭД
Галоген	$-I$	$+M$	$-I > +M$	ЭА
	$-I$	$-M$	$-I$, $-M$	ЭА
	$-I$	$-M$	$-I$, $-M$	ЭА
$-\text{SO}_3\text{H}$	$-I$	$-M$	$-I$, $-M$	ЭА
$-\text{NO}_2$	$-I$	$-M$	$-I$, $-M$	ЭА
$-\text{C}\equiv\text{N}$	$-I$	$-M$	$-I$, $-M$	ЭА

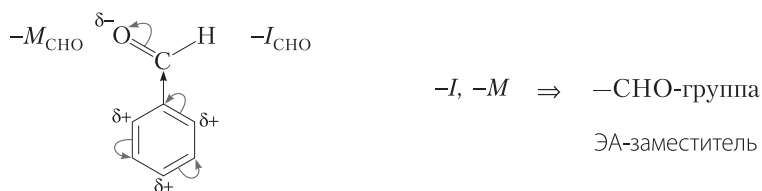
* ЭД — электронодонорный; ЭА — электроноакцепторный.

Аналогично примерам с двойной связью, заместители влияют на распределение электронной плотности в ароматических системах.

Рассмотрим распределение электронной плотности в молекуле *фениламина* (*анилина*). Аминогруппа оказывает $-I$ -эффект. За счет p, π -сопряжения атом азота аминогруппы проявляет $+M$ -эффект. В данном случае мезомерный эффект сильнее, следовательно, аминогруппа является электронодонорным заместителем по отношению к ароматической связи бензольного кольца, повышая электронную плотность в ароматической системе. Бензольное кольцо становится электроноизбыточной системой и легче вступает в реакции с электрофилами (см. гл. 4).



Напротив, альдегидная группа в бензальдегиде является электроноакцепторным заместителем и стягивает электронную плотность на себя. Бензольное кольцо становится электронодефицитной системой и медленнее вступает в реакции с электрофилами (см. гл. 5).



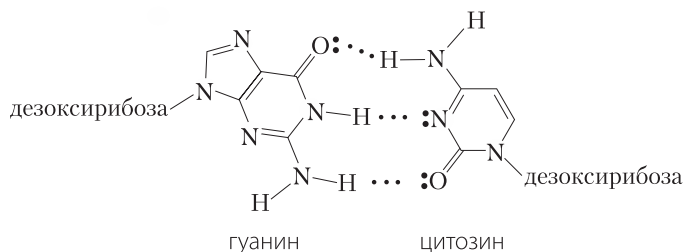
Таким образом, рассмотрение электронных эффектов позволяет правильно показать распределение электронной плотности, выделить в молекуле реакционные центры и на основании данного анализа предсказать реакционную способность соединения.

2.6. Нековалентные взаимодействия

Ковалентная связь является основным типом связи в органических соединениях. Однако свойства органических веществ часто зависят от нековалентных взаимодействий. Наиболее важными из них являются водородная связь, гидрофобные, электростатические взаимодействия и др. Особое значение они приобретают в биологических системах, например при формировании вторичной и третичной структур белка, двойной спирали ДНК, биологических мембран и т.д.

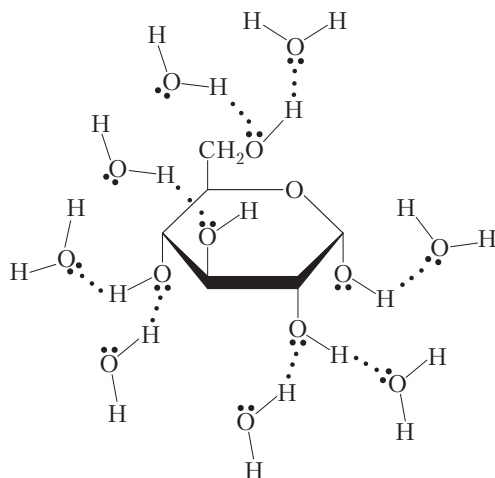
Водородная связь — это взаимодействие между водородом, связанным с сильно электроотрицательным элементом, и атомом, несущим неподеленную пару электронов (азот, кислород).

На рисунке представлена пара комплементарных нуклеиновых оснований ДНК, стабилизированная водородными связями. Водородную связь принято обозначать тремя точками между парой электронов гетероатома и водородом групп N—H и O—H.



Хорошая растворимость в воде многих гидрокси- и аминоксодержащих соединений также объясняется образованием водородных связей. Известно, что этанол неограниченно смешивается с водой. Водно-этанольные смеси различной концентрации широко используются для экстракции биологически важных соединений из растительного сырья.

Наличие нескольких гидроксильных групп в молекулах моносахаридов и многоатомных спиртов обеспечивает их высокую растворимость в воде. Ниже приведена гидратированная молекула α -глюкозы.

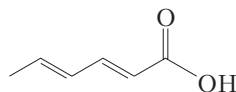


Многоатомный спирт *маннитол* используется в медицине в качестве дегидратирующего лекарственного средства (подробнее см. гл. 12), так как образует большое количество водородных связей.

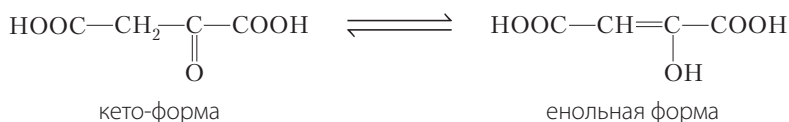
Вопросы для обсуждения

1. Сорбиновая кислота (от лат. sorbus — рябина) является природным консервантом.

Укажите типы сопряжения и количество электронов, участвующих в сопряжении, в молекуле сорбиновой кислоты.



2. Щавелевоуксусная кислота является участником цикла Кребса; существует в виде двух изомеров:

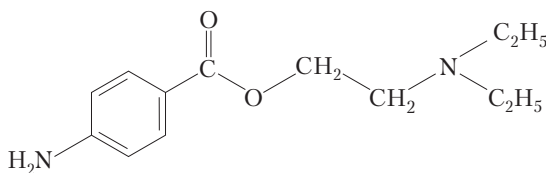


Проанализируйте строение изомеров щавелевоуксусной кислоты. Выскажите предположение о том, какая из форм более устойчива и почему.

3. Салициловая кислота (2-гидроксibenзойная кислота) применяется в медицине наружно в мазях и растворах при лечении кожных заболеваний. Обладает антисептическим, раздражающим и кератолитическим свойствами.

Напишите структурную формулу и покажите графически электронные эффекты функциональных групп в молекуле салициловой кислоты. Определите характер (электронодонорный или электроноакцепторный) заместителей по отношению к ароматической системе бензольного кольца в молекуле салициловой кислоты.

4. Новокаин — гидрохлорид диэтиламиноэтилового эфира 4-аминобензойной кислоты. Является местным анестетиком с умеренной анестезирующей активностью.

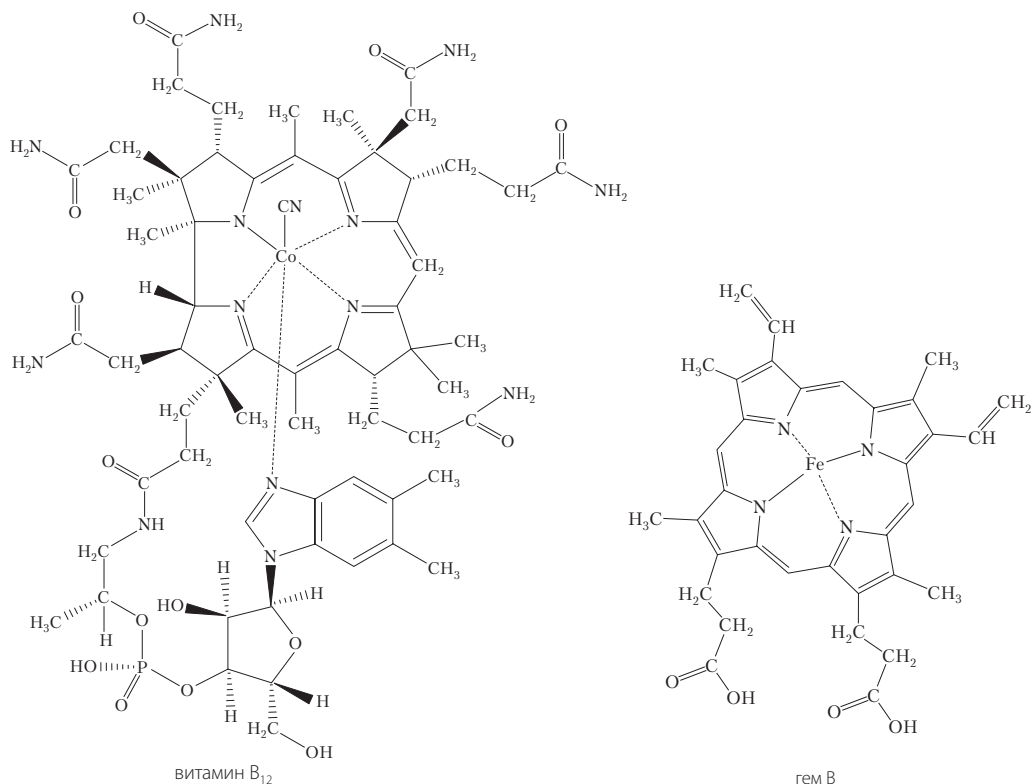


Покажите графически электронные эффекты функциональных групп и определите характер заместителей по отношению к двойным связям бензольного кольца в молекуле новокаина.

5. Порфины, содержащие боковые цепи, называют порфиринами. Примером порфиринсодержащих соединений являются геммы. Геммы за счет фрагмента порфина образуют координационные соединения с железом и выступают в роли простетических групп (небелковых частей) белков гемопротеинов (гемоглобин,

миоглобин, цитохромы и др.). На порфин очень похожа полициклическая структура коррина, входящая в состав витамина В₁₂. Однако в отличие от порфина здесь нет замкнутой системы сопряжения с участием всех пиррольных циклов.

На рисунке представлены лиганды, входящие в состав витамина В₁₂ (цианокобаламин) и гема В (наиболее распространенный гем гемоглобина).

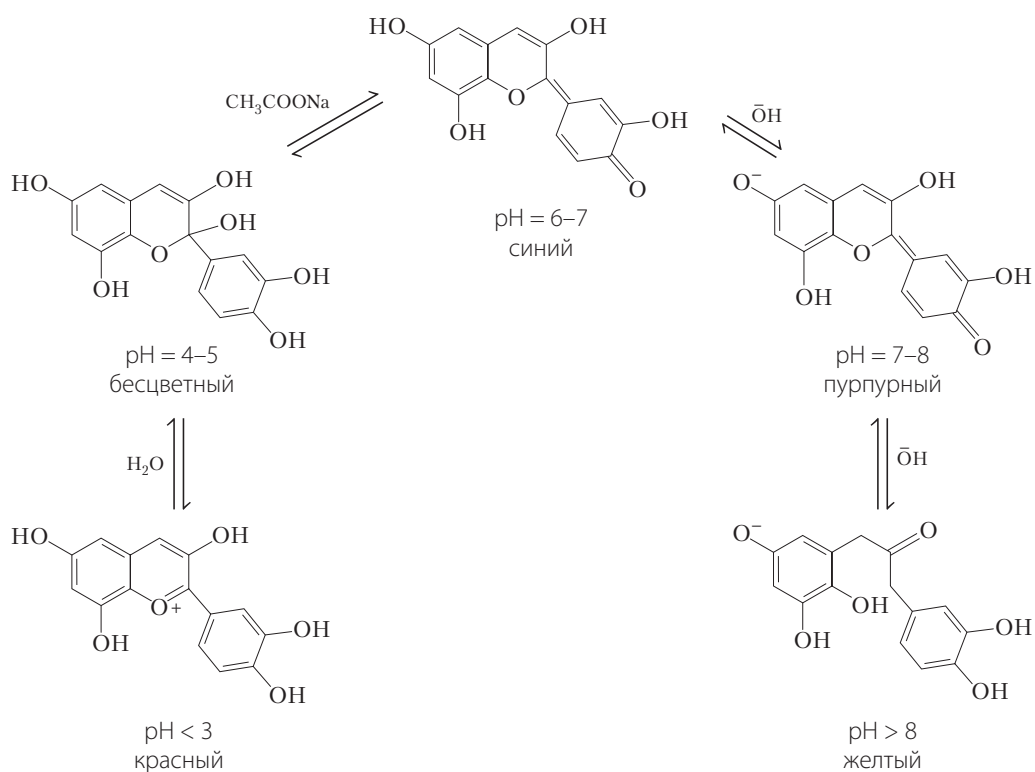


Выделите системы сопряжения и ароматические фрагменты в обоих соединениях и проанализируйте механизм образования связей между металлом и атомами азота.

6. Антоцианы — производные гетероциклической системы бензопирана, входят в состав гликозидов растений антоцианидинов. Предполагают, что антоцианиды, являясь легкоокисляемыми соединениями, связывают активный кислород (антиоксидантная функция), повышая устойчивость растений к неблагоприятным факторам окружающей среды.

В зависимости от стадии развития частей растения (цветки, листья, плоды) и рН окружающей среды различные формы антоцианов взаимопревращаются; при этом меняется окраска растения. Так, окраска фиалки трехцветной может

изменяться в зависимости от кислотности почвы, в которой она произрастает. Изменение окраски некоторых плодов также связано с данными переходами (например, покраснение винограда и яблок и др.).



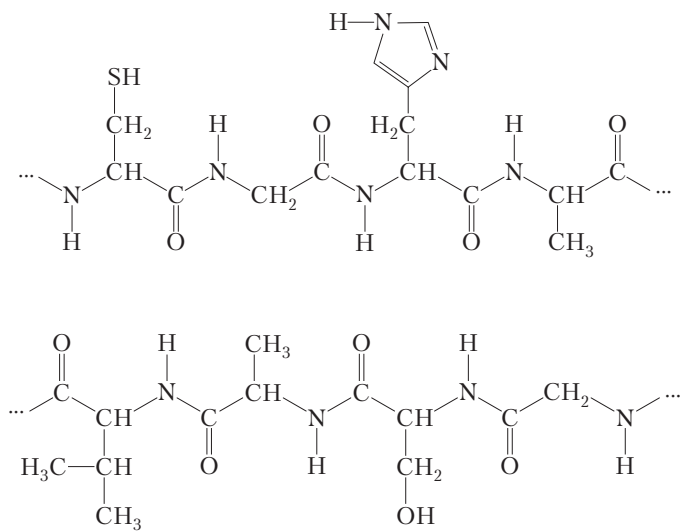
Рассмотрите строение всех форм пеларгонидина. Выделите системы сопряжения и ароматические фрагменты. Определите типы сопряжения и докажете ароматичность. Объясните, почему происходит изменение окраски при изменении pH окружающей среды.

7. Этаноламин (2-аминоэтанол) и холин (катион 2-гидроксиэтилтриметиламмония) являются структурными компонентами фосфолипидов, необходимых для построения биологических мембран.



Покажите все возможности образования внутри- и межмолекулярных водородных связей для каждого соединения.

8. Известно, что для формирования пространственной структуры белка особенно важны нековалентные связи, в том числе водородные. На рисунке представлены фрагменты полипептида, вторичная структура которого стабилизируется водородными связями.



Дополните структуру водородными связями: неподеленную пару электронов на атомах обозначьте двумя точками, водородную связь покажите при помощи трех точек.

3

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Стереохимия изучает пространственное строение молекул и его влияние на протекание реакций.

Стереоизомеры — это изомеры, которые отличаются взаимным расположением атомов (и/или групп атомов) в пространстве. Все стереоизомеры можно разделить на *конформационные* и *конфигурационные*.

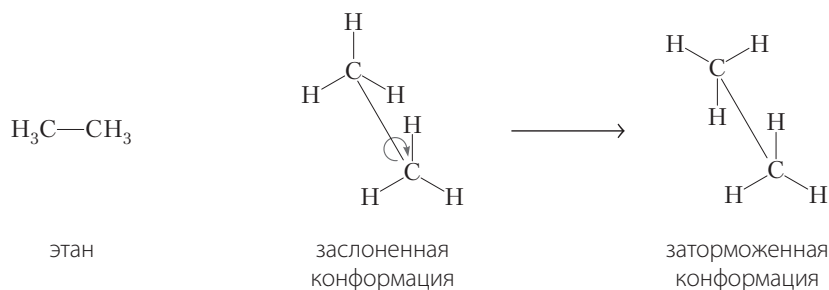
3.1. Конформации. Конформеры

Конформации — это различные формы молекулы, которые образуются при вращении фрагментов молекулы относительно одинарных связей. Они различаются величиной потенциальной энергии.

Выделяют конформацию молекулы в целом и конформации фрагмента молекулы, которые образуются при повороте относительно одной связи. Рассмотрим вначале конформации относительно одной связи.

Переход между конформациями осуществляется без разрыва σ -связей. Формально можно рассматривать поворот на любой угол (торсионный угол). Однако на практике выделяют шесть конформаций, которые образуются при повороте фрагмента на 60° .

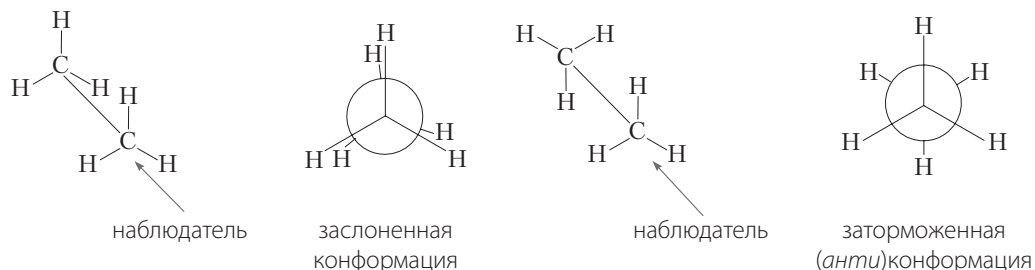
Выделяют два типа конформаций. В *заслоненных* конформациях заместители у соседних атомов углерода находятся в заслонении (нулевые торсионные углы). Очевидно, что в данном случае происходит взаимное отталкивание электронной плотности противостоящих σ -связей заместителей; такое дестабилизирующее взаимодействие называют **торсионным напряжением**. В *заторможенных* конформациях торсионный угол между заместителями у соседних атомов углерода равен 60° . Такая форма соединения является более стабильной. Молекулы существуют, как правило, в заторможенных конформациях.



Конформационные переходы удобно рассматривать с помощью проекций Ньюмена. При этом молекула рассматривается вдоль σ -связи, относительно которой происходит поворот. Ближний к наблюдателю атом углерода рассматриваемой связи изображают как

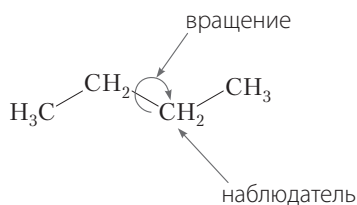
триада связей, удаленный от наблюдателя атом — связи и отходящие от него заместители —

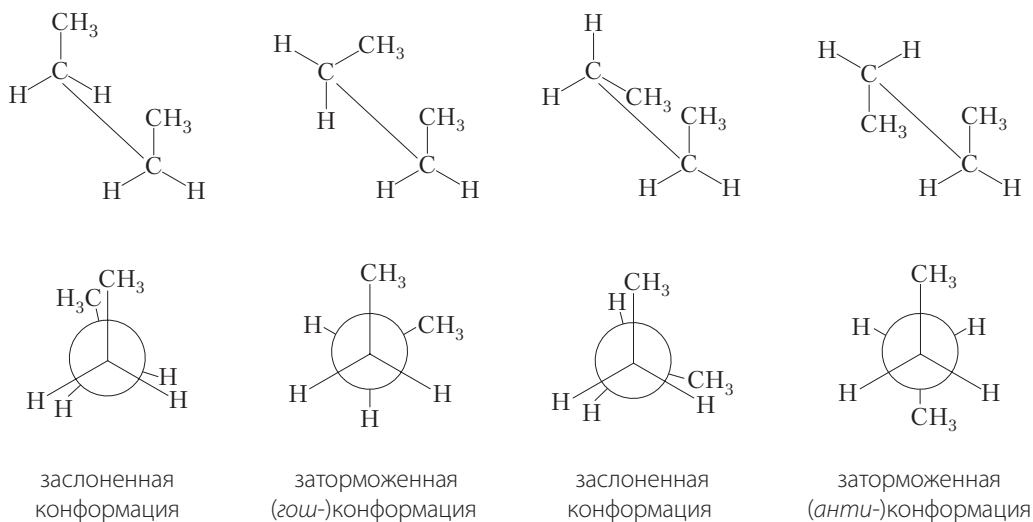
Ниже приведены различные проекции молекулы этана. В данном случае вращение возможно только относительно одной связи $\text{C}-\text{C}$. Поэтому для этана выделяют только две конформации: одну заслоненную и одну заторможенную.



Более сложные молекулы могут давать множество конформаций, которые образуются при вращении относительно разных связей. Поэтому следует указывать конкретную связь, относительно которой проводят анализ.

Ниже приведен конформационный анализ молекулы бутана при вращении относительно связи C_2-C_3 .





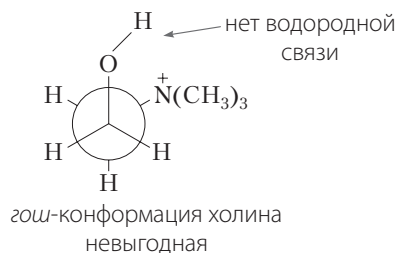
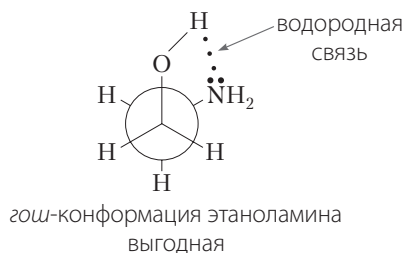
В отличие от этана, где поворот на 60° и 180° приводил к идентичным формам, для бутана при вращении относительно связи C_2-C_3 образуются неидентичные заторможенные и заслоненные конформации. Поэтому следует выбрать заместители, относительно которых проводится измерение торсионного угла. Логично рассматривать торсионный угол между объемными метильными группами. Заслоненные конформации представлены формами с торсионными углами 0° , 120° и 240° , заторможенные — формами с углами 60° , 180° и 300° .

Очевидно, что любая заторможенная конформация стабильнее заслоненной. Однако сами заторможенные конформации различаются стабильностью. Переход между неэквивалентными заторможенными конформациями (конформерами) включает преодоление энергетического конформационного барьера, которому соответствует заслоненная конформация (аналогично энергии активации при протекании химической реакции).

Относительная стабильность конформации определяется различными факторами. В молекуле бутана заторможенная конформация по связи C_2-C_3 с торсионным углом 180° (*анти*-конформация) является наиболее стабильной. Меньшая стабильность заторможенной конформации с торсионным углом 60° (*gash*-конформация) объясняется взаимным отталкиванием объемных метильных групп (*ван-дер-ваальсово напряжение*) и электронных облаков соседних σ -связей (*торсионное напряжение*). Торсионное напряжение делает все заслоненные конформации крайне нестабильными, и большинство молекул большую часть времени находятся в *анти*-конформации.

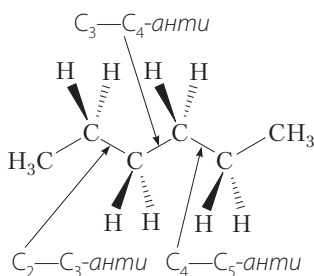
В некоторых случаях *gash*-конформация может быть стабильнее *анти*-конформации. Так, при анализе молекулы 2-аминоэтанола (коламина) можно заметить, что в *gash*-конформации появляется возможность образования внутри-молекулярной водородной связи между атомом водорода гидроксильной группы

и электронной парой атома азота. Данное взаимодействие стабилизирует *гош*-конформацию молекулы 2-аминоэтанола в апротонной среде.



Интересно отметить, что в холине, в котором атом азота не имеет неподеленной электронной пары, образование внутримолекулярной водородной связи невозможно. Поэтому *гош*-конформация молекулы холина является менее выгодной, чем *анти*-конформация.

При конформационном анализе более длинных молекул можно предположить, что наиболее выгодными будут конформации с *анти*-конформациями по всем связям С—С. Так, молекула гексана может быть представлена конформацией, где заместители у всех соседних атомов углерода $C_{n-1}-C_n$ (например, C_2-C_3) будут находиться в *анти*-положении.



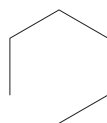
Такую конформацию называют зигзагообразной; схематично ее можно представить в виде «змейки», в которой опускаются атомы водорода и символы атомов углерода (углы между связями близки к нормальному валентному). Изображение соединений в таком виде называют *скелетной формулой*. Скелетные формулы часто используют в современной научной литературе и углубленных курсах органической химии.



зигзагообразная



нерегулярная

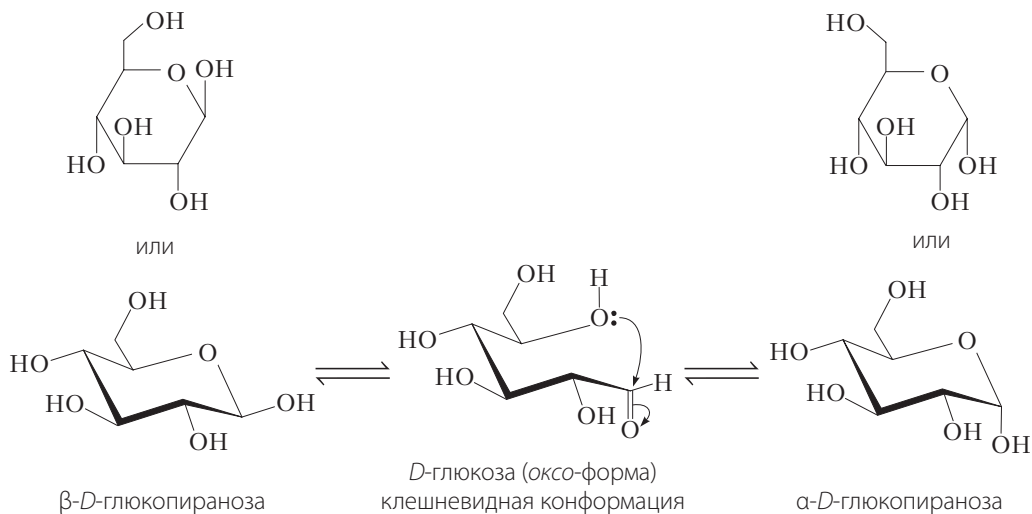


клевневидная

Несмотря на то, что зигзагообразная конформация является наиболее выгодной, при увеличении числа атомов углерода увеличивается число нерегулярных конформаций, в которых часть фрагментов цепи образуют *gash*-конформации.

Образование нерегулярных конформаций играет важную роль при протекании химических реакций и биологических процессов. Например, конформационные изменения в строении длинных углеводородных остатков жирных кислот играют важную роль в транспорте через клеточные мембраны.

Образование клешневидной конформации объясняют многие реакции внутримолекулярной циклизации в соединениях, в которых функциональные группы разделены четырьмя — шестью атомами углерода. Так, взаимодействие альдегидной и гидроксильной групп при C₄ или C₅ приводит к образованию циклических форм моносахаридов (подробно рассмотрено в гл. 12).



Конформационные переходы играют важную роль в функционировании малых и полимерных биомолекул. Важно помнить, что конформационные переходы осуществляются без разрыва химических связей. Следовательно, взаимопревращение конформаций в организме не требует больших затрат энергии.

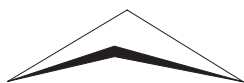
Конкретные конформации биополимеров (пептидов, нуклеотидов, полисахаридов) обеспечивают их биологические функции. Так, пептидные энзимы образуют конформацию, в которой взаимодействие субстрата и коэнзима происходит специфично. Линейная (струноподобная) конформация целлюлозы обеспечивает структурную функцию в растениях. Конформация спирали в ДНК обеспечивает формирование комплементарных пар.

При рассмотрении конформаций циклических соединений помимо торсионного и ван-дер-ваальсового напряжения следует учитывать **угловое напряжение**.

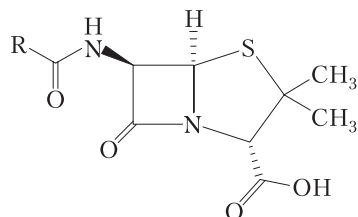
Циклопропан — единственный карбоцикл, который имеет планарную (плоскую) конформацию. Атом углерода в циклопропане образует четыре связи.

Следовательно, идеальный валентный угол должен быть $109,5^\circ$. При этом в плоском циклопропане валентный угол равен 60° , что приводит к очень большому угловому напряжению. Как следствие, циклопропан и его гетероциклические аналоги — относительно нестабильные и очень реакционноспособные соединения. Для них характерны реакции с раскрытием цикла (см. пример в гл. 11).

Циклобутан существует в неплоской (складчатой) конформации. Цикл принимает пространственную форму, которую также называют конформацией *бабочки*. Четырехчленное кольцо с атомом азота встречается в антибиотиках группы пенициллина.



конформация *бабочки* циклобутана

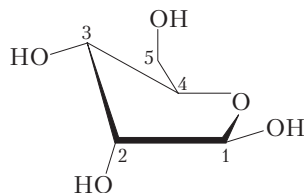


базовая структура пенициллина

Циклопентан представлен двумя основными конформациями: *конверта* и *полукресла*.



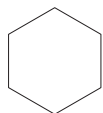
конформация *конверта*



C_3' -эндо-конформация рибозы

C_3' -эндо-конформация пятичленного кислородсодержащего гетероцикла характерна для циклических форм рибозы и дезоксирибозы в макромолекулах нуклеиновых кислот.

Циклогексан образует несколько конформаций, в которых отсутствует угловое напряжение. Выделяют конформации *кресла*, *ванны* и *твист* (искаженной ванны, от англ. twisted boat).



циклогексан



конформация *твист*
(искаженной ванны)



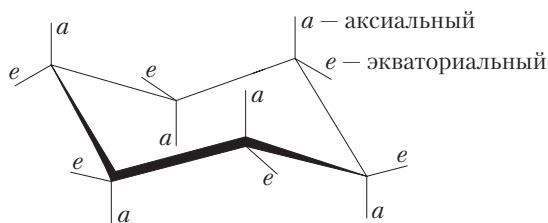
конформация
ванны (*лодки*)



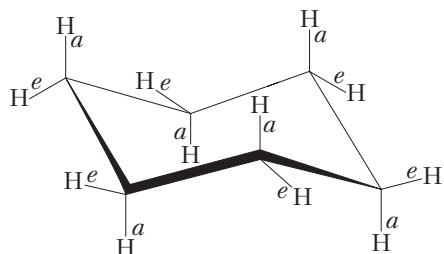
конформация
кресла

Конформация *ванны*, несмотря на отсутствие углового напряжения, является наименее выгодной. Это обусловлено наличием торсионного напряжения (все углерод-углеродные связи находятся в заслонении), а также отталкивания 1,4-расположенных атомов углерода (буршпритное взаимодействие). Данные взаимодействия уменьшаются при переходе к *твист*-конформации.

Конформация *кресла* является наиболее стабильной. Для незамещенного циклогексана в данной конформации отсутствуют угловое, торсионное и ван-дер-ваальсово напряжения.



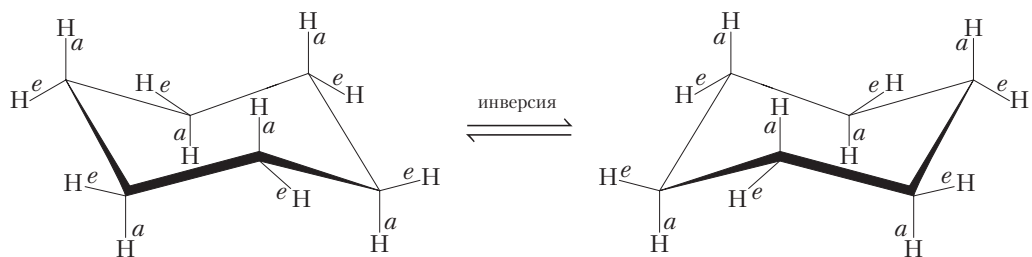
конформация *кресла*
(атомы водорода опущены)



конформация *кресла*
(с атомами водорода)

Связи С—Н в молекуле циклогексана различаются по расположению в пространстве относительно плоскости цикла. *Аксиальные* связи С—Н (обозначаются *a*) расположены перпендикулярно плоскости цикла и направлены поочередно вниз и вверх. *Экваториальные* связи С—Н (обозначаются *e*) направлены под углом 109° (относительно аксиальных) в сторону и параллельно плоскости молекулы. В результате для любых двух выбранных углеродных фрагментов будет характерна заторможенная конформация, а для бутановых фрагментов — *гош*-конформация.

Для циклогексана в форме *кресла* наблюдается конформационный переход, при котором все аксиальные заместители превращаются в экваториальные, а все экваториальные заместители — в аксиальные.

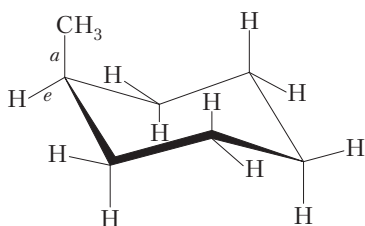


конформация *кресла* 1

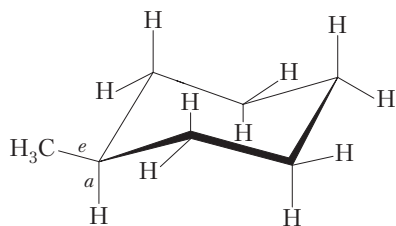
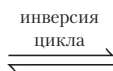
конформация *кресла* 2

Этот процесс называется **инверсией цикла**. Инверсия проходит очень быстро, и в большинстве случаев при нормальных условиях нельзя зафиксировать наличие каждой из конформаций по отдельности. Незамещенный циклогексан при инверсии образует две энергетически эквивалентные конформации.

Атомы водорода практически не взаимодействуют друг с другом. Однако все остальные атомы и группы атомов отталкиваются от атомов водорода, и тем более от более громоздких заместителей, которые находятся в 1,3-диаксиальном положении. Поэтому аксиальное расположение является менее выгодным, и заместители в замещенном циклогексане стремятся занять экваториальные положения. Так, для метилциклогексана конформация *кресла* с экваториальным расположением метильной группы является более стабильной.



менее стабильная конформация *кресла*
метилциклогексана

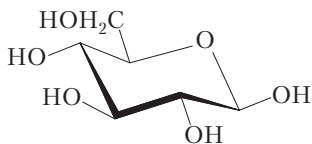


более стабильная конформация *кресла*
метилциклогексана

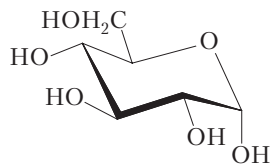
Выигрыш энергии при переходе монозамещенного циклогексана в конформацию с экваториальным положением заместителя называют **конформационной энергией заместителя**. При наличии нескольких заместителей равновесие между двумя конформациями определяется суммой конформационных энергий всех заместителей.

Конформационный анализ циклогексана и его гетероаналогов позволяет объяснить особенности строения и свойства углеводов, стероидов и других биологически активных соединений, в состав которых входят шестичленные циклы.

Так, например, наиболее стабильной конформацией глюкозы является конформация *кресла* β -D-глюкопиранозы, в которой все заместители ($-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$) находятся в экваториальном положении.



β -D-глюкопираноза (более стабильна)



α -D-глюкопираноза (менее стабильна)

Эта форма широко представлена в природе, в частности, является мономером полисахарида *целлюлоза* (см. гл. 13).

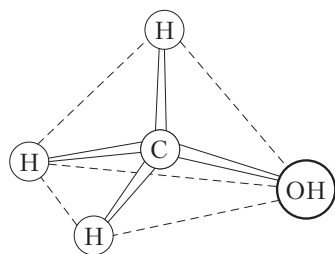
3.2. Конфигурационные стереоизомеры

Конфигурация описывает пространственное расположение атомов в молекуле определенной структуры без учета различий, возникающих при вращении относительно одинарных связей.

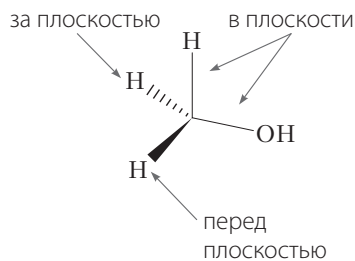
Основы стереоизомерии были заложены работами Л. Пастера, Я. Вант-Гоффа и Ж. Лё Белля. В 1874 г. Вант-Гофф сформулировал идею о том, что атом углерода в тетразамещенных фрагментах имеет тетраэдрическую конфигурацию. В настоящее время для отражения тетраэдрического строения четырехкоординационного атома углерода на плоскости используют стереохимические формулы.

Наиболее распространенным видом презентации пространственного строения молекулы является перспективная стереохимическая формула (клиновидная проекция), в которой атом углерода с двумя связями находится в плоскости; третья связь располагается перед плоскостью проекции, а четвертая — за плоскостью. Связи между атомами в плоскости чертежа изображают обычными линиями. Связь с атомом (группой атомов), который смотрит на наблюдателя, изображают с помощью клиновидной связи. Связь с атомом (группой атомов), который уходит за плоскость чертежа, изображают с помощью штрихованного клина.

CH₃OH (метанол)



тетраэдрическая конфигурация атома углерода



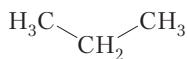
стереохимическая формула метанола

3.3. Хиральность. Хиральные молекулы

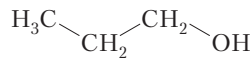
Любой объект можно охарактеризовать с точки зрения наличия или отсутствия элементов симметрии. Многие соединения обладают высокой степенью симметрии: например, на рисунке представлены молекулы бензола, пропана, пропан-1-ола.



бензол



пропан

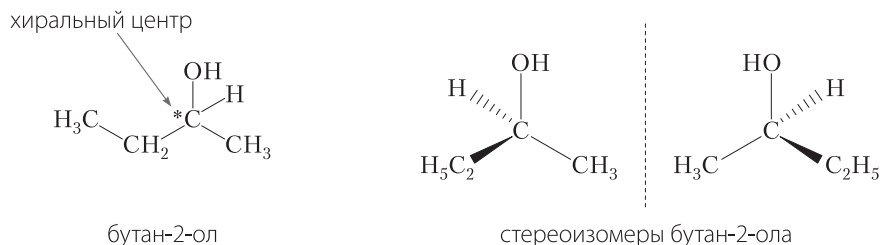


пропан-1-ол

Другие соединения, в том числе биологически важные, не имеют элементов симметрии и являются *асимметричными*. Такие молекулы являются хиральными.

Хиральность — это свойство объекта не совпадать со своим зеркальным отображением. Объекты, обладающие таким свойством, называют *хиральными*. Объекты, которые совпадают со своим зеркальным отражением, являются *ахиральными*. Хиральность молекулы часто связана с наличием хирального центра.

Хиральный атом углерода — это тетраэдрический (в состоянии sp^3 -гибридизации) атом углерода, который связан с четырьмя различными заместителями. Асимметричный (или хиральный) углерод обозначают астериском (*).



Хиральные вещества существуют в виде двух стереоизомеров, которые являются зеркальными отражениями друг друга.

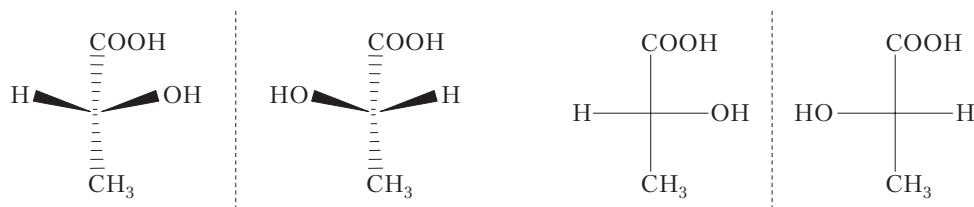
Энантиомеры — это стереоизомеры, которые являются зеркальными отражениями друг друга и не совмещаются в пространстве.

Хиральные вещества и их растворы вращают плоскость поляризованного света. Это свойство называют **оптической активностью**. Угол вращения измеряется с помощью поляриметра. Хиральные вещества, которые вращают плоскость поляризации вправо (по часовой стрелке), называют *правовращающими* и обозначают знаком (+), а те, которые вращают плоскость поляризации влево (против часовой стрелки), — *левовращающими* (–).

Энантиомеры имеют одинаковые физические скалярные свойства (температуры плавления и кипения, растворимость, хроматографическую подвижность и т.д.), а также проявляют одинаковую реакционную способность в ахиральной среде. Оптическое вращение является хиральным свойством, поэтому один энантиомер вращает плоскость поляризованного света по часовой стрелке, а второй — против часовой стрелки на ту же величину угла вращения.

Биологические системы, являясь хиральными средами, как правило, дифференцируют энантиомеры. Так, рецепторы, которые сами являются хиральными соединениями, при взаимодействии с двумя энантиомерами показывают различный физиологический отклик. Энантиомерная чистота лекарственного средства существенно влияет на его эффективность, а часто и на безопасность.

Для представления структуры энантиомеров биологически активных соединений широко используются формулы (проекции) Фишера.



При написании проекций Фишера в стандартном виде необходимо следовать следующим правилам:

- 1) углеродная цепь располагается вертикально;
- 2) все связи рисуются простыми линиями;
- 3) символы центральных атомов углерода опускаются;
- 4) старшая группа размещается в верхнем положении;
- 5) группы на вертикальных линиях уходят за плоскость чертежа;
- 6) группы на горизонтальных линиях направлены в сторону наблюдателя.

При использовании проекций Фишера соединение легко отнести к *D*- или *L*-ряду.

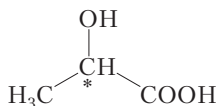
Относительная *D/L*-номенклатура используется для названия стереоизомеров, как правило, биологически активных веществ (амино- и гидроксикислот, углеводов).

Первоначально конфигурация соединения сравнивалась с конфигурацией глицеральдегида (2,3-дигидроксипропаналя). Глицеральдегид содержит один хиральный центр и существует в виде двух стереоизомеров, имеющих различную оптическую активность.

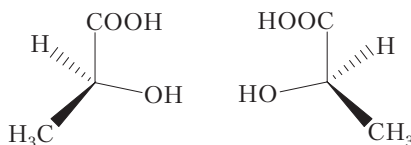


Правовращающий (+)-глицеральдегид был отнесен к *D*-конфигурации. При этом OH-группа у хирального центра в проекции расположена с правой стороны. Левовращающий (-)-глицеральдегид был отнесен к *L*-конфигурации. При этом OH-группа у хирального центра в проекции расположена слева.

Молочная кислота имеет один хиральный атом углерода, поэтому она представлена двумя энантиомерами.

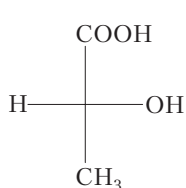
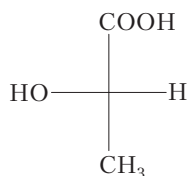


молочная кислота

энантиомеры
молочной кислоты

Один из стереоизомеров называют *D*-молочной кислотой, другой — *L*-молочной кислотой. *L*-Молочная кислота является правовращающей, а *D*-молочная кислота — левовращающей. Как можно заметить, для молочной кислоты, в отличие от глицеральдегида, знак вращения не совпадает с положением гидроксильной группы в проекции Фишера. В настоящее время соединения относят к *D*- или *L*-ряду независимо от знака вращения.

К *D*-ряду относят соединения, у которых в стандартной проекции Фишера (карбоксильная или альдегидная группа сверху) гидроксильная или аминогруппа находятся справа, а к *L*-ряду — соединения, у которых в стандартной проекции Фишера (карбоксильная или альдегидная группа сверху) гидроксильная или аминогруппа находятся слева.

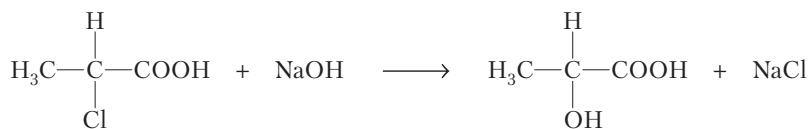
*D*-молочная кислота*L*-молочная кислота

Процесс анаэробного гликолиза в организме человека в присутствии ферментов протекает стереоспецифично. При этом из *D*-глюкозы образуется исключительно *L*-молочная кислота. Некоторые виды бактерий, обнаруживающиеся в кишечнике человека, продуцируют *D*-молочную кислоту.

Процесс сбраживания молока был одной из первых ферментативных реакций, которую люди использовали для производства продуктов питания. Луи Пастер был первым, кто в научной статье описал ферментацию глюкозы до молочной кислоты и высказал предположение о том, что асимметричное строение соединений является причиной их оптической активности.

Рацемат — это эквимольная (в равных концентрациях) смесь энантиомеров. Рацемат (рацемическая смесь) не обладает оптической активностью и образуется в химических реакциях в ахиральной окружающей среде. Например, рацемическая молочная кислота (сокращенно обозначается *rac*- или \pm -)

образуется при взаимодействии 2-хлорпропановой кислоты с водным раствором гидроксида натрия.



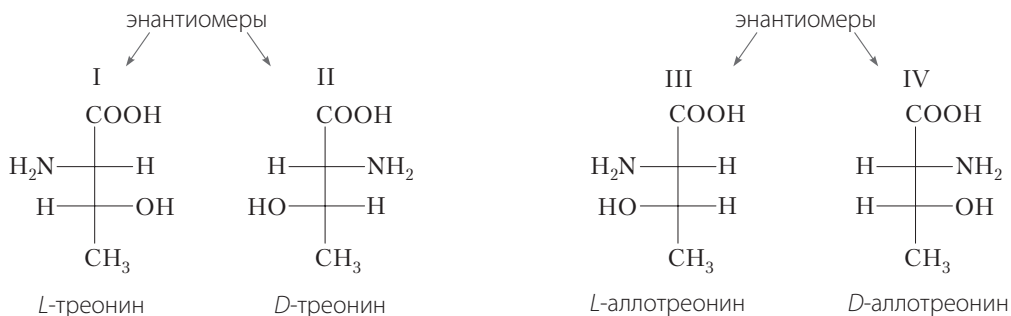
rac-молочная кислота

При ферментации глюкозы и других сахаров в процессе сбраживания также может образоваться оптически неактивная смесь равных количеств энантиомеров молочной кислоты — левовращающего и правовращающего — как результат деятельности разных видов микроорганизмов. Оба энантиомера компенсируют вращение друг друга (одинаковый угол и разное направление). В результате не наблюдается оптической активности.

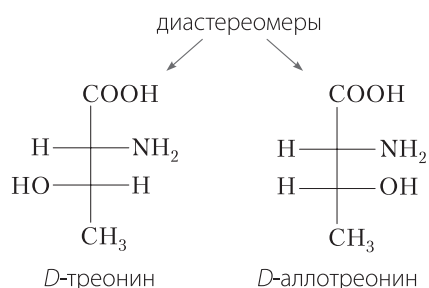
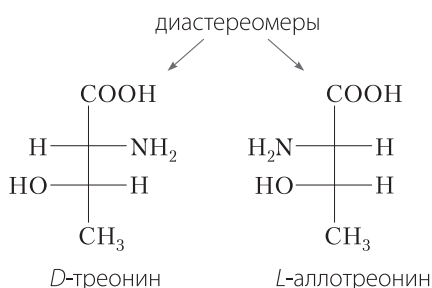
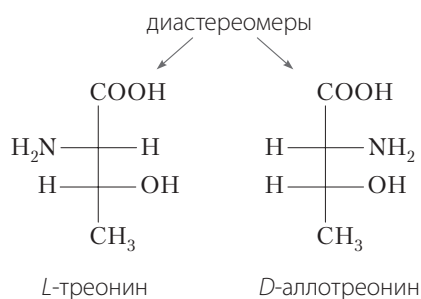
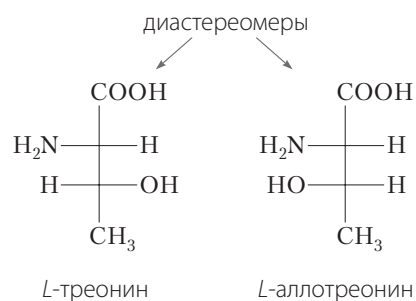
При наличии двух и более хиральных центров число стереоизомеров растет в геометрической прогрессии. Максимальное количество стереоизомеров зависит от числа хиральных центров и определяется по формуле $N = 2^n$, где N — число стереоизомеров, n — число хиральных центров.

Наличие двух центров хиральности в молекуле предполагает существование четырех стереоизомеров. Рассмотрим в качестве примера 2-амино-3-гидроксипропановую кислоту (протеиногенная кислота треонин).

Для аминокислот и гидроксикислот с более чем одним хиральным центром *D/L*-конфигурация определяется по положению amino- или гидроксильной группы, соединенной с верхним хиральным центром в стандартной проекции Фишера. *L*-треонин и *D*-треонин, так же как и *L*-аллотреонин и *D*-аллотреонин, образуют по две пары энантиомеров. Из этих стереоизомеров только *L*-треонин входит в состав протеинов человека.



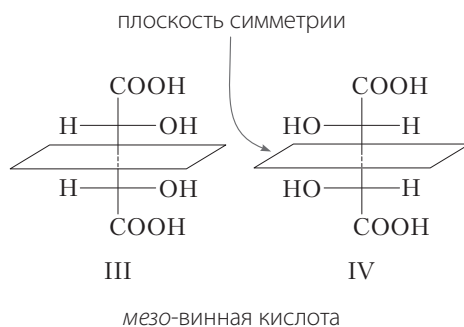
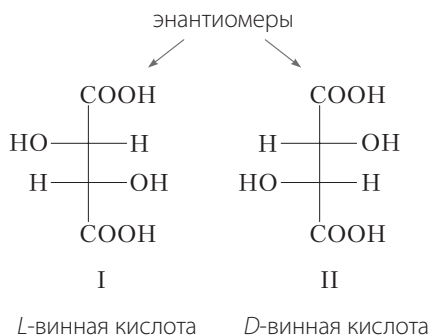
В то же время пары *L*-треонин и *D*-аллотреонин, *L*-треонин и *L*-аллотреонин, *D*-треонин и *D*-аллотреонин, *D*-треонин и *L*-аллотреонин не являются зеркальными отражениями друг друга. Такие стереоизомеры называют **диастереомерами**.



Диастереомеры, в отличие от энантиомеров, имеют разные физические скалярные свойства (например, точки плавления и кипения, растворимость и т.д.). Они проявляют различную реакционную способность в ахиральной среде.

Рассмотренные стереоизомеры относят к σ -диастереомерам. **σ -Диастереомерия** не связана с наличием двойной связи.

Винная (2,3-дигидроксипентандиовая) кислота содержит два хиральных центра и согласно формуле $N = 2^n$ должна иметь четыре стереоизомера.



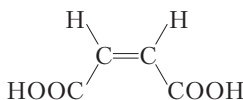
Однако было установлено, что существует только три стереоизомера винной кислоты: хиральные L- и D-винные кислоты (структуры I и II на схеме), а также ахиральная мезо-винная кислота. На приведенной схеме структуры III и IV являются идентичными, так как содержат плоскость симметрии. Плоскость

симметрии объекта делит его на две части, которые являются зеркальным отражением друг друга. Молекулы, содержащие плоскость симметрии ахиральны. Мезо-винная кислота, как и все ахиральные вещества, является оптически неактивной. Пары изомеров I и III, II и III являются σ -диастереомерами.

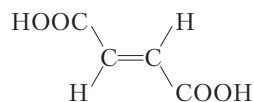
π -Диастереомерия (цис/транс-) связана с наличием в соединении двойной связи. Бутендиовая кислота образует два диастереомера, но только *транс*-изомер, известный как фумаровая кислота, принимает участие в биологических процессах.



бутендиовая кислота



малеиновая кислота



фумаровая кислота

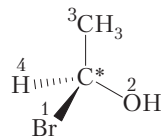
Ненасыщенная октадека-9-еновая кислота существует в виде *цис*-изомера (олеиновая кислота, $t_{\text{пл}} = 14^\circ\text{C}$) и *транс*-изомера (элаидиновая кислота, $t_{\text{пл}} = 52^\circ\text{C}$). Олеиновая кислота входит в состав липидов биологических мембран (см. гл. 17).

3.4. R/S-Номенклатура стереоизомеров

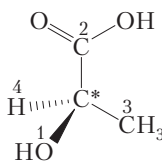
В настоящее время **R/S-номенклатура** широко используется для описания конфигурации хиральных центров стереоизомеров, в том числе биологически важных соединений. Для определения R- или S-конфигурации конкретного хирального центра необходимо выполнить следующие действия.

1. Определить старшинство заместителей, связанных с хиральным центром.

1.1. Чем больше атомный номер элемента, непосредственно связанного с хиральным центром, тем выше приоритет заместителя. Например, $_{35}\text{Br}- > _8\text{O}- > _6\text{C}- > _1\text{H}-$. Таким образом, старшинство заместителей в 1-бромэтаноле падает следующим образом: —Br (1-й); —OH (2-й); —CH₃ (3-й); —H (4-й).



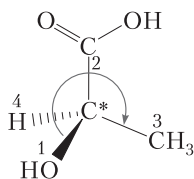
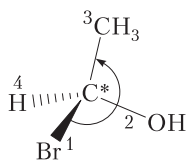
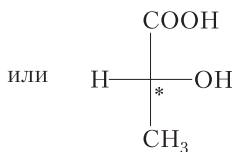
1.2. Если два заместителя содержат одинаковый атом, непосредственно связанный с хиральным центром (например, группы —CH₃ и —COOH), то необходимо сравнить номера атомов, непосредственно связанных с центральным атомом (атомы первой сферы). Так, для групп —CH₃ и —COOH это будут наборы атомов (H, H, H) и (O, O, O) соответственно. Очевидно, что $_8\text{O} > _1\text{H}$; следовательно —COOH старше —CH₃.



С учетом предыдущего правила для сравнения —OH и —H старшинство заместителей в (–)-молочной кислоте падает следующим образом: —OH (1-й); —COOH (2-й); —CH₃ (3-й); —H (4-й).

2. После определения старшинства заместителей необходимо рассмотреть молекулу со стороны, противоположной заместителю с наименьшим приоритетом. Другими словами, нужно расположить молекулу в пространстве таким образом, чтобы группа с самым низким приоритетом уходила за плоскость чертежа. В обоих примерах самым младшим заместителем является водород, как и показано на рисунке.

3. Рассматривая молекулу со стороны, противоположной младшему заместителю 4, наблюдатель должен нарисовать изогнутую стрелку, начиная от старшего (1-го) заместителя, затем переходя ко 2-му, и наконец, к 3-му заместителю. Направление стрелки может соответствовать повороту направо (по часовой стрелке) или налево (против часовой стрелки). При повороте по часовой стрелке, как в (–)-молочной кислоте, хиральный центр относят к *R*-конфигурации (от лат. Rectus — направо), при повороте против часовой стрелки, как в приведенной формуле 1-бромэтанола, хиральный центра относят к *S*-конфигурации (от лат. Sinister — налево).

*R*-молочная кислота*S*-1-бромэтанол

Чтобы правильно определить конфигурацию хирального центра в проекции Фишера, необходимо помнить, что в данной проекции заместители на горизонтальных линиях (связях) располагаются перед плоскостью чертежа. В приведенной выше проекции Фишера в стандартной форме водород находится на горизонтальной линии, следовательно, расположен над плоскостью.

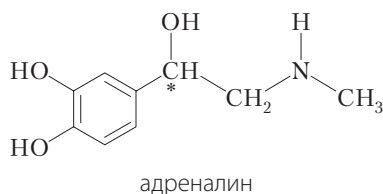
Чтобы корректно применить правила определения *R/S*-конфигурации для такой проекции Фишера, можно использовать операции, которые переводят младший заместитель на вертикальную линию и при этом не изменяют конфигурацию хирального центра. Так, конфигурация центра не меняется, если произвести четное число перестановок (например, две) между заместителями, связанными с хиральным центром.



Такой же результат можно получить при вращении любых трех заместителей относительно хирального центра; четвертый заместитель (например, фрагмент со старшей функциональной группой) остается на месте. В нашем примере правая проекция Фишера была получена после вращения заместителей $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ и $-\text{OH}$ с фиксированным $-\text{COOH}$.

3.5. Зависимость биологической активности соединений от их пространственного строения

Большинство биологически важных соединений являются хиральными веществами. *L*-Гидроксикислоты, *L*-аминокислоты, *D*-моносахариды участвуют в метаболических процессах в клетке.



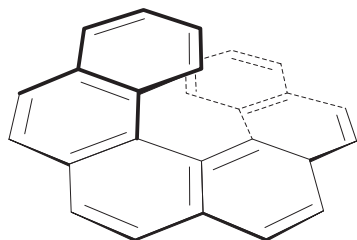
Белки, в состав которых входят *L*-аминокислоты, фосфолипиды, витамины, гормоны, нуклеиновые кислоты, также являются хиральными молекулами. Пространственная структура стереоизомеров определяет специфичность взаимодействий между субстратом и ферментом, гормоном и рецептором, антителом и антигеном и т.д. Физиологическое действие лекарственных средств также обеспечивается их взаимодействием с клеточными рецепторами.

Оптическая чистота лекарственного средства существенно влияет на его эффективность, а часто и на безопасность. При этом лабораторный (промышленный) синтез часто проводится в ахиральной среде и, следовательно, приводит к образованию рацемата. Поэтому для выделения биологически важного энантиомера на заключительной стадии проводят разделение (расщепление) рацемата. Выделяют следующие **виды разделения энантиомеров**: механический, микробиологический (ферментативный), химический, хроматографический и некоторые другие методы.

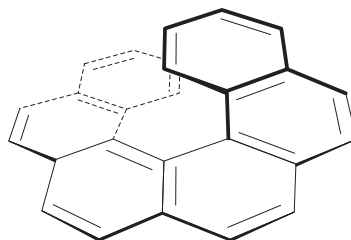
Механический метод. Этот метод разделения впервые использовал Л. Пастер в 1848 г. Он разделил натриево-аммониевую соль оптически неактивной винной кислоты на оптически активные компоненты. Это стало возможным благодаря тому, что данная соль при определенных условиях образовала энантиоморфные кристаллы. Энантиоморфные кристаллы отличаются друг от друга как объект и его зеркальное отражение. Пастер механически

отделил их друг от друга с помощью лупы (или микроскопа), используя хиральность своего зрительного восприятия. После разделения он растворил кристаллы по отдельности в двух разных стаканах и обнаружил, что оба раствора обладают оптической активностью. Один раствор вращал плоскость поляризованного света вправо, а второй — влево, но на одинаковый угол (скалярное свойство). При этом кристаллы обоих энантиомеров имели одинаковые температуры плавления и демонстрировали одинаковую химическую реакционную способность.

В настоящее время этот метод иногда используется для разделения соединений, обладающих очень высокими значениями оптического вращения, например, гелиценов. Спиральная форма этих полициклических ароматических соединений обусловлена стерическим взаимодействием перекрывающихся концевых ароматических колец. Гелицены не имеют хиральных центров, но их хиральность связана с асимметрией спирали («-» и «+» спирали).



М-гелицен
(левая, или (-)-спираль)



Р-гелицен
(правая, или (+)-спираль)

Такой же спиральный тип хиральности характерен для некоторых конформаций биологически важных макромолекул. Так, спиральные конформации нуклеиновых кислот и протеинов широко представлены в живых организмах.

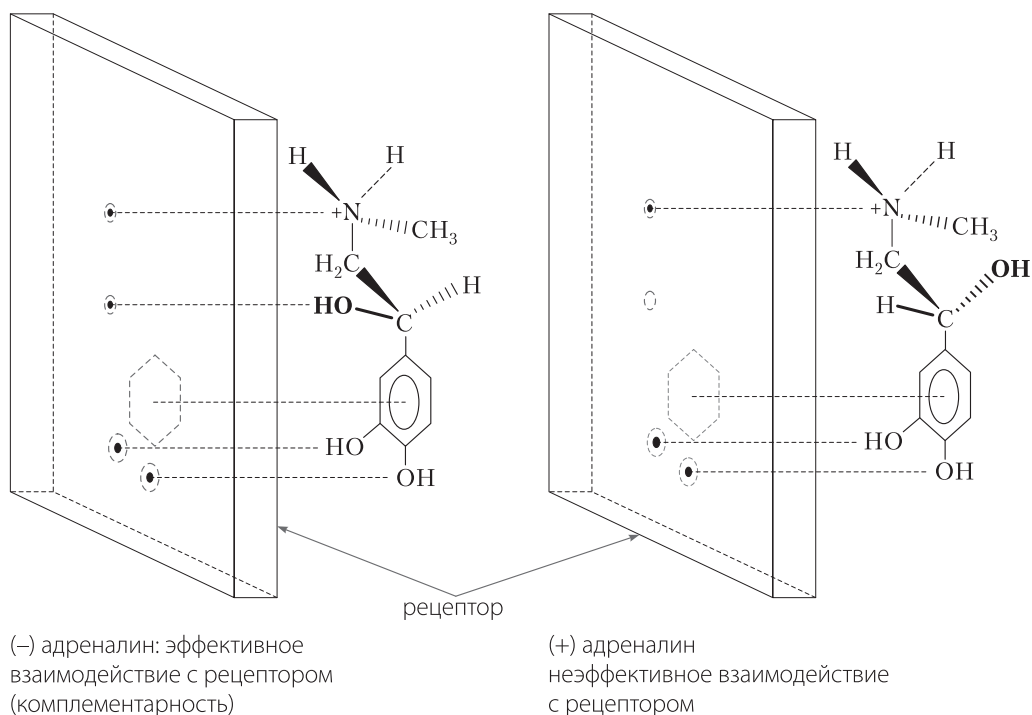
Микробиологический метод. Во многих случаях растущие микроорганизмы поглощают из рацемической питательной среды только один энантиомер. При этом второй энантиомер остается неизменным.

Химический метод расщепления рацемата основан на предварительной химической трансформации энантиомеров в диастереомеры. Полученные диастереомеры отличаются физическими свойствами (растворимостью, температурами кипения и плавления, хроматографической подвижностью и т.д.) и могут быть разделены с помощью обычных методов, таких как кристаллизация, дистилляция, хроматография и т.д.

Аффинная хроматография является современным методом расщепления рацематов. Она основана на способности биологически активных соединений взаимодействовать только с конкретной смесью веществ и образовывать с ними нековалентные комплексы. Так, например, в биохимической практике при пропускании рацемической смеси через хроматографическую колонку с хираль-

ным сорбентом выделяют протеины и их структурные компоненты (ферменты, иммуноглобулины, рецепторные белки).

Левовращающий адреналин проявляет более высокую фармакологическую активность, чем правовращающий. В правовращающем адреналине гидроксильная группа у хирального центра ориентирована так, что эффективное взаимодействие с рецептором невозможно. Таким образом, физиологическое действие эндогенных биологически активных веществ и лекарственных средств зависит от их пространственного строения.



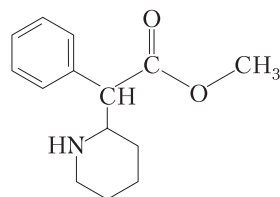
Вопросы для обсуждения

1. Изовалериановая кислота (3-метилбутановая кислота) содержится в виде сложных эфиров в корневищах валерианы лекарственной и используется для получения лекарственных средств успокаивающего (седативного) действия.

Проведите конформационный анализ молекулы изовалериановой кислоты при вращении относительно связи:

- C_1-C_2 ;
- C_2-C_3 .

2. Метилфенидат является ингибитором обратного захвата норадреналина и дофамина и может использоваться для коррекции синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Пиперидиновый цикл, который входит в состав соединения, образует аналогично циклогексану конформации *кресла*.



Изобразите конформации *кресла* данного соединения. Укажите, какая из них будет энергетически более выгодна. Ответ поясните.

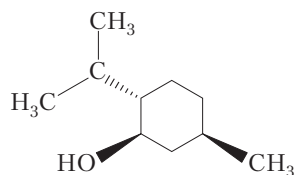
3. Триптофан (2-амино-3-(индол-3-ил)пропановая кислота) — ароматическая α -аминокислота. *L*-Триптофан является протеиногенной аминокислотой, незаменимой для организма человека, и входит в состав белков всех известных живых организмов.

Изобразите структурную формулу триптофана. Отметьте хиральный атом углерода. Изобразите энантиомеры триптофана при помощи проекций Фишера.

4. Изолимонная кислота (изоцитрат) — структурный изомер цитрата, является субстратом цикла трикарбоновых кислот. Изоцитрат широко используется как маркер для определения качества или подлинности продуктов, чаще всего соков цитрусовых.

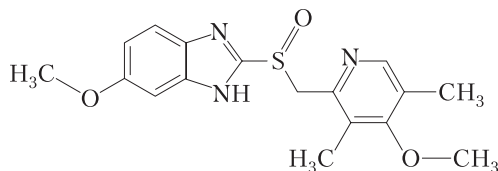
Изобразите структурную формулу изолимонной (2-гидрокси-3-карбокси-пентандиовой) кислоты, отметьте хиральные центры. Изобразите конфигурации хиральных центров стереоизомеров изоцитрата, используя *R/S*-номенклатуру.

5. Ментол (от лат. *mentha* — мята) — вторичный метаболит растений семейства яснотковые, выделяют из мятного эфирного масла или получают синтетически. Ментол стимулирует холодовые рецепторы кожи и слизистых, обладает слабым местноанестезирующим свойством. Является основным компонентом сосудорасширяющего средства Валидол.

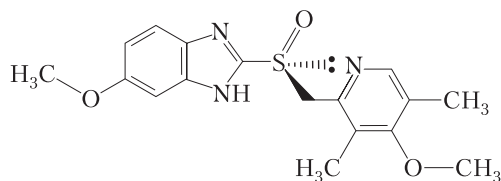


Назовите ментол по заместительной номенклатуре ИЮПАК. Изобразите наиболее устойчивую конформацию *кресла* молекулы ментола. Ответ поясните. Отметьте в молекуле ментола хиральные центры.

6. Лекарственное средство Омепразол снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонного насоса. Атом серы в представленной структуре является хиральным; роль четвертого заместителя выполняет неподеленная электронная пара. Поэтому Омепразол представляет собой рацемическую смесь.

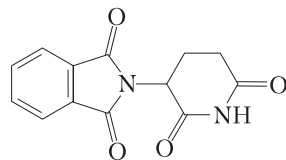


Препаративная форма, которая включает только один из энантиомеров, является более эффективным лекарственным средством.



Определите конфигурацию хирального центра на атоме серы, принимая во внимание, что электронная пара имеет наименьшее старшинство.

7. При создании лекарственных средств следует учитывать, что один из энантиомеров может оказаться токсичным для организма человека. Крупнейший скандал в истории фармацевтической промышленности связан с использованием в конце 1950-х — начале 1960-х гг. лекарственного средства Талидомид, обладающего седативным и снотворным действием.



Талидомид явился причиной серьезных нарушений развития плода при приеме во время беременности. Было установлено, что только *R*-энантиомер обладает терапевтическим действием, а его антипод с *S*-конфигурацией является тератогеном. По этой причине в настоящее время фармацевтическая промышленность стала уделять большое внимание методам анализа и синтеза оптически активных веществ, а в законодательстве ряда стран введены строгие ограничения использования рацемических лекарственных форм.

Нарисуйте формулы *R*- и *S*-изомеров данного соединения.

4

ОРГАНИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Химические реакции в лаборатории (*in vitro*) и биологически важные процессы в живых клетках (*in vivo*) протекают по схожим механизмам. Механизм реакции представляет собой детальное описание процесса превращения реагирующих веществ в продукты и включает рассмотрение строения, энергетических, кинетических и других характеристик всех интермедиатов. Интермедиаты (промежуточные соединения) — это, как правило, нестабильные вещества, которые не являются реагентами или продуктами общей химической реакции. Радикалы и ионы (катионы и анионы) часто являются интермедиатами химических процессов.

4.1. Классификация органических реакций

Можно выделить несколько подходов к классификации органических реакций.

Все реакции можно классифицировать по *изменениям в строении реагирующих веществ*:

- реакции присоединения (обозначаются латинскими буквами *A* или *Ad*);
- реакции элиминирования, или отщепления (*E*);
- реакции замещения (*S*);
- реакции изомеризации (*I*);
- редокс-реакции (одноэлектронного переноса);
- кислотно-основные взаимодействия.

Другая классификация основана на *характере химических связей, которые образуются и разрываются в ходе реакции*. Согласно этой классификации реакции делятся на радикальные, ионные и согласованные.

Радикальные реакции сопровождаются **гомолизом** (гомолитическим разрывом) связи, при котором образуются (свободные) радикалы.

Радикалы — это нейтральные частицы, содержащие атом(ы) с неспаренным электроном.



Наличие неполярных и малополярных ковалентных связей в органических соединениях предрасполагает к гомолитическому разрыву связей. Радикальные

реакции часто протекают в газовой фазе или в неполярных растворителях. Они инициируются физическими (ультрафиолетовое излучение, тепло), а также химическими факторами (например, присутствие пероксидов $R-O-O-R$, катионов переходных металлов с переменной валентностью, таких как Fe^{2+} и др.). Большинство радикальных процессов — самоускоряющиеся цепные реакции, которые включают следующие стадии:

- 1) инициирования;
- 2) зарождения и роста цепи;
- 3) обрыва цепи.

Ионные реакции сопровождаются **гетеролизом** (гетеролитическим разрывом) ковалентной связи. Во многих случаях гетеролиз приводит к образованию ионов — анионов (с отрицательным зарядом) и катионов (с положительным зарядом).



Наличие полярных ковалентных связей в органических соединениях predisposes к гетеролитическому разрыву связей. Реакции по ионному механизму часто проходят в полярных растворителях. Присутствие кислот или оснований также способствует данному механизму.

В ионных реакциях могут принимать участие два типа реагентов: электрофилы и нуклеофилы.

Электрофильные реагенты (электрофилы) являются акцепторами электронов в процессе образовании новых связей. При обозначении механизмов реакции электрофилы обозначаются латинской буквой *E*. Так, реакция электрофильного присоединения может быть сокращенно записана как A_E .

Электрофилы имеют свободную орбиталь или сильно поляризованную связь, при разрыве которой образуется свободная орбиталь. К электрофилам относят протон H^+ , карбокатионы R_3C^+ , другие положительно заряженные частицы. Другую группу электрофилов составляют вещества, в которых атом углерода связан сильно поляризованной связью с более электроотрицательным атомом (галогены, O, N); при этом поляризация связи обозначается δ^+ на атоме углерода и δ^- на гетероатоме.

Нуклеофильные реагенты (нуклеофилы) являются донорами электронов в процессе образовании новых связей. При обозначении механизмов реакции нуклеофилы обозначаются латинской буквой *N* или *Nu*. Так, например, реакция нуклеофильного замещения может быть сокращенно записана как S_N .

В качестве нуклеофилов могут выступать анионы и частицы с неподеленной электронной парой. Наиболее важными нуклеофилами являются гидрид-ион H^- , вода HOH , спирты $R-OH$, амины $R-NH_2$, тиолы $R-SH$ и др.

Параллельно используется классификация, которая учитывает кислотно-основные взаимодействия между веществами.

4.2. Кисотно-основные взаимодействия

Кислотность и основность определяют многие фундаментальные физико-химические и биохимические свойства веществ. Кислотные и основные свойства определяют форму, в которой вещества присутствуют в организме. Многие биохимические процессы протекают в условиях кислотного или основного ферментативного катализа. Биодоступность лекарственных средств тоже в значительной степени определяется их кислотно-основными свойствами.

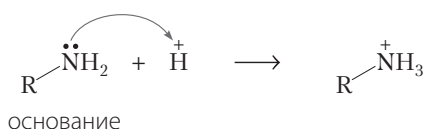
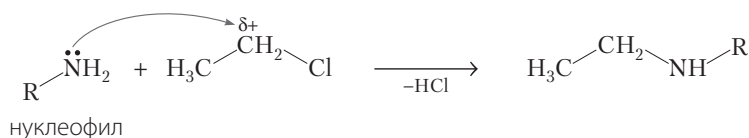
В данной книге мы изложим две теории, которые используются для рассмотрения кислотно-основных свойств в органической и биоорганической химии.

Согласно теории *Брёнстеда* (Brønsted), кислота — это донор протона, а основание — акцептор протона.

Согласно теории *Льюиса* (Lewis), кислота — это акцептор пары электронов, а основание — донор пары электронов.

Можно заметить, что определения нуклеофильности/электрофильности и кислотности/основности по Льюису очень похожи. Обычно говорят о нуклеофильности по отношению к атому углерода и об основности по отношению к протону.

В зависимости от строения субстрата и реакционных условий реагенты могут вступать в реакции в качестве нуклеофилов/электрофилов или проявлять свойства кислот/оснований.



Рассмотрим более подробно **теорию Брёнстеда**.

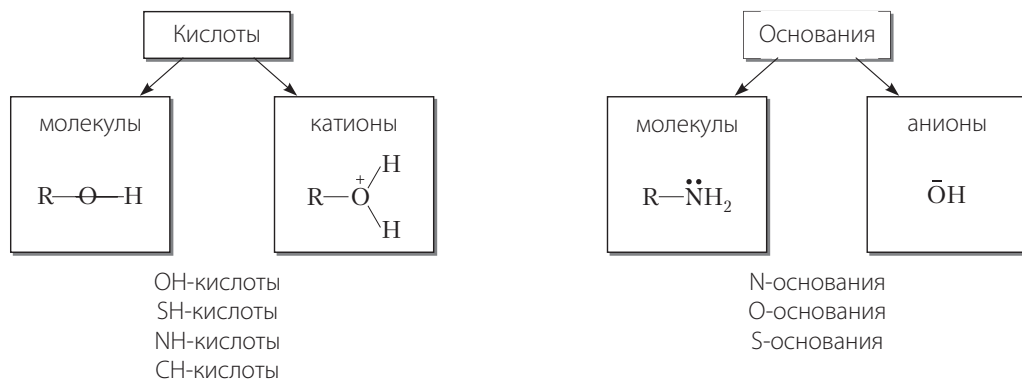
Кислоты и основания могут быть как нейтральными молекулами, так и ионами.

В общем виде реакция кислотно-основного взаимодействия может быть выражена следующим образом:



Как видно из схемы, кислота Брёнстеда теряет протон, образуя сопряженное основание. Аналогично, основание Брёнстеда принимает протон, образуя сопряженную кислоту.

Классификация кислот и оснований по Брёнстеду



Кислотность характеризуется состоянием равновесия процесса диссоциации кислоты до протона и сопряженного основания. Для количественного определения кислотности рассчитывается константа диссоциации K_a . Следовательно, чем больше константа диссоциации, тем сильнее кислота. Большинство органических кислот относительно слабые кислоты и их константы диссоциации очень маленькие. На практике часто используют значение $\text{p}K_a$, которое является отрицательным десятичным логарифмом константы диссоциации:

$$\text{p}K_a = -\log K_a.$$

Чем больше значение $\text{p}K_a$, тем слабее кислота. И наоборот, чем меньше значение $\text{p}K_a$, тем сильнее кислота.

Сила основания выражается как логарифмическая константа основности, или чаще, логарифмическая константа кислотности сопряженной основанию кислоты $\text{p}K_{\text{BH}^+}$. Чем больше значение $\text{p}K_{\text{BH}^+}$, тем сильнее основание (слабее сопряженная кислота). И наоборот, чем меньше значение $\text{p}K_{\text{BH}^+}$, тем слабее основание.

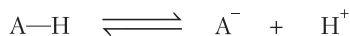
Количественное измерение констант кислотности и основности является предметом аналитической химии. Однако на практике измерение констант диссоциации в реальных биохимических процессах затруднительно. В данном случае можно качественно определить относительную силу кислот и оснований, принимая во внимание строение веществ и свойства окружающей среды.

Как отмечалось выше, кислотность вещества определяется степенью его диссоциации до протона и сопряженного основания. Чем более стабильным является анион (сопряженное основание), тем в большей степени равновесие будет смещено вправо (в сторону процесса диссоциации).

Стабильность аниона зависит от природы кислотного атома (электроотрицательности и радиуса), степени делокализации электронной плотности и способности образовывать сольваты.

Положение элемента в периодической системе. Кислотность соединений, содержащих связь $\text{H}-\text{A}$, увеличивается с ростом порядкового номера атома в периодах и группах периодической системы (слева направо в периоде; сверху вниз в группе). В пределах периода данная корреляция объясняется ростом электроотрицательности элементов. Чем более электроотрицателен элемент, тем более поляризована связь $\text{H}-\text{A}$. Так, кислород более электроотрицателен, чем азот. Следовательно, этанол $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ проявляет более сильные кислотные свойства, чем этиламин $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$.

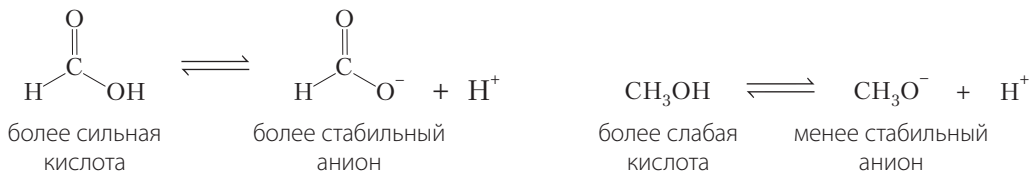
Стабильность сопряженного основания. Чем стабильнее сопряженное основание, тем больше равновесие смещается в направлении образования протона. Следовательно, кислотность увеличивается.



Так, метантиол CH_3SH является более сильной кислотой, чем метанол CH_3OH . Данная зависимость хорошо соотносится с большей стабильностью тиолят-аниона CH_3S^- по сравнению с алкоксид-анионом CH_3O^- . Большая стабильность тиолят-аниона объясняется лучшей делокализацией отрицательного заряда на атоме серы, которая находится в третьем периоде и имеет больший атомный радиус.

Если соединения отщепляют протон от одного и того же атома, то их кислотность зависит от *строения кислотной функциональной группы и характера электронных эффектов заместителей в углеводородном скелете*.

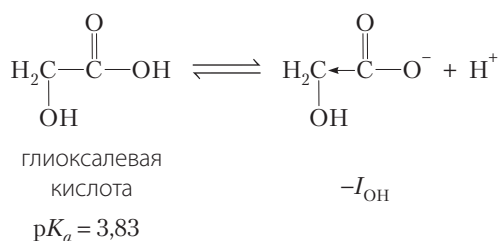
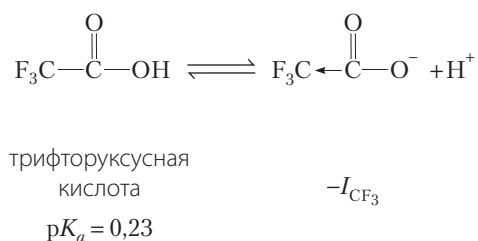
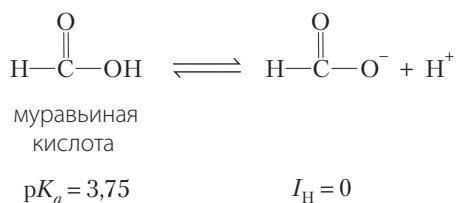
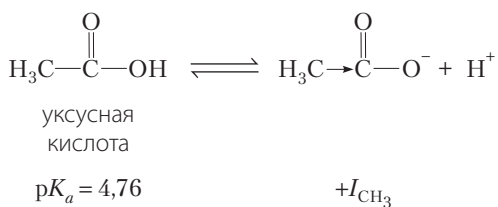
Так, кислотность метановой (муравьиной) кислоты намного больше, чем кислотность метанола.



Данный факт легко объяснить, принимая во внимание структуру карбоксилат-аниона, который эффективно стабилизируется благодаря p, π -сопряжению с участием двойной связи и электронной пары (отрицательный заряд) на атоме кислорода.



Наличие акцепторных заместителей в углеводородном фрагменте увеличивает кислотность в ряду соединений с одинаковым кислотным центром. Присутствие доноров, наоборот, уменьшает кислотность. Например, трифторуксусная кислота (группа $-\text{CF}_3$ является сильным акцептором) сильнее муравьиной кислоты (нет заместителей), а последняя сильнее, чем уксусная кислота ($-\text{CH}_3$ является донором). Аналогичная зависимость наблюдается в ряду гидроксикислот, которые сильнее, чем незамещенные кислоты.



Образование внутримолекулярной водородной связи также стабилизирует сопряженное основание. Причины повышенной кислотности салициловой (2-гидроксibenзойной) кислоты рассмотрены в гл. 9.

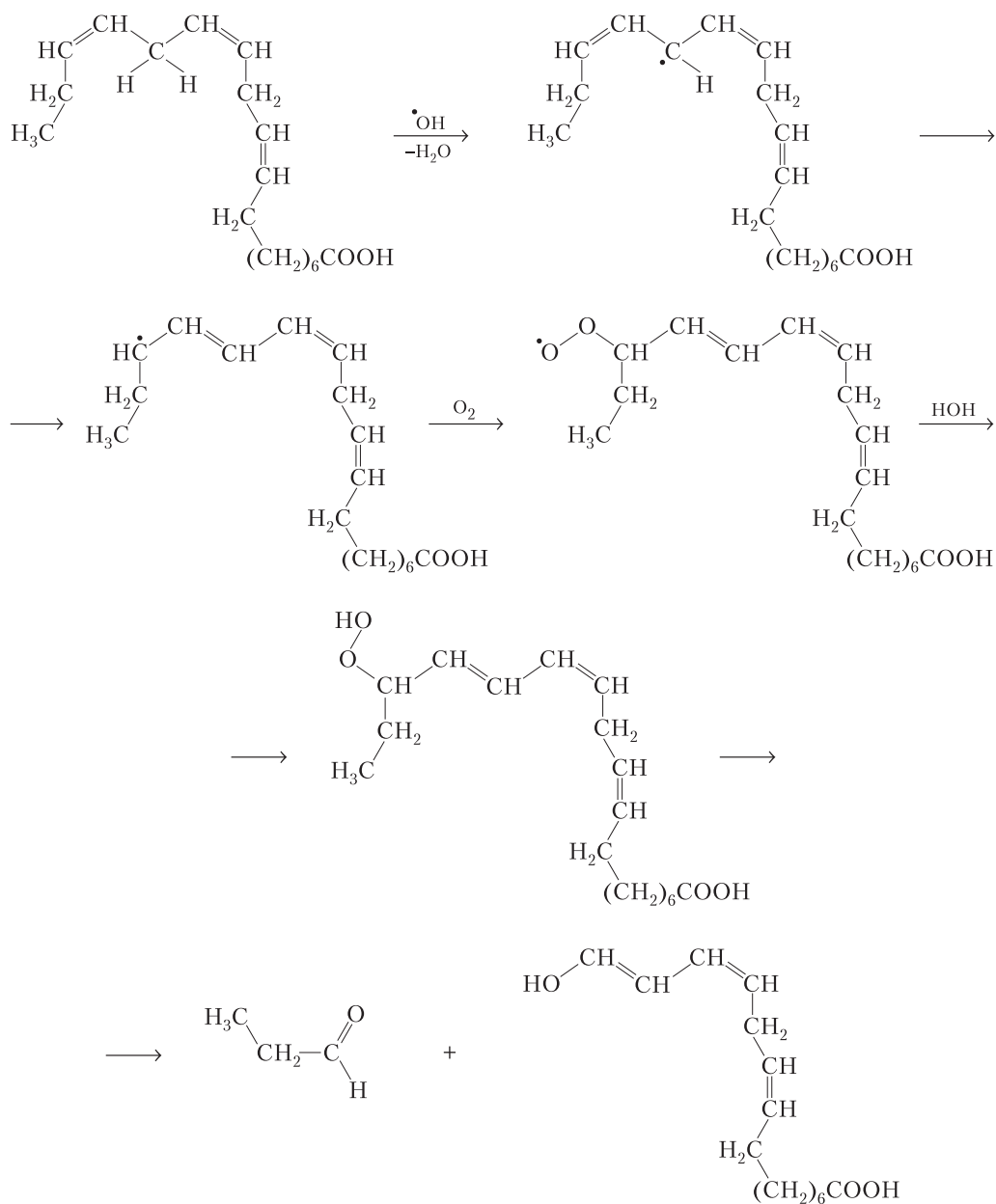
Сила **оснований Льюиса** зависит от способности атомов отдавать неподеленную пару электронов кислоте. Для основных центров с различными атомами основность уменьшается с ростом порядкового номера атома в периодах и группах периодической системы (слева направо в периоде; сверху вниз в группе). Так, амины являются гораздо более сильными основаниями, чем спирты, а алканы вообще не проявляют основных свойств.

Влияние заместителей на основность соединений с одинаковым атомом основного центра подробно рассмотрена на примере аминов в гл. 6. В целом донорные заместители увеличивают, а акцепторные заместители уменьшают основность. Таким образом, диметиламин является более сильным основанием, чем метиламин (группа $-\text{CH}_3$ является донором), а последний является более сильным основанием, чем трифторметиламин (группа $-\text{CF}_3$ является акцептором).

Следует также учитывать, что эффекты сольватации могут существенно влиять на кислотно-основные свойства веществ.

Вопросы для обсуждения

1. Проанализируйте приведенный фрагмент реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). Укажите, по какому механизму протекает данная реакция. Назовите промежуточные и конечные продукты.



2. Введение атома галогена в молекулу углеводорода часто сопровождается существенным изменением свойств молекулы и иногда появлением биологической активности. Например, введение атома галогена в боковую цепь гомологов бензола придает таким соединениям слезоточивые свойства. Такие соединения являются лакриматорами (лат. *lacrima* — слеза) — группой отравляющих веществ, раздражающих слизистые оболочки глаз и вызывающих слезотечение.

Напишите реакцию образования бензилхлорида путем хлорирования толуола при УФ-облучении. Опишите механизм реакции. Назовите промежуточные продукты.

3. Расположите в порядке убывания кислотности следующие соединения:

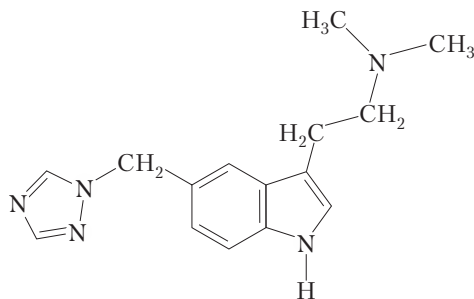
а) этанол;

б) трет-бутиловый спирт;

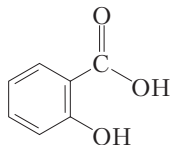
в) ацетилхолин.

Ответ поясните.

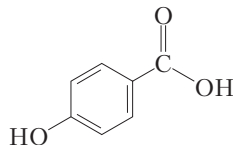
4. Ризатрипан — лекарственное средство, которое используют для лечения головных болей, в частности мигрени. Данное соединение содержит пять различных атомов азота. Сравните их основность. Запишите реакцию солеобразования с бензойной кислотой (препаративная форма) по наиболее основному атому азота.



5. Салициловая (2-гидроксibenзойная) кислота является представителем фенольных кислот. Еще с середины XIX в. она использовалась в качестве противовоспалительного средства.



2-гидроксibenзойная
(ортосалициловая) кислота



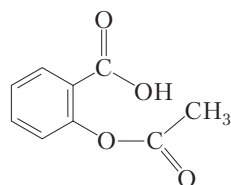
4-гидроксibenзойная
кислота

Однако 2-гидроксibenзойная кислота проявляет достаточно сильные кислотные свойства ($pK_a = 2,97$ против $pK_a = 4,54$ для 4-гидроксibenзойной кислоты и 4,2 для бензойной). Объясните, с чем связана повышенная кислотность салициловой кислоты.

6. Всасывание лекарственного средства, содержащего ионизирующиеся фрагменты, в желудочно-кишечном тракте происходит в неионизированной форме. Степень ионизации кислоты в зависимости от pH среды можно рассчитать по формуле

$$\text{Степень ионизации кислоты} = \frac{100}{1 + 10^{(pK_a - \text{pH})}}.$$

Рассчитайте степень ионизации ацетилсалициловой кислоты ($pK_a = 3,5$) в желудке ($\text{pH} \approx 1$) и кишечнике ($\text{pH} \approx 8,0$) и сделайте вывод о преимущественном всасывании аспирина в ЖКТ.

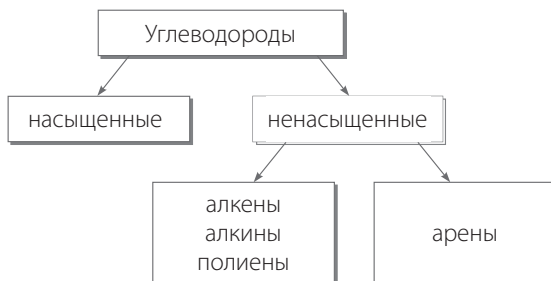


ацетилсалициловая
кислота

5

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ УГЛЕВОДОРОДОВ

Выделяют два основных типа углеводородов: насыщенные и ненасыщенные.



Ненасыщенные углеводороды содержат одну или несколько кратных связей (алкены, алкины, диены и полиены, арены).

Диены (и полиены) можно разделить на три группы в зависимости от взаимного расположения двойных связей:

- *кумулярованные диены* содержат двойные связи, имеющие общий атом углерода;

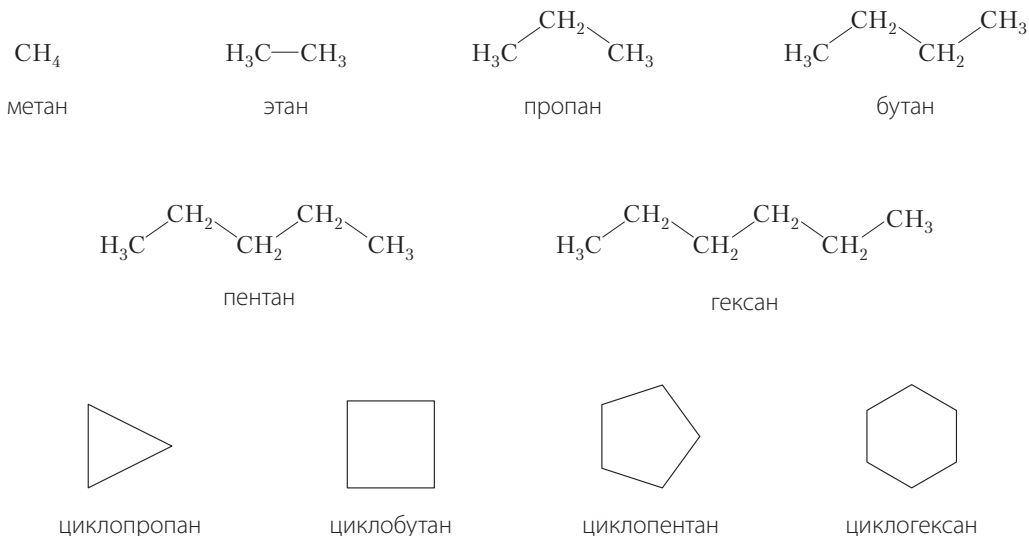
- в *сопряженных диенах* чередующиеся двойные связи разделены одной одинарной связью;

- в *несопряженных (изолированных) диенах* двойные связи разделены более чем одной одинарной связью.

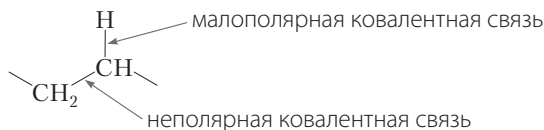
Углеводороды являются гидрофобными и липофильными веществами. Они токсичны для млекопитающих, поскольку легко проникают в организм через кожу и слизистые оболочки.

5.1. Насыщенные углеводороды

Насыщенные углеводороды содержат только σ -связи.

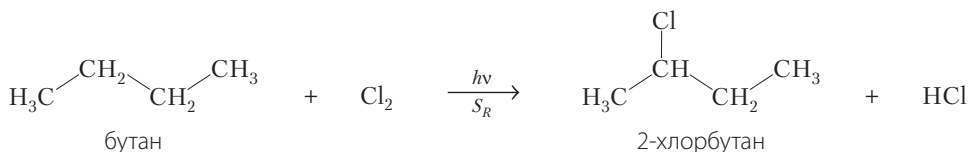


Насыщенные углеводороды содержат неполярные и малополярные ковалентные связи, которые склонны к разрыву по гомолитическому механизму.



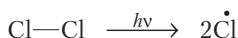
Для алканов и циклоалканов (кроме циклопропана и циклобутана), алкильных фрагментов органических соединений других классов характерны реакции радикального замещения (S_R) и окисления.

Галогенирование алканов протекает по механизму радикального замещения. Такие реакции инициируются облучением реакционной смеси, высокой температурой или присутствием неорганических или органических пероксидов.



Механизм реакции включает несколько стадий.

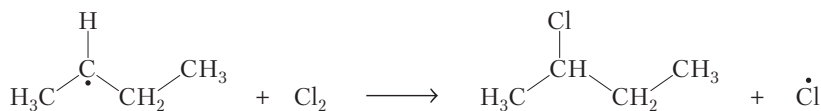
На стадии инициирования молекула хлора гомолитически распадается на два радикала:



Затем высокореакционноспособный радикал хлора отрывает атом водорода у бутана. При этом образуются молекула хлороводорода и высокореакционноспособный алкильный радикал:

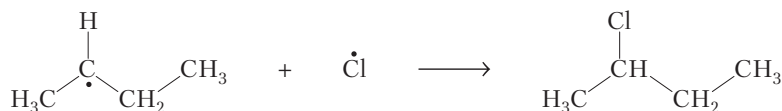
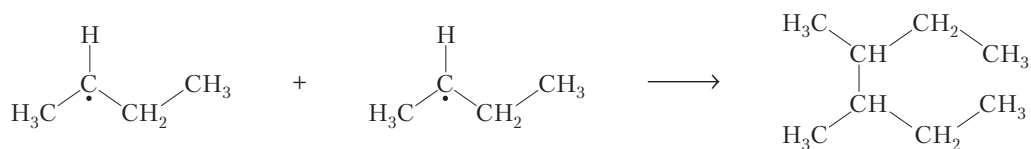


На данной стадии роста цепи алкильный радикал отрывает хлор от молекулы хлора с образованием хлоралкана и активного радикала хлора:



Далее всё повторяется сначала. Такой механизм носит название **цепного**.

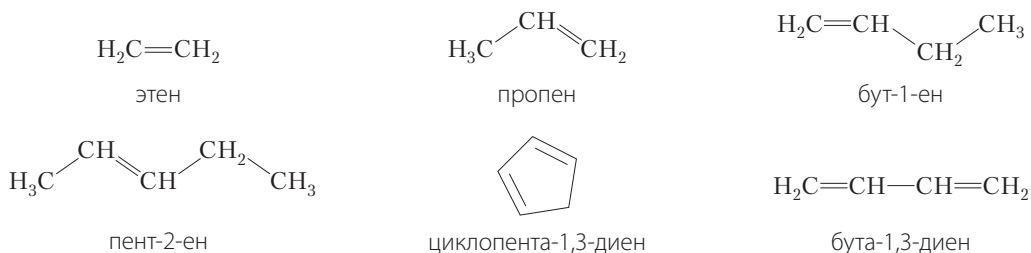
Цепная радикальная реакция может быть прекращена при взаимодействии двух радикалов (стадия *обрыва цепи*).



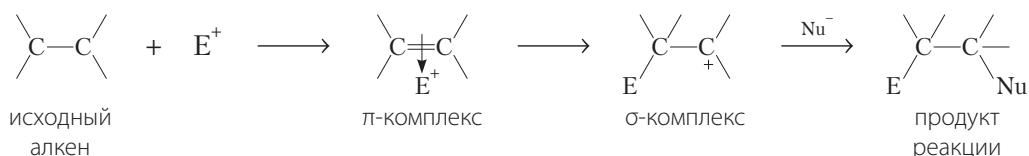
Радикальное галогенирование не характерно для биохимических процессов. Однако реакции окисления, протекающие в алкильных фрагментах, широко распространены в биохимических процессах. Например, алканы как ксенобиотики могут подвергаться реакции окисления в ходе процесса детоксикации.

5.2. Ненасыщенные углеводороды

Алкены, алкадиены и алкины содержат двойные или тройные связи, поэтому для них характерны реакции электрофильного присоединения (A_E).



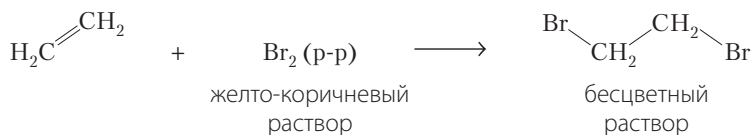
Механизм электрофильного присоединения включает ряд стадий. В общем виде эти стадии показаны на следующей схеме:



Сначала электрофил взаимодействует с электронами π -связи, образуя π -комплекс. Затем π -комплекс разрушается с образованием новой σ -связи с одним из атомов углерода, а на другом атоме углерода образуется свободная орбиталь. Полученный карбокатион называется σ -комплексом. Последняя стадия — нуклеофильная атака по атому углерода со свободной орбиталью (образовавшемуся электрофильному центру).

В лаборатории и промышленности по данному механизму протекают многие процессы присоединения по двойной связи: реакции галогенирования, гидрогалогенирования, гидратации, алкилирования и т.д.

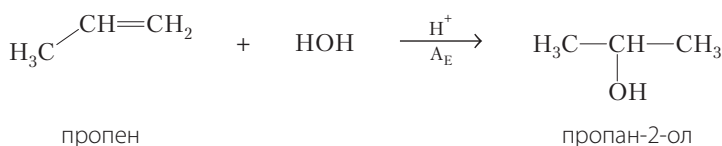
Реакция с **бромной водой** используется в качестве химического теста (качественной реакции) на наличие кратных связей.



Бромная вода имеет красновато-коричнево-желтый цвет (зависит от концентрации). При пропускании газообразного алкена через раствор бромной воды исследователь наблюдает исчезновение окраски. Если исследователь предполагает наличие в неизвестном веществе кратной связи, то он может добавить это вещество в органическом растворителе в раствор брома. По аналогии

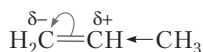
с предыдущей методикой, обесцвечивание раствора доказывает наличие двойной или тройной связи в веществе.

Гидратация — это реакция присоединения воды. В лабораторных условиях реакция протекает в присутствии кислоты. Кислота в данном случае является источником протона, который выступает в качестве электрофила, атакуя нуклеофильный центр в молекуле алкена. Гидратация пропена и других несимметричных алкенов идет по **правилу Марковникова**. Согласно ему при присоединении реагентов типа НХ к асимметричным алкенам протон всегда присоединяется к атому углерода с бóльшим числом атомов водорода (иначе говоря, к менее замещенному атому углерода).

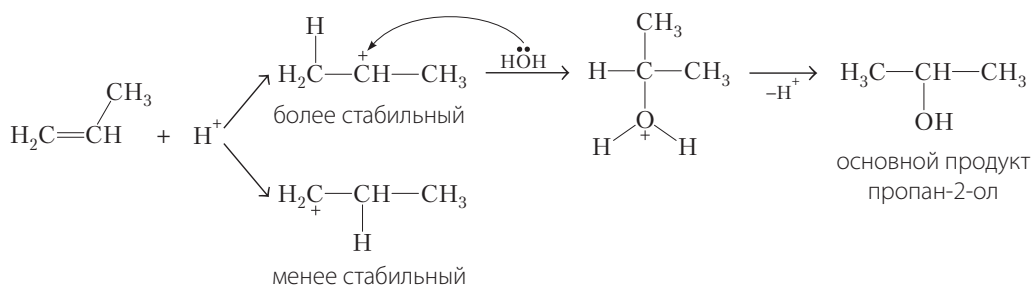


Существует два подхода к объяснению правила Марковникова.

Первый подход основан на анализе распределения заряда в молекуле алкена. В пропене под действием метильной группы π -связь поляризована. При этом электронная плотность смещена к терминальному (менее замещенному) атому углерода. Очевидно, что при таком распределении электронной плотности в молекуле электрофил (протон) атакует менее замещенный атом углерода, а нуклеофил — более замещенный атом двойной связи.



Второй подход основан на анализе стабильности карбокатиона: реакция присоединения протекает в направлении образования более стабильного промежуточного соединения.



В случае пропена вторичный карбокатион является более стабильным благодаря $+I$ -эффекту от двух метильных групп, которые уменьшают положительный заряд на углероде.

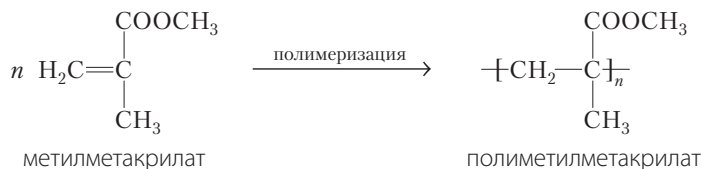
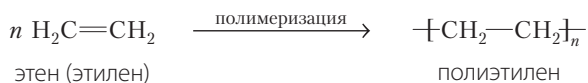


Некоторые биологически важные реакции могут идти против правила Марковникова (селективность таких процессов определяется ферментами). В других случаях в реакции участвуют симметричные субстраты, и тогда правило Марковникова теряет смысл.

Реакция гидратации *транс*-бутендиовой (фумаровой) кислоты идет с образованием гидроксидибутандиовой (яблочной) кислоты. Следует обратить внимание, что в данном случае появляется хиральный центр и в результате ферментативной реакции образуется только один энантиомер. Такие реакции называют *стереоселективными*. Большинство биохимических процессов стереоселективны.



В определенных условиях алкены вступают в реакцию полимеризации. Данная реакция протекает как полиприсоединение.



Реакция широко используется в промышленном синтезе полимеров. Применение полимеров в медицине рассматривается в гл. 11.

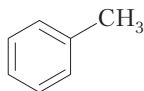
5.3. Ароматические углеводороды

Ароматические углеводороды (арены) — это циклические углеводороды, содержащие плоский углеводородный каркас, в котором атомы связаны σ -связями, и замкнутую систему делокализованных π -электронов. Количество делокализованных электронов соответствует правилу Хюккеля (см. гл. 2). Наличие ароматической системы отличает арены от алифатических (неароматических) углеводородов.

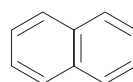
Бензол является простейшим представителем ароматических углеводородов бензоидного типа. Выделяют моноциклические и полициклические арены. Примеры аренов бензоидного типа приведены ниже.



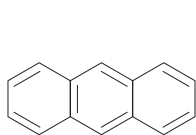
бензол



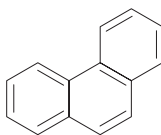
толуол



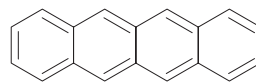
нафталин



антрацен



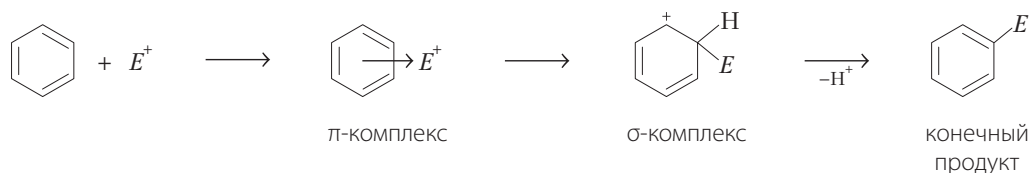
фенантрен



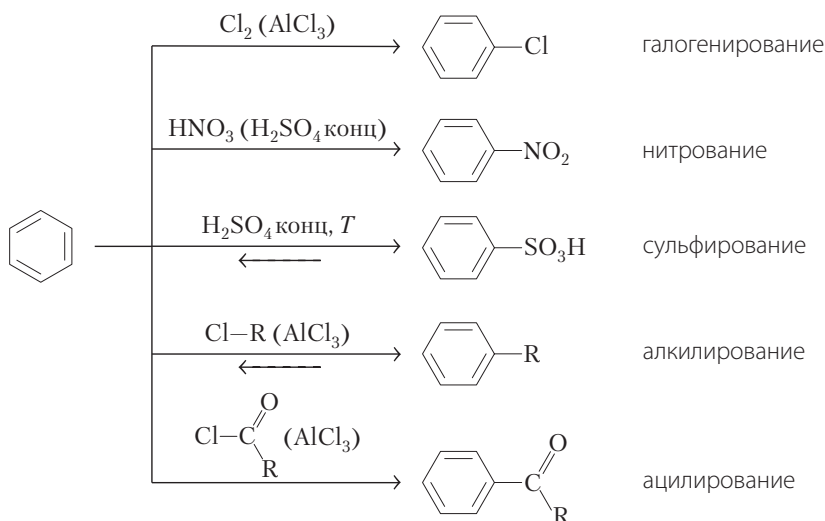
тетрацен

Для аренов характерны реакции электрофильного замещения (S_E), которые протекают по механизму присоединения/отщепления.

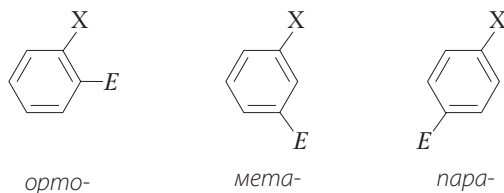
Механизм реакции электрофильного замещения включает несколько стадий. Сначала электрофил взаимодействует с электронами ароматической связи, образуя π -комплекс. Затем π -комплекс разрушается с образованием новой σ -связи с одним из атомов углерода, а на другом атоме углерода образуется свободная орбиталь. Полученный карбокатион называется σ -комплексом. Далее происходит отщепление протона с восстановлением ароматической структуры. Схема механизма реакции представлена ниже.



В лаборатории и промышленности по данному механизму протекают многие процессы функционализации аренов: реакции галогенирования, нитрования, сульфирования, алкилирования, ацилирования и т.д.



В бензоле все положения эквивалентны, поэтому замещение любого атома водорода приводит к образованию одного и того же продукта. Однако в замещенных производных бензола реакция с электрофилом (E) может протекать селективно. В зависимости от химической природы заместителя X направляет (ориентирует) электрофил в различные положения по отношению к себе: *орто*-, *мета*- или *пара*-положения.



В соответствии с ориентирующим действием все заместители делят на две группы.

Заместители I группы способствуют преимущественному замещению в *орто*- и *пара*-положения. Поэтому их называют **орто-пара-ориентантами**. К данным заместителям относят все донорные заместители, такие как алкильные, amino-, гидроксильные, алкокси- и др. Эти группы повышают электронодонорную способность аренов и, следовательно, ускоряют процесс электрофильного замещения.

Заместители II группы способствуют преимущественному замещению в *мета*-положение. Поэтому их называют **мета-ориентантами**. К данным заместителям относят электроноакцепторные группы, такие как нитро-, карбокси-, альдегидную, кетонную, сульфогруппы и др. Данные заместители замедляют процесс электрофильного замещения.

Особое место занимают галогены. Они замедляют реакцию электрофильного замещения, но при этом являются *орто-пара*-ориентантами. Данная закономерность объясняется различным характером влияния галогенов на ароматическую систему исходной молекулы (корреляция со скоростью процесса) и на делокализацию положительного заряда σ -комплекса (корреляция с селективностью процесса).

По отношению к нейтральной молекуле галогены являются акцепторами. В данном случае $-I$ -эффект превалирует над $+M$ -эффектом и, следовательно, бензольное кольцо дезактивируется в реакции взаимодействия с электрофилом.

По отношению к σ -комплексу галогены являются донорами, так как в данном случае $+M$ -эффект превалирует над $-I$ -эффектом. Следовательно, карбокатионы, из которых образуются продукты *орто*- или *пара*-замещения, являются более стабильными, поэтому они и образуются в результате реакции.

Как отмечалось ранее, углеводороды токсичны для организма человека. Экскреция углеводов (и соединений, содержащих объемные углеводородные остатки) из организма протекает через окисление, а следовательно, через повышение гидрофильности данных веществ.

Арены в организме подвергаются реакциям **гидроксилирования** (введения гидроксильной группы) или **ацилирования** (введения ацильного фрагмента $\text{R}-\text{C}(=\text{O})$). Такие реакции протекают быстрее в присутствии электронодонорных заместителей. Другим фактором, снижающим токсичность аренов, является наличие алкильных заместителей, которые могут окисляться до карбоксильной группы. Бензоат является нетоксичным метаболитом и легко выводится из организма. Поэтому толуол, содержащий метильную группу, менее токсичен для человека, чем бензол.

Вопросы для обсуждения

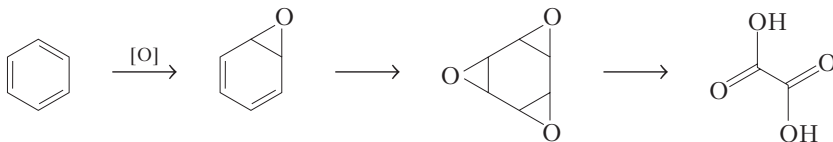
1. Напишите реакцию бромирования циклогексена под действием УФ-излучения. Опишите механизм реакции, с учетом того, что наиболее стабильным будет радикал, в котором возможно сопряжение электрона с двойной связью. Назовите промежуточные и конечные продукты.
2. Напишите уравнение реакции присоединения избытка дипропиламина к акриловой кислоте. Опишите механизм реакции, назовите промежуточные и конечный продукт. Поясните, почему данная реакция протекает против правила Марковникова.

3. Фумаровая кислота (фумарат) является интермедиатом (промежуточный продукт) в цикле Кребса. Фумарат также является побочным продуктом орнитинового цикла (цикла мочевины).

Напишите реакцию гидратации фумаровой (*транс*-бутендиовой) кислоты, которая приводит в организме к образованию яблочной кислоты (малата) при участии фермента фумаразы. Укажите и опишите механизм протекающей реакции. Назовите промежуточные продукты.

4. Напишите уравнение реакции бромирования фенола. Опишите механизм данной реакции, назовите промежуточные и конечные продукты. Объясните ориентирующее действие гидроксигруппы.

5. Углеводородные фрагменты являются липофильными и поэтому разрушают структуру клеточных мембран. Организм стремится перевести углеводородные фрагменты в более гидрофильную форму для дальнейшей экскреции из организма. При окислении биогенных веществ в отсутствие патологии образуются безвредные вещества. Ксенобиотики в ряде случаев образуют высокореакционные частицы, которые оказывают токсическое действие на организм. Окисление ароматических углеводородов может протекать по двум направлениям. Первое направление включает окисление ароматической системы с первичным образованием эпоксида.



Во втором варианте при наличии алкильных заместителей может происходить окисление в α -положении боковой цепи.

Анализируя реакционную способность промежуточных продуктов окисления бензола, объясните его токсическое действие при остром отравлении (остановка сердца и дыхания, одной из причин которых является нарушение ионного обмена) и при длительном воздействии через кумулятивный эффект (канцерогенез и мутагенез). Объясните меньшую токсичность толуола по сравнению с бензолом.

6

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ МОНОФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ УГЛЕВОДОРОДОВ

Монофункциональные производные углеводородов содержат в своей структуре одну функциональную группу. В этой главе будут рассмотрены строение и свойства галогеналканов, спиртов, фенолов, простых эфиров, тиолов, сульфидов, аминов. Во всех этих соединениях гетероатом функциональной группы связан одинарной связью с sp^3 -гибридным атомом углерода.

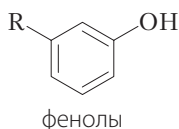
$R-OH$
спирты

$R-SH$
тиолы

$R-NH_2$
амины

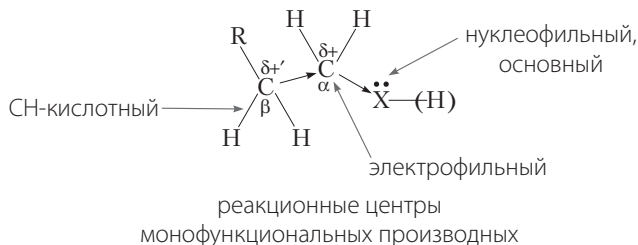
$R-O-R$
простые эфиры

$R-S-R$
сульфиды



$R-Hal$
галогеналканы

Функциональная группа соединений данных классов включает атом с более высокой электроотрицательностью (за исключением серы) по сравнению с углеродом, и, таким образом, он обладает свойствами акцептора электронов, сдвигая плотность электронов к себе. Это приводит к частичному положительному заряду на соседнем атоме углерода и появлению электрофильного центра. σ -Связь между первым и вторым атомами углерода также поляризована, что объясняет наличие СН-кислотного центра на β -атоме углерода. Гетероатом (O, S или N) имеет пару электронов, так что он является *основным* (нуклеофильным) центром.



Реакции нуклеофильного замещения (S_N) протекают по электрофильному центру. При определенных условиях основание отщепляет протон от СН-кислотного центра, одновременно отщепляется функциональная группа, давая продукт элиминирования. Реакции элиминирования и нуклеофильного замещения являются конкурентными процессами. Селективность процесса и соотношение продуктов реакции определяются строением реагирующих веществ и условиями протекания реакции.

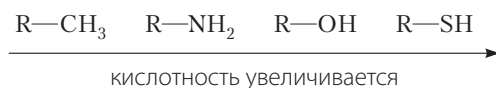
Таким образом, различные монофункциональные производные участвуют в реакциях по электрофильному (реакции S_N) и СН-кислотному центру (реакции E). Спирты, фенолы, тиопроизводные и амины проявляют кислотно-основные свойства. Большое значение имеют также реакции окисления.

6.1. Кислотно-основные свойства монофункционально замещенных производных углеводов

В главе 4 отмечалось, что кислотно-основные свойства соединений играют важную роль в протекании биологически важных процессов.

Для качественной оценки кислотности рассматривают стабильность аниона, образованного при диссоциации кислоты: чем стабильнее анион, тем сильнее кислота. Для качественной оценки основности рассматривают величину электронной плотности на основном центре: чем выше на нем электронная плотность, тем сильнее основание.

Кислотность функционально замещенных углеводов с одинаковыми алкильными фрагментами увеличивается в следующем ряду:



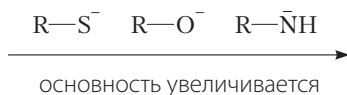
Данная зависимость коррелирует со стабильностью образующихся анионов (сопряженных кислоте оснований).

Тиолят-анион в данном ряду является наиболее стабильным из-за эффективной делокализации отрицательного заряда атома серы, имеющего больший радиус по сравнению с атомом кислорода.

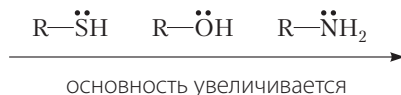
Спирты являются более сильными кислотами, чем амины и углеводороды, так как атом кислорода имеет более высокую электроотрицательность, чем атомы азота и углерода. Следовательно, кислород сильнее удерживает пару электронов, а алкоксидный анион более стабилен, чем амид-анион.

Основные свойства сопряженных оснований увеличиваются от тиолята к амиду. Это коррелирует с общим принципом: чем сильнее кислота, тем слабее

сопряженное основание (и наоборот, чем слабее кислота, тем сильнее сопряженное основание).



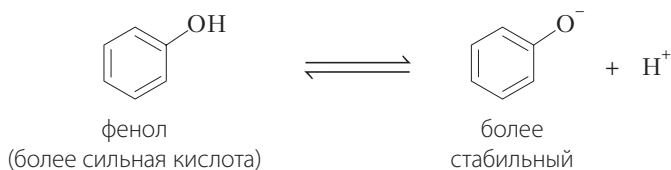
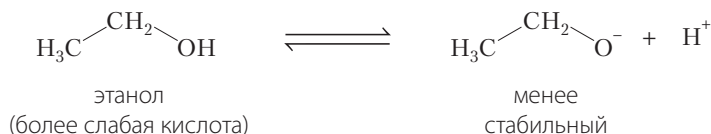
Оснóвные свойства нейтральных молекул связаны с наличием неподеленной электронной пары на гетероатоме.



Алканы не имеют неподеленной электронной пары и поэтому не проявляют основных свойств. Амины являются наиболее сильными основаниями. Тиолы в наименьшей степени проявляют основные свойства.

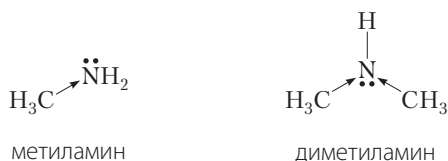
Изменение строения фрагмента, связанного с функциональной группой, сильно влияет на кислотные и основные свойства. Наибольшее влияние оказывают электронные эффекты заместителя и наличие сопряжения. Электроноакцепторные заместители и сопряжение увеличивают стабильность аниона кислоты. Следовательно, основность сопряженного основания снижается, а кислотность кислоты повышается.

Чтобы сравнить кислотность фенола и этанола, необходимо записать реакцию их диссоциации и сравнить стабильность образуемых анионов.



Феноксидный анион более стабилен, поскольку отрицательный заряд делокализован посредством сопряжения с ароматической системой бензольного кольца. Следовательно, фенол является более сильной кислотой, чем этанол. Фенольные водные растворы обладают слабокислыми свойствами (карболовая кислота) и ранее широко использовались в качестве антисептиков.

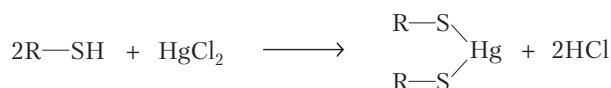
Диметиламин обладает более выраженными основными свойствами, чем метиламин, потому что две метильные группы, имеющие положительный индуктивный эффект, приводят к повышению электронной плотности на атоме азота.



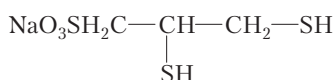
Кислотные свойства проявляются в реакции замещения протона. Спирты и амины реагируют только с металлическим натрием или калием, а тиолы как более сильные кислоты могут реагировать со щелочами.



Тиолы и тиоляты реагируют также с соединениями переходных металлов с образованием стабильных комплексов. Термин «меркаптан» (от лат. *mercurium captans* — захватывающий ртуть) — более старое название тиолов. Еще в алхимический период было известно, что серосодержащие соединения прочно связывают ртуть. Такие реакции имеют большое медицинское значение, поскольку помогают переводить токсичные катионы металлов (ртути, свинца, висмута и др.) в малотоксичные соединения.

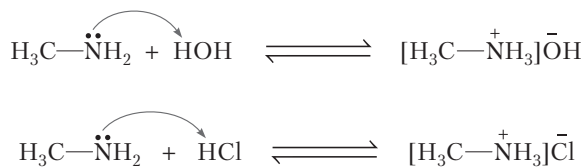


Так, лекарственное средство Унитиол содержит тиольную группу и используется в качестве антидота при отравлении мышьяком, ртутью, хромом, висмутом и другими металлами.

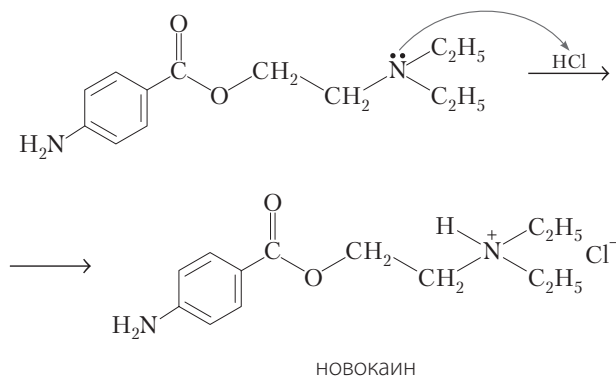


унитиол (натрия 2,3-димеркаптопропан-1-сульфонат)

В кислотно-основных реакциях основание присоединяет протон; при этом в образовании связи участвует свободная электронная пара гетероатома.



В случае аминов кислотно-основное равновесие приводит к смещению равновесия в сторону солевой формы. Соли часто являются удобной препаративной формой лекарственных средств. Например, прокаин (Новокаин) представляет собой гидрохлорид соответствующего свободного основания. Растворы гидрохлорида Новокаина используют в качестве местного анестетика.



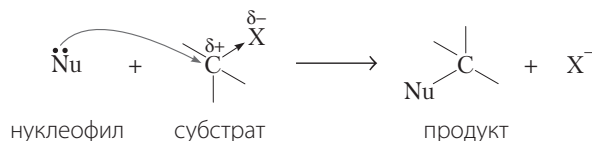
Большинство биологически важных соединений обладают амфотерными свойствами: гидроксикислоты, фенолы, аминокислоты, пуриновые и пиримидиновые основания и т.д. В зависимости от условий в них активируются кислотные или основные центры. Амфотерные свойства соединений также обеспечивают образование внутри- и межмолекулярных водородных связей.

6.2. Реакции нуклеофильного замещения и элиминирования

Реакции нуклеофильного замещения и элиминирования у насыщенного атома углерода являются одними из самых распространенных реакций органических соединений. Процессы, протекающие по данным механизмам, также играют важную роль в процессах жизнедеятельности.

В самом общем виде реакцию нуклеофильного замещения можно представить как процесс, в котором нуклеофил атакует электрофильный центр; при этом

разрывается связь с уходящей группой (*нуклеофугом*) и образуется новая связь с нуклеофилом.

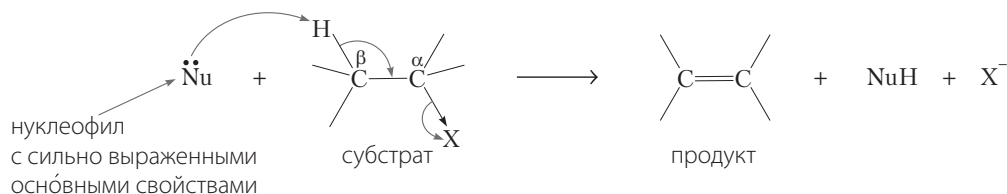


Если в качестве субстрата выступает нуклеофил, то такую реакцию можно рассматривать как реакцию алкилирования.

Алкилирование — это реакции введения в структуру молекулы алкильного фрагмента.

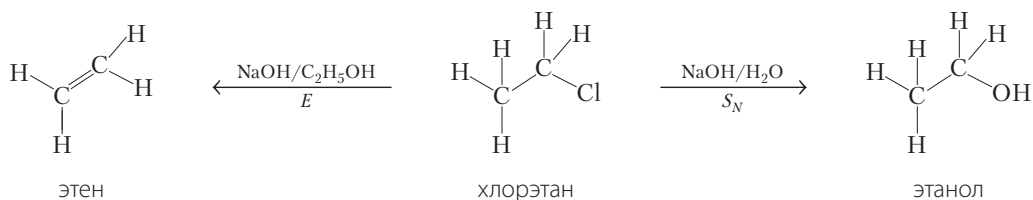
В качестве нуклеофилов могут выступать соединения различных классов: как нейтральные молекулы, так и анионы. Основным условием нуклеофильности является наличие неподеленной электронной пары.

При определенных условиях протекает реакция элиминирования; при этом основание отрывает протон от β -атома углерода (СН-кислотный центр), одновременно отщепляется нуклеофуг.



В лабораторных условиях протекание реакции в направлении нуклеофильного замещения или элиминирования зависит от строения реагирующих веществ и реакционных условий.

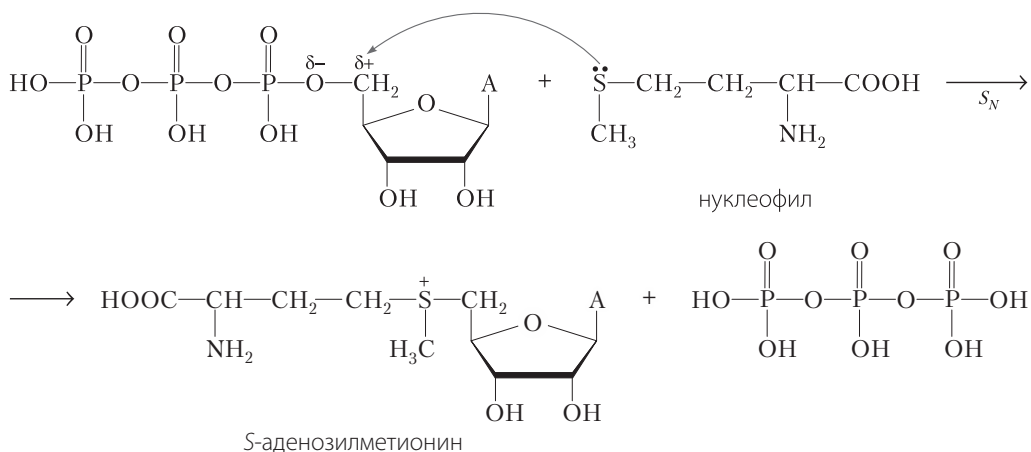
Например, галогеналканы при реакции с водным раствором NaOH склонны вступать в реакцию нуклеофильного замещения (S_N) с образованием спиртов. Напротив, при проведении реакций в спиртовом растворе щелочи в результате реакции элиминирования образуется алкен.



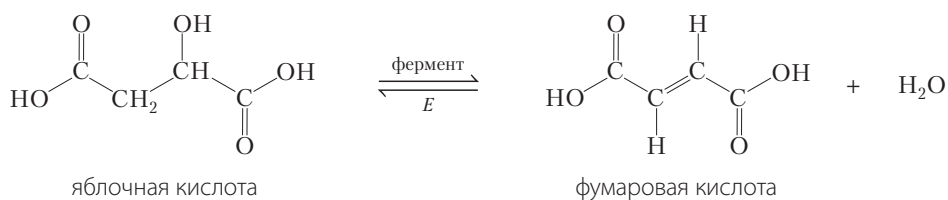
Субстраты с объемными разветвленными заместителями, как правило, имеют тенденцию вступать в **реакцию элиминирования**.

Многие биохимические процессы также протекают согласно механизму нуклеофильного замещения или элиминирования. Эти процессы протекают в присутствии ферментов.

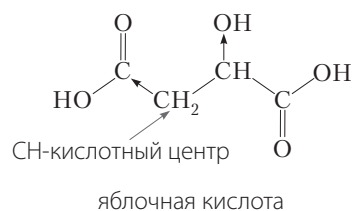
Реакция алкилирования (метилирования) в клетке протекает по механизму нуклеофильного замещения. В качестве метилирующего агента может выступать *S*-аденозилметионин; он образуется в результате реакции АТФ с аминокислотой метионином (также по механизму S_N). Молекула метионина выступает в качестве нуклеофила и атакует электрофильный центр аденозинтрифосфата. Продукт реакции *S*-аденозилметионин является универсальным алкилирующим агентом в биохимических процессах, которые протекают согласно механизму нуклеофильного замещения.



Яблочная кислота в результате ферментативного элиминирования отщепляет воду с образованием фумаровой (*транс*-бутендиовой) кислоты.

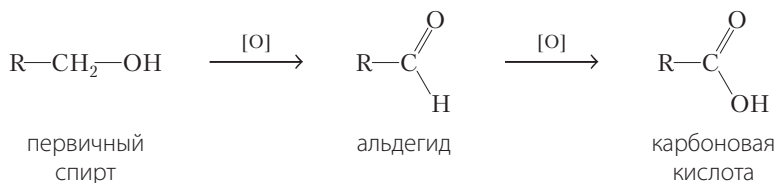


Электронно-акцепторные группы способствуют протеканию процессов дегидратации. Так, гидроксильная и карбоксильная группы в яблочной кислоте проявляют $-I$ -эффект по отношению к соседним связям и соответственно повышают поляризацию β -C—H-связи; при этом формируется СН-кислотный центр.

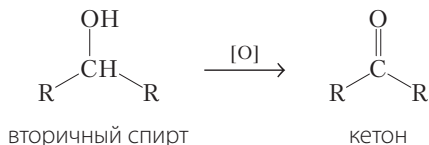


6.3. Окисление

В лабораторных условиях первичные спирты легко окисляются до альдегидов, которые далее превращаются в карбоновые кислоты.



Вторичные спирты окисляются до кетонов действием перманганата калия, оксидами хрома. При этом дальнейшее окисление в мягких условиях не происходит из-за отсутствия связи C—H.



Биохимическое окисление также часто протекает как процесс дегидрогенирования (происходит отщепление гидрид-аниона и протона).

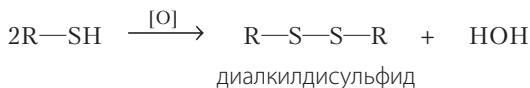
Коэнзим NAD^+ (никотинамидадениндинуклеотид окисленный) в данной реакции отщепляет гидрид-анион от α -атома углерода субстрата. Одновременно в субстрате от атома кислорода отщепляется протон. В результате реакции образуется NADH (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный) и окисленная форма субстрата. Во многих случаях реакция обратима.



Согласно данному механизму в клетке происходит окисление экзогенного и эндогенного этанола, молочной и яблочной кислот и многих других веществ.



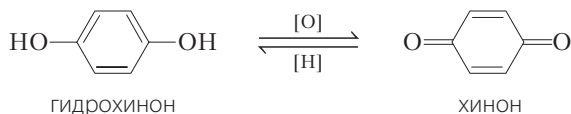
Биохимическое окисление тиолов проходит в мягких условиях с образованием дисульфидов.



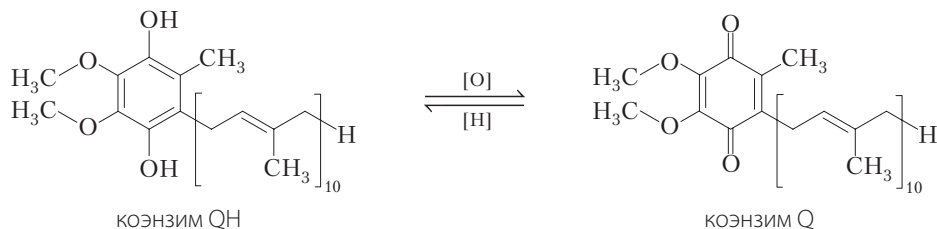
Дисульфидные связи образуются при окислении тиольных групп аминокислот при формировании третичной структуры белка (см. гл. 15). Из-за легкой окисляемости тиолы способны проявлять антиоксидантные свойства.

Антиоксиданты — это вещества, препятствующие окислению биологически важных соединений.

Двухатомные фенолы также легко окисляются с образованием хинонов. В качестве промежуточных продуктов образуются свободные радикалы.



Эта реакция лежит в основе функционирования электронотранспортной цепи митохондрий с участием убихинона (коэнзим Q).



Вопросы для обсуждения

1. Хлорэтан является местным анестетиком. В настоящее время используется для кратковременного поверхностного обезболивания кожных покровов.

При попадании на кожу хлорэтан вызывает вследствие быстрого испарения сильное охлаждение кожи и понижение чувствительности, что позволяет применять его при небольших поверхностных операциях. Хлорэтаном пользуются и для уменьшения кожного зуда при дерматологических заболеваниях, при криотерапии рожистого воспаления, невралгий, термических ожогов.

Приведите схему реакции взаимодействия этанола и HCl , которые используются при синтезе этилхлорида. Укажите механизм.

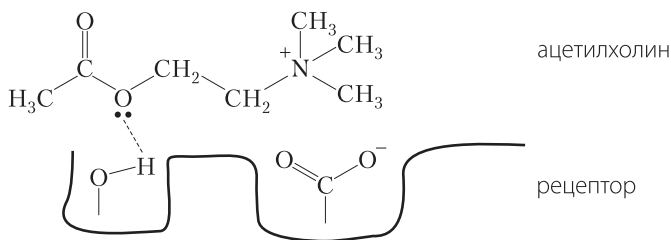
2. Приведите схему реакции образования α -аланина из 2-хлорпропановой кислоты и аммиака в лабораторных условиях. Укажите механизм. Будет ли продукт реакции обладать оптической активностью? Ответ поясните.

3. Яблочная (гидроксипутандиовая) кислота является промежуточным продуктом цикла Кребса. Напишите схему окисления яблочной кислоты в клетке при участии кофермента NAD^+ . Назовите полученный продукт.

4. Алкогольдегидрогеназы — это группа ферментов, которые служат для окисления эндо- и экзогенных гидроксисодержащих соединений до оксосоединений. При окислении этанола образуется этаналь, который оказывает токсическое действие за счет высокой реакционной способности альдегидной группы. Дальнейшее окисление под действием альдегиддегидрогеназы приводит к образованию ацетата, который является метаболитом и далее включается в обмен веществ. Окисление метанола с химической точки зрения протекает аналогично. Однако употребление 30–40 мл метанола может привести к летальному исходу.

Запишите полную схему окисления метанола в клетке (до формиата). Исходя из сравнения свойств продуктов окисления объясните значительно большую токсичность метанола.

5. Группы $-\text{NR}_2$ и $-\text{NR}_3^+$ обеспечивают образование водородных и ионных связей при взаимодействии лекарственного средства с рецептором. При связывании ацетилхолина с холинергическими (ацетилхолиновыми) рецепторами повышается проницаемость постсинаптической мембраны для ионов натрия, калия и кальция, что приводит к появлению возбуждающего постсинаптического потенциала.



Целый ряд веществ экзогенного происхождения имеют фрагменты, изостеричные (структурно сходные) с молекулой ацетилхолина. При этом, в зависимости от размера и конформационных способностей, вещества могут проявлять свойства *агониста* (вызывают физиологический отклик, аналогичный ацетилхолину) или *антагониста* (блокируют активный сайт рецептора без физиологического отклика).

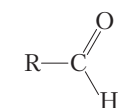
Найдите (в литературе, интернете) и запишите формулы агонистов (никотин, пилокарпин, мускарин) и антагонистов (атропин, тубакурарин) ацетилхолина в физиологически активной форме с учетом того, что взаимодействие с рецептором возможно для заряженной (ионизированной) формы азота.

7

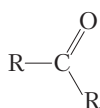
КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ. АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

Карбонильные соединения являются очень важным классом органических соединений и играют особую роль в биологических процессах. Они содержат

карбонильную группу —C(=O)— .

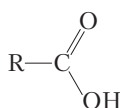


альдегиды

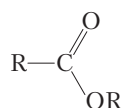


кетоны

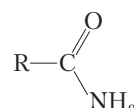
оксо-соединения



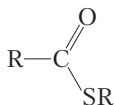
карбоновые
кислоты



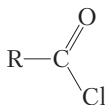
сложные
эфиры



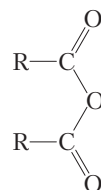
амиды



тиоэфиры

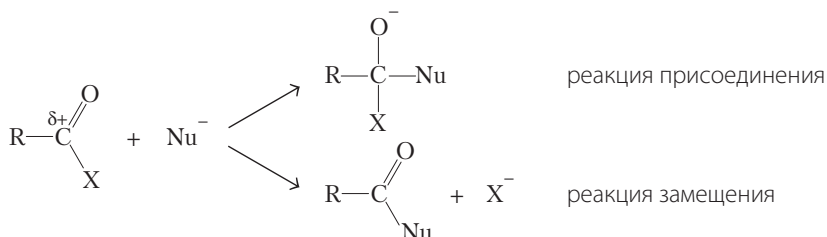


хлорангидриды



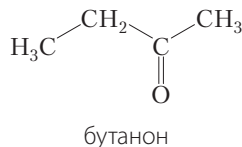
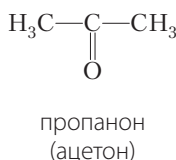
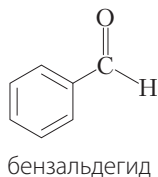
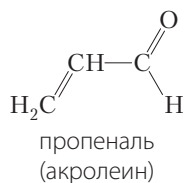
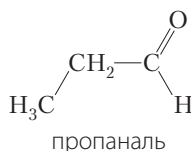
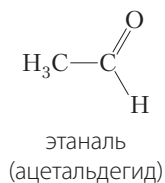
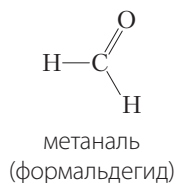
ангидриды

Электроны связи C—O смещены к кислороду, поэтому на атоме углерода формируется электрофильный центр, по которому может присоединяться нуклеофильный реагент. В зависимости от природы субстрата и реакционных условий дальнейшее протекание процесса приводит либо к продукту реакции присоединения, либо к продукту реакции замещения. Для альдегидов и кетонов более характерно образование продуктов реакции присоединения. Для карбоновых кислот и их производных характерны реакции замещения (см. гл. 8).



7.1. Номенклатура оксоединений

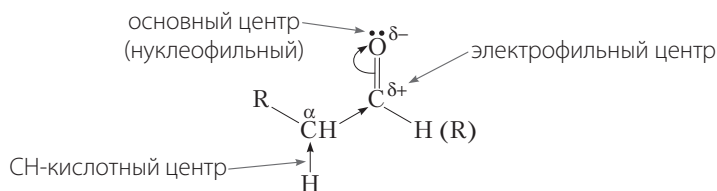
Присутствие альдегидной группы в структуре соединения обозначается суффиксом **-аль**, кетонной группы — суффиксом **-он**. Для некоторых веществ, которые широко используются в биологии и медицине, до настоящего времени используются тривиальные названия.



Если альдегидная и кетогруппа не являются старшими заместителями, то они обозначаются морфемой **оксо-** и приводятся в положении заместителя.

7.2. Реакционная способность оксоединений

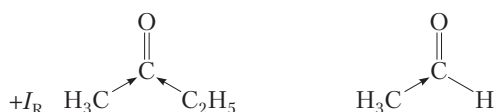
Атомы углерода и кислорода в карбонильной группе находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, поэтому данный фрагмент имеет плоскую структуру. Связь между углеродом и кислородом сильно поляризована, при этом электронная плотность смещена в сторону более электроотрицательного атома кислорода. Карбонильный атом углерода приобретает частичный положительный заряд и становится электрофильным центром.



Соответственно, атом кислорода является *нуклеофильным* (может присоединять электрофил) и одновременно *основным центром* (может присоединять протон).

Карбонильная группа проявляет $-I$ -эффект по отношению к алкильному остатку. Поляризация связей приводит к тому, что атом водорода в α -положении может отщепляться под действием сильных оснований. Данный фрагмент называют *CН-кислотным центром*.

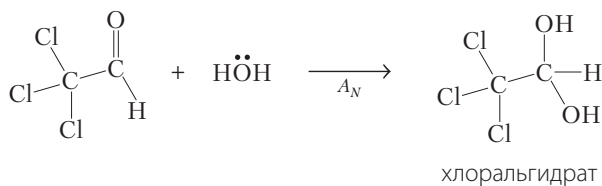
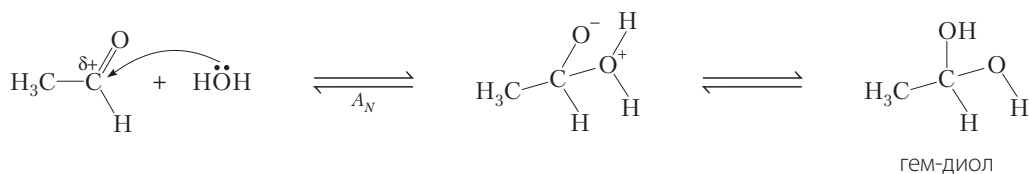
Скорость присоединения нуклеофила зависит от электрофильности атома углерода карбонильной группы и пространственной доступности электрофильного центра. Кетоны, по сравнению с альдегидами, менее реакционно способны в реакциях нуклеофильного присоединения, поскольку положительный индуктивный эффект углеводородных заместителей снижает электрофильность карбонильного атома углерода.



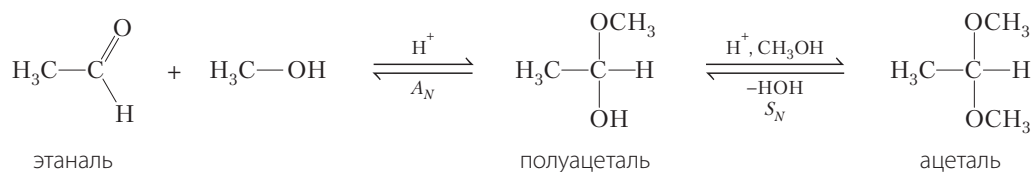
Кроме того, гидрофобные фрагменты создают стерические препятствия для атаки электрофильного центра нуклеофилом.

7.3. Реакции нуклеофильного присоединения

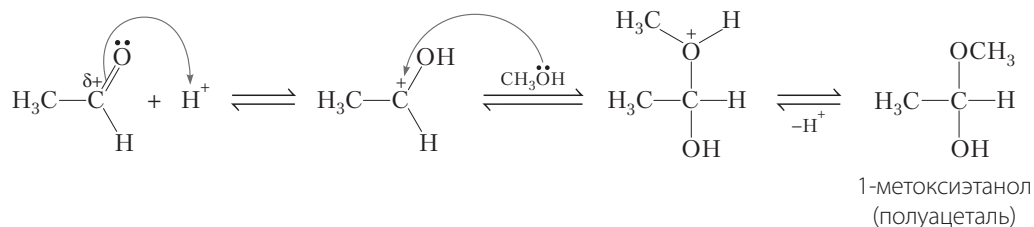
Реакция гидратации (присоединения воды) альдегидов и кетонов в большинстве случаев обратима; при этом равновесие смещено в сторону оксоединения. Однако данный процесс важен для понимания повышенной гидрофильности оксогруппы и растворимости в воде простейших представителей альдегидов и кетонов. При наличии сильно электроноакцепторных заместителей у карбонильной группы стабильность гидратов повышается. Так, гем-диол (диол, у которого гидроксильные группы находятся у одного атома углерода) трихлорэтаналя (хлоральгидрата) является стабильным кристаллическим соединением. Хлоральгидрат используется как успокаивающее и снотворное средство в медицине и экспериментальных исследованиях.



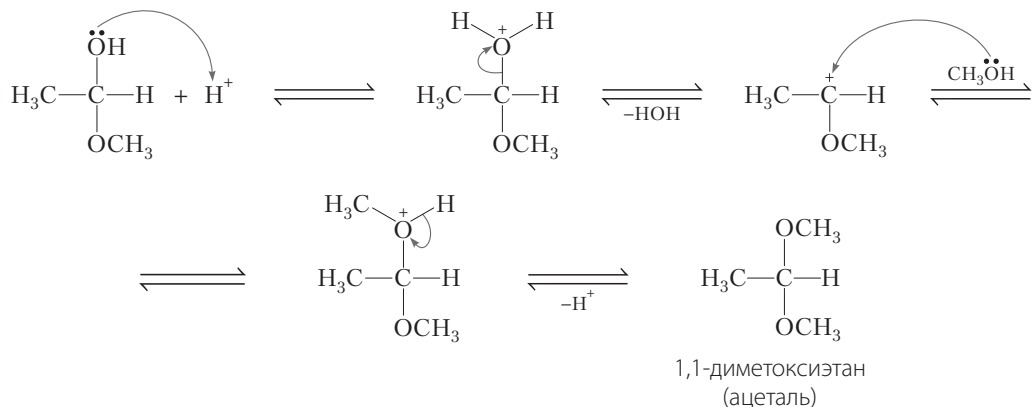
Ацетализация — это реакция взаимодействия оксосоединений со спиртами. Механизм реакции включает несколько стадий; на каждой стадии реакция обратима. Взаимодействие эквимольных (равных) количеств альдегида и спирта приводит к образованию *полуацетала*. Взаимодействие полуацетала еще с одной молекулой спирта приводит к образованию *ацетала*.



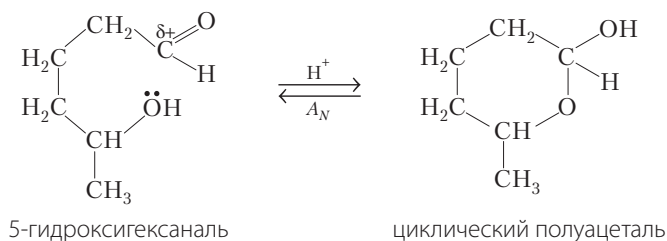
Реакция начинается с присоединения протона по основному центру — атому кислорода. В результате атом углерода приобретает положительный заряд (на нем образуется свободная орбиталь) и электрофильность данного центра возрастает. Спирт, который из-за наличия пары электронов на атоме кислорода является нуклеофилом, атакует электрофильный атом углерода карбонильной группы с образованием полуацетала.



Полуацеталь содержит гидроксильную группу, которая в присутствии кислоты отщепляется в виде воды. Образовавшийся карбокатион присоединяет вторую молекулу спирта с образованием ацетала.

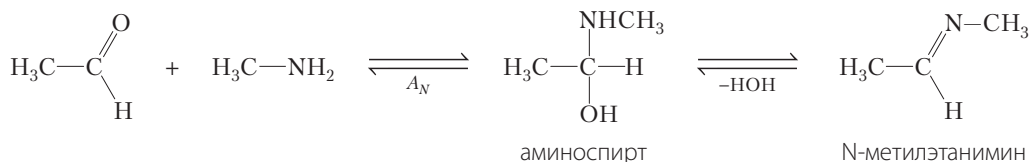


Рассмотрим соединение, которое содержит одновременно и карбонильную, и гидроксильную группы. Если две группы разделены несколькими атомами углерода, то возможно образование клешневидной конформации (см. гл. 3), в которой атом кислорода гидроксильной группы атакует карбонильную группу с образованием циклического полуацетала. Как правило, легко образуются пяти- и шестичленные циклические полуацетали.

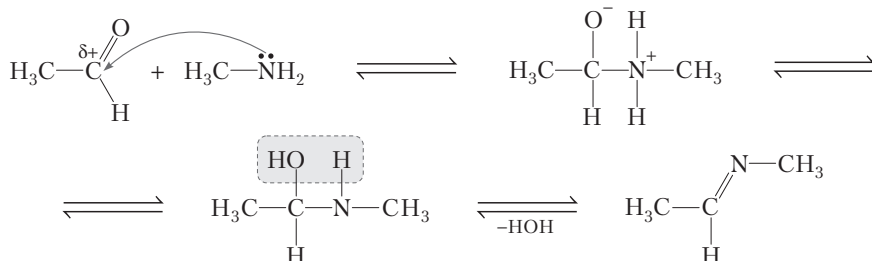


Реакция ацетализации лежит в основе образования циклических форм моносахаридов, которые содержат карбонильную и несколько гидроксильных групп (см. гл. 12).

При взаимодействии альдегидов и кетонов с аминами образуются имины (основания Шиффа).



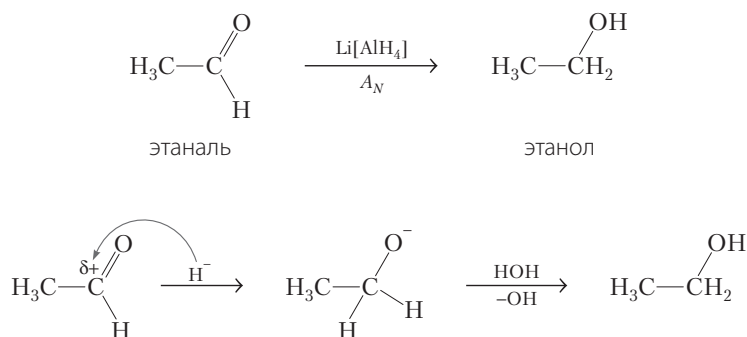
В отличие от реакции ацетализации, данный процесс нельзя проводить в присутствии кислот, так как в таких условиях амины образуют соли и, следовательно, теряют нуклеофильные свойства. Однако амины являются достаточно сильными нуклеофилами, чтобы атаковать электрофильный центр неактивированной карбонильной группы. В результате образуется аминспирт. На последней стадии от аминспирта отщепляется вода; в результате образуется основание Шиффа.



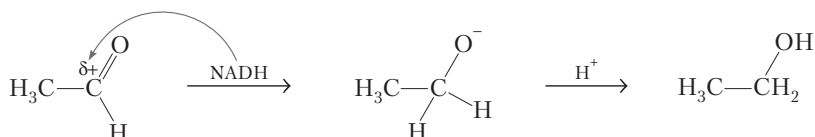
Взаимодействие карбонильных соединений с аминами лежит в основе многих физиологических и патофизиологических процессов. Например, дезинфицирующее действие таких альдегидов, как формальдегид и глутаральдегид, можно объяснить их реакцией с аминогруппами белков. Этот процесс приводит к денатурации протеинов микроорганизмов и, следовательно, к их гибели.

Восстановление карбонильной группы до гидроксильной также может протекать по механизму нуклеофильного присоединения. Нулеофилом в данном случае является гидрид-анион H^- .

При проведении реакции в лабораторных условиях источниками гидрид-аниона являются LiAlH_4 и NaBH_4 . Гидрид-анион атакует электрофильный атом углерода. Образующийся алкоксид-анион присоединяет протон из среды; при этом образуется спирт.

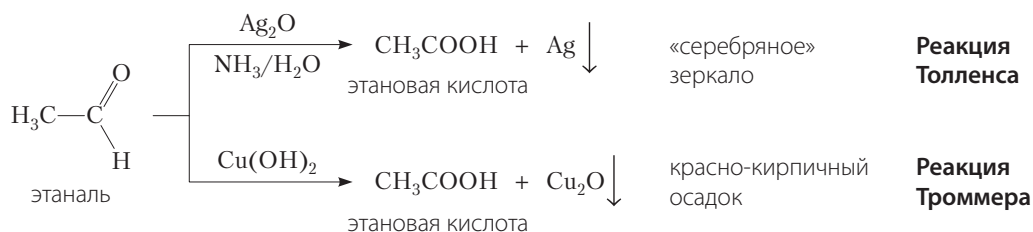


В биохимических процессах источником гидрид-аниона является кофермент $\text{NADH} \cdot \text{H}^+$.



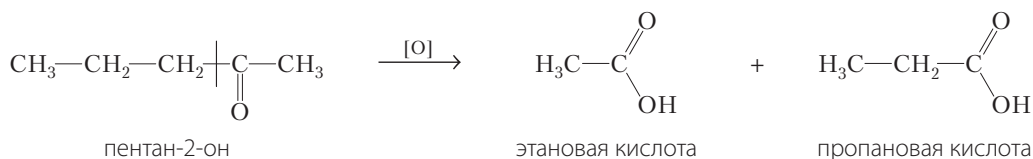
7.4. Окисление оксосоединений

Альдегидная группа содержит связь $\text{C}-\text{H}$, поэтому она легко окисляется до карбоксильной группы под действием как мягких (оксиды и гидроксиды переходных металлов), так и сильных окислителей (перманганат калия). Реакции с соединениями серебра и меди используют для качественного определения альдегидной группы в соединениях, в частности в углеводах (см. гл. 12).

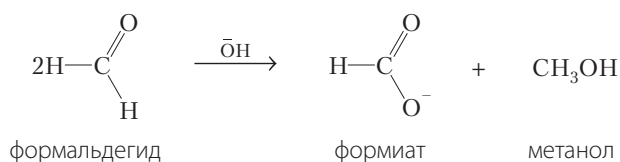


В организме человека альдегидная группа окисляется до карбоксильной группы с участием ферментов.

Окисление кетонов предполагает разрыв связи C—C, поэтому реакция протекает под действием более сильных окислителей (HNO_3 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ или KMnO_4 в присутствии H_2SO_4) и в более жестких условиях, таких как кислая среда, высокая температура. В случае несимметричных кетонов образуется смесь преимущественно двух кислот.



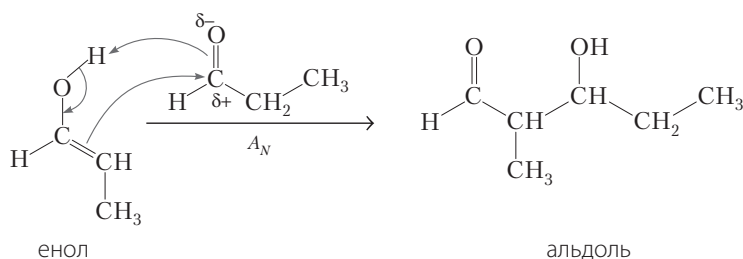
Диспропорционирование (реакция Канниццаро) альдегидов, у которых в α -положении отсутствует СН-кислотный центр (бензальдегид, формальдегид), приводит к образованию аниона кислоты и спирта.



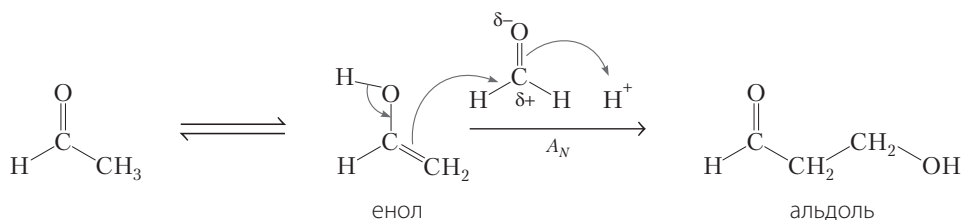
7.5. Реакции по СН-кислотному центру

Альдольное присоединение — это реакция образования β -гидроксиальдегида — альдоля (название образовано из остатков морфем, обозначающих альдегидную и гидроксильную группы: **альд** + **ол**). Реакция характерна для карбонильных соединений, которые имеют СН-кислотный центр в α -положении и протекает с участием двух молекул. Первая молекула выступает в качестве субстрата с электрофильным центром на атоме углерода карбонильной группы,

биологически важных. Механизм альдольного присоединения с участием енольной формы пропаналя следующий:



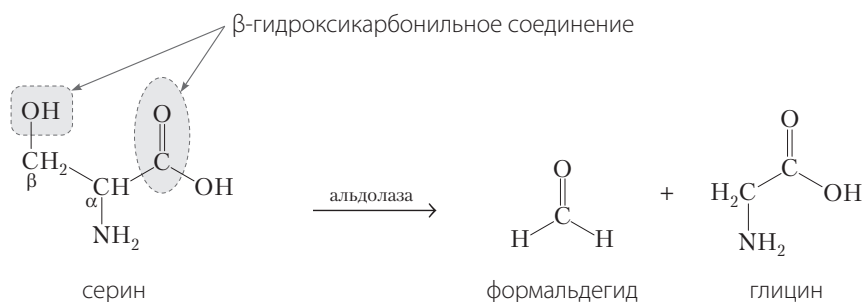
Альдольное присоединение может протекать с участием двух различных карбонильных соединений. Механизм альдольного присоединения с участием енольной формы ацетальдегида и формальдегида представлен ниже.



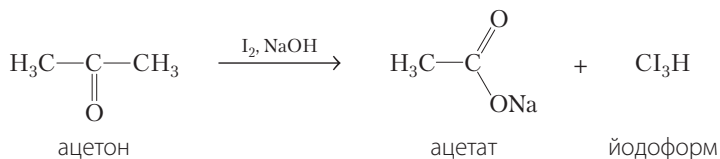
В кислой среде этаналь образует енольную форму, в которой гидроксильная группа за счет $+M$ -эффекта повышает нуклеофильность терминального атома углерода двойной связи. Енол атакует электрофильный центр формальдегида с образованием альдоля.

В организме человека аналогичные процессы протекают с участием ферментов (альдоз). Биосинтез лимонной кислоты в цикле Кребса и нейраминной кислоты являются примерами биологически важных реакций, протекающих по механизму альдольного присоединения *in vivo*.

Обратная реакция, **ретро-альдольное расщепление**, имеет большое значение для биологических процессов. Например, в клетке аминокислота серин ферментативно расщепляется до глицина и формальдегида.



Для оксосоединений, содержащих в α -положении СН-кислотный центр, также характерна **галоформная реакция**. Ниже приведена реакция, которая протекает в присутствии щелочи и йода с образованием кристаллического желтого осадка — йодоформа.

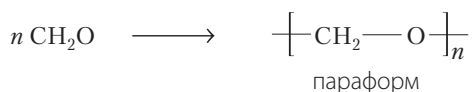


Йодоформная реакция используется для качественного обнаружения ацетона, который появляется в биологических жидкостях при длительном голодании, диабете и других патологических процессах.

7.6. Важные представители

Формалин — это 40%-й водный раствор формальдегида. Формальдегид обладает денатурирующим действием по отношению к протеинам, поэтому формалин используется в медицине в качестве дезинфицирующего средства и консерванта анатомических препаратов.

Параформ — продукт реакции полимеризации, образующийся в виде белого осадка в растворах формалина при длительном хранении.



Образование полимеров альдегидов можно рассматривать как результат нуклеофильной атаки кислородным атомом одной молекулы электрофильного атома углерода другой молекулы. Обычно n составляет 7–8 остатков мономера. При действии кислот разлагается с выделением формальдегида. Обладает антисептическим и денатурирующим действием. Используется в терапевтической стоматологии для денатурации пульпы и нервных окончаний при лечении кариеса.

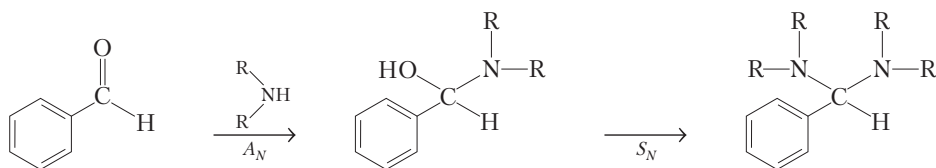
Ацетон при обычных условиях представляет собой бесцветную, летучую, легковоспламеняющуюся жидкость. Он хорошо смешивается с водой, этанолом, эфирами и другими растворителями. Широко используется в качестве растворителя многих органических веществ, например жиров.

Ацетон образуется в организме человека в результате нормальных и патологических обменных процессов. Его можно обнаружить в крови и моче.

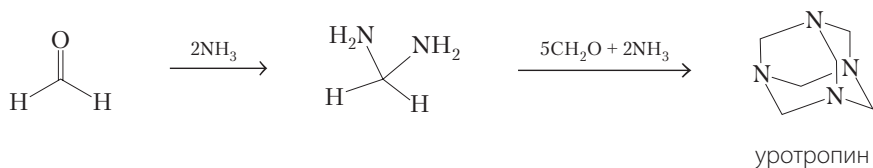
У пациентов, страдающих сахарным диабетом в стадии декомпенсации, ацетон может образоваться в клинически значимых количествах. Поэтому обнаружение ацетона в биологических жидкостях является важным показателем лабораторной диагностики.

Вопросы для обсуждения

1. Напишите уравнение реакции циклогексанона с эквимольным количеством этиленгликоля. Опишите механизм. Назовите промежуточные и конечные продукты реакции.
2. Приведите схему внутримолекулярной циклизации, протекающей с 6-гидроксиоктан-2-оном в кислой среде. Укажите механизм и назовите продукт реакции.
3. Рассмотрите механизм образования смешанного циклического ацетала при пропускании безводного хлороводорода через раствор 5-гидроксиоктанола в метаноле.
4. Укажите реакционные центры в молекулах ацетилбензола и бензальдегида. Напишите схему реакции альдольного присоединения (образование альдоля) и последующей конденсации (образование ненасыщенного кетона) между ацетилбензолом и бензальдегидом в щелочной среде. Рассмотрите механизм. Назовите полученный продукт. Поясните, почему ацетилбензол выступает в роли нуклеофила, а бензальдегид — в роли субстрата с электрофильным центром в реакции альдольного присоединения.
5. Напишите реакцию взаимодействия аланина и метаноля, приводящую к образованию имина. Укажите механизм реакции. Поясните, почему формалин можно использовать в качестве консерванта анатомических препаратов.
6. Приведите схему восстановления пировиноградной (2-оксопропановой) кислоты в клетке при участии фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и кофермента $\text{NADPH} \cdot \text{H}^+$. Назовите полученное соединение, укажите механизм реакции.
7. При взаимодействии оксосоединений с аминами при определенных условиях реакция может протекать аналогично образованию ацеталей.



Примером стабильного циклического аминаля является уротропин, который был впервые синтезирован А. Бутлеровым в 1852 г.



Рассмотрите подробно механизм образования уротропина через последовательное образование ациклических полуаминалей и аминалей (аналогия с образованием полуацеталей и ацеталей).

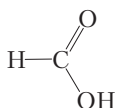
8. Уротропин стал одним из первых пролекарств, которое до сих пор используется для лечения бактериальных инфекций мочевыводящих путей. Бактериостатическое действие оказывает формальдегид, который выделяется при распаде уротропина в организме.

Объясните, почему и при каких условиях уротропин разлагается до исходных формальдегида и аммиака.

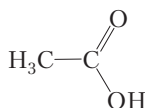
8

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

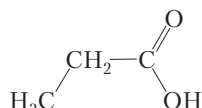
Карбоновые кислоты содержат карбоксильную функциональную группу —COOH. Для многих карбоновых кислот до настоящего времени широко используются тривиальные (исторические) названия.



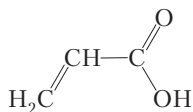
метановая кислота
(муравьиная)



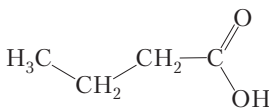
этановая кислота
(уксусная)



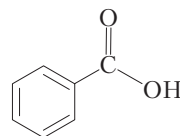
пропановая кислота
(пропионовая)



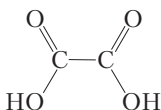
пропеновая кислота
(акриловая)



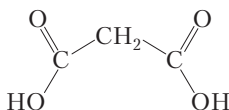
бутановая кислота
(масляная)



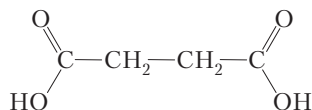
бензойная кислота



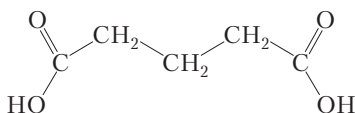
этандиовая кислота
(щавелевая)



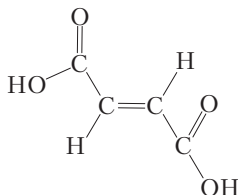
пропандиовая кислота
(малоновая)



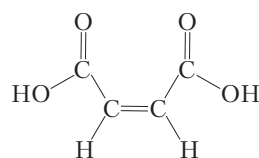
бутандиовая кислота
(янтарная)



пентандиовая кислота
(глутаровая)



транс-бутендиовая кислота
(фумаровая)

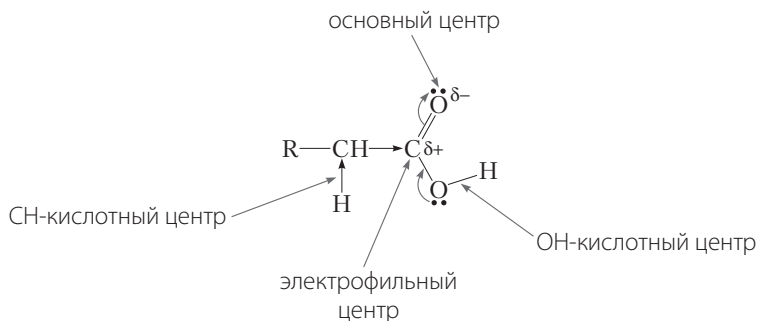


цис-бутендиовая кислота
(малеиновая)

Кислоты с длинной углеводородной цепью (жирные) имеют большое биологическое значение, в частности они являются фрагментами липидов и будут обсуждаться в главе 17.

8.1. Структура и реакционная способность карбоновых кислот

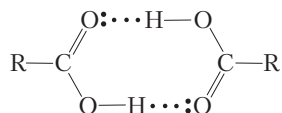
Карбоксильная группа включает фрагменты карбонильной и гидроксильной групп. Взаимное влияние гидроксильной и карбонильной групп через индуктивный и мезомерный эффекты приводит к образованию новой функциональной группы — карбоксильной группы. Для карбоксильной группы характерно сопряжение неподеленной электронной пары атома кислорода гидроксильной группы и π -связи карбонильной группы (p, π -сопряжение), поэтому она имеет плоское строение. Карбонильная группа, обладающая более выраженным отрицательным индуктивным эффектом, поляризует гидроксильную группу. Кроме этого, образующийся при отщеплении протона карбоксилат-анион имеет очень высокую степень делокализации. В результате карбоновые кислоты являются более сильными кислотами, чем спирты (см. гл. 4).



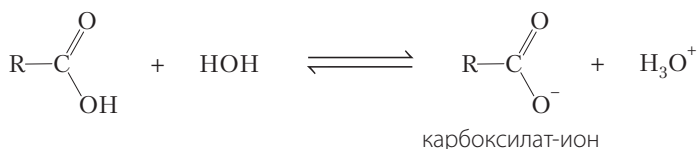
Карбоновые кислоты вступают в реакции нуклеофильного замещения (S_N), при этом нуклеофил замещает гидроксильную группу. Вследствие p, π -сопряжения в карбоксильной группе электрофильность атома углерода карбонильной группы уменьшается, что приводит к снижению активности кислот в реакциях с нуклеофилами. Еще в большей степени электрофильность снижается в карбоксилат-анионе, который образуется в щелочной среде. Поэтому реакционная способность кислот в реакциях нуклеофильного замещения в кислой среде выше, чем в щелочной.

8.2. Кислотно-основные свойства карбоновых кислот

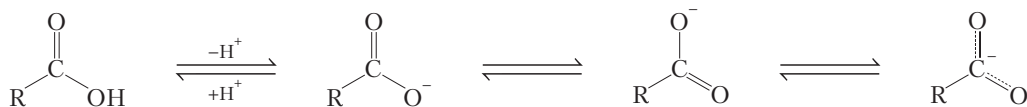
Карбоксильная группа проявляет амфотерные свойства, так как содержит ОН-кислотный и О-основный центры. Поэтому карбоновые кислоты склонны к образованию димеров, связанных водородными связями. Способность образовывать димеры уменьшается с ростом углеводородной цепи.



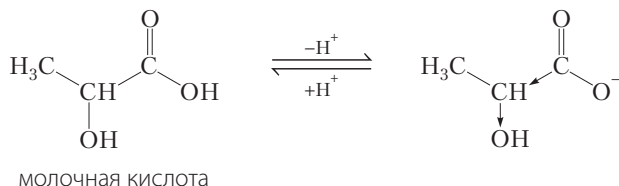
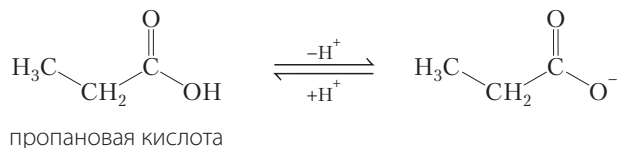
Ионизация кислот приводит к образованию карбоксилат-аниона и протона. В водных кислотах протон связывается с молекулами воды, образуя гидратированную форму.



Как отмечалось выше, кислотность карбоновой кислоты выше, чем аналогичных спиртов, из-за повышенной стабильности карбоксилат-иона. Он стабилизируется за счет *p*, π -сопряжения, в результате отрицательный заряд распределяется равномерно между обоими атомами кислорода (длины обеих С—О-связей равны).

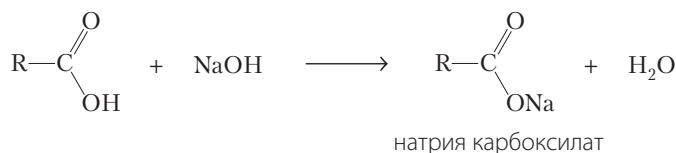


В ряду карбоновых кислот кислотность повышается при наличии электроноакцепторных заместителей. Так, 2-гидроксипропановая (молочная) кислота является более сильной кислотой, чем пропановая.



Гидроксильная группа молочной кислоты смещает электронную плотность к себе, делокализуя отрицательный заряд и стабилизируя анион.

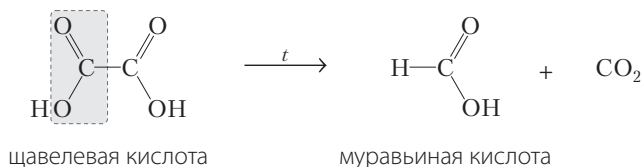
Карбоновые кислоты реагируют с основаниями с образованием солей.



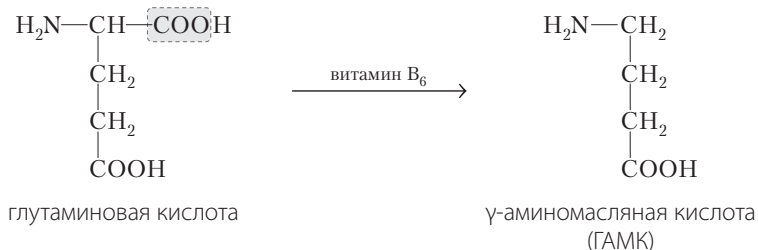
Растворимые соли жирных кислот, которые содержат длинные углеводородные фрагменты, называются *мылами* (например, стеарат натрия $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COONa}$).

8.3. Реакции декарбоксилирования

Декарбоксилирование — это реакция отщепления молекулы диоксида углерода CO_2 . Реакция более характерна для карбоновых кислот, у которых в α -положении к карбоксильной группе находится акцепторный заместитель. Так, щавелевая и малоновая кислоты легко декарбоксилируются при нагревании.



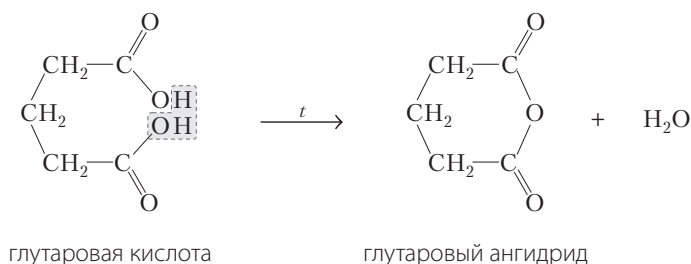
Реакции декарбоксилирования в биологических системах протекают ферментативно в присутствии кофермента — витамина B_6 . При декарбоксилировании протеиногенных аминокислот образуются *биогенные амины*, обладающие биологической активностью.



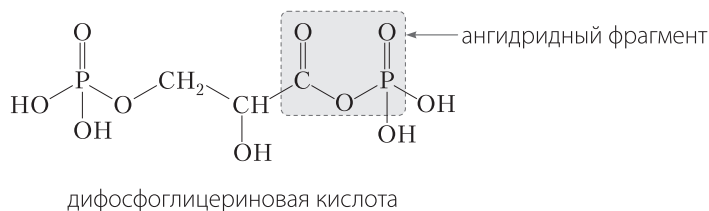
Например, ГАМК является нейромедиатором тормозного типа.

8.4. Образование ангидридов

При нагревании или в присутствии водоотнимающих реагентов карбоновые кислоты образуют *ангидриды*. Так, нагревание глутаровой кислоты ведет к образованию глутарового ангидрида.



Ангидриды кислот широко используются в синтезе как источник ацильного ($R-C-O$) фрагмента и играют важную роль в протекании биохимических процессов в клетке. Смешанные ангидриды фосфорной и органических кислот являются источниками как фосфатного, так и ацильного фрагмента.



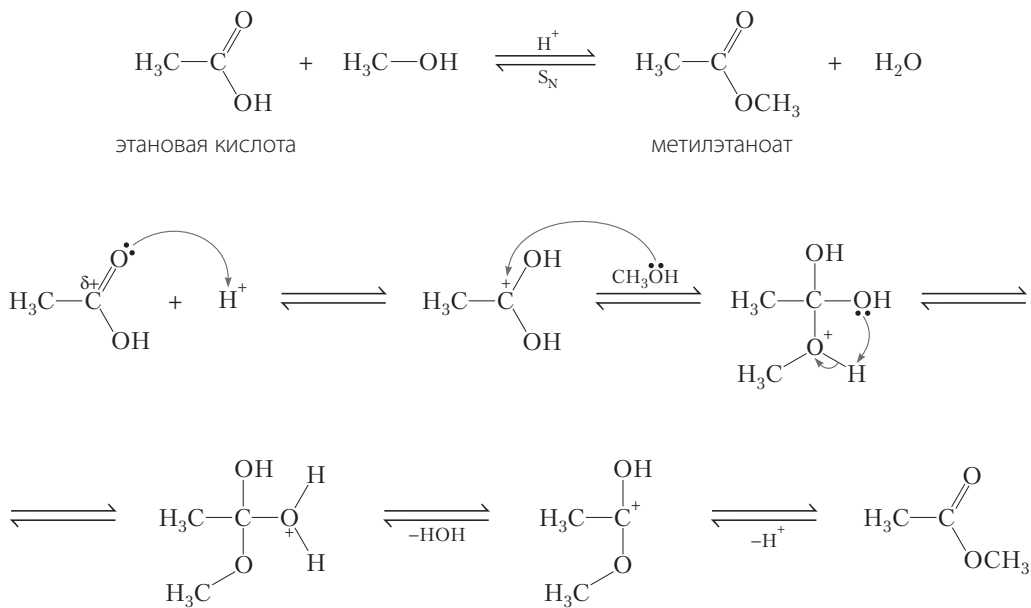
Так, например, дифосфоглицериновая кислота является источником фрагмента фосфорной кислоты в биосинтезе АТФ.

8.5. Реакции нуклеофильного замещения

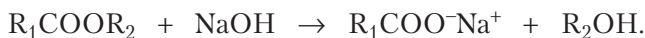
Карбоновые кислоты и их функциональные производные участвуют в реакции нуклеофильного замещения (S_N). В этих реакциях гидроксильная (алкокси-, amino-, хлор-, ацилокси-) группа замещается нуклеофилом с образованием продуктов, содержащих ацильный ($R-C-O$) фрагмент.

Ацилирование — это реакция, в результате которой в молекулу субстрата вводится ацильный фрагмент. Следовательно, карбоновые кислоты и их производные являются *ацилирующими реагентами*. Ниже приведена схема

и механизм реакции ацилирования метанола уксусной кислотой в присутствии минеральной кислоты (реакция эстерификации).



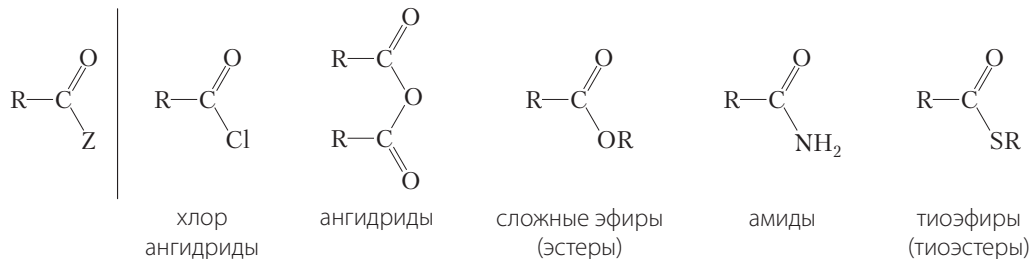
Обратный процесс — это гидролиз сложных эфиров в кислой или щелочной среде. Большинство сложных эфиров легко гидролизуются как в кислой, так и в щелочной среде. Щелочной гидролиз необратим и называется **омылением**. Этот процесс используется для производства мыла из жиров:



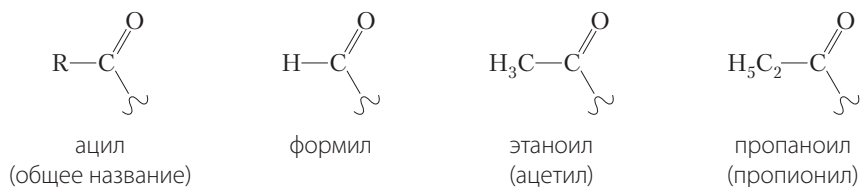
Многие биологически важные молекулы и лекарственные средства являются сложными эфирами. Некоторые из них подвергаются ферментативному гидролизу. Сложноэфирная связь присутствует в молекулах липидов, нуклеотидов, коферментов и т.д.

Биологически активные соединения, содержащие гидроксильные группы, часто превращают в сложные эфиры для повышения биодоступности, так как повышение липофильности способствует проникновению веществ через клеточную мембрану. Так, большинство современных лекарственных средств группы стероидов (эстрогены, андрогены, анаболические стероиды) применяются в медицине в виде сложных эфиров. Далее в организме сложный эфир подвергается ферментативному гидролизу и выделяется биологически активное вещество. В таком случае препаративная форма называется **пролекарством**. Так, тестостерона ундеканوات является пролекарством и используется для лечения природного недостатка тестостерона в организме.

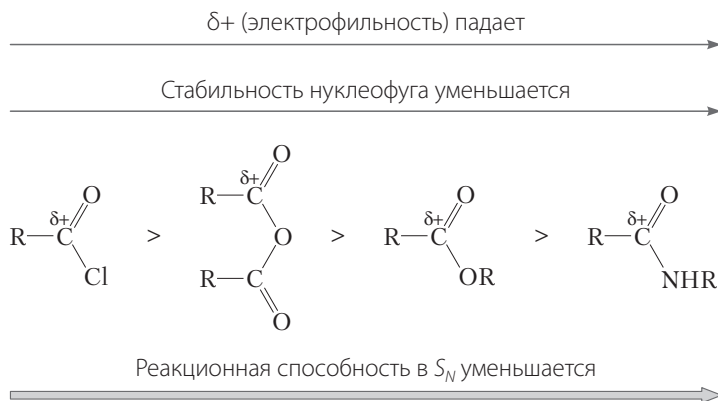
Ацилирование с участием карбоновых кислот или их функциональных производных в общем виде представлено на схеме:



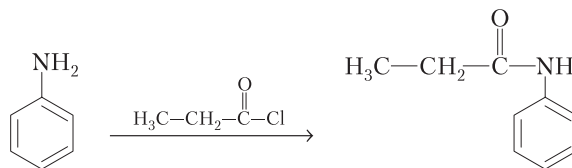
Таким образом, ацилирование можно рассматривать как перенос ацильного остатка на молекулу нуклеофила.



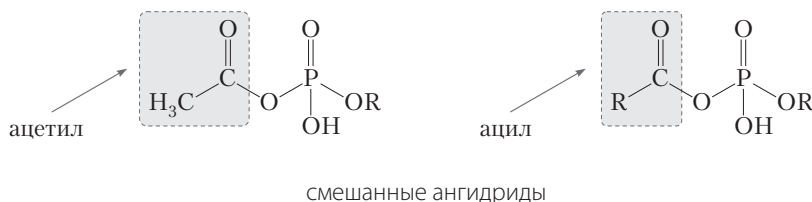
Реакционная способность карбоновых кислот и их производных в реакциях ацилирования зависит от электрофильности углерода карбонильной группы и стабильности нуклеофуга (уходящей группы).



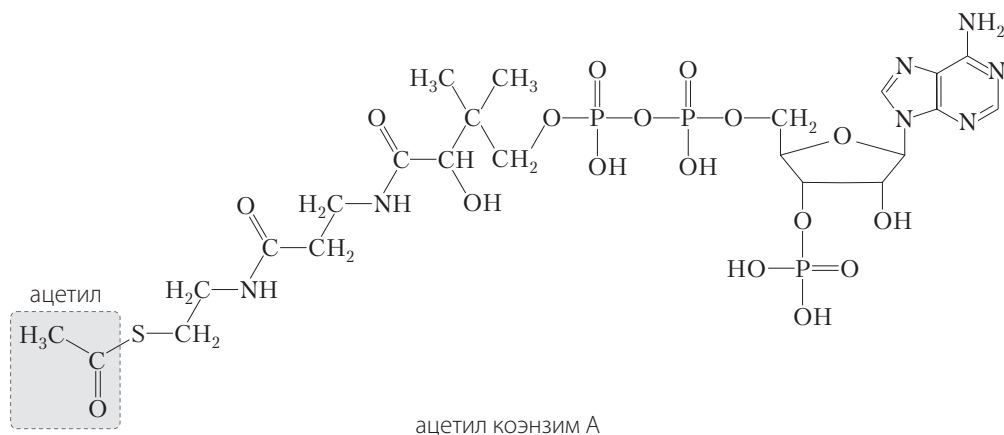
Следовательно, в лабораторных условиях галогенангидриды и ангидриды кислот являются самыми активными ацилирующими реагентами.



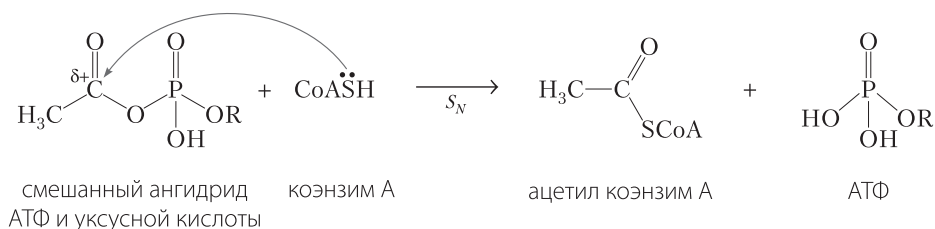
Реакции ацилирования в клетке протекают с участием смешанных ангидридов и сложных тиоэфиров. Смешанные ангидриды могут содержать фрагменты карбоновой и фосфорной кислот. Ацильный остаток уксусной кислоты называется **ацетилом**.



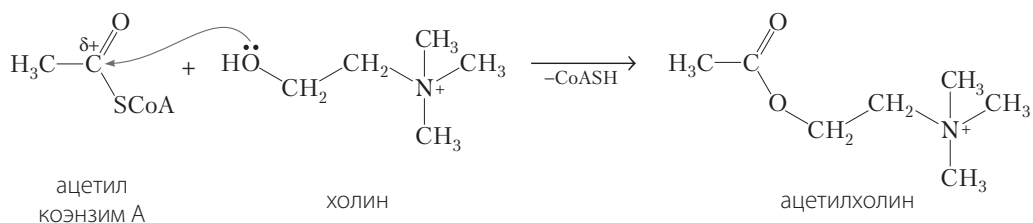
Ацетилкоэнзим А — универсальный источник ацильного фрагмента в биохимических процессах. Химически представляет собой сложный тиоэфир, образованный остатком уксусной кислоты и коэнзимом А.



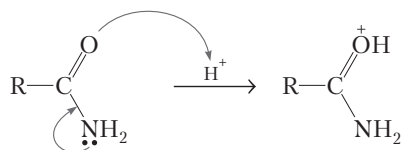
Остатки карбоновых кислот могут образовывать с АТФ смешанный ангидрид. Синтез ацетил-СоА в организме происходит по реакции ацилирования между смешанным ангидридом АТФ и коэнзимом А (атом серы с неподеленной электронной парой как нуклеофил).



Сложные тиоэфиры являются наиболее распространенными производными карбоновых кислот в биохимических процессах. Ацетилкоэнзим А является переносчиком ацетильной группы во многих процессах, например в синтезе ацетилхолина.

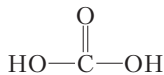


В амидах карбоновых кислот гидроксильная группа замещена на остаток аминогруппы (или замещенной аминогруппы). Амиды имеют очень слабые основные свойства вследствие делокализации электронов атома азота с образованием системы *p,π*-сопряжения с *π*-связью карбонильной группы. В результате амиды акцентируют протон только в присутствии очень сильных кислот и главным образом по атому кислорода (+*M*-эффект).

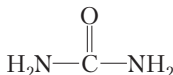


Амидная связь присутствует во многих биологически важных соединениях, в частности в пептидах. Мочевина, которая является конечным продуктом обмена азотсодержащих соединений у человека, с химической точки зрения является полным амидом угольной кислоты. Основность мочевины больше по сравнению с моноамидами. Это объясняется большей поляризацией *π*-связи карбонильной группы и, следовательно, повышением основности кислорода (две аминогруппы проявляют +*M*-эффект). Поэтому мочевина в кислой среде может образовывать соли; в частности при взаимодействии со щавелевой кислотой — малорастворимые оксалаты. Мочевина широко используется как компонент увлажняющих кремов, шампуней и др. Считается, что мочевина

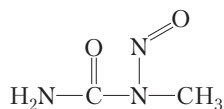
способствует гидратации межклеточного матрикса рогового слоя кожи, так как сама очень хорошо гидратируется.



угольная кислота



мочевина



N-метил-N-нитрозомочевина

Производные мочевины используются в качестве лекарственных средств. Так, производные нитрозомочевины обладают алкилирующими свойствами и блокируют репликацию ДНК. Поэтому их используют в химиотерапии злокачественных новообразований.

Вопросы для обсуждения

1. Напишите схемы реакций, протекающих при нагревании кислот:

- а) малоновой;
- б) янтарной.

Укажите механизмы реакций, назовите полученные продукты. Объясните, почему при нагревании первой кислоты протекает реакция декарбоксилирования, а при нагревании второй — образуются ангидриды.

2. Биогенные амины — органические вещества, образующиеся в организме человека из аминокислот в результате их декарбоксилирования и обладающие высокой биологической активностью (играют роль гормонов и нейромедиаторов).

Напишите схему реакции декарбоксилирования аминокислоты гистидина (2-амино-3-(имидазол-5-ил)пропановая кислота) в клетке при участии фермента декарбоксилазы и витамина B₆, приводящей к образованию гистамина.

3. Салициловая кислота использовалась как противовоспалительное средство с середины XIX в. Однако из-за повышенной кислотности использование салициловой кислоты перорально приводило к множественным эрозиям пищевода и желудка. Поэтому в конце XIX в. был проведен синтез ацетилсалициловой кислоты.

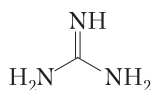
Ацетилсалициловая кислота (аспирин) до настоящего времени одно из наиболее часто используемых лекарственных средств; обладает анальгезирующим, жаропонижающим, противовоспалительным действием.

Запишите реакцию получения аспирина при взаимодействии салициловой кислоты с хлорангидридом уксусной кислоты; определите тип реакции в случае, если субстратом является:

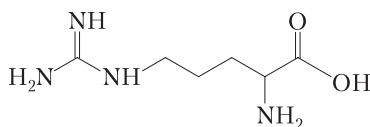
- а) хлорангидрид уксусной кислоты;
- б) салициловая кислота.

Поясните, почему ацетилсалициловая кислота обладает меньшей кислотностью по сравнению с салициловой кислотой.

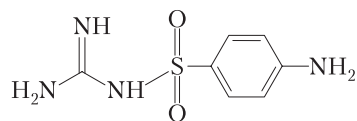
4. Фрагмент гуанидина входит в состав многих природных и синтетических биологически активных соединений, например протеиногенной аминокислоты аргинина, алкалоида группы путресцина сферофизина, сахаропонижающего средства метформина, компонента добавок для спортивного питания креатина, сульфаниламида Сульгина, противомалярийного средства Прогуанила и др.



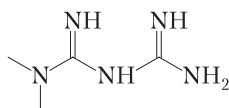
гуанидин



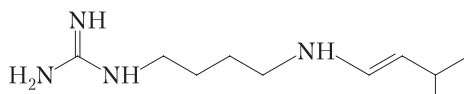
аргинин



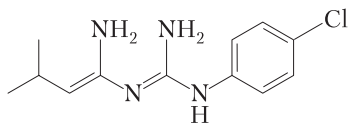
Сульгин



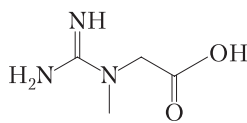
Метформин



Сферофизин



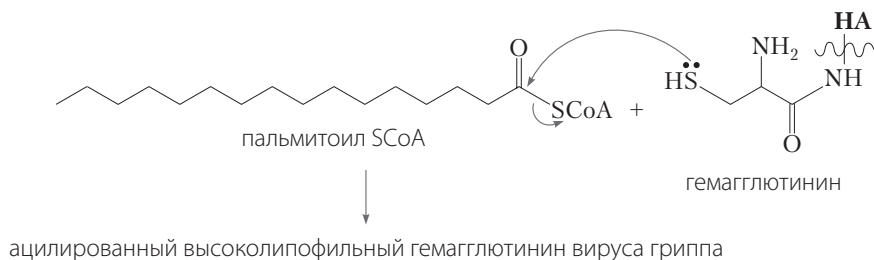
прогуанил



креатин

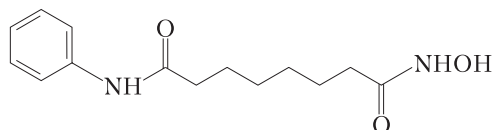
Объясните, почему фрагмент гуанидина обладает высокой основностью. Напишите для всех приведенных соединений реакцию солеобразования с соляной кислотой, а для аргинина и креатина — также реакцию образования внутренней соли (биполярного дианиона).

5. *S*-Пальмитирование — это процесс ацилирования цистеинового фрагмента белка остатком жирной кислоты с образованием тиоэфирной связи. Пальмитирование повышает липофильность белков и способствует их локализации в липидном бислое клеточной мембраны. Гемагглютинин (НА) вируса гриппа является примером мембранного гликопротеина, который подвергается пальмитированию. Данный процесс позволяет вирусу гриппа присоединяться к поверхностным рецепторам клетки хозяина и далее проникать внутрь клетки.



Продолжите схему реакции пальмитоил SCoA с цистеиновым остатком гемогглютина вируса гриппа.

6. Лекарственное средство Воринонат было одобрено в 2009 г. для терапии Т-клеточной лимфомы.



Функциональная группа  соответствует классу гидроксамовых кислот.

Приведите механизм образования вориноната при модификации сложноэфирной группы в гидроксамовую.

При выполнении задания примите во внимание, что замещение гидроксильной группы протекает поэтапно: вначале гидроксилзамин присоединяется по карбонильной группе, затем отщепляется вода.

9

ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Большинство биологически важных соединений содержат несколько функциональных групп.

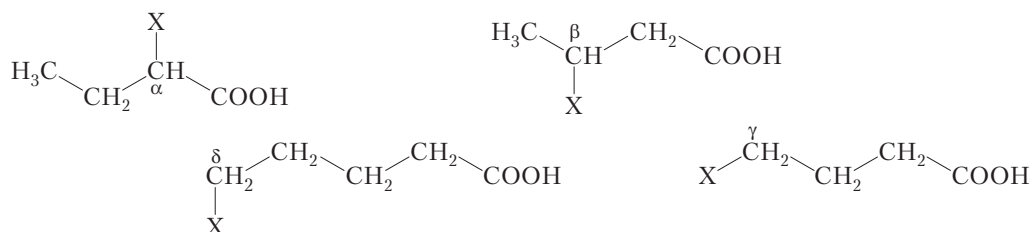
Полифункциональные соединения содержат несколько одинаковых функциональных групп. К таким соединениям относятся полиолы (многоатомные спирты и фенолы), полиамины, дикарбоновые кислоты и другие вещества.

Гетерофункциональные соединения содержат различные функциональные группы, такие как гидроксильная, амино-, альдегидная, кето-, карбоксильная и др.

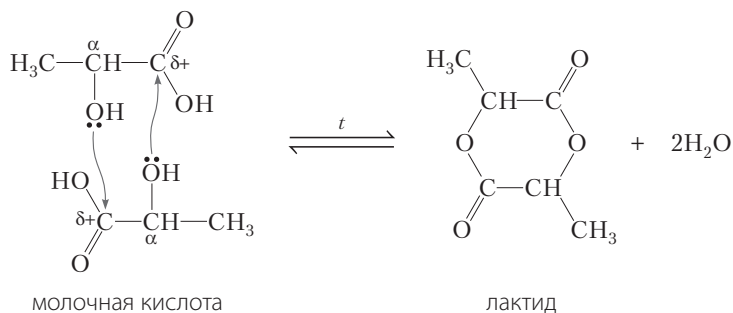
9.1. Реакционная способность поли- и гетерофункциональных соединений

Реакционная способность поли- и гетерофункциональных соединений определяется в первую очередь свойствами каждой из присутствующих функциональных групп. Каждая из групп может вступать в реакции, которые были изучены ранее в главах про монофункциональные соединения. Наличие двух и более функциональных групп приводит к появлению специфических свойств. Характер этих свойств определяется взаимным расположением функциональных групп: когда функциональные группы находятся близко друг к другу, их взаимодействие может привести к появлению новых свойств, а наличие удаленно расположенных групп способствует образованию циклов. При этом механизм реакций часто не отличается от реакций монофункциональных соединений.

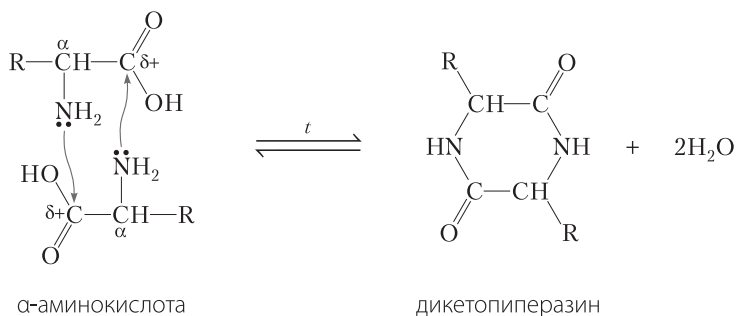
В гидрокси- и аминокислотах гидрокси- и аминогруппы (обозначим символом X) могут располагаться в α -, β -, γ -, δ -, ϵ -положениях по отношению к карбоксильной группе.



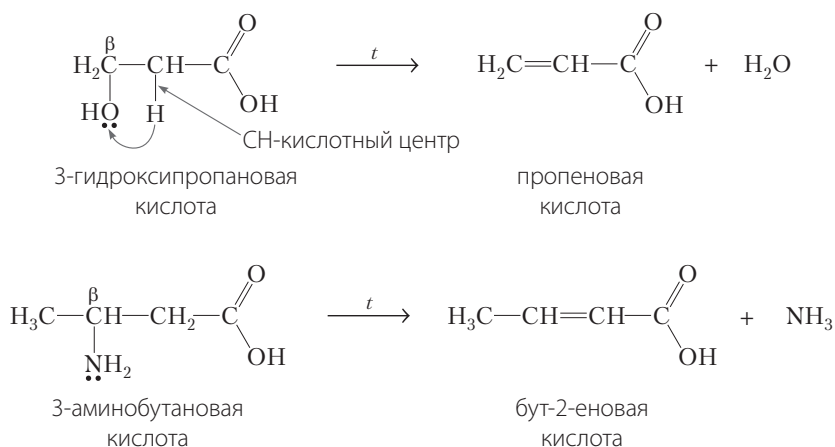
α -Гидроксикислоты вступают в межмолекулярную реакцию эстерификации. Так, например, молочная кислота при нагревании образует циклический диэфир (лактид). Реакция протекает по механизму нуклеофильного замещения, который характерен для карбоновых кислот и их производных: каждая из двух молекул гидроксикислоты содержит нуклеофильный фрагмент (гидроксильная группа) и карбоксильную группу.



Аналогичный процесс циклизации характерен для α -аминокислот. Продуктом реакции является циклический диамид (дикетопиперазин). Данная реакция также протекает по механизму нуклеофильного замещения.

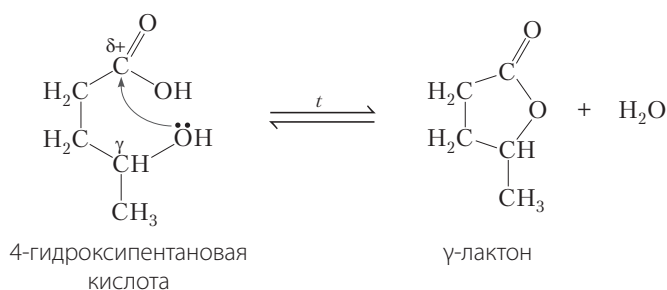


Для β -гидрокси- и β -аминокислот характерны реакции элиминирования с образованием α,β -ненасыщенных карбоновых кислот; при этом наличие карбоксильной группы облегчает процесс отщепления воды или аммиака.

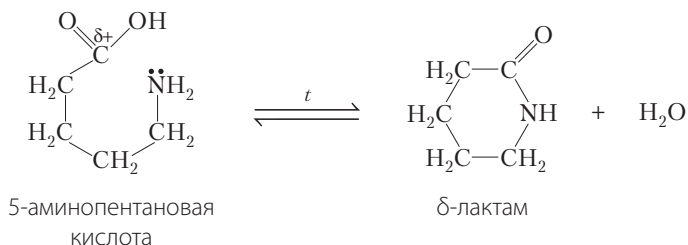


Для γ -, δ - и ϵ -гидрокси- и аминокислот характерны реакции внутримолекулярной циклизации. Данные соединения легко образуют клешневидную конформацию, в которой сближаются функциональные группы одной молекулы. Далее протекает реакция нуклеофильного замещения гидроксила в карбоксильной группе с образованием термодинамически стабильных пяти-, шести- или семичленных циклических производных.

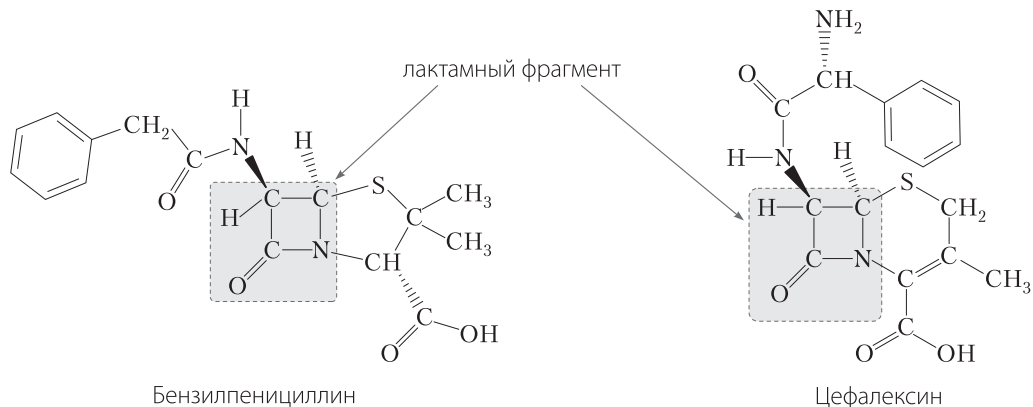
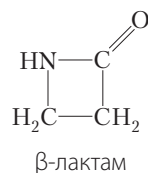
В частности, **лактоны** — это циклические сложные эфиры, которые образуются при внутримолекулярной эстерификации γ - и δ -гидроксикислот.



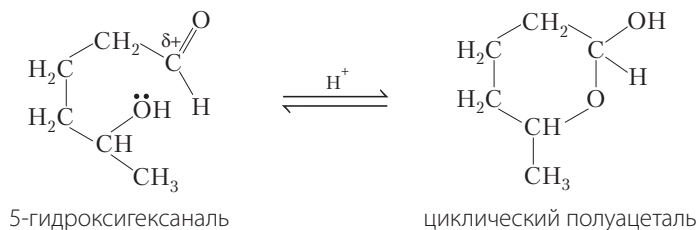
Аналогично, циклизация γ -, δ - и ϵ -аминокислот приводит к образованию **лактамов**.



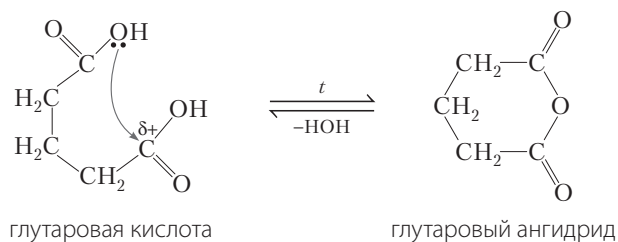
Как отмечалось ранее, для β -аминокислот в обычных условиях не характерны реакции внутримолекулярной циклизации с образованием лактамов. Однако при использовании специальных реагентов в лаборатории или в биохимических процессах, протекающих в колониях грибов рода *Penicillium* и *Acremonium*, образуются четырехчленные циклы β -лактамы. Данный фрагмент присутствует в структуре β -лактамных антибиотиков.



Гидроксильные альдегиды образуют циклические полуацетали по механизму реакции нуклеофильного присоединения.

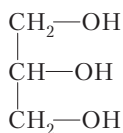


Дикарбоновые кислоты, такие как янтарная и глутаровая, в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения образуют циклические ангидриды.

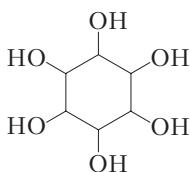


9.2. Представители биологически важных классов поли- и гетерофункциональных соединений

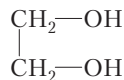
Полиолы содержат две или более гидроксильные группы. Глицерин и инозитол являются структурными фрагментами липидов (см. гл. 17).



глицерин

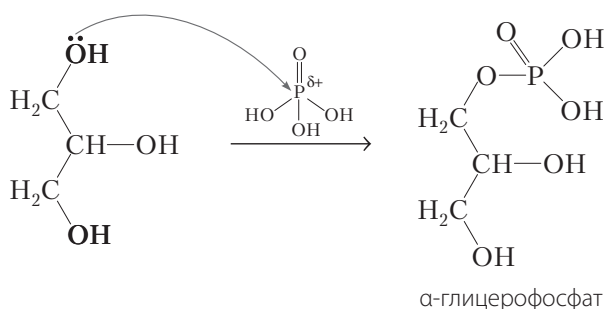


инозитол

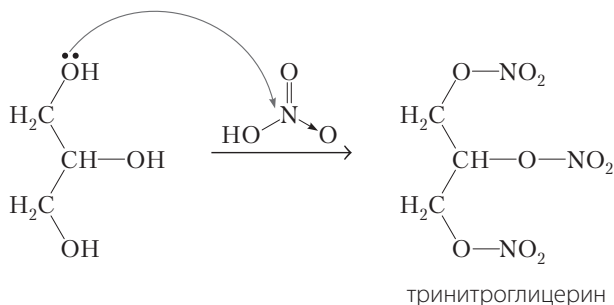


этиленгликоль

Глицерин и инозитол взаимодействуют с ацилирующими реагентами и гидроксилсодержащими минеральными кислотами с образованием сложных эфиров. α -Глицерофосфат образуется в процессе биосинтеза липидов.



При нитровании глицерина получают тринитроглицерин (нитроглицерин), который с 1878 г. используется в качестве лекарственного средства.

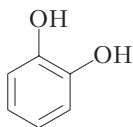


В медицине нитроглицерин используется для купирования приступов стенокардии. Он является одним из наиболее распространенных лекарственных

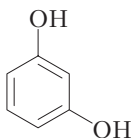
Щавелевая кислота и ее соли содержатся в относительно больших количествах во многих растениях. Как отмечалось выше, избыточное образование щавелевой кислоты в организме человека может приводить к метаболическим нарушениям и отложению нерастворимых солей оксалата кальция в почках и других органах.

Производные малоновой, янтарной, глутаровой и фумаровой кислот образуются и трансформируются в метаболических процессах.

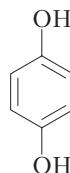
Двухатомные фенолы содержат две карбоксильные группы в бензольном кольце. К этой группе относятся катехол (пирокатехин), резорцин и гидрохинон.



катехол (пирокатехин)

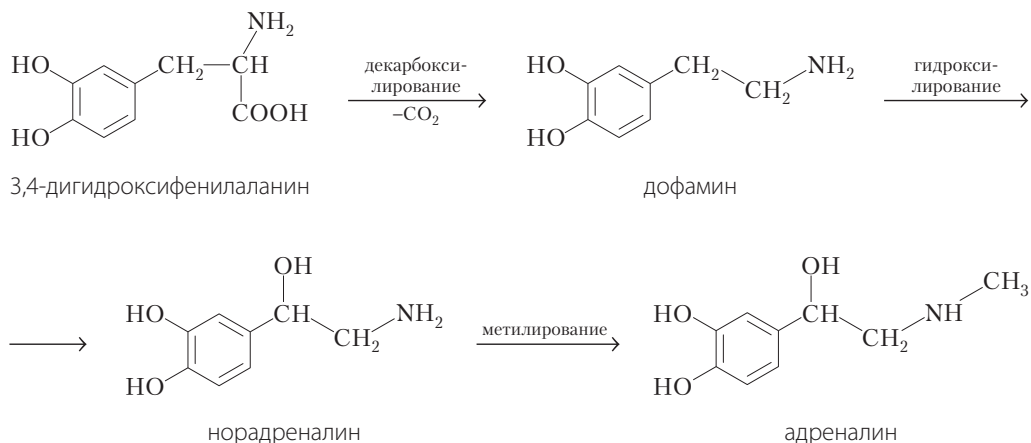


резорцин (резорцинол)



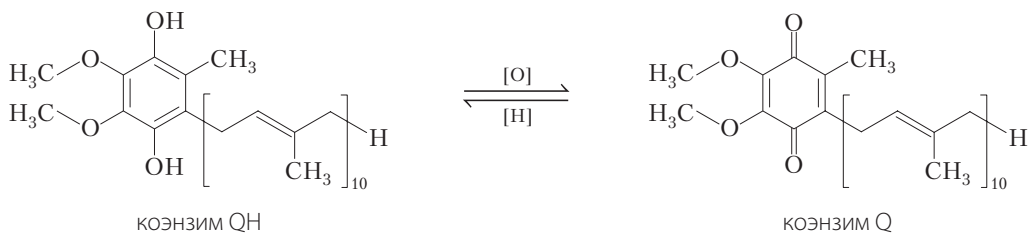
гидрохинон (хинол)

Катехол входит в состав 3,4-дигидроксифенилаланина (ДОФА, сокращение от **Ди**Окси**Ф**енил**А**ланин), который образуется при гидроксировании аминокислоты тирозин. Последующие биохимические превращения, которые включают последовательно декарбоксилирование, окисление и метилирование, приводят к образованию **катехоламинов**. Катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин) выполняют функции нейромедиаторов, гормонов; их также используют в качестве лекарственных средств.



Резорцин обладает антисептическим эффектом и используется в качестве компонента средств гигиены.

Гидрохинон входит в состав коэнзима Q, который участвует в цепи переноса электронов в митохондриях.

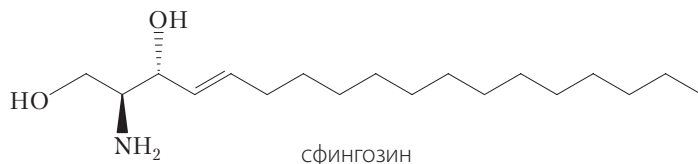


Аминоспирты — это гетерофункциональные соединения, молекулы которых содержат гидрокси- и аминогруппы.

Этаноламин и холин входят в состав фосфолипидов. При алкилировании аминоэтанола (этаноламин, коламин) образуется холин. При ацилировании холина образуется ацетилхолин.

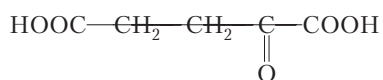
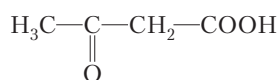


Аминоспирт сфингозин (2-аминооктадец-4-ен-1,3-диол) входит в состав липидов (см. гл. 17).



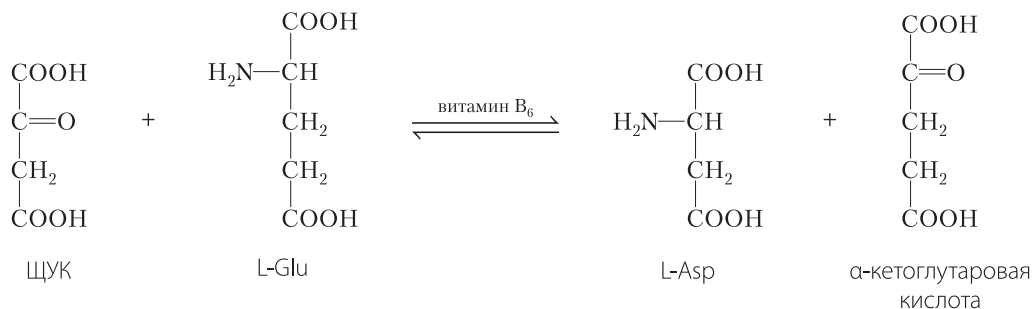
Гидроксикислоты — это гетерофункциональные соединения, молекулы которых содержат гидроксильную и карбоксильную группы. Наибольшее значение в биохимических процессах имеют молочная, яблочная и лимонная кислоты. Тривиальные названия этих кислот широко используются в медицине и биологии. Карбоксильная группа ионизирована при физиологических значениях pH, поэтому в биохимии часто вместо названия кислоты используют название ее аниона.



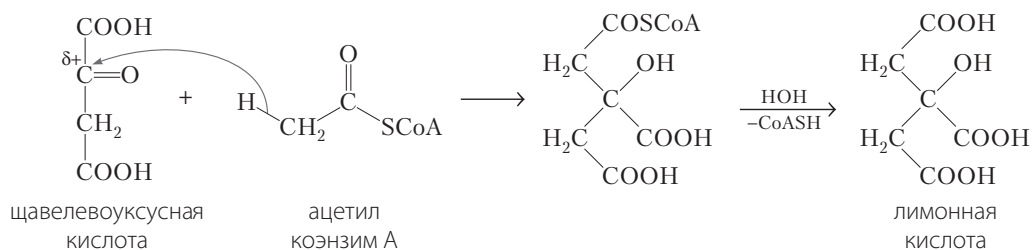
 α -кетоглутаровая кислота

ацетоуксусная кислота

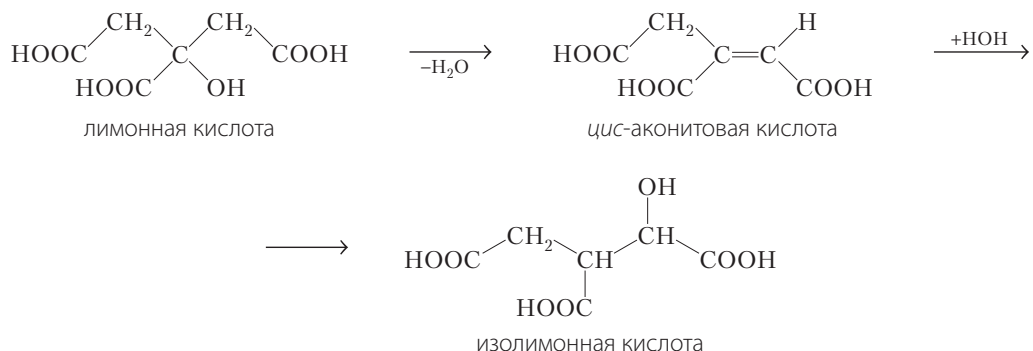
Реакция трансаминирования протекает в клетке с участием оксокислот. В этой реакции между оксокислотой и аминокислотой происходит обмен функциональных групп у α -атома углерода.



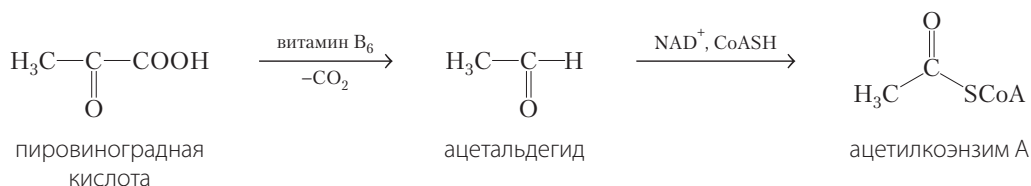
Щавелевоуксусная кислота вступает в реакцию альдольного присоединения с ацетилкоэнзимом А; при этом образуется лимонная кислота.



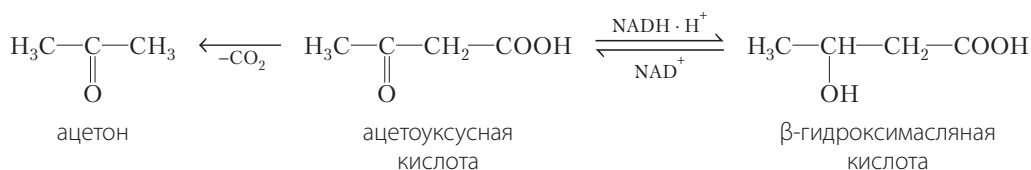
Лимонная кислота в цикле Кребса отщепляет воду с образованием *цис*-аконитовой кислоты. На следующей стадии происходит присоединение воды с образованием изомера лимонной кислоты.



Реакция декарбоксилирования протекает с отщеплением диоксида углерода и играет существенную роль в метаболических процессах. Оксо- и аминокислоты ферментативно декарбоксилируются в организме. Так, окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты с участием NAD^+ в качестве окислителя приводит к образованию ацетилкофермента А.



Кетоновые тела в биохимии представляют собой совокупность трех водорастворимых веществ: ацетоуксусной кислоты и ее метаболитов, ацетона и β -гидроксимасляной кислоты. Кетоновые тела образуются в небольших количествах у здорового человека. Их уровень может существенно повышаться при декомпенсации сахарного диабета и при длительном голодании.



Кетоновые тела используются в качестве источника энергии в биохимических процессах, которые протекают в сердце и мозге, в частности во время голодания.

Аминокислоты — это гетерофункциональные соединения, молекулы которых содержат амино- и карбоксильную группы. Данный класс соединений подробно рассматривается в главе 14.

9.3. Таутомерия

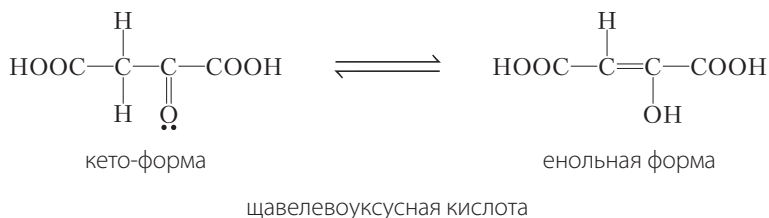
Таутомерия — это вид динамической изомерии, которая характеризуется взаимопревращением изомеров в растворе. Соотношение таутомеров в растворе зависит от ряда факторов: строения вещества, растворителя, наличия дополнительных веществ и др. В любом случае, преобладающая форма должна быть более стабильной для данных условий. Прототропная таутомерия сопровождается миграцией протона. Существует несколько видов прототропной таутомерии. *Кето-енольная таутомерия* характерна для соединений, которые содержат СН-кислотный центр в α -положении к оксогруппе, в частности для β -оксокарбоновых кислот и их производных.

$$\begin{array}{c}
 \text{H} \quad \text{H} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{C} - \text{C} - \text{COOH} \\
 \diagup \quad \parallel \\
 \text{H} \quad \text{O} \\
 \text{кето-форма}
 \end{array}
 \rightleftharpoons
 \begin{array}{c}
 \text{H}_2\text{C} = \text{C} - \text{COOH} \\
 \quad \quad | \\
 \quad \quad \text{OH} \\
 \text{енольная форма}
 \end{array}$$

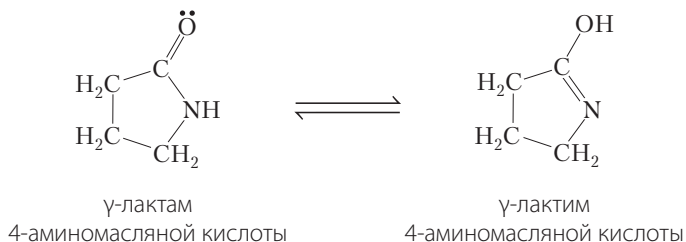
пировиноградная кислота

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_2 = \text{C} - \text{COOH} \\
 \quad \quad | \\
 \quad \quad \text{O} \\
 \quad \quad \parallel \\
 \quad \quad \text{P} \\
 \quad \quad / \quad \backslash \\
 \text{HO} \quad \text{OH} \\
 \text{фосфоенолпировиноградная} \\
 \text{кислота}
 \end{array}$$

Щавелевоуксусная кислота является одной из наиболее важных оксокарбоновых кислот и принимает участие во многих биохимических процессах. При определенных условиях данная кислота принимает участие в реакциях в енольной форме.

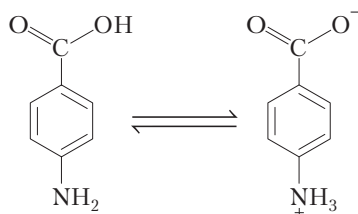


Лактам-лактимная таутомерия характерна для лактамов (циклических амидов). При миграции протона к карбонильной группе из лактама (оксоформа) образуется лактим.



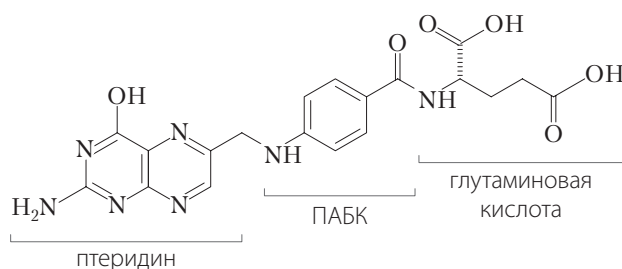
9.4. Гетерофункциональные соединения с бензольным кольцом

n-Аминобензойная кислота (ПАБК) относится к ароматическим аминокислотам; обладает амфотерными свойствами.

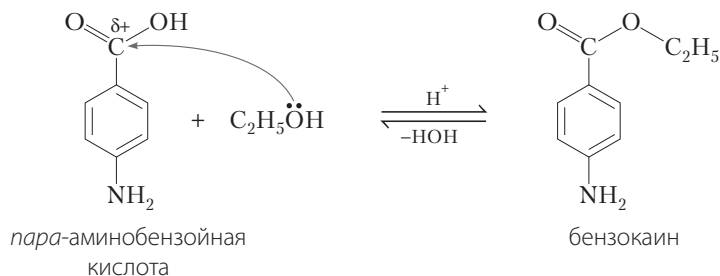


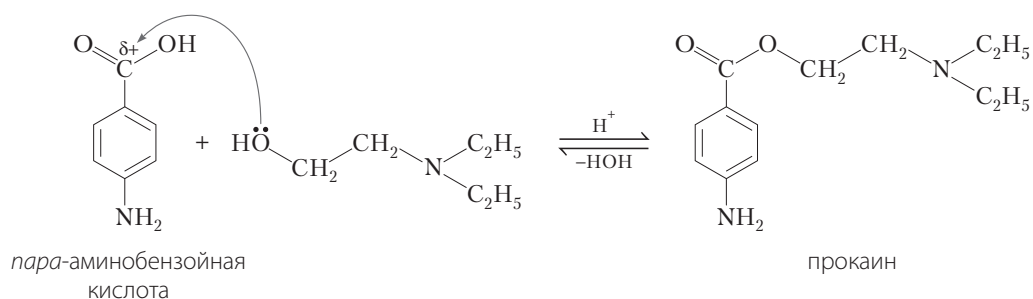
p-аминобензойная кислота

ПАБК широко распространена в природе. Она является фрагментом фолиевой кислоты (витамин В₉), которая участвует в биосинтезе пуриновых и пиримидиновых оснований.



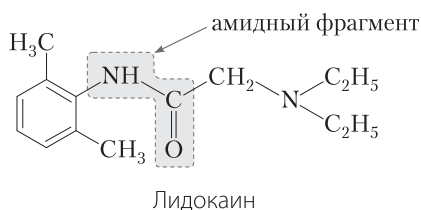
para-Аминобензойная кислота (ПАБК) используется в синтезе местных анестетиков. Бензокаин (Анестезин) стал первым синтетическим анестетиком; он был синтезирован в Германии в 1890 г. и с 1902 г. применяется в медицинской практике. В настоящее время одним из наиболее распространенных анестетиков данной группы является прокаина гидрохлорид (Новокаин).



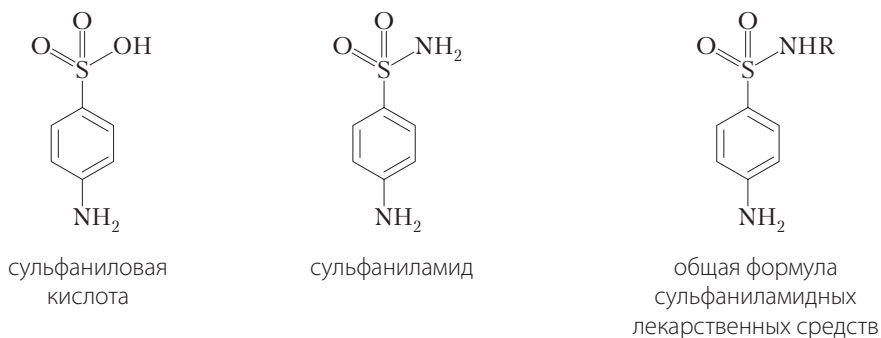


Прокаин содержит сложноэфирную связь, которая легко подвергается гидролизу при помощи ферментов — эстераз, присутствующих в тканях.

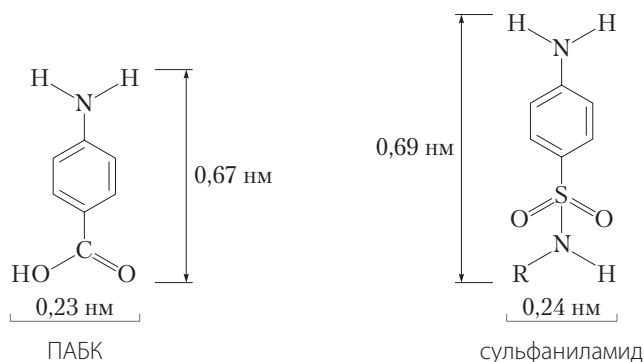
Лидокаин, ультракаин содержат амидный фрагмент, который подвергается гидролизу только ферментами печени. Следовательно, длительность действия лекарственных средств данной группы определяется длительностью нахождения лекарственного средства в месте введения, а последнее — интенсивностью кровоснабжения.



Сульфаниламиды являются производными сульфаниловой кислоты. Они проявляют антибактериальную активность.

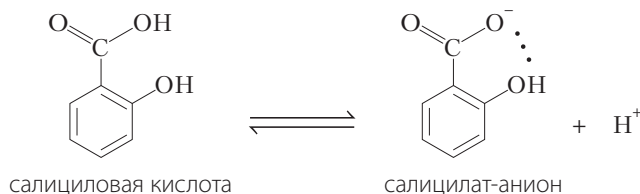


У бактерий сульфаниламиды (или сульфонамиды) ингибируют синтез фолиевой кислоты, поскольку молекулы сульфаниламидов являются анти-метаболитами *p*-аминобензойной кислоты, которая необходима для синтеза фолата.

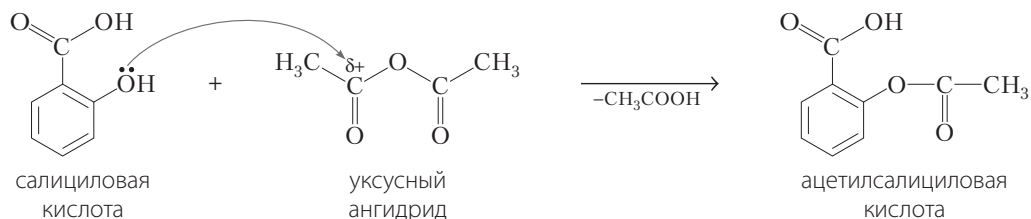


Фолат необходим клетке бактерий для синтеза нуклеиновых кислот, и при его отсутствии клетки не способны делиться. Фолат не синтезируется в клетках млекопитающих. Это объясняет избирательную токсичность сульфаниламидных препаратов для бактериальных клеток.

Салициловая (2-гидроксibenзойная) кислота является представителем фенольных кислот. Она проявляет достаточно сильные кислотные свойства ($\text{p}K_a = 2,97$ против $\text{p}K_a = 4,54$ для 4-гидроксibenзойной кислоты). Повышение кислотности объясняется стабилизацией аниона (сопряженного основания) за счет образования внутримолекулярной водородной связи.

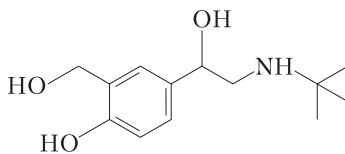


Салициловая кислота образует сложные эфиры в реакциях со спиртами (по карбоксильной группе) и производными карбоновых кислот (по гидроксильной группе). Взаимодействие кислоты с метанолом приводит к образованию метилсалицилата. Реакция салициловой кислоты с уксусным ангидридом используется для синтеза ацетилсалициловой кислоты (Аспирина). Аспирин используется в медицине в качестве анальгетика, жаропонижающего и противовоспалительного лекарственного средства. Он также предупреждает образование тромбов.



Вопросы для обсуждения

1. Приведите таутомерные формы ацетоуксусного эфира. Назовите данный вид таутомерии.
2. Напишите схему внутримолекулярной циклизации метилового эфира γ -аминобутирата. Укажите механизм и назовите продукт реакции. Какой вид таутомерии возможен для продукта реакции? Приведите схему таутомерных превращений и назовите таутомерные формы.
3. Аминоспирты — важная группа органических соединений, многие из которых являются биогенными аминами и синтетическими лекарственными средствами. Сальбутамол используется как бронхорасширяющее лекарственное средство из группы селективных агонистов β_2 -адреноблокаторов.



Сальбутамол

Известно, что более высокая биологическая активность характерна для *R*-изомера (лекарственное средство Левосальбутамол).

Изобразите формулу Левосальбутамола. Запишите реакции Сальбутамола:

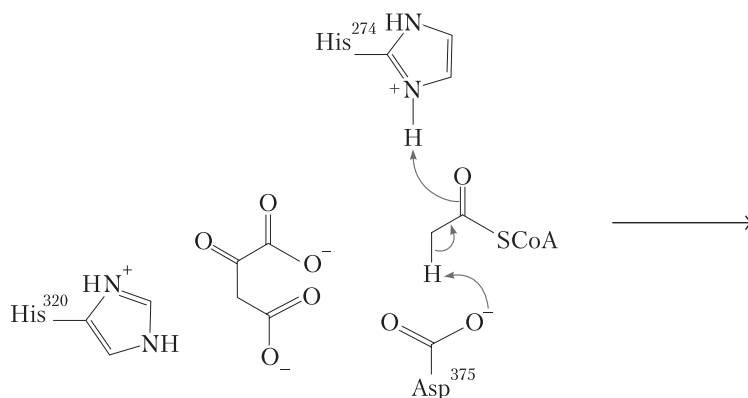
- а) с разбавленным раствором серной кислоты с образованием препаративной формы для аэрозолей;
- б) с фосгеном с образованием продукта, содержащего циклические карбонат (взаимодействие с двумя гидроксильными группами) и карбамат (взаимодействие с амино- и гидроксильной группами).

4. Яблочная кислота в организме является промежуточным продуктом цикла трикарбоновых кислот. В цикле Кребса *L*-яблочная кислота образуется при гидратации фумаровой кислоты и далее при участии кофермента NAD^+ окисляется в щавелевоуксусную кислоту.

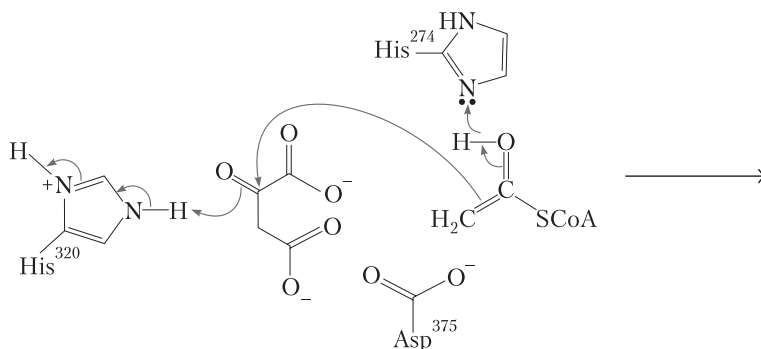
Приведите схемы соответствующих превращений, укажите механизм данных реакций.

5. Укажите реакционные центры в молекуле *para*-аминобензойной кислоты (ПАБК). Приведите уравнения реакций получения сложного эфира и амида по каждому из них.

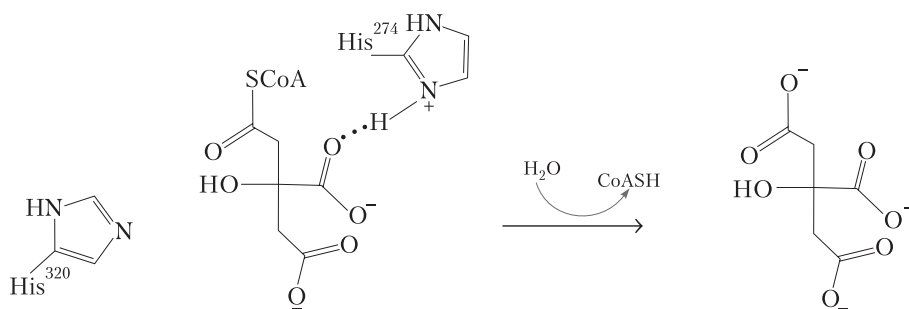
6. Цитрат-синтаза содержит в активном центре три ключевые аминокислоты, которые катализируют в реакции альдольного присоединения превращение ацетил-CoA и оксалоацетата в цитрат и HSCoA .



Asp³⁷⁵ и His²⁷⁴ катализируют образование енольной формы ацетил-SCoA.



На следующей стадии His²⁷⁴ катализирует нуклеофильное присоединение енола по электрофильному центру карбонильной группы оксалоацетата, при этом His³²⁰ является донором протона при образовании гидроксила. В результате образуется цитроил-CoA. Гидролиз последнего приводит к образованию цитрата и HSCoA.

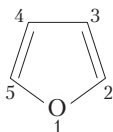


Обозначьте на каждой из схем реакционные центры, которые участвуют в реакции на каждой из стадий. Определите типы реакций и катализа.

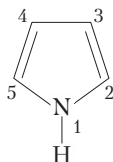
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ. АЛКАЛОИДЫ

Гетероциклические соединения содержат в цикле, наряду с атомами углерода, один или несколько гетероатомов (кислорода, азота, серы и др.). Гетероциклические соединения могут классифицироваться по размеру цикла, природе и числу гетероатомов, степени ненасыщенности. По размеру кольца они делятся на пяти- и шестичленные. Такие гетероциклы являются наиболее распространенными гетероциклическими фрагментами природных биологически активных молекул.

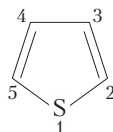
Пятичленные гетероциклы



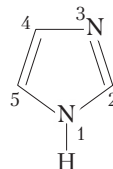
фуран



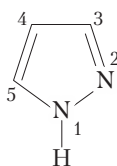
пиррол



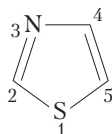
тиофен



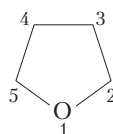
имидазол



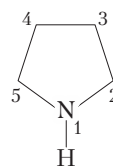
пиразол



тиазол

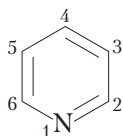


тетрагидрофуран

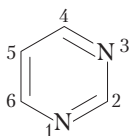


пирролидин

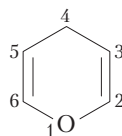
Шестичленные гетероциклы



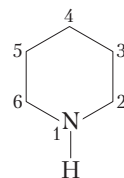
пиридин



пиримидин



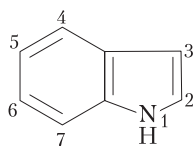
4Н пиран



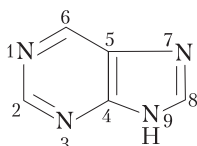
пиперидин

Все гетероциклы можно разделить по особенностям электронного строения на насыщенные, ненасыщенные и ароматические.

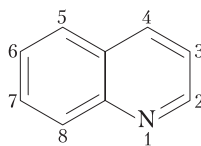
Многие биологически важные молекулы содержат полициклические и, в частности, конденсированные гетероциклические системы.



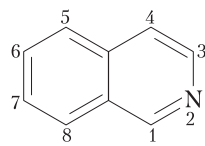
индол



пурин



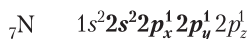
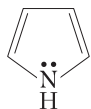
хинолин



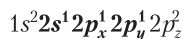
изохинолин

10.1. Представители гетероциклических соединений

Пиррол — это азотсодержащий пятичленный ароматический гетероцикл. Пиррольный атом азота имеет следующую электронную конфигурацию:



электронная конфигурация N
в основном состоянии

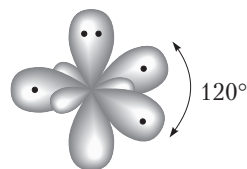


электронная конфигурация N
в возбужденном состоянии

Все атомы углерода и атом азота в пирроле находятся в состоянии sp^2 -гибридизации.

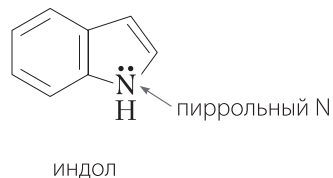
Ароматическая система в пирроле состоит из пяти p -орбиталей: четырех p -орбиталей атомов углерода и одной p -орбитали гетероатома, на котором находится неподеленная пара электронов. Шесть p -электронов образуют замкнутую систему сопряжения. При этом гибридные орбитали азота образуют три σ -связи: две с углеродом и одну с атомом водорода. Пара электронов, которая находится на негибридной p -орбитали атома азота, и 4 электрона на негибридных орбиталях атомов углерода участвуют в образовании делокализованной ароматической связи за счет p, π, π -сопряжения. Общее число делокализованных электронов — шесть ($4n + 2 = 6$, $n = 1$), следовательно, пиррол является ароматическим соединением.

Пиррол является π -избыточной системой, поскольку все шесть p -электронов принадлежат пятичленному кольцу. Поэтому пиррол вступает в реакции электрофильного замещения легче, чем бензол. Пиррол не проявляет основных свойств, но является слабой N—H-кислотой.

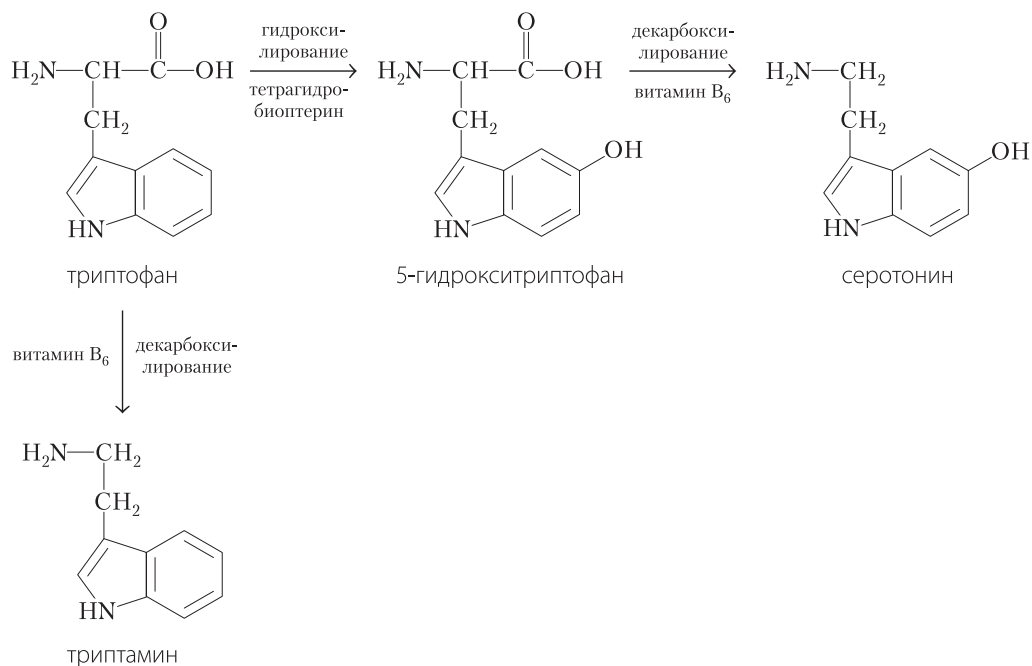


пиррольный азот

Гетероциклический атом азота, который не проявляет основных свойств, но соответствует N—H-кислотному центру, называется *пиррольным*. Так, конденсированный бицикл **индол** также содержит пиррольный атом азота.



Индольный фрагмент входит в состав протеиновой аминокислоты триптофан и биогенных аминов серотонин и триптамин (см. гл. 14).



Индольный фрагмент также является частью многих лекарственных средств.

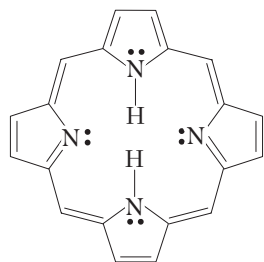
Пиридин — это азотсодержащий шестичленный ароматический гетероцикл. Электронная конфигурация пиридинового атома азота отличается от конфигурации пиррольного атома азота и подробно рассмотрена в главе 2.

Пиридин является ароматическим соединением, так как отвечает всем критериям ароматичности. Все атомы в гетероцикле находятся в состоянии sp^2 -гибридизации; молекула имеет замкнутую систему сопряжения (π, π, π -сопряжения); в сопряжении участвует шесть π -электронов ($4n + 2 = 6$, $n = 1$). Из-за акцепторных свойств азота пиридин является π -дефицитной

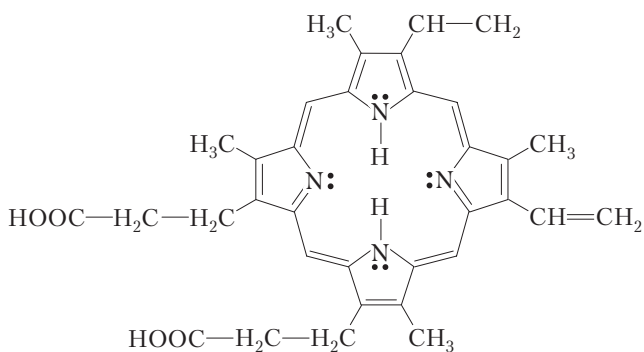


системой; реакции электрофильного замещения у пиридина проходят медленней, чем у бензола. У атома азота на одной из гибридных орбиталей остается неподеленная пара электронов, которая не участвует в образовании ароматической системы, поэтому пиридин проявляет основные свойства и образует соли с минеральными и органическими кислотами. Гетероциклический атом азота, который проявляет основные свойства, называется *пиридиновым*.

В природе распространены соединения, в которых структурно присутствуют несколько пиррольных фрагментов. Примером такого соединения является **порфин**. При этом пиррольные фрагменты образуют общую систему сопряжения. Порфин проявляет ароматические свойства. Замкнутая система сопряжения включает 18 p -электронов ($4n + 2 = 18$, $n = 4$), общее количество электронов, участвующих в сопряжении, равно 26.



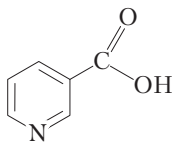
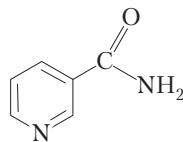
порфин



протопорфин

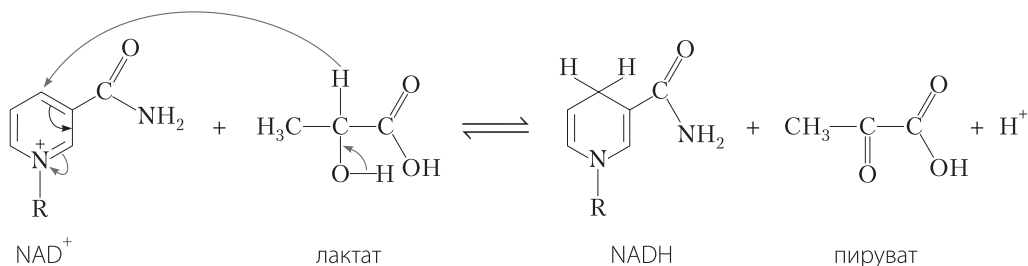
Порфирины — это частично или полностью замещенные по пиррольному кольцу порфины. Комплекс порфирина с катионом железа (Fe^{2+}) является основой гема, простетической группы гемоглобина. При окислении гема в организме человека образуется билирубин, который окрашен в оранжевый цвет.

Пиридин лежит в основе структуры витамина РР. Обычно витамином РР называют никотиновую кислоту, или ее амид, или смесь этих двух веществ.

никотиновая
кислота

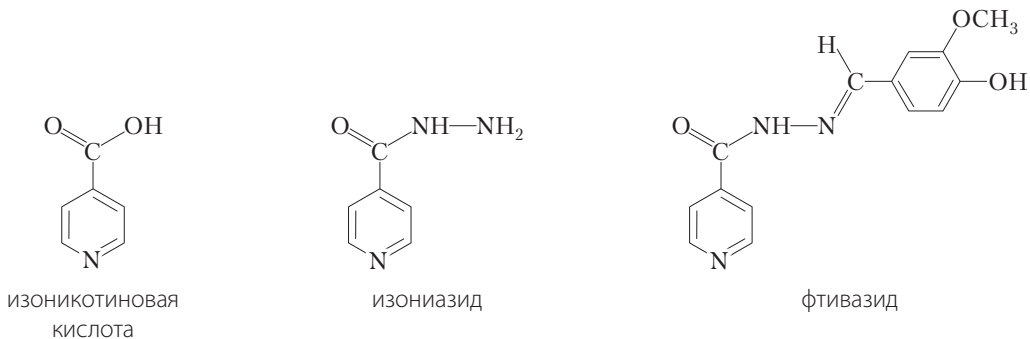
никотинамид

Никотинамид является структурным фрагментом кофермента NAD^+ ; он является акцептором гидрид-аниона в реакциях биохимического окисления.

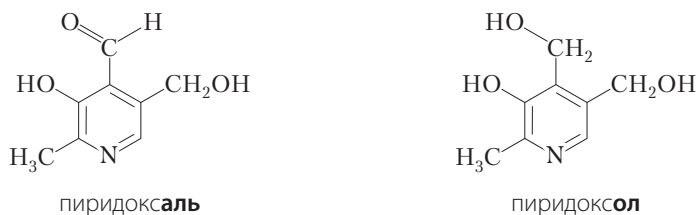


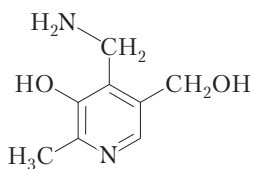
Так, при окислении молочной кислоты кофермент NAD^+ присоединяет гидрид-ион в γ -положении никотинамида и переходит в восстановленную форму NADH. Цикл пиридина теряет ароматичность, а молочная кислота превращается в пировиноградную кислоту. Реакция обратима.

Изоникотиновая кислота является структурным изомером никотиновой кислоты. На основе ее производных в середине XX в. были созданы эффективные противотуберкулезные лекарственные средства. Изониазид и фтивазид являются противотуберкулезными лекарственными средствами.

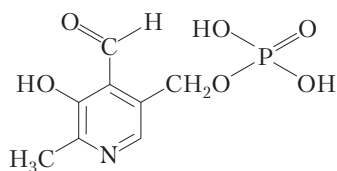


Пиридин является структурным фрагментом витамина B_6 . Как и в случае витамина PP, выделяют несколько форм витамина B_6 . Пиридоксальфосфат является метаболически активной формой.





пиридоксамин



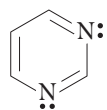
пиридоксаль фосфат

Витамин В₆ в качестве кофермента участвует в реакциях декарбоксилирования аминокислот и в реакциях трансаминирования.

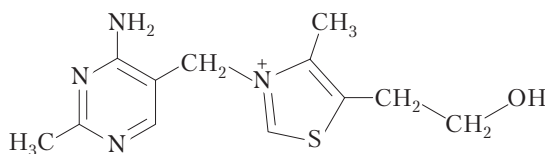
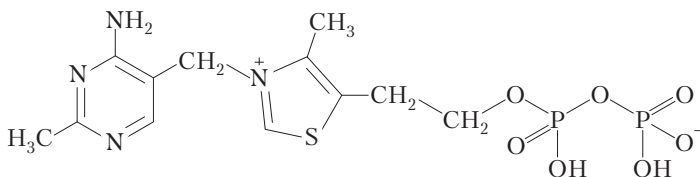
Пиримидин содержит два основных атома азота. Атомы азота проявляют акцепторные свойства по отношению друг к другу, поэтому основные свойства пиримидина выражены слабее, чем у пиридина.

Урацил, цитозин и тимин относятся к пиримидиновым нуклеиновым основаниям; они входят в состав нуклеотидов и полинуклеотидов, в частности ДНК и РНК. Строение и свойства данных веществ будут рассмотрены в главе 16.

Пиримидин входит в состав **тиамина** (витамин В₁). Тиамин участвует в реакциях декарбоксилирования α-оксокислот. Метаболически активная форма витамина В₁ образуется в результате фосфорилирования спиртовой группы тиамина.



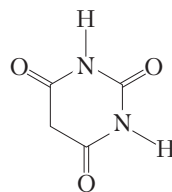
пиримидин

тиамин (витамин В₁)

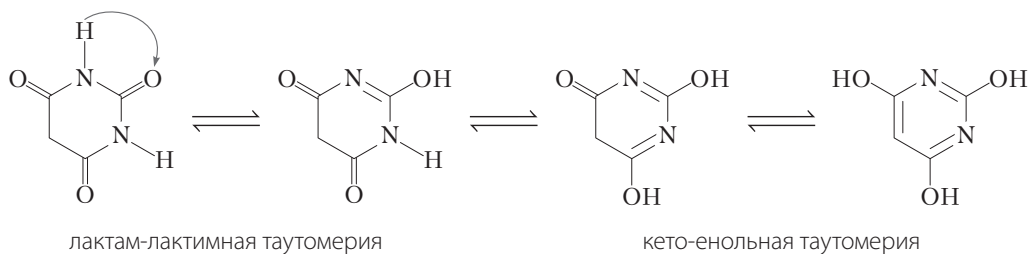
тиамин дифосфат

Барбитуровая кислота также является производным пиримидина.

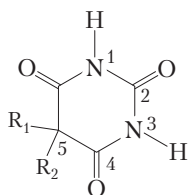
Незамещенная барбитуровая кислота образует несколько таутомерных форм: при перемещении водорода из лактама образуется лактим, а из кетона — енол.



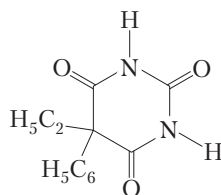
барбитуровая кислота



Барбитураты — большая группа лекарственных средств, которые являются 5,5-дизамещенными производными барбитуровой кислоты и оказывают тормозное (угнетающее) действие на ЦНС. При этом сама барбитуровая кислота фармакологически неактивна.

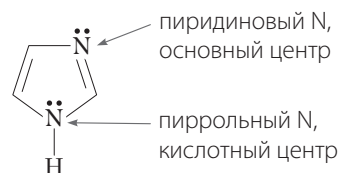


общая формула барбитуратов

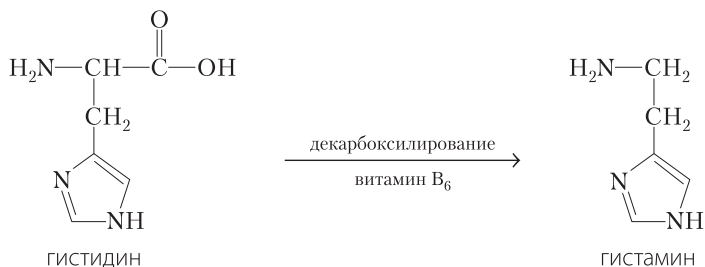


фенобарбитал

Имидазол является пятичленным ароматическим гетероциклом и содержит два атома азота. Одним из них является атом азота пиридинового типа, следовательно, имидазол проявляет основные свойства. Другой атом азота пиррольного типа, поэтому имидазол проявляет свойства слабой N—H-кислоты.

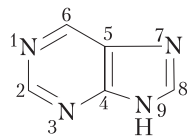


Таким образом, имидазол проявляет амфотерные свойства и является переносчиком протона в каталитических процессах. Фрагмент имидазола присутствует в структуре многих биологически активных соединений и биополимеров. Так, например, гистамин образуется из гистидина в результате реакций декарбоксилирования. Гистамин является нейромедиатором, участвующим в воспалительных, аллергических и многих других физиологических реакциях.



Пурин является конденсированным гетероциклом: его структура включает фрагменты пиримидина и имидазола. Пурин входит в состав пуриновых нуклеиновых оснований (аденин, гуанин).

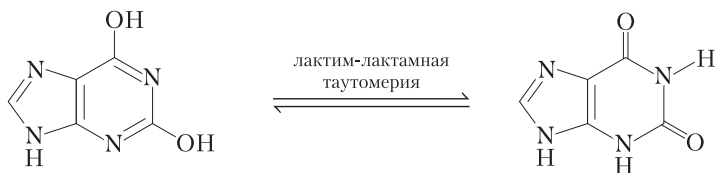
Роль аденина и гуанина в химии нуклеотидов будет обсуждаться в главе 16. Гипоксантин, ксантин и мочевая кислота являются конечными продуктами метаболизма пуриновых оснований. При рассмотрении свойств данных соединений следует учитывать возможность взаимных превращений лактам-лактимных таутомеров.



пурин



6-гидроксипурин (гипоксантин)

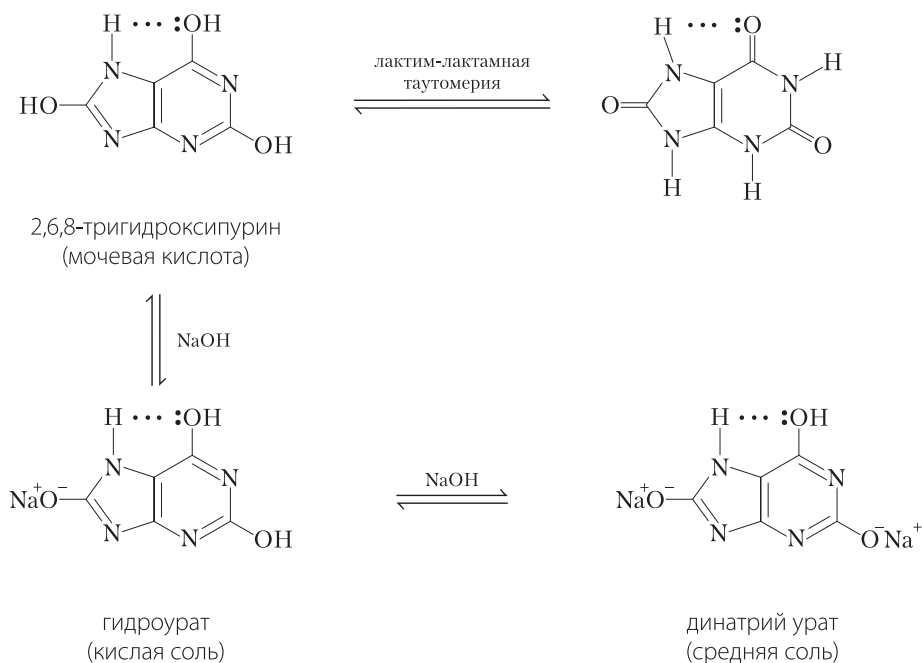


2,6-дигидроксипурин (ксантин)

У человека мочевая кислота является конечным продуктом пуринового катаболизма. При этом около половины антиоксидантной способности плазмы крови связана с наличием мочевой кислоты.

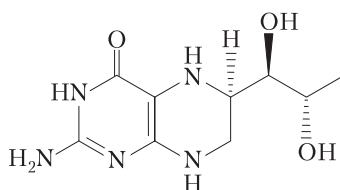
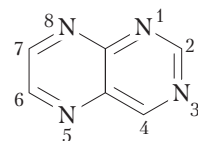
Мочевая кислота является двухосновной кислотой и образует кислые и средние соли — ураты. При физиологических значениях pH преимущественно образуется кислая соль.

При некоторых нарушениях обмена веществ происходит накопление мочевой кислоты, ее кислых солей и образование камней в почках, подагрических гранулём.



Птеридин является конденсированным гетероциклом: его структура включает фрагменты пиримидина и пиазина.

Птеридин входит в состав тетрагидробиоптерина, фолиевой кислоты, рибофлавина, кофермента FAD и многих лекарственных средств.

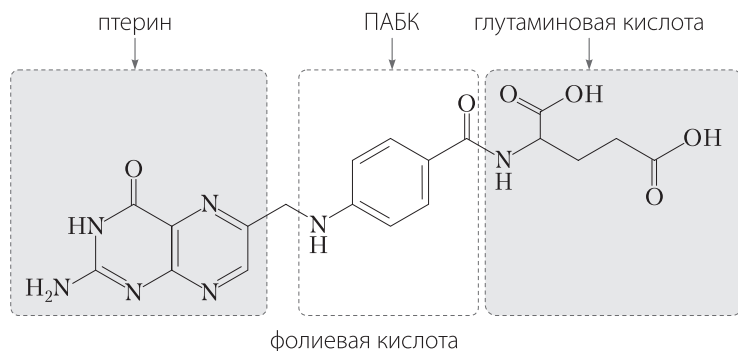


тетрагидробиоптерин

Тетрагидробиоптерин является коферментом во многих биохимических процессах, в частности в процессах гидроксирования на этапе промежуточного обмена ароматических аминокислот (например, гидроксирование фенилаланина до тирозина). Он также играет ключевую роль в процессе ферментативного образования монооксида азота NO из аргинина.

Фрагмент птерина (Птеридин, содержащий во втором положении аминогруппу, а в четвертом — карбонильную), наряду с *пара*-аминобензойной кис-

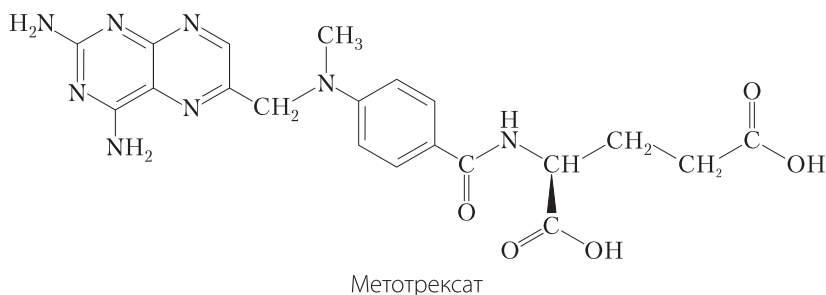
лотой (ПАБК) и глутаминовой кислотой, входит в состав фолиевой кислоты (витамин B₉, или B_C).



Этот витамин необходим для роста и развития клеток. Считается, что недостаток фолиевой кислоты отрицательно сказывается на функционировании кровеносной и иммунной системы.

Как отмечалось в главе 9, молекулы сульфаниламидов являются антиметаболитами *p*-аминобензойной кислоты и ингибируют синтез фолата у бактерий. Фолат необходим клеткам бактерий для синтеза нуклеиновых кислот, и в его отсутствие клетки не способны делиться.

Фолиевая кислота играет ключевую роль в любых зонах быстрого деления клеток, поэтому ее присутствие важно и на стадии эмбрионального развития, и в процессе роста злокачественных опухолей. С учетом ключевой роли фолиевой кислоты в процессе быстрого развития злокачественных клеток, в середине прошлого века были предприняты усилия по разработке противоопухолевых средств, которые препятствуют фолатному метаболизму.

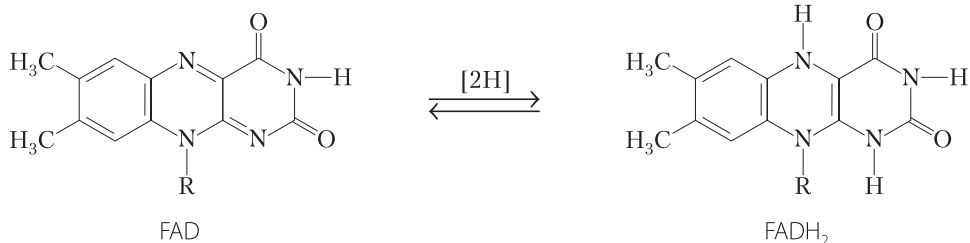


Метотрексат ингибирует биосинтез активной формы фолиевой кислоты — тетрагидрофолата. В настоящее время Метотрексат является одним из наиболее распространенных и универсальных противоопухолевых средств. Он оказывает

также выраженное иммуносупрессивное действие, его используют при лечении тяжелых форм аутоимунных заболеваний (ревматоидного артрита, системной красной волчанки и др.). Метотрексат входит в список важнейших лекарственных средств, рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения (WHO Model List of Essential Medicines), который включает немногим более 200 соединений.

Флавин включает в себя систему птерина, конденсированного с бензольным кольцом.

Флавинадениндинуклеотид (ФАД, FAD) включает структуру флавина и динуклеотида (на схеме обозначен R) и является коферментом, который принимает участие во многих окислительно-восстановительных биохимических процессах.



Молекула FADH₂ принимает участие в окислительном фосфорилировании в митохондриях. Она окисляется в FAD, при этом выделяется энергия, эквивалентная 2 моль АТФ.

10.2. Алкалоиды

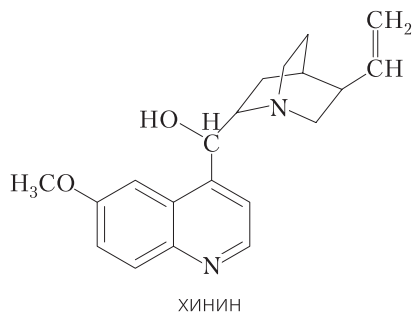
Алкалоиды — природные соединения преимущественно растительного происхождения, которые содержат основные атомы азота. Большинство классических алкалоидов являются гетероциклическими соединениями. К алкалоидам относят также некоторые биогенетически связанные с классическими алкалоидами вещества неосновного характера, а также нециклические соединения.

Название «алкалоиды» было предложено немецким химиком (фармацевтом) К. Мейнснером в 1819 г. Алкалоиды являются вторичными метаболитами и наиболее распространены в высших растениях, однако были выделены также из некоторых бактерий и грибов. Большинство алкалоидов обладают биологической активностью в отношении организма человека и животных. Одни алкалоиды токсичны, другие проявляют фармакологический эффект и используются в качестве лекарственных средств. Примерами алкалоидов с выраженной биологической активностью являются кокаин, кофеин, никотин, морфин, хинин и др. Многие алкалоиды имеют горький вкус.

Существует несколько классификаций алкалоидов, в частности химическая и ботаническая. Химическая классификация алкалоидов основана на названии родоначального гетероцикла. Согласно ей выделяют алкалоиды группы пиридина, пирролидина, тропана, изохинолина, индола, пурина, ксантина и др.

Основность алкалоидов связана с наличием в гетероциклах атома азота пиридинового типа. В качестве органических оснований алкалоиды присутствуют в растениях в виде солей с органическими кислотами, такими как винная, лимонная, щавелевая, яблочная, малеиновая. Выделенные в виде свободных оснований алкалоиды образуют соли при взаимодействии с минеральными кислотами, такими как соляная, серная и др. В большинстве случаев соли алкалоидов лучше растворяются в воде, поэтому лекарственные средства на основе алкалоидов, как правило, являются солями.

Хинин содержит две гетероциклические системы: хинолина и хинуклидина. Впервые он был выделен из коры хинного дерева. Этот алкалоид обладает жаропонижающим эффектом, а также используется при лечении малярии.

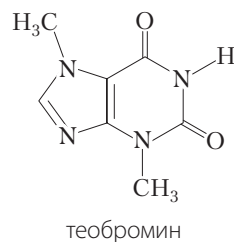
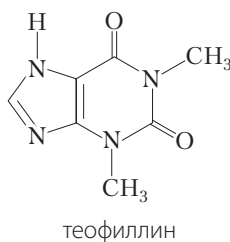


Никотин является наиболее изученным алкалоидом табака. Он содержит фрагменты пиридина и пирролидина.



Физиологическое действие никотина связано с действием на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы. Его наличие в сигаретах является одним из основных факторов, ответственных за формирование зависимости у курильщиков.

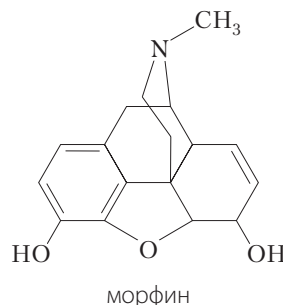
Кофеин — горький белый кристаллический алкалоид группы ксантина. Он проявляет свойства психоактивного вещества, а также обладает мочегонным действием.



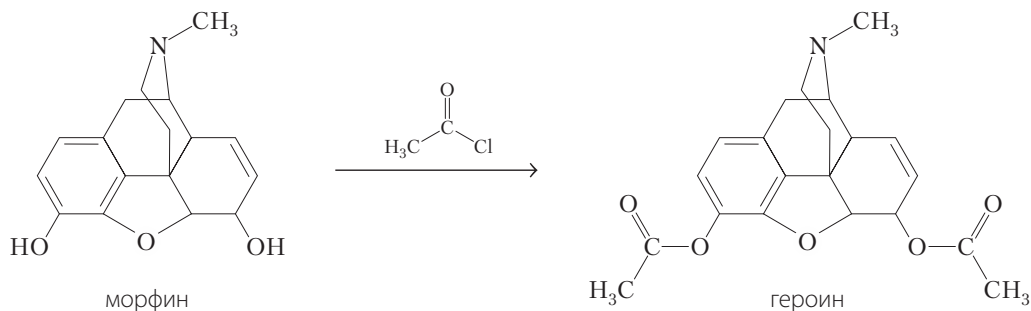
Кофеин содержится в бобах, листьях и плодах более 60 растений. Чай, кофе и, в меньшей степени, какао являются наиболее значимыми источниками кофеина в рационе человека. Эти растения содержат также другие алкалоиды группы ксантина, в частности теofilлин и теобромин. Теofilлин обладает

бронхолитическим действием. Он расслабляет гладкие мышцы бронхов, увеличивает сократительную способность сердечной мышцы, повышает кровяное давление, а также обладает противовоспалительной активностью. Теофиллин применяют при лечении астмы и обструктивной хронической болезни легких; проводятся клинические испытания по лечению аносмии. Физиологическое действие ксантиновых алкалоидов связано с их воздействием на пуринаергические рецепторы.

Морфин является основным алкалоидом мака снотворного (*Papaver somniferum*) и других видов мака. В его молекуле можно выделить фрагменты фенантрена и изохинолина. Морфин взаимодействует преимущественно с опиоидными рецепторами, активация которых связана с анальгезией, седацией, эйфорией и угнетением дыхания. В качестве мощного анальгетика морфин используется в медицине. Морфин также обладает наркотическим действием и относится к списку наркотических и психотропных веществ, оборот которых ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля. При неоднократном его применении может формироваться психическая и физическая зависимость.



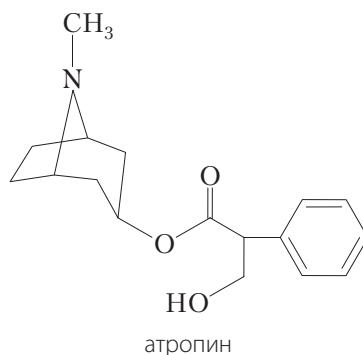
Морфин имеет относительно низкую биодоступность (около 26 % при энтеральном приеме). Это объясняется высокой гидрофильностью молекулы. В конце XIX в. фирма Байер получила сложный эфир морфина (героин), который обладал большей липофильностью, поэтому быстрее проникал через гематоэнцефалический барьер.



Однако использование данного вещества в качестве лекарственного средства было прекращено достаточно быстро, так как даже при контролируемом приеме концентрация вещества в плазме крови конкретных пациентов сильно отличалась, как следствие, наблюдалась высокая летальность из-за остановки дыхания даже в условиях стационара. В настоящее время оборот героина запрещен, за его распространение предусмотрены серьезные меры уголовного преследования.

Атропин — алкалоид группы тропана, выделенный из ядовитого паслена (*Atropa belladonna*) и других растений семейства *Solanaceae*.

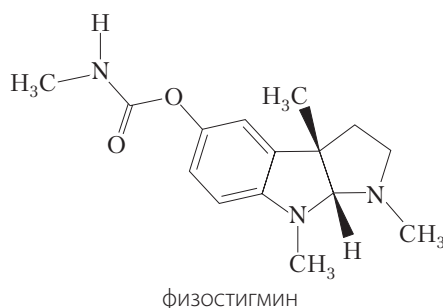
Как и другие алкалоиды, атропин является вторичным метаболитом этих растений и служит лекарственным средством с широким спектром действия. Физиологическое действие атропина связано с тем, что он является конкурентным антагонистом мускаринового рецептора ацетилхолина.



Вопросы для обсуждения

1. Рассмотрите кислотно-основные свойства атомов азота в молекулах пиразола и пиразина. Ответ обоснуйте и подтвердите реакцией кислотно-основного взаимодействия.
2. Напишите уравнение реакции бромирования пиридина, укажите механизм реакции и объясните ориентирующее действие гетероатома. Какое соединение — бензол или пиридин — бромруется легче? Ответ обоснуйте.
3. Приведите несколько примеров барбитуратов. Нарисуйте и назовите их таутомерные формы. Поясните, почему для них нехарактерна кето-енольная таутомерия.

4. Физостигмин — алкалоид группы индола, обратимый ингибитор холинэстеразы. Является главным алкалоидом так называемых калабарских бобов — семян африканского растения *Physostigma venenosum*. В медицинской практике применяется главным образом как средство, сужающее зрачок и понижающее внутриглазное давление.

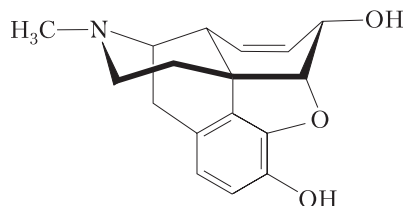


Приведите схемы реакций физостигмина:

- а) щелочного и кислотного гидролиза;
 - б) метилирования третичных атомов азота до четвертичных солей аммония.
- Рассмотрите, будет ли продукт гидролиза физиостигмина:
- а) растворяться в щелочах;
 - б) давать цветную реакцию с FeCl_3 ?

Ответ поясните.

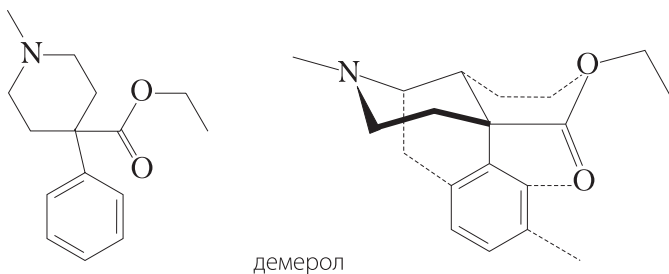
5. Алкалоид опия морфин назван в честь древнегреческого бога сна Морфея. С начала XIX в. морфин стали широко использовать



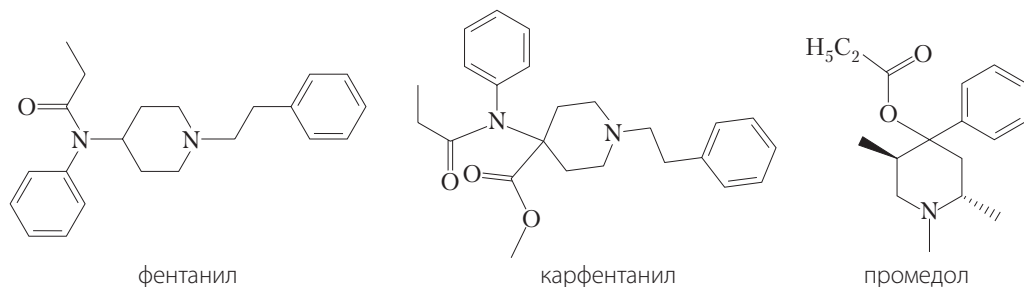
в качестве мощного анальгетика, а также кашлеугнетающего средства. К сожалению, помимо анальгетического и седативного действия, морфин обладает рядом побочных и вредных свойств. Так, в больших концентрациях он вызывает рвоту, запоры, угнетение центров терморегуляции и дыхания (при передозировке возможен летальный исход из-за остановки дыхания), а при повторном применении развиваются синдромы психической и физической зависимости; при этом прекращение приема наркотика приводит к появлению болезненного состояния (абстинентный синдром), что является дополнительным стимулом к постоянному употреблению препарата.

Физиологическое действие морфина и его аналогов связано с их взаимодействием с опиоидными рецепторами. На основе анализа зависимости структура — активность опиоидных анальгетиков были установлены те особенности строения морфина и его аналогов, которые позволили предложить соединения более простой структуры, также взаимодействующие с опиоидными рецепторами.

Ниже приведена формула анальгетика демерола и показано его структурное сходство с молекулой морфина (пунктирные линии «достраивают» структуру демерола до морфина). Оказалось, что критически важным для физиологической активности является наличие пиперидинового цикла и фенильного заместителя в аксиальном положении.



Ниже приведены формулы еще трех анальгетиков опиоидного типа ряда пиперидина.



Покажите их структурное сходство с молекулой морфина, как это сделано для демерола (с использованием структур в виде конформации кресла и пунктирных линий).

ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ В СТОМАТОЛОГИИ

Полимеры — это вещества, состоящие из крупных молекул (макромолекул), которые построены из повторяющихся фрагментов. Это неоднородные вещества: молекулярная масса отдельных молекул может незначительно отличаться, так как они содержат разное число звеньев в своем составе. **Мономеры** — это низкомолекулярные соединения, из которых образуются высокомолекулярные соединения в реакции полимеризации.

11.1. Классификация полимеров

Полимеры классифицируют по различным признакам.

1. По происхождению: **натуральные** и **синтетические**. Макромолекулы ДНК, РНК, протеины, целлюлоза и т.д. — полимеры природного происхождения, полиэтилен, полистирол, фенолформальдегидные смолы и т.д. — синтетического.

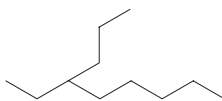
2. По числу мономеров, образующих полимер: **гомополимеры** и **сополимеры**. Макромолекулы, образующиеся из одинаковых мономеров, называют гомополимерами. Полимеры, которые получены из разных двух или более мономеров, называются сополимерами. Например, амилоза крахмала представляет собой гомополимер, построенный из остатков глюкозы. Белки образуются из различных аминокислот, поэтому являются сополимерами.

3. По топологии полимерных цепей: **линейные**, **разветвленные**, **сетчатые** (**поперечно сшитые**).

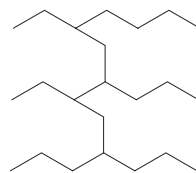
Полиэтилен, например, имеет линейное строение, а амилопектин крахмала — это разветвленный полимер. Сетчатые полимеры чаще всего получают синтетически. В процессе полимеризации отдельные звенья полимера образуют



линейные



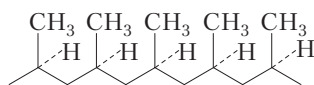
разветвленные



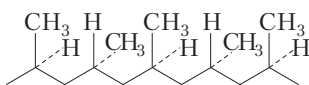
сетчатые

единую сетчатую структуру, которая представлена, в конечном счете, одной молекулой.

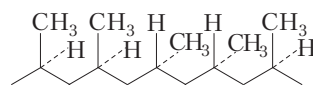
4. По пространственной изомерии цепи: **изотактические**, **синдиотактические** и **атактические**.



изотактический



синдиотактический



атактический

Изотактические и синдиотактические полимеры имеют стереорегулярное строение. При этом у изотактического полимера все боковые фрагменты (на рисунке — метильные группы) располагаются по одну сторону. Синдиотактический полимер характеризуется чередующимся расположением радикалов по одну и другую стороны. Атактический полимер имеет нестереорегулярное строение.

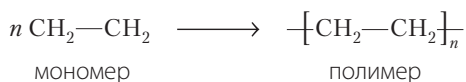
5. По отношению к нагреванию: **термопластичные** и **термореактивные**. Термопластичные материалы при нагревании способны при повторном нагревании многократно размягчаться и приобретать пластичное состояние, не теряя своих свойств и формы. Они, как правило, представляют собой линейные полимеры; часто используются в травматологии, ортопедии, челюстно-лицевой хирургии. Термореактивному полимеру можно придать определенную форму при нагревании только однократно. Они не размягчаются при повторном нагревании, термостабильны, и только при очень высоких температурах подвергаются разрушению. Имеют сетчатую структуру.

6. По составу цепи полимера: **карбоцепные**, **гетероцепные** и **элементоорганические**. В состав цепи карбоцепных полимеров входят только атомы углерода. Цепи гетероцепных полимеров содержат гетероатомы O, S и др. Элементоорганические полимеры включают в себя неорганические фрагменты.

11.2. Типы реакций полимеризации

Существует два типа полимеризации: цепная и ступенчатая.

Цепная полимеризация сопровождается последовательным присоединением каждого мономера к активному центру, расположенному на конце растущей цепи. Мономер должен иметь двойную связь или цикл.

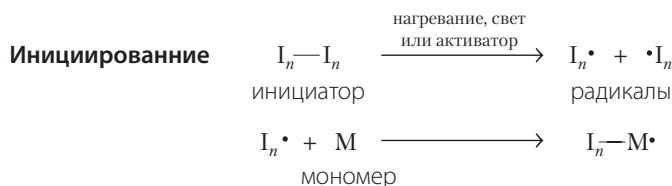


Реакция цепной полимеризации протекает в присутствии инициатора. **Инициаторы** — это вещества, которые запускают реакцию полимеризации.

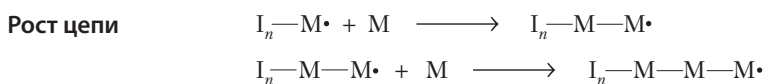
В зависимости от природы инициатора различают катионную, анионную и радикальную цепную полимеризацию. Кислоты используют в качестве инициаторов *катионной* полимеризации. Для запуска цепной полимеризации *анионного* типа требуется основание. Следует, однако, отметить, что анионная и катионная полимеризация не используются в стоматологии. Инициаторы *радикальной* цепной полимеризации — это вещества, которые легко распадаются под действием света, тепла или химических агентов, называемых *активаторами*.

Инициаторы обычно содержат фрагменты с неполярными ковалентными связями (пероксиды, азо-, диазосоединения), что способствует гомолитическому распаду и образованию радикалов.

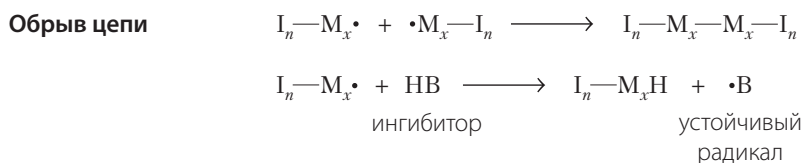
Механизм реакции цепной полимеризации включает в себя несколько стадий: инициирование, рост цепи и обрыв цепи.



Следующая стадия сопровождается ростом цепи.



Рост цепи продолжается до тех пор, пока концентрация радикалов в реакционной среде небольшая, при более высокой концентрации преобладает процесс обрыва цепи. Радикалы с высокой молекулярной массой могут сталкиваться друг с другом и рекомбинировать. Возможно также взаимодействие радикала с *ингибитором*. Подобная реакция также ведет к обрыву цепи, так как в ходе ее образуется устойчивый вследствие сопряжения радикал, неспособный продолжать свободно-радикальную реакцию.



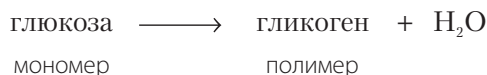
Реакция цепной полимеризации протекает с высокой скоростью, поэтому именно этот тип реакции используется в реставрационной стоматологии при проведении реакции в ротовой полости.

Ступенчатая полимеризация происходит в том случае, когда мономеры имеют как минимум две разные функциональные группы, которые взаимодей-

ствуют между собой. Каждая молекула мономера имеет равную вероятность вступления в реакцию. Скорость реакции ступенчатой полимеризации невелика и образовавшиеся полимеры обычно имеют сравнительно низкую молекулярную массу.

Реакция ступенчатой полимеризации может протекать по типу поликонденсации или полиприсоединения. *Поликонденсация* сопровождается отщеплением низкомолекулярных продуктов, например воды или аммиака. Реакция *полиприсоединения* не сопровождается выделением побочных продуктов.

При помощи реакции ступенчатой полимеризации в промышленности получают полимеры для создания изделий медицинского назначения. Эта реакция лежит в основе процесса образования полимеров природного происхождения, таких как крахмал, гликоген, ДНК, РНК и многих других.

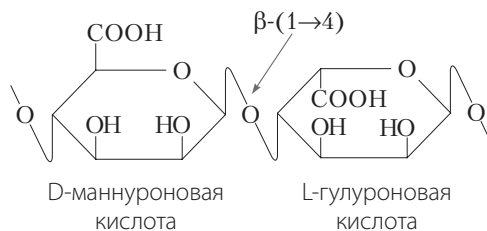


11.3. Полимеры в медицине и стоматологии

Полимеры природного и синтетического происхождения используются в стоматологии в качестве пломбировочных материалов для реставрации зубов, для создания оттисков, базисов, искусственных зубов и т.д., для изготовления различных изделий стоматологического и общемедицинского назначения: от защитных очков и перчаток до кап и зубных нитей.

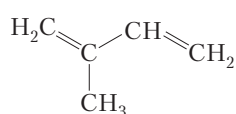
К веществам *природного происхождения*, применяющимся в стоматологии, относятся полисахариды (альгинаты, компоненты желеобразного субстрата агар-агар) и полиизопрены (гуттаперча и натуральный каучук). Альгинаты и агар-агар синтезируются бурыми и красными водорослями.

Альгиновые кислоты состоят из дисахаридных фрагментов, построенных *D*-маннуровой кислотой и *L*-гулуруновой кислотой, связанных β -(1→4)-гликозидными связями. Благодаря большому количеству гидрофильных групп альгиновые кислоты способны поглощать значительное количество воды и набухать. Используются в качестве оттисковых материалов.

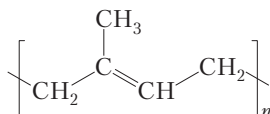
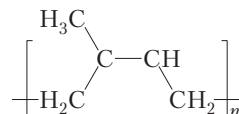


Агар-агар представляет собой смесь полисахаридов. Одним из них является агароза, образованная чередующимися остатками β -D-галактопиранозы и 3,6-ангидро- α -L-галактопиранозы, связанными β -(1 \rightarrow 4)-связями.

В природе обнаружены два изомера полиизопрена. *Транс*-изомер составляет основу гуттаперчи, получаемой из млечного сока гуттаперченосных растений Малайзии, Филиппин. Это жесткий, обладающий низкой эластичностью материал; он используется в стоматологии для заполнения корневых каналов. *Цис*-изомер полиизопрена является основным компонентом млечного сока гевеи. Получаемый на его основе латекс — высокоэластичный материал.



изопрен

*транс*-полиизопрен
(гуттаперча)*цис*-полиизопрен
(латекс)

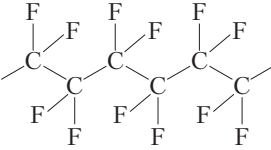
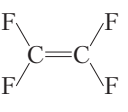
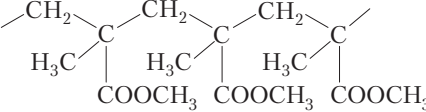
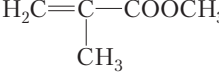
Латекс используется для изготовления изделий медицинского назначения, в том числе медицинских перчаток.

Синтетические полимеры получают в реакциях цепной или ступенчатой полимеризации. Примеры полимеров, получаемых в промышленности для изготовления изделий медицинского назначения, представлены в таблице.

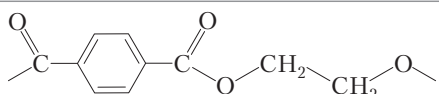
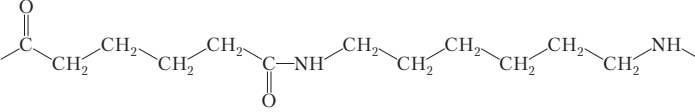
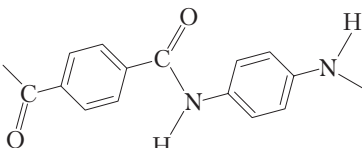
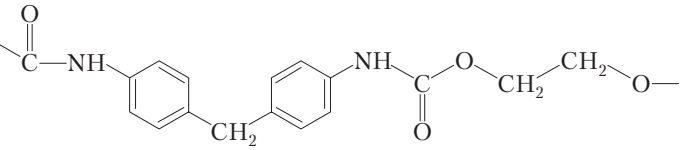
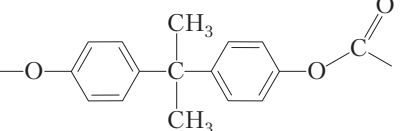
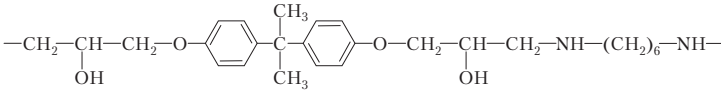
Полимеры, продукты цепной полимеризации, используемые как сырье для изделий общемедицинского и стоматологического назначения

Название	Применение	Фрагмент формулы полимера	Мономер
Полиэтилен	Шприцы, упаковка	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$
Полипропилен	Шприцы, хирургический шовный материал	$\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{CH}_3)\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{CH}_3)\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{CH}_3)\text{---}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_3)$
Поливинилхлорид	Упаковка, материал подложки в стоматологии	$\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{Cl})\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{Cl})\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{Cl})\text{---}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{Cl})$
Полистирол	Контейнеры для транспортировки и дезинфекции	$\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{---}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)$

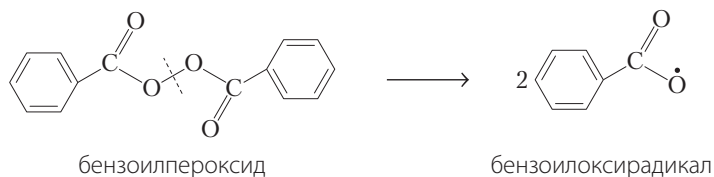
Окончание таблицы

Название	Применение	Фрагмент формулы полимера	Мономер
Политетрафторэтилен	Материал подложки в стоматологии, периферические катетеры		
Полиметил-метакрилат (PMMA)	Органическое стекло, основа большинства полимерных материалов стоматологического назначения		

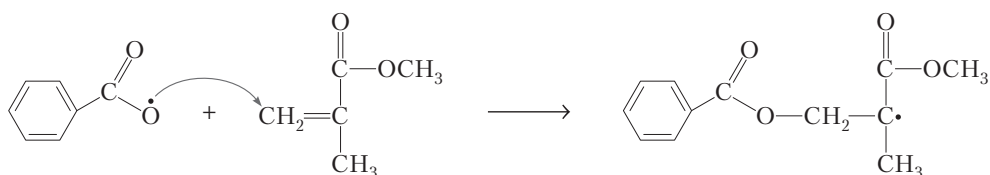
Полимеры, продукты ступенчатой полимеризации, используемые как сырье для получения изделий общемедицинского и стоматологического назначения

Название	Применение	Фрагмент формулы полимера
Лавсан (mylar)	Шовный материал, контурные матрицы, капшы	
Найлон-66	Шовный материал, зубная нить, базисы в ортопедической стоматологии	
Кевлар	Капы, шины для зубов	
Полиуретан	Базисы в ортопедической стоматологии	
Поликарбонат	Эндотрахеальные трубки, капшы, защитные очки	
Эпоксидные полимеры	Реставрационные, формовочные материалы	

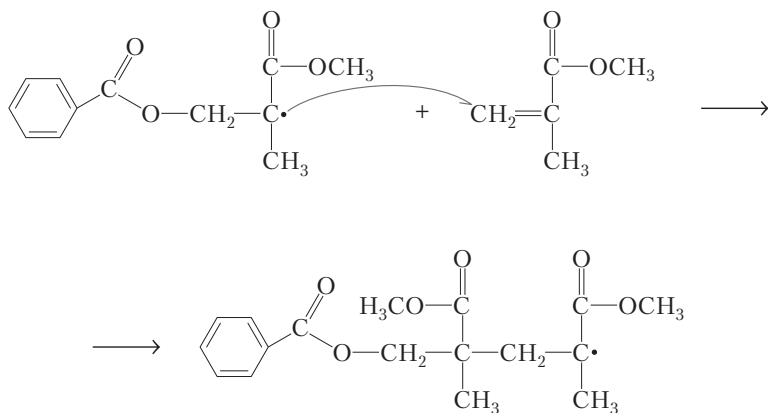
Неполярная ковалентная связь между атомами кислорода легко разрывается под действием света, нагревания или активатора.



Каждый радикал может реагировать с электронами π -связи метилметакрилата.

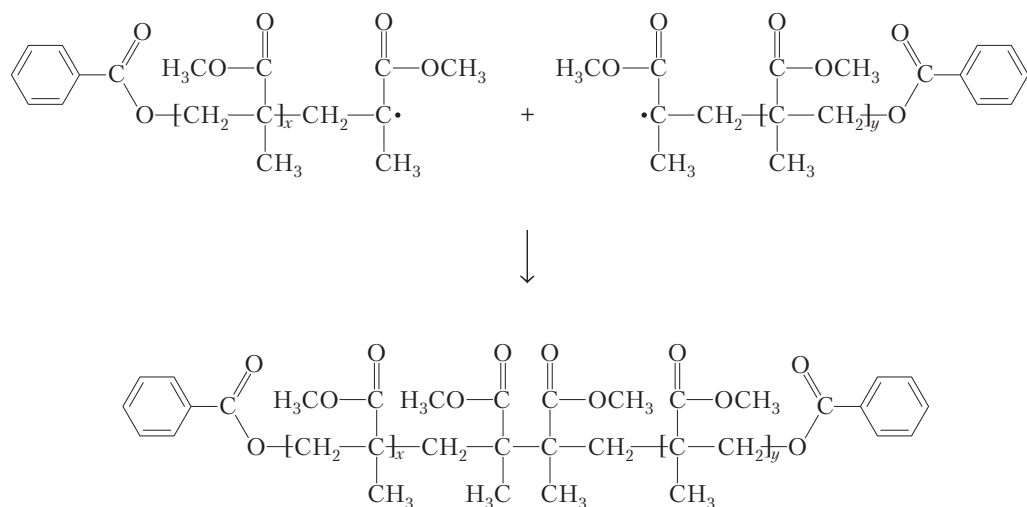


Рост цепи. На данной стадии происходит последовательное присоединение молекул мономера к растущему радикалу. Это происходит до тех пор, пока в реакционной смеси присутствует мономер.

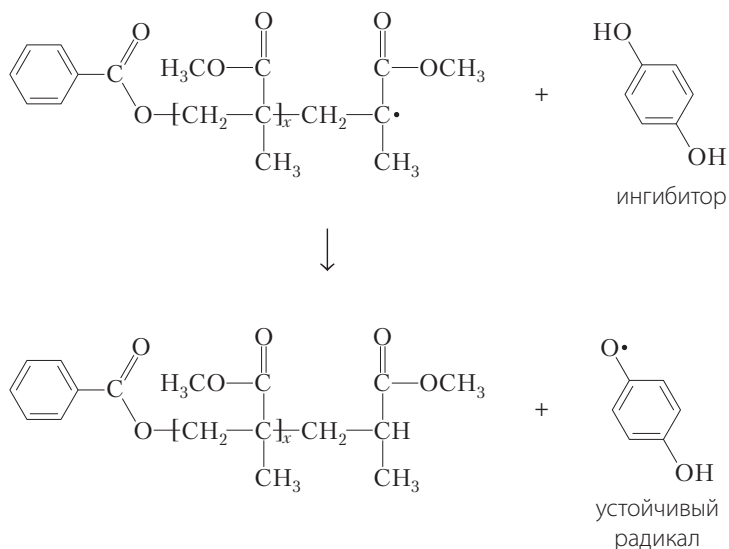


По мере нарастания молекулярной массы растущей цепи увеличивается вязкость материала и, как следствие, уменьшается вероятность реакции растущей цепи с оставшимися молекулами мономера (остаточный мономер), которые могут оказаться заключенными между образовавшимися макромолекулами. Таким образом, вязкость среды оказывает влияние на остаточный мономер. Непрореагировавший мономер ухудшает качество материала, в первую очередь, из-за своей токсичности.

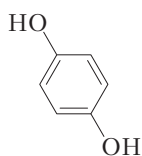
Обрыв цепи наступает при взаимодействии двух радикалов путем рекомбинации или диспропорционирования с образованием макромолекулы полиметилметакрилата (PMMA).



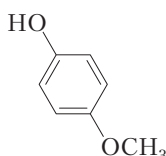
Передача цепи происходит в случае взаимодействия макрорадикала с низкомолекулярным соединением, присутствующим в смеси. Макрорадикал при этом теряет возможность расти далее. Вещества, которые тормозят свободнорадикальную реакцию, образуя малоактивные радикалы, называются *ингибиторами*.



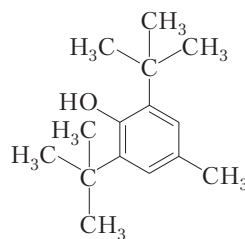
В качестве ингибиторов используются соединения, содержащие фенольную гидроксильную группу. Фенольный гидроксил молекулы ингибитора, теряя атом водорода при взаимодействии с радикалом, превращается в феноксильный радикал, который вследствие сопряжения обладает повышенной устойчивостью и поэтому тормозит цепную реакцию. Ингибиторы используют для предотвращения преждевременной полимеризации.



гидрохинон
HQ



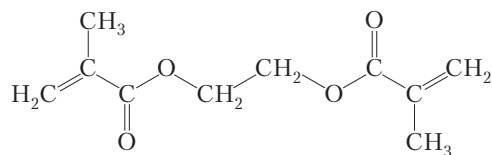
метоксифенол
MEHQ



дибутил
BHT

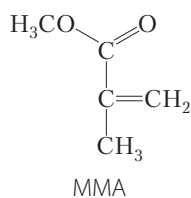
Нередко используют смесь ингибиторов. Фенолы с разветвленными радикалами менее эффективны в плане ингибирования полимеризации, но предохраняют от изменения цвета материала после окончания процесса.

Для увеличения прочности стоматологических материалов на основе метакрилата, повышения их устойчивости к шлифованию и полированию отдельные цепи сшивают между собой при помощи этиленгликольдиметакрилата (EGDMA).

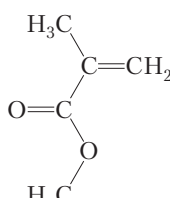


этиленгликольдиметакрилат

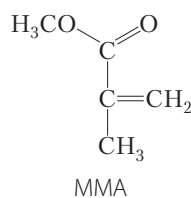
Образование межцепочечных связей уменьшает также вероятность образования микротрещин.



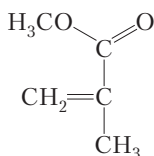
MMA



EGDMA



MMA

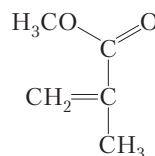


MMA

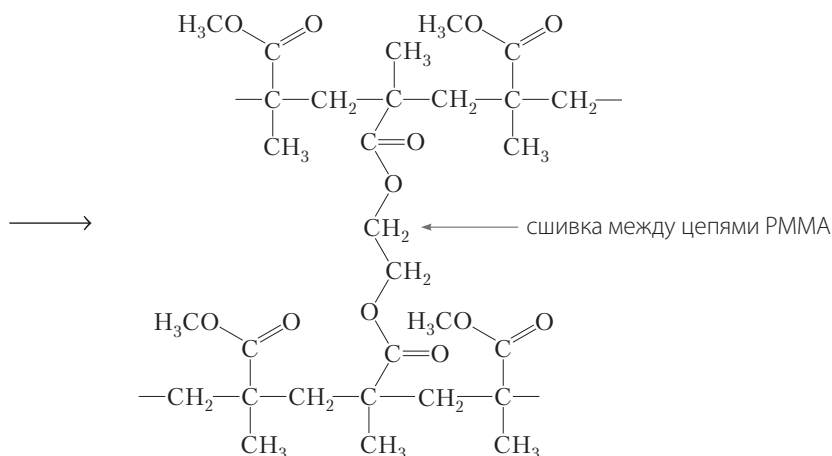
+

+

→



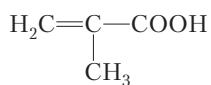
MMA



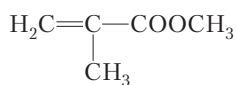
Чтобы получить материал стоматологического назначения с требуемыми физическими свойствами, нередко создают сополимеры акриловой и метакриловой кислот, винилхлорида, бута-1,3-диена, а также смешивают полимеры различных сложных эфиров акрилата и метакрилата.



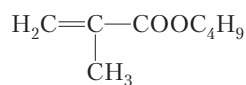
акрилат



метакрилат

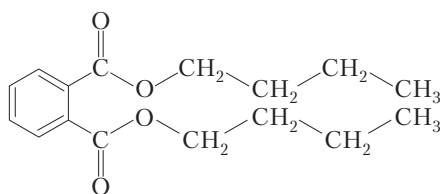


метилметакрилат



бутилметакрилат

Для улучшения физических свойств материала используют *пластификаторы* — добавки низкомолекулярных веществ, повышающих пластичность полимера путем понижения межмолекулярного взаимодействия макромолекул. В частности, для придания эластичности пластмассам, применяемым в стоматологии, используют диалкилфталаты, трикрезилфосфаты и др.), а также низкомолекулярные полиэферы.



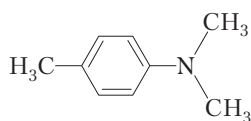
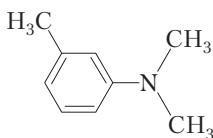
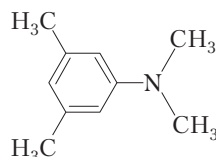
дibuтилфталат

11.5. Современные композиционные материалы

Современный материал стоматологического назначения представляет собой композицию основных и дополнительных компонентов в различных соотношениях (композиционный материал, или композит). Реакция полимеризации композита может активироваться нагреванием, облучением видимым светом или ультрафиолетом, химическими веществами — активаторами. Выделяют также гибридные системы.

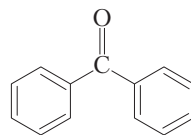
Термически активируемые (отверждаемые) смолы используются для создания искусственных зубов, базисов, коронок, мостов в ортопедической стоматологии. Это двухкомпонентные системы, состоящие из порошка и жидкости. Порошок включает в себя олигомер РММА, который называют *преполимером*, и бензоилпероксид как инициатор. Жидкость содержит ММА, сшивающий агент ЕGDMA, ингибиторы, пластификаторы. Смешивание порошка и жидкости, а также дальнейшее нагревание приводит к запуску радикальной реакции полимеризации. Процесс нагревания продолжают до отверждения материала.

Химически отверждаемые композиты используются для реставрации зубов и также являются двухкомпонентными системами. В состав порошка входит преполимер РММА, сополимеры различных производных метакриловой кислоты и бензоилпероксид. Жидкость включает в себя мономер ММА, сшивающий агент ЕGDMA, ингибиторы, активаторы, поглотители ультрафиолетовых лучей. Активаторами, способствующими распаду инициатора, являются соединения, обладающие восстановительными свойствами. Чаще всего в стоматологической практике в качестве активаторов используют третичные амины, содержащие заместители как при атоме азота, так и в ароматическом ядре. Строение ароматического амина оказывает влияние на стойкость цвета стоматологического материала, что имеет важное эстетическое значение.

N,N-диметил-*p*-толуидинN,N-диметил-*m*-толуидинN,N-диметил-сим-*m*-ксилидин

Поглотители ультрафиолета препятствуют изменению цвета материала под действием солнечного света. Действие таких веществ (например, бензофенона) объясняется наличием системы сопряжения.

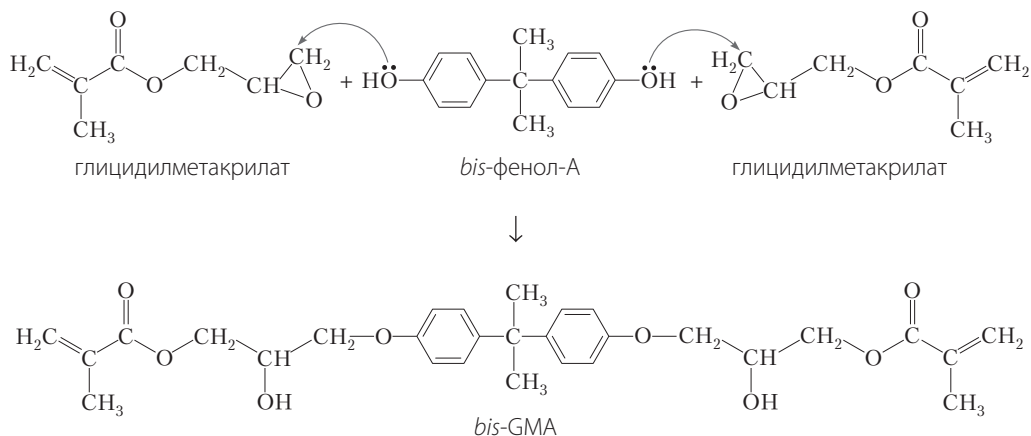
При смешивании порошка и жидкости активатор способствует распаду инициатора, который далее начинает реакцию цепной радикальной полимеризации. В ходе реакции



бензофенон

преполимеры и сополимеры связываются между собой мономерами. Постепенно увеличивается вязкость реакционной среды, что уменьшает скорость полимеризации и, в конечном счете, приводит к отверждению материала.

Светоактивируемые полимеры являются основой современных стоматологических светоотверждаемых композитов, адгезивов и стеклоиономерных цементах. Это однокомпонентные системы, представляющие собой вязкие смолоподобные жидкости, включающие в себя органический матрикс, наполнители и поверхностно-активные (аппретирующие) вещества. Органический матрикс состоит из мономеров, фотоинициаторов, ингибиторов, поглотителей ультрафиолета. Вязкость материала определяется комбинацией специфических мономеров. С 1962 г. основным мономером, используемым при создании фотополимерных композитов, является *бис-фенол-А-глицидилметакрилат* (*bis-GMA*), получаемый в производстве в соответствии со следующей схемой.



Bis-GMA имеет более высокую молекулярную массу, чем метилметакрилат. Следовательно, он дает меньшую усадку материала при полимеризации.

расстояние между молекулами
мономера 0,3–0,4 нм



расстояние между элементарными
звеньями 0,15 нм

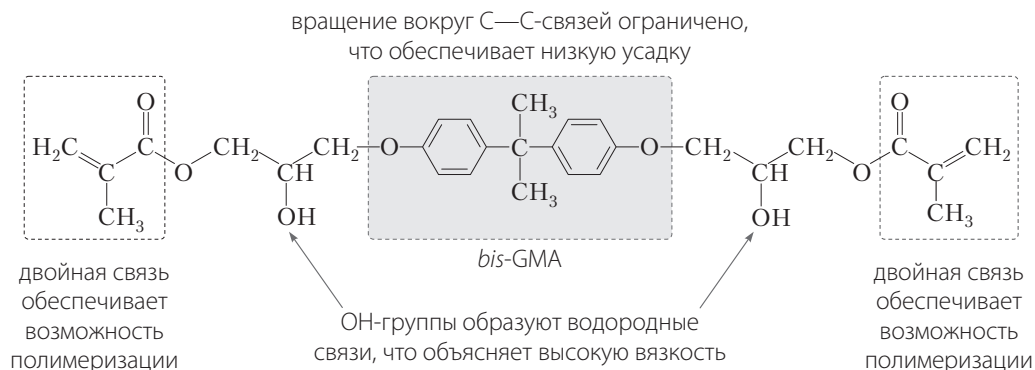


↓ полимеризация

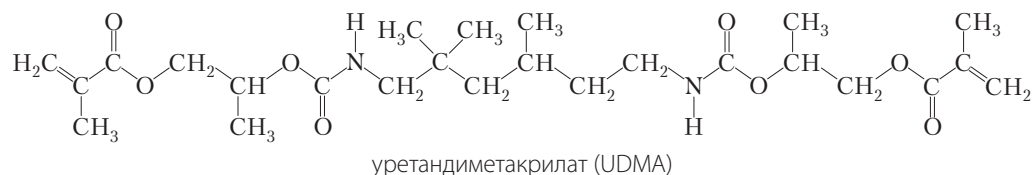
Полимеризационная усадка — это изменение первоначального объема пломбы в ходе отверждения.

Bis-GMA относят к высоковязким мономерам, что определяется не только значительной молекулярной массой, но и наличием гидроксильных групп,

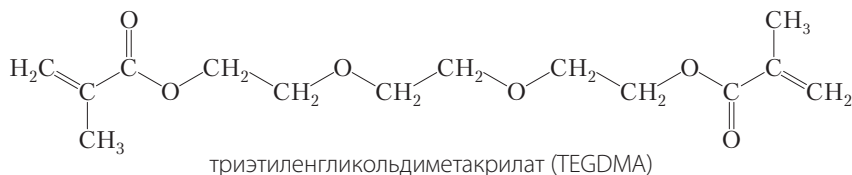
которые образуют водородные связи. Остатки метакриловой кислоты, благодаря наличию двойной связи, способны вступать в реакцию полимеризации. Центральная часть молекулы, образованная остатком *бис*-фенол-А, также вносит свой вклад в обеспечение относительно низкой усадки материала. Вращение вокруг одинарных связей *бис*-фенола-А затруднено наличием и метильных групп, и объемных бензольных колец, что придает фрагменту конформационную жесткость.

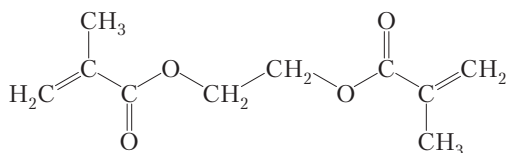


UDMA (уретандиметакрилат, или 1,6-*бис*-[2-метакрилоилоксиэтокси карбониламино]-2,2,4-триметилгексан) — это еще один мономер с высокой молекулярной массой и высокой вязкостью, нередко обнаруживаемый в современных реставрационных материалах. UDMA также содержит остатки метакриловой кислоты, необходимые для полимеризации материала.



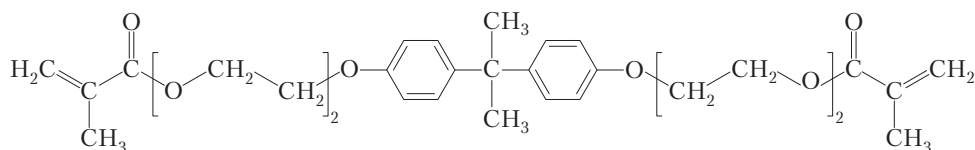
Как было указано выше, высокая вязкость материала снижает степень превращения (полимеризации) и, следовательно, увеличивает количество остаточного мономера. Поэтому при создании композиции веществ стоматологического материала высоковязкие мономеры смешивают с низковязкими, такими как триэтиленгликольдиметакрилат (TEGDMA) или EGDMA.



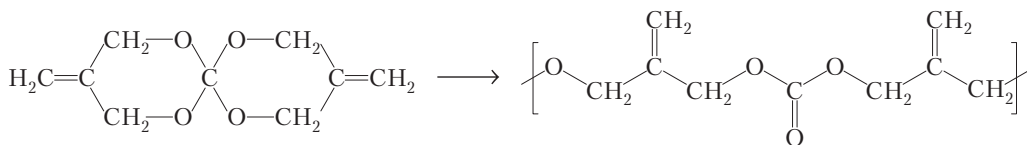


этиленгликольдиметакрилат (EGDMA)

Бис-фенол-А-тетраэтоксидиметакрилат (*bis*-EMA) имеет высокую молекулярную массу, однако из-за отсутствия гидроксильных групп не образует водородных связей между молекулами и не обладает высокой вязкостью.

*bis*-EMA

Итак, современные стоматологические материалы содержат в качестве органической матрицы смесь мономеров, которая обеспечивает малую усадку и небольшое количество остаточного мономера. С целью еще большего снижения усадки материала в последнее время получила серьезное развитие концепция полимеризации при открытии цикла, предложенная в 1960–70-х гг. Разрабатываются и используются новые полициклические мономеры, или так называемые расширяющиеся мономеры, усадка которых приближается к 1 %: спироортокарбонаты (SOC), спироортоэфир (SOE), циклические ацетали, винилциклопропаны и др.

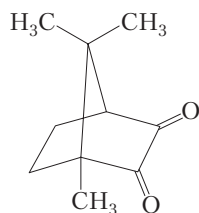


бис-метилден-спиро-ортокарбонат (BMSOC)

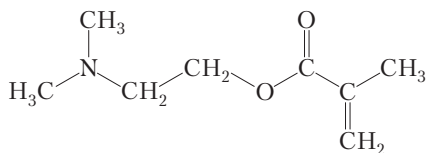
Полимеризация некоторых представителей циклических мономеров происходит по катионному типу.

При светоактивируемой полимеризации свободнорадикальный процесс запускается при облучении образца светом в видимой или ультрафиолетовой области спектра. Традиционным фотоинициатором в области видимого света является камфороксинон (камфороквинон), который используется в сочетании с со-инициатором, являющимся третичным алифатическим амином.

Наиболее часто в качестве со-инициатора используют диметиламиноэтилметакрилат (DMAEMA).

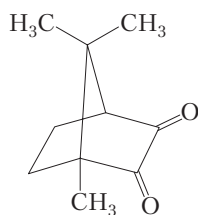


камфорохинон
(CQ)



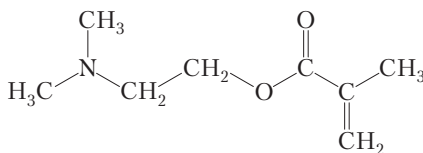
диметиламиноэтилметакрилат
(DMAEMA)

При облучении материала пломбы светом в видимой области камфорохинон вступает в реакцию с диметиламиноэтилметакрилатом, которая приводит к образованию радикалов. Установлено, что далее радикальную реакцию полимеризации инициирует радикал DMAEMA, являющийся более реакционно-способным.



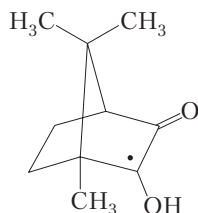
CQ

+



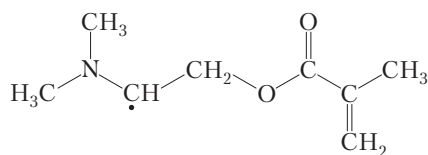
DMAEMA

→ свет, 460 нм



неактивный
радикал

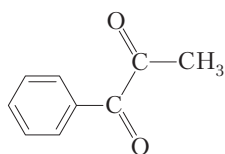
+



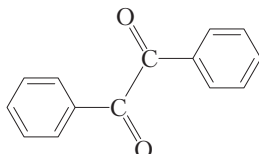
радикал, ответственный
за инициацию полимеризации

В качестве со-инициаторов применяют и другие амины.

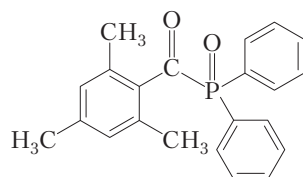
Однако использование двухкомпонентных систем для иницирования полимеризации имеет серьезный недостаток: изменение цвета материала вследствие окисления амина. В настоящее время существуют альтернативные однокомпонентные фотоиницирующие системы.



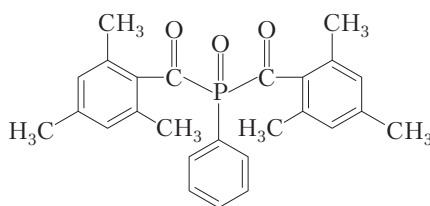
фенилпропандион
(PPD, 400 нм)



бензил
(BZ, 390 нм)

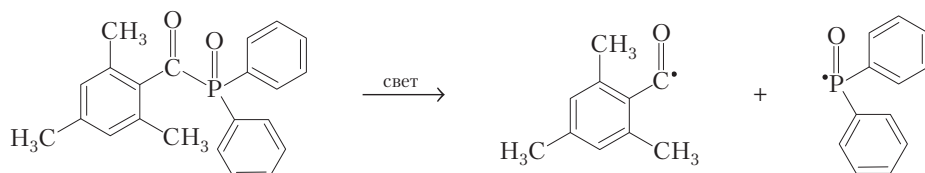


2,4,6-триметилбензоил-
дифенилфосфиноксид
(Люцерин ТРО, 300–340 нм)

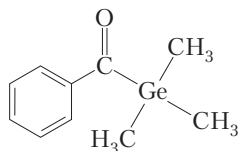


бис-(2,4,6-триметилбензоил)-фенилфосфиноксид
(Иргакур 819, 397 нм)

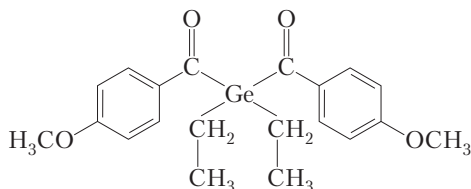
Тип светоотверждаемого инициатора определяет источник света, так как каждый инициатор имеет свой максимум поглощения. Современные стоматологические субстанции, как правило, содержат несколько инициаторов, что делает возможным использование для полимеризации разных источников света. Представленная ниже схема демонстрирует фотохимическое расщепление связи C—P, приводящее к образованию реакционноспособных радикалов.



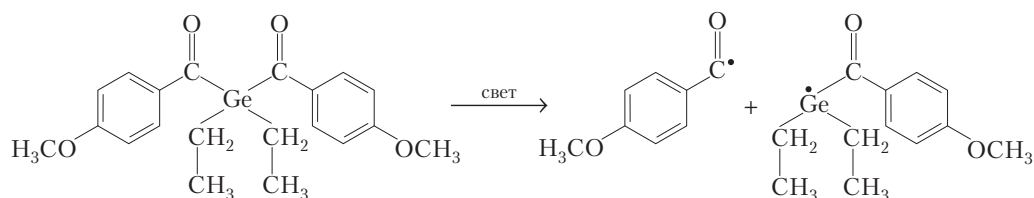
Разработаны и начинают использоваться в качестве инициаторов соединения германия, которые демонстрируют более выраженную способность поглощать свет в видимой области, чем камфорохинон.



бензоилтриметилгерманий
(Ge-1, 411 нм)



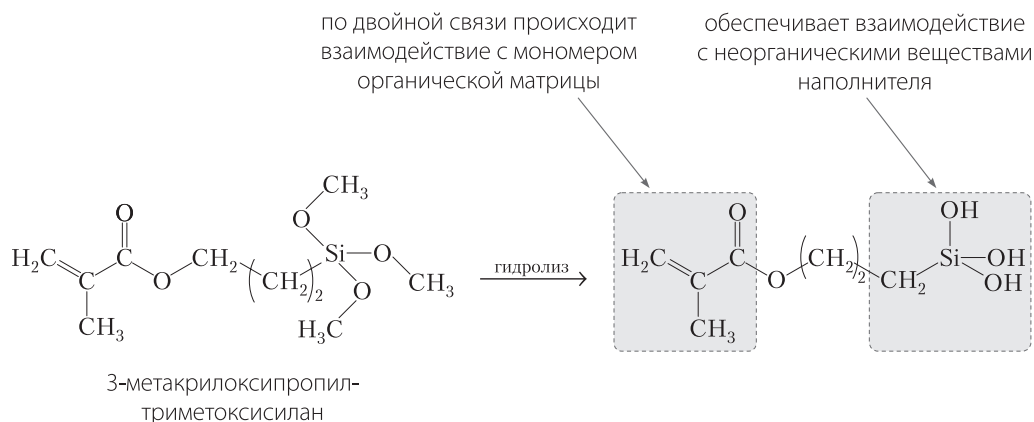
бис-(4-метоксибензоил)диэтилгерманий
(Ивоцерин Ge-3, 411 нм)



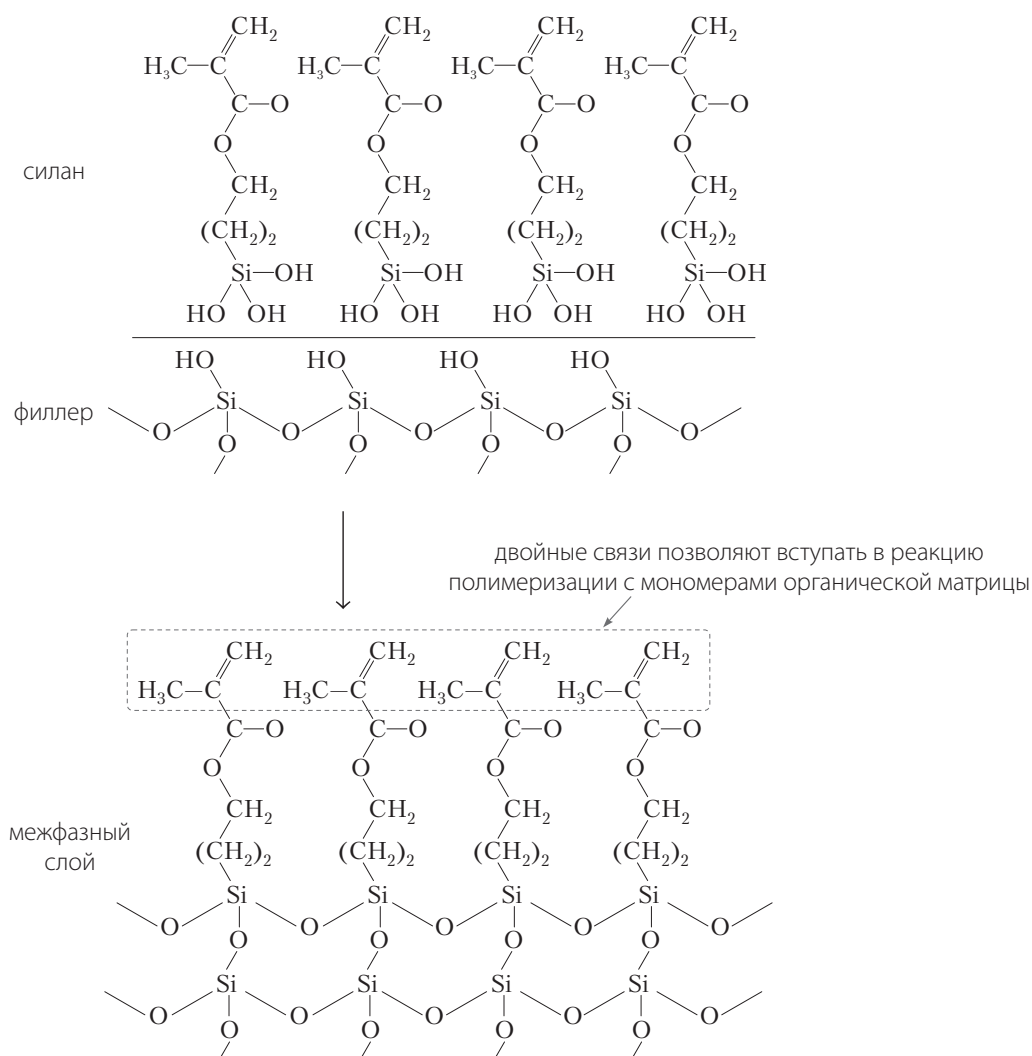
Обязательным компонентом современных композитов являются погруженные в органический матрикс неорганические вещества (наполнители, или филлеры), которые повышают твердость материала, уменьшают усадку, предотвращают деформацию матрикса, улучшают эстетические свойства материала, уменьшают адсорбцию материалом воды. В состав наполнителя могут входить силикаты бария, стронция, цинка и алюминия, оксид кремния (IV) в различных модификациях.

На формирование вышеперечисленных свойств оказывает влияние не столько качественный состав наполнителя, сколько размер частиц.

Частицы наполнителя связываются с органическим матриксом при помощи связывающих агентов, которые называются *аппретирующими*. **Аппреты** — это жидкие поверхностно-активные вещества, которые обеспечивают адгезию между органической матрицей и неорганическим веществом.



В качестве аппрета часто используют бифункциональные кремнийорганические соединения, например 3-метакрилоксипропилтриметоксисилан, который в условиях производства сначала подвергается гидролизу. При обработке аппретом поверхности неорганического наполнителя появившиеся при гидролизе гидроксильные группы способны взаимодействовать с силанольными фрагментами неорганического вещества, а остаток метакриловой кислоты обеспечивает связывание с мономером органической матрицы.

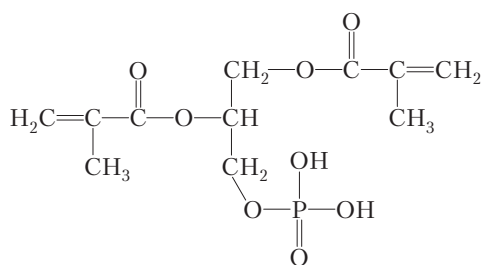


11.6. Компоненты адгезионных систем

Так как композиты не обладают способностью прочно связываться с тканями зуба, то необходимо использовать вещества, которые бы служили связующим звеном между ними. Для этого используют так называемые *адгезионные системы*. Поскольку строение и свойства эмали и дентина имеют существенные отличия, создание универсального адгезива представляет собой серьезную проблему.

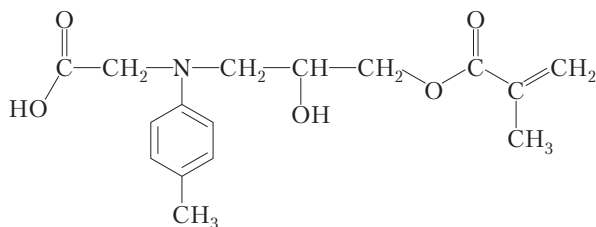
Эмаль состоит, в основном, из гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и содержит всего около 1 % органических веществ. Дентин же имеет неоднородную структуру и включает в себя около 30 % органических веществ и более 10 % воды. Жидкость, циркулирующая в дентинных канальцах, и кристаллы гидроксиапатита, окружающие коллагеновые волокна дентина, — это факторы, затрудняющие связывание реставрационного материала с тканями кариозной полости.

На протяжении всей истории развития реставрационной стоматологии появляются новые соединения или составы, которые могут применяться для улучшения сцепления материала с тканями зуба. Первым широко используемым адгезивом был диметакрилат глицерофосфорной кислоты. Гидрофильная часть молекулы, представленная остатком фосфорной кислоты, способна связывать кальций гидроксиапатитов, а остатки метакриловой кислоты вступают в реакцию полимеризации с мономерами органического вещества пломбирочного материала.

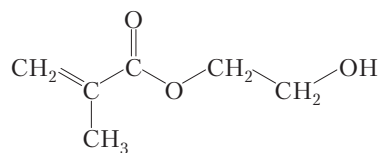


диметакрилат глицерофосфорной
кислоты

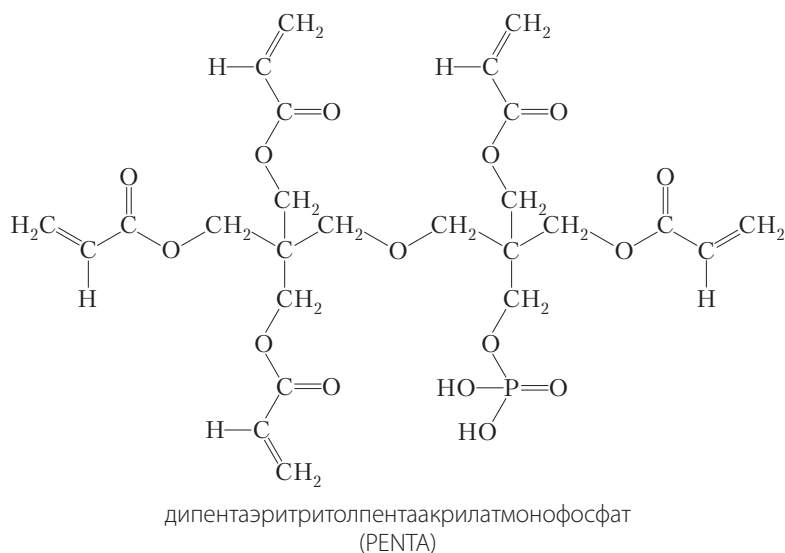
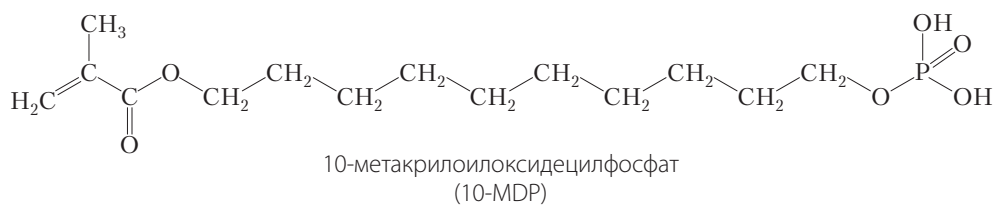
Все современные адгезионные системы представляют собой растворы полифункциональных метакрилатов с гидрофильными группами, такими как $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$ и $-\text{NH}_2$, или мономеров и наполнителей с различной функциональностью в водосовместимых легколетучих растворителях (ацетон, этанол). Примеры различных соединений, применяющихся при создании адгезионных систем разных поколений, представлены ниже.



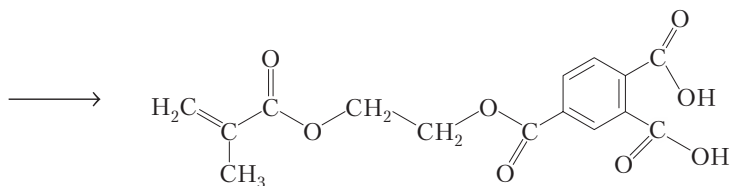
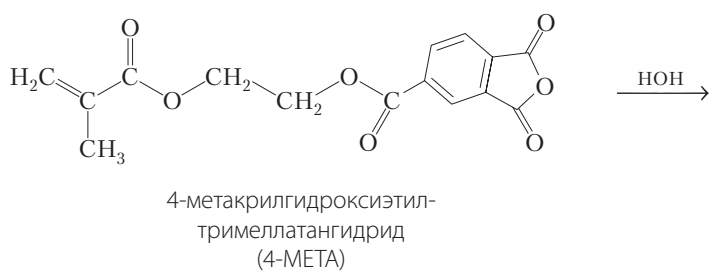
N-(n-толил)-глицин-2-гидроксипропилметакрилат
(NTG-GMA)



2-гидроксиэтилметакрилат
(HEMA)



Каждое из приведенных соединений содержит гидрофильный фрагмент, способный взаимодействовать как с ионами кальция гидроксиапатита, так и с амино- и гидроксильными группами коллагена дентина.



Гидрофильный фрагмент может включать в себя остаток фосфорной кислоты или карбоксильную группу (вариантом выбора является ангидридный фрагмент, который в водной среде превращается в кислотную группу). Наличие кислотных групп важно для частичного растворения поверхностного слоя препарированной полости («смазанного слоя») и последующего открытия дентинных канальцев, что способствует проникновению молекул мономера и взаимодействию их с функциональными группами органической составляющей тканей зуба.

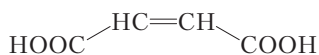
Двойная связь остатка метакриловой кислоты позволяет молекуле связываться с мономерами органической матрицы композита.

11.7. Другие классы стоматологических материалов

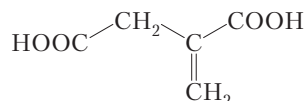
Стеклоиономерные цементы (СИЦ) — это класс стоматологических материалов, которые используются как реставрационные, подкладочные материалы; являются материалами выбора при лечении дефектов временных зубов у детей. Стеклоиономерные цементы представляют собой двухкомпонентные системы. В состав порошка входит фторалюмосиликатное стекло (CaF_2 , AlF_3 , SiO_2 , Al_2O_3 , NaF , AlPO_4 , ZnO и др.), а жидкость — это вязкий раствор полиакриловой кислоты, сополимеров акриловой, малеиновой и итаконовой кислот. Винная кислота также может являться компонентом жидкости СИЦ.



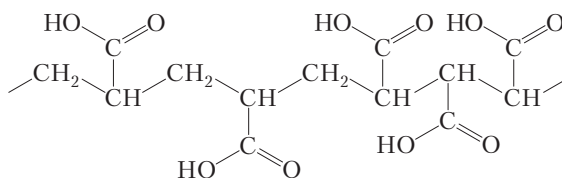
акриловая кислота



малеиновая кислота



итаконовая кислота



Отверждение материала происходит вследствие реакции кислотно-основного взаимодействия между свободными карбоксильными группами и ионами металлов. Результатом этой реакции является *цемент*, состоящий из частичек неорганического вещества, взвешенных в органической матрице, сформировавшейся при взаимодействии кислоты с поверхностным слоем частиц стекла. Стеклоиономерные цементы обладают способностью к адгезии к тканям зуба, что также объясняется наличием свободных карбоксильных групп у полимерных

молекул. Важное преимущество материалов данного класса — возможность высвобождения ионов фтора и их проникновения в ткани зуба. Поэтому СИЦ обладают антикариесогенными свойствами. Существуют стеклоиономерные цементы светового отверждения, в состав полимера у которых вместо некоторых свободных групп —COOH введены метакрилатные группы, двойные связи которых вступают в реакцию полимеризации.

Компомеры (от «композит» и «стеклоиономер») являются одним из видов светоотверждаемых стоматологических пломбировочных материалов, представляющих собой композитно-иономерные составы, полученные при введении композитов в СИЦ. Известны также как композитные смолы, модифицированные поликислотами (polyacid modified composites). Это однокомпонентные материалы, содержащие в составе композита мономеры со свободными карбоксильными группами, способные вступать в реакцию полимеризации благодаря остаткам метакриловой кислоты и включающие также обработанные аппретирующими веществами неорганические наполнители на основе кальций-, стронций- или барийалюмофторсиликатных стекол, применяемых в СИЦ. Отверждение в компомерах может одновременно происходить по свободнорадикальному механизму (по двойным связям) и благодаря кислотно-основному взаимодействию с катионами, выделяемыми из частиц наполнителя в присутствии воды. В отсутствие воды ионного обмена не происходит.

Установлено, что высвобождение фтора из неорганической фазы компомеров не достигает ожидаемого уровня. По-видимому, это связано с тем, что частички стекла, обработанные аппретирующим агентом при воздействии света определенной длины волны, оказываются прочно связанными с органической матрицей, что и необходимо при отверждении материала. Однако это приводит если не к блокированию, то к снижению высвобождения фтора, так как для протекания реакции между полиакриловой кислотой и неорганической фазой необходимо присутствие некоторого количества воды.

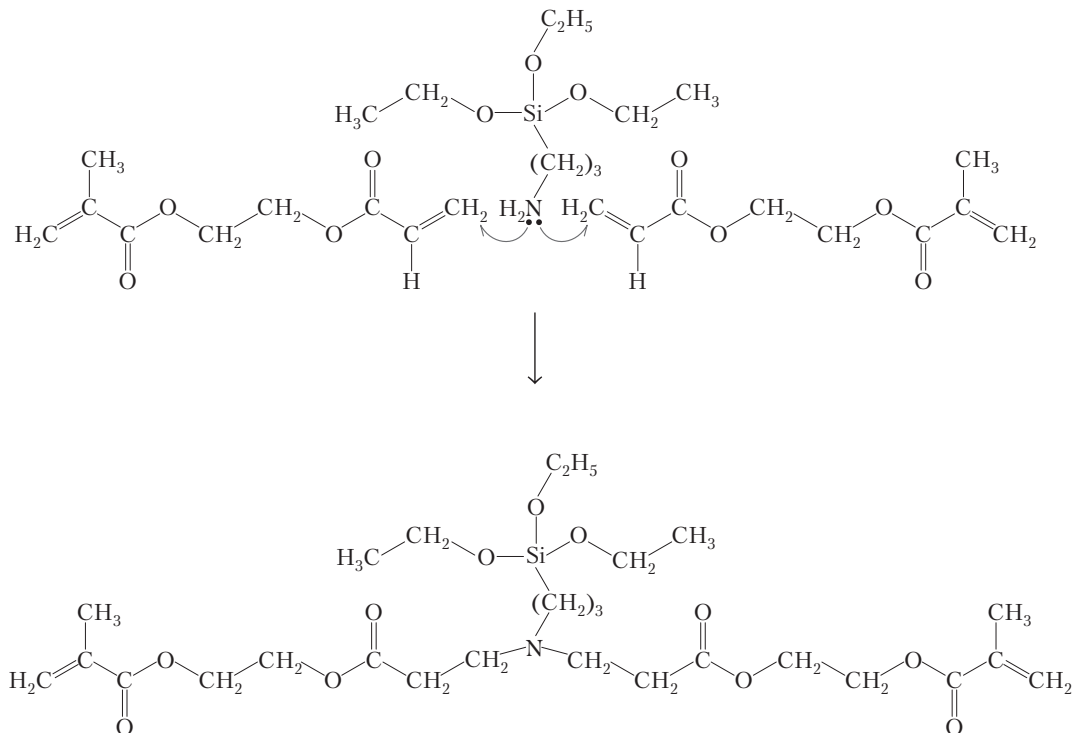
Гиомеры (giomers) — это фторвысвобождающие материалы нового поколения, разработанные в начале 2000-х гг. с целью преодоления такого недостатка гибридных материалов на основе СИЦ и компомеров, как чувствительность к влаге. Гиомеры содержат в качестве органической составляющей различные мономеры (*bis*-GMA, UDMA, TEGDMA и др.). Неорганическая фаза гиомеров включает в себя некоторое количество аппретированных частиц стекла разных размеров. Но главное отличие гиомеров заключается в том, что они содержат также частички стекла, обработанные при производстве материала специальным образом (так называемые PRG-филлеры, от англ. pre-reacted glass). Измельченные частицы, содержащие оксид кремния (IV), ионы кальция, фтора, бора, стронция, алюминия, погружают на некоторое время в концентрированный водный раствор полиалкената, а затем высушивают. В составе полиалкенатов могут быть представлены не только остатки акриловой, малеиновой, итаконовой кислот, но и производные аминокислот, например *N*-акрилоил-*L*-лейцин. На поверхности частицы, обработанной вышеописанным образом, протекает

реакция кислотно-основного взаимодействия между свободными карбоксильными группами и ионами металлов, формируется слой СИЦ, имеющий гелевую структуру, не препятствующую высвобождению фтора. Образовавшийся стекло-иономерный слой силинизируют при помощи аппретирующих веществ. При детальном изучении морфологии полученных частиц на большом увеличении обнаруживается их пористая структура.

Так формируется трехслойная структура частиц, обозначаемых как S-PRG. Ядро составляют неорганические компоненты: оксид кремния, силикаты бария, кальция, стронция, алюминия, фториды перечисленных катионов, гидроксиапатиты. Далее образуется гидрогелевый слой СИЦ, благодаря которому становится возможным высвобождение ионов фтора, кальция, алюминия и в костную ткань, и в ротовую полость. Снаружи частица покрыта алкилсилоксаном, образующим особый слой (surface modified layer), который, с одной стороны, защищает гидрогель как от дегидратации, так и от излишнего поглощения воды, а с другой стороны, способствует связыванию с органической матрицей.

Ормомеры (от «органически модифицированная керамика») — это современные композитные материалы, в которых модифицирована органическая матрица.

Примером метакрилат-функционализированного алкоксисилана стоматологического назначения является продукт реакции (3-аминопропил)-триэтоксисилана с 2-акрилоилоксиэтилметакрилатом.

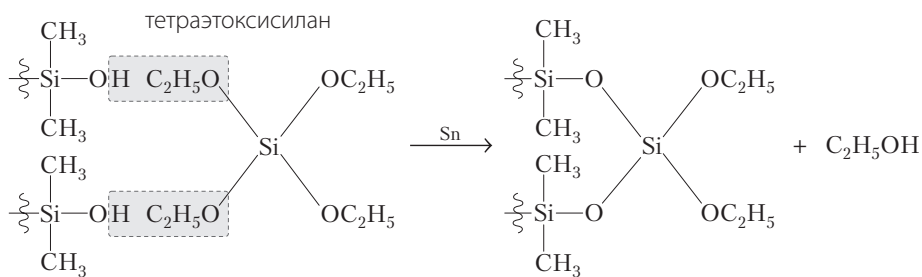


В отличие от мономеров обычных композитов, содержащих, как правило, две метакрилатные группы, мономеры ормоковеров, являясь кремнийорганическими соединениями, образуют сетчатую структуру и имеют большое число (6–8) метакрилатных групп в качестве заместителей. Поэтому полимеризация приводит к более связанной пространственной структуре. Следует отметить, что в отношении ормоковеров выражение «органическая матрица» является некорректным, так как фактически основой материала является неорганический полимер — поликонденсированный силоксан. Формирование неорганической цепи молекул происходит путем гидролиза и поликонденсации $-\text{Si}-\text{OR}$ -групп.

Ормоковеры были созданы с целью устранения таких недостатков композитов, как наличие остаточного мономера и полимеризационной усадки, однако на практике оказалось, что подобные материалы также не лишены своих технологических недостатков.

Кремнийорганические соединения в настоящее время имеют широкое применение в медицине. Определенное положение они занимают в ортопедической стоматологии как эластомерные оттисковые материалы. Существует два типа силиконовых эластомерных материалов. В случае если реакция ступенчатой полимеризации протекает по типу *поликонденсации*, материал называют *конденсационным* (тип С). Основу материала составляют цепи полидиметилсилоксана. В качестве сшивающих агентов используются полифункциональные силиконовые соединения, такие как тетраэтоксисилан, тетрафурфурилсилан и др. Необходимо учитывать, что в процессе отверждения такого материала выделяется низкомолекулярное вещество. Поэтому подобные материалы не отличаются высокой точностью.

фрагмент цепи полидиметилсилоксана



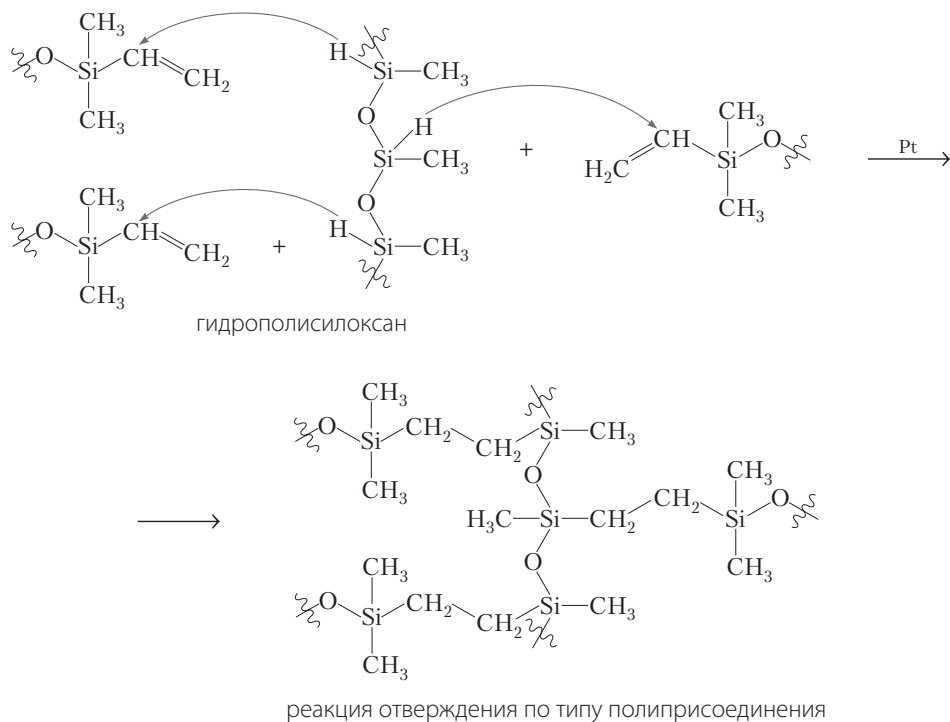
фрагмент цепи полидиметилсилоксана

реакция отверждения по типу поликонденсации

Представленная выше реакция сопровождается выделением этанола, который затем испаряется, приводя к усадке материала.

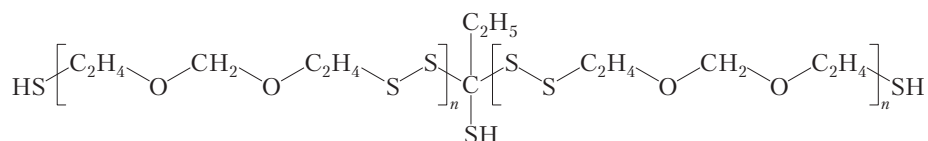
Силиконовые материалы типа А (*аддитивные*) полимеризуются в реакции *полиприсоединения*. Аддитивные оттисковые материалы изготавливаются

на основе силиконовых жидких каучуков, макромолекулы которых содержат двойные связи.



Сшивание цепей происходит благодаря гидрополисилоксану (технологическое название подчеркивает важную роль атомов водорода в процессе полимеризации). В основе механизма полимеризации лежит *гидросилирование* — реакция присоединения водорода гидрополисилоксана, непосредственно связанного с атомом кремния по месту двойной связи в цепи полисилоксана. При отверждении аддитивных оттисковых материалов не выделяются побочные низкомолекулярные продукты, поэтому такие материалы отличаются большим постоянством размеров и меньшей усадкой.

Полисульфидные материалы, нечасто использующиеся в последнее время в качестве оттисковых материалов, образованы молекулами, имеющими в составе тиольные группы. При отверждении происходит их окисление до дисульфидных фрагментов, что приводит к удлинению цепей и формированию сетчатой структуры материала.



В ходе реакции выделяется вода. Благодаря поперечным сшивкам материал дает небольшую усадку. Однако существенными недостатками материалов подобного типа являются неприятный цвет, обусловленный наличием в смеси оксида свинца (IV), и неприятный запах, характерный для соединений тиольного типа.

Вопросы для обсуждения

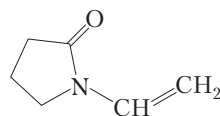
1. Полилактид — это биоразлагаемый, биосовместимый, термопластичный полимер, мономерным звеном которого является молочная кислота. Полилактид используется в медицине для производства хирургических нитей и штифтов для стоматологии, а также изделий с коротким сроком службы (пищевая упаковка, одноразовая посуда, пакеты).

Запишите реакцию полиприсоединения молекул лактида с образованием полимера. Укажите типы связей, присутствующие между звеньями данного полимера. Напишите схему гидролиза полимера.

Почему хирургический шовный материал, изготовленный с применением полилактида, является рассасывающимся?

2. Приведите схемы гидролиза и полимеризации капролактама и капролактона. Укажите механизмы и назовите продукты реакции.

3. Поливинилпирролидон (повидон) — водорастворимый полимер, который получают в результате полиприсоединения 1-винилпирролидин-2-она. Он используется в фармации в качестве наполнителя и связывающего агента при создании твердых лекарственных форм.



Запишите реакцию получения изотактического повидона. Объясните причины водорастворимости повидона.

4. Повидон-йод — антисептик для местного применения с широким спектром действия. Он неограниченно растворим в холодной и теплой воде, этиловом и изопропиловом спиртах, глицероле и многих других веществах.

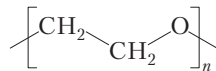
Объясните механизм образования действующего вещества данного лекарственного средства из повидона и йода.

5. Гидрогели — это коллоидные системы, где вода является дисперсионной средой, в которой равномерно распределен сшитый гидрофильный полимер. Гидрогели используются при изготовлении перевязочных материалов, содержащих повидон-йод и другие антисептики. Регулировать скорость выделения йода из лекарственной формы можно, растворяя в гидрогелях различной природы (желатин, карбоксиметилцеллюлоза, полиакриламид и др.).

Приведите строение фрагмента карбоксиметилцеллюлозы.

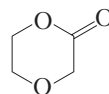
6. Макрогол (полиэтиленгликоль) — водорастворимый неионогенный полимер.

В зависимости от молекулярной массы может использоваться как индивидуальное лекарственное средство (слабительное), а также как вспомогательное вещество для создания твердых и мягких лекарственных форм.



Запишите реакции полиприсоединения (на основе этиленоксида) и поликонденсации (на основе этиленгликоля) с образованием макрогола.

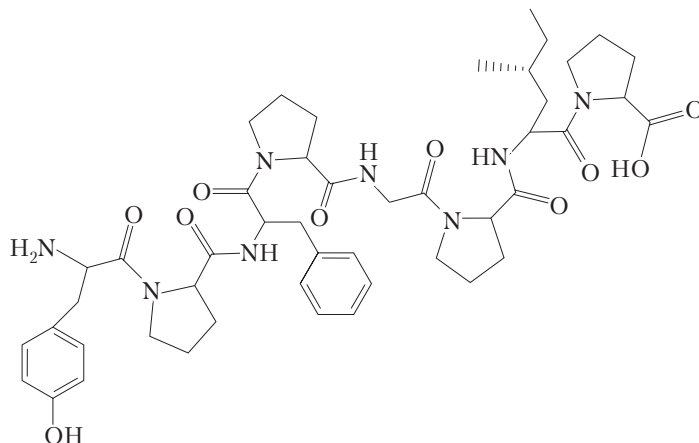
7. Полидиоксанон — кристаллический биоразлагаемый синтетический полимер, который получают в результате полиприсоединения молекул 1,4-диоксан-2-она.



Используется для создания шовного материала и других материалов для челюстно-лицевой и пластической хирургии.

Запишите реакцию полиприсоединения молекул 1,4-диоксан-2-она с образованием полимера. Запишите реакцию, в результате которой данный полимер разлагается в организме в течение нескольких месяцев.

8. Казоморфины — олигопептиды, которые образуются во время пищеварения из казеина, содержащегося в молоке, и обладают опиоидным эффектом. На рисунке приведена структура β -казоморфина 8.



Перерисуйте структуру β -казоморфина 8, показывая конфигурацию хиральных центров с учетом того, что все аминокислоты в его составе имеют *S*-конфигурацию, а олигопептид является синдиотактическим, как и большинство биогенных полипептидов и протеинов.

12

МОНОСАХАРИДЫ

Углеводы синтезируются растениями в процессе фотосинтеза из углекислого газа и воды. Они выполняют разнообразные функции в организме, в том числе энергетическую и структурную. Углеводы используются в медицине в качестве лекарственных средств. Например, 5%-й раствор глюкозы применяют для дезинтоксикационной инфузионной терапии в хирургической и реаниматологической практике.

Углеводы подразделяются на следующие группы:

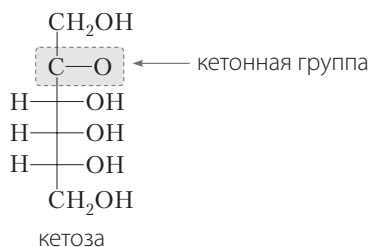
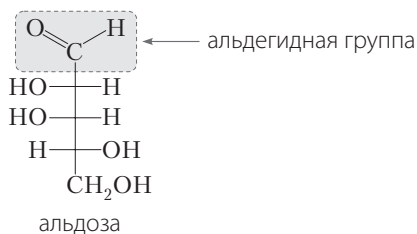
- 1) моносахариды, или монозы (общая формула $C_nH_{2n}O_n$, где $n = 3-10$);
- 2) олигосахариды (общая формула $(C_6H_{10}O_5)_n$, где $n < 10$);
- 3) полисахариды (общая формула $(C_6H_{10}O_5)_n$, где $n > 10$).

Моносахариды являются мономерами полисахаридов; не подвергаются гидролизу. Обычно это бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде; некоторые из них имеют сладкий вкус. Представленная выше общая формула отражает состав только так называемых классических моносахаридов. В природе же встречается большое количество производных моносахаридов, не соответствующих указанной формуле, так как они могут иметь иное количество атомов водорода (например, дезоксисахара), атомов кислорода (например, уроновые кислоты) или содержать другие атомы (например, аминосахара).

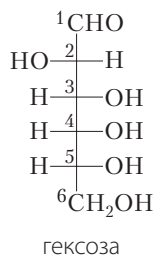
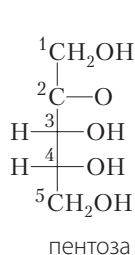
12.1. Классификация и стереоизомерия моносахаридов

Рассмотрим различные подходы к классификации моносахаридов. Это необходимо для правильного использования названий моносахаридов в соответствии с современной номенклатурой углеводов. При этом следует помнить, что моносахариды могут находиться в открытой и циклической формах.

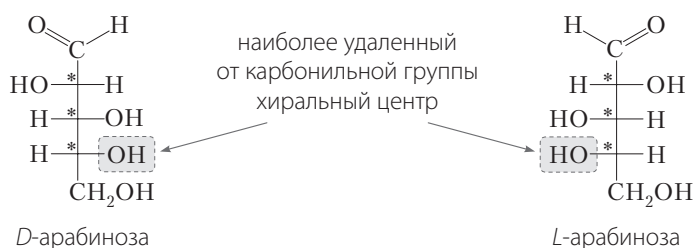
1. По наличию в открытой форме альдегидной или кетонной группы различают **альдозы** и **кетозы**.



2. Моносахариды могут отличаться числом атомов углерода: **тетрозы**, **пентозы**, **гексозы**, **гептозы** и т.д.



3. Моносахариды имеют более чем один хиральный центр. В настоящее время в биологии и биохимии для углеводов принято использовать *D/L*-номенклатуру. При этом отнесение к *D*- или *L*-рядам основывается на конфигурации наиболее удаленного от карбонильной группы хирального центра.

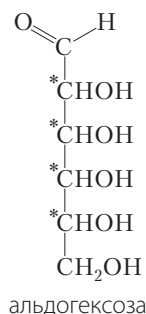


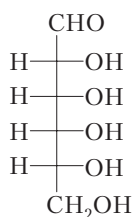
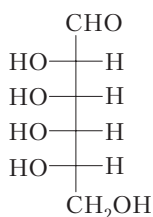
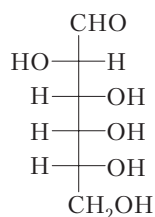
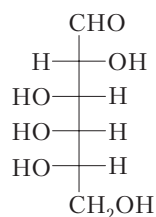
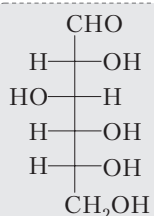
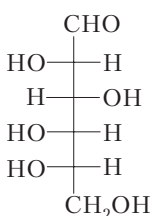
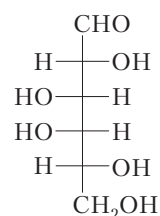
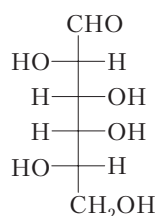
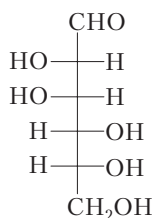
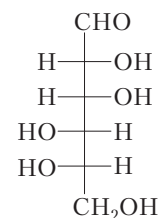
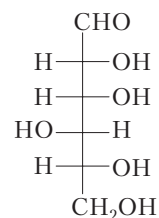
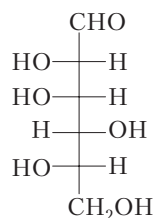
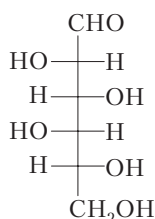
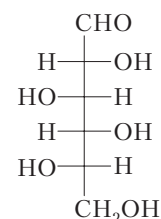
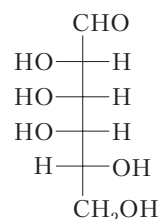
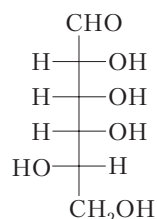
Альдогексозы играют важную роль во многих биохимических процессах. Они содержат шесть атомов углерода, альдегидную и пять гидроксильных групп. Классические альдогексозы имеют молекулярную формулу $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ и четыре хиральных центра. В соответствии с формулой $N = 2^n$ возможно существование 16 стереоизомеров. Из них 8 принадлежат *D*-ряду и 8 — *L*-ряду.

Стереоизомеры изображены попарно: каждая пара представлена **энантиомерами**, например *D*-галактоза и *L*-галактоза относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение.

Эпимеры — это стереоизомеры, отличающиеся конфигурацией только одного хирального центра. Например, *D*-галактоза и *D*-глюкоза являются эпимерами по четвертому атому углерода, а *D*-манноза и *D*-глюкоза — по второму.

Большинство моносахаридов животного мира относятся к *D*-ряду. В растениях также встречаются *L*-моносахариды.



*D*-аллоза*L*-аллоза*D*-альтроза*L*-альтроза*D*-глюкоза*L*-глюкоза*D*-галактоза*L*-галактоза*D*-манноза*L*-манноза*D*-гулоза*L*-гулоза*D*-идоза*L*-идоза*D*-талоза*L*-талоза

Важное биологическое и медицинское значение имеют неклассические моносахариды или производные моносахаридов, для которых неприменима формула $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_n$:

□ моносахариды, в которых отсутствует гидроксильная группа, — *дезоксисахара*;

□ моносахариды, в которых гидроксильная группа замещена на аминогруппу, — *аминосахара*;

- многоатомные спирты, образованные восстановлением карбонильной группы моносахарида, — *альдитолы*;
- монокарбоновые кислоты, образованные окислением альдегидной группы моносахарида, — *альдоновые кислоты*;
- монокарбоновые кислоты, образованные окислением первичноспиртовой группы, — *уриновые кислоты*;
- дикарбоновые кислоты, образованные окислением альдегидной и первичноспиртовой групп, — *альдаровые кислоты*;
- смешанные ацетали моносахаридов — *гликозиды*.

12.2. Строение и таутомерия D-глюкозы

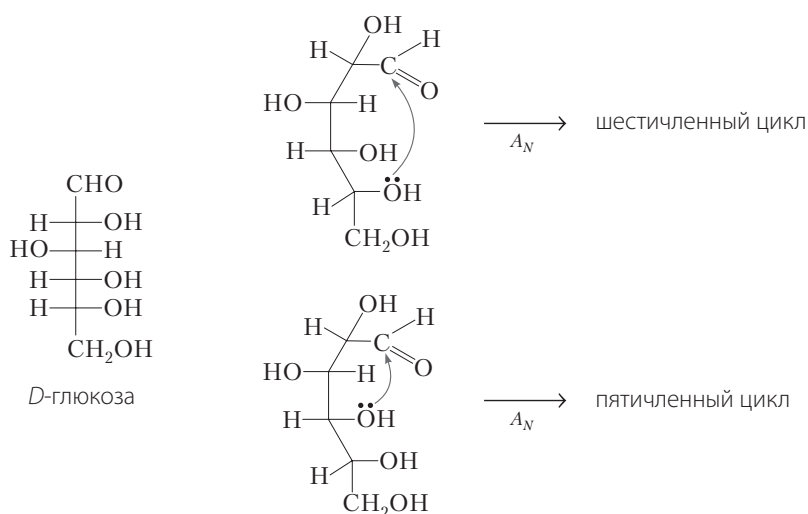
D-глюкоза — наиболее распространенный моносахарид в природе; принадлежит к классу альдогексоз. Глюкоза, участвующая в процессах жизнедеятельности человека, относится к D-ряду. Как правило, глюкоза находится в растениях в связанном состоянии — в виде гликозидов; в свободном состоянии она в значительном количестве обнаружена в винограде (отсюда одно из ее названий — виноградный сахар). D-глюкоза является мономером таких полисахаридов, как амилоза, амилопектин (фракции крахмала), гликоген, целлюлоза, декстран и др.

Растворы D-глюкозы вращают плоскость поляризованного света вправо, поэтому D-глюкозу нередко называют *декстрозой* (обладает удельным вращением $+52,5^\circ$).

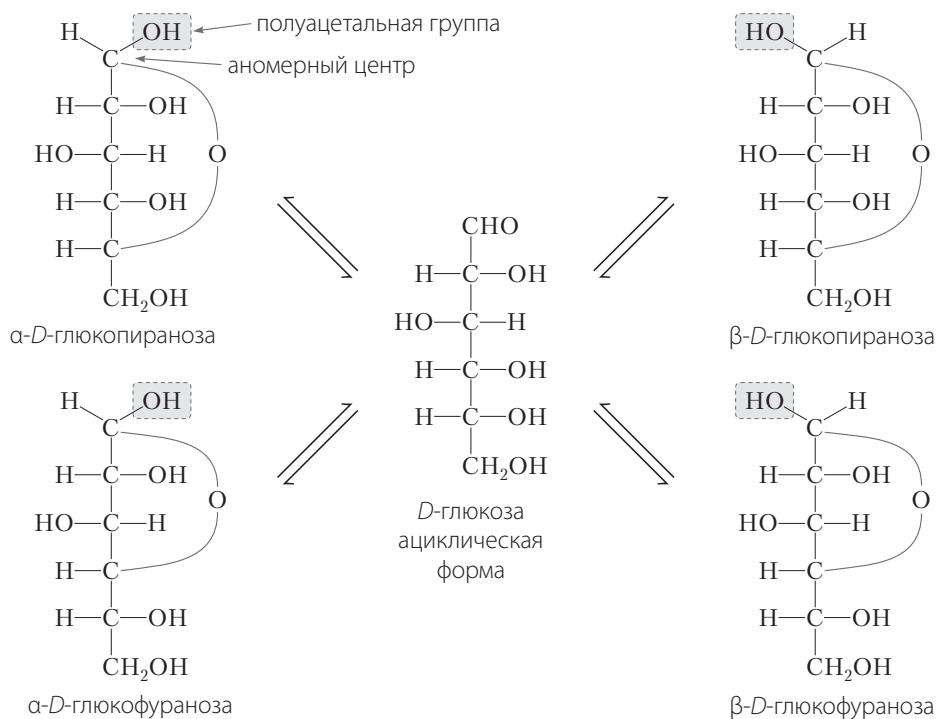
Для D-глюкозы, аналогично другим моносахаридам, характерны таутомерные превращения. В кристаллическом состоянии глюкоза находится исключительно в циклической форме. В водном растворе глюкоза также преимущественно находится в циклической форме. Различные циклические формы образуются в реакции нуклеофильного присоединения гидроксильной группы пятого или четвертого атома углерода к карбонильной группе. При этом образуются соответственно шестичленные (пиранозы) и пятичленные (фуранозы) кислородсодержащие гетероциклы.

Кислород гидроксильной группы атакует электрофильный центр карбонильной группы и присоединяется по месту разрыва π -связи. Атом углерода, принадлежавший карбонильной группе, переходит в состояние sp^3 -гибридизации и становится хиральным (*аномерный центр*).

При формировании цикла карбонильная группа превращается в гидроксильную, свойства которой отличаются от свойств остальных гидроксильных групп моносахарида. Вновь образованную функциональную группу называют **полуацетальной**, так как она формируется в ходе образования циклического полуацетала. Используются и другие названия: **гликозидная** гидроксильная группа, поскольку с ее участием образуются гликозиды; **аномерная** гидроксильная группа, так как располагается при аномерном центре.



Стереоизомеры, отличающиеся конфигурацией аномерного центра и, следовательно, расположением полуацетального гидроксила, являются диастереомерами и в химии углеводов называются **аномерами**. У α -аномеров в проекции Фишера полуацетальный гидроксил располагается с той же стороны, что и гидроксильная группа у последнего хирального центра (у D -моносахаридов — справа); у β -форм — с противоположной стороны.



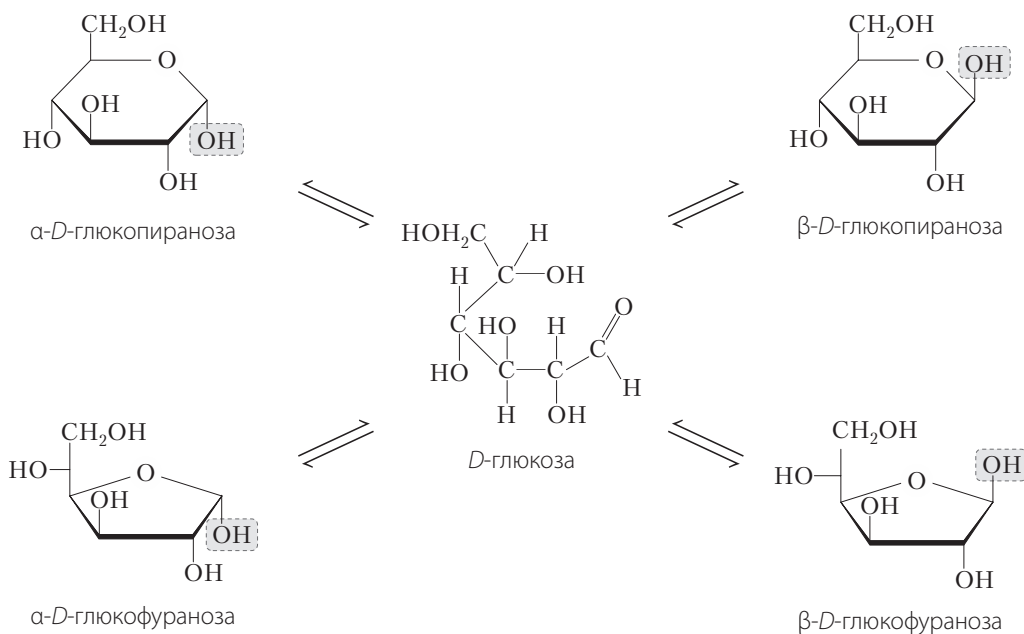
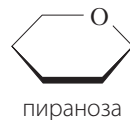
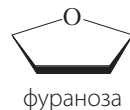
Пять таутомерных форм существуют в растворе, находясь в равновесии (*цикло-оксо-таутомерия*). Образующиеся циклы могут раскрываться и закрываться вновь, переходя друг в друга.

Открытые формы моносахаридов содержат карбонильную группу и, следовательно, являются более реакционноспособными. Поэтому с биологической точки зрения циклические полуацетальные формы более устойчивы; можно предположить, что ацетальная форма защищает присутствующие в клетке или сыворотке крови соединения (в первую очередь белки) от «агрессивной» альдегидной группы. Так или иначе, но в растворе *D*-глюкозы обнаруживается всего около 0,025 % ациклической (открытой) формы; фуранозные формы также присутствуют в ничтожном количестве. Основную долю составляют аномерные глюкопиранозы; при этом в водном растворе в состоянии равновесия преобладает (64 %) β -*D*-глюкопираноза.

Таким образом, **моносахариды** — это циклические полуацетали полигидроксикарбонильных соединений.

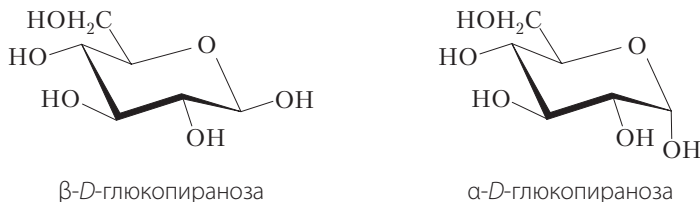
Циклические формы *D*-глюкозы могут быть представлены в виде формул Фишера (показаны выше) и формул Хеурса. По Хеурсу, пиранозный цикл изображается как шестиугольник с атомом кислорода в правом верхнем углу, а фуранозный цикл — как пятиугольник с атомом кислорода в верхнем углу.

Таутомерные формы *D*-глюкозы представлены при помощи формул Хеурса ниже. Атомы водорода, связанные с хиральным центром, опущены. Выделены полуацетальные гидроксильные группы.



Как видно на приведенном выше примере глюкозы, в формулах Хеуорса моноз D-ряда β -полуацетальный гидроксил находится сверху и по одну сторону цикла с первичноспиртовой группой $-\text{CH}_2\text{OH}$. В то же время α -полуацетальный гидроксил находится снизу и по разные стороны цикла с первичноспиртовой группой.

Следует отметить, что конформация *кресла* является предпочтительной конформацией пиранозных форм моносахаридов.



Как было сказано ранее, преобладающей таутомерной формой глюкозы является β -пиранозная форма. Именно эта форма характеризуется экваториальным размещением всех крупных заместителей ($-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$), чем, по-видимому, объясняется широкое распространение данной формы глюкозы в природе. Конформации моносахаридов имеют важнейшее значение для формирования пространственной структуры полисахаридной цепи.

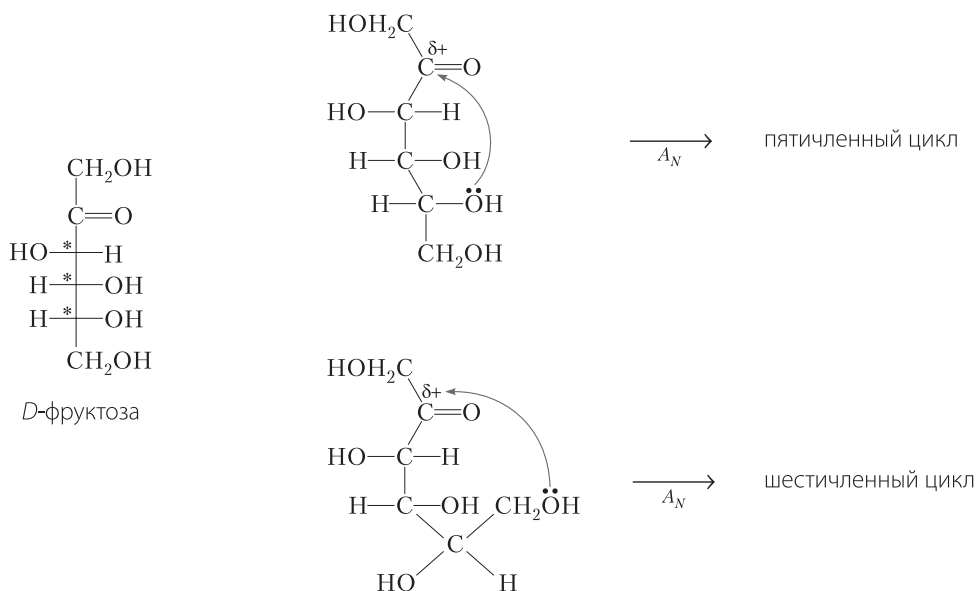
Для растворов моносахаридов характерна **мутаротация** — изменение угла вращения плоскости поляризованного света у свежеприготовленных растворов моносахаридов вследствие превращения аномеров друг в друга через ациклическую форму.

Аномерные α - и β -формы имеют разные углы вращения плоскости поляризованного света. Так, для раствора α -D-глюкопиранозы характерен угол $+112,5^\circ$, а для раствора β -D-глюкопиранозы $+19,3^\circ$. После растворения одной из форм моносахарида в воде в течение некоторого времени (около 2–2,5 часа) устанавливается равновесие между аномерными формами с преобладанием β -пиранозной формы (64 %). Состоянию равновесия соответствует угол вращения плоскости поляризованного света $+52,5^\circ$.

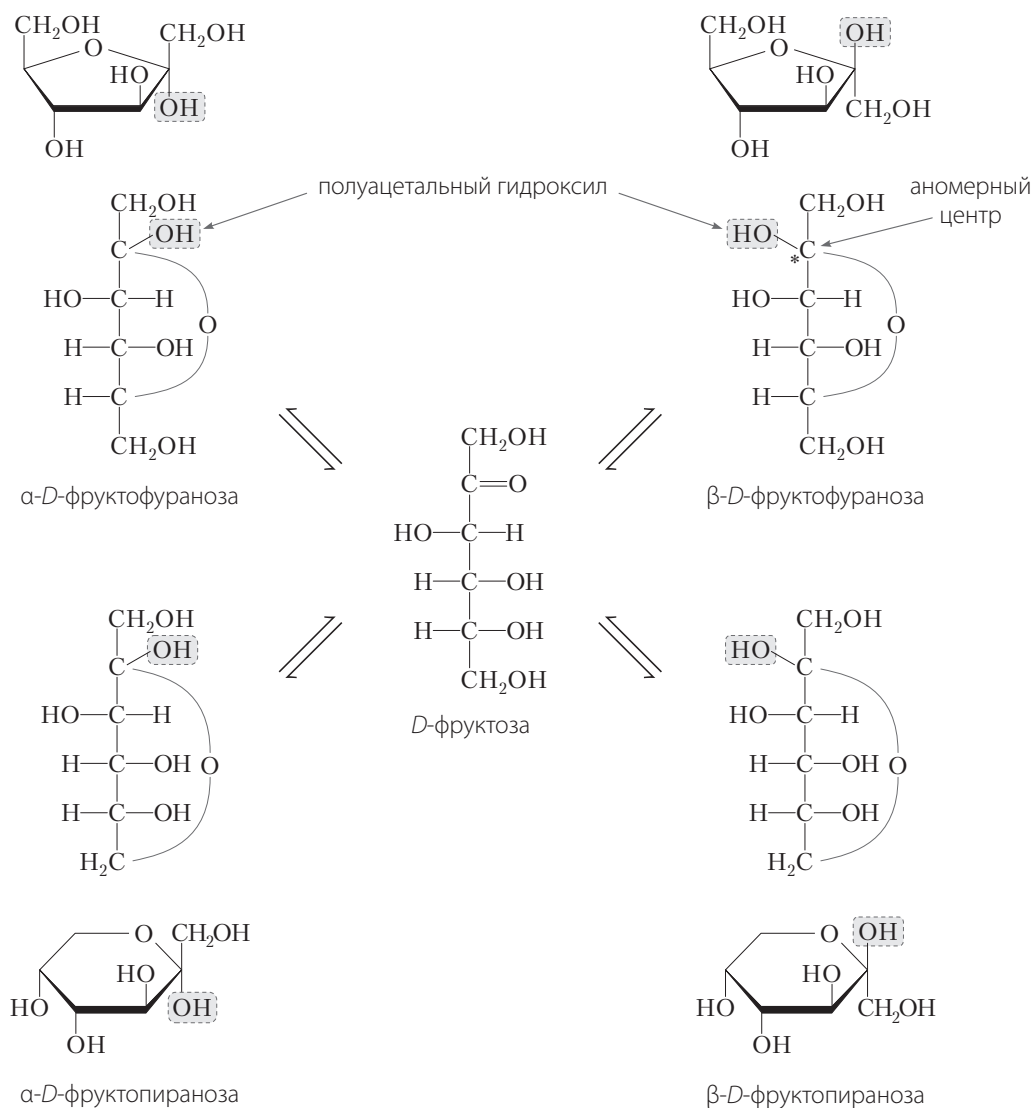
12.3. Строение и таутомерия D-фруктозы

Фруктоза (фруктовый сахар) является функциональным структурным изомером глюкозы. Она имеет такую же молекулярную формулу, как глюкоза ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$), но в отличие от нее фруктоза — это кетогексоза. Ациклическая форма фруктозы содержит три хиральных центра. Природная D-фруктоза — это левовращающий моносахарид (-82°). Существует в кристаллическом состоянии и в растворе, чаще в циклической форме. Таутомерные циклические

формы образуются вследствие нуклеофильного присоединения по оксогруппе. Нуклеофильным реагентом в этой реакции является кислород гидроксильной группы пятого или шестого атома углерода.



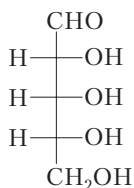
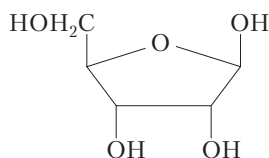
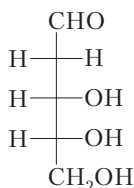
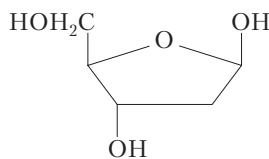
На рисунке представлены таутомерные формы *D*-фруктозы; ее циклические формы изображены при помощи формул Фишера и Хеуорса.



Будучи функциональными изомерами, глюкоза и фруктоза могут превращаться друг в друга в биохимических процессах. Эти моносахариды являются источниками энергии для человека. Растворы глюкозы широко используются в медицине для проведения регидратации и дезинтоксикации.

12.4. Биологически важные альдопентозы

D-Рибоза и 2-дезоксид-*D*-рибоза имеют большое значение для протекания процессов жизнедеятельности, так как участвуют в построении полинуклеотидных цепей ДНК и РНК. У 2-дезоксид-*D*-рибозы, в отличие от *D*-рибозы, отсутствует гидроксильная группа в положении 2. Эти пентозы, как и другие моносахариды, существуют в виде различных таутомерных форм в растворе, а в составе нуклеотидов ДНК и РНК — в виде β-фуранозных форм.

*D*-рибозаβ-*D*-рибофураноза2-дезоксид-*D*-рибозаβ-*D*-2-дезоксидрибофураноза

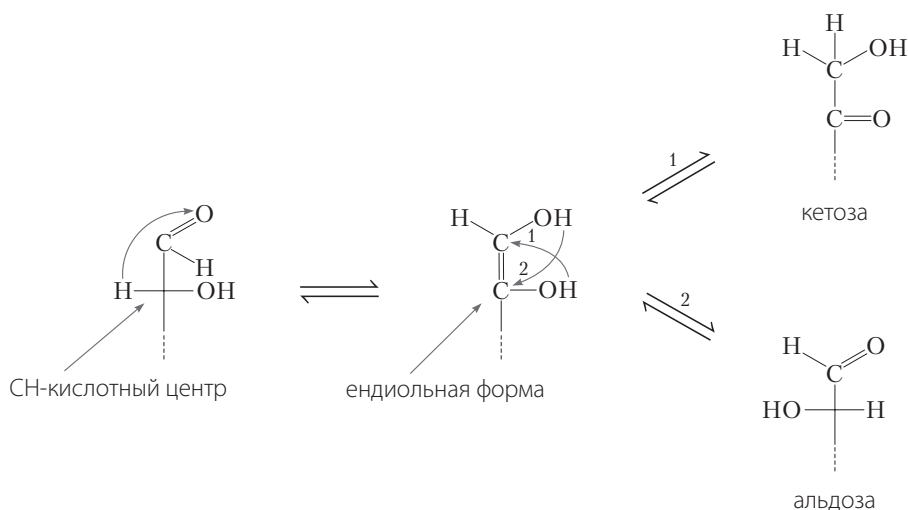
12.5. Свойства моносахаридов

Моносахариды — кристаллические вещества, хорошо растворяются в воде, их растворы обладают оптической активностью. Благодаря большому количеству гидроксильных групп они очень хорошо гидратируются, образуют вязкие растворы при высокой концентрации. Имеют сладкий вкус.

Моносахариды — гетерофункциональные соединения, их химические свойства определяются наличием гидроксильных и карбонильной (в открытой форме) групп, а также амино-, карбоксильной групп у неклассических моносахаридов.

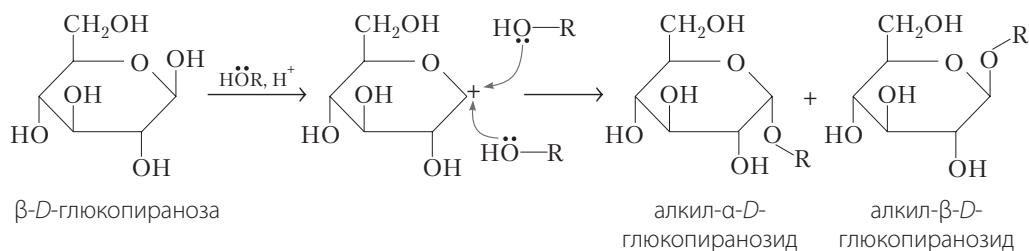
Некоторые моносахариды способны превращаться друг в друга в ходе реакции изомеризации. В лабораторных условиях эти процессы протекают в слабощелочной среде.

Так, в щелочном растворе из *D*-глюкозы образуются *D*-манноза (реакция эпимеризации) и *D*-фруктоза. Реакция идет с участием СН-кислотного центра у C_2 через стадию образования неустойчивого ендиола.



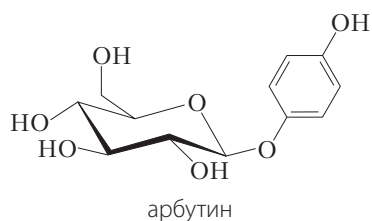
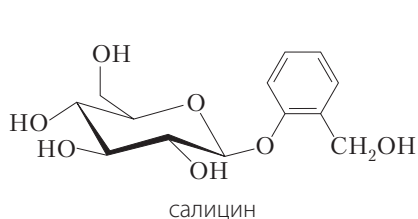
В живых организмах такие реакции происходят под действием ферментов.

Гликозиды, которые по химическому строению являются смешанными ацетальми, образуются в реакции нуклеофильного замещения полуацетальной гидроксильной группы. В качестве нуклеофильных реагентов могут выступать кислород-, азот-, серосодержащие соединения. В лабораторных условиях О-гликозид можно получить при пропускании безводного хлороводорода через раствор моносахарида в спирте. При этом реакция протекает через образование промежуточного карбокатиона, который имеет плоское строение; последующая атака спиртом может протекать с разных сторон. Поэтому вне зависимости от пространственной ориентации полуацетального гидроксила в исходном моносахариде, в реакции образуется смесь аномерных гликозидов.



Название гликозида образуется от названия соответствующего моносахарида путем замещения суффикса **-оза** на **-озид**. Гликозиды подвергаются гидролизу в кислой среде или ферментативно. Гликозид состоит из углеводной части и агликона, которые соединяются между собой при помощи гликозидной связи. Различают О-, N- и S-гликозиды.

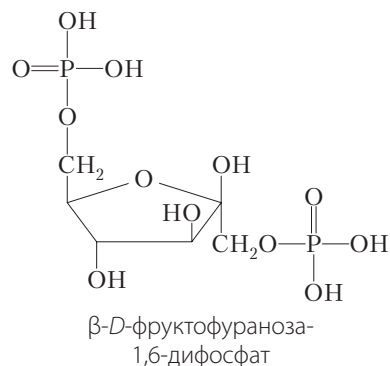
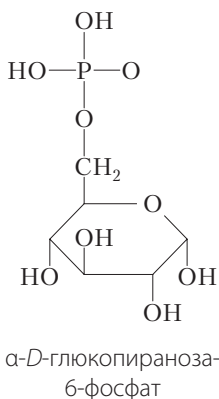
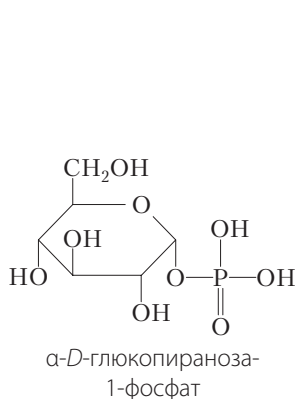
Свободные моносахариды, за исключением *D*-глюкозы и *D*-фруктозы, редко встречаются в природе. Как правило, они присутствуют в растениях в виде гликозидов. Фармакологическое действие многих лекарственных растений связано с наличием в их составе гликозидов.



Так, салицин (от лат. *sális*), выделенный из коры ивового дерева, — это О-гликозид, образованный β -*D*-глюкопиранозой и салициловым спиртом; обладает противовоспалительным, болеутоляющим действием. Арбутин, содержащийся в листьях толокнянки, проявляет антимикробное действие.

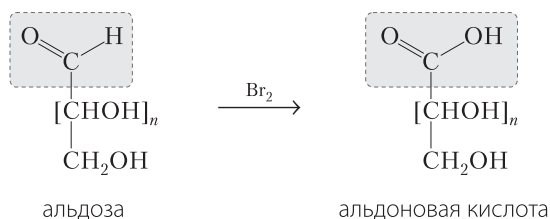
Олиго- и полисахариды тоже являются О-гликозидами. Нуклеотиды, из которых построены полинуклеотиды РНК и ДНК, — это N-гликозиды.

Свободные гидроксильные группы моносахаридов могут вступать в реакции образования простых и сложных эфиров. **Фосфорилирование** в организме (получение сложного эфира фосфорной кислоты) часто приводит к трансформации моносахарида в метаболически активную форму.

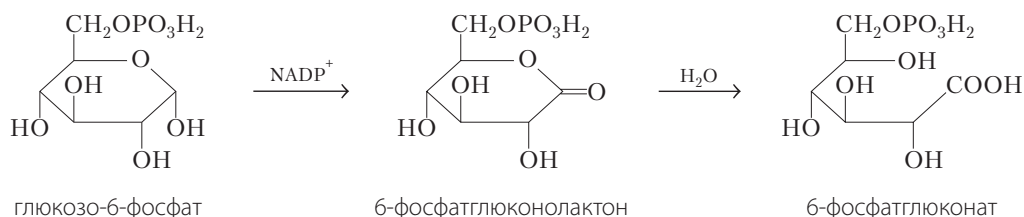


Моносахариды легко окисляются. В лабораторных условиях они окисляются в щелочной среде под действием катионов металлов, таких как Ag^+ или Cu^{2+} . Как правило, при окислении в подобных условиях образуется смесь продуктов окисления с разным числом атомов углерода.

Использование мягких окислителей, таких как бромная вода, приводит к избирательному окислению только альдегидной группы и образованию **альдоновой кислоты**. Ниже представлена реакция в общем виде.

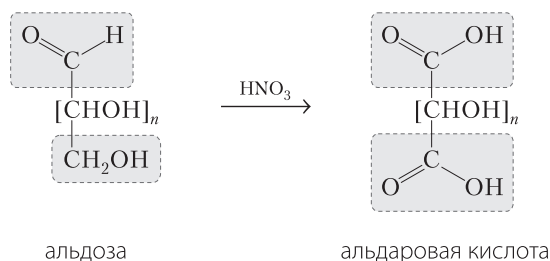


Альдоновые кислоты склонны к образованию лактонов. При окислении глюкозы при помощи бромной воды образуется **глюконовая кислота**. Фосфорилированная форма глюконовой кислоты является важным участником обмена углеводов в организме человека (*пентозо-фосфатный путь*).

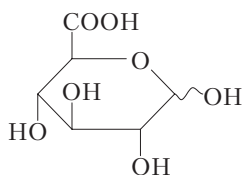
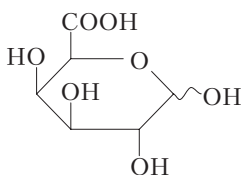
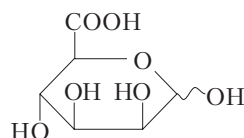


Фосфат глюконовой кислоты далее декарбоксилируется, образуя метаболически активную рибозу.

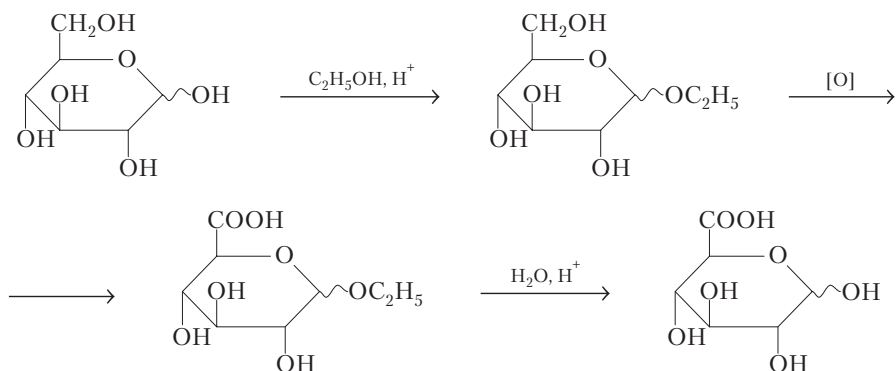
Более сильные окислители, такие как разбавленная азотная кислота, окисляет не только альдегидную, но и первичноспиртовую группу; при этом образуются **альдаровые кислоты**.



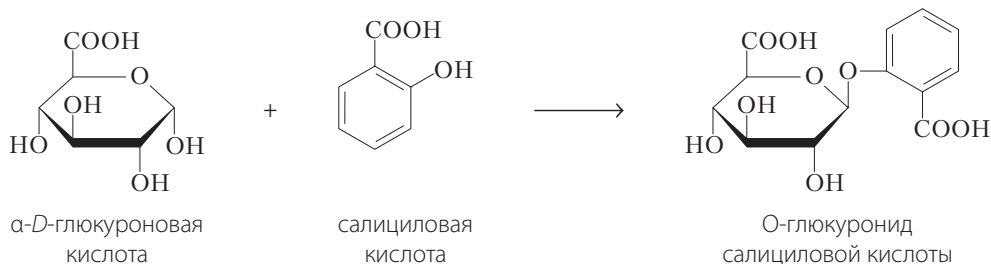
При окислении только первичноспиртовой гидроксильной группы образуются **уроновые кислоты**. На представленном ниже рисунке приводятся формулы уроновых кислот, являющихся производными *D*-глюкозы, *D*-галактозы и *D*-маннозы. Знак « \sim » указывает на аномерную смесь; его используют, чтобы показать возможность образования смеси аномеров.

*D*-глюкуроновая кислота*D*-галактуроновая кислота*D*-маннуроновая кислота

Синтез уроновых кислот в лабораторных условиях возможен через стадию образования гликозида, который будет защищать от окисления альдегидную группу (полуацетальный гидроксил).

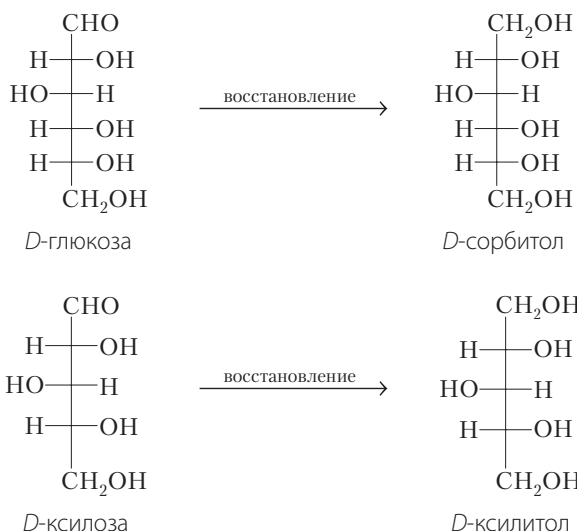
*D*-глюкуроновая кислота

Уроновые кислоты часто встречаются в составе гетерополисахаридов. Глюкуроновая кислота участвует в реакциях детоксикации липофильных ксенобиотиков путем повышения их растворимости в воде. При детоксикации салициловой кислоты образуется глюкуронид с обращенной конфигурацией аномерного центра.



Восстановление карбонильной группы моносахаридов до спиртовой приводит к образованию **альдитолов**, которые являются многоатомными спиртами. Это растворимые в воде кристаллические вещества. Некоторые многоатомные

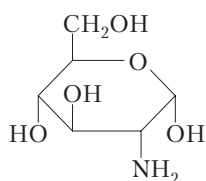
спирты, такие как сорбитол, маннитол и ксилитол (старые названия — сорбит, маннит и ксилит), используются в качестве заменителей сахара, поскольку обладают сладким вкусом и не включаются в обмен углеводов.



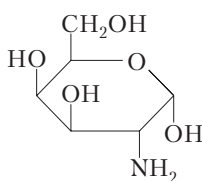
Маннитол — продукт восстановления *D*-маннозы, используется в качестве диуретического лекарственного средства. Обладая способностью образовывать большое количество водородных связей, он увеличивает осмотическое давление плазмы крови и способствует переходу жидкости из тканей в кровеносное русло, а затем и выведению воды почками.

12.6. Другие производные моносахаридов

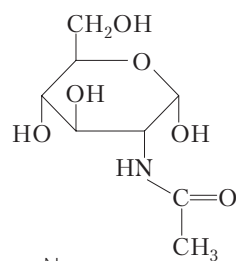
Аминосакхара — это производные моносахаридов, у которых негликозидный гидроксил замещен на аминогруппу. Входят в состав гетерополисахаридов, как правило, в виде ацилированных производных.



2-амино-2-дезокс-
 α -*D*-глюкопираноза
(*D*-глюкозамин)

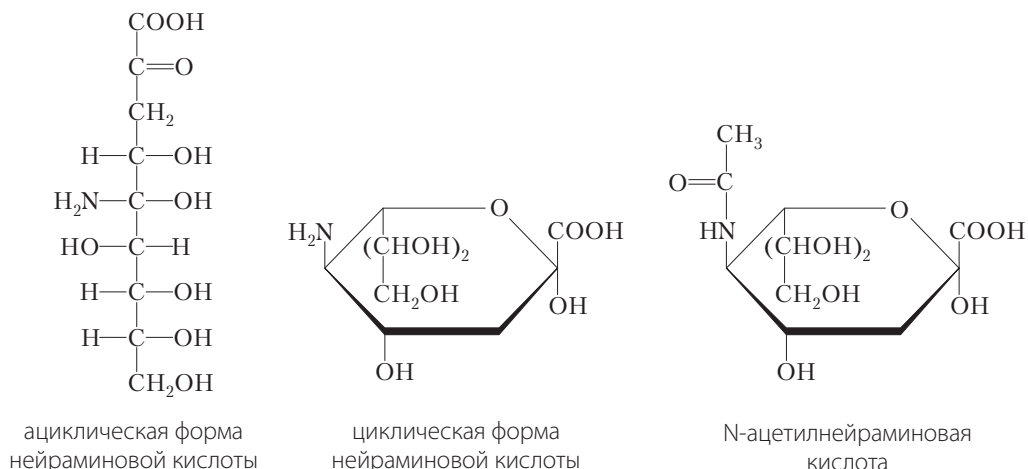


2-амино-2-дезокс-
 α -*D*-галактопираноза
(*D*-галактозамин)



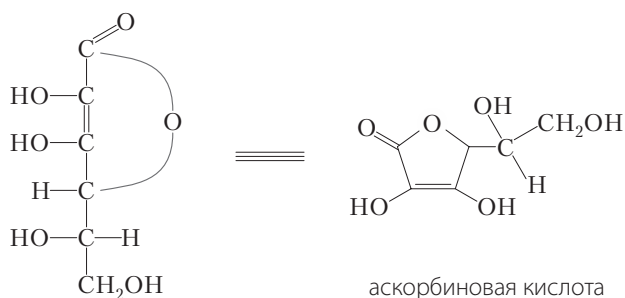
N-ацетил-
D-глюкозамин

Углеродная цепь нейраминовой кислоты состоит из девяти атомов. Молекула содержит карбоксильную и оксогруппы; образуется при конденсации пировиноградной кислоты и маннозамина. Находится преимущественно в циклической форме.



N- и O-ацилированные производные нейраминовой кислоты называются **сиаловыми кислотами**. Сиаловые кислоты входят в состав олигосахаридных фрагментов гликолипидов и гликопротеинов гликокаликса клеточной мембраны животных, растительных и бактериальных клеток. Нейраминовая кислота в значительной степени определяет свойства клеточной поверхности.

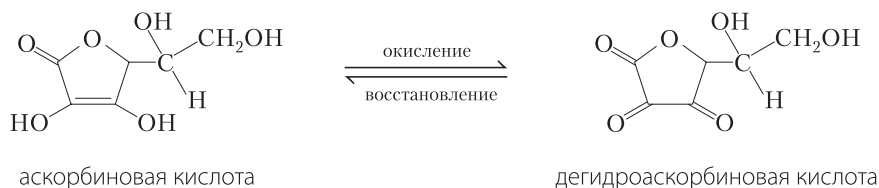
Аскорбиновая кислота (или витамин С) представляет собой γ-лактон 2-оксо-L-гулоновой кислоты. Проявляет кислотные свойства за счет ендольного фрагмента.



Аскорбиновая кислота присутствует в растениях и образуется во многих животных организмах. Однако высшие приматы и человек потеряли способность к биосинтезу аскорбиновой кислоты. Поэтому, являясь важным участником процессов метаболизма, аскорбиновая кислота должна поступать в организм

человека с продуктами питания. Так как аскорбиновая кислота — это водорастворимый витамин, то ее поступление в организм должно быть ежедневным.

Аскорбиновая кислота легко окисляется, поэтому проявляет свойства антиоксиданта.



Витамин С также участвует в реакциях гидроксилирования аминокислот и других биологически важных соединений. Гидроксилирование пролина в составе полипептидных цепей коллагена имеет большое значение для формирования его пространственной структуры и, следовательно, для обеспечения его прочности. Выраженная недостаточность аскорбиновой кислоты приводит к нарушению синтеза коллагена и клинически проявляется как цинга.

Важными источниками аскорбиновой кислоты для человека являются растительные продукты, такие как шиповник, петрушка, красный перец, черная смородина, другие ягоды и фрукты.

Вопросы для обсуждения

1. Арабиноза является эписмером рибозы по C_2 . В природе встречается главным образом в составе гликозидов растений. Используется для создания противовирусных и противоопухолевых лекарственных средств, являющихся антиметаболитами природных рибонуклеозидов.

Изобразите таутомерные формы *D*- и *L*-арабинозы при помощи формул Хеурса. Назовите их. Укажите для всех приведенных форм пары аномеров.

2. Рамноза (6-дезоксид-*D*-манноза) является дезоксигликаном и входит в состав многих природных гликозидов.

Изобразите таутомерные формы 6-дезоксид-*D*-маннозы при помощи формул Хеурса и в конформации *кресла*. Назовите их. Какая из пиранозных форм будет более устойчива? Ответ поясните.

3. Фукоза (6-дезоксигалактоза) является компонентом природных гликозидов. Например, входит в состав гликопротеинов, определяющих группу крови, олигосахаридов молока, полисахаридов бактериальной клетки.

Изобразите пиранозные формы *D*-фукозы в конформации *кресла*. Обозначьте аксиальные и экваториальные связи. Какая из пиранозных форм будет более устойчива? Ответ поясните.

4. Глюкоза в организме человека может подвергаться восстановлению с образованием сорбитола. Это не основной путь метаболизма глюкозы, но при сахарном диабете данная реакция может в значительной мере определять развитие таких осложнений, как ретинопатия, нефропатия, нейропатия и др.

Активация инсулиновых рецепторов в мышечной и жировой тканях усиливает трансмембранный перенос глюкозы в клетку. В то же время транспорт глюкозы в некоторых тканях не требует инсулина. Эти клетки при сахарном диабете будут использовать глюкозу для нормальных биохимических процессов в обычном режиме, а избыточная глюкоза будет включаться в другие процессы, в частности в полиольный, что может приводить к развитию патологии.



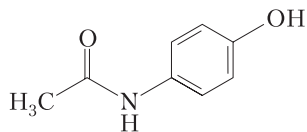
Сорбитол, обладая высокой гидрофильностью и низкой липофильностью, не может транспортироваться через клеточную мембрану. Его избыточное накопление приводит к возникновению осмотического стресса клетки и ее последующему лизису, что со временем приводит к нарушению кровоснабжения тканей.

Заполните схему реакции полиольного пути метаболизма глюкозы.

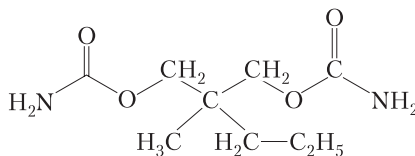
5. Приведите схему окисления/восстановления аскорбиновой кислоты. Укажите, какой фрагмент в структуре аскорбиновой кислоты отвечает за проявление данным соединением кислотных свойств. Приведите реакцию солеобразования и назовите полученную соль аскорбиновой кислоты. Укажите хиральные центры в молекуле аскорбиновой кислоты.

6. Конъюгация (связывание) липофильных катаболитов и ксенобиотиков с глюкуроновой кислотой происходит с целью образования более подходящей (как правило, более полярной) формы выведения из организма. Такие реакции приводят к получению глюкуронидов.

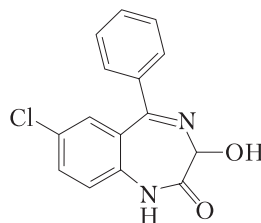
Приведите реакции образования О-глюкуронидов анальгетика и антипиретика Парацетамола, седативного препарата группы диазепинов Оксазепам, а также N-глюкуронида транквилизатора Мепротана.



парацетамол

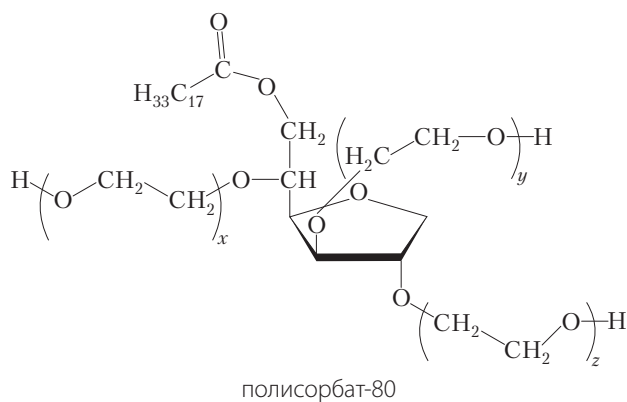


мепротан

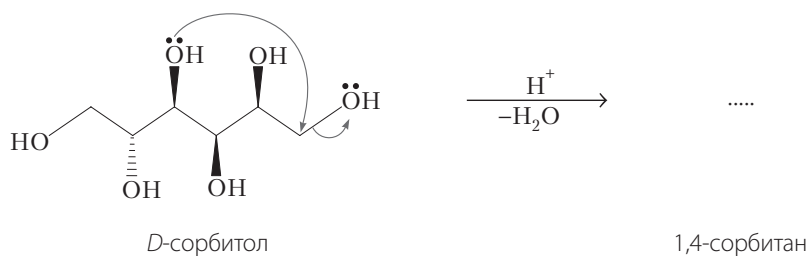


оксазепам

7. Сорбитол используется не только как заменитель сахарозы, но и как исходное сырье в синтезе аскорбиновой кислоты и циклических полиолов сорбитанов. Сложные эфиры сорбитанов и высших жирных кислот являются неионогенными поверхностно-активными веществами.



Дополните схему реакции дегидратации *D*-сорбитола до 1,4-сорбитана.



8. Поясните, почему фруктоза, помимо глюкозы и маннозы, является сырьем для производства сорбитола и маннитола.

Большинство сахаров находятся в растительных и животных организмах в виде более или менее длинных цепочек. Они подразделяются в зависимости от степени полимеризации на две группы: олигосахариды и полисахариды.

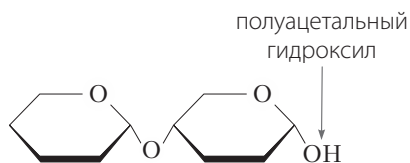
13.1. Олигосахариды

Олигосахариды содержат от 2 до 10 моносахаридных остатков и подразделяются на ди-, три-, тетра-, пентасахариды и т.д.

Наиболее важны для человека дисахариды. В зависимости от их способности вступать в реакции Троммера, Толленса и др. (т.е. восстанавливать металлы из их солей) дисахариды делят на две группы: восстанавливающие и невосстанавливающие.

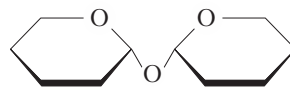
Восстанавливающие дисахариды имеют свободную полуацетальную спиртовую группу, поэтому для них характерна *цикло-оксо*-таутомерия и, следовательно, возможность появления карбонильной группы, которая дает соответствующие качественные реакции. По свободной полуацетальной группе восстанавливающие олигосахариды могут образовывать гликозиды.

Гликозидная связь **невосстанавливающих дисахаридов** образована двумя полуацетальными гидроксильными группами. Поэтому такие дисахариды не способны к таутомерным превращениям, связанным с открытием цикла. Они не дают качественные реакции на альдегидную группу; не образуют гликозиды.



восстанавливающий дисахарид

нет свободного полуацетального
гидроксила

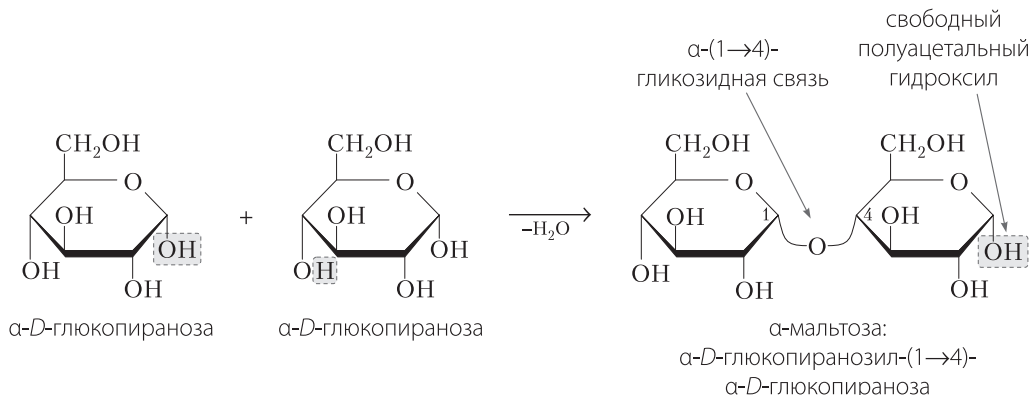


невосстанавливающий дисахарид

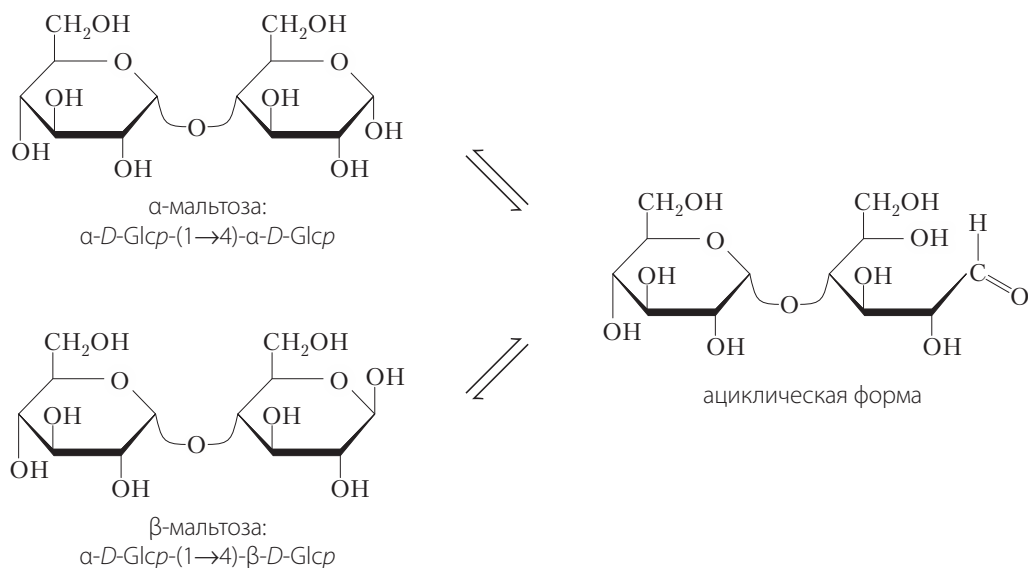
Систематические названия олигосахаридов образуются в соответствии со схемой *гликозил* — *гликоза* для восстанавливающих олигосахаридов и *гликозил* — *гликозид* для невосстанавливающих. Используются также сокращенные

названия, где названия моносахаридных фрагментов сокращены до трехбуквенных обозначений (Glc для глюкозы; Man для маннозы; Gal для галактозы; Fru для фруктозы и т.д.), за которыми следует однобуквенное обозначение размера цикла — *p* (пиранозного) или *f* (фуранозного). Примеры названий будут представлены ниже при рассмотрении представителей олигосахаридов.

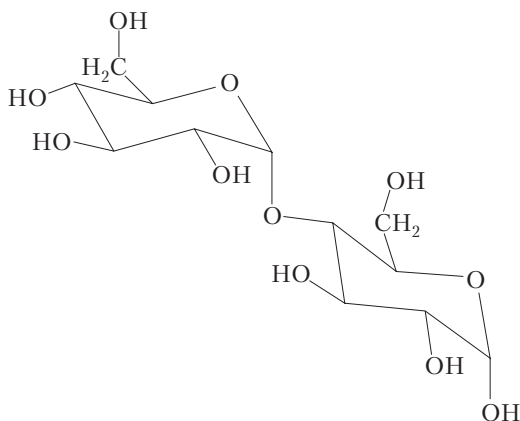
Мальтоза — дисахарид, образованный двумя остатками α -D-глюкопиранозы, связанными между собой α -(1 \rightarrow 4)-гликозидной связью.



Мальтоза — восстанавливающий дисахарид; она дает положительные тесты Толленса, Фелинга и Троммера. В растворе присутствуют несколько таутомерных форм: α -мальтоза, β -мальтоза и ациклическая форма.



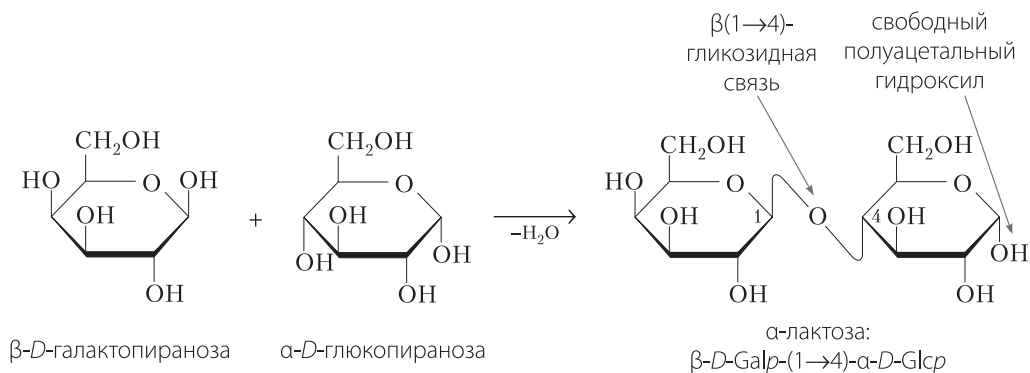
Мальтоза является дисахаридной структурной единицей компонентов крахмала. Образуется в тонком кишечнике при гидролизе амилозы и амилопектина в ходе пищеварения; затем гидролизуется до глюкозы.



конформация мальтозы

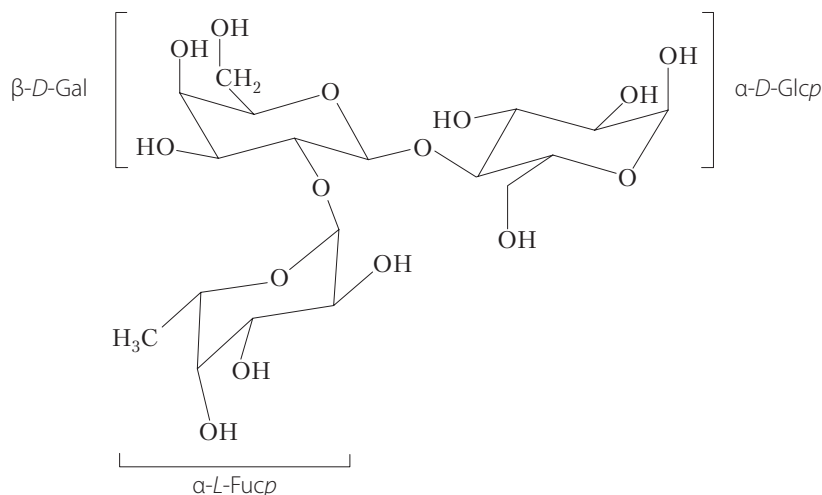
При образовании α -гликозидной связи в мальтозе второй остаток глюкозы поворачивается приблизительно на угол 60° по отношению к первому, что имеет важное значение для формирования пространственной формы амилозы, состоящей из дисахаридных фрагментов мальтозы.

Лактоза — дисахарид, обнаруженный в молоке. Состоит из *D*-галактозы и *D*-глюкозы, соединенных β -(1 \rightarrow 4)-гликозидной связью. Обладает восстанавливающими свойствами. Может существовать в виде нескольких таутомерных форм: α -, β - и ациклической формы.



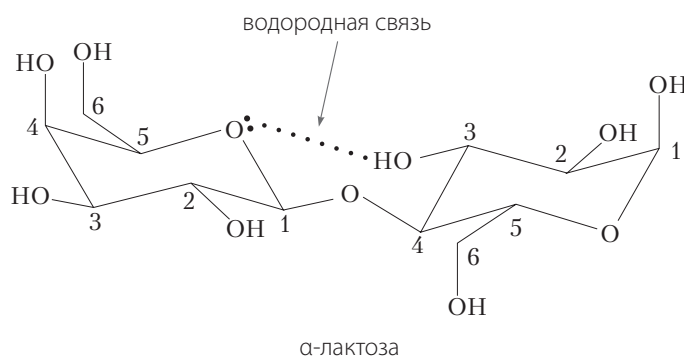
Лактоза и другие олигосахариды молока необходимы для формирования нормальной кишечной микрофлоры новорожденного. Важнейшим олигосахаридом молока является фукозиллактоза, содержащая 6-дезоксид-*L*-галактопиранозу.

нозу (фукоза). Известна способность фукозиллактозы предотвращать адгезию патогенных бактерий и их токсинов эпителием кишечника новорожденного.



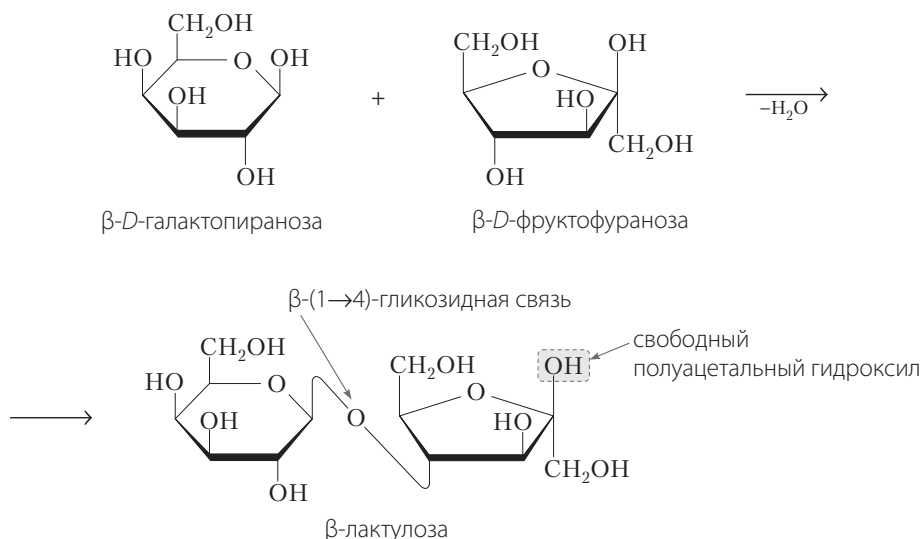
фукозиллактоза

Кроме того, эти углеводы используются организмом ребенка как источник энергии. В фармации лактоза используется для создания твердых лекарственных форм как инертный негигроскопичный наполнитель. Относительно низкая гигроскопичность лактозы объясняется образованием внутримолекулярной водородной связи.



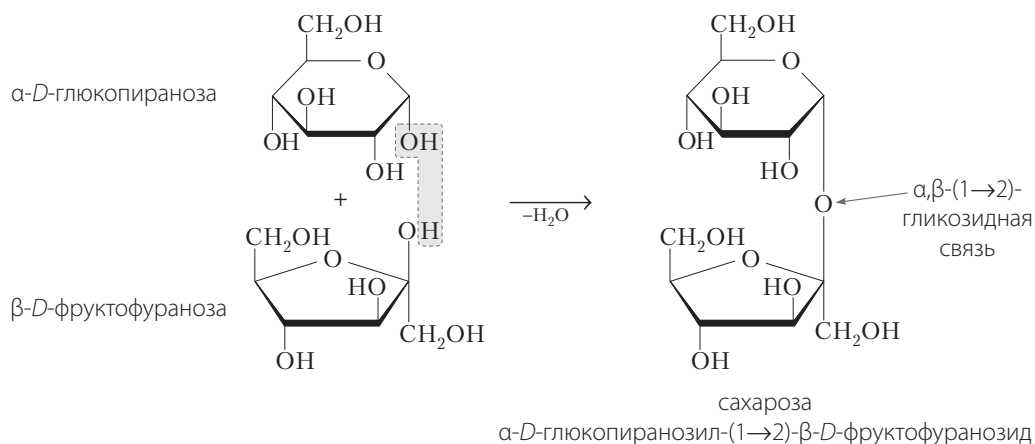
α -лактоза

Лактулоза — синтетический моносахарид, состоит из галактозы и фруктозы, является функциональным изомером лактозы. Относится к восстанавливающим дисахаридам. В промышленности ее производят в значительных количествах путем изомеризации лактозы.



Лактулоза используется для создания лекарственных средств, обладающих слабительным действием. Последнее обусловлено тем, что гликозидная связь между моносахаридными единицами лактулозы не подвергается гидролизу ферментами желудочно-кишечного тракта. Поэтому лактулоза повышает осмотическое давление, привлекая воду и увеличивая объем содержимого в кишечнике. Она также используется микроорганизмами толстого кишечника для своей жизнедеятельности. Для оздоровления нормальной кишечной микрофлоры лактулозу добавляют в небольших количествах в некоторые молочные продукты.

Сахароза — наиболее широко распространенный в природе дисахарид. Обнаружена во всех фотосинтезирующих растениях. Особенно велико содержание сахарозы в сахарном тростнике и сахарной свекле, которые являются сырьем для ее получения.



Сахароза — невосстанавливающий дисахарид, так как гликозидная связь между глюкозой и фруктозой образована их полуацетальными гидроксильными группами.

Сахароза используется организмом человека как источник глюкозы и, следовательно, энергии. Широко применяется в фармации для изготовления лекарственных форм для детей.

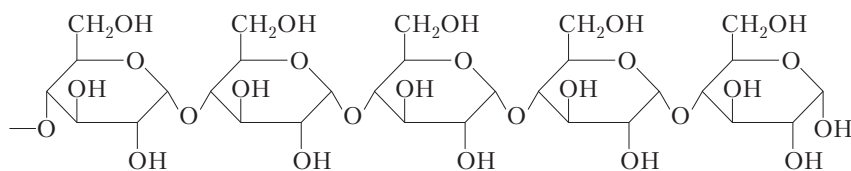
Гетероолигосахаридный фрагмент сахарозы входит в состав многих биологически важных сложных биополимеров, обнаруживаемых в растениях и животных организмах.

13.2. Полисахариды

Полисахариды — это полимеры, построенные из моносахаридов, соединенных гликозидными связями. **Гомополисахариды** (гомогликаны) построены из одинаковых остатков моносахаридов. **Гетерополисахариды** (гетерогликаны) образованы минимум двумя типами моносахаридов. Различают *резервные* и *структурные* полисахариды. Цепи их могут быть неразветвленными и разветвленными. Общей структурной особенностью полисахаридов является наличие у них большого количества гидроксильных групп, способных к образованию водородных связей.

Крахмал — это смесь двух полимеров, состоящих из глюкозы — амилозы и амилопектина. Крахмал имеет растительное происхождение: его обнаруживают в корнях, стеблях, листьях и плодах различных растений. Основными источниками крахмала являются злаковые культуры и картофель.

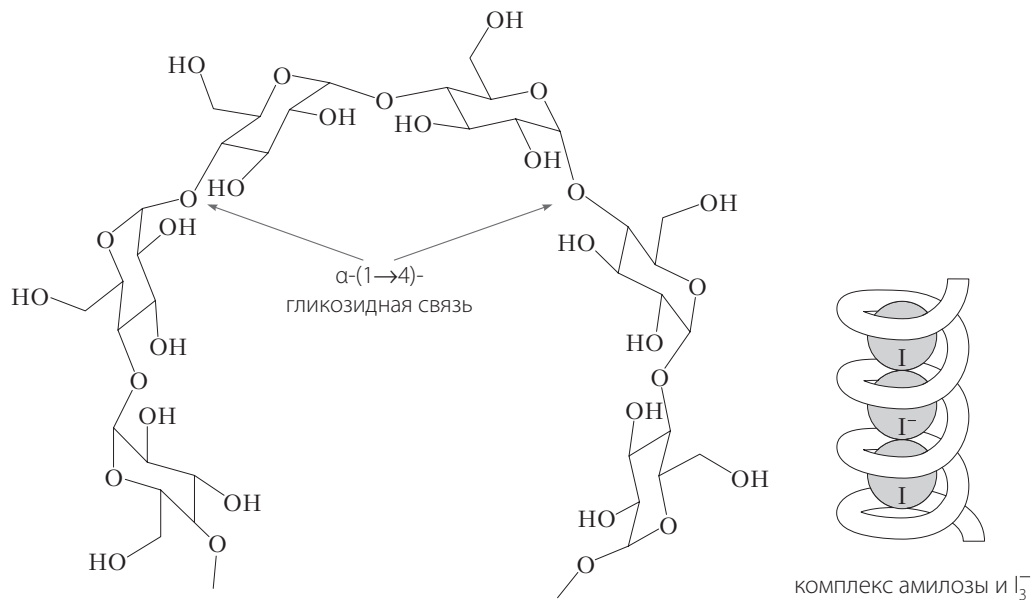
Амилоза составляет приблизительно 10–20 % массы крахмала, имеет неразветвленную структуру, состоит из α -D-глюкопиранозных единиц, соединенных α -(1→4)-гликозидными связями.



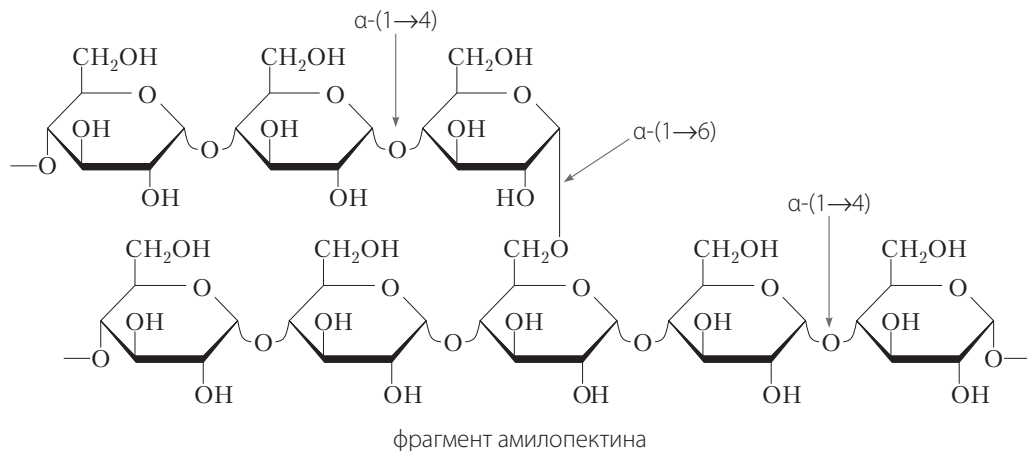
фрагмент амилозы

Каждый остаток глюкозы поворачивается на угол 60° по отношению к предыдущему, поэтому цепь амилозы приобретает форму спирали. Эта особенность строения амилозы обеспечивает возможность формирования комплекса с йодом (I_2), который встраивается в спираль, образуя комплекс синего цвета.

Йод-крахмальная проба широко используется и для обнаружения крахмала, и для обнаружения йода.



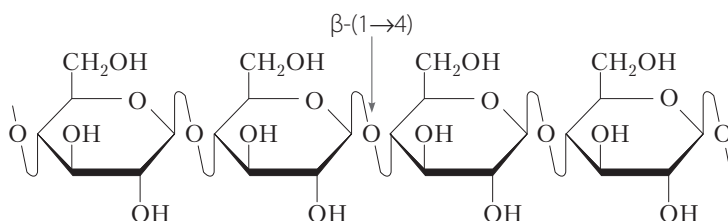
Амилпектин имеет разветвленное строение. Мономером является α -D-глюкопираноза; основной тип связи — α -(1 \rightarrow 4)-, а α -(1 \rightarrow 6)-гликозидные связи обеспечивают ответвление от основной цепи.



Крахмал является наиболее потребляемым полисахаридом в рационе человека. Традиционные продукты питания, такие как картофель, рис, маис

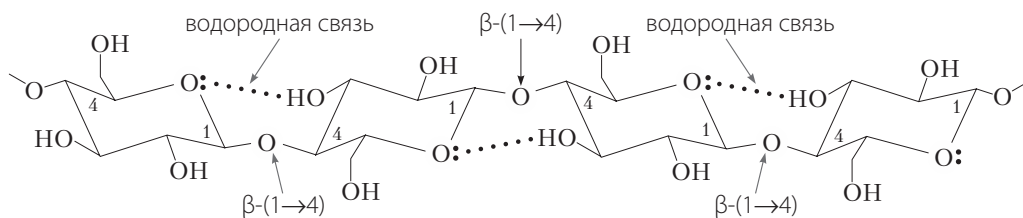
Размер и строение гликогена обеспечивают его функцию резервного полисахарида. Гликоген образуется в клетках печени и мышц. Большой размер молекул препятствует прохождению его через биологическую мембрану. При необходимости восполнения уровня глюкозы крови гликоген подвергается гидролизу, а образовавшаяся глюкоза беспрепятственно проходит в кровяное русло. Высокая разветвленность макромолекул способствует протеканию гидролиза с высокой скоростью.

Целлюлоза — это гомополисахарид растительного происхождения, входит в состав клеточных оболочек растительных организмов. Имеет неразветвленное строение. Цепи состоят из остатков β -D-глюкопиранозы, связанных β -(1 \rightarrow 4)-гликозидными связями.



фрагмент целлюлозы

Пространственное строение отдельных цепей целлюлозы таково, что каждый остаток глюкозы поворачивается на угол 180° по отношению к предыдущему, что способствует образованию внутримолекулярной водородной связи между кислородом пиранозного цикла одного остатка глюкозы и гидроксильной группой третьего атома углерода — другого остатка.

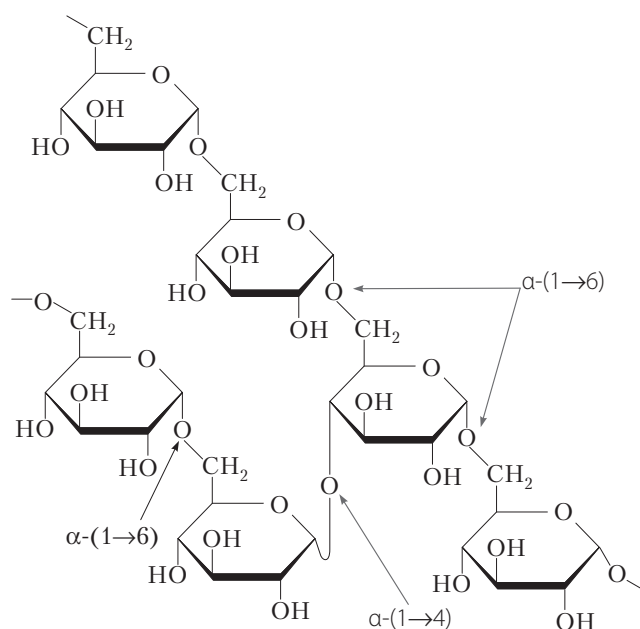


фрагмент целлюлозы

Водородные связи образуются также между отдельными цепями, что определяет такие важные свойства целлюлозы, как нерастворимость в воде, инертность, механическую прочность и волокнистость. Ферменты организма человека не могут подвергать гидролизу β -гликозидные связи. Поэтому целлюлоза не является источником глюкозы для человека. В то же время продукты, богатые клетчаткой (целлюлозой), в частности овощи и фрукты, являются необходимым компонентом рациона человека. Целлюлоза является питательной средой для кишечной микрофлоры. Она также создает объем, а значит, обеспечивает

чувство насыщения при приеме пищи и стимулирует моторику желудочно-кишечного тракта.

Декстран — это разветвленный полисахарид бактериального происхождения, построенный из остатков α -D-глюкопиранозы, которые связаны между собой при помощи α -(1 \rightarrow 6)-, а в точках ответвлений — α -(1 \rightarrow 4)- и α -(1 \rightarrow 3)-гликозидных связей. Декстран синтезируется из сахарозы некоторыми микроорганизмами. Обнаруживается в составе зубного налета. Молекулярная масса декстрана очень велика. После частичного гидролиза и уменьшения молекулярной массы, сравнимой с массой белков плазмы крови, декстраны используют для изготовления плазмозамещающих растворов.

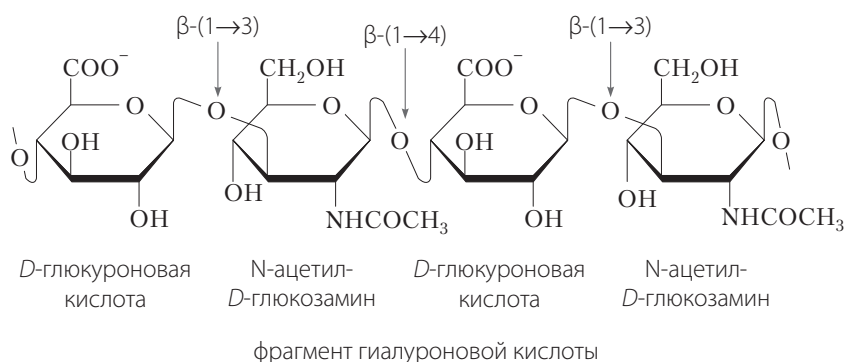


фрагмент декстрана

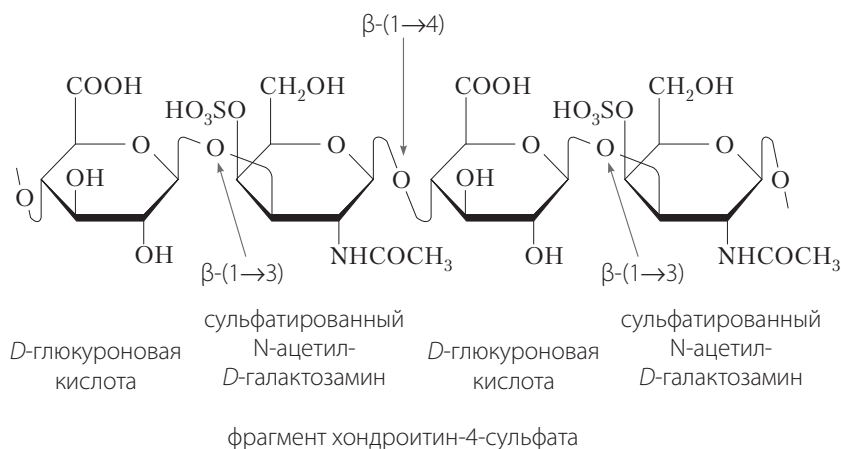
Гликозаминогликаны — это гетерополисахариды, являющиеся частью сложных белок-углеводных комплексов в организме человека — протеогликанов. Они построены из остатков урановых кислот и гексозаминов. В ряде случаев аминсахара сульфатируются по атомам кислорода или азота. Гликозаминогликаны, как правило, имеют очень высокую молекулярную массу. Ионизированные кислотные группы остатков урановых и серной кислот создают высокий отрицательный заряд, привлекают осмотически активные ионы, благодаря чему макромолекулы хорошо гидратируются, что обеспечивает препятствие сжатию (тургор) и определяет важную роль протеогликанов в организме. Гликозаминогликаны в составе протеогликанов входят в состав межклеточного вещества соединительной ткани; их обнаруживают в хрящах, костях, стекловидном теле

и роговице глаза. Они образуют пористые гидратированные гели и не только обеспечивают опору тканям, но и позволяют диффундировать водорастворимым молекулам и даже мигрировать клеткам. Несмотря на общность в строении различных типов гликозаминогликанов, они все же несколько отличаются по своим биологическим свойствам. Гиалуроновая кислота, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат являются основными компонентами матрикса соединительной ткани. Один из представителей — гепарин — участвует в регуляции процесса свертывания крови.

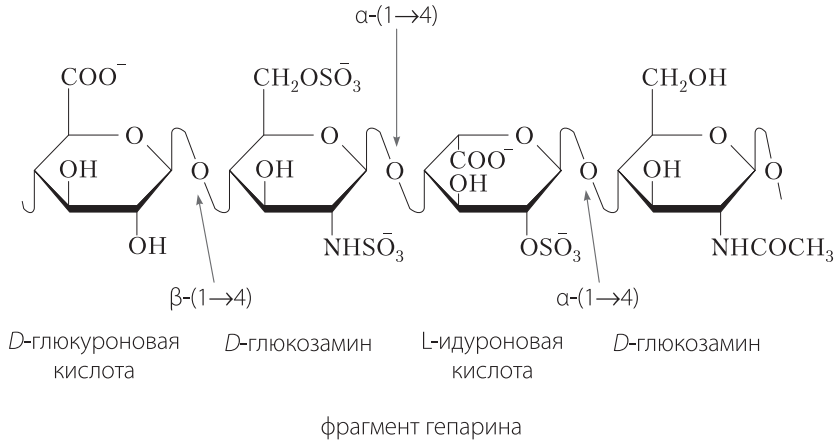
Гиалуроновая кислота — это полимер, дисахаридные фрагменты которого построены из *D*-глюкуроновой кислоты и *N*-ацетил-*D*-глюкозамина, связанных чередующимися β -(1 \rightarrow 4)- и β -(1 \rightarrow 3)-гликозидными связями.



Хондроитин сульфат — это сульфатированный гетерополисахарид, построенный из *D*-глюкуроновой кислоты и *N*-ацетил-*D*-галактозамина, связанных чередующимися β -(1 \rightarrow 4)- и β -(1 \rightarrow 3)-гликозидными связями. Галактозамин может быть сульфатирован по разным положениям.

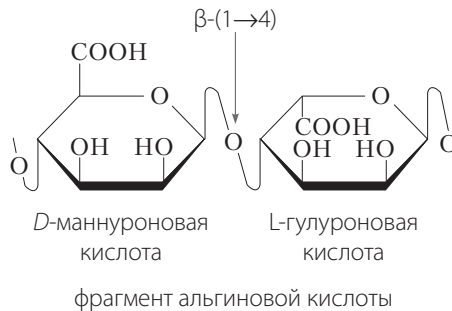


Гепарин может включать в себя различные дисахаридные фрагменты. В его составе обнаруживают α -D-глюкозамин, который может быть ацетилирован или сульфатирован по атому азота. Уроновые кислоты представлены β -аномером D-глюкуроновой кислоты или α -L-идуруновой кислотой (эпимер глюкуроновой кислоты по C₅).



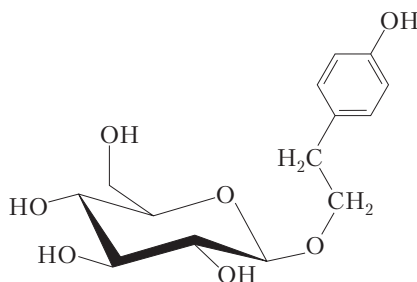
Большим разнообразием гетерополисахаридов отличается растительный мир: пектиновые вещества, инулин, агар, альгиновые кислоты. Их используют для создания лекарственных средств или биологически активных добавок.

Альгиновые кислоты (альгинаты), получаемые из водорослей, состоят из дисахаридных единиц, построенных из маннуровой и гулуруновой кислот. Они способны поглощать большое количество воды и набухать, поэтому их применяют в качестве загустителей и стабилизаторов суспензий, эмульсий, мазей в фармации. Альгиновые кислоты, обработанные поливалентными катионами (например, кальцием), образуют сетчатую структуру и используются в ортопедической стоматологии в качестве оттисковых материалов.



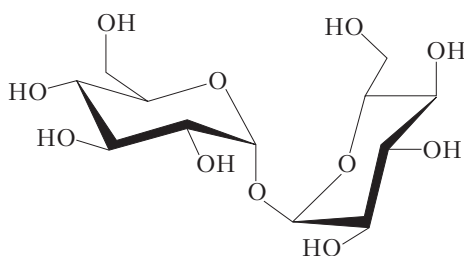
Вопросы для обсуждения

1. Арбутин — биологически важное вещество, выделенное из листьев брусники. Арбутин обладает антисептическими свойствами, поэтому лист брусники используют в народной медицине при воспалительных заболеваниях почек и мочевого пузыря.



Проанализируйте структуру арбутина, дайте название углеводной части и агликона. Выскажите предположение о том, почему это вещество обладает свойствами антисептика.

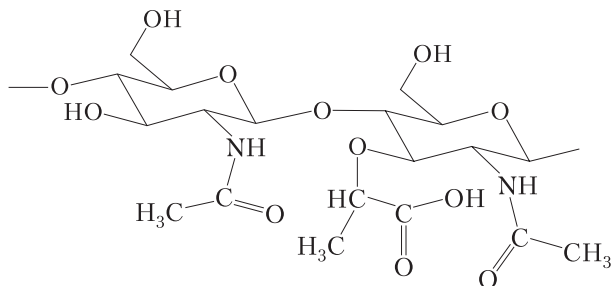
2. Трегалоза (микоза) — это дисахарид, который содержится в простейших, водорослях, грибах, лишайниках, некоторых высших растениях. Указанные организмы содержат ферменты, которые участвуют в ее биосинтезе и расщеплении. В медицине трегалоза используется для предотвращения и купирования синдрома сухого глаза в составе увлажняющего раствора.



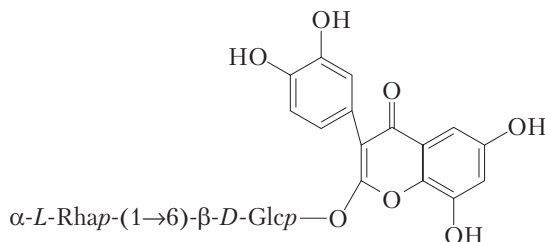
Определите состав трегалозы и тип гликозидной связи. Запишите реакцию гидролиза трегалозы до моносахарида.

3. Приведите структурный фрагмент гликогена. Укажите типы связей, присутствующих в данном биополимере. Изобразите в виде конформации *кресла* мономерное звено гликогена. Поясните, какое биологическое значение имеет разветвленность структуры гликогена.

4. Проанализируйте строение структурного фрагмента мурамина, компонента пептидогликана муреина, который входит в состав клеточной стенки грамположительных бактерий.

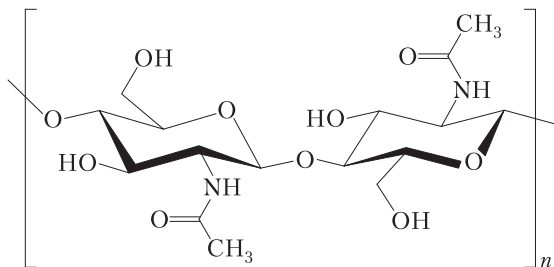


5. На рисунке приведена формула гликозида рутина (витамин Р), в состав которого входит флавоноид квертицин и дисахарид рутиноза. Рутин содержится во многих растениях. Используется в медицине для укрепления сосудистой стенки.



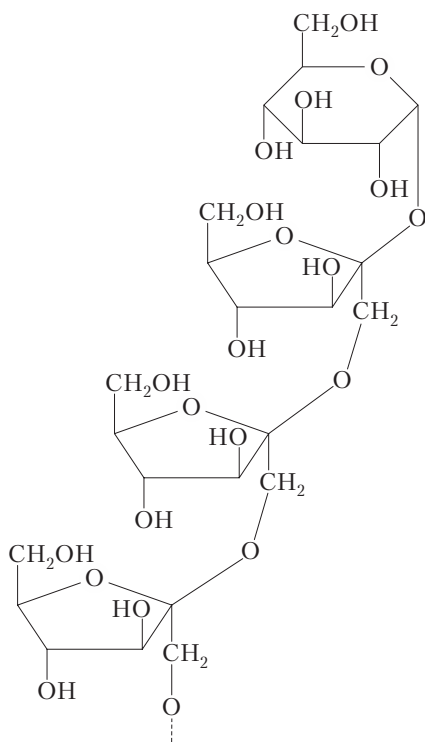
Проанализируйте структуру гликозида. Покажите строение рутина, используя изображения для дисахаридного фрагмента формулы Хеурса.

6. Одним из примеров природных полимеров является хитин (от греч. χιτών — одежда, кожа, оболочка). Хитин является соединением из группы азотсодержащих полисахаридов, состоит из остатков N-ацетилглюкозамина, связанных между собой β -(1 \rightarrow 4)-гликозидными связями, входит в состав панцирей ракообразных и клеточной стенки грибов. Он тверд, нерастворим и пластичен (гибок). С химической точки зрения хитин является поли-N-ацетил-D-глюкозо-2-амином.



Запишите приведенный дисахаридный фрагмент с использованием формул Хеуорса. Пронумеруйте атомы. Укажите типы связей в данном фрагменте. Укажите кислотно-основные центры.

7. Инулин — запасной гетерополисахарид растительного происхождения. Основным мономером в инулине является фруктофураноза. Инулин не подвергается гидролизу в желудочно-кишечном тракте человека. При этом он имеет относительно небольшую молекулярную массу (30–35 мономерных звеньев). Применяется в качестве пребиотика и подсластителя. Инулин хорошо фильтруется в боуменову капсулу в нефроне, не реабсорбируясь дальше по ходу почечного канальца, поэтому в медицине его используют для оценки фильтрационной способности почек.

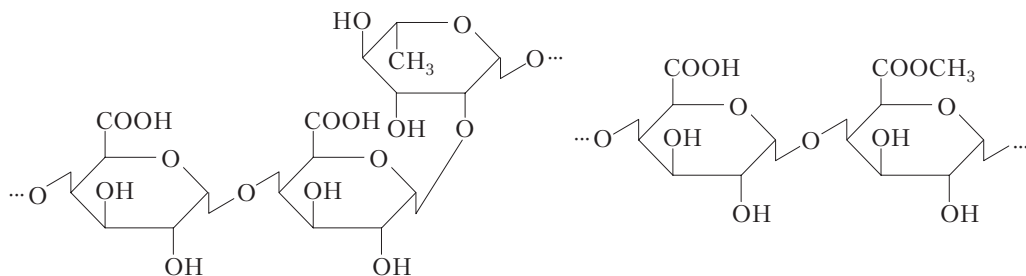


Перепишите формулу инулина. Пронумеруйте атомы углерода в моносахаридных фрагментах. Укажите гликозидные связи.

Приведите схему гидролиза данного биополимера.

8. Пектины представляют собой смесь полисахаридов. Они относятся к полиуронидам — полимерам, состоящим главным образом из остатков галактуроновой кислоты; некоторые карбоксильные группы замещены на сложноэфирные и амидные фрагменты.

Некоторые модификации пектинов содержат остатки *L*-рамнозы, *L*-арабинозы и других моносахаридов.

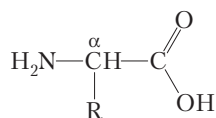


Так как пектиновые вещества содержат достаточно большое число карбоксильных групп, они могут связывать поливалентные ионы, и, следовательно, способствовать выведению из организма солей тяжелых металлов. Пектины используются в лечебном питании в качестве пребиотиков, в фармации для изготовления лекарственных форм для детей, в пищевой промышленности.

Перепишите и проанализируйте структуру приведенных фрагментов пектинов. Объясните высокую гидрофильность и желеобразующую способность пектинов.

СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АМИНОКИСЛОТ

Аминокислоты — гетерофункциональные соединения, содержащие две группы: карбоксильную и аминогруппу. В настоящее время известно более 300 природных аминокислот; их называют *биогенными*. Только 20 из них — *протеиногенные аминокислоты* — участвуют в построении белка организма человека и животных. В протеиногенных аминокислотах и карбоксильная, и аминогруппа связаны с одним атомом углерода; они являются α -аминокислотами.



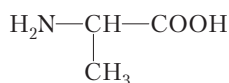
общая формула
протеиногенной
аминокислоты

В биохимии для обозначения отдельных аминокислот, кроме тривиальных названий широко используются трехбуквенный код.

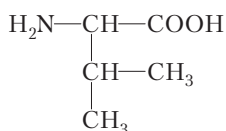
14.1. Классификация протеиногенных аминокислот

Существует несколько классификаций протеиногенных аминокислот. В соответствии с классификацией, основывающейся на полярности бокового радикала и его способности к ионизации, различают две группы аминокислот: с неполярным (гидрофобным) радикалом и аминокислоты с полярным (гидрофильным) радикалом.

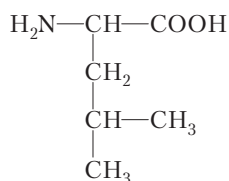
1. Аминокислоты с гидрофобным радикалом.



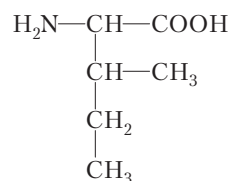
аланин
Ala



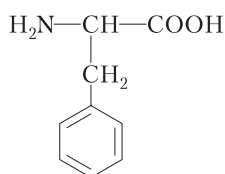
валин
Val



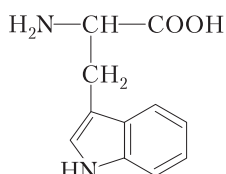
лейцин
Leu



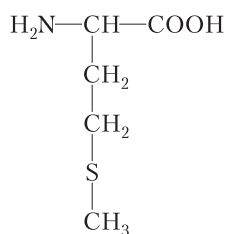
изолейцин
Ile



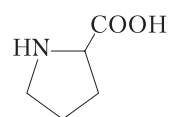
фенилаланин
Phe



триптофан
Trp



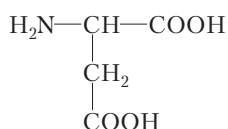
метионин
Met



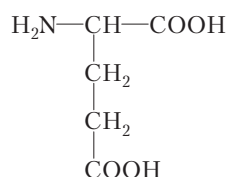
пролин
Pro

2. Аминокислоты с гидрофильным (заряженным и незаряженным) радикалом.

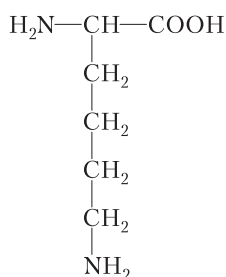
Аминокислоты, содержащие *заряженный* (положительно и отрицательно) радикал:



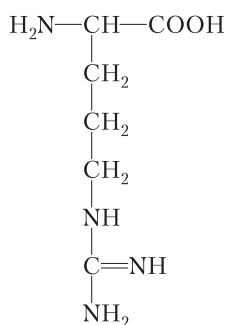
аспарагиновая кислота
Asp



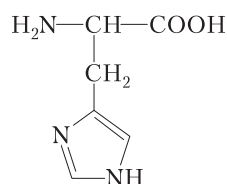
глутаминовая кислота
Glu



лизин
Lys

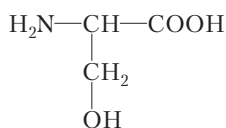


аргинин
Arg

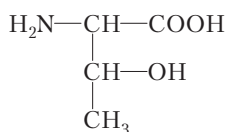


гистидин
His

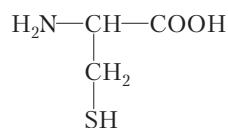
Аминокислоты, содержащие *незаряженный* радикал:



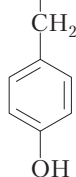
серин
Ser



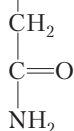
треонин
Thr



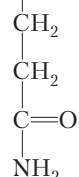
цистеин
Cys



тирозин
Tyr

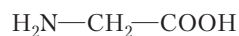


аспарагин
Asn



глутамин
Gln

Особое положение занимает аминокислота *глицин*. Он не содержит боковой цепи (радикала), однако во многих процессах (например, при растворении, в электрофорезе) ведет себя аналогично аминокислотам с гидрофильным незаряженным радикалом.



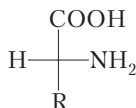
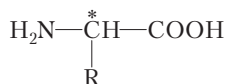
глицин
Gly

В соответствии с **кисотно-основными свойствами**, аминокислоты подразделяются на *кислые* (Glu, Asp), *основные* (Lys, Arg, His) и *нейтральные* (все остальные).

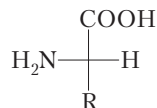
Некоторые аминокислоты синтезируются в организме человека. Они называются *заменимыми*. *Незаменимые (эссенциальные) аминокислоты* должны поступать в организм человека с продуктами питания, прежде всего животного происхождения. К ним относятся Arg, Val, His, Ile, Leu, Lys, Met, Thr, Trp, Phe. Аргинин и гистидин являются незаменимыми только на протяжении первого года жизни.

14.2. Стереохимия аминокислот

Все протеиногенные аминокислоты, за исключением глицина, хиральны. Аминокислоты с одним хиральным центром существуют в виде двух энантиомеров. В биохимии принято относить энантиомеры аминокислот к *D*- или *L*-ряду (см. гл. 4).



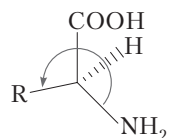
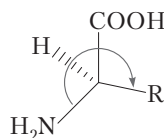
D-аминокислота



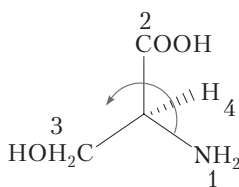
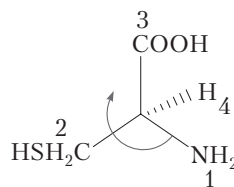
L-аминокислота

Треонин и изолейцин имеют два хиральных центра. Следовательно, возможно существование четырех стереоизомеров.

В составе белков организма человека обнаружены только *L*-аминокислоты, *D*-аминокислоты встречаются в составе белков и пептидов некоторых микроорганизмов. Последние десятилетия в стереохимии аминокислот все чаще используется *R/S*-номенклатура.

*S*-аминокислота*R*-аминокислота

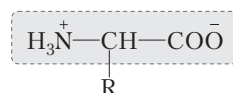
Большинство аминокислот *L*-ряда соответствуют *S*-конфигурации хирального центра, с которым связана аминогруппа. Исключением является цистеин, в котором группа $-\text{CH}_2\text{SH}$ имеет приоритет над $-\text{COOH}$.

*S*-серин*R*-цистеин

14.3. Химические свойства аминокислот

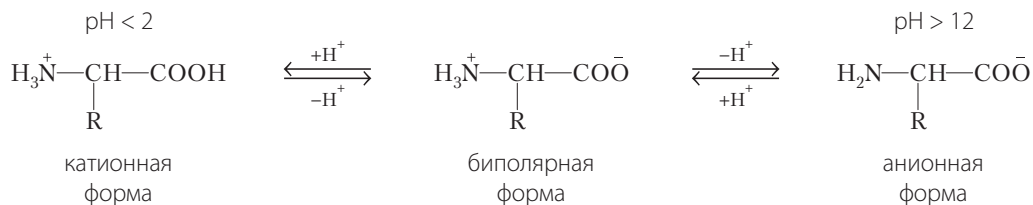
Для аминокислот как гетерофункциональных соединений характерны реакции по двум группам: карбоксильной и аминогруппе.

Амфотерность является одним из важнейших свойств, в которых и карбоксильная, и аминогруппа проявляют свои свойства одновременно. Обе группы ионизированы как в водном растворе, так и в кристаллическом состоянии. Таким образом, выделенный на рисунке фрагмент аминокислоты представляет собой биполярный ион.

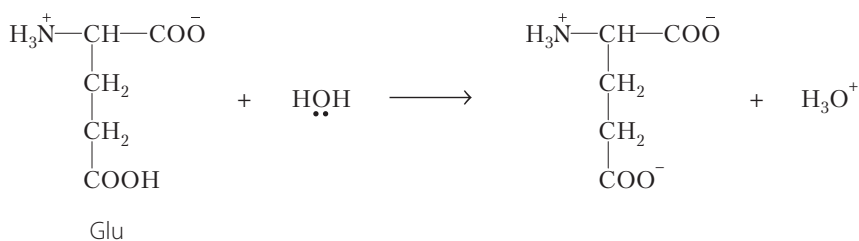


Большинство аминокислот при физиологических значениях pH имеют нейтральный радикал, поэтому в растворе при физиологических значениях pH они являются нейтральными частицами. В кислой среде карбоксилат-анион протонируется, а аминогруппа сохраняет свой положительный заряд. Напротив, в щелочной среде аминогруппа депротонируется и образуется анионная форма аминокислоты. Катионная и анионная формы могут превращаться друг в друга при изменениях pH. В сильноокислой среде аминокислоты, главным

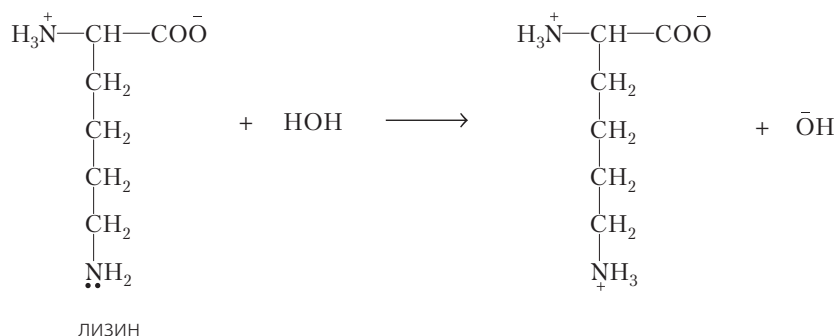
образом, присутствуют в растворе в виде катионов, а в сильнощелочной — в виде анионов.

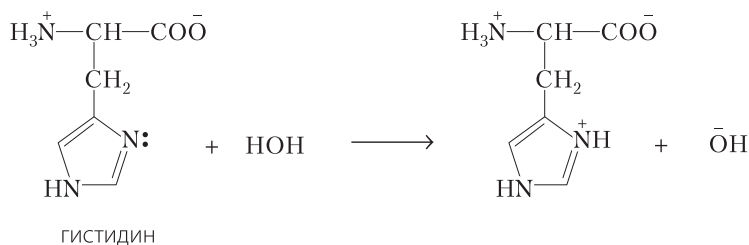
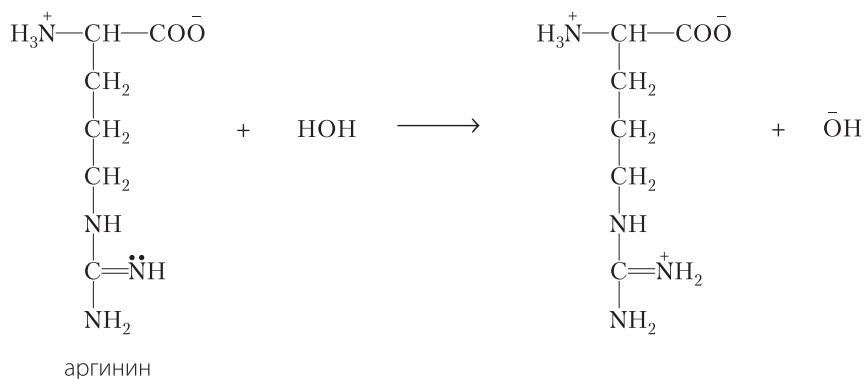


Изоэлектрическая точка (pI) — это значение pH, при котором аминокислота существует преимущественно в электронейтральной форме; она зависит от строения аминокислоты. Изоэлектрические точки нейтральных аминокислот имеют значения приблизительно 5,0–6,3. Аспарагиновая и глутаминовая кислоты имеют дополнительную карбоксильную группу, поэтому их изоэлектрические точки лежат в кислой области (3,2 и 2,7 соответственно).

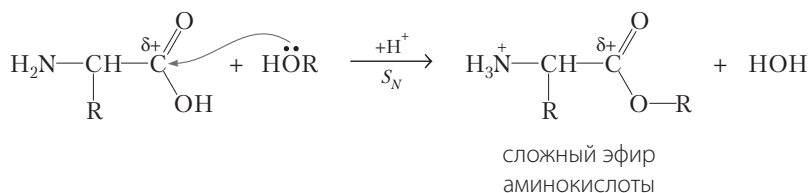


Гистидин, лизин и аргинин содержат дополнительные основные центры (атомы азота) в боковой цепи, и поэтому их изоэлектрические точки лежат в основной области (7,6; 9,8 и 10,8 соответственно).

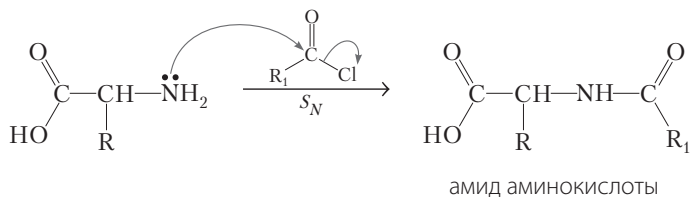




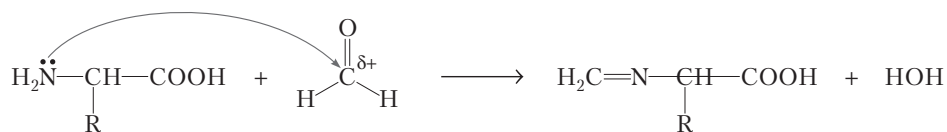
Аминокислоты способны вступать в реакции нуклеофильного замещения по карбоксильной группе с образованием сложных эфиров и других продуктов (см. гл. 8).



Аминогруппа может взаимодействовать с производными карбоновых кислот (хлорангидридами, ангидридами и сложными эфирами) с образованием амидов (см. гл. 8).

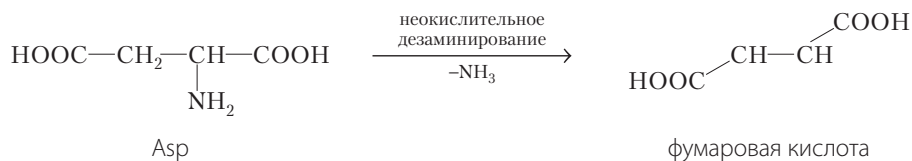


Аминогруппа аминокислот также вступает в реакцию с соединениями, содержащими альдегидную или кетонную группу (см. гл. 7); при этом образуется иминогруппа (основания Шиффа).

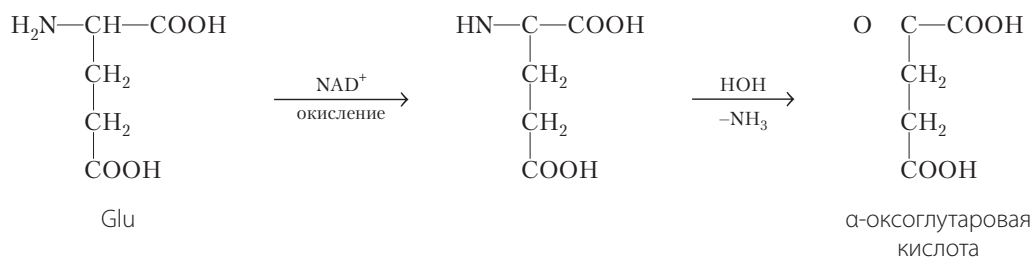


14.4. Биологически важные реакции аминокислот

Дезаминирование — это реакция отщепления аммиака, приводящая к утрате аминогруппы. Ферментативное *неокислительное дезаминирование* приводит к образованию α -, β -ненасыщенных карбоновых кислот.



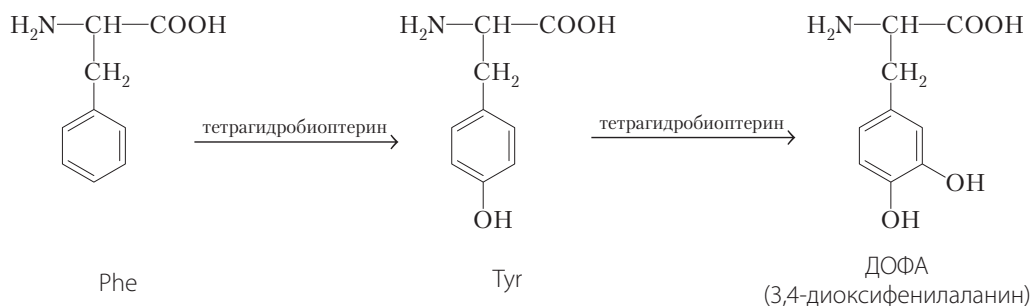
Окислительное дезаминирование протекает в два этапа. На первой стадии аминокислота ферментативно окисляется с участием кофермента NAD^+ . Далее образовавшаяся α -иминокислота подвергается гидролизу до оксокислоты.



Окислительное дезаминирование — это важный путь распада аминокислот в клетке и разрушения биогенных аминов, приводящий к потере активности.

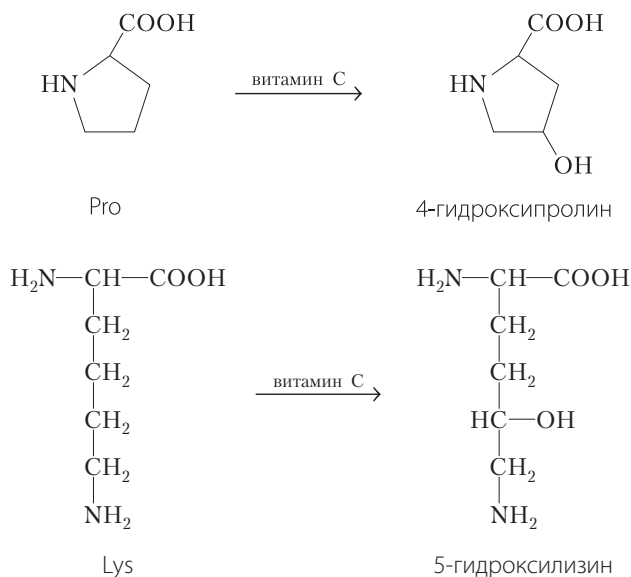
Обратная реакция — *восстановительное аминирование* оксокислот с участием NADH — является одним из вариантов биосинтеза аминокислот в организме.

Реакция гидроксилирования сопровождается введением гидроксильной группы в структуру аминокислоты.

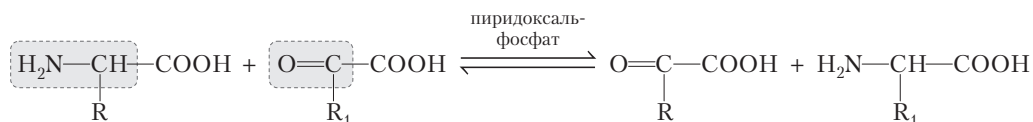


В случае ферментативного гидроксилирования фенилаланина и далее тирозина, коферментом является тетрагидробиоптерин (см. гл. 10). Реакция приводит к образованию аминокислоты ДОФА, являющейся предшественником катехоламинов. ДОФА и ее синтетические производные применяются при лечении болезни Паркинсона. При нарушении процесса гидроксилирования фенилаланина, процесс его экскреции из организма нарушается. В результате могут развиваться тяжелые нарушения физической и интеллектуальной активности. Такие процессы характерны для декомпенсированной формы фенилкетонурии, а также других метаболических расстройств (недостаточность тетрагидробиоптерина и др.).

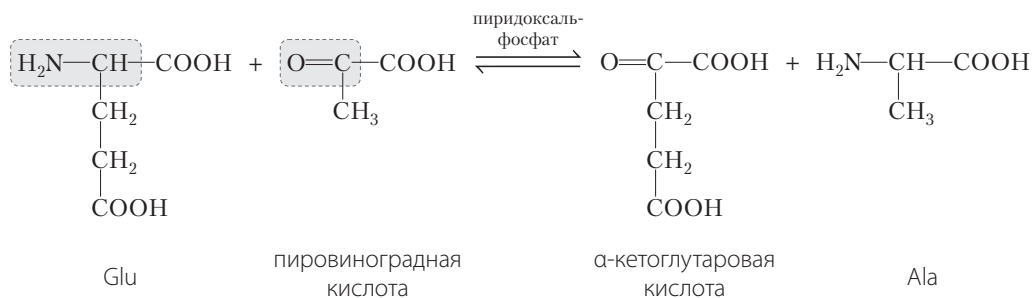
Реакции гидроксилирования остатков пролина и лизина в ходе синтеза коллагена соединительной ткани протекают с участием аскорбиновой кислоты.



Реакция трансаминирования (переаминирования) — это реакция обмена функциональными группами, расположенными в α -положении, между оксо-кислотой и аминокислотой. Эта ферментативная реакция протекает в присутствии витамина B₆.

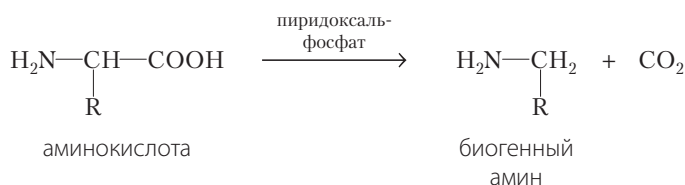


Реакция трансаминирования в клетке приводит к образованию новых аминокислот и новых оксокислот. Акцепторами аминогруппы в реакции переаминирования являются пировиноградная, щавелевоуксусная, α -кетоглутаровая кислоты.

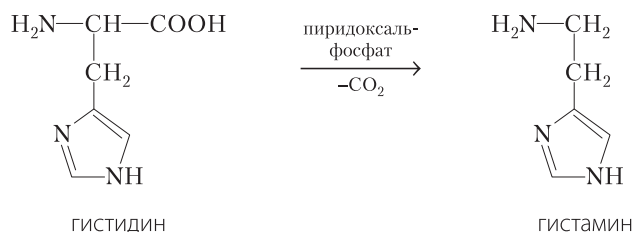
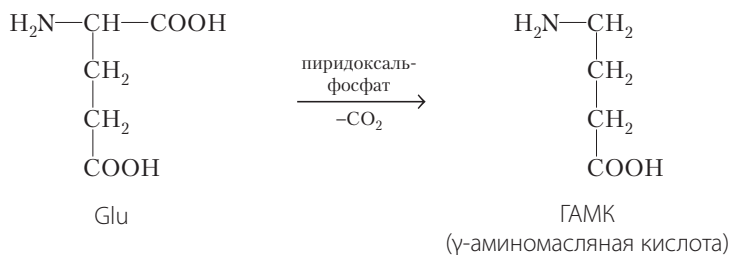


Декарбоксилирование — это реакция отщепления карбоксильной группы в виде углекислого газа. В организме эта ферментативная реакция протекает в присутствии витамина B₆ и приводит к образованию биогенных аминов.

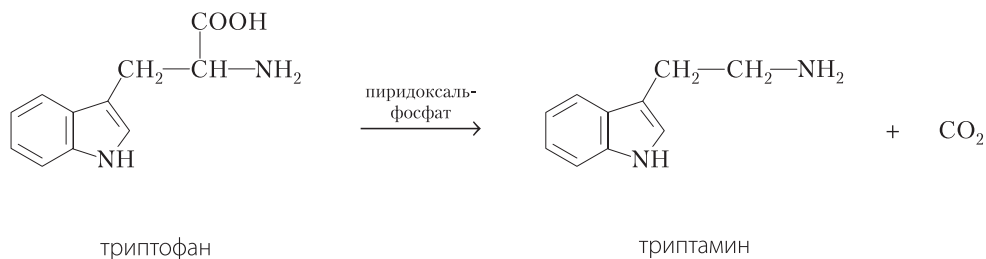
Биогенные амины — это продукты декарбоксилирования аминокислот, выполняющие специфические функции в организме человека.



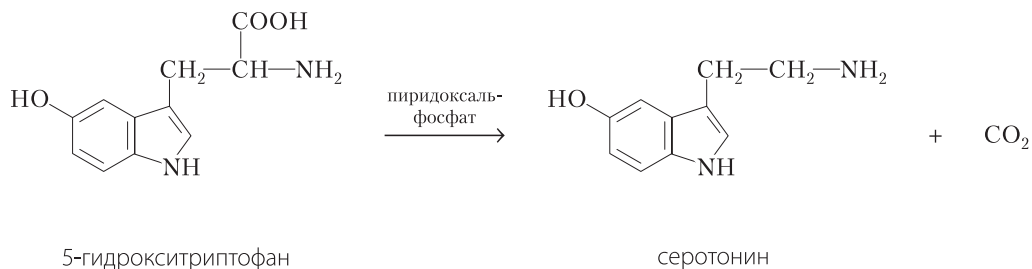
Например, декарбоксилирование глутаминовой кислоты ведет к образованию нейромедиатора тормозного типа — γ -аминобутановой кислоты (ГАМК). Гистидин декарбоксилируется до *гистамина*, который играет важную роль в реализации воспалительных и аллергических реакций.



При декарбоксилировании *триптофана* в организме образуется триптамин. Предполагается, что триптамин играет роль нейромедиатора в организме млекопитающих. Образуется в растениях в процессе биосинтеза некоторых алкалоидов.

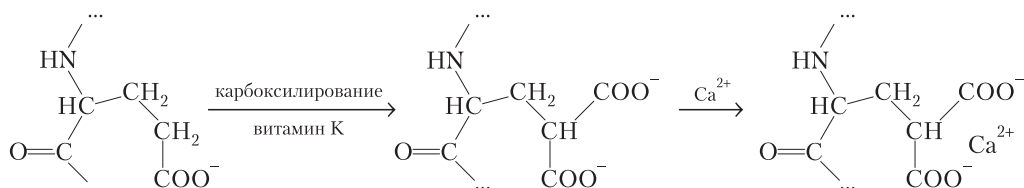


Многие производные триптамина обладают психоактивными свойствами. *Серотонин* образуется при декарбоксилировании 5-гидрокситриптофана; является биогенным амином.



В центральной нервной системе серотонин играет важную роль в качестве нейромедиатора в регуляции настроения, психического и эмоционального поведения.

Реакция карбоксилирования — обратная декарбоксилированию — сопровождается появлением новой карбоксильной группы в субстрате.

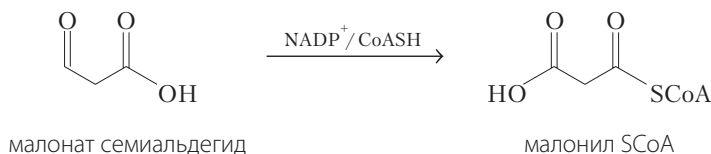


остаток глутаминовой
кислоты
в составе протромбина

Карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в составе белка протромбина имеет важное значение для процесса свертывания крови.

Вопросы для обсуждения

1. Малонат семиальдегид является важным интермедиатом в биосинтезе малонил-S-CoA у бактерий.

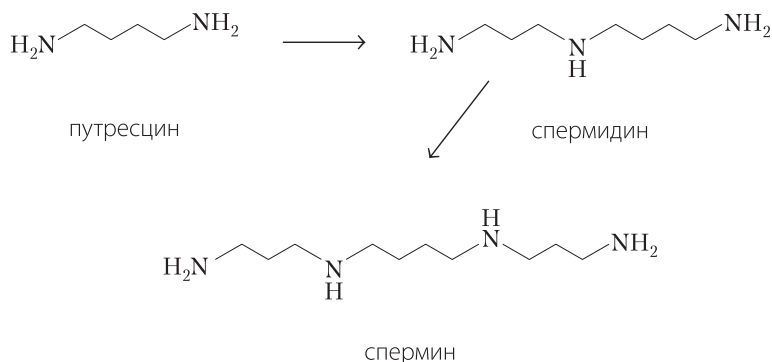


Напишите схему образования малонат семиальдегиды в реакции трансаминирования между пировиноградной кислотой и β -аланином. Назовите полученные соединения по заместительной номенклатуре ИЮПАК, укажите кофермент, участвующий в данной реакции. Каково биологическое значение реакции переаминирования?

2. Напишите формулу селеноцистеина. Обозначьте хиральный центр. Изобразите стереоизомеры селеноцистеина при помощи проекций Фишера, дайте им названия.

3. При гидроксировании пролина в организме образуется (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновая кислота. Запишите данную реакцию с учетом стереохимии. Укажите фермент и витамин, участвующий в качестве кофермента в этих реакциях. Какое биологическое значение имеет данная реакция?

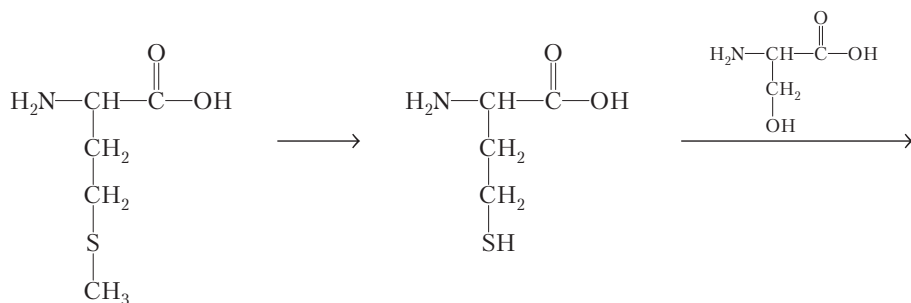
4. Путресцин — в тканях организма исходное соединение для синтеза двух физиологически активных полиаминов спермидина и спермина.

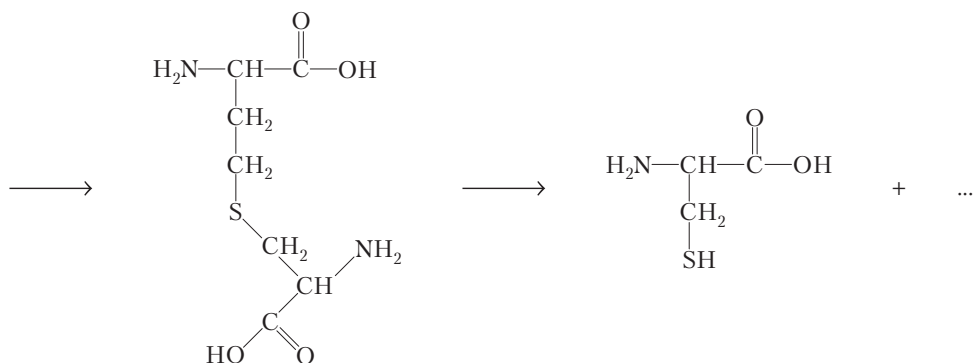


Эти вещества, наряду с путресцином и другими ди- и полиаминами, входят в состав рибосом, участвуя в поддержании их структуры. В растениях из путресцина образуются алкалоиды соответствующего ряда.

При декарбоксилировании какой аминокислоты образуется путресцин? Приведите схему соответствующей реакции, укажите кофермент, участвующий в данной реакции.

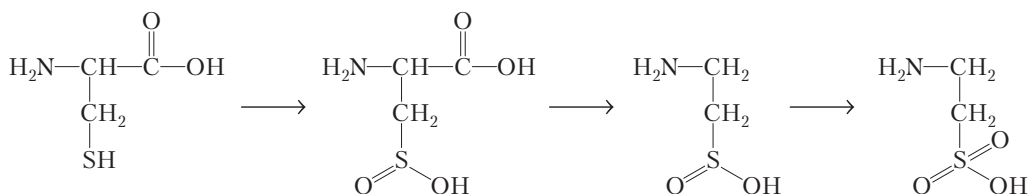
5. Гомоцистеин (2-амино-4-меркаптобутановая кислота) — это непотеиногенная аминокислота. В настоящее время гомоцистеину отводится важная роль в повреждении эндотелия сосудов, приводящем в дальнейшем к развитию атеросклероза. Гомоцистеин образуется в организме человека из метионина. Затем конденсируется с серином с получением цистатионина, который далее превращается в цистеин. Проанализируйте и закончите представленную схему реакций.



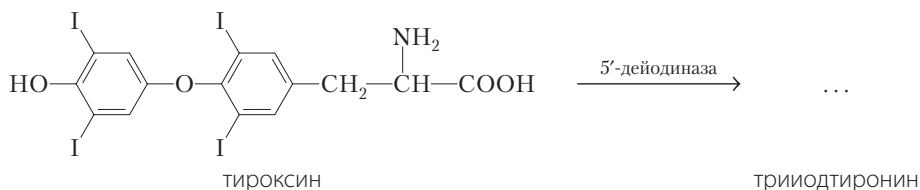


6. Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) — это непротеиногенная аминокислота, являющаяся нейромедиатором. Немаловажная роль таурина также заключается в реакциях конъюгации с желчными кислотами с целью усиления их гидрофильной части.

Проанализируйте и поясните представленную ниже схему. Назовите типы реакций.

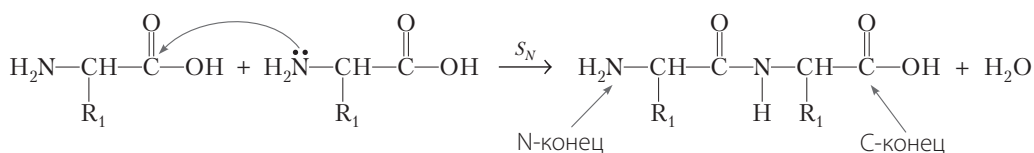


7. Гормоны щитовидной железы имеют важнейшее значение для роста, развития и функционирования всех систем и органов человека. Тироксин (T_4) является прогормоном по отношению к более активному трийодтирону (T_3). Реакция превращения T_4 в T_3 происходит под действием селеносодержащего фермента 5'-дейодиназы, отщепляющего атом йода в 5'-положении. Проанализируйте строение тироксина. Какая протеиногенная аминокислота лежит в основе структуры тироксина?



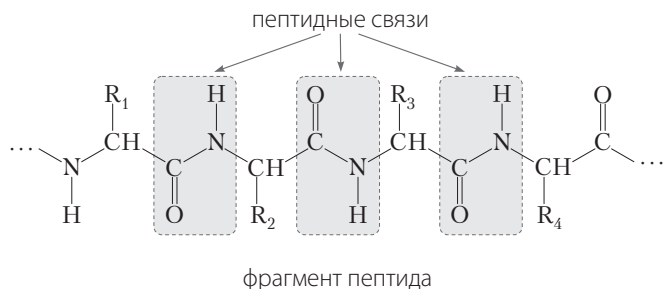
Закончите схему реакции, учитывая, что нумерация атомов углерода в наиболее удаленном от карбоксильной группы бензольном кольце производится со знаком штрих (').

Пептиды и белки (протеины) — это природные или синтетические вещества, состоящие из остатков α -аминокислот, соединенных амидными (пептидными) связями.

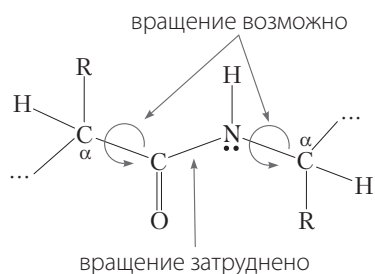


Как правило, пептиды содержат менее 100 остатков аминокислот. Белки же построены из более 100 аминокислотных остатков.

Протеины отличаются от пептидов сложной пространственной организацией. Амидные связи между остатками аминокислот в пептидах и белках называют **пептидными**.

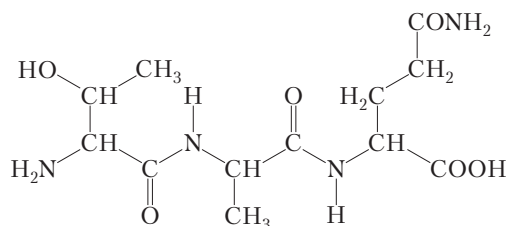


Пептидная связь имеет плоскостное строение: атомы углерода, кислорода, азота находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. p -Орбиталь с парой электронов атома азота вступает в сопряжение с π -связью, поэтому вращение вокруг связи C—N затруднено. В то же время формирование пространственной структуры (конформации) пептида или протеина обусловлено возможностью вращения вокруг одинарных связей α -атома углерода с атомами пептидной



связи, которые ограничены отталкиванием крупных радикалов аминокислот. Поэтому, как правило, радикалы соседних аминокислотных остатков располагаются по разные стороны от пептидной связи (синдиотактический полимер, см. гл. 11).

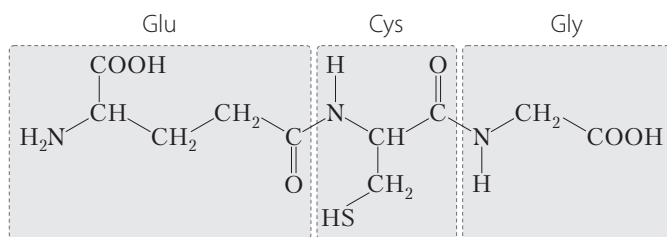
Название пептида строится на основании перечисления аминокислот, начиная от N-конца и заменяя суффикс **-ин** на **-ил** (или прибавляя к названию аминокислоты суффикс **-ил**). С-концевая аминокислота обозначается без изменения суффикса. Чаще используют названия, включающие перечисление аминокислотных остатков в виде трехбуквенного кода.



треонил-аланил-глутамин (Thr-Ala-Gln)

15.1. Представители пептидов

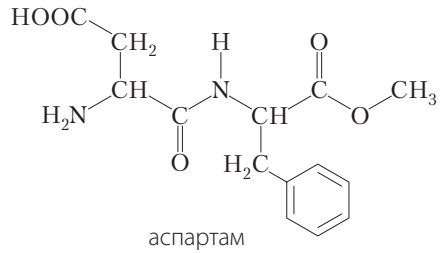
Глутатион (γ-глутамил-цистеинил-глицин) — это трипептид, который обнаружен в клетках животных, растений и бактерий. Тиольная группа цистеина способна легко окисляться, поэтому глутатион является антиоксидантом. Глутатион присутствует в клетке в восстановленной и окисленной формах.



глутатион

Глутатион принимает участие в окислительно-восстановительных процессах: защищает клетку от реакционноспособных свободных радикалов; выполняет роль протектора белков, защищая их SH-группы от окисления и образования S—S-связей.

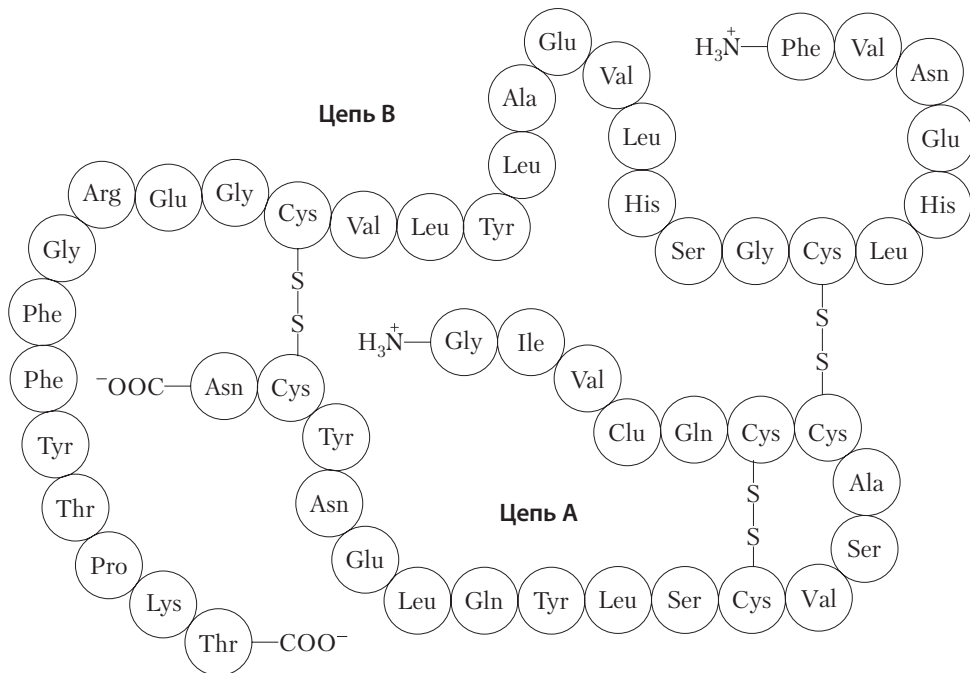
Аспартам состоит из остатков *L*-аспарагиновой кислоты и метилового эфира *L*-фенилаланина. Имеет сладкий вкус и может использоваться в качестве заменителя столового сахара.



Нейропептиды (опиоидные пептиды) образуются в центральной и периферической нервной системе; отличаются составом аминокислотных остатков (от 2 до 60).

Известны несколько групп нейропептидов: энкефалины, эндорфины и др. Эндорфины, реализуя свой эффект, связываются с опиоидными рецепторами, повышают при этом порог болевой чувствительности. Опиоидные рецепторы неспецифичны и способны связываться со многими другими веществами, не являющимися пептидами, природного и синтетического происхождения (морфин, кодеин).

Инсулин — это гормон, ответственный за контроль уровня глюкозы в крови; участвует также в метаболизме жиров и белков. Он вырабатывается эндокринными клетками поджелудочной железы. Нарушение синтеза инсулина приводит к развитию сахарного диабета, который характеризуется затруднением проникновения глюкозы из крови в клетку.

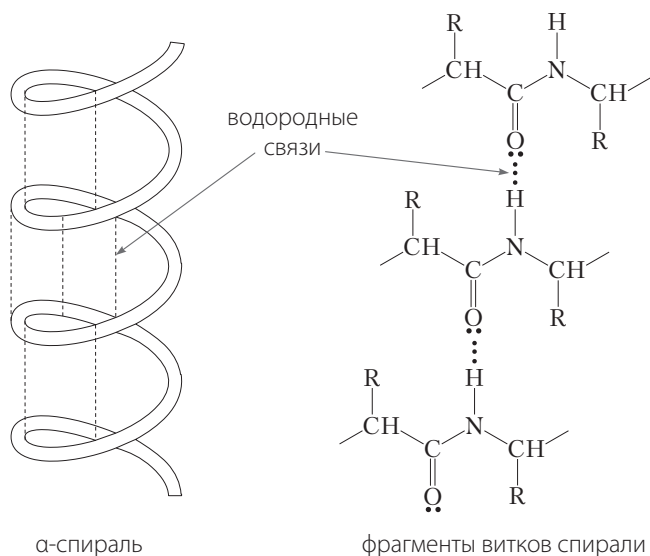


Инсулин состоит из двух полипептидных цепей, которые соединяются между собой двумя дисульфидными связями. А-цепь состоит из 21 остатка аминокислот; В-цепь — из 30.

15.2. Уровни организации молекулы белка

Первичная структура пептида или белка — это последовательность остатков аминокислот в цепи. Она определяется последовательностью нуклеотидов в ДНК, кодирующей этот белок или пептид. Белки организма человека построены из аминокислот *L*-стереохимического ряда.

Вторичная структура — это локальная конформация определенного участка полипептидной цепи, которая возникает вследствие вращения вокруг σ -связей α -атомов углерода пептидного фрагмента. Наиболее изучены такие структуры, как α -спираль и β -складчатый слой.



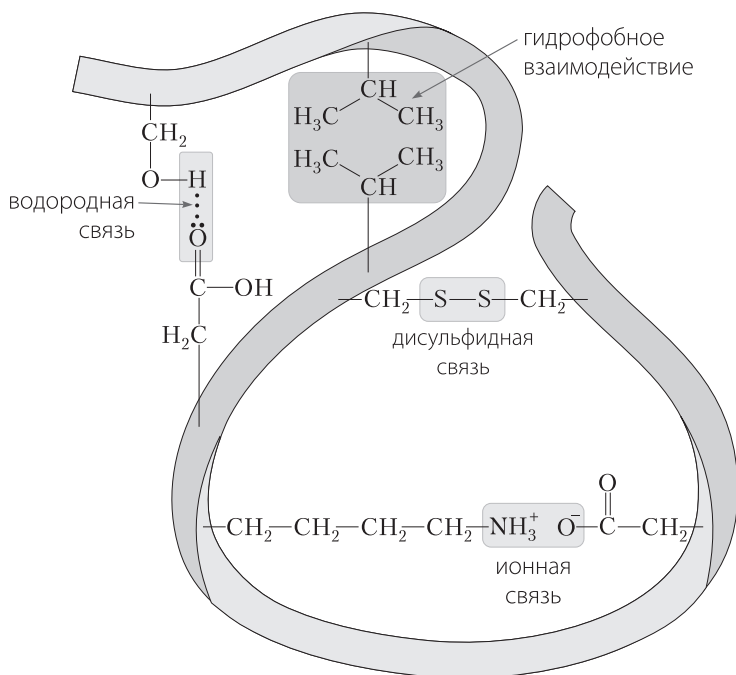
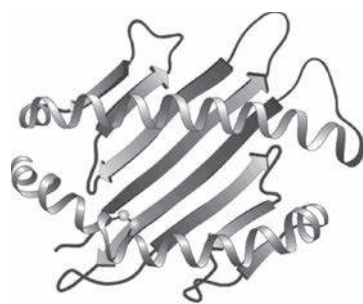
α -Спираль представляет собой правозакрученную структуру, стабилизированную внутримолекулярными водородными связями между NH- и CO-группами пептидных связей витков спирали.

β -Складчатый слой образуется вытянутыми полипептидными цепями и стабилизируется межмолекулярными водородными связями между NH- и CO-группами пептидных связей разных полипептидных цепей фибриллярных белков или различных фрагментов одной и той же цепи глобулярных белков.



Структура одной и той же макромолекулы белка может включать фрагменты как α-спирали, так и β-складчатого слоя.

Третичная структура — это пространственная форма белка, которая образуется вследствие взаимодействия радикалов аминокислот, которые непосредственно не связаны друг с другом. Третичная структура стабилизируется при помощи дисульфидных, водородных связей, гидрофобных и ионных взаимодействий.



Дисульфидная связь образуется между остатками цистеина. Это самое прочное связывающее взаимодействие, но таких фрагментов в молекулах протеинов относительно немного.

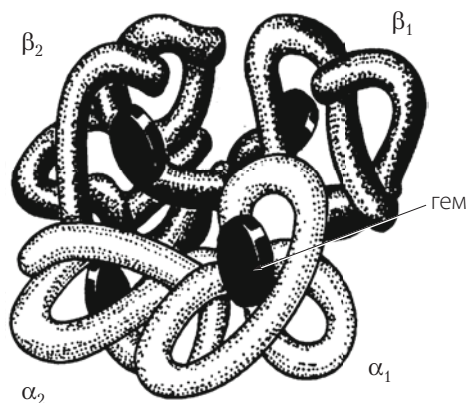
Водородные связи образуются между группами — донорами протонов (гидроксильная, amino-, карбоксильная) и атомами — донорами электронной пары. Полярные радикалы аминокислот способны к образованию водородных связей друг с другом или с молекулами воды на поверхности белка.

Ионные связи образуются при взаимодействии ионизированных остатков кислых и основных кислот. Лизин, аргинин, гистидин с одной стороны, а аспарагиновая и глутаминовая кислоты с другой участвуют в формировании ионных связей.

Гидрофобные взаимодействия образуются между углеводородными и ароматическими остатками аминокислот. Гидрофобные фрагменты «убегают» от молекул воды во внутриклеточном пространстве и, следовательно, сближаются друг с другом. Гидрофобные взаимодействия являются наиболее слабыми среди перечисленных, однако их большое число в значительной степени определяет третичную структуру белка. Неполярные остатки аминокислот слипаются между собой и, стремясь ограничить контакт с водой, прячутся внутри молекулы белка, образуя гидрофобное ядро.

Большинство молекул белка имеют на поверхности гидратную оболочку, имеющую большое значение для сохранения их природной пространственной формы.

Белки, включающие в себя несколько полипептидных цепей, имеют **четвертичную структуру** — способ расположения в пространстве отдельных полипептидных цепей (одинаковых или разных) с третичной структурой, приводящий к образованию интегрированного (структурно и функционально) макромолекулярного образования. Каждый отдельный полипептид называется *протомером*. Протомеры в надмолекулярной четвертичной структуре ассоциированы друг с другом нековалентными связями. Отдельные протомеры обычно не обладают биологической активностью.



Гемоглобин является примером белка с четвертичной структурой. Его главная функция — транспорт кислорода из легких к тканям. Он состоит из четырех субъединиц (протомеров), каждая из которых содержит непептидную часть — гем. Гем погружен в гидрофобную полость пептида («гемовый карман»), что очень важно для осуществления газообмена.

Функции белков весьма разнообразны. Белки-ферменты катализируют биохимические реакции; некоторые белки участвуют в построении цитоскелета клетки, выполняя структурную функцию; большое значение имеют транспортная (гемоглобин, альбумины), регуляторная, двигательная и другие функции белков. Пространственная форма белковой молекулы обеспечивает выполнение определенной функции.

15.3. Денатурация белков

Природная пространственная структура белка может быть нарушена под действием различных факторов: нагревания, ультрафиолета или других видов излучения, встряхивания, действия некоторых химических агентов (меркаптоэтанола, додецилсульфата натрия, спиртов, солей, кислот, щелочей, альдегидов и др.). Разрушение природной пространственной структуры биополимера (не только белка) называется **денатурацией**. При этом, как правило, разрушаются нековалентные связи.

Действие температурных факторов и облучения связано с повышением конформационной подвижности аминокислотных остатков; при этом происходит разрушение надпервичной структуры.

Действие химических реагентов протекает на основе двух механизмов.

В первом случае между реагентом и остатками аминокислот образуются более прочные связи. Примером такого взаимодействия является реакция, которая протекает при добавлении формальдегида к раствору протеина. При этом образуются иминогруппы вместо аминных, что приводит к разрушению водородных и ионных связей с участием аминогрупп.

Второй механизм основан на конкуренции реагента, который присутствует в избытке, за образование связи или нековалентных взаимодействий. Так, добавление тиолов приводит к разрушению дисульфидных связей, спиртов — водородных связей, а додецилсульфата — гидрофобных (наличие в реагенте гидрофобного «хвоста») и ионных взаимодействий (наличие в реагенте ионной «головки»).

Денатурация белка приводит к потере его функциональной активности. Денатурация может быть обратимой и необратимой. В случае *обратимой* денатурации удаление денатурирующего агента приводит к восстановлению структуры и функции белка. В случае *необратимой* денатурации удаление денатурирующего агента не приводит к восстановлению структуры и функции белка.

Вопросы для обсуждения

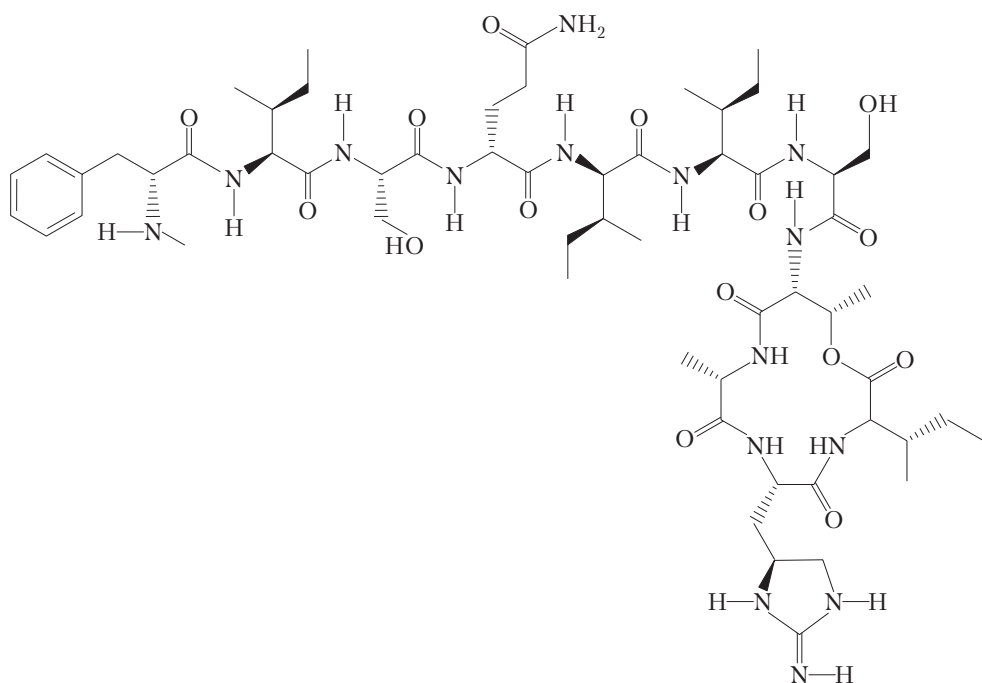
1. Запишите схему обратимого окисления глутатиона в организме, которое лежит в основе его антиоксидантного действия.

2. Субстанция Р (SP) представляет собой нейропептид, который обладает широким спектром биологической активности. В частности, участвует в процессе передачи болевых импульсов в центральную нервную систему при повреждении тканей.

Напишите формулу субстанции Р, которая является аминированным по С-концу ундекапептидом Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂.

3. Отравления уксусной кислотой и ее растворами различной концентрации занимают одно из первых мест среди бытовых отравлений. При приеме внутрь 9%-го раствора уксусной кислоты происходит повреждение слизистой оболочки ротовой полости и пищевода. Объясните возможный механизм повреждающего действия.

4. Теиксобактин — новый антибиотик, который был открыт в 2015 г. при скрининге продуктов жизнедеятельности некультивируемых почвенных бактерий, выращенных *in situ*.



Данный антибиотик активен в отношении патогенных грамположительных бактерий, резистентных к существующим утвержденным антибиотикам. Механизм его действия заключается в ингибировании биосинтеза пептидогликанов, что приводит к лизису клеток бактерий.

Теиксобактин является депсипептидом, в котором один или несколько амидных фрагментов заменены на сложноэфирные.

Проанализируйте строение Теиксобактина:

- а) определите общее число аминокислот;
- б) найдите непротеиногенные аминокислоты эндурацидидин и алкилированный фенилаланин, 4 аминокислоты *D*-ряда.

5. При выраженных кровопотерях для восполнения объема циркулирующей крови используют плазмозамещающие препараты на основе углеводов, например гидроксиэтилкрахмала или декстранов. Массивное кровотечение угрожает жизни прежде всего из-за потери плазмы — белковой части крови.

Объясните, какие свойства углеводов позволяют использовать их для временного восполнения потери белков крови.

НУКЛЕОЗИДЫ, НУКЛЕОТИДЫ И НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Нуклеозиды и нуклеотиды играют ключевую роль в процессах жизнедеятельности. Они являются структурными компонентами РНК и ДНК, которые участвуют в процессе хранения и передачи наследственной информации. Некоторые нуклеотиды играют роль коферментов, вторичных мессенджеров. Лекарственные средства (*нуклеозиды*) используются для лечения некоторых тяжелых вирусных и опухолевых заболеваний.

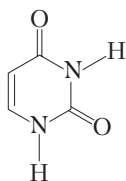
16.1. Нуклеиновые основания

Нуклеиновые кислоты, дезоксирибонуклеиновые (ДНК) и рибонуклеиновые (РНК), состоят из мононуклеотидов. Нуклеотид построен из нуклеозида и остатка фосфорной кислоты. Нуклеозид представляет собой N-гликозид *D*-рибозы или 2-дезоксид-*D*-рибозы. Все нуклеозиды, полученные из ДНК, содержат 2-дезоксид-*D*-рибозу и одно из нуклеиновых оснований (аденин, гуанин, тимин, цитозин). Нуклеозиды, полученные из РНК, содержат *D*-рибозу и одно из нуклеиновых оснований (аденин, гуанин, урацил, цитозин).

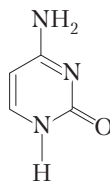
Ароматические гетероциклы, пурин и пиримидин, лежат в основе нуклеиновых оснований.



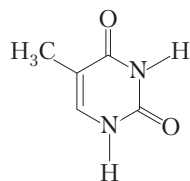
пиримидин



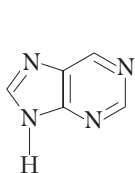
урацил



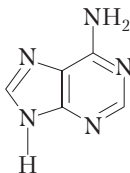
цитозин



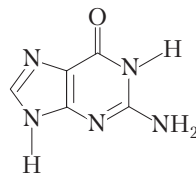
тимин



пурин

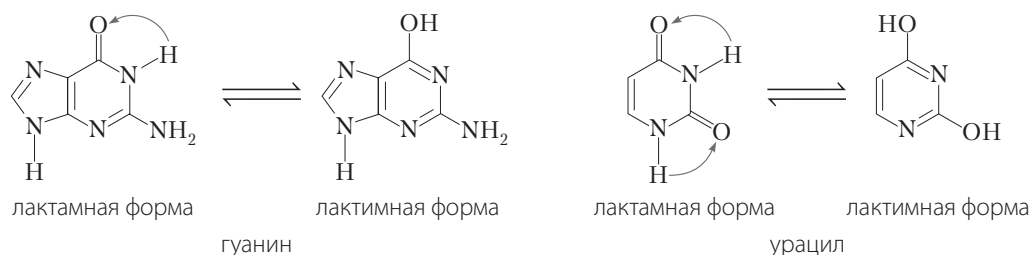


аденин



гуанин

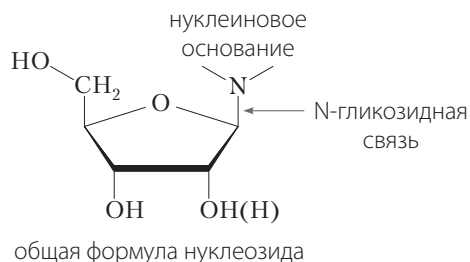
Нуклеиновые основания способны к таутомерным превращениям. Урацил, тимин, цитозин, гуанин входят в состав макромолекул РНК и ДНК в лактамной форме, а гуанин, аденин и цитозин — в аминокформе, так как это обеспечивает возможность формирования надпервичных структур нуклеиновых кислот.



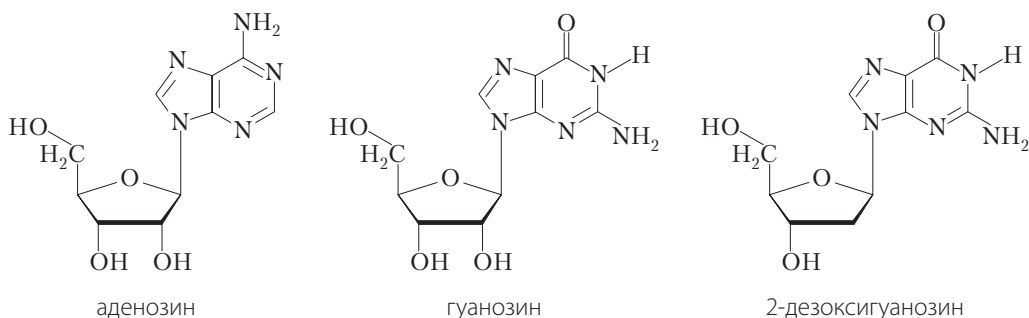
16.2. Нуклеозиды

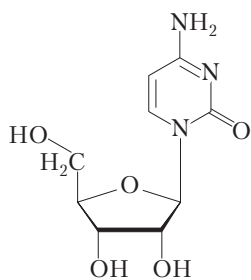
Нуклеозиды — это строительные блоки нуклеиновых кислот. Они представляют собой N-гликозиды рибозы или дезоксирибозы. *D*-Рибоза и 2-дезокси-*D*-рибоза в нуклеозидах присутствуют в циклической β-фуранозной форме. Гликозидная связь у пуринового нуклеозида осуществляется через N₉ аденина или гуанина, а у пиримидинового — через N₁ тимина, урацила или цитозина.

Нуклеозиды РНК	Нуклеозиды ДНК
Аденозин	2-дезоксиаденозин
Гуанозин	2-дезоксигуанозин
Цитидин	2-дезоксцитидин
Уридин	Тимидин

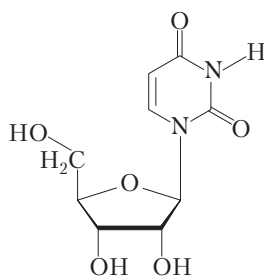


Ниже приведены примеры нуклеозидов.

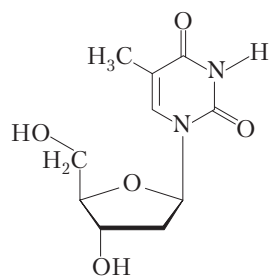




цитидин

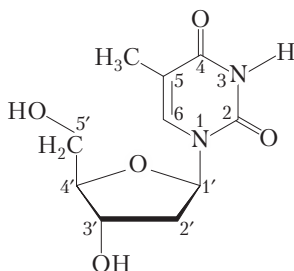


уридин



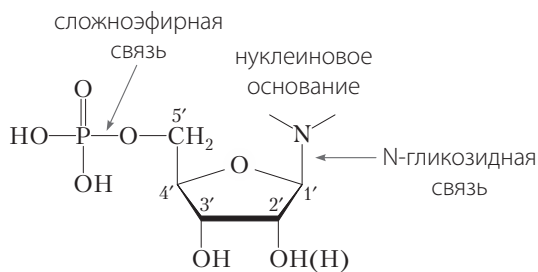
тимидин

Гетероциклическое основание и остаток сахара нумеруются отдельно. Атомы рибозы и дезоксирибозы нумеруются при помощи знака штрих (').



16.3. Нуклеотиды

Нуклеотиды — это сложные эфиры фосфорной кислоты и нуклеозида. Фосфорилирование может происходить по гидроксильным группам 5', 3', 2' атомов рибозы или 5', 3' дезоксирибозы.

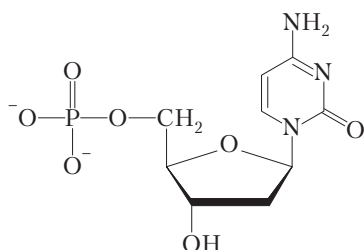


общая формула нуклеотида

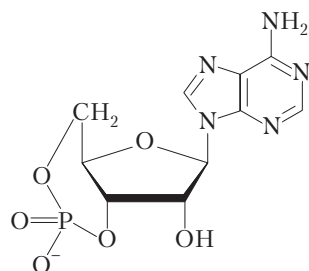
Нуклеотиды проявляют кислотные свойства, так как содержат остаток фосфорной кислоты. При физиологических значениях pH они существуют в ионизированной форме.

Полный гидролиз нуклеотида (кислотный или ферментативный) приводит к образованию нуклеинового основания, сахара и фосфата.

Нуклеотиды используются клеткой для построения полинуклеотидов. Некоторые из них имеют самостоятельное значение. Например, циклический аденозин-3',5'-фосфат (сАМР) является важным регулятором гормональной активности (вторичным мессенджером).

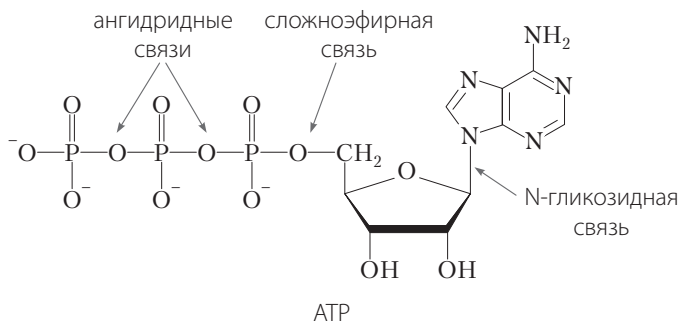


дезоксидцитидин-5'-монофосфат (dCMP)



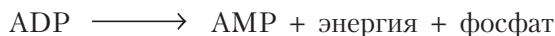
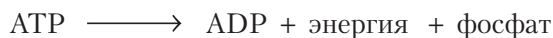
циклический аденозин-3',5'-фосфат

АТР (АТФ, или аденозин-5'-трифосфат) является источником энергии, так как в структуре содержит две ангидридные связи между остатками фосфорной кислоты.



АТР

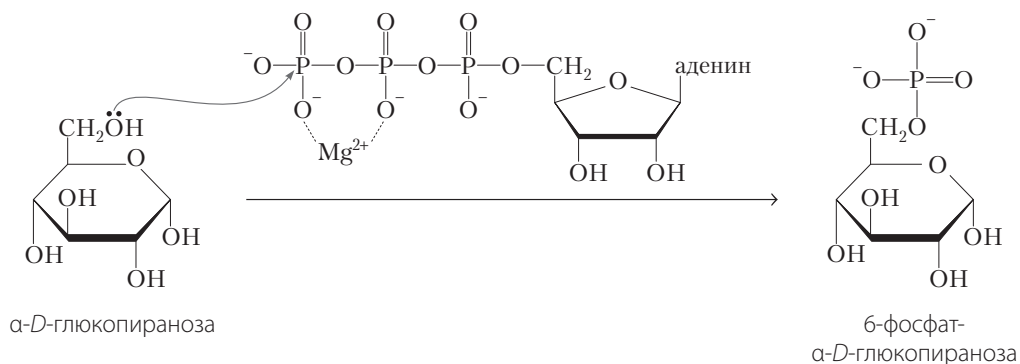
Гидролиз ангидридных связей сопровождается высвобождением энергии:



Гидролиз макроэргических связей требует присутствия ионов магния, которые нейтрализуют отрицательный заряд ионизированных остатков фосфорной кислоты. Поскольку данная реакция протекает по механизму нуклеофильного

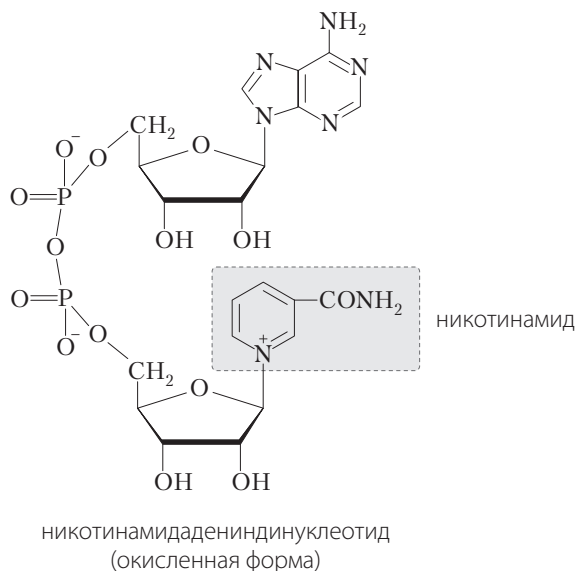
замещения, и присутствие Mg^{2+} облегчает атаку нуклеофилом электрофильного центра.

Примером реакции с участием аденозинтрифосфата является реакция фосфорилирования (фосфоэтерификации) глюкозы как первой стадии процесса гликолиза.

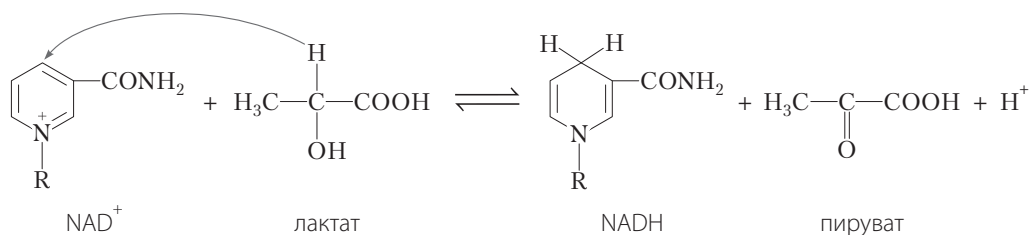


Другие моно-, ди- и трифосфаты принимают участие в конкретных биохимических процессах, в частности в развитии злокачественных и вирусных клеток. Поэтому ингибиторы биосинтеза таких нуклеотидов используются в качестве противоопухолевых лекарственных средств.

Фрагмент аденозин-5'-фосфата является частью кофермента NAD^+ (никотинамидадениндинуклеотида).



Кофермент NAD^+ участвует в окислительно-восстановительных реакциях. Ядро никотинамида присоединяет гидрид-анион и восстанавливается, превращаясь в восстановленную форму NADH .



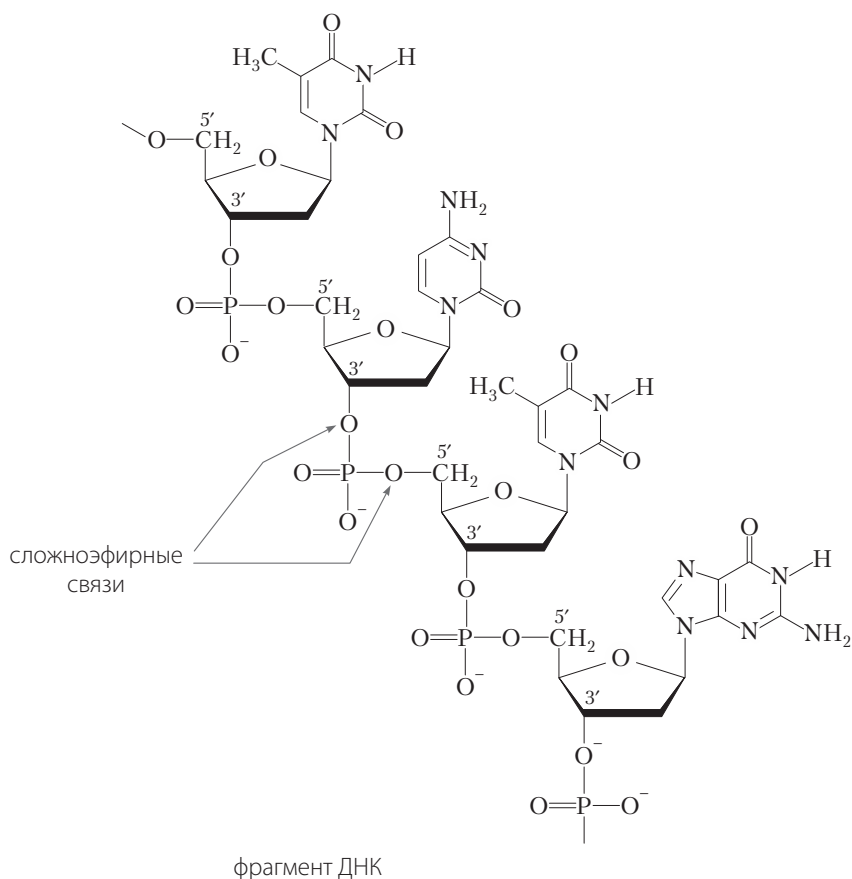
Кофермент NAD^+ участвует в реакциях окисления молочной и яблочной кислот, этанола и других соединений в клетке.

16.4. Нуклеиновые кислоты

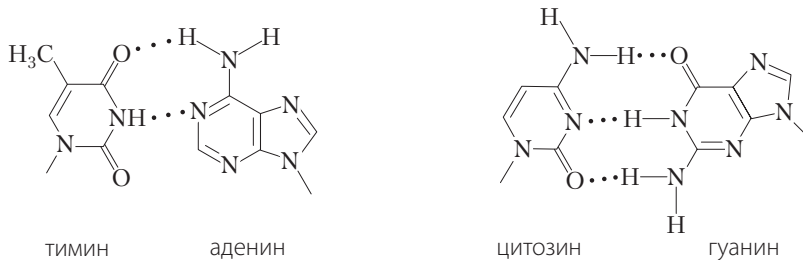
Нуклеотиды являются структурными фрагментами ДНК и РНК. ДНК обнаруживается в ядре клетки. РНК имеют значительно меньшую молекулярную массу, чем РНК; участвуют в процессе синтеза белка. В 1953 г. Джеймс Уотсон и Френсис Крик опубликовали сведения, подтверждающие двойную спиральную структуру ДНК.

Молекула **ДНК** содержит две длинные антипараллельные цепи дезоксирибонуклеотидов, связанных фосфорно-сложноэфирной связью. Фосфорная кислота образует две сложноэфирные связи между $\text{C}_{5'}$ и $\text{C}_{3'}$ соседних нуклеотидов. Конец полимерной цепи, который имеет свободную гидроксильную группу у $\text{C}_{3'}$, называется **3'-концом**, а конец со свободной OH -группой у $\text{C}_{5'}$ называется **5'-концом**. Каждый конец может быть фосфорилирован.

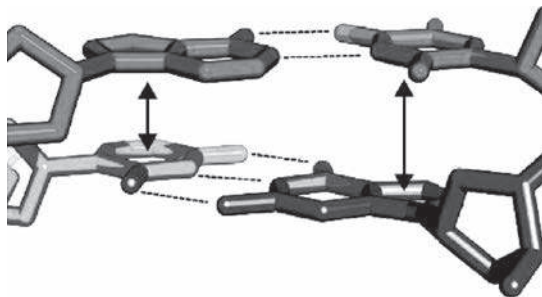
Первичная структура нуклеиновой кислоты представляет собой последовательность, в которой нуклеотиды связаны в цепь.



Вторичной структурой нуклеиновой кислоты является трехмерная организация макромолекулы. Два фактора ответственны за стабильность двойной спирали ДНК: спаривание нуклеиновых оснований антипараллельных цепей между собой посредством водородных связей и стэкинг между соседними основаниями. Таким образом, две полинуклеотидные цепи связаны водородными связями. Эти водородные связи образуют две пары: аденин — тимин и гуанин — цитозин.



Стэкинг — это вертикальное взаимодействие между гидрофобными нуклеиновыми основаниями, расположенными в одной цепи друг над другом.



РНК похожа по строению на ДНК. Отличия состоят в том, что в ней вместо дезоксирибозы присутствует рибоза. РНК существуют в виде одиночных цепей. Как правило, их молекулярная масса меньше, чем у ДНК.

В настоящее время описано несколько типов РНК: информационная (матричная), рибосомальная, транспортная и др. Все РНК синтезируются с использованием в качестве матрицы ДНК в ходе процесса, который называется транскрипцией. Информационная РНК далее принимает участие в процессе трансляции — синтезе белка. Другие виды РНК подвергаются модификации, приобретают пространственную структуру, характерную для своего типа и выполняют определенную функцию. Рибосомальные РНК участвуют в построении рибосом. Транспортные РНК служат для переноса аминокислот к месту синтеза белка.

РНК также может использоваться в качестве носителя информации — генома у некоторых вирусов.

Нередко нуклеиновые кислоты образуют комплексы с белками — нуклеопротеины. Белковая и нуклеиновая части связываются между собой при помощи нековалентных взаимодействий. Различают рибонуклеопротеины и дезоксирибонуклеопротеины. Примером рибонуклеопротеинов выступают субъединицы рибосом. ДНК может образовывать комплексы с гистонами (белками основного характера) с образованием хроматина.

Вопросы для обсуждения

1. Напишите таутомерные формы продуктов окислительного дезаминирования пуриновых оснований. Дайте им название. Докажите их ароматичность.
2. Напишите структурную формулу кофермента FAD^+ и схему реакции его восстановления до FADH_2 .

3. Наряду с коферментной системой NAD^+/NADH важную роль играет система $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$. Приведите формулу NADP^+ ; проведите структурный анализ соединения. Напишите схему обратимой химической реакции, лежащей в основе действия кофермента в клетке. Укажите механизм.

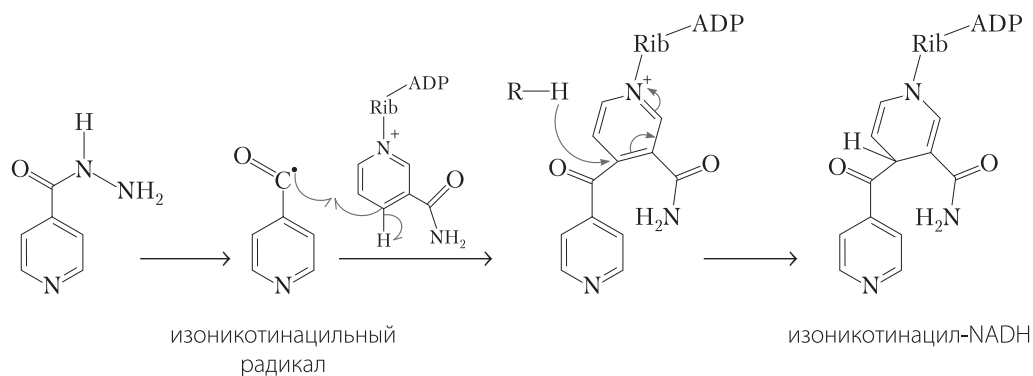
4. Вторичные мессенджеры — это низкомолекулярные соединения, посредством которых в клетке запускается каскад биохимических эффектов определенных первичных сигнальных молекул (мессенджеров). Многие первичные мессенджеры, такие как адреналин, серотонин, инсулин, являются веществами аминокислотной или пептидной природы и не способны проникать через биологическую мембрану: первые — в силу гидрофильности, вторые — из-за крупных размеров молекул.

Для реализации эффекта таким гормонам и нейромедиаторам необходимы вторичные посредники, которые образуются внутри клетки в ответ на сигнал (изменение конформации) от мембранных белков.

Вторичные посредники весьма разнообразны по структуре и свойствам. Среди них выделяют гидрофобные соединения, фосфатидилинозитол и диацилглицерол, газы — оксид азота(II) и сероводород, гидрофильные вещества — cAMP, cGMP, инозитолтрифосфат и др.

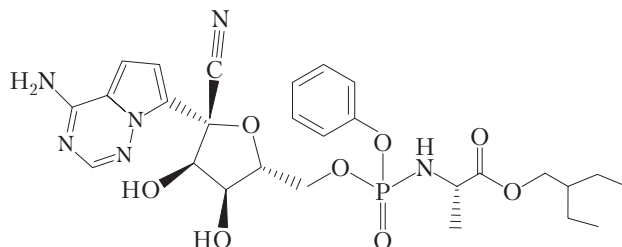
Изобразите структурную формулу циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата.

5. Изониазид является специфическим противотуберкулезным средством. В клетке изониазид распадается до ацильного ион-радикала, который трансформируется до биологически активного субстрата. Последний ингибирует биосинтез миколовой кислоты, необходимой для формирования клеточной мембраны *Mycobacterium tuberculosis*.



Проанализируйте структуру реагирующих веществ и биологически активного субстрата. Поясните, почему при лечении туберкулеза с использованием Изониазида категорически не допускается употребление алкогольных напитков.

6. Ремдесивир является новым противовирусным лекарственным средством, которое было разработано для лечения лихорадки Эбола, а также испытывается для лечения ряда других вирусных инфекций.



Проанализируйте структуру данного лекарственного средства. Объясните, почему Ремдесивир является антиметаболитом.

ЛИПИДЫ: КЛАССИФИКАЦИЯ, СВОЙСТВА, ЗНАЧЕНИЕ

Липиды представляют собой большую группу гидрофобных или амфифильных соединений различного строения, выполняющих разные функции в живом организме.

В организме человека липиды могут выполнять энергетическую, структурную, защитную и регуляторную функции.

С функциональной точки зрения липиды подразделяются на структурные и резервные. Резервные липиды (триацилглицеролы, или жиры) являются источником энергии. Их количество может существенно изменяться на протяжении жизни, так как зависит от типа питания и физической активности человека. Качественный и количественный состав структурных липидов генетически запрограммирован и не меняется в течение всей жизни; не зависит от типа питания и физического состояния индивидуума.

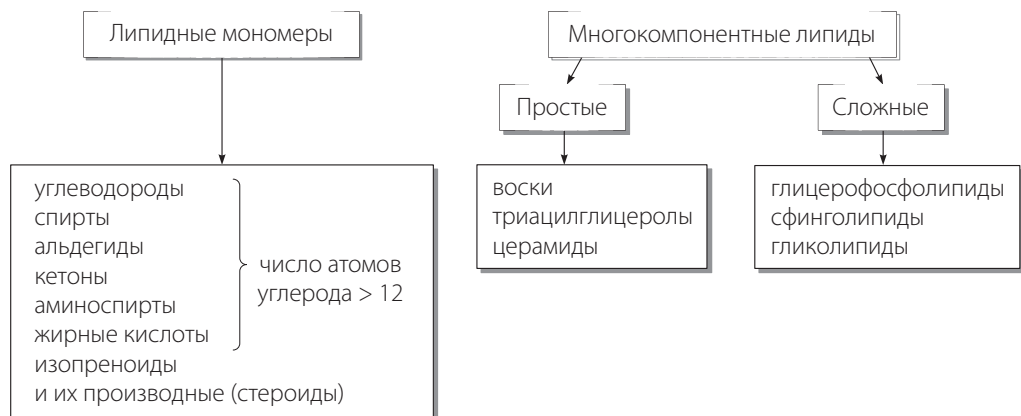
17.1. Классификация липидов

Первоначально все липиды подразделяли на омыляемые (способные к гидролизу) и неомыляемые (не способные к гидролизу). Омыляемые липиды содержат сложноэфирный или амидный фрагмент, поэтому и могут быть подвергнуты реакции гидролиза.

Ниже представлена современная классификация липидов, в соответствии с которой липидные мономеры — это не способные к гидролизу вещества, а многокомпонентные липиды — омыляемые липиды.

К липидным мономерам относят углеводороды, их моно- или полифункциональные производные с длинной углеродной цепью и, следовательно, являющиеся гидрофобными веществами.

Классификация липидов



Многокомпонентные липиды делятся на простые и сложные. Простые липиды двухкомпонентны, а сложные образованы более чем двумя структурными фрагментами.

17.2. Некоторые компоненты простых и сложных липидов

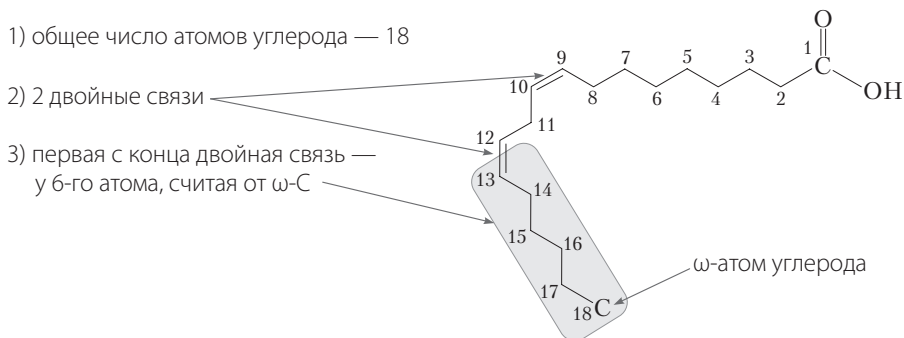
В главе 9 обсуждалось, что такие спирты, как глицерол, инозитол, сфингозин, входят в состав липидов. В составе некоторых классов липидов также присутствуют спирты с длинной углеродной цепью, например, мирициловый $C_{31}H_{63}OH$ или цетиловый $C_{16}H_{33}OH$ спирты.

Жирные кислоты являются обязательными компонентами простых и сложных липидов. Это длинноцепочечные монокарбоновые кислоты, как правило, с четным числом атомов углерода (от 12 до 24). Различают насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. В биологии и медицине используют их тривиальные названия, а также ω -номенклатуру.

Насыщенные жирные кислоты	
Стеариновая кислота $C_{17}H_{35}COOH$	
Пальмитиновая кислота $C_{15}H_{31}COOH$	

Название в соответствии с ω -номенклатурой включает в себя информацию об общем числе атомов углерода, числе двойных связей и положении первой двойной связи с конца молекулы (с точки зрения ИЮПАК, когда номер 1 ставят на атоме углерода карбоксильной группы).

Рассмотрим построение названия линолевой (*цис,цис*-октадека-9,12-диеновой) кислоты по ω -номенклатуре. Ниже приведен разбор структурных элементов названия 18:2 ω 2.



Название в соответствии с ω -номенклатурой: 18:2 ω 6.

Ненасыщенные жирные кислоты	
<p>Олеиновая кислота $C_{17}H_{33}COOH$</p> <p>(18:1 ω9)</p>	<p>Линолевая кислота $C_{17}H_{31}COOH$</p> <p>(18:2 ω6)</p>
<p>Линоленовая кислота $C_{17}H_{29}COOH$</p> <p>(18:3 ω3)</p>	<p>Арахидоновая кислота $C_{19}H_{31}COOH$</p> <p>(20:4 ω6)</p>

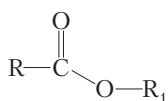
Природные жирные кислоты имеют неразветвленную углеродную цепь. При физиологических значениях pH карбоксильные группы ионизированы. Температуры плавления ненасыщенных жирных кислот ниже, чем насыщенных жирных кислот с таким же числом атомов углерода. *Цис*-изомеры имеют более низкие температуры плавления, чем *транс*-изомеры. По-видимому, именно поэтому двойные связи природных ненасыщенных жирных кислот имеют *цис*-конфигурацию и ненасыщенные жирные кислоты при температуре тела представляют собой жидкости. Двойные связи у полиненасыщенных кислот не сопряжены, что объясняет их склонность к легкому окислению.

Ненасыщенные жирные кислоты, за исключением олеиновой, являются эссенциальными, т.е. являются необходимыми компонентами питания, так как не могут синтезироваться в организме человека. Эссенциальные жирные кислоты могут поступать в организм человека с такими продуктами, как подсолнечное масло, орехи, жирные сорта рыбы.

17.3. Простые липиды

Простые липиды состоят из двух компонентов: спирта и жирных(-ой) кислот(-ы).

Воски представляют собой сложные эфиры жирной кислоты и жирного спирта. В составе воска обычно обнаруживаются примеси свободных жирных кислот, спиртов и даже углеводов.

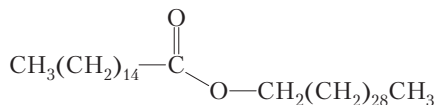


общая формула воска

R — остаток жирной кислоты

R₁ — остаток спирта

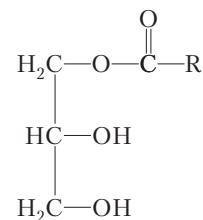
Мирицилпальмитат — основной компонент пчелинового воска.



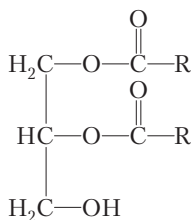
мирицил пальмитат

Воски гидрофобны и выполняют защитную функцию. Входят в состав кожного сала человека — секрета сальных желез. Синтетические и природные воски широко используют в ортопедической стоматологии в качестве оттисковых материалов, а также в фармации для приготовления мазей.

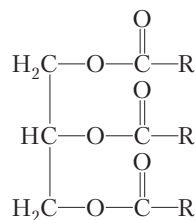
Триацилглицеролы (ТАГ) — сложные эфиры жирных кислот и глицерола. Синтезируются в клетке через стадии образования моно- и диацилглицеролов.



моноацилглицерол



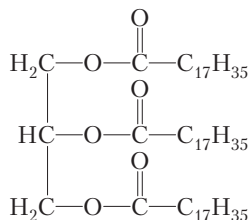
диацилглицерол



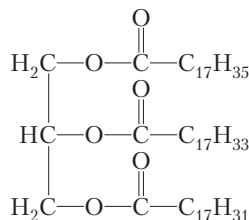
триацилглицерол

Триацилглицеролы могут содержать одинаковые или различные остатки жирных кислот. В зависимости от характера жирных кислот, входящих в состав ТАГ, различают *твёрдые жиры* (содержат преимущественно насыщенные жирные кислоты) и *масла* (в состав входят в значительном количестве ненасыщенные жирные кислоты).

В соответствии с ИЮПАК, название ацильного остатка образуется из названия углеводородного фрагмента кислоты путем добавления суффикса **-оил**. Так, например, ацильный остаток олеиновой кислоты называют олеоил, а стеариновой — стеароил.



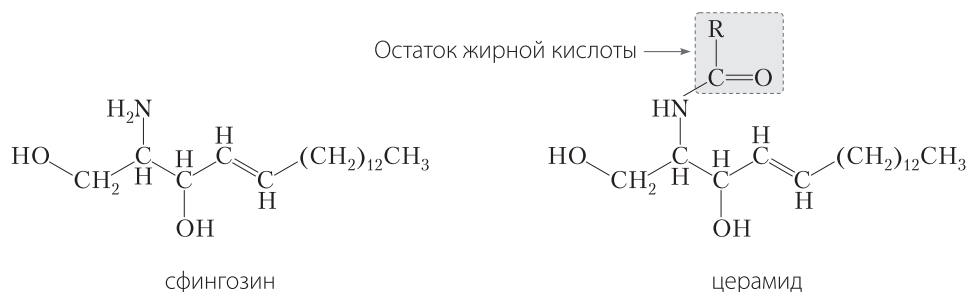
тристеароилглицерол

1-стеароил-2-олеоил-
3-линолеоилглицерол

Триацилглицеролы — вещества гидрофобные. Температура их кипения зависит от степени ненасыщенности. Степень ненасыщенности жиров может быть охарактеризована при помощи иодного числа (масса иода в граммах, который может присоединиться к 100 г жира).

Для человека и животных ТАГ являются источником энергии. Откладываясь в подкожно-жировой клетчатке, они создают депо жира, которое может использоваться организмом тогда, когда это будет необходимо. Кроме того, подкожно-жировая клетчатка выполняет защитную функцию по отношению к внутренним органам и костям, а также участвует в процессах терморегуляции.

Церамиды — это амидные производные сфингозина, образованные в результате ацилирования аминогруппы остатком жирной кислоты. Церамиды относят к простым липидам.

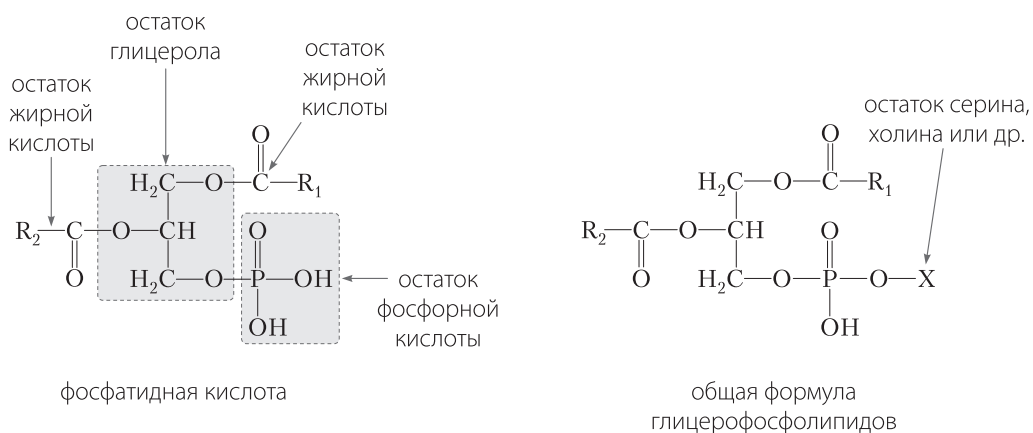


Церамиды входят в состав мембран клеток рогового слоя кожи. Являются предшественниками сфингомиелина, играют роль сигнальных молекул в процессах дифференцировки клеток.

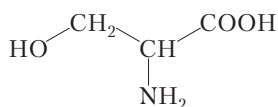
17.4. Сложные липиды

К этой группе относят разнообразные липиды, которые состоят более чем из двух компонентов.

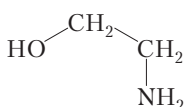
Глицерофосфолипиды — это производные фосфатидной кислоты. Фосфатидная кислота образуется при ацилировании глицерола двумя молекулами жирных кислот и фосфорной кислотой.



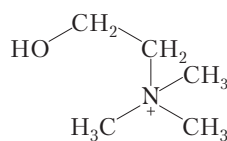
Фосфатидная кислота может образовывать сложные эфиры с гидроксисодержащими соединениями, такими как этаноламин, холин, серин, инозитол, глицерол и др.



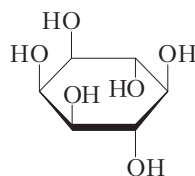
серин



этанолламин

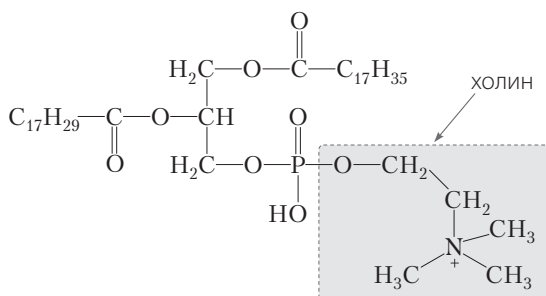


холин



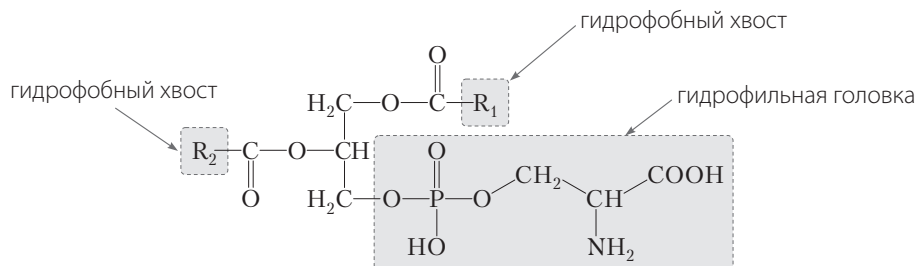
инозитол

В зависимости от того, какой именно субстрат образует сложный эфир с фосфатидной кислотой, различают фосфатидилхолины, фосфатидилсерины, фосфатидилэтанолламины, фосфатидилинозитолы и др.



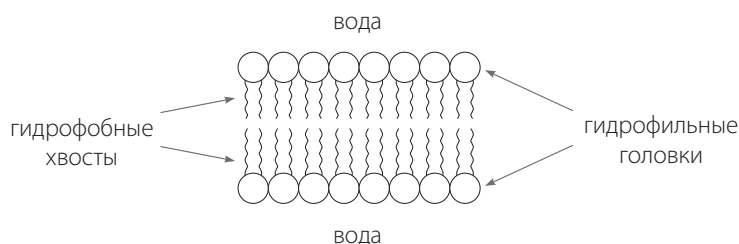
1-стеароил-2-линоленоилфосфатидилхолин

Все глицерофосфолипиды имеют два гидрофобных фрагмента (хвоста), представленных длинными углеводородными остатками жирных кислот. Полярная или гидрофильная часть образована остатками фосфорной кислоты и гидроксисодержащего соединения.

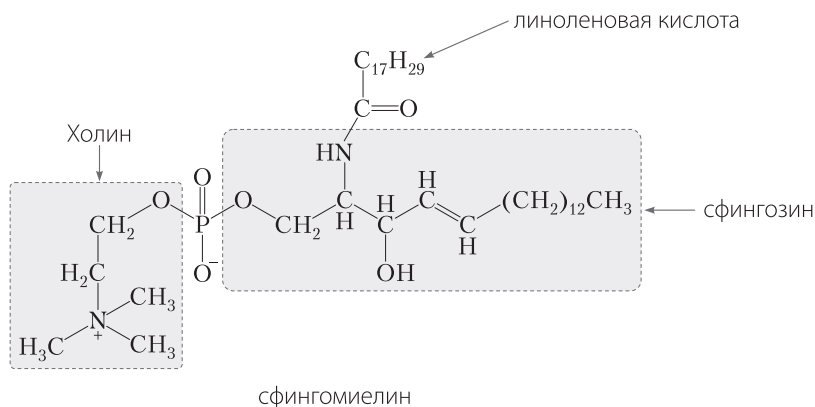


фосфатидилсерин

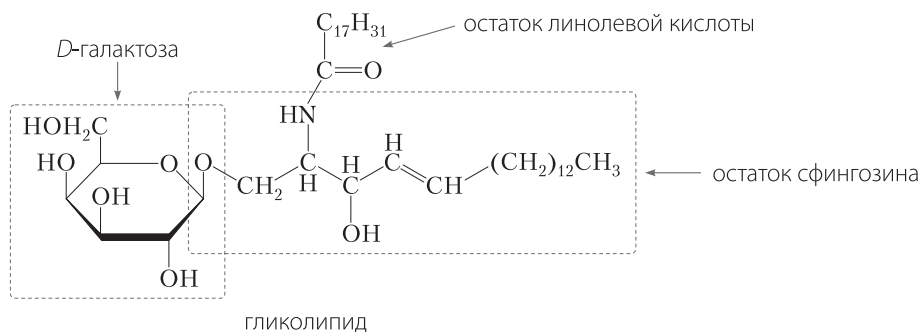
Таким образом, молекулы глицерофосфолипидов бифильны, благодаря чему способны располагаться на границе раздела фаз таким образом, что это обеспечивает образование бислоя клеточной мембраны. Биологические мембраны представляют собой структуры, которые разделяют цитоплазму и большинство внутриклеточных органелл.



Сфинголипиды — класс липидов, содержащих в качестве основы сфингозин. Как и глицерофосфолипиды, они являются бифильными соединениями. Представители сфинголипидов — сфингомиелины, содержащие в составе гидрофильной части остатки фосфорной кислоты, холина или этаноламина. Гидрофобные хвосты представлены остатками жирной кислоты и сфингозина. Сфингомиелины обнаруживаются в миелиновых оболочках нервных клеток.



Гликолипиды — это сложные липиды, содержащие остатки углеводов (моносахаридов или олигосахаридов). Встречаются глицерогликолипиды, сульфолипиды и др. Если в качестве основы для построения структуры используется сфингозин, то такие липиды называют *гликосфинголипидами*. Различают цереброзиды, ганглиозиды и глобозиды. Цереброзиды содержат моносахаридный фрагмент. Гликолипиды не содержат остатков фосфорной кислоты, а сфингозиновый остаток связан с углеводной частью гликозидной связью.

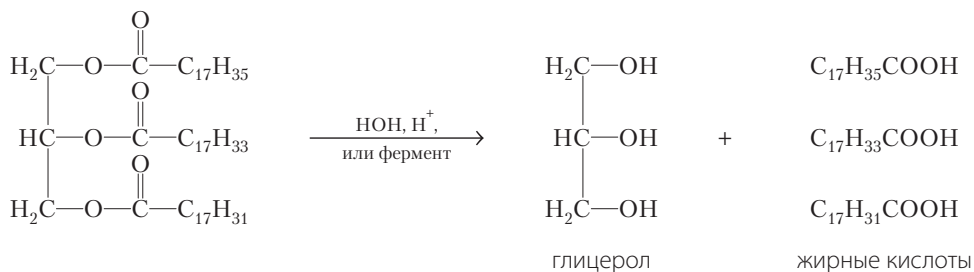


В составе ганглиозидов обнаруживают олигосахаридную часть, в которой всегда присутствует N-ацетилнейраминовая кислота. В составе олигосахаридного фрагмента глобозидов место сиаловой кислоты занимает N-ацетилгалактозамин, что отражается на способности к ионизации полярной головки липида при физиологических значениях pH.

Гликолипиды обнаруживаются на поверхности всех мембран эукариотических клеток, при этом их углеводная часть обращена во внеклеточную среду. Их роль заключается в процессах распознавания клеток, что имеет решающее значение для иммунного ответа.

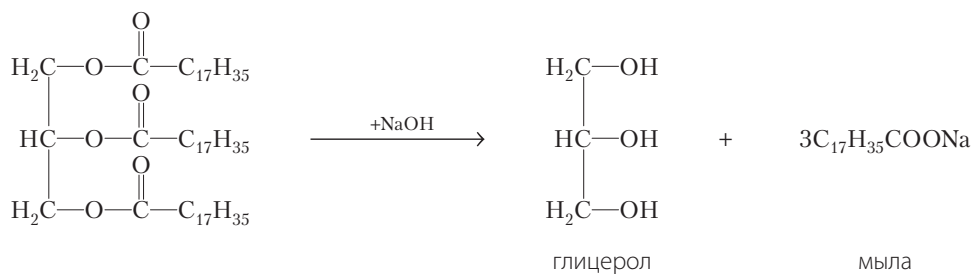
17.5. Химические свойства липидов

Липиды, содержащие сложноэфирные, амидные или гликозидные связи, подвергаются *гидролизу*. Эта реакция может проходить в кислой, щелочной средах или под действием ферментов. Приведем пример реакции гидролиза триацилглицерола.

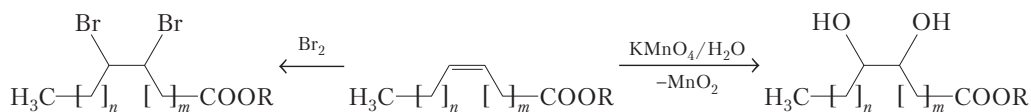


Щелочной гидролиз приводит к образованию глицерола и солей жирных кислот, называемых *мылами*.

Мыла обладают поверхностно-активными свойствами. Благодаря моющему действию мыла используют для очищения кожи и ухода за ней.



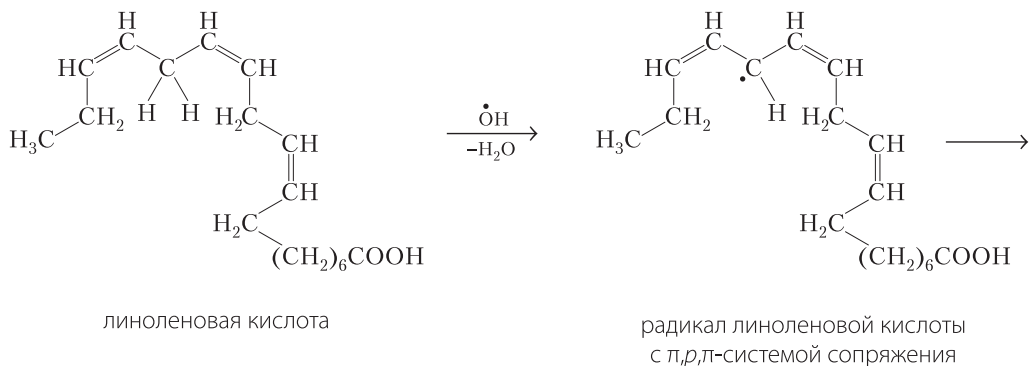
Липиды, содержащие остатки ненасыщенных жирных кислот, реагируют с бромной водой и перманганатом калия; при этом происходит обесцвечивание растворов брома и перманганата калия, что качественно подтверждает наличие двойных связей.

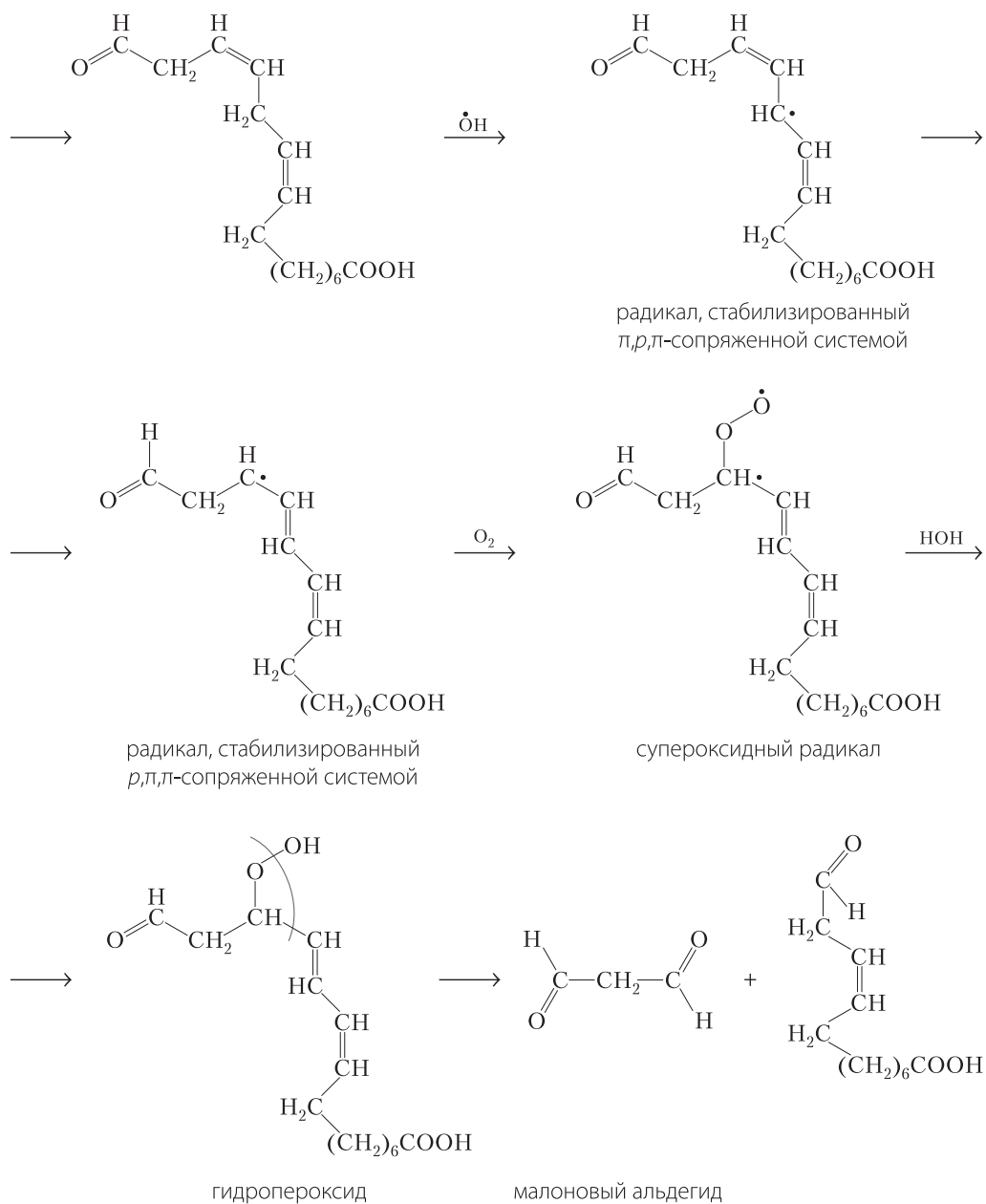


Перекисное окисление липидов (ПОЛ) представляет собой окислительную деградацию липидов. В норме этот процесс важен для обновления биологических мембран, однако при избыточном воздействии активаторов ПОЛ это может привести к патологическому повреждению мембран.

Перекисное окисление липидов протекает по механизму свободно-радикальной цепной реакции. При этом только ненасыщенные жирные кислоты в липиде подвергаются окислению. Метиленовые группы между двойными связями обладают высокой реакционной способностью благодаря образованию стабилизированного сопряжением радикала.

Инициаторами ПОЛ служат активные формы кислорода, такие как гидроксильный радикал OH^\bullet , супероксидный радикал и др.





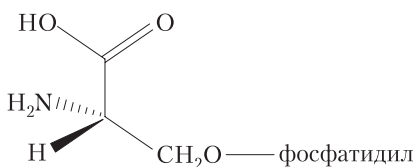
Активные формы кислорода постоянно образуются в клетке. Однако под действием ионизирующего излучения и некоторых химических агентов избыточное образование активных форм может привести к окислительному стрессу и повреждению мембран. В организме существуют механизмы защиты

от избыточного образования активных форм кислорода и последующего патологического окисления — антиоксидантные системы. Все антиоксиданты содержат легкоокисляемые фрагменты (тиольные, фенольные, ендиольные и иные).

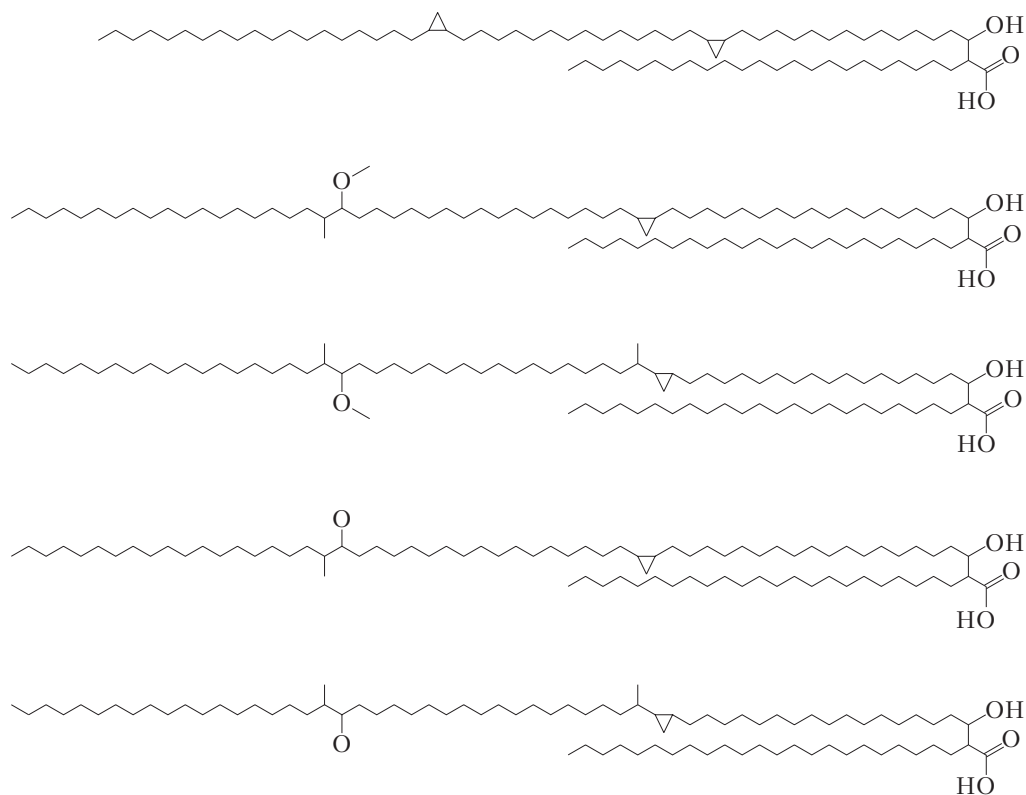
К веществам, реализующим антиоксидантную защиту, относятся витамины А, С, Е, глутатион, другие тиолсодержащие соединения, эстрогены. Были разработаны и синтетические антиоксиданты, которые используются в качестве лекарственных средств и биодобавок. Антиоксидантные функции выполняют и некоторые ферменты, такие как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза и др.

Вопросы для обсуждения

1. Напишите формулу церамида, в состав которого входит остаток линолевой кислоты. Укажите тип связи между сфингозином и остатком жирной кислоты.
2. Напишите схему гидролиза триацилглицерола, компонентами которого являются стеариновая, арахидоновая кислоты и глицерин. Укажите механизм реакции и назовите продукты гидролиза. Какое значение имеет эта реакция?
3. Напишите формулу гликолипида, содержащего остатки сфингозина, стеариновой кислоты, лактозы и нейраминовой кислоты, которая образует β -(2 \rightarrow 3)-гликозидную связь с остатком галактозы. Обозначьте гидрофобные и гидрофильные части молекулы. Выскажите свои предположения о биологической роли данного соединения.
4. Проанализируйте структуру на рисунке. Определите класс соединения, дайте его название, определите старшинство заместителей у аминокислотного хирального центра и его конфигурацию в соответствии с *R/S*- и *D/L*-номенклатурами.



5. Миколовые кислоты являются самыми длинными природными кислотами и входят в состав клеточной стенки микобактерий, включая патогенную *Mycobacterium tuberculosis*. Они делают поверхность микобактерий воскообразной и сильно гидрофобной, а также очень устойчивой к внешнему воздействию. Это способствует их выживанию в экстремальных условиях (кипячение, обработка сильнокислыми средами и пр.).



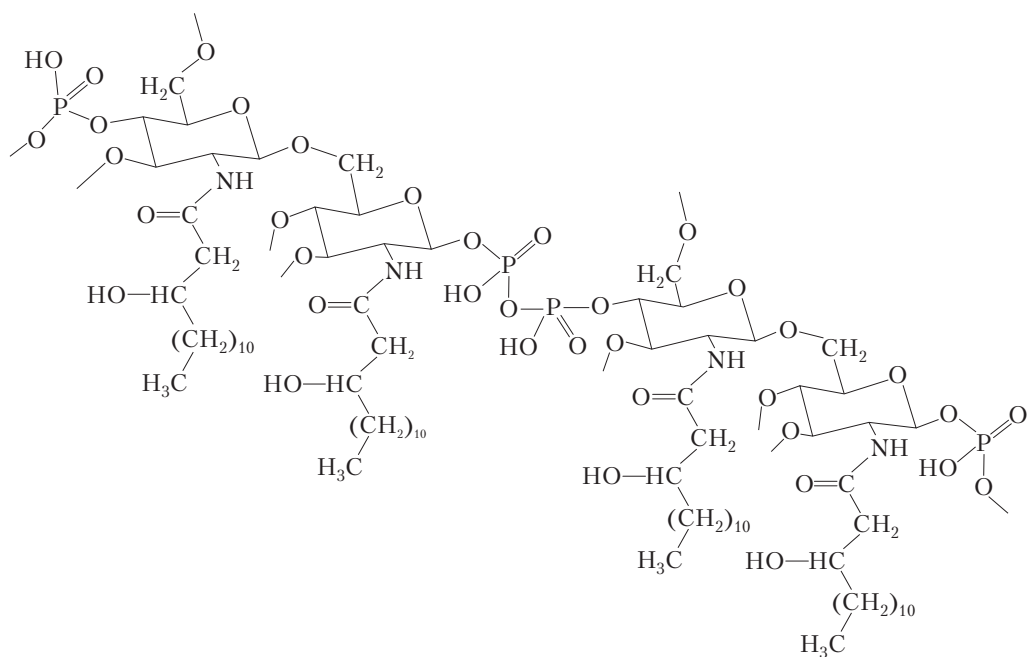
Проанализируйте строение приведенных миколовых кислот. Выберите, какие из них являются *цис*-, а какие *транс*-кислотами (относительно циклопропана); гидрокси-, метокси- и кетокислотами. Определите число хиральных центров.

6. Отравления уксусной кислотой и ее растворами различной концентрации занимают одно из первых мест среди бытовых отравлений. Попадание внутрь чистой уксусной кислоты и ее растворов высокой концентрации (выше 30 %) сопровождается не только повреждением слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, но и общетоксическим действием.

Объясните возможные механизмы токсического действия уксусной кислоты на организм.

7. С наличием липополисахаридного слоя в клеточной стенке грамотрицательных бактерий связывают их более высокую патогенность (большую устойчивость к антителам) по сравнению с грамположительными бактериями.

Основной структурной единицей липополисахарида А является дисахаридный фрагмент, состоящий из остатков 2-амино-2-дезоксид- α , D -глюкопиранозы, соединенных между собой β -(1 \rightarrow 6)-гликозидной связью (у некоторых микроорганизмов — β -(1 \rightarrow 4)-гликозидной связью).



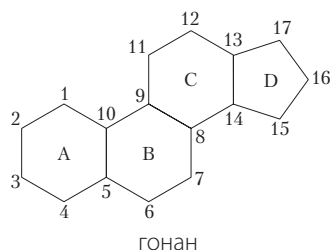
Перепишите и проанализируйте приведенный фрагмент липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Пронумеруйте атомы углерода в мономерных звеньях. Выделите фосфатные остатки, укажите тип связи между ними. Выделите амидные связи между аминогруппами глюкозаминных остатков и 3-гидроксимиристиновой кислотой.

8. Диацилглицерол (DAG) и инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3) — вторичные мессенджеры, образующиеся из фосфатидилинозитола-4,5-дифосфата (PIP_2) под действием фосфолипазы C. Образовавшийся DAG, будучи гидрофобным соединением, остается в биологической мембране, участвует в активации протеинкиназы C (протеинкиназы — это ферменты, осуществляющие фосфорилирование белков). Гидрофильный IP_3 проникает в цитоплазму и связывается со специфическими рецепторами гладкой эндоплазматической сети, открывая кальциевые каналы.

Напишите схему реакции ферментативного гидролиза PIP_2 , включающего остатки стеариновой и арахидоновой кислот.

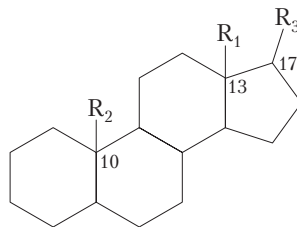
Стероиды являются важными биологическими регуляторами, которые реализуют различные физиологические эффекты. Среди стероидов выделяют мужские и женские половые гормоны, адренокортикотропные гормоны, витамины группы D, желчные кислоты и др.

Стероиды — вещества животного и растительного происхождения. С химической точки зрения они являются производными циклопентанпергидрофенантрена или гонана. Атомы углерода этой конденсированной циклической системы нумеруют, как показано ниже: сначала фрагмент декалина (кольца A и B), а затем — гидриндана (кольца C и D).

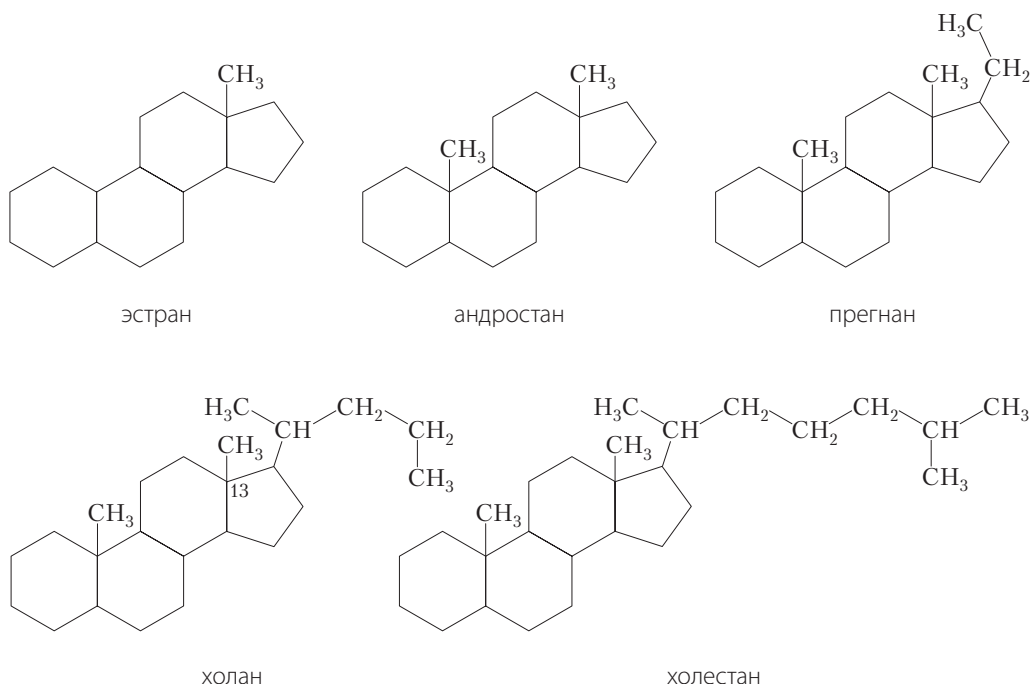


18.1. Классификация и общая характеристика стероидов

Обнаруженные в организме человека стероиды можно подразделить на пять групп: производные эстрана, андростана, прегнана, холана и холестерана. Представители этих групп отличаются числом атомов углерода в положениях 10, 13, 17.

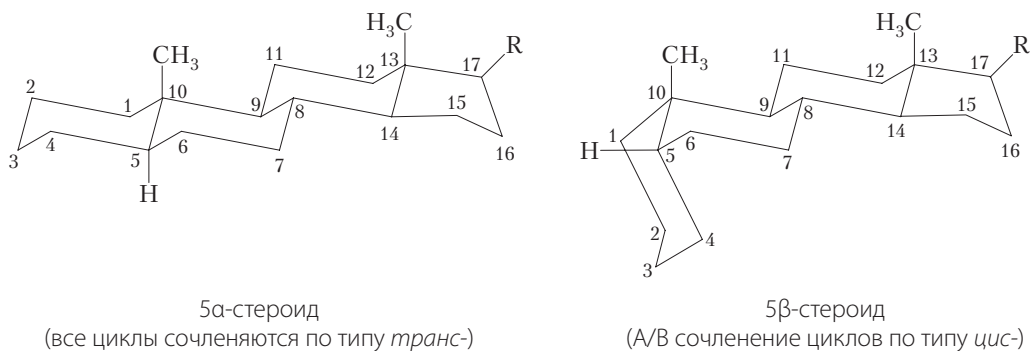


Структурная классификация			
Название родоначальной структуры	R ₁	R ₂	R ₃
Эстран	—CH ₃	—	—
Андростан	—CH ₃	—CH ₃	—
Прегнан	—CH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₃
Холан	—CH ₃	—CH ₃	
Холестан	—CH ₃	—CH ₃	



Циклы А и В могут соединяться между собой по типу *транс*- и *цис*-сочленения. Кольца В и С, а также С и D всегда имеют *транс*-сочленение.

В основу **стереохимической классификации** положен тип сочленения колец А и В, а также расположение связанного с C_5 атома водорода. Если атом водорода направлен за плоскость проекции (в ту же сторону, куда направлены метильные группы при C_{10} и C_{13}), то его обозначают 5α , а если вперед от плоскости проекции, то 5β . Таким образом, различают 5α - и 5β -стероиды. 5α -Стероиды соответствуют *транс*-сочленению циклов А и В, 5β -стероиды — *цис*-сочленению циклов А и В.



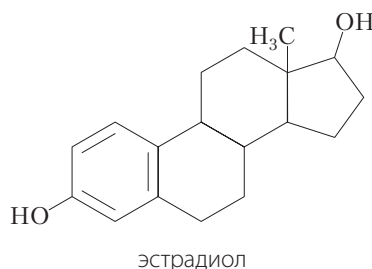
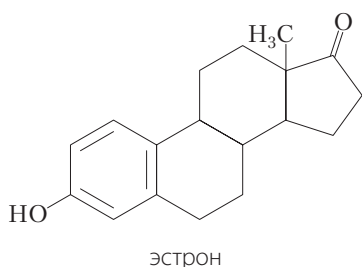
Символы α и β используют в номенклатуре стероидов, когда необходимо подчеркнуть конфигурацию того или иного хирального центра в молекуле, которая определяет специфичность связывания с различными рецепторами.

Большинство стероидов гидрофобны (среди исключений — холевые кислоты, которые амфифильны), поэтому они способны диффундировать через цитоплазматическую мембрану внутрь клетки, далее, связавшись со специфическим рецептором, в виде комплекса гормон — рецептор проникать в ядро. Таким образом, стероидные гормоны реализуют свой эффект на уровне генетического аппарата, обеспечивая так называемый медленный геномный ответ.

В то же время для некоторых стероидных гормонов доказано существование рецепторов на поверхности клеточной мембраны, взаимодействие с которыми обеспечивает быстрый негеномный ответ.

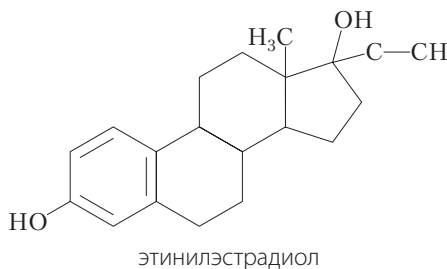
18.2. Представители стероидов

Представители эстрана. Эстран лежит в основе женских половых гормонов — эстрогенов. Эстрогены синтезируются фолликулами яичников. Некоторое их количество образуется в яичках, а также в надпочечниках, жировой ткани, мозге и у мужчин, и у женщин. Представителями эстрогенов у человека являются *эстрон*, *эстриол* и *эстрадиол*.



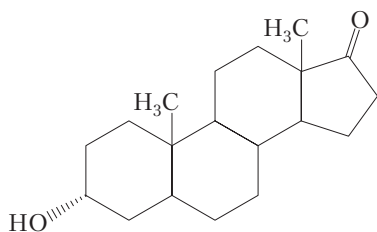
Эстрогены обеспечивают развитие организма по женскому типу.

Некоторые синтетические эстрогены (например, этинилэстрадиол) используются для создания комбинированных оральных контрацептивов.

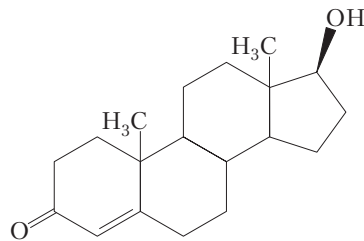


Другие природные и синтетические эстрогены используются в качестве противоопухолевых лекарственных средств (например, при лечении рака предстательной железы).

Производные андростана. Тестостерон и андростерон, которые являются мужскими половыми гормонами, с химической точки зрения являются производными андростана.



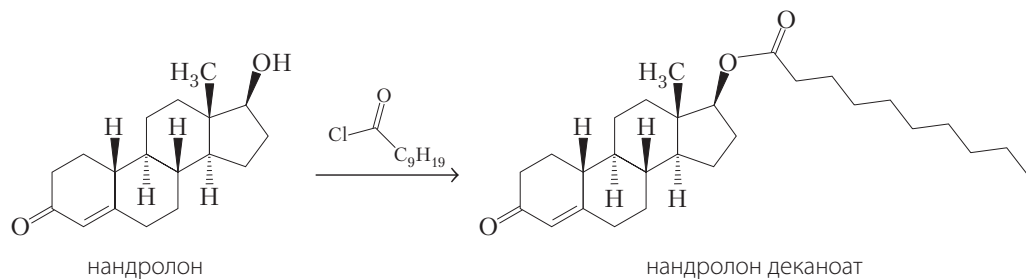
андростерон



тестостерон

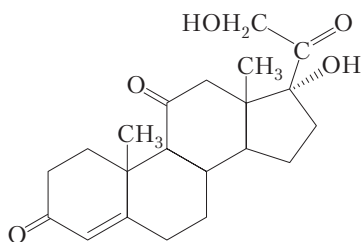
Тестостерон (у мужчин выделяется яичками), способствует развитию вторичных мужских признаков и обладает мощным анаболическим эффектом. Образуются андрогены и в женском организме (в надпочечниках). При этом и в мужском, и в женском организме тестостерон выполняет анаболическую функцию.

К анаболическим средствам относят вещества, действие которых направлено на ускорение образования и обновления структурных частей тканей и мышечных структур. Были разработаны лекарственные средства, у которых снижен андрогенный эффект и превалирует анаболический эффект. Примером такого вещества является нандролон деканоат.

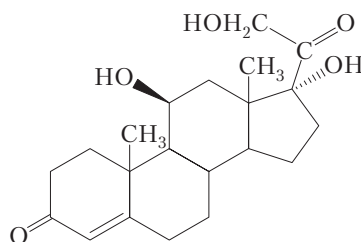


Наличие липофобной гидроксильной группы понижает биодоступность нандролонa при пероральном и внутримышечном применении. Получение сложного эфира способствует повышению биодоступности лекарственного средства за счет более быстрого проникновения в клетку через биологическую мембрану. В клетке происходит ферментативный гидролиз сложного эфира (пролекарство) до биологически активной формы.

Производные прегнана. Родоначальная структура прегнана лежит в основе кортикостероидов и прогестагенов. Кортикостероиды синтезируются корой надпочечников и подразделяются на глюкокортикостероидные и минералокортикоидные гормоны.



кортизон



кортизол

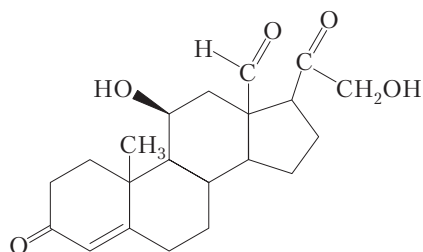
Кортизон и **кортизол** являются глюкокортикоидами. Они участвуют в регуляции углеводного, белкового и липидного обменов. Это гормоны катаболического характера. Они имеют большое значение для реализации ответной реакции организма на стрессовое воздействие, обладают противовоспалительным, противошоковым, противоаллергическим действием, поэтому их синтетические аналоги широко используются в медицине.

Альдостерон — это минералокортикоидный гормон, который участвует в регуляции водного и минерального обмена. Он регулирует реабсорбцию ионов натрия и хлора в почечных канальцах и увеличивает выведение ионов калия.

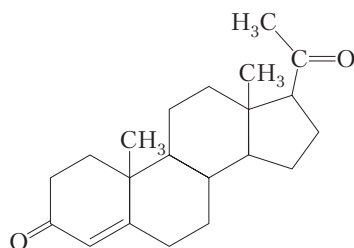
Прогестерон — это наиболее важный стероид группы прогестагенов. Прогестерон продуцируется желтым телом, которое образуется в яичнике после овуляции. Этот гормон подготавливает слизистую оболочку матки для имплантации оплодотворенной яйцеклетки, а дальнейшая секреция прогестерона необходима для сохранения и завершения беременности.

Сочетание прогестерона и эстрогенов (например, с этинилэстрадиолом) привело к созданию комбинированных контрацептивов (оральных и пролонгированных).

Производные холана. **Холан** лежит в основе желчных кислот, составляющих основную

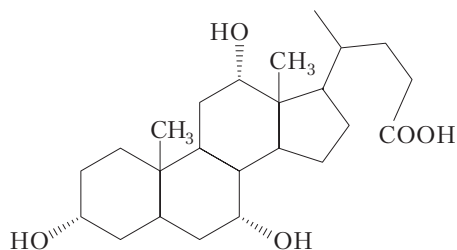


альдостерон

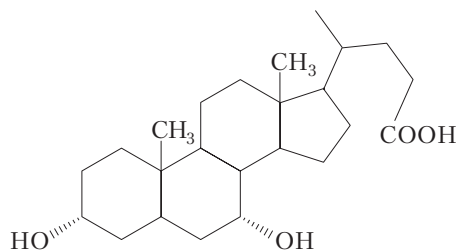


прогестерон

массу желчи. К желчным кислотам относят холевую, дезоксихолевые (по C_7 и/или C_{12}) кислоты, а также их производные, образующиеся в ходе реакции указанных кислот с аминокислотами глицином и таурином. Желчные кислоты относятся к 5β -стероидам.



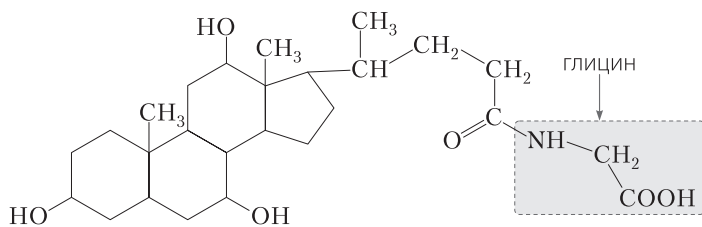
холевая кислота



12-дезоксихолевая кислота

Желчные кислоты выполняют функцию эмульгирования жиров в кишечнике. Эта функция обеспечивается амфифильными свойствами молекул желчных кислот, чему способствует не только наличие гидрофильных групп в молекуле, но и *цис*-сочленение колец А и В, которое приводит к формированию выраженной гидрофобной части.

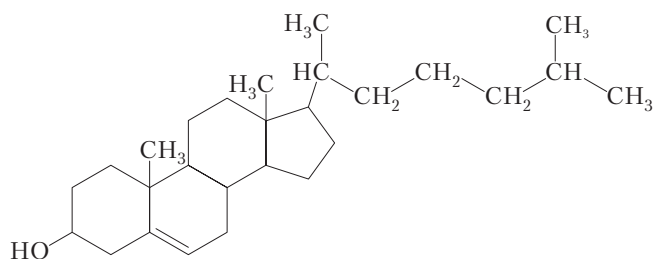
Реакция взаимодействия холевой или дезоксихолевых кислот с аминокислотами называется *реакцией конъюгации*.



гликохолевая кислота

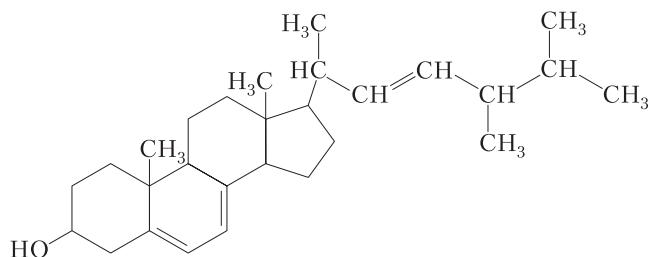
Конъюгированные желчные кислоты в кишечнике находятся в ионизированном состоянии, остаются в желудочно-кишечном тракте и выполняют свою функцию до достижения пищи подвздошной кишки, где они реабсорбируются.

Производные холестерина. Холестерол (холестерин) является производным холестерина. Он представлен во всех клетках организма человека и животных. Холестерин является структурным компонентом биологических мембран: придает жесткость мембране, является структурным антиоксидантом. Кроме того, именно из холестерина синтезируются все стероидные гормоны, желчные кислоты и витамин D_3 в организме человека.



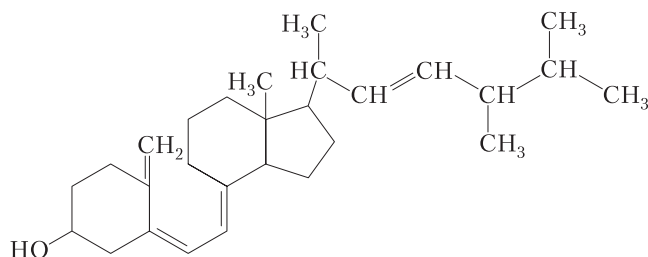
холестерол

Витамины D₂ и D₃ также являются производными холестерана. Витамин D₂ образуется в растениях и некоторых микроорганизмах из эргостерола. Сопряженная система ядра В поглощает ультрафиолет, что ведет к разрыву связи между C₉ и C₁₀.

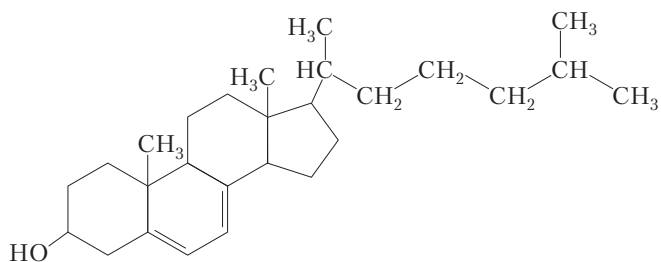


эргостерол

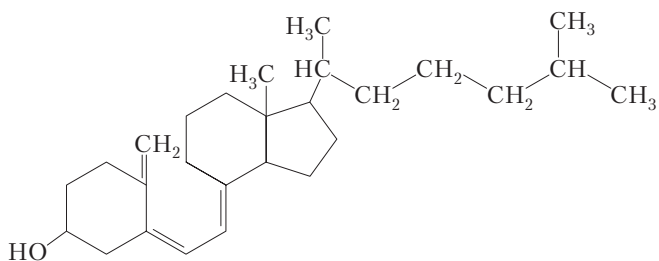
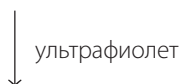
↓ ультрафиолет

витамин D₂

Предшественником витамина D₃ является холестерол. В коже холестерол подвергается дегидрированию с образованием 7-дегидрохолестерола. Система сопряжения 7-дегидрохолестерола, как и в случае эргостерола, способна поглощать ультрафиолет, что сопровождается разрывом ядра В и синтезом холекальциферола.

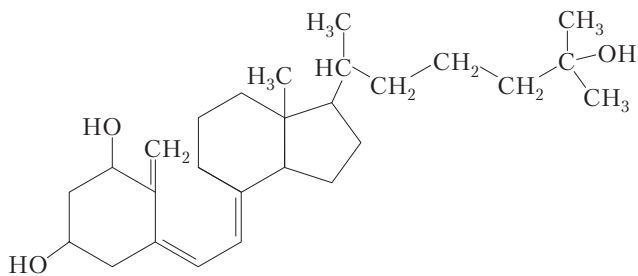


7-дегидрохолестерол



холекальциферол

Холекальциферол превращается в метаболически активную форму витамина D_3 в результате последовательного гидроксирования по C_{25} и C_1 .

метаболически активная форма витамина D_3

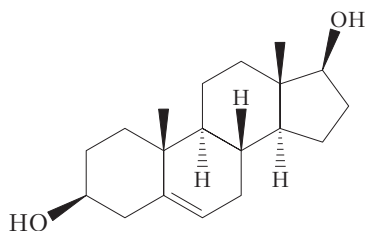
Витамины группы D участвуют в регуляции обмена кальция и фосфора.

Вопросы для обсуждения

1. Изобразите формулу стероида 17α -этинил- 17β -гидроксиэстр-4-ен-3-она, который используется как компонент комбинированных оральных контрацептивов.

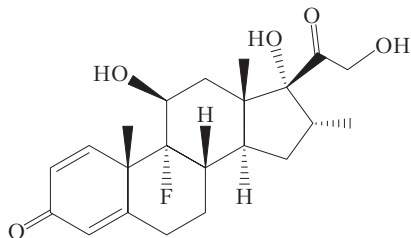
2. Андростендиол — эндогенный андрогенный гормон, участвующий в биосинтезе тестостерона как у мужчин, так и у женщин. Является также предшественником эстрогенов. Некоторые бактерии, обитающие на коже, выделяют ферменты, которые вызывают превращение содержащегося в поте андростендиола в летучие стероиды. Они во многом определяют неприятный мускусный запах пота.

Изобразите, используя конформацию *кресла*, структурную формулу данного гормона. Пронумеруйте атомы углерода, охарактеризуйте структурные особенности, дайте название по специальной номенклатуре стероидов. Какую биологическую роль выполняют производные андростана в организме человека?



3. Проанализируйте структуру Дексаметазона (синтетическое лекарственное средство группы глюкокортикостероидов), который обладает противовоспалительным и иммунодепрессивным действием.

Выделите хиральные центры. Дайте название данному соединению по специальной номенклатуре стероидов. Укажите, где синтезируются представители глюкокортикоидов в организме человека.

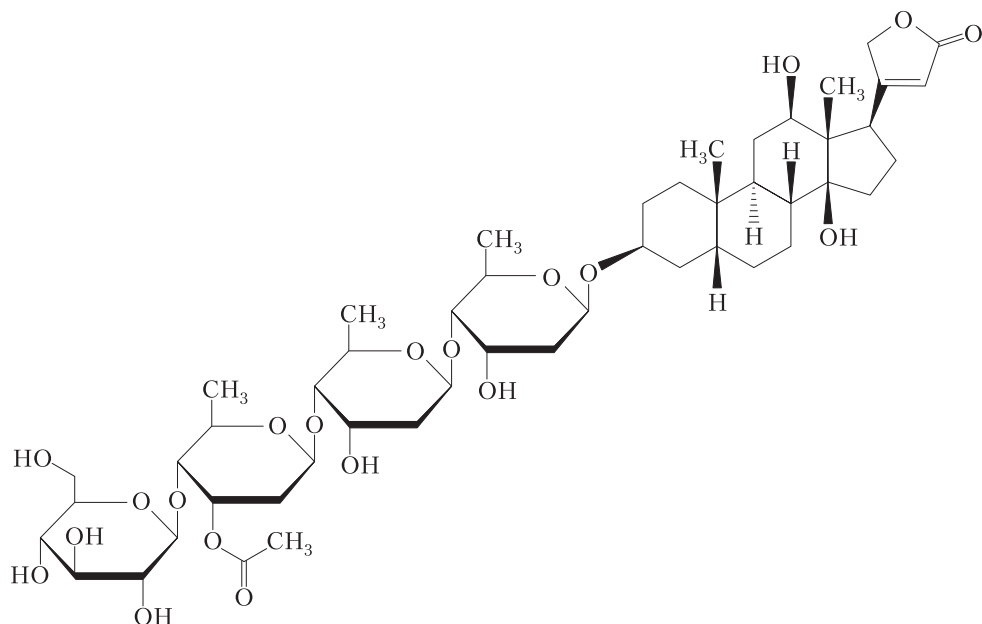


4. В химии природных соединений принято образовывать названия ряда веществ с помощью приставок **нор-** и **гомо-**. При этом **нор-** обозначает удаление, а **гомо-** — прибавление одного атома углерода.

Приведите формулу 17β -(3-фенилпропаноилокси)- 19 -нор-андрост-4-ен-3-она (лекарственное средство группы анаболических стероидов) и запишите реакцию его получения из неацилированного предшественника.

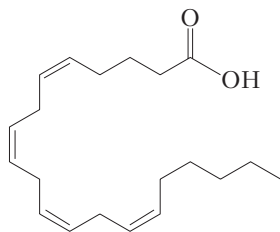
Вспомните, название какого вещества из группы катехоламинов образовано с использованием приставки **нор-**. Приведите его формулу и схему трансформации в конечный метаболит.

5. В растениях стероиды представлены главным образом в виде гликозидов. При этом стероид выступает в качестве агликаона. Сердечные гликозиды содержат стероидный скелет карденолида или буфадиенолида. Проанализируйте строение приведенного на рисунке представителя сердечных гликозидов.

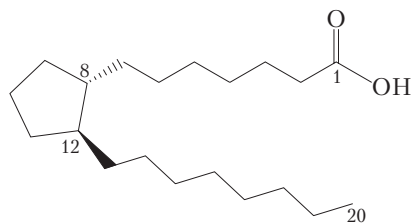


Выделите углеводный и стероидный фрагменты. Дайте названия моносахаридам, входящим в состав тетрасахарида. Назовите агликон с учетом того, что его родоначальной структурой является скелет кардена, а нумерацию атомов углерода лактонного цикла проводят аналогично скелету холана.

6. Эйкозаноиды — это большая группа веществ с различными сигнальными функциями. Биохимически они получаются при ферментативном или неферментативном окислении арахидоновой кислоты и других полиненасыщенных жирных кислот. Простановая кислота является родоначальной структурой простагландинов, важной группы эйкозаноидов.



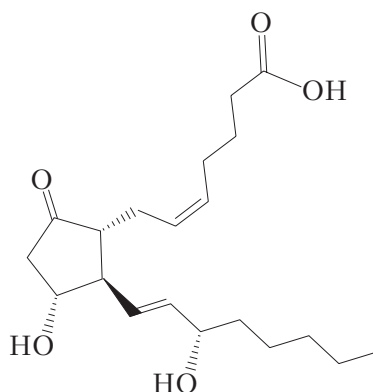
арахидоновая кислота



простановая кислота

На рисунке приведена формула простагландина PGE_2 , который используется в качестве лекарственного средства при стимулировании родов, остановке послеродовых кровотечений, медикаментозном прерывании беременности.

Проведите структурный анализ соединения. Дайте систематическое название с указанием стереохимии. Укажите медико-биологическое значение простагландинов и других классов эйкозаноидов (простаглицлина, лейкотриенов и тромбоксанов).



УКАЗАТЕЛЬ

А

- Агонист 94, 134
Адгезионная система 169–172
Аденин 143, 236–237, 242
Аденозин 237
Аденозинтрифосфат (АТФ) 91, 111, 114, 130, 146, 239–240
Адреналин 63, 125, 244
Аконитовая кислота 128
Акриловая кислота 83, 157–161, 172, 173
Аксиальная связь 51, 195
Активаторы 153, 158, 162–163, 255
Акцепторный заместитель 71, 87, 109, 110
Аланин 10, 93, 105, 224
Алкалоиды 117, 146–149, 223, 225
Алкилирование 78, 82, 90, 91, 126
Алкогольдегидрогеназы 94
Аллильный радикал 28
Альгиновые кислоты (альгинаты) 154, 209
Альдаровые кислоты 182, 191
Альдегиды 9, 95–104, 256
Альдитолы 182, 192
Альдозы 179
Альдольное присоединение 102, 105, 128, 134
Альдоновые кислоты 182, 190
Альдостерон 265
Амидная связь 115, 227
Амиды 10, 115, 130, 134, 139, 219
Амилоза 151, 182, 200, 203–204
Амилопектин 151, 182, 203–205
Аминокислоты 10, 18, 35, 57, 61, 64, 89, 91, 103, 116, 119–121, 125, 128, 129, 134, 138, 141, 144, 151, 173, 178, 195, 214–226, 227, 228, 230–232, 235, 243, 266
Аминосакхара 179, 181, 193–195, 207
Аминоспирты 99, 126, 134
Амины 10, 67, 71, 85–89, 99, 100, 105, 134, 162, 165, 166, 110, 222
Амфотерность 89, 109, 131, 142, 217
Анаболические средства 112, 264, 269
Анаболический эффект 264
Анаприлин 19
Ангидриды 13, 111, 114, 116, 122, 133, 219
Андростан 261, 264, 269
Андростерон 264
Анилин 39
Анион 66, 67, 69, 70, 86, 87, 90, 110, 126, 133, 218
Аномеры 183, 185, 191, 195
Антагонист 94, 149
Анти-конформация 47–48
Антиметаболит 19, 132, 195, 245
Антиоксиданты 93, 258, 266
Антоцианы 42
Антрацен 30
Аппреты 163, 168, 173, 174
Арабиноза 195, 213
Арахидоновая кислота 248, 258, 260, 270
Арбутин 190, 210
Аргинин 216, 218, 232
Арены 75, 81–83
Ароматические углеводороды (арены) 81, 84
Ароматичность 28–35, 140, 243
Аскорбиновая кислота 194–195, 196, 197, 221
Аспарагиновая кислота 218, 229

Аспартам 229
 Аспирин 20
 Атактические полимеры 152
 Атропин 94, 149
 Аффинная хроматография 62
 Ацетализация 98, 99
 Ацеталь 98, 105, 106, 165
 Ацетилбензол 105
 Ацетилкоэнзим А 114, 115, 128
 Ацетилсалициловая кислота 20, 74, 116, 133
 Ацетилхолин 73, 94, 115, 126, 149
 Ацетон 9, 104–105, 129, 170
 Ацетоуксусная кислота 127, 129
 Ацетоуксусный эфир 134
 Ацилирование 78, 80, 83, 84, 97, 112, 113, 114
 Ацилирующие реагенты 111–112, 114, 123

Б

Барбитураты 142, 149
 Барбитуровая кислота 141, 142
 Белки 41, 44, 61, 64, 93, 100, 117, 151, 184, 207, 214, 217, 224, 227–235, 241, 243, 244, 63
 Бензальдегид 39, 101, 105
 Бензойная кислота 73, 74
 Бензокаин 131
 Бензол 29–30, 34, 35, 53, 73, 81–83, 84, 137, 139, 149
 Биогенные аминокислоты 214
 Биогенные амины 110, 116, 134, 138, 220, 222–224
 Биологическая активность соединений 61–63, 73, 110, 116, 134, 146, 232, 234
 Буршпритное взаимодействие 51
 Бутендиовая кислота 59, 80, 84, 91, 127

В

Ван-дер-ваальсово напряжение 47, 49, 51
 Винная кислота 11, 58, 147, 61
 Витамин А 25
 Витамин В₁ 141

Витамин В₆ (пиридоксальфосфат) 116, 140, 141, 222
 Витамин В₉ (В₁₂, фолиевая кислота) 131, 132, 144, 145
 Витамин В₁₂ 42
 Витамин С (аскорбиновая кислота) 194–195
 Витамин D₂ 267–268
 Витамин D₃ 266–268
 Витамин Р (рутин) 211
 Витамин РР (никотиновая кислота) 139, 140
 Водородная связь 24, 40, 44, 71, 89, 109, 124, 133, 164, 165, 203, 206, 230–233, 242
 Воски 249
 Вторичная структура белка 44, 230–231
 Вторичный мессенджер 236, 239, 244, 260

Г

Галогеналканы 9, 85, 90
 Галогенангидриды 114
 Галоформная реакция 104
 Ганглиозиды 253, 254
 Гелицен 62
 Гемоглобин 35, 41, 42, 139, 233
 Гепарин 208, 209
 Героин 148
 Гетероатом 9, 14, 26, 27, 32, 40, 67, 85, 87, 89, 136, 137, 149, 152
 Гетеролиз 67
 Гетерополисахариды 192, 193, 203, 207–209, 212
 Гетерофункциональные соединения 6, 10, 11, 119–135, 188, 214, 217
 Гетероцепные полимеры 152
 Гетероциклические соединения 12, 28–35, 136–150
 Гиалурионовая кислота 208
 Гибридизация 21–24, 26–29, 32, 33, 54, 96, 137, 138, 182, 227
 Гидратация 78, 79–80, 84, 116, 134
 Гидрогели 174, 177
 Гидроксикислоты 10, 57, 61, 71, 89, 119–121, 126–127

Гидроксирование 83, 195, 221
Гидролиз 112, 132, 135, 149, 168, 175, 177, 200, 202, 205, 206, 207, 210, 212, 220, 239, 246, 254, 258, 260, 264
Гидрофобное взаимодействие 39, 231, 232, 233
Гидрохинон 125, 126
Гиомеры 173–174
Гипоксантин 143
Гистамин 35, 116, 142, 222
Гистидин 35, 142, 216, 218, 222, 232
Гликоген 154, 182, 205–206, 210
Гликозаминогликаны 207–208
Гликозиды 42, 182, 189–190, 192, 195, 198, 211, 237, 270
Гликолипиды 194, 253–254, 258
Гликосфинголипиды 253
Глиоксальная кислота 124
Глицеральдегид 55
Глицерофосфолипиды 251–254
Глицин 103, 216, 266
Глобозиды 253
Глутаминовая кислота 218, 222, 224, 232
Глутаровая кислота 111, 122, 125
Глутаровый ангидрид 111
Глутатион 228, 234, 258
Глутатионпероксидаза 258
Глюкоза 10, 40, 52, 56, 127, 151, 179, 180, 182–185, 184, 187, 188, 190, 196, 197, 199, 200, 203, 205, 206, 229, 240
Глюкокортикоиды 265, 269
Глюконовая кислота 191
 α -D-Глюкопираноза 185, 199, 203, 204, 205, 207, 259
 β -D-Глюкопираноза 52, 184, 185, 190, 206
Гомолиз 66
Гомополимеры 151
Гомополисахариды 203, 206–207
Гонан 261
Гормоны 61, 116, 229, 244, 261, 263, 269
Гош-конформация 47, 49, 51
Гуанидин 117
Гуанин 35, 143, 236–237, 242
Гуанозин 237
Гуттаперча 154, 155

Д

Дегидратация 197
Деаминарование 220, 243
Дезоксисахара 179, 181
Дезоксиксоловая кислота 266
Декарбосилирование 110, 116, 129, 141, 142
Дексаметазон 269
Декстран 182, 207, 235
Делокализованная связь 26–28
Денатурация 104, 233
Диастереомеры 57–59, 62
Диацилглицерол 250, 260
Дикарбоновые кислоты 119, 122, 124–125, 182
Диметиламин 71, 88
Диспропорционирование (реакция Каннищаро) 101
Дисульфидная связь 93, 230, 231, 232, 233
Дифосфоглицериновая кислота 111
Донорный заместитель 37, 38, 39, 41, 71, 82
ДОФА 125, 221
Дофамин 64, 125

Ж

Желчные кислоты 226, 261, 265
Жирные кислоты 117, 197, 108, 247–249, 250, 251, 252, 253, 254

З

Заменимые аминокислоты 216
Заместитель 11, 13, 15, 16, 17, 35–39, 37–39, 41, 45–48, 51, 54, 59–61, 70, 82, 84, 87, 90, 96, 97, 162, 175, 185, 258
Заместительная номенклатура 11–18, 64, 224

И

Изовалериановая кислота 63
Изолейцин 216
Изолимонная кислота (изоцитрат) 64
Изомеризация 25, 66, 188
Изониазид 140, 244
Изоникотиновая кислота 140

Изотактические полимеры 152
 Изоэлектрическая точка 218
 Имидазол 35, 142, 143
 Имины (основание Шиффа) 99, 105, 220
 Инверсия цикла 52
 Ингибиторы 20, 64, 149, 153, 159–160, 162, 163, 240
 Индол 138, 147, 149
 Индуктивный эффект 36–38, 88, 97, 108
 Инициаторы 152–153, 157, 162, 255
 Инозитол 123, 247, 252
 Инсулин 196, 229–230, 244
 Интермедиат 27, 66, 84, 224
 Инулин 209, 212
 Ионная связь 94, 232, 233
 ИЮПАК (IUPAC) 11, 11–18, 19, 64, 224, 248

Й

Йодоформная реакция 104

К

Казоморфины 178
 Камфорохинон (камфороквинон) 165, 167
 Карбоксилат-ион 70, 108, 109, 217
 Карбоксилирование 224
 Карбонильные соединения 25, 95–106
 Карбоновые кислоты 9, 10, 13, 92, 95, 107–118, 120, 133, 219, 220
 Карбоцепные полимеры 152
 Кatalаза 258
 Катехол 125
 Катехоламины 125, 221, 269
 Каучук 154, 176
 Кевлар 156
 α -Кетоглутаровая кислота 127, 222
 Кето-енольная таутомерия 129
 Кетозы 179
 Кетоновые тела 129
 Кетоны 9, 92, 97, 105, 141
 Кислотно-основное взаимодействие 34, 66, 68, 149, 172, 174
 Кислотно-основные свойства 68, 71, 86–89, 109–110, 149, 216
 Кислотность 68, 69–71, 73, 86, 87, 109, 116, 133

Классификация аминокислот 214–216
 Классификация липидов 246–247
 Классификация стероидов 261–263
 Композиты 162–163, 168, 169, 172, 175
 Компомеры 173
 Конфигурация 55, 59–61, 64, 65, 178, 180, 183, 217, 249, 258, 263
 Конформация 45–52, 64, 99, 121, 185, 195, 210, 269
 Конформеры 45–52
 Кортизол 265
 Кортизон 265
 Кофеин 146, 147–148
 Кофермент NADPH·H⁺ (НАДН·H⁺) 105
 Кофермент NAD⁺ (НАД⁺) 93, 127, 134, 140, 220, 240, 241, 244
 Кофермент NADH·H⁺ 100
 Коэнзим Q 93, 126
 Коэнзим QH 93
 Крахмал 151, 154, 182, 200, 203, 204, 205
 Кремнийорганические соединения 168, 175
 Ксантин 143, 147
 Ксилит 193

Л

Лавсан 156
 Лакосамид 18
 Лакриматоры 73
 Лактам-лактимная таутомерия 130, 143
 Лактамы 121–122, 130, 141
 Лактат 127
 Лактоза 200–201, 258
 Лактоны 121, 191, 194
 Лактулоза 201–202
 Лейцин 173
 Лидокаин 132
 Лизин 218, 221, 232
 Лимонная кислота 103, 126, 127, 128, 147
 Линейные полимеры 151
 Линолевая кислота 248
 Линоленовая кислота 248
 Липидные мономеры 246–247
 Липиды 59, 108, 112, 123, 126, 246–260
 Липополисахариды 259, 260

М

Малат 84
Малеиновая кислота 147, 172, 173
Малоновая кислота 110, 116, 125
Мальтоза 199–200
Маннит 193
Масляная кислота 129
Мезомерный эффект 37–39, 108
Ментол 12, 64
Мепротан 196
Месалазин 20
Метанол 9, 70, 94, 105, 112, 133
Метантиол 70
Метиламин 10, 71, 88
Метилирование 91, 125, 149
Метилметакрилат (ММА) 157–158, 162, 163
Метилфенидат 64
Метилциклогексан 52
Метионин 91, 225
Метотрексат 19, 145–146
Миколовые кислоты 244, 258–260
Минералокортикоиды 265
Многокомпонентные липиды 246, 247–249, 251
Молочная кислота 10, 11, 56–57, 59, 92, 109–110, 120, 126, 127, 140, 177, 241
Моносахариды 40, 61, 99, 179–197, 201, 203, 210, 213, 253, 270
Монофункциональные производные углеводов 85–94
Монофункциональные соединения 9–10, 11, 119
Морфин 146, 148, 149–150, 229
Мочевая кислота 143
Мочевина 11, 84, 115–116
Муравьиная кислота 10, 11, 70, 71
Мурамин 211
Мутаротация 185
Мыла 110, 112, 254–255

Н

Найлон 156
Нандролон 264
Насыщенные жирные кислоты 247, 250

Насыщенные углеводороды 75, 76–77
Натуральные полимеры 151
Нафталин 30
Незаменимые аминокислоты 216
Нейромедиаторы 116, 125, 142, 222, 223, 224, 226, 244
Нейропептиды (опиоидные пептиды) 229, 234
Ненасыщенные жирные кислоты 248, 250, 255, 270
Ненасыщенные углеводороды 75, 78–80
Никотин 94, 146, 147
Никотинамид 140, 241
Никотиновая кислота 140
Нифуроксазид 19
Новокаин 41, 89
D/L-Номенклатура 57, 180, 258
R/S-Номенклатура 59–61, 64, 217, 258
ω-Номенклатура 247–248
Норадреналин 64, 125
Нуклеиновые кислоты 241, 242
Нуклеиновые основания 239
Нуклеозиды 236, 237–238
Нуклеотиды 49, 112, 141, 143, 230, 236, 238–241
Нуклеофил 67, 68, 79, 89, 90, 97, 98, 99, 102, 105, 108, 111, 113, 114, 240
Нуклеофильные реагенты (нуклеофилы) 67
Нуклеофуг 90, 113

О

Окисление 29, 31, 72, 76, 77, 84, 86, 92, 100–101, 125, 139, 140, 166, 176, 182, 190, 191, 192, 196, 228, 234, 241, 249, 255, 258, 270
Оксазепам 196
Оксалоацетат 134
Оксокислоты 127–129, 141, 220, 222
Олеиновая кислота 248
Олигосахариды 179, 190, 195, 198–203, 253
Омепразол 64
Опиоидные пептиды (нейропептиды) 229, 234

Оптическая активность 54–55, 56–57, 59, 65, 93
 Органические реакции 66–74
 Органогенные элементы 21
 Ормомеры 174–175
 Основание 34, 35, 40, 67, 68, 69, 90, 97, 102, 110, 131, 147, 153, 236, 238, 243
 Основание Шиффа (имины) 99, 105, 220
 Основность 68–71, 73, 86, 87, 115, 117, 147
 Относительная *D/L*-номенклатура 55–59, 180, 258
 Оттисные материалы 154, 175, 176, 209, 249

П

Пальмитиновая кислота 247
 Пальмитирование 117
 Параминобензойная кислота (ПАБК) 131–132, 134, 145
 Параформ 104
 Парацетамол 196
 Пектины 209, 213
 Пенициллин 50
 Пептидная связь 227–228, 230
 Пептиды 49, 115, 217, 227–235, 233
 Первичная структура белка 230
 Перекисное окисление липидов (ПОЛ) 255–258
 Пирен 30, 31
 Пиридин 33, 34, 35, 138–139, 140, 147, 149
 Пиридиновый атом азота 34, 138–139, 142, 147
 Пиридоксальфосфат 140
 Пиримидин 35, 89, 131, 141, 143, 236
 Пировиноградная кислота 105, 127, 129, 130, 140, 194, 222, 224
 Пиррол 32, 33, 34, 35, 137–138
 Пиррольный атом азота 34, 35, 137–138, 138, 142
 Пируват 127
 Пластификаторы 161, 162
 Повидон 177
 Поливинилхлорид 155
 Полидиоксанон 178
 Поликарбонат 156
 Полилактид 177
 Полимеризационная усадка 163–164
 Полимеризация 80, 104, 151, 157, 160, 162, 163, 164, 165, 167, 170, 173, 175, 176, 177, 198
 Полимеры 38, 104, 151–178, 177, 203, 208, 211, 213
 Полиметилметакрилат (ПММА) 156, 159, 162
 Полинуклеотиды 141, 190, 239
 Полиолы 10, 119, 123–124, 197
 Полипептиды 44, 178, 232
 Полиприсоединение 175–177
 Полипропилен 155
 Полисахариды 49, 52, 154, 155, 179, 182, 190, 195, 198, 203–209, 211, 213
 Полистирол 155
 Политетрафторэтилен 156
 Полиуретан 156
 Полифункциональные соединения 10, 119, 175
 Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ, ПАХs) 30–31, 62
 Полиэтилен 155
 Полуацеталь 98, 99, 106, 182, 183, 184
 Полярная связь 67
 Полярность связи 35–39
 Порфины 35, 41–42, 139
 Порфирины 41–42, 139–141
 Прегнан 261, 265
 Префикс 11, 12, 13, 14, 15
 Прогестерон 265
 Проекция Ньюмена 46
 Прозерин 20
 Прокаин 89, 131–132
 Пролин 195, 221, 225
 Пропановая кислота 57, 93, 105, 109, 116
 Пропранолол 19
 Простановая кислота 270
 Простые эфиры 85, 190
 Протеиногенная кислота 226
 Протеиногенные аминокислоты 64, 110, 117, 138, 214, 216
 Прототропная таутомерия 129

Птеридин 144–146
Птерин 145, 146
Пурин 19, 35, 89, 143–144, 147, 236

Р

Радикалы 18, 27–28, 66–67, 77, 83, 93,
152, 153, 158, 159, 166, 167, 214, 217,
228, 231, 232, 255
Радикальные реакции 66–67, 77, 153
Разветвленные полимеры 151
Рамноза 195, 213
Рацемат (рацемическая смесь) 56–57, 64
Реакция замещения 29, 66, 67, 76, 81,
83, 86, 88–91, 95, 108, 111, 121, 137,
139, 189, 219
Реакция присоединения 28, 29, 66, 79,
83, 95, 97–100, 122, 182
Редокс-реакция 66
Резервные полисахариды 203
Резорцин 125
Ремдесивир 245
Рецептор 54, 61, 64, 94, 117, 147, 148,
149, 150, 196, 229, 260, 263
Рибоза 50, 188, 191, 195, 236, 237, 243
Ризатрипан 73
Рутин (витамин Р) 211

С

Салициловая кислота 41, 71, 73–74,
116–117, 133
Сальбутамол 134
Сахароза 197, 202–203, 207
Светоактивируемые полимеры 163, 165
Связи 21–44
 σ -Связь 23, 24–28, 29, 32, 36, 45, 46,
47, 76, 78, 81, 85, 137, 230
 π -Связь 24–28, 34, 37, 78, 79, 108, 115,
158, 182, 227
Серин 18–19, 103, 225, 252
Серотонин 138, 223–224, 244
Сетчатые полимеры 151
Сиаловые кислоты 194, 254
Синдиотактические полимеры 152, 228
Синтетические полимеры 151, 155–156,
178

Сложные эфиры 9, 63, 112, 121, 123,
133, 134, 148, 161, 190, 197, 219, 238,
249, 250, 252, 264
Сополимеры 151, 161, 162, 163, 172
p,p-Сопряжение 108, 115
p,p-Сопряжение 26
Сопряженная кислота 69
Сопряженное основание 69, 70, 86, 133
Сорбиновая кислота 41
Сорбит 193
Спироортокарбонаты (SOC) 165
Спироортоэфиры (SOE) 165
Спирты 9, 11, 18, 40, 67, 71, 73, 85, 86, 88,
90, 92, 98, 100, 101, 108, 109, 119, 133,
177, 182, 189, 190, 192, 247, 249, 256
Стеариновая кислота 247, 250, 258, 260
Стеклоиономерные цементы (СИЦ)
163, 172
Стереоизомеры 45, 53, 54, 55, 56, 57,
58, 59, 64, 180, 183, 216, 224
Стероиды 52, 112, 261–271
Структурные полисахариды 203
Ступенчатая полимеризация 152, 153
Стэкинг 242, 243
Сульфаниламид 117, 132, 145
Сульфаниловая кислота 132
Сульфиды 85
Супероксиддисмутаза 258
Супероксидный радикал 255
Сфингозин 126, 247, 251, 253, 258
Сфинголипиды 253
Сфингомиелин 251, 253

Т

Талидомид 65
Таурин 226, 266
Таутомерия 129–130, 134, 149, 182–187,
185
Термопластичные полимеры 152
Термореактивные полимеры 152
Тестостерон 112, 264
Тиамин 141
Тимидин 237
Тимин 35, 141, 236, 237
Тиолы 67, 85, 87, 88, 92, 93, 233
Тиофен 32
Тиоэфиры 114, 115

Тирозин 125, 144, 221
 Тироксин 226
 Толуол 83, 84
 Торсионное напряжение 45, 47, 49, 51
 Трансаминирование (переаминирование) 128, 141, 222–224
 Трегалоза 210
 Треонин 57–58, 216
 Третичная структура белка 39, 93, 231–232
 Триацилглицерол 246, 250, 254, 258
 Трийодтиронин 226
 Тринитроглицерин 123
 Триптамин 138, 223
 Триптофан 64, 138, 223
 Трифторуксусная кислота 71
 Триэтиленгликольдиметакрилат (TEGDMA) 164

У

Углеводороды 9, 12, 73, 75–84, 249
 Угольная кислота 115
 Уксусная кислота 71, 112, 114, 116, 234, 259
 Уксусный ангидрид 133
 Унитиол 88
 Ураты 143–144
 Урацил 35, 141, 236, 237
 Уретандиметакрилат (UDMA) 164
 Уридин 237
 Уроновая кислота 179, 182, 191–193, 207, 209
 Уротропин 106

Ф

Фенантрен 30, 148
 Фенилаланин 144, 221, 229, 235
 Фенолы 9, 84, 85, 86, 87, 89, 93, 119, 125, 160
 Физостигмин 149
 Флавин 146
 Флавинадениндинуклеотид (ФАД, FAD) 146
 Фолат 132–133, 145
 Фолиевая кислота 19, 131, 132, 140, 144, 145
 Формалин 104, 105

Формулы (проекции) Фишера 55, 186
 Фосфатидная кислота 251–253
 Фосфоенолпировиноградная кислота 130
 Фосфолипиды 43, 61, 126
 Фосфорилирование 240
 Фотоинициаторы 163, 165
 Фруктоза 185–187, 188, 190, 197, 199, 201, 203
 Фтивазид 140
 Фукоза 195, 201
 Фукозиллактоза 200–201
 Фумаровая кислота 59, 80, 84, 91, 125, 127, 134
 Функциональная группа 8, 9, 11, 37, 41, 49, 61, 70, 85, 87, 108, 118, 119, 121, 128, 153, 172, 222
 Фуран 32
 Фуросемид 20

Х

Хинин 146, 147
 Хиральность 53–59
 Хиральные молекулы 53–59, 61
 Хиральный атом углерода 54, 56, 64
 Хиральный центр 54, 55, 58, 59, 60, 63, 64, 65, 80, 178, 180, 182, 183, 184, 185, 196, 216, 217, 224, 258, 259, 263, 62
 Хитин 211
 Хлорангидрид 116, 219
 Хлорэтан 93
 Холан 261, 265
 Холевая кислота 263, 266
 Холекальциферол 267–268
 Холестан 261, 266–267
 Холестерин (холестерол) 266–267
 Холин 43, 48, 126, 252
 Хондроитин-сульфат 208

Ц

Целлюлоза 49, 52, 151, 182, 206
 Цепная полимеризация 152, 152–153
 Церамиды 251, 258
 Цереброзиды 253
 Циклический полуацеталь 122, 182, 184

Цикл Кребса 41, 84, 93, 103, 127, 128
Циклобутан 50, 76
Циклогексан 12, 50–52, 64
Циклогептатриенил-катион 31
Цикло/оксо-таутомерия 184, 198
Циклопентадиенил-анион 31
Циклопентан 50
Циклопропан 49–50, 76, 259
Цистеин 217, 225, 232
Цитидин 237
Цитозин 35, 141, 236, 237, 242
Цитрат 64, 127, 134
Цитрат-синтаза 134

Щ

Щавелевая кислота 11, 110, 124–125, 147
Щавелевоуксусная кислота (ЩУК) 41, 127, 128, 130, 134, 222

Э

Эвгенол 18
Эйкозаноиды 270–271
Экваториальная связь 51, 195
Электронная конфигурация атома 21, 32, 33, 137, 138
Электронные эффекты 35–39, 41, 70, 87
Электроотрицательность 35–36, 70, 96
Электрофильное присоединение 67, 78

Электрофильность 98, 108, 113
Электрофильные реагенты (электрофилы) 39, 67, 68, 78, 79, 81, 82, 83, 96
Элементоорганические полимеры 152
Элиминирование (отщепление) 66, 86, 89–91, 120
Энантиомеры 54, 64, 65, 80, 127, 180, 216
Эндорфины 229
Энергия сопряжения 28, 30
Энкефалины 229
Эпимеры 180–182, 195, 209
Эпоксиды 84, 156
Эргостерол 267
Эстрадиол 263
Эстран 261, 263
Эстрон 263
Этанол 40, 70, 73, 87, 92, 93, 94, 104, 170, 175, 241
Этаноламин 43, 126, 252, 253
Этиленгликоль 105, 124, 178
Этиленгликольдиметакрилат (EGDMA) 160
Этинилэстрадиол 263, 265

Я

Яблочная кислота 80, 84, 91, 92, 93, 126, 127, 134, 147, 241
Янтарная кислота 11, 116, 122, 125