

**Государственное бюджетное образовательное  
учреждение  
высшего профессионального образования  
Волгоградский государственный медицинский  
университет Министерства Здравоохранения РФ**

**Кафедра химии**

**«ПРИКЛАДНАЯ ХИМИЯ В МЕДИЦИНЕ»**

**Учебно-методическое пособие  
для студентов I курса  
лечебного и педиатрического факультетов**

**Волгоград, 2014**

## **УДК 541:61(07)**

**Составители:** доктор химических наук, профессор Брель А.К.

старший преподаватель Складановская Н.Н.

кандидат химических наук, доцент Лисина С.В.

старший преподаватель Клочкова Е.А.

старший преподаватель Соколова С.В.

старший преподаватель Тремасова С.В.

старший преподаватель Блинцева Н. В.

кандидат сельскохозяйственных наук, старший преподаватель  
Елфимова В.А.

кандидат биологических наук, ассистент Климентьева Т.А.

ассистент Тимофеев А.С.

Печатается по решению ЦМС ВолгГМУ от 21 декабря 2011 года,  
протокол №3 для внутривузовского пользования.

### **Рецензенты:**

Заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, д.х.н.,  
профессор Озеров А.А. (Волгоградский государственный медицинский  
университет)

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии,  
д.фарм.н., профессор Симонян А.В. (Волгоградский государственный  
медицинский университет)

Учебно-методическое пособие предназначено студентам I курса лечебного и  
педиатрического факультетов. Данное пособие состоит из нескольких глав,  
посвященных изучению основных разделов биоорганической химии. Каждая  
глава содержит вопросы к занятию, теоретический материал и задания для  
самостоятельного решения.

Волгоградский Государственный Медицинский Университет

Кафедра химии

400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Тел. 38-53-50

## СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА I СТРОЕНИЕ, НОМЕНКЛАТУРА И ИЗОМЕРИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ .....	4
ГЛАВА II ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В МОЛЕКУЛЕ. КИСЛОТНОСТЬ И ОСНОВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ.....	48
ГЛАВА III МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ .....	65
ГЛАВА IV ОКСОСОЕДИНЕНИЯ (АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ).....	86
ГЛАВА V ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ.....	102
ГЛАВА VI АМИНОКИСЛОТЫ.....	116
ГЛАВА VII БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ.....	160
ГЛАВА VIII УГЛЕВОДЫ.....	187
ГЛАВА IX НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ, ИХ СТРУКТУРА И СВОЙСТВА .....	201
ГЛАВА X ОМЫЛЯЕМЫЕ И НЕОМЫЛЯЕМЫЕ ЛИПИДЫ. СТЕРОИДЫ И СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ.....	220
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	248
ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ .....	252
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	253

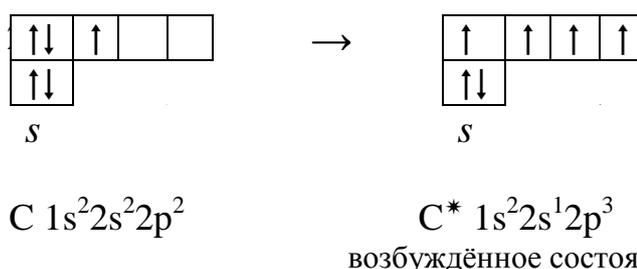
# ГЛАВА I СТРОЕНИЕ, НОМЕНКЛАТУРА И ИЗОМЕРИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

## Вопросы к занятию

1. Электронное строение атома углерода (типы гибридизации углеродного атома в органических соединениях).
2. Основные положения теории строения органических веществ А.М.Бутлерова.
3. Классификация органических соединений. Понятие о гомологических рядах.
4. Номенклатура органических соединений и её виды: тривиальная, рациональная, систематическая номенклатура.
5. Принципы составления названий по рациональной номенклатуре.
6. Основные правила номенклатуры IUPAC и её использование.
7. Явление изомерии, её основные типы.
8. Пространственное строение органических соединений.
9. Конформации органических молекул и их энергетика.
10. Номенклатура  $\pi$ -диастереомеров.

### § 1 Электронное строение атома углерода (типы гибридизации углеродного атома в органических веществах)

В большинстве органических соединений атом углерода четырёхвалентен\*. На его внешнем энергетическом уровне в возбуждённом состоянии находится четыре неспаренных электрона. Для перехода электрона с  $2s$ - на  $2p$ -орбиталь требуется незначительное количество энергии, и эти затраты легко компенсируются при образовании четырёх ковалентных связей.



На схеме показано, что валентные электроны расположены на разных по энергии и форме орбиталях ( $s$  и  $p$ ). Однако все четыре связи атома углерода в соединениях с одновалентными элементами ( $CH_4$ ,  $CCl_4$ ) энергетически равноценны, а углы между связями углерод – элемент одинаковы и равны  $109^\circ 28'$ .

---

\* Валентность III углеродный атом проявляет, например, в изонитрилах  $R-NC$ , принимая на пустую свою  $p$ -орбиталь неподелённую электронную пару азота.

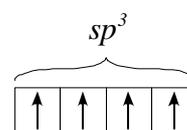
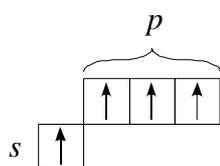
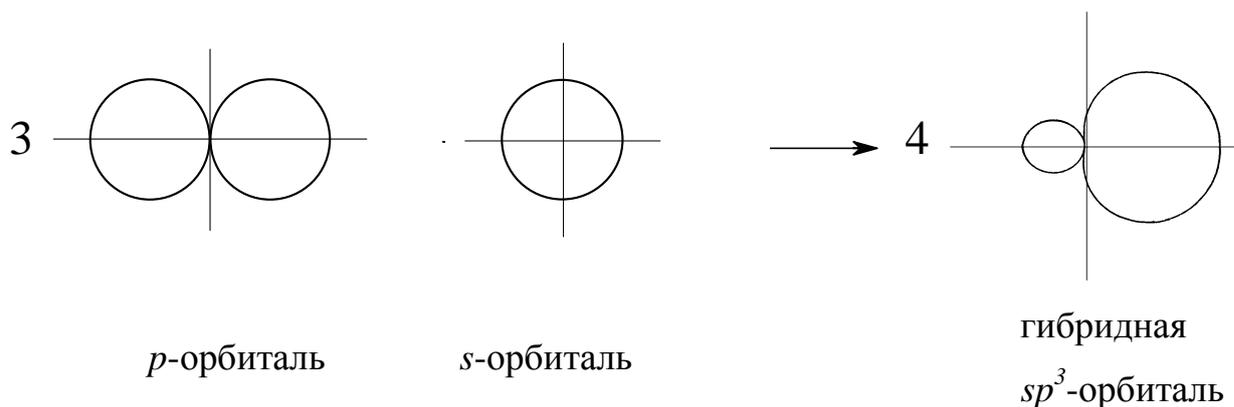
Для объяснения подобных фактов американские физики Лайнус Карл Полинг и Джон Кларк Слэтер независимо друг от друга в период с 1928 по 1931 г ввели понятие о гибридизации орбиталей.

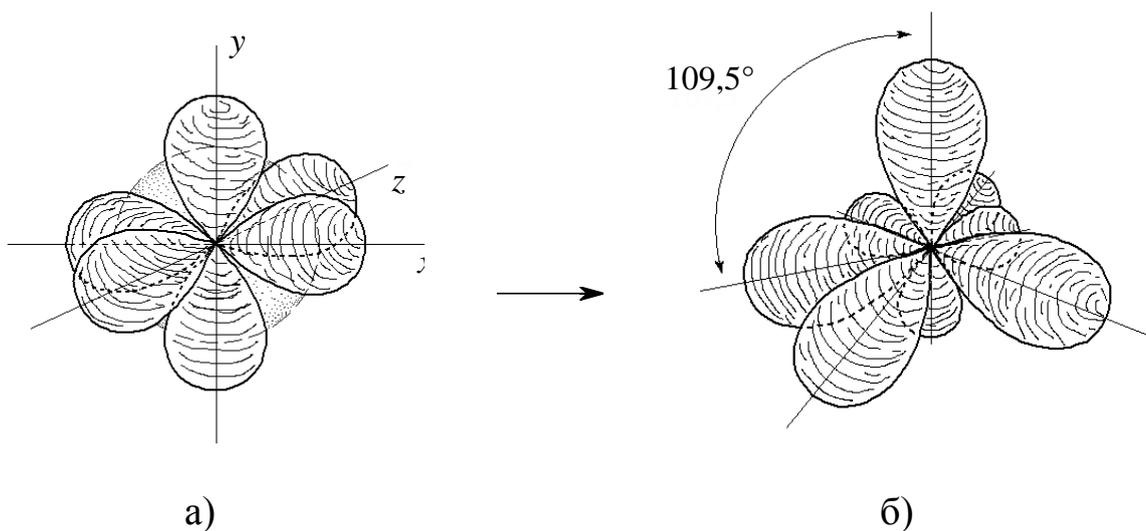
Под гибридизацией понимают перераспределение электронных плотностей близких по энергии орбиталей, которое приводит к их полной равноценности. Гибридные орбитали имеют одинаковую электронную плотность и форму. Образование молекулы, в которой заместители вокруг центрального атома расположены на равном удалении друг от друга (а это является результатом гибридизации), энергетически более выгодно, так как отталкивание между электронными парами связей минимально. Гибридизация обеспечивает более глубокое перекрывание орбиталей, которые взаимодействуют своими большими долями. Это делает связь прочнее.

Для возбуждённого атома углерода вместо одного  $2s$ - и трёх  $2p$ -электронных состояний в результате гибридизации получаются четыре одинаковые гибридные орбитали, энергия которых промежуточна между энергиями  $2s$ - и  $2p$ -орбиталей. Такая гибридизация называется  $sp^3$ -гибридизацией и характерна для углеродного атома, связанного с четырьмя заместителями (рисунок 1).

Рисунок 1

Расположение орбиталей внешнего энергетического уровня





а) без гибридизации; б) в  $sp^3$ -гибридном состоянии

Все связи атома углерода в  $sp^3$ -гибридизации одинарные, то есть для соединения с другим атомом он предоставляет только один неспаренный электрон. В этом случае область перекрывания орбиталей находится на прямой, соединяющей ядра двух взаимодействующих атомов. Эта связь называется  $\sigma$ (сигма)-связью. Таким образом,  $sp^3$ -гибридный атом углерода соединён с другими атомами четырьмя  $\sigma$ -связями (рисунок 2, 3).

Рисунок 2  
Молекула метана

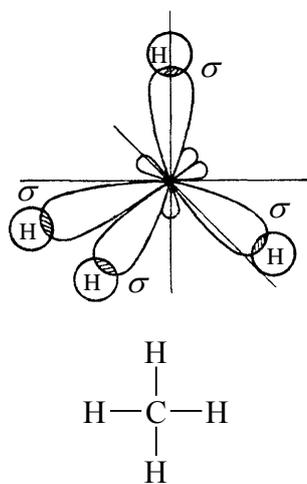
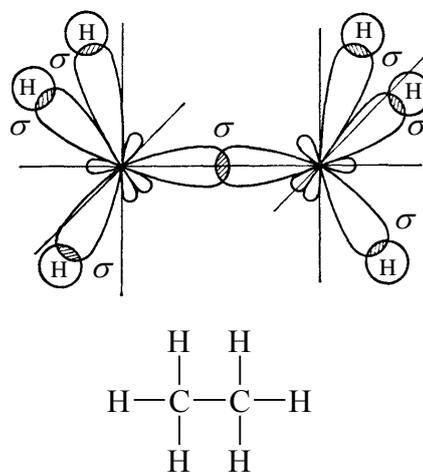


Рисунок 3  
Молекула этана



Представление о гибридизации орбиталей используют также для описания других атомов, например атома азота, кислорода, галогенов (рисунок 4, 5)

Рисунок 4  
Молекула метанола

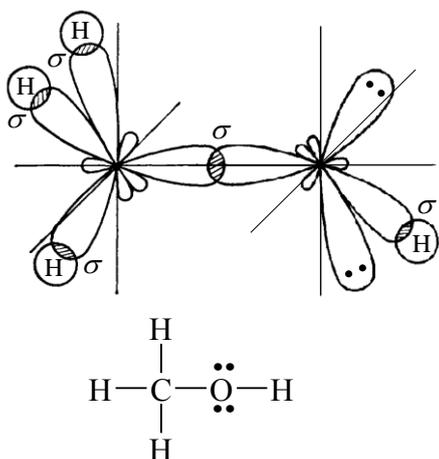
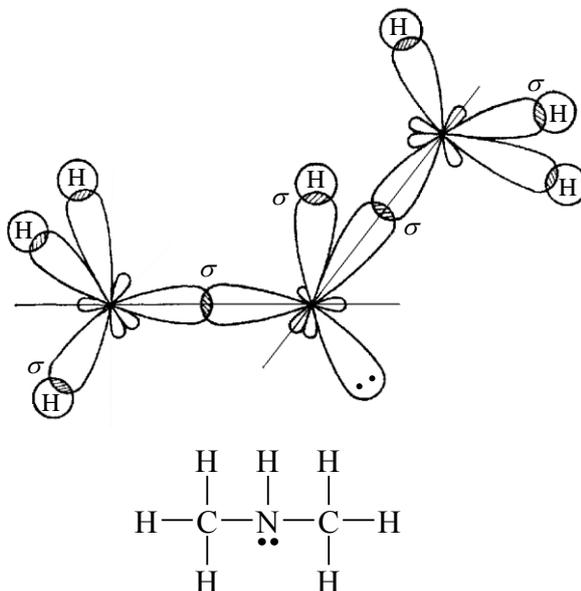


Рисунок 5  
Молекула диметиламина

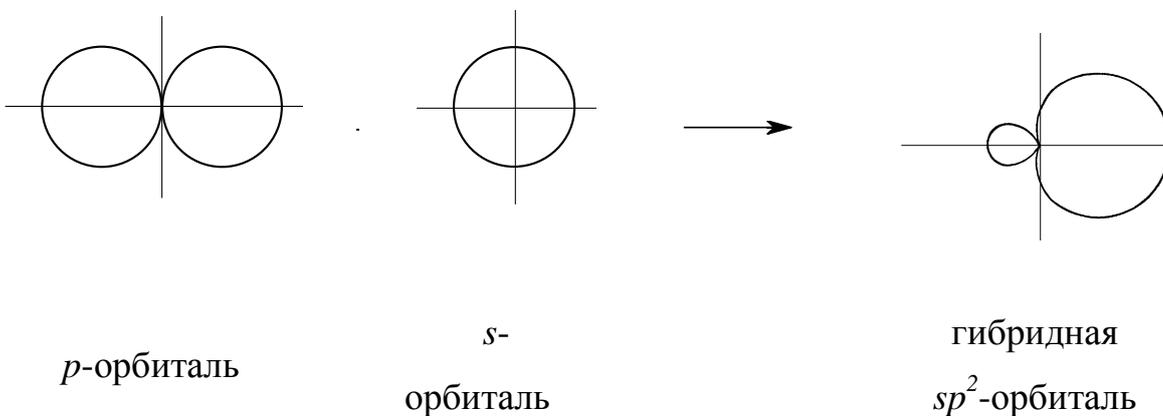


В тех соединениях, где атом углерода имеет двойную связь, он находится в  $sp^2$ -гибридном состоянии, возникающем при комбинации одной  $s$ - и двух  $p$ -орбиталей. Одно  $p$ -облако в гибридизацию не вступает и располагается перпендикулярно плоскости, в которой лежат три гибридные орбитали.

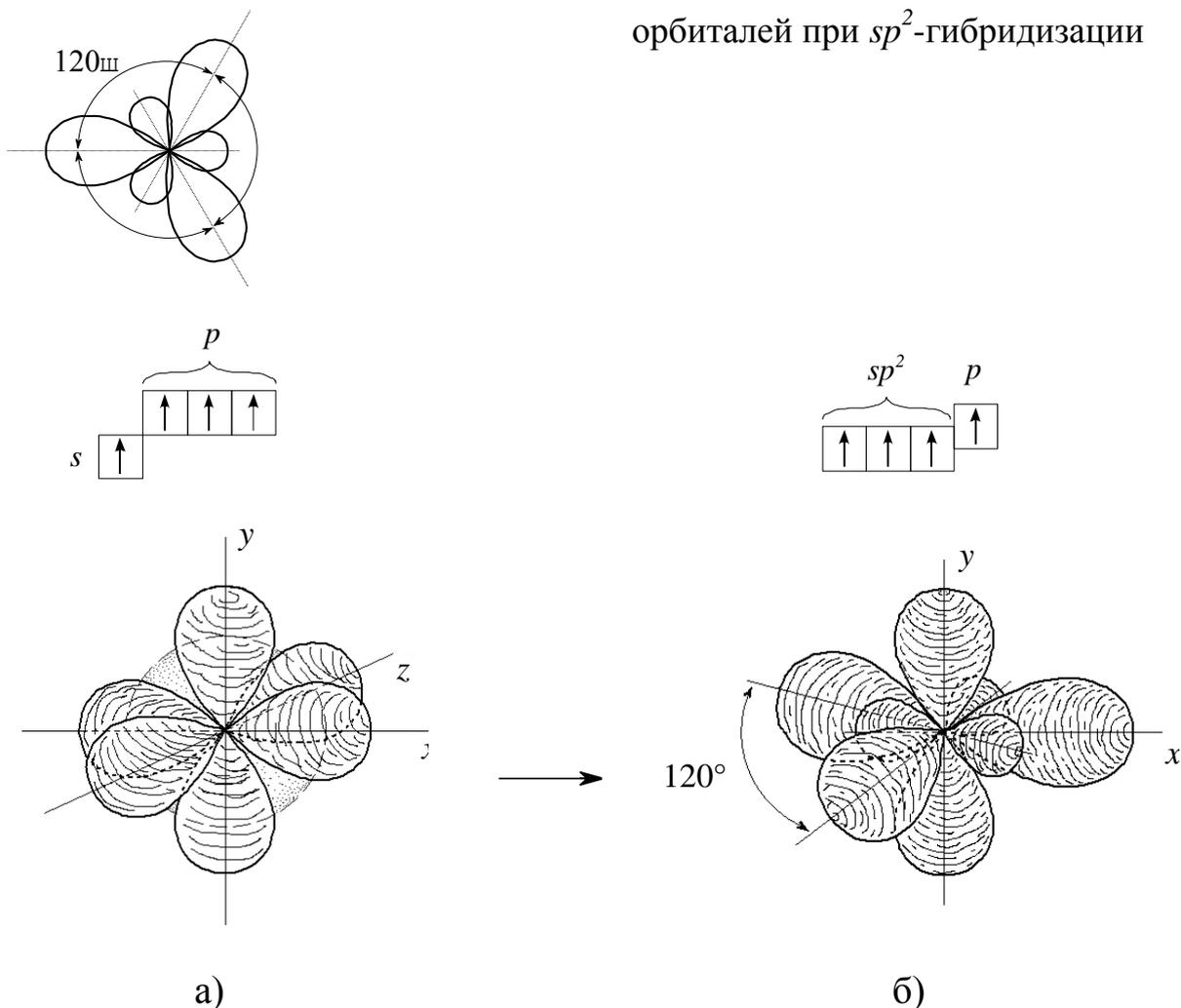
Эта же гибридизация типична для промежуточных и малоустойчивых частиц, образующихся в ходе сложных реакций: свободных радикалов, карбокатионов и некоторых карбанионов. Угол связи в зависимости от окружения близок либо равен  $120^\circ$  (рисунок 6).

Рисунок 6

Расположение орбиталей внешнего энергетического уровня

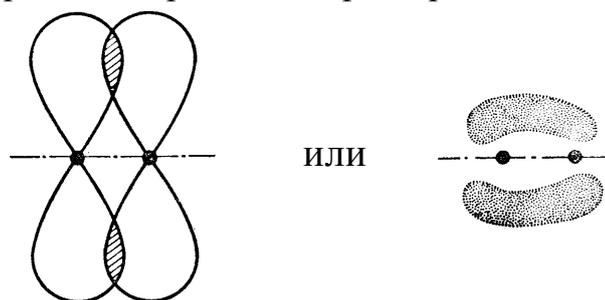


Расположение гибридных орбиталей при  $sp^2$ -гибридизации



а) без гибридизации; б) в  $sp^2$ -гибридном состоянии

Все три атома, окружающие  $sp^2$ -гибридный углерод, соединены с ним  $\sigma$ -связями. Для их возникновения углеродный атом предоставляет три неспаренных электрона, находящихся на  $sp^2$ -орбиталях. Не вступившее в гибридизацию  $p$ -облако обеспечивает в молекулах образование ещё одной связи. Этой связью углерод дополнительно соединён с одним из трёх соседних атомов. У последнего неспаренный электрон также должен размещаться на  $p$ -орбитали. Расположенные параллельно  $p$ -орбитали смежных атомов взаимодействуют своими боковыми областями, перекрываясь вне линии, которая соединяет ядра. При этом образуются две области максимальной электронной плотности условно выше и ниже оси связывания. Такой способ взаимодействия называют  $\pi(\text{пи})$ -связью (рисунок 7).

Перекрывание орбиталей при образовании  $\pi$ -связи

Итак,  $sp^2$ -гибридный атом углерода в молекуле соединён с двумя атомами одинарными связями, представляющими собой  $\sigma$ -связи, а с третьим – двойной, включающей в себя одну  $\sigma$ -связь и одну  $\pi$ -связь (рисунок 8, 9).

Рисунок 8  
Молекула этилена

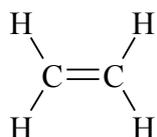
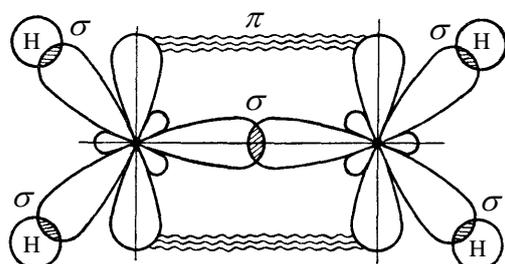
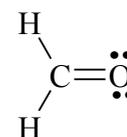
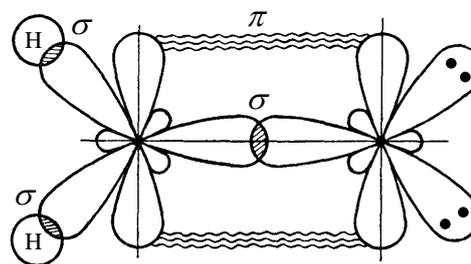


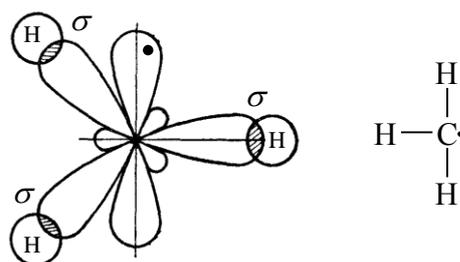
Рисунок 9  
Молекула формальдегида



В карбокатионе  $p$ -орбиталь  $sp^2$ -гибридного атома углерода не содержит электронов, в свободном радикале на ней помещён неспаренный электрон.

У карбаниона отрицательно заряженный атом углерода является  $sp^2$ -гибридным, только если он входит в систему сопряжения (см. Главу II Вариативной части). Если сопряжения нет, отрицательный заряд (электронная пара) расположен на  $sp^3$ -гибридном облаке (рисунок 10).

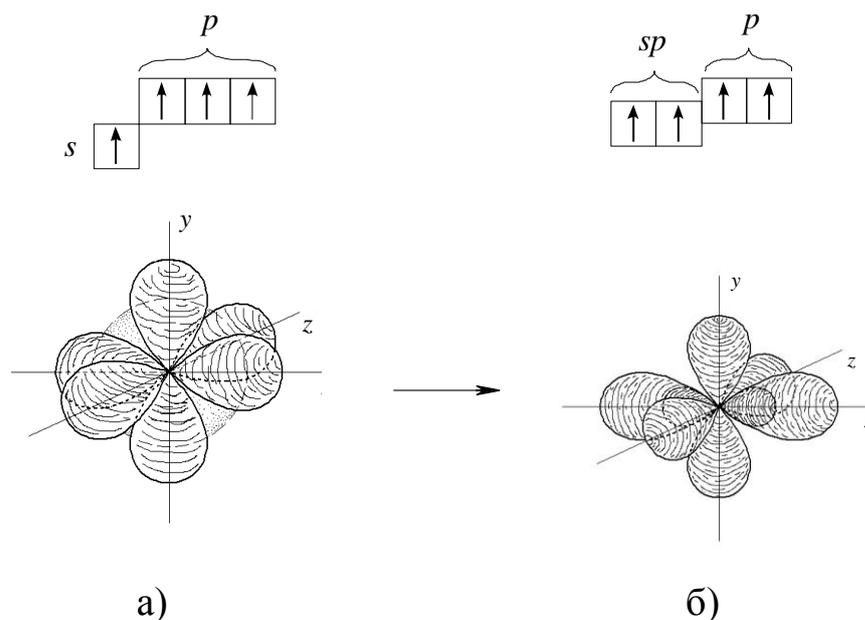
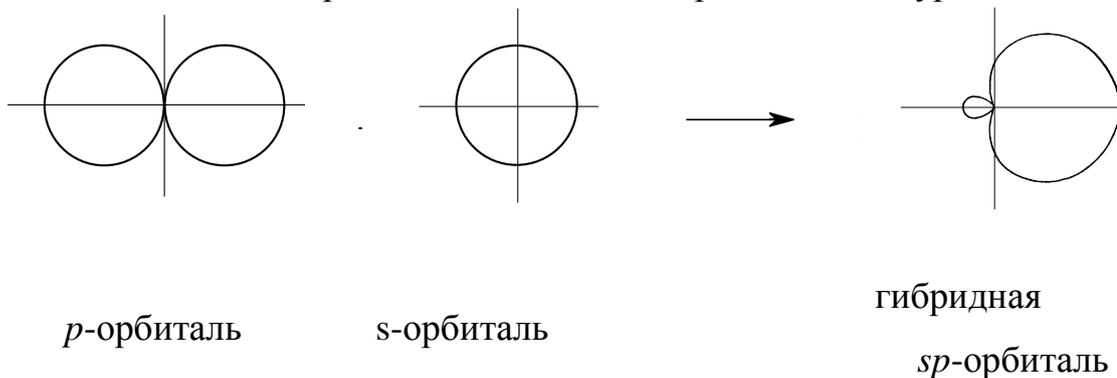
Метильный радикал



Смешение одной  $s$ - и одной  $p$ -орбитали приводит к двум  $sp$ -гибридным облакам, расположенным под углом  $180^\circ$ . Ось, которая проходит через гибридные орбитали, и две оси  $p$ -облаков располагаются перпендикулярно друг другу. Такая гибридизация характерна для атомов углерода с тройной связью или двумя двойными (рисунок 11).

Рисунок 11

Расположение орбиталей внешнего энергетического уровня



а) без гибридизации; б) в  $sp$ -гибридном состоянии

В  $sp$ -гибридном состоянии атом углерода соединён с двумя атомами. С каждым он образует  $\sigma$ -связь за счёт двух гибридованных орбиталей. Два оставшихся  $p$ -облака участвуют в образовании двух  $\pi$ -связей с одним из соседей, либо возникает по одной  $\pi$ -связи с каждым из заместителей. Тройная связь включает в себя одну  $\sigma$ - и две  $\pi$ -связи (рисунок 12, 13).

Рисунок 12

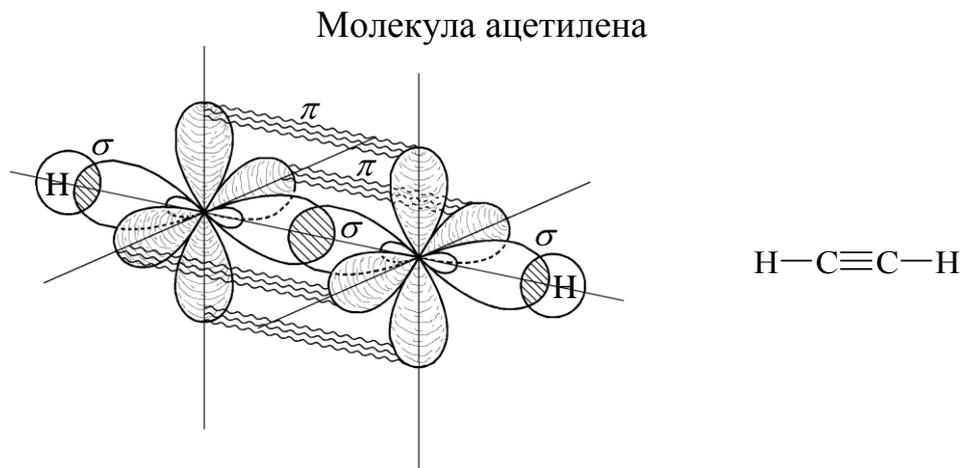
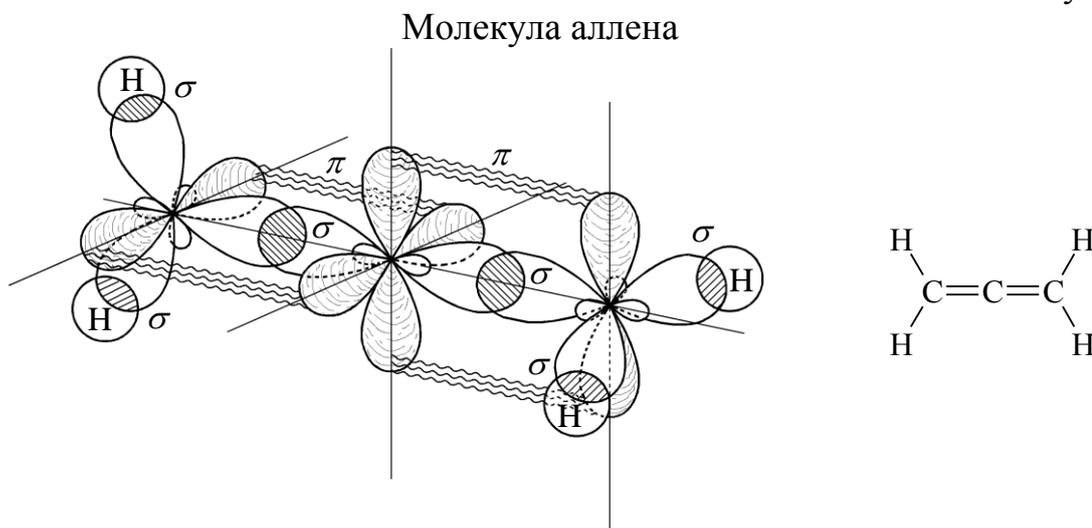


Рисунок 13



Следует подчеркнуть, что гибридизация – это не явление, а математический приём. Это способ, с помощью которого можно объяснить пространственное строение органических молекул, совокупность их химических и физических свойств. Понятие гибридизации орбиталей применимо только к атомам, входящим в состав более сложной частицы, например молекулы.

## **§ 2 Основные положения теории строения органических веществ А. М. Бутлерова**

Решающий вклад в создание теории строения органических соединений принадлежит великому русскому химику Александру Михайловичу Бутлерову. Основная идея теории была сформулирована Бутлеровым в 1861 году в статье «О химическом строении вещества».

Сущность учения Бутлерова может быть выражена следующим образом:

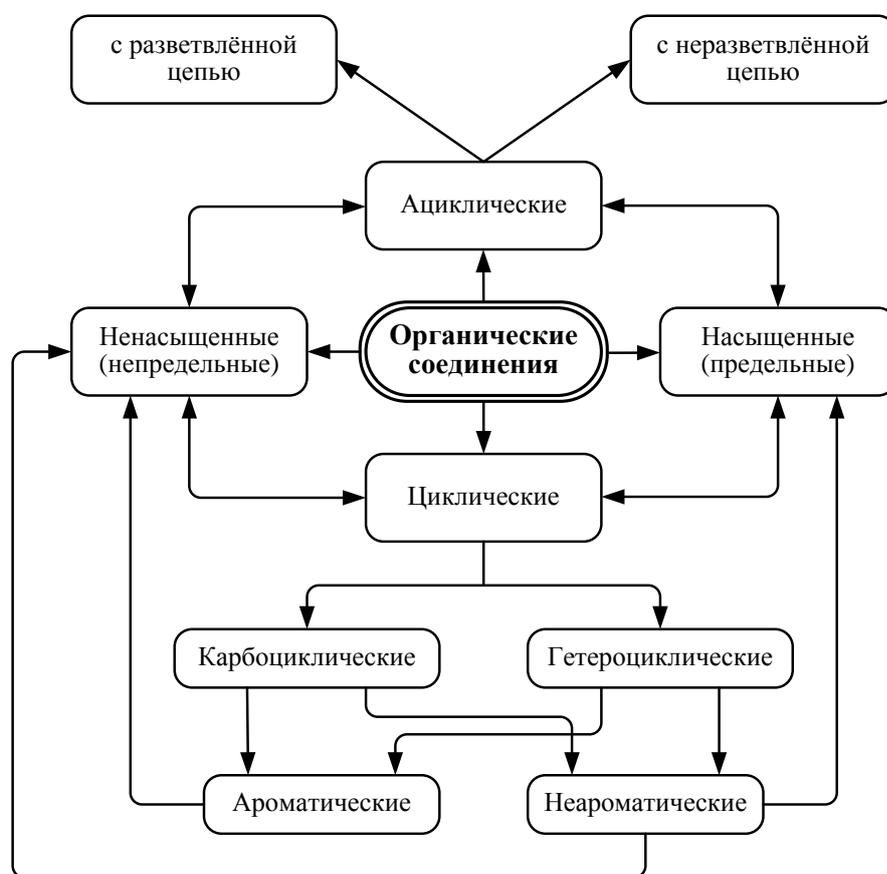
1. Атомы, входящие в состав молекулы органического вещества, не находятся в беспорядочном состоянии, а соединены между собой в определённой последовательности химическими связями (согласно валентности этих атомов). Последовательность соединения атомов в молекулах Бутлеров назвал химическим строением.
2. От строения молекул, то есть от того, в каком порядке соединены между собой атомы в молекуле, зависят свойства вещества.
3. Зная свойства вещества, можно установить его строение, и наоборот: химическое строение органического соединения может многое сказать о его свойствах.
4. Химические свойства атомов и атомных группировок не являются постоянными, а зависят от других атомов (атомных групп), находящихся в молекуле. При этом наиболее сильное влияние атомов наблюдается в случае, если они связаны друг с другом непосредственно.
5. Строение молекулы можно выразить при помощи структурной формулы, которая для данного вещества является единственной. Различное строение при одном и том же составе и молекулярной массе вещества обуславливает явление изомерии.

## **§ 3 Классификация органических соединений. Понятие о гомологических рядах**

- I. Подавляющее большинство органических веществ содержит в своём составе углеродную цепь, или углеродный скелет, то есть некоторое количество последовательно связанных атомов углерода. В зависимости от структуры углеродного скелета все органические соединения делят на *ациклические* и *циклические* (схема 1.1).

Схема 1.1.

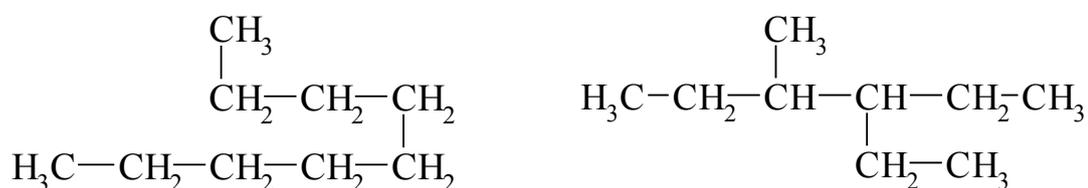
Классификация органических соединений на основе строения углеродного скелета и его насыщенности.



Молекулы ациклических веществ содержат открытую, незамкнутую цепь. Она может быть *неразветвлённой* (прямой, нормальной) и *разветвлённой* (рисунок 14).

Рисунок 14

Пример неразветвлённой и разветвлённой цепи



Циклические соединения делят на *карбоциклические*, у которых замкнутая цепь образована только углеродными атомами, и *гетероциклические*, в цикле которых присутствуют и другие атомы, например азота, кислорода, серы (рисунок 15).

Пример карбоциклического и гетероциклического соединения



II. Среди органических веществ выделяют также *насыщенные (предельные)*, содержащие только простые связи между атомами углерода, и *ненасыщенные (непредельные)*, включающие в себя фрагменты с кратными углерод-углеродными связями.

Циклические соединения, кроме того, могут быть *ароматическими*. Это понятие, помимо непредельности, включает в себя некоторые особенности строения, которые будут обсуждены в следующей главе.



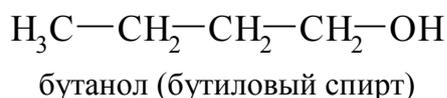
III. Принадлежность к тому или иному классу определяет *функциональная группа* – атом или группа атомов, ответственные за химическое поведение вещества. Существует, например, класс *алкины, спирты, галогенпроизводные, кетоны, амины, карбоновые кислоты* и др\*.

Соединения с одной функциональной группой называют *монофункциональными*, с несколькими одинаковыми – *полифункциональными (гликоли, трикарбоновые кислоты)*, с несколькими разными функциональными группами – *гетерофункциональными (аминоспирты, гидроксикислоты)*.

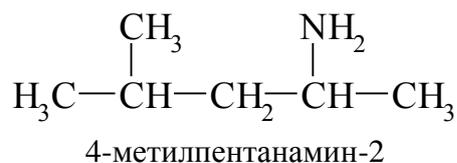
Полную характеристику соединению дают, стараясь учитывать все классификационные признаки, однако последний является главным.

Приведём несколько примеров.

1) Предельные ациклические *спирты* нормального строения

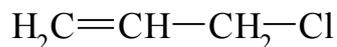


2) Предельные ациклические *амины* с разветвлённой цепью



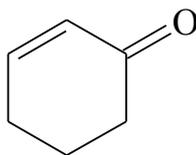
\* Более подробно о группах, определяющих класс органического соединения, см. в вопросе 5 данной темы «Основные правила номенклатуры IUPAC и её использование».

3) Непредельные ациклические *галогенпроизводные* нормального строения



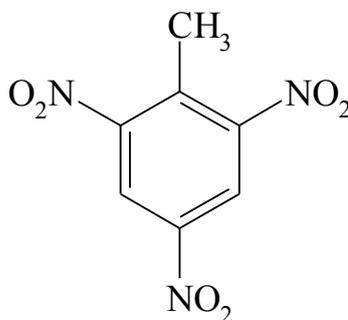
3-хлорпропен (аллилхлорид)

4) Циклические непредельные *кетоны*



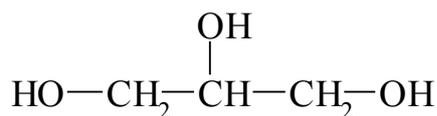
циклогексен-2-он

5) Карбоциклические ароматические *нитросоединения*



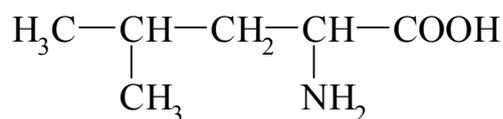
2,4,6-тринитротолуол (тротил, тол)

6) Предельные многоатомные *спирты* нормального строения



пропантриол-1,2,3 (глицерин)

7) Предельные *аминокислоты* с разветвлённой цепью



2-амино-4-метилпентановая кислота (лейцин)

Группу родственных веществ, относящихся к одному классу, имеющих однотипное строение и сходные химические свойства, называют *гомологическим рядом*. Каждый член гомологического ряда отличается от соседнего на постоянную структурную единицу, или *гомологическую разность*.

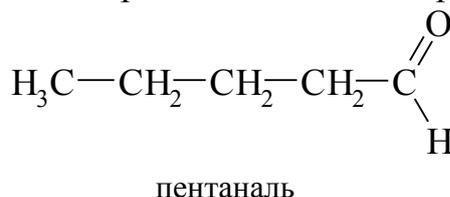
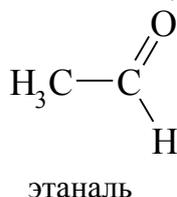
Для большинства классов гомологической разностью является метиленовая группа  $-\text{CH}_2-$ . Члены гомологического ряда называют *гомологами*.

К обязательным признакам гомологического ряда, кроме сходства в строении и химических свойствах, относят также закономерное изменение физических констант при последовательном переходе от одного гомолога к другому.

Пример гомологов, отличающихся на одну гомологическую разность:



Пример гомологов, отличающихся на три гомологические разности:



#### § 4 Номенклатура органических соединений и её виды

Слово «Номенклатура» (лат. *nomenclatura* – перечень, роспись имён) понимается в химии как совокупность названий индивидуальных химических веществ, их групп и классов, а также способы и правила составления этих названий.

В нынешнем состоянии номенклатуру можно разделить на *тривиальную*, *рациональную* и *систематическую номенклатуру IUPAC*. Последняя является главной и обязательной для научных публикаций. В смежных с химией дисциплинах, например в биохимии, наиболее часто используется тривиальная и рациональная номенклатура.

В начальный период развития органической химии, когда ещё не было представления о природе веществ, этим веществам давали случайные, так называемые, *тривиальные названия*. Происхождение таких названий часто связано с природными источниками, из которых данные вещества получались (кофеин, уксусная кислота, мочевина, винная кислота), с наиболее характерными свойствами (индиго, гремучая кислота) или со способом получения (серный эфир, пировиноградная кислота). Некоторые соединения названы по имени исследовавших их учёных (кетон Михлера, комплекс Иоцича).

По *рациональной номенклатуре* за основу наименования органического соединения обычно принимают название относительно простого члена данного гомологического ряда. Все остальные соединения рассматривают как производные этого гомолога, образованные замещением в нем атомов водорода углеводородными или иными радикалами, атомами или атомными группами. Современная рациональная номенклатура использует в качестве прототипов не

только простейшие представители гомологического ряда, но и более сложные соединения, что приводит к существованию множества рациональных названий для одного и того же вещества.

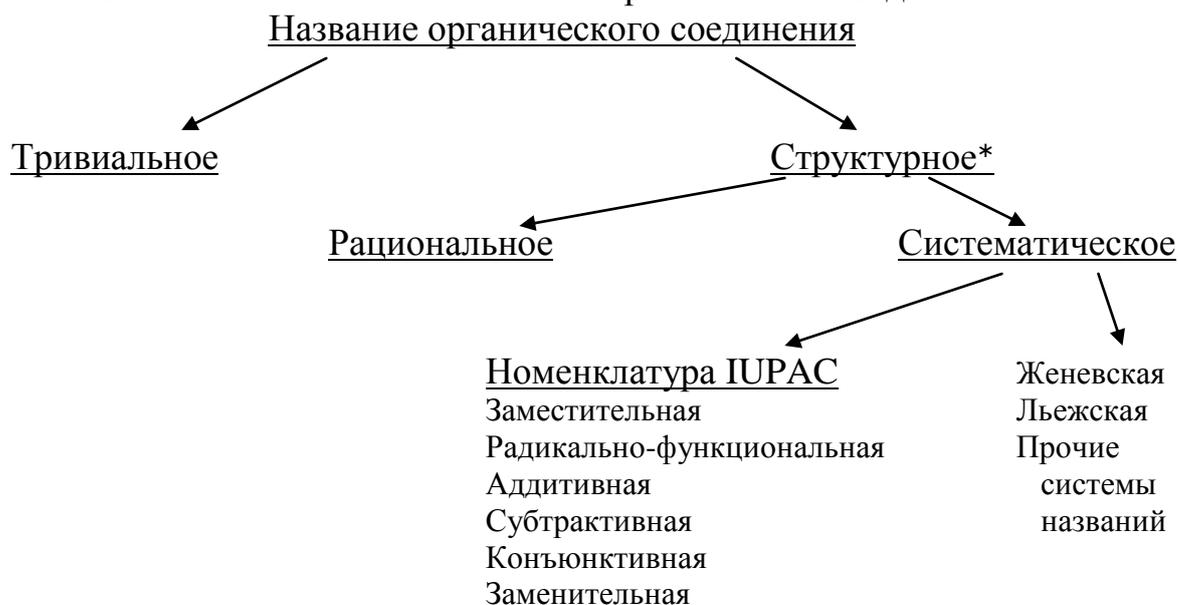
Для сложных органических соединений рациональная номенклатура непригодна. Более удобной и универсальной является систематическая номенклатура, начало которой было положено в 1892 г на Международном конгрессе химиков в Женеве. Следующим этапом стали некоторые изменения правил и дополнения, утверждённые в Льеже в 1930 г.

В 1947 г. На совещании Международного союза теоретической и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry – сокращённо IUPAC), состоявшемся в Лондоне, было принято решение о пересмотре существовавших правил номенклатуры органических соединений и о выработке новых международных способов названия. Созданная комиссия выработала правила, опубликованные в 1957 году. В основу своей работы комиссия положила принцип упорядочения существующих названий, отбрасывая лишь явно ошибочные. С тех пор номенклатура IUPAC периодически обновлялась, и развитие этой универсальной системы, с помощью которой можно составлять названия соединений, продолжается по сей день.

Правила рациональной и систематической номенклатуры, в отличие от тривиальной, позволяют давать *структурные* названия, передающие химическое строение веществ.

Для обобщения сказанного приводим схему 1.2, показывающую отношения в системе названий органических соединений. Заметим, однако, что схема 1.2 эта приближительна и небесспорна.

Схема 1.2. Отношения в системе названий органических соединений



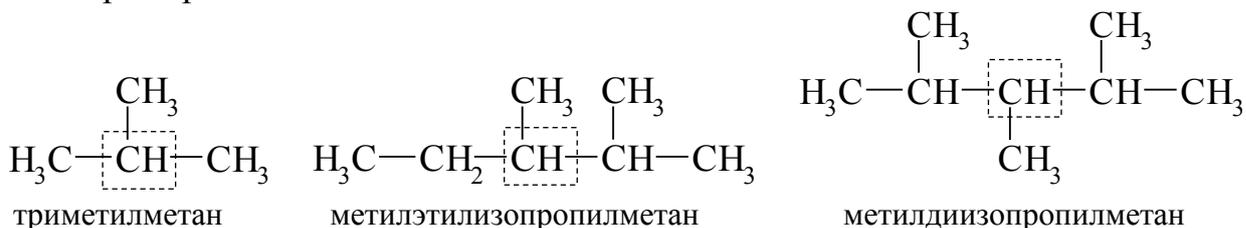
\* Часто различий между понятиями «структурное название» и «систематическое название» не делают.

## § 5 Принципы составления названий по рациональной номенклатуре

Суть рациональной номенклатуры была обозначена в предыдущем параграфе. Здесь добавим следующее. Для того чтобы дать соединению «рациональное» название, нужно суметь мысленно расчленить его на небольшое число компонентов: основу, являющуюся простейшим представителем класса веществ, и также относительно простые заместители. Если же выделить структуры, которые сами назывались бы просто, невозможно, то применение этой номенклатуры неоправданно.

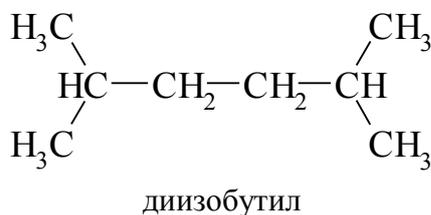
Предельные углеводороды рассматривают в качестве замещённых метана, то есть соединений, полученных заменой атомов водорода на углеводородные радикалы. Остатком молекулы метана считают обычно атом углерода, который связан с наименьшим числом водородных атомов (с наибольшим числом простейших радикалов). В рациональных названиях углеводородов перед словом «метан» перечисляются по старшинству (в порядке увеличения сложности) названия радикалов, связанных с центральным углеродным атомом. Если в молекуле имеется несколько одинаковых радикалов, перед названием их ставится приставка, образованная из греческих числительных (*ди-* – два, *три-* – три, *тетра-* – четыре).

Примеры:



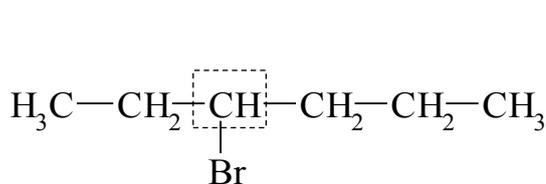
Если молекула углеводорода имеет симметричное строение, название составляется путём добавления приставки *ди-* к названию того радикала, удвоением которого образуется углеводород.

Пример:

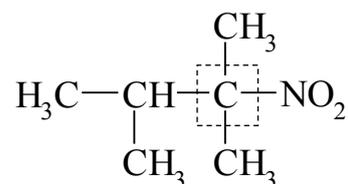


Производные предельных углеводородов, содержащие атомы галогенов и нитрогруппы, получают названия согласно указанным выше правилам. Неуглеводородные заместители упоминаются в названиях после названий углеводородных радикалов.

Примеры:



этилпропилбромметан



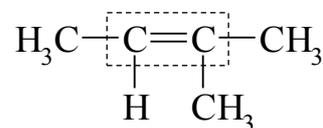
диметилизопропилнитрометан

Непредельные углеводороды с двойной (тройной) связью рассматриваются как замещённые этилена (ацетилен). Расположение двух радикалов у двух углеродных атомов замещённого этилена может быть симметричным (радикалы связаны с разными атомами углерода) и несимметричным (оба радикала связаны с одним атомом углерода). Местонахождение радикалов можно указать, если углеродные атомы остатка этилена обозначить буквами  $\alpha$  и  $\beta$ .

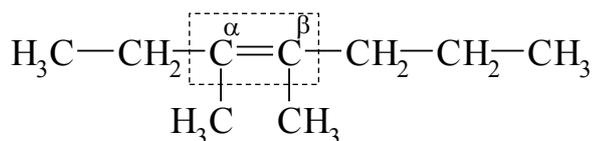
Примеры:



этилпропилацетилен



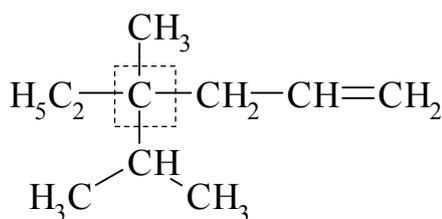
триметилэтилен



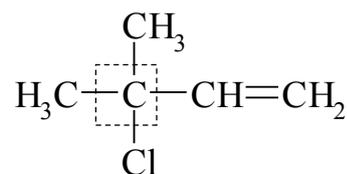
$\alpha,\beta$ -диметил- $\alpha$ -этил- $\beta$ -пропилэтилен

Если заместители имеют сложное (сильно разветвлённое) строение и не удаётся назвать углеводород на основе этилена (ацетилен), то название составляют по правилам, указанным выше для предельных углеводородов. В качестве центрального атома выбирают углеродный атом, при котором находится наибольшее число заместителей (самый бедный водородом). Непредельные радикалы называют при этом после предельных радикалов, содержащих то же число углеродных атомов. Атомы галогенов или нитрогруппы называют после углеводородных радикалов.

Примеры:



метилэтилизопропилаллилметан

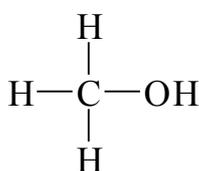


диметилвинилхлорметан

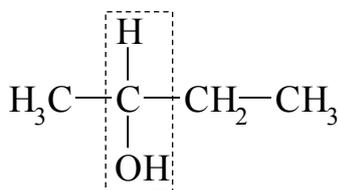
Одноатомные спирты рассматривают как производные первого члена ряда спиртов – метилового спирта, который называют *карбинолом*. При этом

водородные атомы метильной группы карбинола оказываются заменёнными соответствующими углеводородными радикалами, названия которых перечисляются по старшинству перед основной «карбинол».

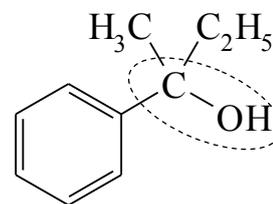
Примеры:



карбинол



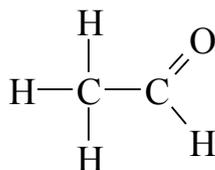
метилэтилкарбинол



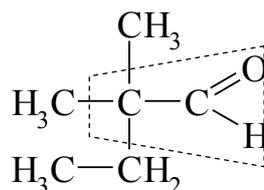
метилэтилфенилкарбинол

Названия альдегидов соответствуют названиям кислот, получающихся при окислении альдегидов и содержащих то же число углеродных атомов. Если в качестве основы берут уксусный альдегид, то более сложные альдегиды рассматривают, как полученные замещением водородных атомов в его метильной группе на радикалы.

Пример:



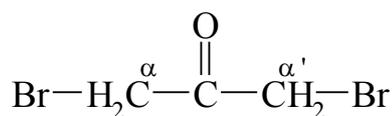
уксусный альдегид



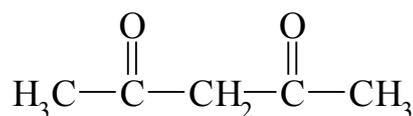
диметилэтилуксусный альдегид

Кетоны рассматривают как замещённые ацетона. Если возникает необходимость, положение заместителей обозначают греческими буквами  $\alpha$  и  $\alpha'$ .

Примеры:



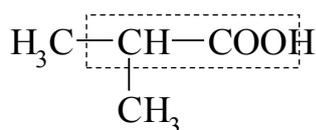
$\alpha, \alpha'$ -дибромацетон



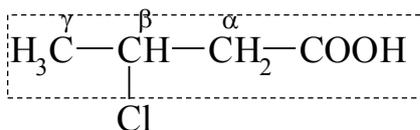
ацетилацетон

Названия замещённых кислот составляют из названий заместителей и тривиальных названий незамещённых кислот. Углеродные атомы обозначают греческими буквами ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  и т. д.), начиная от атома, соседнего с карбоксильной группой.

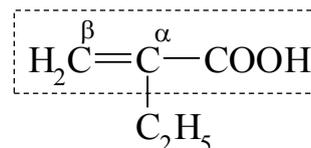
Примеры:



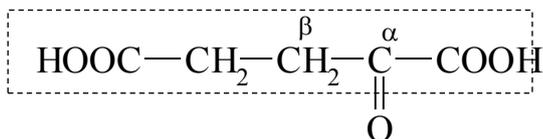
диметилуксусная



$\beta$ -хлормасляная



$\alpha$ -этилакриловая



$\alpha$ -кетоглутаровая кислота

## § 6 Основные правила номенклатуры IUPAC и её использование

В правилах IUPAC используется несколько типов номенклатур, наиболее универсальная и распространённая из них – *заместительная*. Для веществ несложного строения, содержащих характеристические группы, часто применяется *радикально-функциональный* способ.

### 6.1 Принципы заместительной номенклатуры

#### Основные понятия

Напомним, в большинстве органических молекул можно выделить родоначальную структуру и заместители.

Родоначальная структура (*главная цепь*) – это ациклический неразветвлённый углеводород, насыщенный или ненасыщенный, а также карбоциклическая или гетероциклическая система. Название родоначальной структуры является основой наименования вещества.

Заместители – атомы или группы атомов условно замещающие в родоначальной молекуле атомы водорода. Их делят на радикалы и характеристические группы.

Радикал – в широком понимании – замещённый или незамещённый углеводородный или гетероциклический остаток. Радикал не определяет основной класс, к которому относится вещество, он обязательно содержит, в некотором смысле, родоначальную структуру второго порядка.

Характеристические группы – это атомы или атомные группировки, обуславливающие химические свойства соединения и принадлежность его к определённому классу\*; в свою очередь, формально делятся на функциональные и нефункциональные.

---

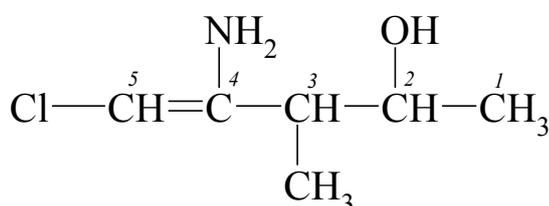
\* Углерод-углеродные кратные связи к характеристическим группам обычно не причисляют.

Функциональные группы имеют два названия – одно для употребления в суффиксе, когда группа является старшей, и другое – для использования в префиксе, когда она является младшей (или одной из младших). Для таких заместителей существует ряд старшинства (таблица 1.2).

Для нефункциональных групп (таблица 1.1) и радикалов характерны только префиксные названия.

Местоположения заместителей и ненасыщенных связей в родоначальной структуре указываются цифрами, которые получили название *локантов*. Расположение локантов подчиняется простому правилу: локанты ставятся перед префиксами, но после суффиксов\*\*. Локанты отделяются друг от друга запятыми, а от префикса, суффикса и названия родоначальной структуры – дефисами.

Всё сказанное проиллюстрируем.



РС – родоначальная структура, ФГ – функциональная группа,  
НФХГ – нефункциональная характеристическая группа.

---

\*\* В английском и других иностранных языках часто используется иной порядок расстановки локантов.

## Префиксы характеристических групп

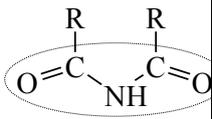
Название класса	Характеристическая группа	Приставка (префикс)
Азиды	(C)–N <sub>3</sub>	азидо-
Бромиды	–Br	бromo-
Йодиды	–I	йодо-
Нитросоединения	–NO <sub>2</sub>	нитро-
Нитраты	–ONO <sub>2</sub>	нитроокси-
Нитрозосоединения	–N=O	нитрозо-
Фториды	–F	фторо-
Хлориды	–Cl	хлоро-
Эпоксиды (окиси)	–O–	эпокси-
— // —	— // —	— // —
Простые эфиры	–OR	алкил(арил)окси-
Пероксиды	–O–OR	алкил(арил)перокси-
Сульфиды	–SR	алкил(арил)сульфанил-
Дисульфиды	–S–SR	алкил(арил)дисульфанил- ил-

Данные характеристические группы обозначаются только приставками при построении названия согласно правилам заместительной номенклатуры. Условное старшинство заместителей, находящихся в нижней части таблицы, зависит от названия радикала R (алфавитный принцип).

Таблица 1.2

## Суффиксы и префиксы функциональных групп

Название класса	Функциональная группа	Приставка (префикс)	Суффикс
Соли карбоновых кислот	$-\text{COO}^-$	—	-оат, карбоксилат
Соли аммония	$-\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$	триалкил(арил)- аммонио-	триалкил(арил) )-... аммоний
Карбоновые кислоты	$-\text{COOH}$	карбоксо-	-овая кислота
Надкислоты	$-\text{C}(\text{O})\text{OOH}$	пероксикарбонил-	перокси-...- овая кислота
Сульфоновые кислоты	$-\text{SO}_3\text{H}$	сульфо-	-сульфоновая кислота
Ангидриды кислот	$-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ $\text{C}(\text{O})-$	ацилокси-...-оксо-	-овый ангидрид
Сложные эфиры	$-\text{COOR}$	алкил(арил)оксика рбо-нил-	-оат, карбоксилат
Пероксиды кислот	$-\text{C}(\text{O})\text{OOR}$	алкил(арил)перокс и-карбонил-	R-перокси-...- оат
Сложные эфиры сульфоновых кислот	$-\text{SO}_3\text{R}$	R-оксисульфонил-	-сульфонат

Название класса	Функциональная группа	Приставка (префикс)	Суффикс
Галогенангидриды	$C(O)-Hal$	галогенформил-	-оилгалогенид
Галогенангидриды сульфоновых кислот	$-SO_2Hal$	галогеносульфони- л-	- сульфонилгалогенид
Амиды			
дизамещённые	$-C(O)-NR_2$	N,N- диалкилкарба-моил-	N,N-диалкил- ... -амид
монозамещённые	$-C(O)-NHR$	N- алкилкарбамоил-	N-алкил-...- амид,
незамещённые	$-C(O)-NH_2$	карбамоил-	-амид, - карбоксамид
Амиды сульфоновых кислот	$-SO_2NH_2$	сульфонамоил-, аминосульфони-	-сульфонамид
Амиды сульфоновых кислот	$-C(=S)NH_2$	сульфенамоил-, аминосульфони-	-сульфенамид
Имиды			-имид, - карбоксамид
Нитрилы, или	$-C\equiv N$	циано-	-нитрил, -

Название класса	Функциональная группа	Приставка (префикс)	Суффикс
цианиды			цианид
Изонитрилы(цианиды)	$-N^+ \equiv C^-$	изоциано-	-изоцианид
Альдегиды	$-C(O)H$	формил-	-аль
Кетоны	$-C(O)-$	оксо-	-он
Спирты	$-OH$	гидрокси-, окси-	-ол, -овый спирт
Тиолы, гидросульфиды, тиоспирты, меркаптаны	$-SH$	сульфанил-, меркапто-	-тиол, -меркаптан
Гидропероксиды	$-OOH$	гидроперокси-	- гидропероксид
Гидродисульфиды	$-SSH$	дисульфанил-	- гидродисульфид
Амины			
третичные	$-NR_2$	диалкил(арил)амино-	N,Nдиалкил(арил)...-амин
вторичные	$-NHR$	алкил(арил)амино-	N-алкил(арил)-...-амин

Название класса	Функциональная группа	Приставка (префикс)	Суффикс
первичные	$-\text{NH}_2$	амино-	-амин
Имины	$-\text{NH}-$	имино-	-имин
Алкил(арил)гидразины	$-\text{NH}-\text{NHR}$	алкил(арил)гидразино-	R-,...-гидразин
Гидразины	$-\text{NH}-\text{NH}_2$	гидразино-	-гидразин

\* Старшинство групп убывает сверху вниз

### Этапы построения названий

1. Определяют старшую характеристическую группу. Именно она обуславливает в дальнейшем выбор родоначальной структуры и её нумерацию.

2. Определяют родоначальную структуру, которая должна включать максимальное число старших групп.

3. Называют родоначальную структуру и старшую характеристическую группу.

4. Определяют и называют заместители.

5. Проводят нумерацию атомов родоначальной структуры так, чтобы старшая группа получила наименьший из возможных номеров. Если выбор нумерации неоднозначен, то применяют правило наименьших локантов – цепь или цикл нумеруют так, чтобы заместители получили наименьшие номера. Из двух возможных последовательностей локантов наименьшей считается та, в которой первой встретится цифра меньшая, чем в другой последовательности, например, 1,2,7- «меньше», чем 1,3,4-.

6. Объединяют отдельные части названия в общее полное название, придерживаясь алфавитного порядка префиксов (умножающие приставки не включаются в алфавитный порядок).

### Выбор родоначальной структуры

Главная углеродная цепь\* для ациклических соединений выбирается по приведённым ниже критериям, при этом каждый последующий критерий вступает в действие лишь тогда, когда предыдущий не приводит к однозначному выбору:

а) максимальное число старших групп.

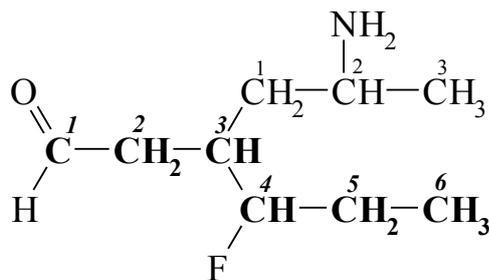
Пример:

---

\* Родоначальная структура в примерах выделена полужирным курсивом.



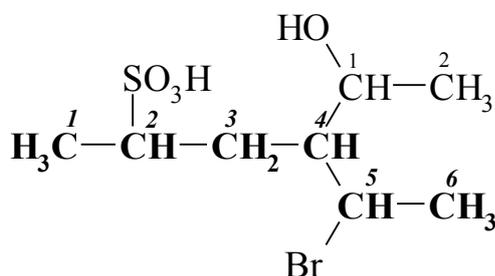
Пример:



3-(2-аминопропил)-4-фторгексаналь,  
но не 5-амино-3-(1-фторпропил)гексаналь

з) положение в алфавите неглавных заместителей (или в порядке возрастания сложности).

Пример:



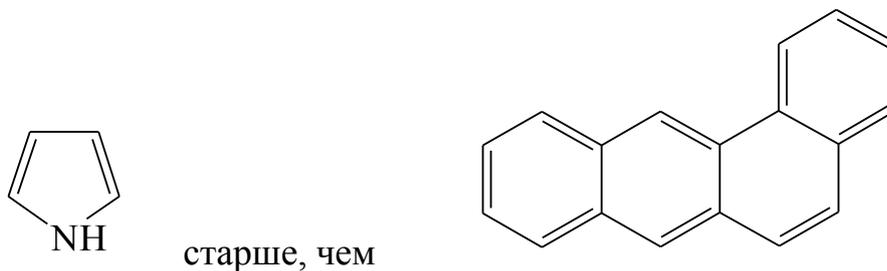
5-бром-4-(1-гидроксиэтил)гексансульфоновая-2 кислота

### Старшинство элементов молекулы и выбор направления нумерации

1. В ациклических и моноциклических углеводородах, если это не радикал, наименьший номер всегда получает старшая функциональная группа. Старшинство функциональных групп указано в таблице 2.

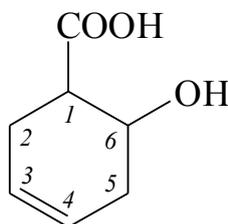
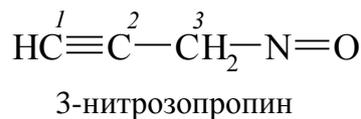
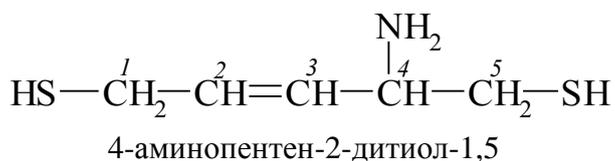
2. Все гетероциклы старше карбоциклов.

Пример:



3. Кратные углерод-углеродные связи имеют преимущество при выборе направления нумерации (или при выборе основной цепи) перед неглавными функциональными группами таблицы 2 и нефункциональными характеристическими группами таблицы 1.

Примеры:



6-гидроксициклопентен-3-карбоновая кислота

4. Если характеристические группы находятся на одинаковом удалении от старшей функциональной группы или концов основной цепи, то меньший номер получает заместитель, называемый при перечислении первым по алфавиту.

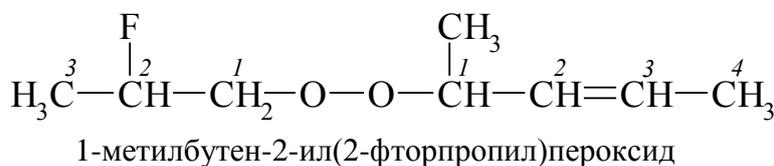
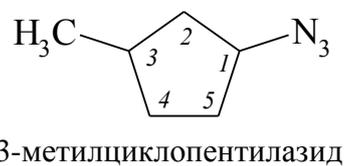
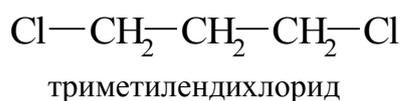
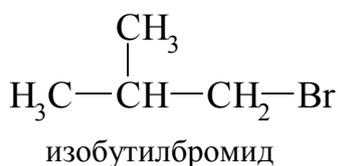
Пример:



## 6.2 Радикально-функциональная номенклатура

В данном номенклатурном типе за основу названия вещества берётся наименование класса. Перед этим наименованием в алфавитном порядке помещаются названия радикалов, связанных с характеристической группой. Если в соединении несколько характеристических групп, класс определяет самая старшая из них.

Примеры:



Необходимо отметить, что чем сложнее строение вещества, тем менее предпочтительна радикально-функциональная номенклатура. К углеводородам, разумеется, она не применима.

### § 7 Явление изомерии, её основные типы

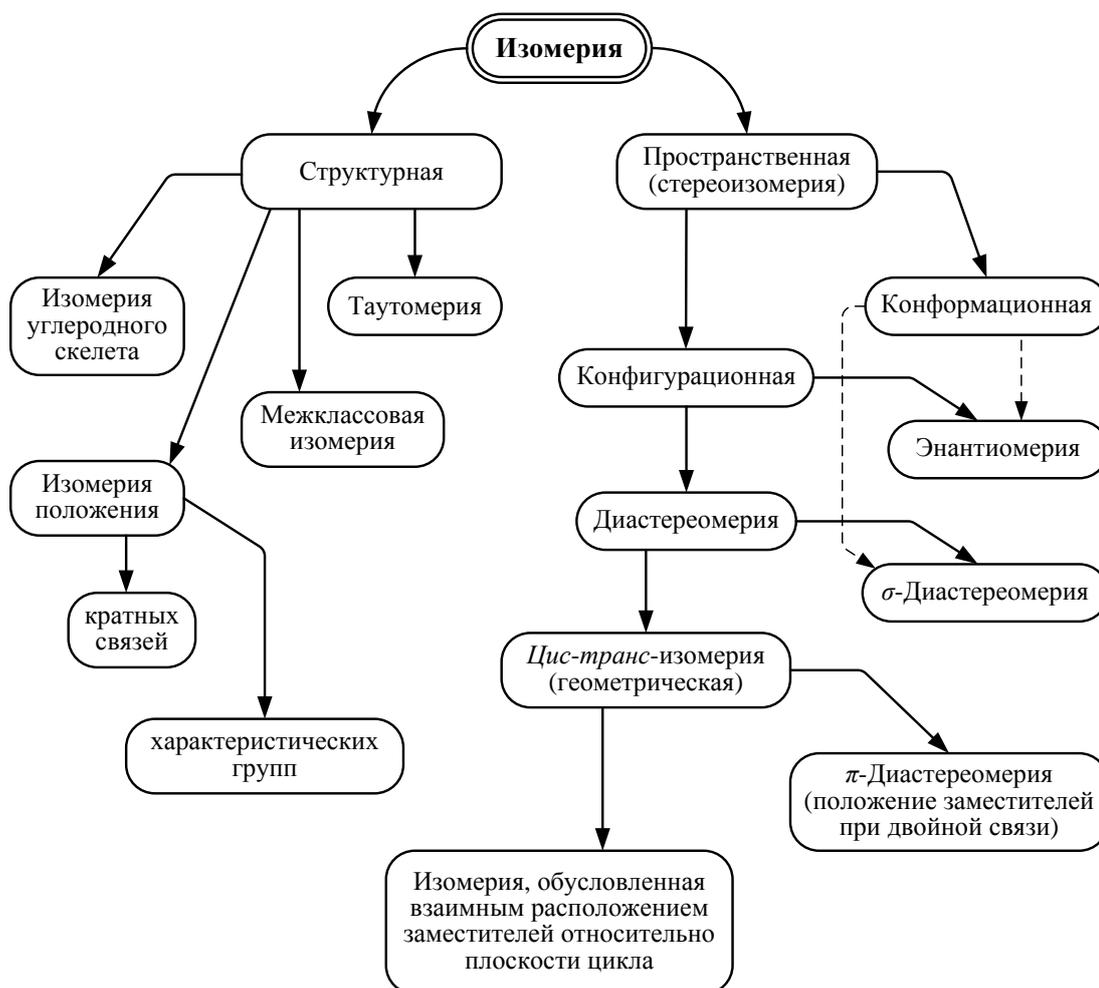
Атомы в молекуле могут соединяться в различной последовательности и различным способом, по-разному располагаться в пространстве относительно друг друга. Всем этим обуславливается явление изомерии, которое было открыто Либихом в 1823 году на примере неорганических солей, а сам термин предложен в 1830 году Берцелиусом.

В современном понимании *изомерия* – это явление, заключающееся в существовании соединений (изомеров) одинаковых по составу и молекулярной массе, но различающихся по строению или расположению атомов в пространстве и по свойствам.

Данное определение включает в себя два классификационных признака: химическое строение и пространственное расположение атомов. В соответствии с этим различают *структурную изомерию* и *пространственную (стереоизомерию)*, каждую из которых делят на подвиды (схема 1.3).

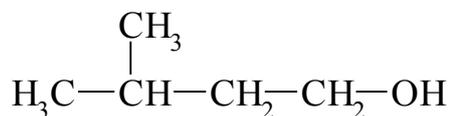
Схема 1.3

Типы изомерии

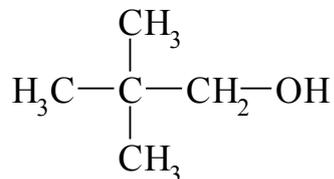


Пространственное строение органических соединений будет рассмотрено далее. В этом параграфе мы приведём примеры для различных типов структурной изомерии.

### 1. Изомерия углеродного скелета:



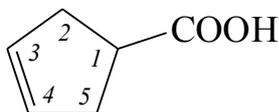
3-метилбутанол-1  
(изоамиловый спирт)



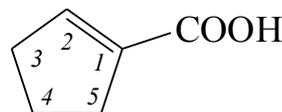
диметилпропанол  
(неопентиловый спирт)

### 2. Изомерия положения

а) кратных связей:

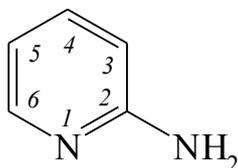


циклопентен-3-карбоновая  
кислота

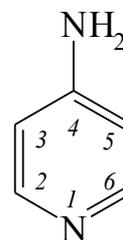


циклопентен-1-карбоновая  
кислота

б) характеристических групп:

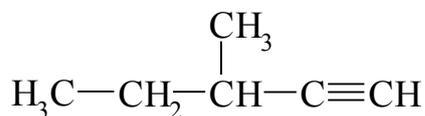


2-аминопиридин



4-аминопиридин

### 3. Межклассовая изомерия



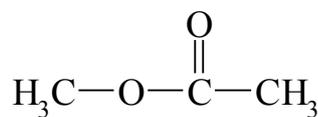
3-метилпентин-1  
(класс алкины)



циклогексен  
(класс циклоалкены)

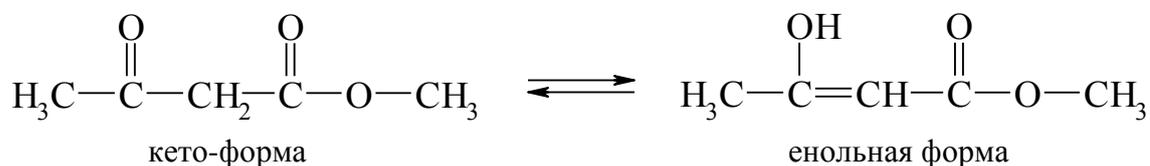


пропионовая кислота  
(класс карбоновые кислоты)



ацетат метила  
(класс сложные эфиры)

4. Таутомерия (подвижная, равновесная или динамическая изомерия). Особенность этой изомерии в том, что структурные изомеры (таутомеры) быстро самопроизвольно и обратимо переходят друг в друга, находясь между собой в подвижном (динамическом) равновесии.



метилловый эфир ацетоуксусной кислоты

## § 8 Пространственное строение органических соединений

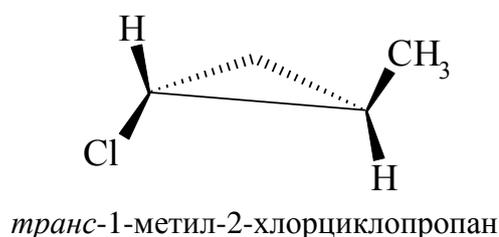
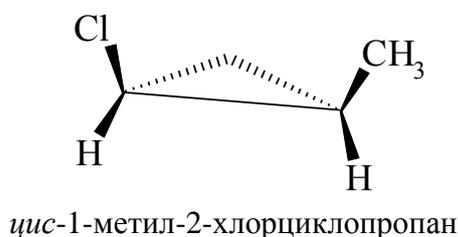
Вещества, имеющие одинаковое химическое строение\* и состав, могут отличаться расположением атомов относительно друг друга. Такие вещества называют *стереоизомерами*. Область химии, изучающая пространственное строение молекул и влияние его на свойства вещества, называется *стереохимией*.

Важнейшие понятия стереохимии – *конфигурация* и *конформация* (см. схему 2). В рамках данных определений все вещества рассматриваются с позиции их относительной устойчивости.

*Конфигурация* – это порядок расположения атомов в пространстве, который не может быть изменён вращением вокруг простых связей, а способен меняться только при разрыве соединения между атомами, то есть в результате химической реакции.

В соответствии с таким определением *конфигурационные изомеры* – это разные вещества, имеющие одинаковое строение, но отличающиеся друг от друга расположением атомов в пространстве, а также определённым набором физических и химических свойств.

Как пример конфигураций приведём структуры двух изомеров 1-метил-2-хлорциклопропана.



\* В данном случае под строением понимается последовательность и способ соединения атомов в молекуле.

Атомы у обоих веществ имеют одинаковую последовательность\*\* и одинаковый способ\*\*\* соединения, но заместители в этих структурах по-разному расположены в пространстве относительно друг друга и плоскости цикла. Для превращения одного изомера в другой требуется разрыв связи и образование новой.

*Конформации* – это геометрические формы, которые может принимать молекула одного и того же вещества за счёт вращений вокруг одинарных связей.

В качестве примера для конформаций покажем различные геометрические формы молекулы бутана. Для перехода из одной формы в другую необходимо лишь поворот вокруг связи C<sub>2</sub>–C<sub>3</sub>.



С позиции представлений о симметрии все стереоизомеры разделяют на *энантиомеры* и *диастереомеры*\*.

*Энантиомеры* – стереоизомеры, относящиеся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение.

*Диастереомеры* – стереоизомеры, которые не относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение.

Возвращаясь к конфигурационной изомерии, заметим, что расположение атомов здесь рассматривается относительно некоторого элемента молекулы. Если таким элементом является π-связь или плоскость цикла, говорят о *геометрической (цис-транс-)* изомерии. Все геометрические изомеры по отношению друг к другу диастереомерны, и *цис-транс-изомерию* алкенов часто называют π-диастереомерией.

Если же упомянутым элементом является атом, связанный с четырьмя разными заместителями, а также некоторые другие фрагменты,

\*\* Например, атом хлора в обоих веществах связан с углеродным атомом цикла.

\*\*\* Например, заместитель соединён с атомом цикла простой ковалентной связью.

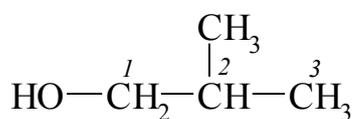
\* В некоторых случаях переход между геометрическими формами оказывается затруднённым, и становится возможным выделить эти формы в чистом виде. Понятия диастереомерии и энантиомерии применимы именно к таким устойчивым конформациям (см. схему 2).





стереохимическая  
формула

проекция  
Ньюмена

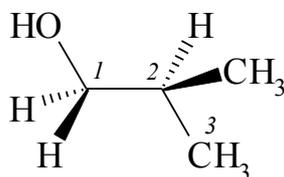


2-метилпропанол-1

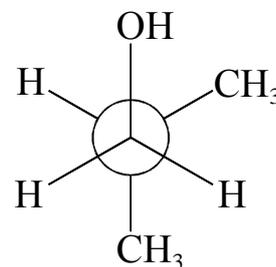
Наблюдатель

смотрит

отсюда



видит

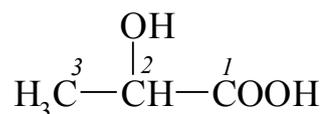


стереохимическая  
формула

проекция  
Ньюмена

Проекционные формулы Фишера используют для изображения молекул, которые имеют в своём составе асимметрические атомы углерода, то есть углеродные атомы с четырьмя различными заместителями. Подробно о проекциях Фишера будет сказано в следующей главе. Отметим здесь самое важное: асимметрический атом углерода в фишеровской проекции обозначается пересечением вертикальной и горизонтальной линии, вертикальная черта в проекции обозначает связи, уходящие в плоскость чертежа от наблюдателя, горизонтальная – связи, направленные из плоскости к смотрящему (рисунок 17).

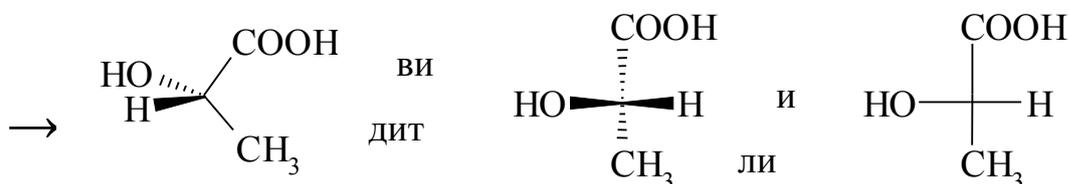
Проекционные формулы Фишера на примере молочной кислоты



2-гидроксипропановая

(молочная) кислота

Наблюдатель  
смотрит  
отсюда



стереохимические формулы

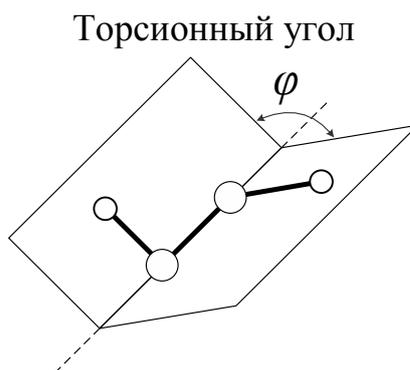
проекция Фишера

## § 9 Конформации органических молекул и их энергетика

Из-за вращения вокруг одинарных связей даже относительно простые молекулы могут принимать бесконечное множество геометрических форм, конформаций, однако во внимание принимаются только некоторые из них.

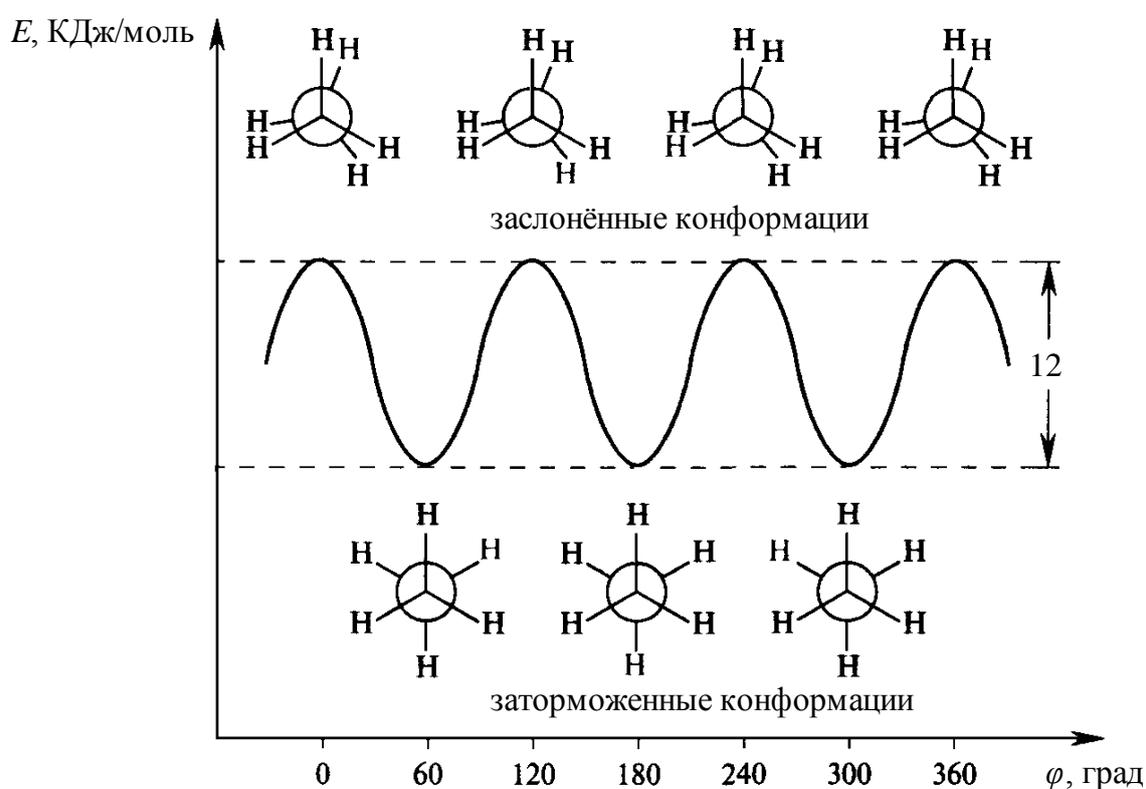
Разные геометрические формы молекулы могут отличаться друг от друга по энергии и устойчивости. Эти две характеристики, разумеется, взаимосвязаны: чем выше энергия какой-либо конформации (то есть чем выше уровень потенциальной энергии, который необходимо достичь молекуле, чтобы суметь принять определённую форму), тем менее она устойчива (то есть пребывание молекулы в этой форме менее продолжительно).

Важнейшей характеристикой конформации, определяющей и энергию, и устойчивость, является *торсионный угол* ( $\varphi$ ) – двугранный угол, образованный плоскостями, в которых лежат связи соседних атомов четырёхатомного фрагмента (рисунок 18).



В стереохимии учитываются конформации, в которых торсионные углы кратны  $60^\circ$ . Таким формам соответствуют минимумы и максимумы на энергетической кривой. Например при полном обороте, совершаемом одной метильной группой относительно другой в молекуле этана, возникают три *заслонённые* и три *заторможенные* конформации (рисунок 19)

Изменение потенциальной энергии в процессе конформационных превращений этана



Заслонённые конформации этана неустойчивы, причиной этого является отталкивание электронных оболочек противостоящих связей, называемое

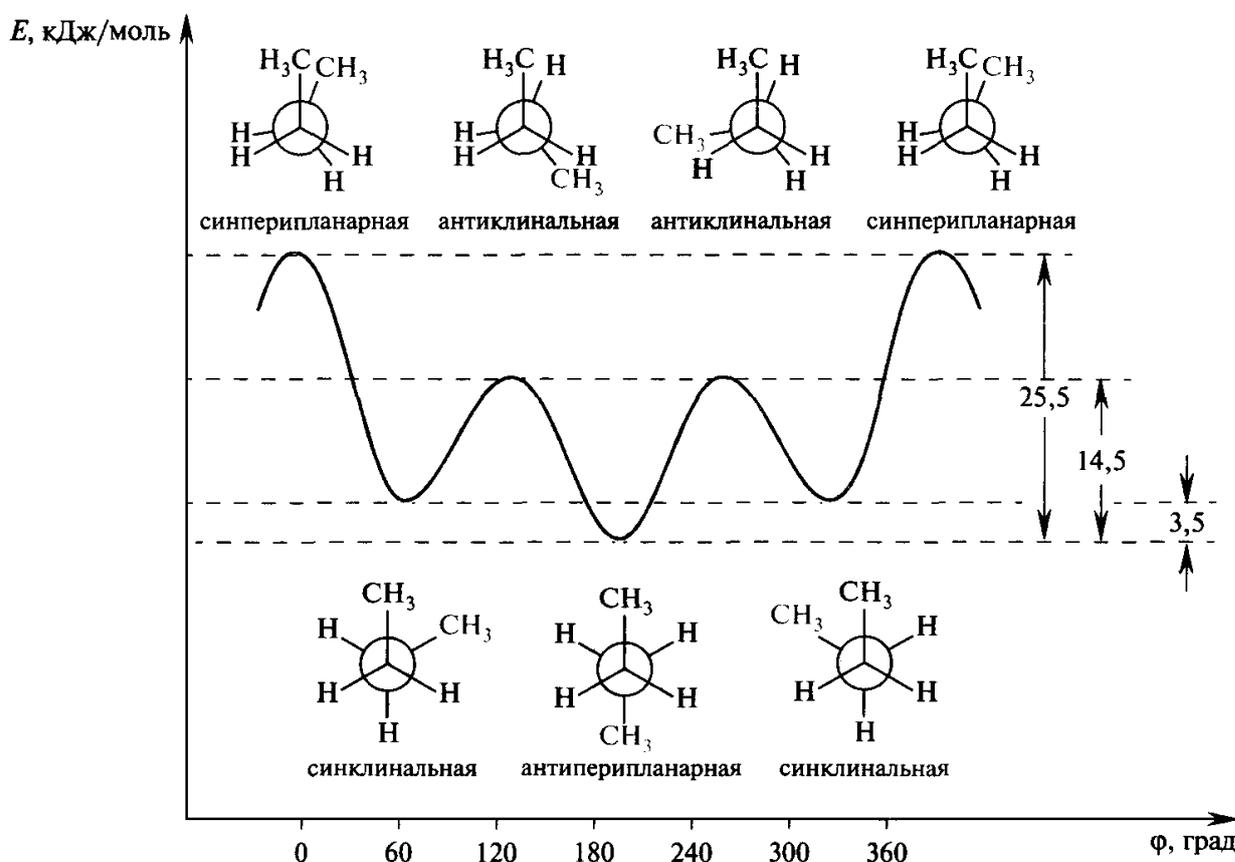
*торсионным напряжением.* Торсионным напряжением объясняется неустойчивость некоторых конформаций у более сложных молекул.

Конформации, имеющие одинаковый запас потенциальной энергии, называются *вырожденными*. В случае этана вырожденными являются все заслонённые и все заторможенные конформации, возникающие в процессе полного поворота одной метильной группы относительно другой. Разность потенциальных энергий двух крайних конформаций называется барьером вращения. Для этана барьер вращения имеет сравнительно небольшое значение (12 кДж/моль).

В молекуле бутана при повороте вокруг связи С-2—С-3 возникает большее по сравнению с этаном число различающихся по энергии конформаций, что связано с различным взаимным расположением метильных групп (рисунок 20).

Рисунок 20

Изменение потенциальной энергии в процессе конформационных превращений бутана



В наиболее энергетически выгодной *антиперипланарной* конформации метильные группы максимально удалены друг от друга. Наименее устойчива

*синперипланарная* конформация, в ней кроме упоминавшегося ранее торсионного напряжения имеется взаимное отталкивание сближенных в пространстве метильных групп – ван-дер-ваальсово напряжение. В *синклиальной* (скошенной, или *gаш-*) конформации отсутствует торсионное напряжение, но сохраняется ван-дер-ваальсово напряжение. В *антиклиальной* конформации сохраняется торсионное напряжение, но отсутствует ван-дер-ваальсово. Барьер вращения для бутана составляет 25,5 кДж/моль.

Отдельные, относительно устойчивые конформации называются *конформерами*. Например, для бутана таковыми являются антиперипланарная и синклиальные конформации. Конформерам соответствуют минимумы на энергетических кривых.

Молекулы с длинными углеродными цепями принимают сложные геометрические формы, которые можно рассматривать как сочетание конформаций простых двухуглеродных фрагментов. Термодинамически наиболее выгодны *зигзагообразные* конформации, в которых отсутствует как торсионное, так и ван-дер-ваальсово напряжение. В зигзагообразных конформациях все объёмные группировки атомов занимают друг относительно друга антиперипланарное расположение, и углерод-углеродные связи цепи лежат в одной плоскости.

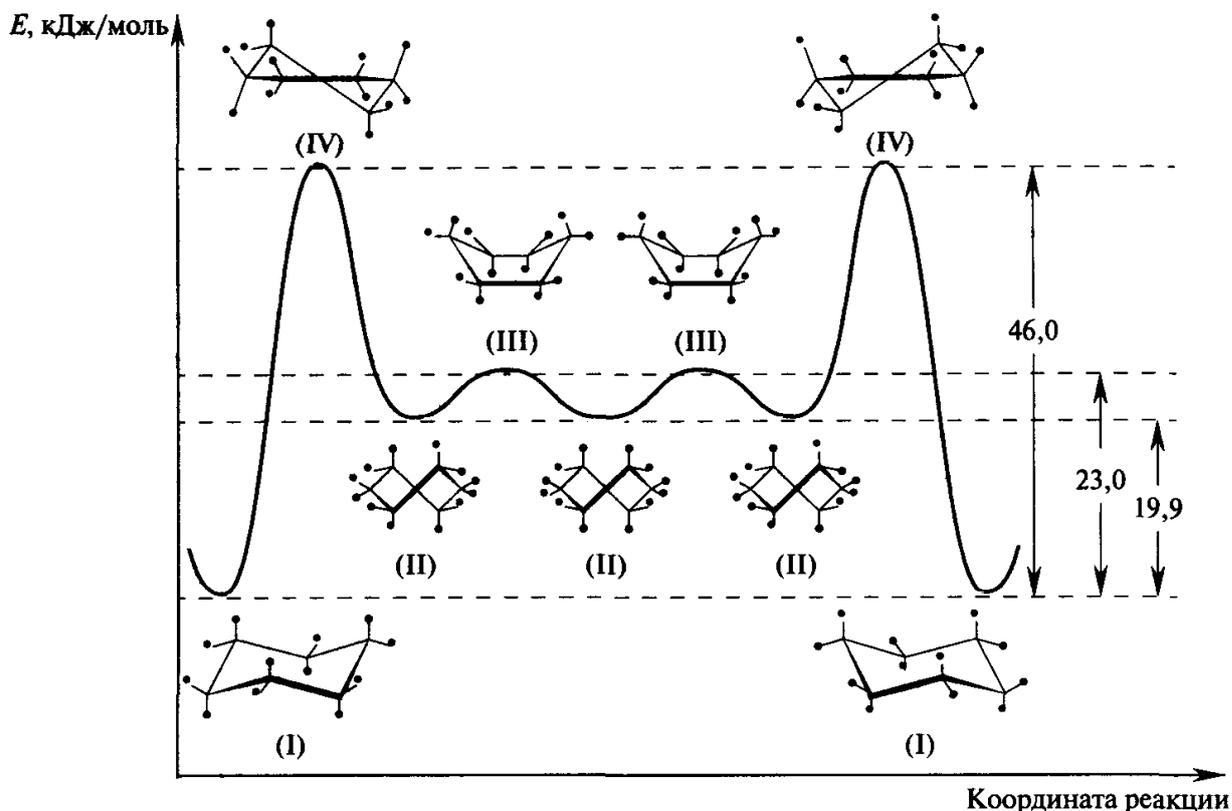
Выделяют, кроме того, *клевневидные* и *нерегулярные* конформации. В клеветной конформации сближаются в пространстве чаще всего каждый первый и пятый или каждый первый и шестой атомы углеродной цепи. Между этими атомами (или функциональными группами) может происходить взаимодействие, в результате которого будут получаться различные циклические производные.



Особенность циклических конформаций в том, что переходы между ними протекают синхронно и согласованно. Наиболее полно исследованы конформации циклогексана.

Из разных конформаций, принимаемых молекулой циклогексана, наиболее устойчивой является форма *кресла* (I). Минимуму на энергетической кривой соответствует также конформация *искаженной ванны* – твист-конформация (II). Две другие конформации – *ванна* (III) и *полукресло* (IV) – соответствуют максимумам на энергетической кривой, и их следует рассматривать как переходные состояния между двумя относительно устойчивыми формами (рисунок 21).

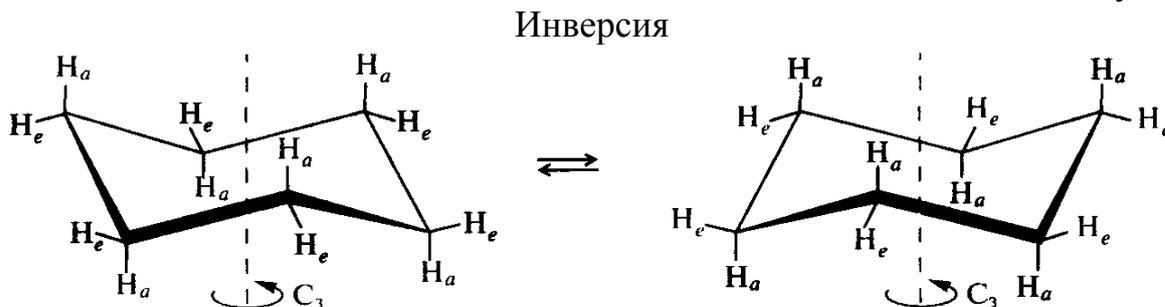
## Энергетическая характеристика конформаций циклогексана



Циклогексан и большинство его производных и гетероциклических аналогов существуют в конформации кресла. Она наиболее симметрична, каждый атом углерода имеет по две неэквивалентные связи С–Н. Связи, расположенные параллельно вертикальной оси симметрии третьего порядка, называют *аксиальными* (*a*), а связи, ориентированные под углом  $109,5^\circ$  относительно упомянутой оси, называют *экваториальными* (*e*).

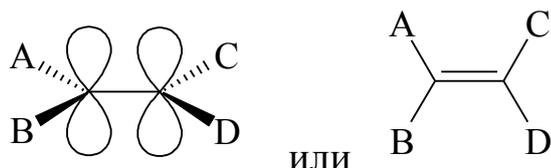
В процессе конформационных превращений аксиальные заместители становятся экваториальными и соответственно экваториальные – аксиальными. С этой точки зрения конформационные переходы циклогексана называются *инверсией* (рисунок 22).

Рисунок 22

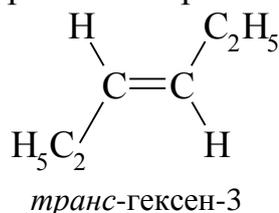
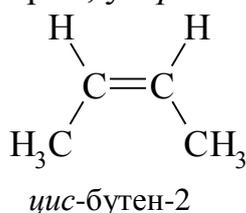


## § 10 Номенклатура $\pi$ -диастереомеров

Алкены и их производные с общей формулой  $ABC=CDE$  могут существовать в виде  $\pi$ -диастереомеров.  $\pi$ -Диастереомеры возникают при условии неидентичности лигандов, связанных с отдельными атомами углерода двойной связи, то есть должны выполняться условия  $A \neq B$ ,  $D \neq E$ .  $\pi$ -Диастереомеры отличаются друг от друга различным расположением лигандов относительно плоскости симметрии  $\pi$ -связи.

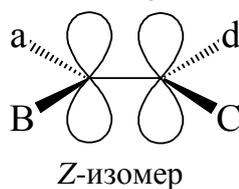
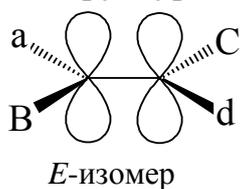


Для обозначения диастереомеров этого типа используют префиксы *цис*- и *транс*-. У *цис*-изомеров одинаковые лиганды расположены по одну сторону плоскости симметрии, у *транс*-изомеров – по разные стороны.



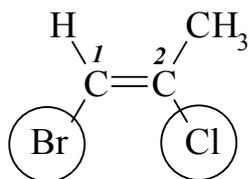
Молекулы  $\pi$ -диастереомеров ахиральны, имеют как минимум одну плоскость симметрии (плоскость, в которой лежат  $\sigma$ -связи у  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода).  $\pi$ -Диастереомеры отличаются друг от друга физическими и химическими свойствами. Они существуют потому, что свободное вращение вокруг двойной связи не происходит, иначе неизбежно нарушилась бы  $\pi$ -связь.

В общем случае, когда у атомов углерода, связанных двойной связью, имеется любой набор заместителей, используется *E*, *Z*-система обозначений, основанная на старшинстве заместителей. Если старшие заместители каждой пары находятся по одну сторону двойной связи, то конфигурацию обозначают префиксом *Z*- (от нем. *zusammen* – вместе), в том случае, когда старшие лиганды находятся по разные стороны плоскости симметрии двойной связи, применяют префикс *E*- (от нем. *entgegen* – напротив). Например, если заместитель «*B*» старше заместителя «*a*» и заместитель «*C*» старше группы «*d*», изображённые ниже структуры будут обозначаться следующим образом:

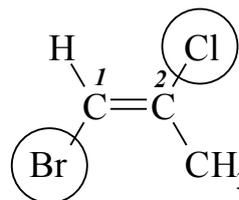


*E,Z*-Система позволяет однозначно указывать расположение заместителей у двойной связи, тогда как обозначения *цис*- и *транс*- применимы далеко не всегда.

При установлении старшинства заместителей руководствуются правилом последовательности, предложенным Р. Каном, К. Ингольдом и В. Прелогом (1951). Старшинство заместителя определяется массой атома, непосредственно соединённого с углеродом при двойной связи: с увеличением атомной массы старшинство возрастает. Самый младший «заместитель» – неподелённая электронная пара.



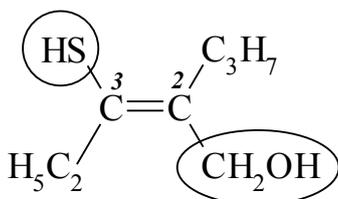
(*Z*)-1-бром-2-хлорпропен



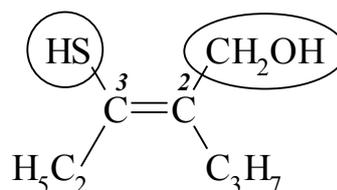
(*E*)-1-бром-2-хлорпропен

В этом примере у C-1 старший заместитель – атом брома ( $A_r = 80$ ), у C-2 – атом хлора ( $A_r = 35,5$ ). Атомы углерода ( $A_r = 12$ ) и водорода ( $A_r = 1$ ) – младшие заместители.

Если атомы, непосредственно соединённые с углеродом  $\pi$ -связи, одинаковы, старшинство среди них определяется по атомам «второго слоя», третьего и так далее, пока, наконец, не встретятся различия, и все четыре заместителя получают своё старшинство. При этом любое предпочтение, приобретаемое заместителем на одной из стадий согласования старшинства, считается окончательным и на последующих стадиях переоценке не подлежит.



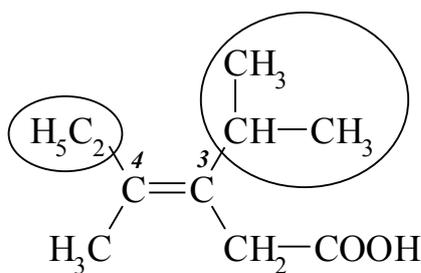
(*E*)-3-меркапто-2-пропилпентен-2



(*E*)-3-меркапто-2-пропилпентен-2

По «первому слою» в данном примере можно определить старшинство заместителей только у C-3: атом серы тяжелее ( $A_r = 32$ ) углеродного атома ( $A_r = 12$ ). С атомом C-2 непосредственно связаны атомы одного и того же элемента, но в гидроксиметильной группе следом идёт атом кислорода ( $A_r = 16$ ), а в пропильном радикале – снова углеродный атом, поэтому старшинство у гидроксиметила (сравните  $-C-C$  и  $-C-O$ ).

Старшим считается тот заместитель, у которого на каком-либо «уровне» при сравнении «самых тяжёлых» атомов больше. Если таких атомов одинаковое количество, подсчитывают атомы с меньшей массой.



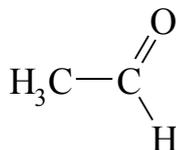
(Z)-3-изопропил-4-метилгексен-3-овая кислота

Изопропил старше, чем карбоксиметильная группа, поскольку в нём первый от  $\pi$ -связи атом соединён с двумя другими атомами углерода, а в карбоксиметиле – только с одним.

В тех случаях, когда атом углерода имеет кратные связи с атомами последующего слоя, формально полагают, что он связан с двумя или соответственно тремя атомами этого вида. Группы с реально существующими атомами старше тех группировок, где такие же атомы появляются за счёт двойных или тройных связей. Так, ацетальная группа  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$  имеет приоритет перед альдегидной группой  $-\text{CH}=\text{O}$ , у которой удвоение числа атомов кислорода во втором слое элементов происходит за счёт двойной связи.

## § 11 Задания для самостоятельной работы

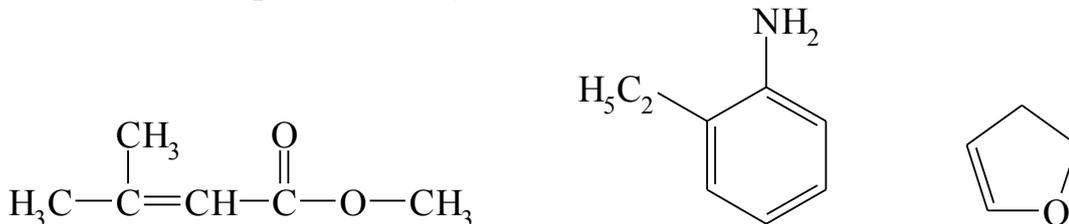
- С помощью электронных облаков изобразите строение атома кислорода в уксусном альдегиде.



уксусный альдегид

Какой тип гибридизации у этого атома? Каким образом размещены электроны на его валентных орбиталях? Охарактеризуйте связь между атомом углерода и кислорода.

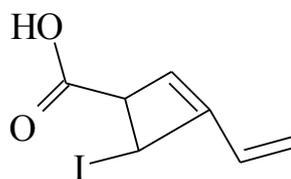
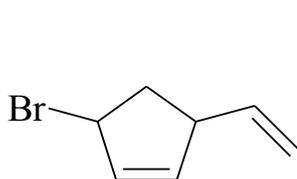
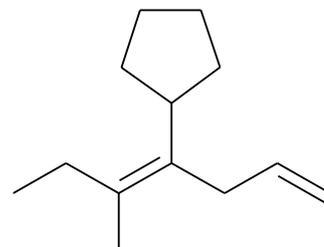
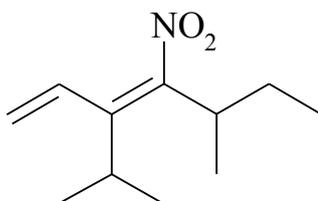
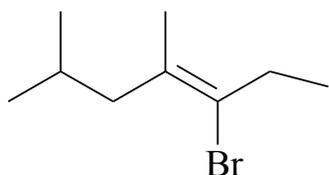
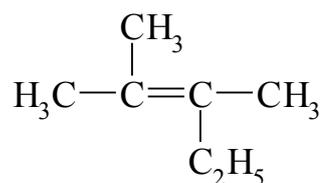
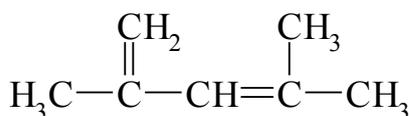
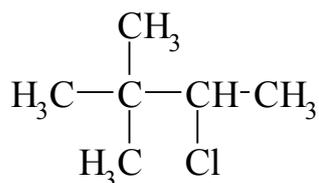
- К каким классам принадлежат указанные соединения?



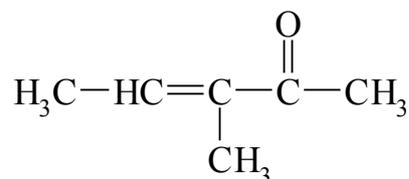
- Изобразите структурные формулы следующих веществ:

а) 4-бром-3-метилпентен-2, б) циклопентанон, в) *втор*-бутиловый эфир изовалериановой кислоты, г) бутантиол-2, д) пропилбутаноат, е) амилхлорид, ж) 3-изопропил-5-метил-2-хлороктен-7-ол-4, з) гептен-2-ин-5-амин-4.

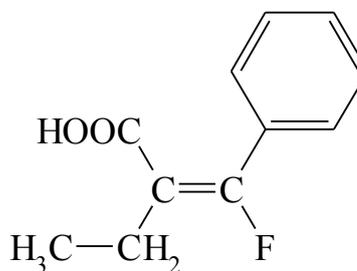
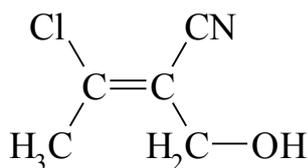
4. Назовите соединения по систематической, и, если возможно, рациональной номенклатуре:



5. Напишите не менее 6 ациклических и не менее 2 циклических изомеров вещества состава  $\text{C}_5\text{H}_9\text{ClO}$ . Все изомеры назовите.
6. Нарисуйте и назовите не менее 8 представителей того же класса, что и вещество, изображённое ниже. Среди этих соединений не должно быть изомеров. Число атомов углерода в главной цепи не должно превышать 7.



7. Назовите вещества с учётом их конфигурации:



## § 12 Тестовые задания для самоконтроля

Выберите один правильный ответ

01. «ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ» – НАЗВАНИЕ

- 1) тривиальное
- 2) рациональное
- 3) систематическое, заменительное
- 4) систематическое, заместительное
- 5) систематическое, радикально-функциональное

02. «АЦЕТИЛАЦЕТОН» – НАЗВАНИЕ

- 1) тривиальное
- 2) рациональное
- 3) систематическое, заменительное
- 4) систематическое, заместительное
- 5) систематическое, радикально-функциональное

03. «ГЕКСАНАЛЬ» – НАЗВАНИЕ

- 1) тривиальное
- 2) рациональное
- 3) систематическое, заменительное
- 4) систематическое, заместительное
- 5) систематическое, радикально-функциональное

04. «ФЕНОЛ» – НАЗВАНИЕ

- 1) тривиальное
- 2) рациональное
- 3) систематическое, заменительное
- 4) систематическое, заместительное
- 5) систематическое, радикально-функциональное

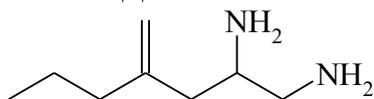
05. ИЗОАМИЛОВЫЙ (ИЗОПЕНТИЛОВЫЙ) СПИРТ ИМЕЕТ АЛЬТЕРНАТИВНОЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ

- 1) пентанол-2
- 2) пентанол-3
- 3) 2-метилбутанол-1
- 4) 3-метилбутанол-1
- 5) 2,2-диметилпропанол

06. ГОМОЛОГОМ БУТИЛХЛОРИДА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) 1-хлорбутан
- 2) 1-бромбутан
- 3) 2-хлорбутан
- 4) 2-хлорпропан
- 5) хлорэтан

07. СОГЛАСНО СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ НОМЕНКЛАТУРЕ ГЛАВНАЯ ЦЕПЬ В ПРИВЕДЁННОМ НИЖЕ ВЕЩЕСТВЕ БУДЕТ СОСТОЯТЬ ИЗ



- 1) 2 атомов углерода
- 2) 4 атомов углерода
- 3) 5 атомов углерода
- 4) 6 атомов углерода
- 5) 7 атомов углерода

08. ПРИ НУМЕРАЦИИ ГЛАВНОЙ ЦЕПИ ПРЕДПОЧТЕНИЕ ОТДАЮТ ПРЕЖДЕ ВСЕГО

- 1) функциональной группе
- 2) старшей функциональной группе
- 3) двойной связи
- 4) тройной связи
- 5) углеводородным радикалам

# ГЛАВА II ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В МОЛЕКУЛЕ. КИСЛОТНОСТЬ И ОСНОВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

## Вопросы к занятию

1. Индуктивный электронный эффект.
2. Мезомерный электронный эффект. Сопряженные системы.
3. Понятие об ароматичности (бензол и небензоидные системы).
4. Электроно-донорные и электроно-акцепторные заместители в ароматическом кольце.
5. Кислотность и основность органических молекул. Понятие о С–Н, О–Н, N–H, S–H кислотах. Влияние электронных эффектов на кислотность и основность.

Молекула органического соединения представляет собой совокупность атомов, связанных в определенном порядке ковалентными связями. При этом связанные атомы могут различаться по величине электроотрицательности.

**Электроотрицательность** – это способность атома притягивать валентные электроны, осуществляющие химическую связь. Чем больше величина электроотрицательности данного атома, тем сильнее он притягивает электроны связи. В периодической системе элементов Д. И. Менделеева электроотрицательность растет снизу вверх и слева направо. Все составляющие молекулу атомы находятся во взаимосвязи и испытывают взаимное влияние. Это влияние передается в основном через систему ковалентных связей с помощью так называемых электронных эффектов.

### § 1 Индуктивный эффект

Одним из свойств ковалентной связи является некоторая подвижность электронной плотности. Она способна смещаться в сторону одного из атомов.

Если ковалентной связью связаны два совершенно тождественных атома, то электронная плотность будет равномерно распределена между этими атомами и связь будет неполярной. Атомы, связанные неполярной ковалентной связью, не несут зарядов, они электронейтральны, например в молекуле этана  $\text{CH}_3 - \text{CH}_3$ .

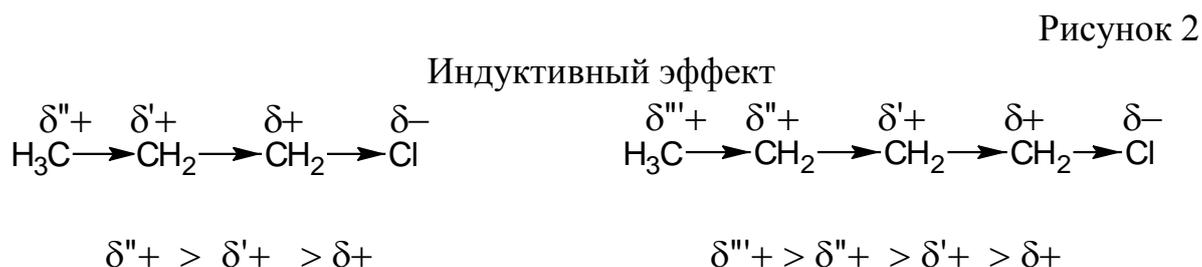
Если один из атомов более электроотрицателен, чем его партнер по связи, то электронная плотность будет смещена в сторону этого атома и связь будет полярной. Атомы, связанные полярной связью, несут частичные заряды, обозначаемые греческой буквой "дельта" ( $\delta$ ). Атом, оттягивающий электронную плотность  $\sigma$ -связи в свою сторону, приобретает частичный отрицательный заряд  $\delta^-$ . При рассмотрении пары атомов, связанных ковалентной связью, более электроотрицательный атом называют электроноакцептором. Его партнер по  $\sigma$ -связи соответственно будет иметь равный по величине дефицит электронной плотности, т.е. частичный

положительный заряд  $\delta^+$ , и будет называться электронодонором. Например, если в неполярную молекулу метана  $\text{CH}_4$  ввести электроноакцепторные заместители, то их связь с атомом углерода будет полярной. Смещение электронной плотности полярной  $\sigma$ -связи обозначается прямой стрелкой, совпадающей с валентной черточкой (рисунок 1).



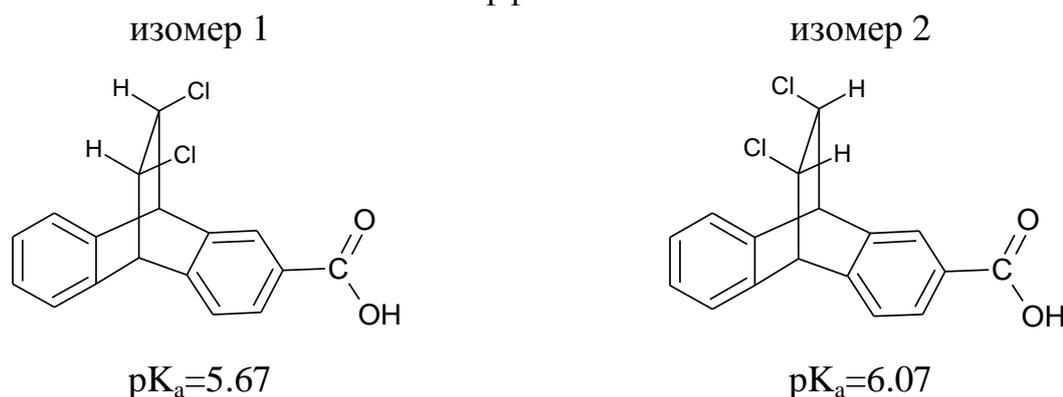
Наличие полярной связи в молекуле сказывается на состоянии соседних связей. Они испытывают влияние полярной связи, и их электронная плотность также смещается в сторону электроотрицательного элемента, т.е. происходит передача электронного эффекта.

Смещение электронной плотности по цепи  $s$ -связей называется **индуктивным эффектом** и обозначается буквой I. Индуктивный эффект передается по цепи с затуханием. Направление смещения электронной плотности всех  $s$ -связей также обозначают прямыми стрелками. Индуктивный эффект передается по цепи с затуханием. Направление смещения электронной плотности всех  $s$ -связей также обозначают прямыми стрелками (рисунок 2).



Другой эффект действует не через связи, а непосредственно через пространство или молекулы растворителя; его называют эффектом поля. Часто очень трудно разделить эти два эффекта, но во многих случаях это было сделано; при этом, как правило, исходили из того факта, что эффект поля зависит от геометрии молекулы, а индуктивный эффект зависит только от природы связей (рисунок 3).

## Эффект поля

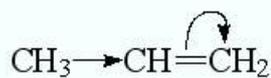


Например, в показанных выше изомерах 1 и 2 индуктивные эффекты атомов хлора, влияющие на положение электронов в группе  $\text{COOH}$  (а следовательно, и на кислотность, одинаковы, поскольку между  $\text{Cl}$  и  $\text{COOH}$  находятся одни и те же связи, а эффекты поля различны, так как пространственное расположение в изомере 1 таково, что атомы хлора находятся ближе к группе  $\text{COOH}$ , чем в изомере 2. Сравнение кислотности изомеров 1 и 2 должно показать, действительно ли имеют место эффекты поля. Полученные экспериментальные данные подтвердили, что во многих случаях эффекты поля гораздо более важны, чем индуктивные эффекты. Чаще всего оба типа эффектов рассматривают вместе. Функциональные группы можно классифицировать на электроноакцепторные ( $-I$  группы) и электронодонорные ( $+I$ -группы) по отношению к водороду.

**Электроноакцепторные заместители**, т.е. атом или группа атомов, смещающие электронную плотность  $\sigma$ -связи от атома углерода, проявляют отрицательный индуктивный эффект ( $-I$ -эффект). Электронодонорные заместители, т. е. атом или группа атомов, смещающие электронную плотность к атому углерода, проявляют положительный индуктивный эффект ( $+I$ -эффект).

**Электронодонорные заместители**, т.е. атом или группа атомов, смещающие электронную плотность к атому углерода, проявляют положительный индуктивный эффект ( $+I$ -эффект).  $+I$ -Эффект проявляют алифатические углеводородные радикалы, т.е. алкильные радикалы (метил, этил и т.д.). Большинство функциональных групп проявляют  $-I$ -эффект: галогены, аминогруппа, гидроксильная, карбонильная, карбоксильная группы.

Индуктивный эффект проявляется и в случае, когда связанные атомы углерода различны по состоянию гибридизации. Например, в молекуле пропена метильная группа проявляет  $+I$ -эффект, поскольку атом углерода в ней находится в  $sp^3$ -гибридном состоянии, а  $sp^2$ -гибридизованный атом (при двойной связи) выступает в роли электроноакцептора, так как имеет более высокую электроотрицательность.



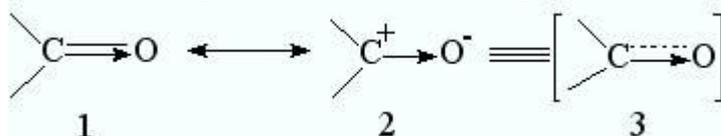
пропен

При передаче индуктивного эффекта метильной группы на двойную связь в первую очередь ее влияние испытывает подвижная  $\pi$ -связь. Смещение ее электронной плотности принято обозначать изогнутой стрелкой, идущей к тому атому, в сторону которого она смещается.

## § 2 Мезомерный эффект (эффект сопряжения)

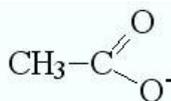
Другой разновидностью электронных эффектов является мезомерный эффект.

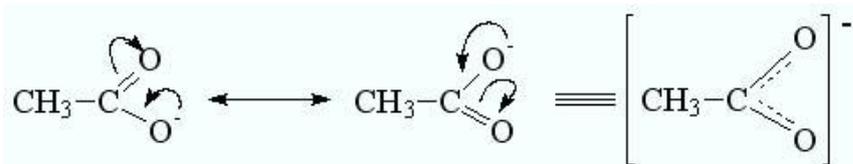
Мезомерный эффект также является результатом перераспределения электронов, которое происходит в ненасыщенных и, особенно, в сопряженных системах с участием их  $\pi$ -орбиталей. Например, свойства карбонильной группы полностью не описываются ни классической формулой (1), ни граничной структурой (2), получаемой путем сдвига  $\pi$ -электронов:



Действительная структура представляет собой нечто промежуточное, т. е. гибрид (3), для которого структура (1) и (2) являются каноническими формами. Здесь также возможен индуктивный эффект, как это показано в структуре (1, 2), но он гораздо меньше, чем мезомерный эффект, поскольку  $\sigma$ -электроны намного меньше поляризуются и поэтому менее подвижны, чем  $\pi$ -электроны.

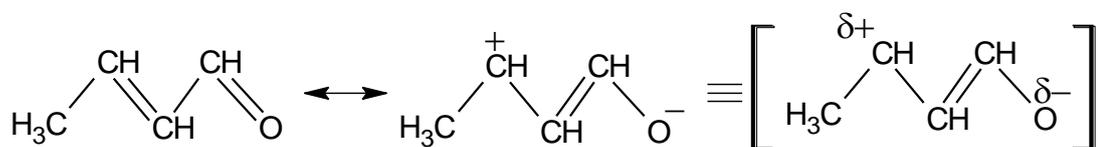
Многие соединения можно адекватно описать структурной формулой, однако для целого ряда других соединений этого недостаточно. Речь идет о соединениях, в которых одна или более связывающих орбиталей принадлежат не только паре атомов, но охватывают три ядра или даже большее число ядер. Такого рода связь называют *делокализованной*. Поэтому используемый, обычно, химиками способ изображения связей между атомами в виде одной, двух или трех черточек, обозначающих участие в этих связях соответственно двух, четырех или шести электронов, совершенно неудовлетворителен. В действительности в образовании некоторых связей участвуют другие и даже дробные числа электронов. Это можно видеть на примере этаноат-аниона (ацетат-анион), в котором, по данным рентгеноструктурного анализа, атомы кислорода неразличимы, а обе углерод-кислородные связи имеют одинаковые межатомные расстояния, т.е. содержат одинаковое число электронов





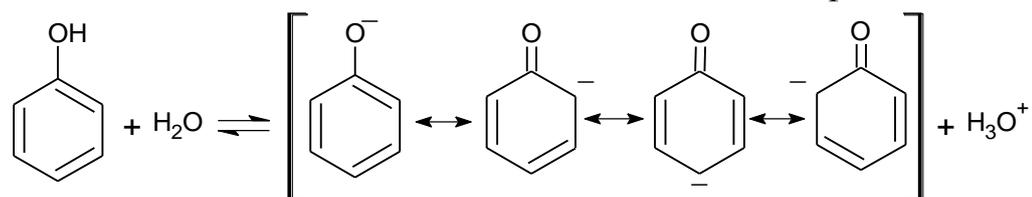
Эти трудности привели к тому, что молекулы, структуры которых не могут быть описаны в виде одной классической формулы, стали изображать комбинацией двух или большего числа классических структур, так называемых *канонических структур*, связанных стрелками с двумя остриями. Путь, по которому одна из этих структур может переходить в другую, часто указывают с помощью изогнутой стрелки, "хвост" которой показывает, откуда движется электронная пара, а ее острие – куда она движется.

Если группа  $>C=O$  сопряжена со связью  $>C=C<$ , поляризация может передаваться дальше посредством  $\pi$ -электронов, как, например, для 2-бутеналь:

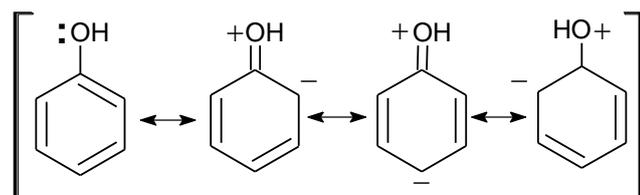


При этом происходит делокализация заряда, что приводит к нехватке электронов на атомах C-3 и C-1, как в простом карбонильном соединении. Различие между такой передачей через сопряженную систему и индуктивным эффектом в насыщенной системе состоит в том, что в данном случае при передаче по цепи эффект ослабляется в гораздо меньшей степени, а полярность соседних атомов углерода чередуется.

Стабилизация вследствие делокализации положительного или отрицательного заряда в ионе с участием его  $\pi$ -орбиталей может явиться основным фактором, обуславливающим образование соответствующего иона. Например, стабилизация феноксид-иона вследствие делокализации его заряда с участием делокализованных  $p$ -орбиталей ароматического кольца в значительной степени ответственна за кислотные свойства фенола:



Внешне сходная делокализация имеет место и в недиссоциированном феноле с участием неподеленной пары электронов атома кислорода:

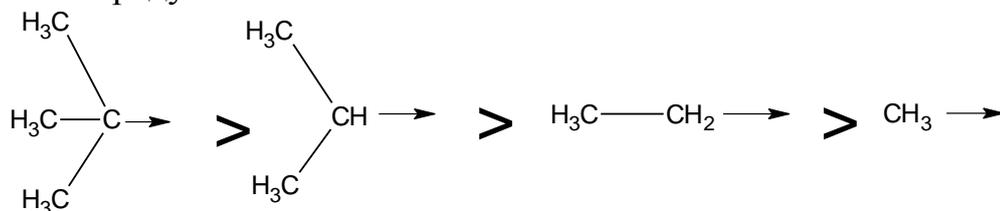


Но в этом случае происходит разделение заряда, вследствие чего такая делокализация будет соответственно менее эффективной, чем при стабилизации феноксид-иона.

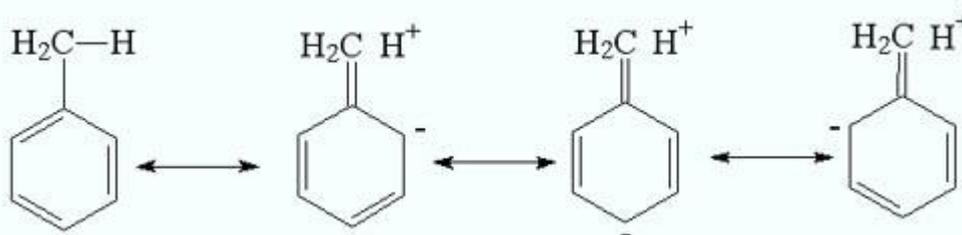
Мезомерные эффекты, подобно индуктивным, вызывают поляризацию молекул в их основных состояниях и поэтому сказываются на физических свойствах соединений. Существенное различие между индуктивными и мезомерными эффектами состоит в том, что если индуктивные эффекты могут действовать как в насыщенных, так и в ненасыщенных соединениях, то мезомерные эффекты могут действовать только в ненасыщенных и, особенно, в сопряженных соединениях. Индуктивные эффекты связаны с электронами ( $\sigma$ -связей), а мезомерные - с электронами  $\pi$ -связей и  $p$ -орбиталей. Индуктивные эффекты передаются только на сравнительно короткие расстояния в насыщенной цепи, в то время как мезомерные эффекты могут передаваться от одного конца сравнительно больших молекул к другому при условии наличия сопряжения (т. е. делокализованных  $\pi$ -орбиталей).

### § 3 Сверхсопряжение (гиперконъюгация)

Индуктивный эффект алкильных групп, как и следовало ожидать, уменьшается в ряду:



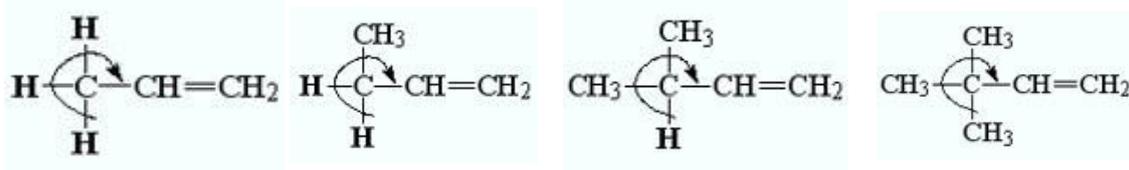
Однако, если алкильные группы связаны с ненасыщенной системой, например с двойной связью или бензольным кольцом, этот порядок нарушается и в случае некоторых сопряженных систем изменяется на обратный. Таким образом, по-видимому, алкильные группы способны при некоторых обстоятельствах вызывать смещение электронов с помощью механизма, отличного от индуктивного эффекта. Это удалось объяснить, расширив понятие сопряжения или мезомерного эффекта и предположив, что делокализация электронов происходит с участием электронов соседних  $\sigma$ -связей:



Этот эффект получил название *сверхсопряжения (гиперконъюгации)*, с его помощью удалось объяснить ряд непонятных ранее явлений. Следует подчеркнуть, что в действительности не происходит отщепление протона или, поскольку, если он переместится из первоначального положения, то одно из условий, необходимых для делокализации, будет нарушено.

Обращение ожидаемого (индуктивного) ряда электронодонорных свойств ( $\text{CH}_3 > \text{MeCH}_2 > \text{Me}_2\text{CH} > \text{Me}_3\text{C}$ ) можно объяснить тем, что эффект гиперконъюгации зависит от наличия атомов водорода, связанных с  $\sigma$ -

углеродным атомом ненасыщенной системы. Ясно, что эффект гиперконъюгации должен быть максимальным у  $\text{CH}_3$ -группы и отсутствовать у  $\text{Me}_3\text{C}$ -группы:



Эффект гиперконъюгации был использован для объяснения большей термодинамической устойчивости таких алкенов, у которых двойная связь не является концевой, например в 2-метилбутене-2, по сравнению с изомерными соединениями с концевой двойной связью, например 2-метилбутене-1; в 2-метилбутене-2 имеется девять водородных атомов, способных участвовать в гиперконъюгации, а в 2-метилбутене-1-только пять:



2-метилбутен-2

2-метилбутен-1

В результате этого преимущественно образуются алкены с неконцевой двойной связью в реакциях, в которых возможно также образование соответствующих изомеров с концевой двойной связью, а также наблюдается очень быстрая изомеризация менее стабильного соединения в более стабильное (2-метилбутен-1 в 2-метилбутен-2).

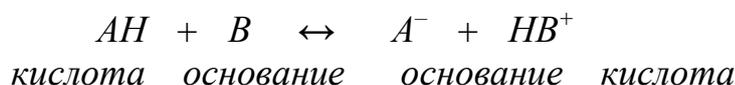
#### § 4 Теории кислот и оснований в органической химии

Существуют два общепринятых способа определения понятий кислота и основание – определения Бренстеда и Льюиса.

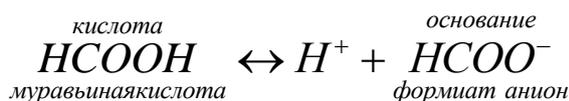
Датский физикохимик, член Датского королевского общества наук. **Бренстед** сформулировал (1929) основные положения «общей», или «расширенной», теории кислот и оснований, согласно которой: **а) кислота является донором, а основание – акцептором протона; б) кислоты и основания существуют только как сопряженные пары; в) протон не существует в растворе в свободном виде, в воде он образует ион**

Любое вещество может рассматриваться как потенциальная кислота, с отщеплением протона превращающаяся в сопряженное данной кислоте основание.

Точно так же любое вещество может рассматриваться и как основание, после присоединения протона превращающееся в сопряженную данному основанию кислоту:



Кислота  $AH$  и основание  $A^-$ , так же как и  $HВ^+$  и  $B$ , являются сопряженными кислотно-основными парами.



Для диссоциации слабых электролитов в разбавленных водных растворах мерой кислотности является положение равновесия в реакции:



Константа равновесия (диссоциации) для этой реакции:

$$K_a = \frac{[H^+] \cdot [A^-]}{[AH]}$$

Эта величина, как правило, много меньше единицы (даже для  $CH_3COOH$   $K_a = 1,76 \cdot 10^{-5} = 10^{-4,7}$ ). Для большего удобства вводят понятие величины  $pK_a$ :

$$pK_a = -\lg K_a$$

Чем меньше  $pK_a$ , тем больше кислотность соединения по Бренстеду. Например: у метана  $pK_a = 40$ , у метанола 16, у воды 14, у фенола 9,8, у уксусной кислоты 4,7, у соляной кислоты меньше 1.

Основность соединений оценивают по величине  $pK_a$  сопряженных с ними кислот. Чем больше  $pK_a$ , сопряженной кислоты, тем больше основность.

Например: Для метиламина  $CH_3NH_2$ , оценивают  $pK_a$  сопряженной с ним кислоты:



Для оценки основности иногда используют и величину  $pK_b$ :

$$pK_b = pK_{ион} - pK_a, \text{ где } pK_{ион} = 14$$

Например: для уксусной кислоты  $pK_a = 4,7$ , значит  $pK_b = 14 - 4,7 = 9,3$  (основность сопряженного основания, т.е. ацетат-иона).

Если изменяется атом, по связи которого с атомом водорода происходит ионизация, то чем больше прочность этой связи, тем меньше должна быть константа диссоциации. Такое соответствие действительно имеет место при сопоставлении кислот  $HX$  с атомами  $X$ , относящимися к элементам одной и той же группы (таблица 2.1).

Таблица 2.1

$pK_a$  некоторых соединений

Связь	O–H	S–H	N–H	P–H
$E_{св}, \text{кДж/моль}$	459,8	365,7	349,9	263,3
$pK_a$	16( $H_2O$ )	7 ( $H_2S$ )	35 ( $NH_3$ )	27( $PH_3$ )

При сравнении же  $pK_a$ , соединений  $HX$ , имеющих атомы  $X$ , которые относятся к элементам разных групп, но одного и того же периода, видно, что такое рассмотрение является упрощенным, так как природа атома  $X$  имеет существенное значение. Элементы одного периода имеют тем большее сродство к электрону, чем больше аффективный заряд ядра, и этот фактор является определяющим. В результате  $H_2O$  и  $H_2S$  – более сильные кислоты, чем

$\text{NH}_3$  и  $\text{PH}_3$  соответственно, хотя энергии разрыва связей в первых соединениях больше, чем в последних.

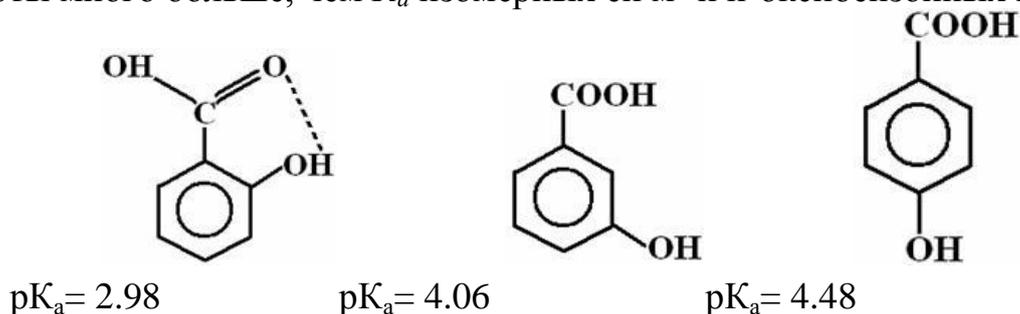
Для определения влияния заместителей на константы диссоциации органических кислот берут серию кислот, в которых остается неизменным скелет молекулы и меняется лишь заместитель. Обычно оценивается влияние заместителей на изменение  $K_a$  замещенных кислот по сравнению с  $K_a$  незамещенной кислоты (водные растворы,  $25^\circ\text{C}$ ).

При рассмотрении влияния заместителей можно вначале, не учитывая участия растворителя, проанализировать влияние заместителей на  $K_a$  соответственно замещенной кислоты в газовой фазе и, используя представления об электронных эффектах заместителей и о механизме передачи этих эффектов к реакционному центру, представить себе внутреннюю для данной молекулы причину изменения  $K_a$ , при смене заместителей.

Рассмотрим влияние заместителей на изменение  $K_a$ , в серии замещенных уксусных кислот. Большие константы ионизации хлор- и бромуксусной кислот по сравнению с фторуксусной объясняются тем, что в газовой фазе (в отсутствие растворителя) стабилизация аниона осуществляется внутримолекулярно и, чем больше поляризуемость примыкающего к анионному центру остатка ( $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ ), тем стабильнее анион.

Сильное влияние на константы диссоциации может оказывать заместитель, если он способен к непосредственному взаимодействию с карбоксильной группой с образованием псевдоциклических соединений. Одним из таких хорошо изученных взаимодействий является образование водородной связи. Последняя может образовываться в зависимости от природы заместителя либо при участии кислородного атома карбоксильной группы, либо за счет водородного атома той же группы. Первое взаимодействие приводит к увеличению  $K_a$ , второе – к уменьшению  $K_a$ , по сравнению с соединением, не имеющим заместителя.

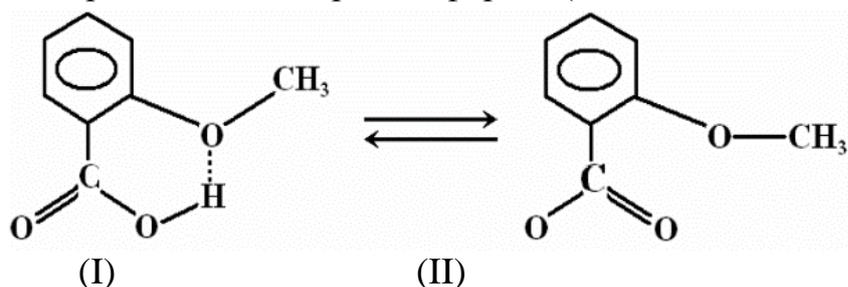
Например: Вследствие образования водородной связи  $K_a$  салициловой кислоты много больше, чем  $K_a$  изомерных ей м- и п-оксибензойных кислот:



Увеличение константы диссоциации обуславливается большей энергией образования водородной связи в анионе салициловой кислоты, чем в недиссоциировавшей молекуле. Таким образом, водородная связь больше стабилизирует конечное состояние, чем исходное.

Если образование внутримолекулярной водородной связи происходит при участии водорода карбоксильной группы, как это имеет место в о-метоксибензойной кислоте (I), то, наоборот, стабилизируется исходное

состояние и вследствие этого константа диссоциации уменьшается ( $pK_a = 4,02$ ); при этом возможно, что наблюдаемое значение  $pK_a$  в основном обусловлено существованием в равновесии открытой формы (II):



Если в молекуле имеется две карбоксильные группы, то кислота характеризуется двумя константами диссоциации  $K_1$  и  $K_2$ .  $K_1$  т.е. константа диссоциации молекулы всегда больше, чем константа диссоциации образовавшегося иона.

Например:  $\text{COOH } pK_1 = 1,23$



Кроме электронного влияния, передаваемого в основном по линии ковалентных связей, заместитель может оказывать влияние на константы ионизации органических кислот при введении объемистых заместителей, особенно на близком расстоянии от карбоксильной группы, так как заместители будут создавать препятствия для сольватации как кислоты, так и в большей степени соответствующего аниона. Это должно дестабилизировать конечное состояние больше, чем исходное. В результате это приводит к снижению константы диссоциации, что и наблюдается в алифатическом ряду при увеличении разветвления цепи.

Спирты диссоциированы в водных растворах значительно меньше, чем кислоты, что связано с меньшей делокализацией отрицательного заряда.

Фенолы диссоциированы на ионы в водном растворе в значительно меньшей степени, но влияние заместителей проявляется сильнее, особенно когда последние являются электроноакцепторами и характеризуются большим  $-M$ -эффектом.

Многие соединения с этих позиций являются амфотерными.

Кислотность и основность по Бренстеду является частным случаем более широкого представления о кислотах и основаниях, данного **Льюисом**.

В отличие от Бренстеда, положившего в основу характеристики кислотно-основных взаимодействий перенос протона от кислоты к основанию, Льюис предложил оценивать кислотные и основные свойства органических соединений по способности принимать или предоставлять электронную пару с последующим образованием ковалентной связи.

**Атом, принимающий электронную пару, является акцептором, электронов и соединение, имеющее такой атом, функционирует как кислота.**

**Атом, предоставляющий неподеленную электронную пару, является донором электронов и соединение, имеющее такой атом, является основанием.**

Более общая формулировка Льюиса позволяет рассматривать большое число органических реакций, в которых участвуют кислоты Льюиса – электрофильные реагенты или основания Льюиса – нуклеофильные реагенты с единой позиции кислотно-основных взаимодействий.

В результате взаимодействия кислоты и основания Льюиса на атоме-акцепторе электронов возникает отрицательный заряд, а на атоме-доноре электронов положительный заряд, и образуется либо соединение, содержащее координационную связь, либо комплексы, называемые, в соответствии с механизмом их образования, электронодонорно-акцепторными или просто донорно-акцепторными.

Кислотами Льюиса являются частицы, содержащие низкие по энергии вакантные орбитали ( $H^+$ ,  $BF_3$ ,  $AlCl_3$  катионы и галогениды переходных металлов  $Ag^+$ ,  $SnCl_4$ ), а также соединения, содержащие  $\pi$ -связи, сопряженные с заместителями с большим –M-эффектом.

Основаниями Льюиса являются соединения, содержащие атомы с неподеленными электронными парами или  $\pi$ -связи (в том числе ароматические и гетероциклические соединения), донорная способность которых увеличена заместителями, проявляющими +M-эффект.

Кислоты Льюиса ( $AlBr_3$ ,  $ZnCl_2$ ,  $BF_3$ ) реагируют с основаниями Льюиса ( $Br^-$ ,  $Cl^-$ ,  $R_2O$ ).

Льюисовские кислотность и основность органических соединений могут быть оценены лишь относительно – путем определения энергии взаимодействия различных соединений с одним и тем же стандартным соединением, являющимся соответственно основанием или кислотой Льюиса. Все остальные факторы (в частности, растворитель, температура) должны быть одинаковыми.

Ряд относительности кислот и оснований Льюиса не носит столь универсального характера, как для кислот и оснований Бренстеда. Относительная основность оснований Льюиса может существенно зависеть от того, какая кислота принята за стандарт.

Следует заметить, что кислотность и основность сильно зависят от растворителя. Обычно в растворителе, кислотность которого выше кислотности воды, сила кислот уменьшается, а сила оснований возрастает. В растворителе с более высокой по сравнению с водой основностью сила кислот возрастает, а сила оснований уменьшается.

Льюисовские кислоты и основания согласно Пирсону, могут быть подразделены на два типа: жесткие и мягкие.

Донорные атомы *жестких оснований* характеризуются высокой электроотрицательностью, низкой поляризуемостью, они с трудом теряют свои электроны и поэтому трудно окисляются.

Донорные атомы *мягких оснований* имеют малую электроотрицательность, большую поляризуемость, легко окисляются.

На основании этих характеристик Пирсон предложил следующую *классификацию оснований* (таблица 2.2):

Таблица 2.2

Классификация оснований по Пирсону

Жесткие		Пограничные	Мягкие	
H <sub>2</sub> O	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> S	CN <sup>-</sup>
HO <sup>-</sup>	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N	RCN	CO
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	R <sub>2</sub> S <sup>-</sup>	H <sup>+</sup>
RO <sup>-</sup>	ROH	Br <sup>-</sup>	I <sup>-</sup>	R <sup>+</sup>
R <sub>2</sub> O	NH <sub>3</sub>		SCN <sup>-</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
RNH <sub>2</sub>	F <sup>-</sup>		R <sub>3</sub> P	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>				

Жесткие основания легко образуют водородные связи.

Аналогично кислоты Льюиса могут быть подразделены на жесткие и мягкие. Акцепторные атомы *жестких кислот* обладают большим положительным зарядом, имеют малый объем, низкую поляризуемость, высокую электроотрицательность. *Мягкие кислоты* имеют акцепторный атом большего объема с малой электроотрицательностью, высокую поляризуемость. Самой жесткой кислотой является протон, самые мягкие кислоты – катионы переходных металлов. На основании этих характеристик Пирсон предложил следующую *классификацию кислот* (таблица 2.3):

Таблица 2.3

Классификация кислот по Пирсону

Жесткие	Пограничные	Мягкие
H <sup>+</sup>	Zn <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup>
Li <sup>+</sup>	Sn <sup>2+</sup>	Ag <sup>+</sup>
Na <sup>+</sup>	B(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Hg <sup>+</sup>
K <sup>+</sup>	R <sub>3</sub> C <sup>+</sup>	Pd <sup>2+</sup>
Mg <sup>2+</sup>	SO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> Hg <sup>+</sup>
Ca <sup>2+</sup>		I <sub>2</sub>
Al <sup>3+</sup>		Br <sub>2</sub>
BF <sub>3</sub>		ICN
AlCl <sub>3</sub>		Карбены
		Тринитробензол
R – C = O		Хиноны

Жесткие кислоты более энергично и с образованием более прочных соединений реагируют с жесткими основаниями, а мягкие кислоты – с мягкими (принцип жестких и мягких кислот и оснований – ЖМКО). Это правило было установлено при измерении относительной устойчивости комплексных соединений. Образование более устойчивых комплексов при взаимодействии кислот и оснований одинакового характера было названо «симбиозом».

Относительная мягкость или жесткость кислот и оснований зависит от растворителя. Растворители, хорошо сольватирующие жесткие анионы, т.е. анионы малого размера, уменьшают их активность и делают менее жесткими.

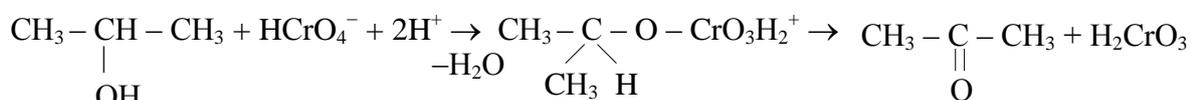
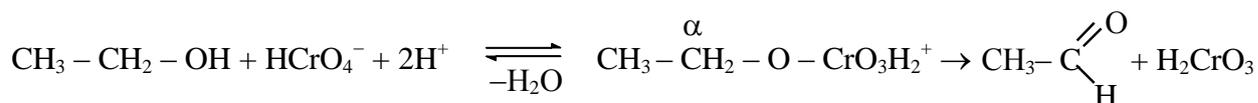
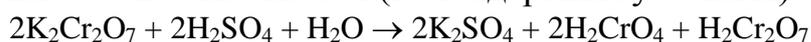
Мягкие основания сольватируются теми же растворителями значительно меньше и вследствие этого различия в жесткости и мягкости растворителей такого типа становятся менее выраженными.

Изложенные представления широко используются в неорганической химии, а также при рассмотрении процессов сольватации. В последнее время теорию ЖМКО стали применять и для интерпретации данных по равновесным органическим процессам.

## § 5 Химические свойства органических кислот и оснований (реакционная способность и качественные реакции)

**Химические реакции, характерные для гидроксилсодержащих соединений.** Гидроксилсодержащие соединения имеют в своем составе одну или несколько гидроксильных групп; к ним относятся одно- и многоатомные спирты, фенолы и др.

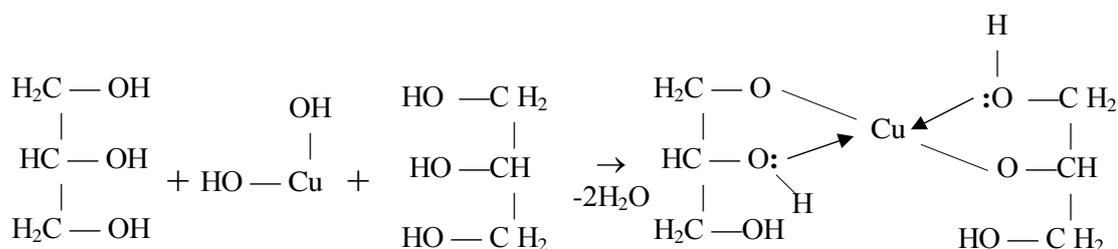
а) Окисление спиртов осуществляется в достаточно жестких условиях ( $t^\circ$ , кислая среда): первичные спирты окисляются до альдегидов, вторичные — до кетонов, третичные — не окисляются (в стандартных условиях)



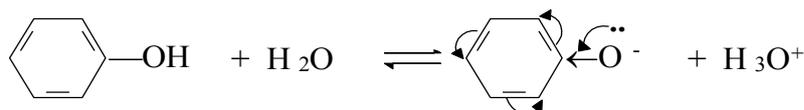
пропанол-2

ацетон

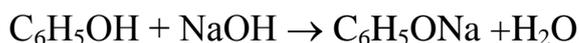
б) Качественная реакция на многоатомные спирты (глицерин) связана с тем, что в растворе многоатомного спирта диссоциирует, как правило, одна гидроксильная группа, а остальные недиссоциированные гидроксильные группы увеличивают стабильность аниона многоатомного спирта. В связи с этим атом водорода в -ОН-кислотном центре многоатомного спирта способен замещаться на атом меди при взаимодействии с гидроксидом меди (II), давая растворимый окрашенный комплекс.



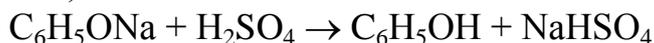
в) Кислотность фенолов значительно выше, чем у спиртов, т. к. стабильность аниона значительно повышается за счет делокализации отрицательного заряда по системе сопряженных связей ароматического ядра.



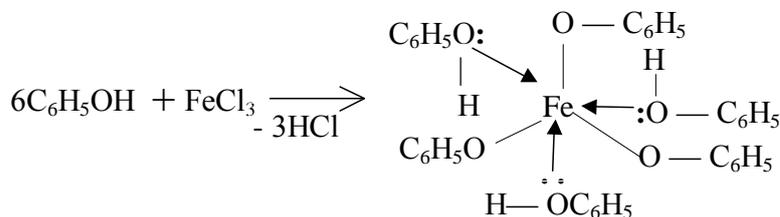
Фенол, являясь более сильной кислотой, чем алифатические спирты (этанол, в частности), но слабее минеральных кислот, способен реагировать с гидроксидом натрия, образуя растворимый в воде фенолят натрия.



Но при добавлении разбавленной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  вновь выделяется фенол (образуется эмульсия).



г) Качественная реакция на фенол — качественная реакция на гидроксил, связанный с ненасыщенным атомом углерода обусловлена тем, что водород в ОН-кислотном центре фенола способен замещаться на атом железа, так как фенолы — более сильные кислоты, чем спирты. Соответствующий феноксид — анион стабилизируется за счет p-π-π-π-сопряжения. При образовании фенолята железа d-орбитали иона  $\text{Fe}^{3+}$  вступают в сопряжение с системой сопряжения в феноксид-анионе, что приводит к удлинению системы сопряжения, в результате соединение становится окрашенным, т. к. поглощает свет в видимой области

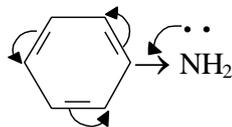


### Химические реакции аминопроизводных алифатического и ароматического рядов.

Алифатические радикалы, обладая положительным индуктивным эффектом +I, увеличивают электронную плотность на атоме азота и, соответственно, способность аминогруппы связывать протон ( $\text{H}^+$ ), поэтому алифатические амины более сильные основания, чем аммиак  $\text{NH}_3$ .



В ароматических аминах, в анилине, в частности, неподеленная электронная пара атома азота находится в сопряжении с  $\pi$ -электронной системой ароматического ядра, она менее доступна для образования связи с протоном, поэтому анилин — более слабое основание, чем аммиак и, тем более, чем алифатический амин — метиламин.



### § 6 Задания для самостоятельной работы

1. Можно ли метан рассматривать как кислоту? Ответ обосновать.
2. Изобразите сопряженное основание для следующих веществ:
  - метанол;
  - фенол;
  - анилин.

Оцените основность этих соединений по величине  $pK_b$ .

3. Приведите примеры веществ, которые можно назвать кислотами Бренстеду и основаниями по Льюису.
4. Ниже приведены значения  $pK_a$  для некоторых аминов в воде при 25 С:

	$pK_a$
$NH_3$	9,21
$CH_3NH_2$	10,62
$(CH_3)_2NH$	10,71
$(CH_3)_3N$	9,76

Объясните понижение основности при переходе от вторичных к третичным аминам.

5. С каким эффектом связано различие в константах диссоциации у фенола и п-нитрофенола?
6. Расположите в порядке возрастания кислотных свойств, следующие спирты:  $BrCH_2 - CH_2OH$ ;  $FCH_2 - CH_2OH$ ;  $ClCH_2 - CH_2OH$ . Мотивируйте свой выбор.

## §7 Тестовые задания для самоконтроля

**Выберите только один правильный ответ**

01. СОГЛАСНО ТЕОРИИ БРЕНСТЕДА-ЛОУРИ КИСЛОТАМИ НАЗЫВАЮТ

- 1) вещества, способные отдавать протон,
- 2) вещества, способные присоединять протон,
- 3) вещества, способные отдавать пару электронов,
- 4) вещества, способные присоединять пару электронов.
- 5) Нет правильного ответа

02. СОГЛАСНО ТЕОРИИ ЛЬЮИСА ОСНОВАНИЯМИ НАЗЫВАЮТ

- 1) вещества, способные отдавать протон,
- 2) вещества, способные присоединять протон,
- 3) вещества, способные отдавать пару электронов,
- 4) вещества, способные присоединять пару электронов,
- 5) нет правильного ответа

03. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТАНОЛА С НАТРИЕМ ПРОВОДИТ К ОБРАЗОВАНИЮ

- 1) этанола,
- 2) этена,
- 3) этанала,
- 4) этандиола
- 5) этилата

04. ПОНЯТИЕ АРОМАТИЧНОСТИ ВКЛЮЧАЕТ КРИТЕРИИ:

- 1) замкнутый  $\sigma$ -скелет; все атомы  $sp^2$ -гибридизованы; число  $\bar{e}$  в сопряженной системе =  $(4n+2)$ , где  $n$  – любое целое число от 0 до  $\infty$ ,
- 2) все атомы  $sp$ -гибридизованы; число  $e$  в сопряженной системе =  $4n$ , где  $n$  – любое целое число
- 3) замкнутый  $\sigma$ -скелет; все атомы  $sp^2$ -гибридизованы
- 4) замкнутый  $\sigma$ -скелет; не все атомы  $sp^2$ -гибридизованы; число  $\bar{e}$  в сопряженной системе  $4n$ , где  $n$  – любое целое число от 0 до  $\infty$ ,
- 5) незамкнутый  $\sigma$ -скелет; все атомы  $sp^2$ -гибридизованы; число  $\bar{e}$  в сопряженной системе  $(4n+2)$ , где  $n$  – любое целое число от 0 до  $\infty$ ,

05. ЭФФЕКТ СОПРЯЖЕНИЯ ВОЗНИКАЕТ В МОЛЕКУЛЕ ПРИ УСЛОВИИ:

- 1) если рядом с двойной связью находится атом с не связывающей  $p$ -АО
- 2) если две двойные связи находятся у одного атома
- 3) если две двойные связи разделены  $sp^3$ -гибридизованным атомом углерода
- 4) если все атомы  $sp^3$ -гибридизованы
- 5) нет правильного ответа

06. УЧАСТОК  $\pi$ - $\pi$  СОПРЯЖЕНИЯ ИМЕЕТСЯ В МОЛЕКУЛЕ:

- 1)  $\text{CH}_2 = \text{C} = \text{CH}_2$
- 2)  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH}_2$
- 3)  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$
- 4)  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$
- 5) сопряжения нет ни в одной из этих молекул

07. УЧАСТКИ p-π-СОПРЯЖЕНИЯ ЕСТЬ В МОЛЕКУЛЕ:

- 1)  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{OH}$
- 2)  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_3$
- 3)  $\text{CH}_3 - \text{CH} = \text{C} = \text{CH}_2$
- 4)  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$
- 5) сопряжения нет ни в одной из этих молекул

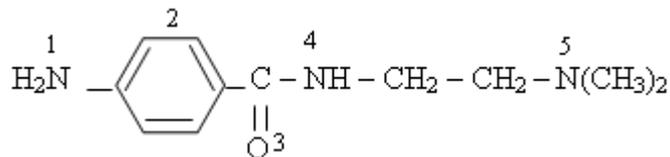
08. СЛАБОМУ ОСНОВАНИЮ БРЕНСТЕДА СООТВЕТСТВУЕТ:

- 1) слабая сопряженная кислота
- 2) сильная сопряженная кислота
- 3) сильная кислота
- 4) слабая кислота
- 5) сильное основание

09. ЖЕСТКИЕ ОСНОВАНИЯ – ЭТО ОСНОВАНИЯ ЛЬЮИСА, ДОНОРНЫЙ АТОМ КОТОРЫХ ИМЕЕТ:

- 1) низкую электроотрицательность и высокую поляризуемость
- 2) высокую электроотрицательность и низкую
- 3) поляризуемость
- 4) низкую электроотрицательность и низкую поляризуемость
- 5) высокую электроотрицательность и высокую поляризуемость
- 6) нет правильного ответа

10. В МОЛЕКУЛЕ НОВАКОИНАМИДА САМЫМ СЛАБЫМ ОСНОВНЫМ ЦЕНТРОМ ЯВЛЯЕТСЯ:



- 1) 1
- 2) 2
- 3) 3
- 4) 4
- 5) 5

# ГЛАВА III МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

## Вопросы к занятию

1. Классификация органических реакции.
2. Понятие о карбкатионе, свободном радикале, промежуточном комплексе.
3. Механизм реакций нуклеофильного замещения  $S_{N1}$  и  $S_{N2}$ .
4. Реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода в ряду спиртов и галогеналкилов.
5. Механизм реакций электрофильного замещения на примере ароматических соединений (галогенирование, сульфирование, нитрование, алкилирование, ацилирование).
6. Механизм электрофильного присоединения на примере реакций галогенирования, гидрогалогенирования и гидратации алкенов (правило Марковникова).
7. Реакции нуклеофильного присоединения и влияние заместителей на их протекание.
8. Реакции элиминирования (отщепления) на примере дегидратации, дегидрогалогенирования и их конкурентность реакциям нуклеофильного присоединения.

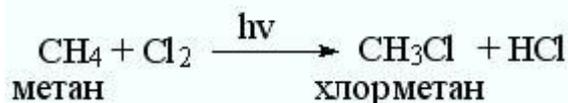
## § 1 Классификация органических реакций

Все химические реакции сопровождаются разрывом одних связей и возникновением других. Органические реакции подчиняются, в принципе, тем же законам, что и реакции неорганических веществ, но имеют свои особенности. Так в отличие от последних, в которых обычно участвуют ионы, в органических реакциях чаще всего принимают участие молекулы. Такие реакции протекают гораздо медленнее и для их ускорения часто используют катализаторы или создают соответствующие условия (повышают температуру или давление). При этом выход конечного продукта обычно невысок (50-80%), но и это удовлетворяет химиков-органиков, так как в процессе его получения идет не одна реакция, а несколько, которые называют *побочными*. Поэтому органическую реакцию записывают не в виде химического уравнения (с приведением стехиометрических соотношений реагирующих веществ), а ее схему, которая показывает только исходные вещества и основной продукт реакции, а также условия проведения реакции. В этом случае вместо знака равенства (=) используют стрелку ( $\rightarrow$ ), указывающую направление превращения веществ. Часто запись уравнения реакции изображают в сокращенном виде: над стрелкой указывают условия проведения реакции, а под стрелкой – побочные вещества, которые выделяются в реакции (со знаком минус).

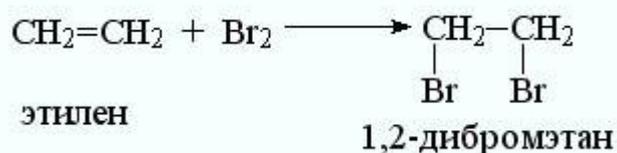
Все органические реакции классифицируют:

1. По характеру химических превращений органические реакции делят на следующие типы.

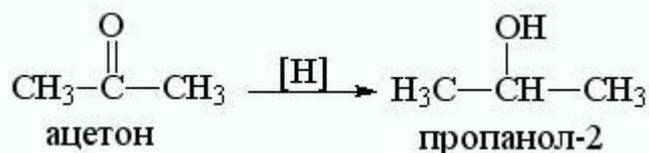
*Реакция замещения.* Один атом (или группа атомов) замещается на другой атом (или группу атомов) с образованием новой молекулы:



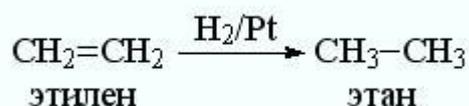
*Реакция присоединения.* В этом случае из двух (или нескольких) молекул образуется одно новое вещество:



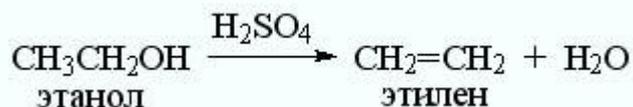
К реакции присоединения можно отнести *реакцию восстановления* (действие восстанавливающего реагента обозначают символом [H]):



Реакция восстановления противоположна реакции окисления. Частным случаем реакции восстановления является *гидрирование*:



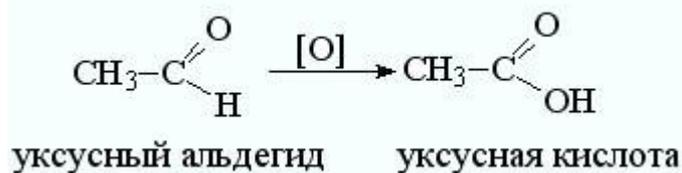
*Реакция отщепления.* В результате этой реакции образуется новое вещество, содержащее кратную связь:



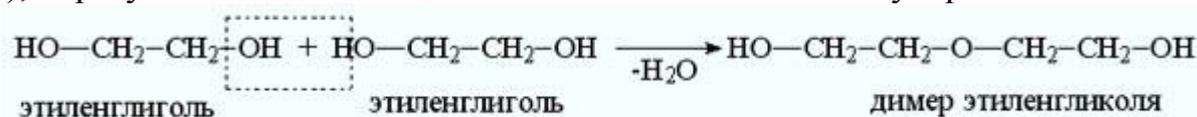
*Перегруппировка.* Такие реакции приводят к внутримолекулярным перемещениям атомов или групп атомов без изменения молекулярной формулы веществ, участвующих в реакциях:



*Окисление* – реакция, при которой под действием окисляющего реагента (его обозначают символом [O]) образуется новое соединение:



*Реакции конденсации и поликонденсации* являются также частным случаем реакции присоединения. В результате соединения нескольких молекул друг с другом, сопровождающегося выделением простых веществ (H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub> и др.), образуется сложное вещество с более высокой молекулярной массой:



*Реакция разложения* (расщепления) приводит к образованию новых веществ более простого строения:

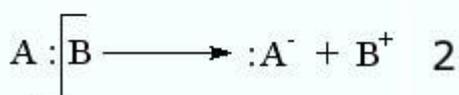
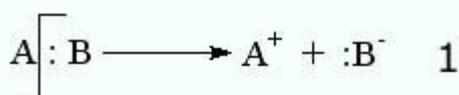


2. По механизмам их протекания и характеру реагента, действующего на молекулу.

Под **механизмом** химической реакции понимают путь, который приводит к разрыву старой связи и образованию новой. Разрыв ковалентной связи может протекать по двум механизмам: гетеролитическому (ионному) и гомолитическому (радикальному).

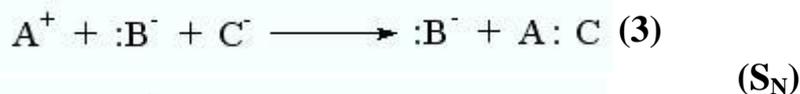
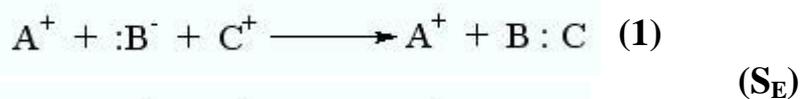
#### 1. Гетеролитический (ионный) механизм.

Молекула А:В, состоящая из атомов А и В, под действием реагента С способна разрываться по двум направлениям (1) и (2) с образованием ионов:



При этом механизме электронная пара, связывающая атомы А и В, не разъединяется, а полностью переходит к одному из атомов (А или В).

В зависимости от характера реагента С ( $C^+$  или  $:C^-$ ) и пути гетеролитического разрыва связи в молекуле А:В образуются различные продукты (молекулы и ионы):

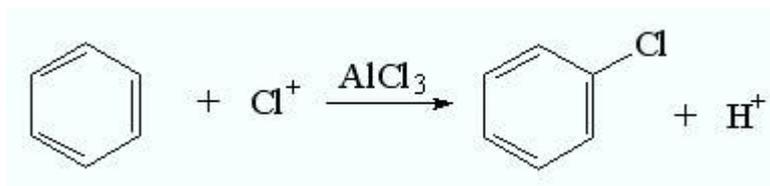


S – от лат. substitutio – замещение, N – nucleophilic (нуклеофильный), E – electrophilic (электрофильный). Реагент  $E^+$  не располагает электронной парой для вновь образующейся связи, а использует ту пару, которая принадлежала реагирующей молекуле А:В. Такой реагент называется *электрофильным* ("имеющим сродство к электрону") или *электроноакцепторным*.

К таким реагентам относятся катионы  $H^+$ ,  $Cl^+$ ,  $NO_2^+$ ,  $SO_3H^+$ ,  $R^+$ ,  $R^+C=O$  и молекулы со свободными орбиталями ( $AlCl_3$ ,  $ZnCl_2$  и др.).

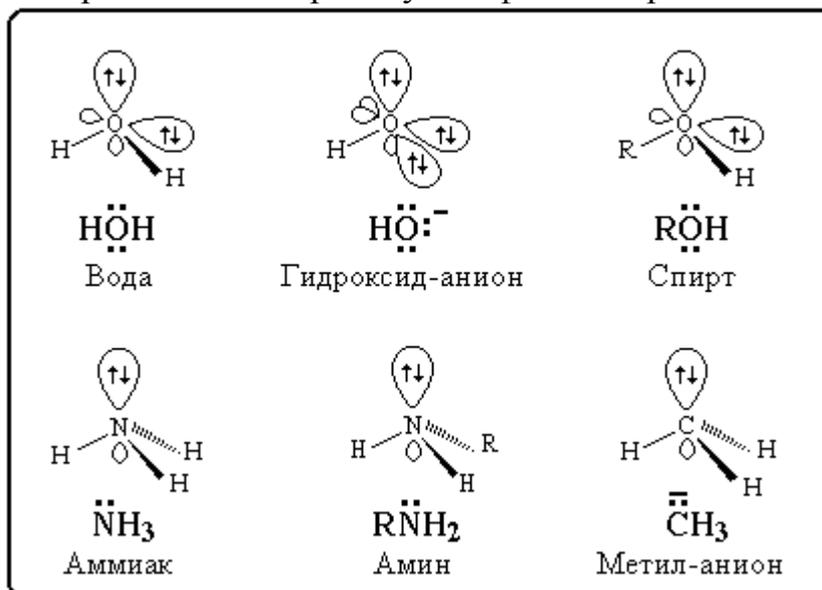
Реакции, идущие с участием таких реагентов, называются *электрофильными реакциями* (замещения, присоединения). При этом *субстрат* (реагирующая молекула) проявляет электронодонорные свойства.

Пример электрофильного замещения ( $S_E$ ):



Другой реагент ( $:Nu^-$ ) располагает электронной парой для образования новой связи. Он называется нуклеофильным ("имеющим сродство к ядру") или электронодонорным. К таким реагентам относятся анионы или молекулы, содержащие атомы с неподеленными электронными парами:  $HO^-$ ,  $RO^-$ ,  $Cl^-$ ,  $RCOO^-$ ,  $CN^-$ ,  $R^-$ ,  $-NH_2$ ,  $H_2O$ .,  $:NH_3$ ,  $C_2H_5OH$  (рисунок 1).

## Строение некоторых нуклеофильных реагентов



Реакции, протекающие с участием таких реагентов, называются нуклеофильными реакциями (замещения, присоединения или отщепления). При этом реагирующая молекула проявляет электрофильные свойства. Пример нуклеофильного замещения ( $S_N$ ):



## 2. Гомолитический (радикальный) механизм.

Эти реакции идут в том случае, если атакующий реагент  $\text{C}\cdot$  – свободный радикал (частица с неподеленным электроном):

 $S_R$ 

## § 2 Радикальное замещение

В молекулах алканов связи  $\text{C}-\text{H}$  пространственно более доступны для атаки другими частицами, чем менее прочные связи  $\text{C}-\text{C}$ . В определенных условиях происходит разрыв именно  $\text{C}-\text{H}$ -связей и осуществляется замена атомов водорода на другие атомы или группы атомов.

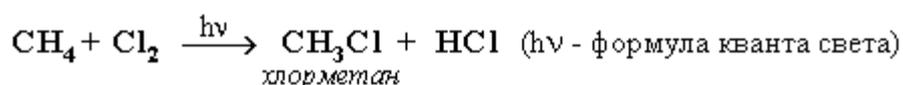
Галогенирование алканов – реакция замещения одного или более атомов водорода в молекуле алкана на галоген. Продукты реакции называют галогеналканами или галогенопроизводными алканов.

*Условия проведения радикальных реакций:*

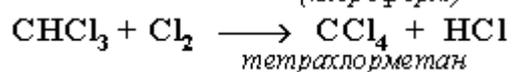
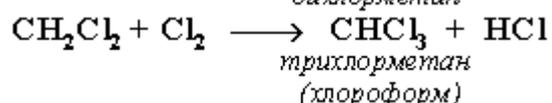
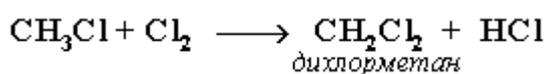
- повышенная температура (часто реакцию проводят в газовой фазе),
- действие света или радиоактивного излучения,
- присутствие соединений – источников свободных радикалов (инициаторов), неполярные растворители.

Время "жизни" свободных радикалов меньше, чем органических ионов. Например, радикал метил  $\bullet\text{CH}_3$  в свободном виде может существовать только 0,003 с. Но именно такие радикалы имеют наибольшее значение в органической химии. С их участием протекают многочисленные реакции – галогенирование, нитрование, сульфохлорирование, а также процессы горения, пиролиза, взрыва, полимеризации, деструкции и др. Эти реакции получили название цепных (радикальных). Их открытие было одним из выдающихся событий в химии. Огромный вклад в изучение цепных реакций и создание их теории сделали академик Н. Н. Семенов и английский ученый С. Хиншелвуд. Они были удостоены за это высшей научной награды – Нобелевской премии.

*Хлорирование метана:*



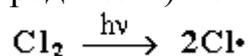
При достаточном количестве хлора реакция продолжается дальше и приводит к образованию смеси продуктов замещения 2-х, 3-х и 4-х атомов водорода:



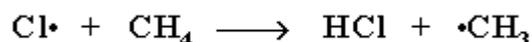
Реакция галогенирования алканов протекает по радикальному цепному механизму, т.е. как цепь последовательных превращений с участием свободно-радикальных частиц.

Механизм радикального замещения (символ  $S_R$ ) на примере монохлорирования метана

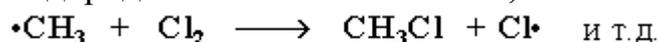
Стадия 1 – *зарождение цепи* – появление в зоне реакции свободных радикалов. Под действием световой энергии гомолитически разрушается связь в молекуле  $\text{Cl}:\text{Cl}$  на два атома хлора с неспаренными электронами (свободные радикалы)  $\bullet\text{Cl}$ :



Стадия 2 – *рост (развитие) цепи*. Свободные радикалы, взаимодействуя с молекулами, порождают новые радикалы и развивают цепь превращений:



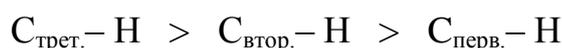
(Реакция  $\text{Cl}\cdot + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_3\text{Cl} + \text{H}\cdot$  не идет, т.к. энергия атомарного водорода  $\text{H}\cdot$  значительно выше, чем метильного радикала  $\cdot\text{CH}_3$ ).



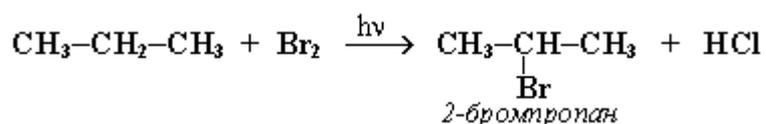
Стадия 3 – *обрыв цепи*. Радикалы, соединяясь друг с другом, образуют молекулы и обрывают цепь превращений:



При хлорировании или бромировании алкана с вторичными или третичными атомами углерода легче всего идет замещение водорода у третичного атома, труднее у вторичного и еще труднее у первичного.



Это объясняется большей устойчивостью третичных и вторичных углеводородных радикалов по сравнению с первичными вследствие делокализации неспаренного электрона. Поэтому, например, при бромировании пропана основным продуктом реакции является 2-бромпропан:



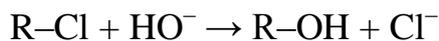
### § 3 Нуклеофильное замещение и элиминирование

Такие реакции характерны для соединений с полярными связями (C–O, C–N, C–Cl) и связями с высокой поляризуемостью (C=C, C=C□–C=C, C=O и т.п.), благодаря их склонности к гетеролитическому разрыву.

#### 3.1 Нуклеофильное замещение $\text{S}_{\text{N}}1$ и $\text{S}_{\text{N}}2$ реакции

Основополагающий вклад в изучение реакций замещения у  $\text{sp}^3$ -гибризованного атома углерода внес Ингольд.

Классическим примером реакции нуклеофильного замещения является превращение алкилгалогенида в спирт:



При изучении кинетики реакций такого типа было установлено, что они могут протекать по двум механизмам (мономолекулярное и бимолекулярное замещение), которым отвечают кинетические зависимости:



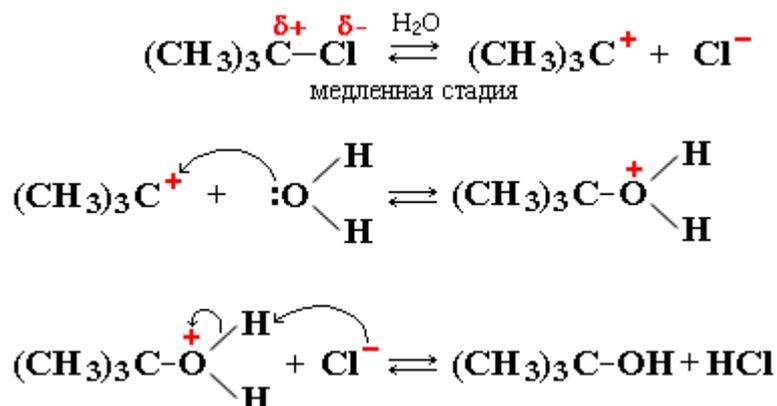
Обозначение реакций ( $S_N1$ ) и ( $S_N2$ ) было также предложено Ингольдом и расшифровывается, соответственно, как нуклеофильное замещение мономолекулярное и бимолекулярное (от англ. Substitution nucleophilic).

Пример реакции  $S_N1$  – гидролиз 2-метил-2-хлорпропана (триметилхлорметана, *tert*-бутилхлорида)

Общая схема реакции:



Стадии процесса:

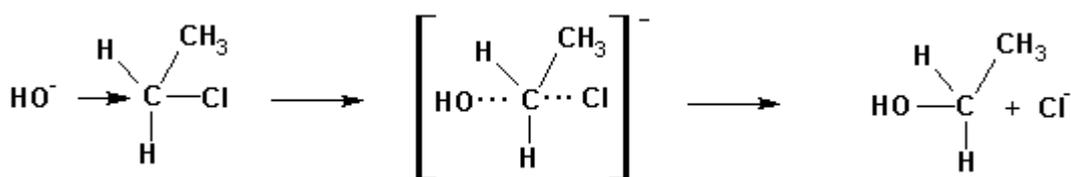


Органические катионы и анионы – неустойчивые промежуточные частицы. В отличие от неорганических ионов, постоянно присутствующих в водных растворах и расплавах, они возникают только в момент реакции и сразу же вступают в дальнейшие превращения.

Предполагается, что реакция  $S_N2$  протекает по следующей схеме 3.1:

Схема 3.1

Реакция  $S_N2$



Если в исходном соединении существовала какая-нибудь оптическая конфигурация (D-, L-), то в результате реакции происходит ее обращение (L-, D-).

В реакции этого типа преимущественно вступают пространственно незатрудненные первичные алкилгалогениды, при отщеплении уходящей группы от которых не образуется стабилизированного карбокатиона.

Условия ионных реакций:

- невысокая температура;
- полярные растворители, способные к сольватации образующихся ионов.

Действие света или радиоактивного излучения не влияет на скорость ионных реакций (таблица 3.1).

Таблица 3.1

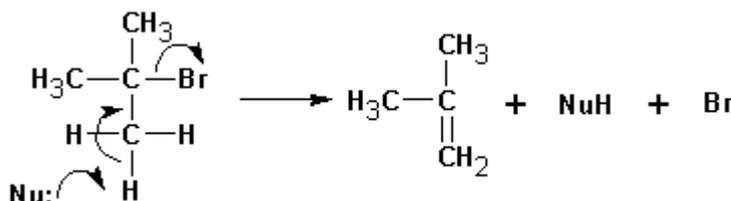
Влияние различных факторов на реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода

Факторы	S <sub>N</sub> 1	S <sub>N</sub> 2
Строение субстрата	Реакционная способность <u>падает</u> в ряду: Бензильный, аллильный > третичный > вторичный > первичный	Реакционная способность <u>растет</u> в ряду: Бензильный, аллильный < третичный < вторичный < первичный
Вступающая группа	Практически нет влияния	Чем больше нуклеофильность, тем вероятнее протекание реакции
Уходящая группа	Чем ниже энергия связи, тем легче протекает реакция	Замещение затрудняется с увеличением нуклеофильности (основности) уходящей группы
Стерические факторы	Увеличение числа алкильных заместителей и электронодонорных групп у нуклеофильного центра способствует протеканию реакции	Препятствуют атаке нуклеофильного центра и затрудняют реакцию
Влияние растворителя	Реакции протонные растворители способствуют полярные	Влияние растворителя сказывается значительно меньше, но реакцию затрудняют растворители, сольватирующие нуклеофил. В целом, лучше протекают с апротонными полярными растворителя.



### 3.3 Бимолекулярное элиминирование E<sub>2</sub>

Механизм реакции общих этапов с реакцией S<sub>N2</sub> не имеет. Обычно протекает транс- элиминирование по схеме:

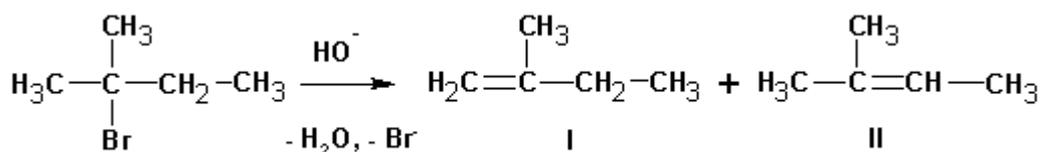


#### Влияние структурных факторов.

Для органических галогенидов с заданным R скорость отщепления меняется в зависимости от уходящей группы (X) в следующем порядке: J > Br > Cl > F. При фиксированном X скорость отщепления следует порядку: третичный R > вторичный R > первичный R. Пространственные препятствия оказывают на реакции E<sub>2</sub> очень слабое влияние по сравнению с реакциями S<sub>N2</sub>. Отщепление в случае третичных галогенидов происходит очень легко.

#### Влияние атакующей частицы.

Для проведения E<sub>2</sub> реакций обычно требуются сравнительно сильные основания. В ряду оснований эффективность изменяется параллельно их силе: H<sub>2</sub>N<sup>-</sup> > C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>-</sup> > HO<sup>-</sup> > CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>. Соответственно, протеканию нуклеофильного замещения способствуют слабоосновные реагенты, подобные иодид- или ацетат-ионам. Отщепление также преобладает над замещением при повышенных температурах. В случае алкилгалогенидов с различными алкильными остатками существует возможность образования двух алкенов:



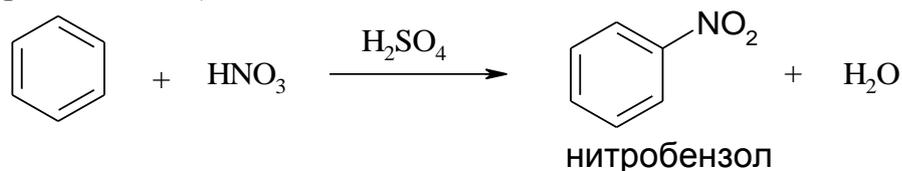
Для большинства реакций отщепления типа E<sub>2</sub> характерно образование наиболее замещенного алкена типа II. Однако в том случае, когда уходящая группа имеет большой объем или обладает сильными электроноакцепторными свойствами, а также если атакующее основание имеет большой объем, может оказаться более благоприятным образование наименее стабильного (наименее замещенного) алкена – **Правило Зайцева**.

## § 4 Электрофильное замещение

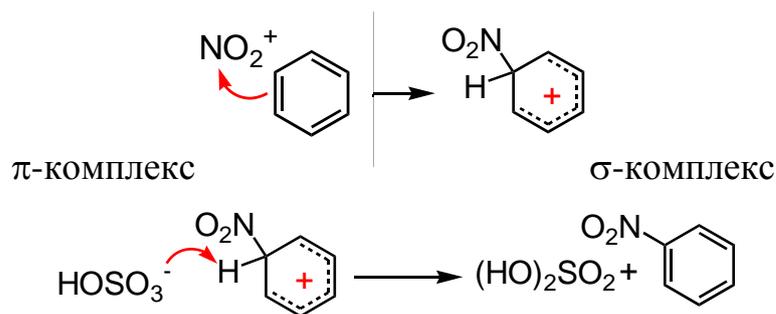
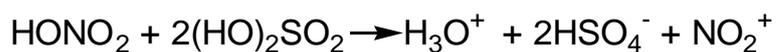
По химическим свойствам арены отличаются от предельных и непредельных углеводородов. Это объясняется особенностями строения бензольного кольца. Делокализация шести  $\pi$ -электронов в циклической системе понижает энергию молекулы, что обуславливает повышенную устойчивость (ароматичность) бензола и его гомологов. Поэтому арены не склонны вступать в реакции присоединения или окисления, которые ведут к нарушению ароматичности. Для них наиболее характерны реакции, идущие с сохранением ароматической системы, а именно, реакции замещения атомов водорода, связанных с циклом. Наличие областей повышенной  $\pi$ -электронной плотности с двух сторон плоского ароматического цикла ведет к тому, что бензольное кольцо является нуклеофилом и в связи с этим склонно подвергаться атаке электрофильным реагентом. Таким образом, для ароматических соединений наиболее типичны реакции электрофильного замещения.

Рассмотрим механизм электрофильного замещения на примере нитрования бензола.

Бензол реагирует с нитрующей смесью (смесью концентрированных азотной и серной кислот):



Реакции замещения в кольцо протекают только через образование положительно заряженных промежуточных частиц.



Замещаемой частицей является протон.

По такому механизму протекают реакции алкилирования, галогенирования, сульфирования, нитрования ароматических соединений и другие, различаясь лишь способом образования активной частицы реакции – электрофила  $E^+$

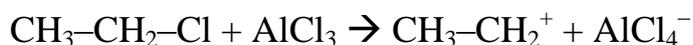
а) сульфирование:



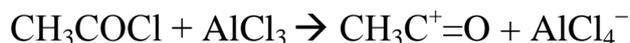
б) галогенирование



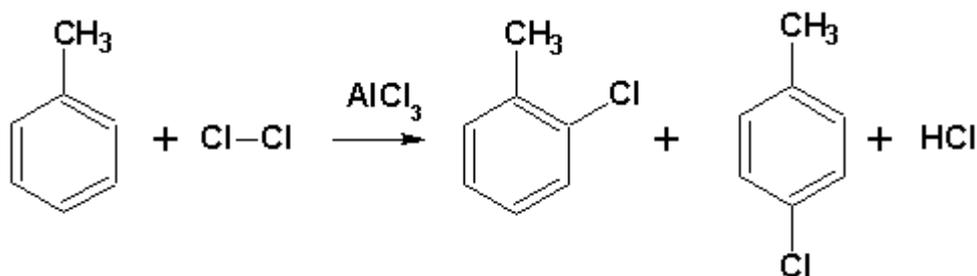
в) алкилирование:



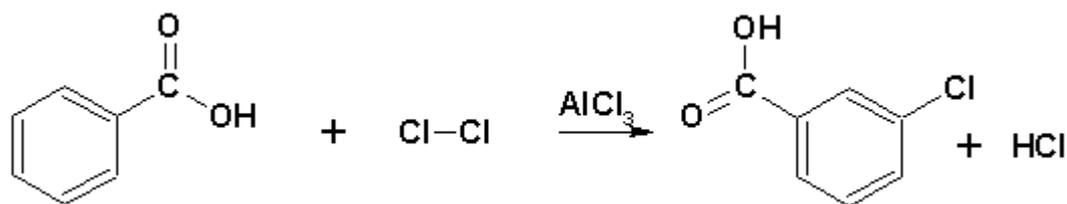
г) ацилирование



В незамещенном кольце бензола все 6 положений равноценны для вхождения замещающей группы. Сложнее обстоит дело, если в реакцию вступают гомологи или производные бензола. В этом случае вновь входящая группа вступает в определенное место в кольце. Это место зависит от уже имеющегося (или имеющихся) в кольце заместителя (таблица 3.2). Например, если в кольце имеется электронодонорная группировка типа: **алкил-, -ОН, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR, NR<sub>2</sub>, -NH-COR, -X (галоген) (заместители первого рода)**, то замещающая группа вступает в орто- или пара- положения относительно имеющейся группы:



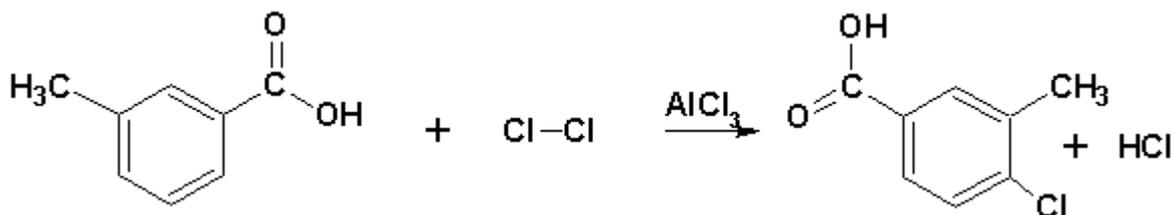
Если в кольце уже имеется электроноакцепторная группировка типа: **-NO<sub>2</sub>, -NO, -SO<sub>3</sub>H, -CX<sub>3</sub>, -COOH, -COH, -COR, -CN (заместители второго рода)**, то вновь вступающая группа становится в мета- положение к ним:



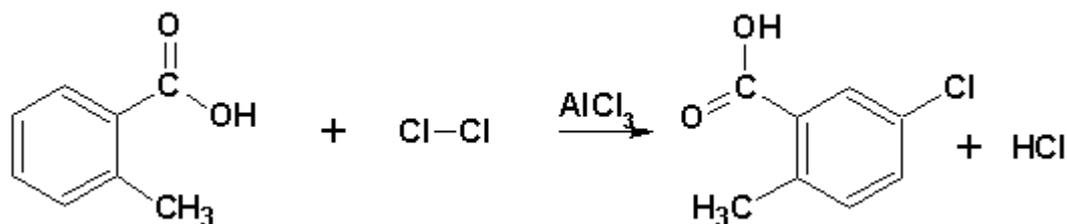
Сводная таблица заместителей и их электронных эффектов

Заместитель или группа атомов	Ориентация	Эффекты
$\text{CH}_3 > \text{CH}_3\text{-CH}_2 > (\text{CH}_3)_2\text{CH}$	о-, п- ориентация,	+ I, +M
$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	(галогены– дезактивирующие)	+ I, M=0
Атом, присоединенный к $\pi$ -системе, имеет неподеленную пару электронов:  X– (галоген), $-\text{O}^-$ , $-\text{OH}$ , $-\text{OR}$ , $-\text{NH}_2$ , $-\text{NHR}$ , $-\text{NR}_2$ , $-\text{SH}$ , $-\text{SR}$ ,		$-I$ , +M
присоединенный к $\pi$ -системе атом в свою очередь связан с более электроотрицательным атомом:  $-\text{N}=\text{O}$ , $-\text{NO}_2$ , $-\text{SO}_3\text{H}$ , $-\text{COOH}$ , $-\text{CONH}_2$ , $-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ , $-\text{COOR}$ , $-\text{CN}$ , $-\text{CX}_3$ , $-\text{C}=\text{N}=\text{S}$ ,	м-ориентация, с дезактивированием	$-I$ , $-M$
$\text{sp}^2$ -гибридизованный углерод:  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , $-\text{C}_6\text{H}_5$ (фенил)	о-, п- ориентация	$I=0$ , +M
Атом, не имеющий р-орбиталей, но с полным положительным зарядом  $-\text{NH}_3^+$ , $-\text{NR}_3^+$ ,	м- ориентация, с дезактивированием	$-I$ , M=0

Если в кольце имеется два заместителя разного рода, направляющие замещение **несогласованно**, то место вступления новой группы определяется по заместителю первого рода, например:

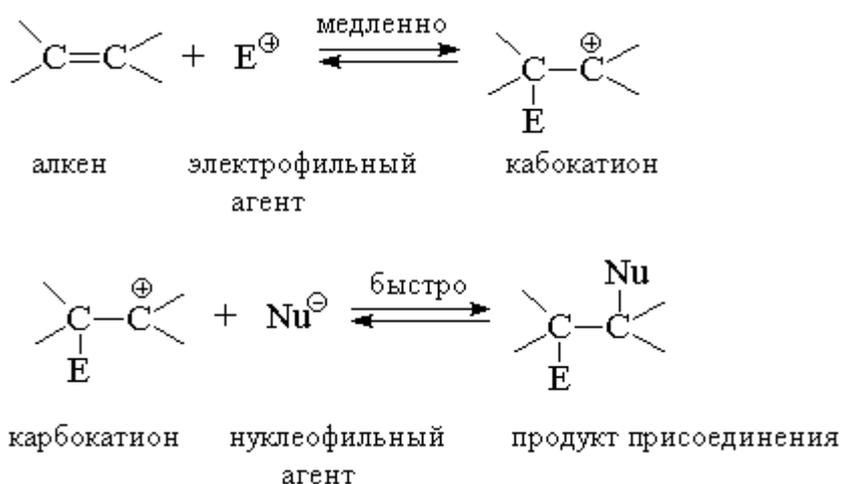


В следующем случае наблюдается **согласованная ориентация**.

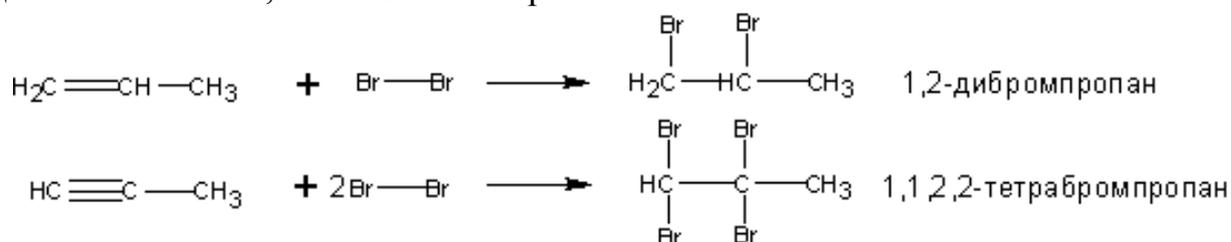


## § 5 Электрофильное присоединение

Алкены, алкадиены и алкины известны своей способностью легко реагировать с электрофильными реагентами, присоединяя их по кратным связям. В результате взаимодействия электрофильного агента  $E^+$  с алкеном образуется карбокатион, обладающий высокой реакционной способностью. Карбокатион далее стабилизируется за счет быстрого присоединения нуклеофильного агента  $Nu^-$ :

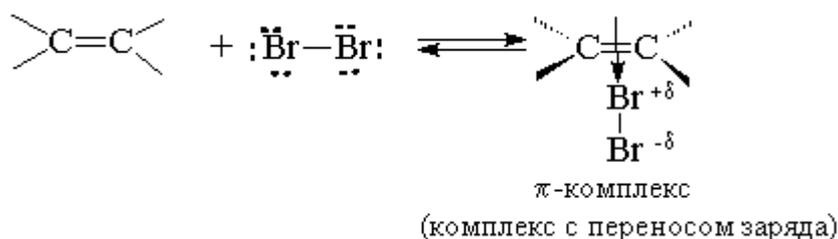


В случае, если присоединяется симметричный реагент (такой, как  $Br_2$ ), затруднений в определении продуктов реакции не возникает. При избытке реагента происходит насыщение кратных связей и превращение алкенов – в дигалогеналканы, алкинов – в тетрагалогеналканы:

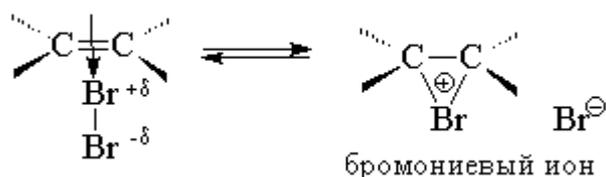


Присоединение брома и хлора к алкенам происходит по ионному, а не по радикальному механизму. Этот вывод следует из того, что скорость присоединения галогена не зависит от облучения, присутствия кислорода и других реагентов, инициирующих или ингибирующих радикальные процессы. На основании большого числа экспериментальных данных для этой реакции

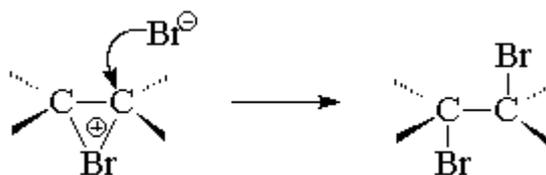
был предложен механизм, включающий несколько последовательных стадий. На первой стадии происходит поляризация молекулы галогена под действием электронов  $\pi$ -связи. Атом галогена, приобретающий некоторый дробный положительный заряд, образует с электронами  $\pi$ -связи нестабильный интермедиат, называемый  $\pi$ -комплексом или комплексом с переносом заряда. Следует отметить, что в  $\pi$ -комплексе галоген не образует направленной связи с каким-нибудь конкретным атомом углерода; в этом комплексе просто реализуется донорно-акцепторное взаимодействие электронной пары  $\pi$ -связи как донора и галогена как акцептора.



Далее  $\pi$ -комплекс превращается в циклический бромониевый ион. В процессе образования этого циклического катиона происходит гетеролитический разрыв связи Br-Br и пустая  $p$ -орбиталь  $sp^2$ -гибризованного атома углерода перекрывается с  $p$ -орбиталью "неподеленной пары" электронов атома галогена, образуя циклический ион бромония.



На последней, третьей стадии анион брома как нуклеофильный агент атакует один из атомов углерода бромониевого иона. Нуклеофильная атака бромид-иона приводит к раскрытию трехчленного цикла и образованию вицинального дибромиды (*vic*-рядом). Эту стадию формально можно рассматривать как нуклеофильное замещение  $S_N2$  у атома углерода, где уходящей группой является  $\text{Br}^+$ .



Присоединение галогенов к двойной связи алкенов представляет собой одну из формально простых модельных реакций, на примере которой можно рассмотреть влияние основных факторов, позволяющих сделать аргументированные выводы о детальном механизме процесса. Однако, когда присоединяется несимметричный реагент (а таких подавляющее большинство) к несимметричному же алкену (или замещенному алкену), предсказать строение продукта становится сложнее. В ряде случаев присоединение происходит по правилу Марковникова:



Вопрос о сравнительной устойчивости карбокатионов решается просто. “Чисто” алкильные карбокатионы увеличивают устойчивость в ряду:  
 первичные < вторичные < третичные < аллильные, бензильные

Чем больше алкильных заместителей у положительно заряженного углерода, тем карбокатион устойчивей, вследствие нарастания компенсирующего заряд +I эффекта алкильной группы. Соответственно, следует учитывать влияние электроноакцепторных групп, таких, как:  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CX}_3$  (X-галоген),  $-\text{C(O)-R}$ ,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N=O}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$  и др.

Любая из этих группировок, во-первых, затрудняет реакцию электрофильного присоединения в целом (обеднение электронной плотности  $\text{C}=\text{C}$  связи и дестабилизация карбокатиона), и во-вторых, приводит к образованию продуктов ПРОТИВ правила Марковникова:



Однако, группировки, имеющие на атоме, связанном с положительно заряженным углеродом карбокатиона, неподеленную пару электронов, увеличивают стабильность катиона, и вызывают образование продуктов присоединения по правилу Марковникова. К таким группировкам относятся:  $-\text{O}^-$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{X}$  (галоген),  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}$  и некоторые другие:



Схема компенсации положительного заряда мезомерным эффектом атома с неподеленной парой электронов выглядит так:

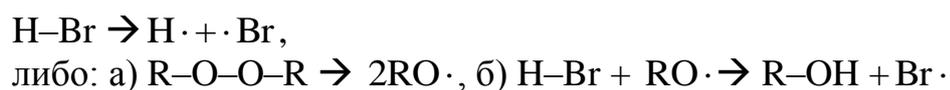


Несмотря на имеющийся у всех заместителей отрицательный индуктивный эффект  $-I$  (вследствие большей электроотрицательности), положительный мезомерный эффект ( $+M$ ) в данном случае играет решающую роль.

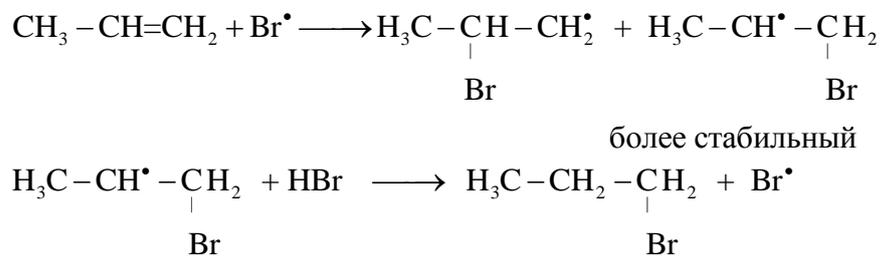
Все сказанное относится к реакциям электрофильного присоединения. Следует помнить, однако, что присоединение  $\text{HBr}$  к алкенам, в зависимости от условий, может протекать как по механизму *электрофильного* присоединения, так и *радикальным* присоединением. Состав продуктов реакции полностью определяется механизмом ее протекания.

## § 6 Радикальное присоединение к двойной связи С=C. Перекисный эффект

Наиболее изучено открытое Карашем в 1932 году радикальное присоединение бромистого водорода, инициируемое следами перекиси и ингибируемое гидрохиноном. Открытие механизма радикального присоединения к двойным связям положило конец противоречиям, наблюдаемым у многочисленных исследователей при присоединении бромистого водорода к несимметричным алкенам: у одних эта реакция приводила к продуктам присоединения против правила Марковникова, у других – по правилу Марковникова, у третьих получалась смесь продуктов. Всему виной оказалось то, что у разных исследователей реакции протекали в различных условиях (и, соответственно, по различным механизмам), что и приводило к неоднозначным продуктам. При проведении реакции в условиях, характерных для протекания цепных процессов (газовая фаза, в индифферентном растворителе при освещении, присутствие следов перекисей) в качестве интермедиатов образуются радикалы:



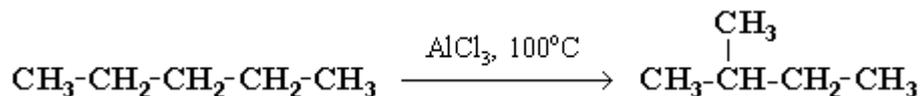
Далее протекает реакция с алкеном, причем алкен атакуется радикалом галогена:



## §7 Тестовые задания для самоконтроля

Выберите только один правильный ответ

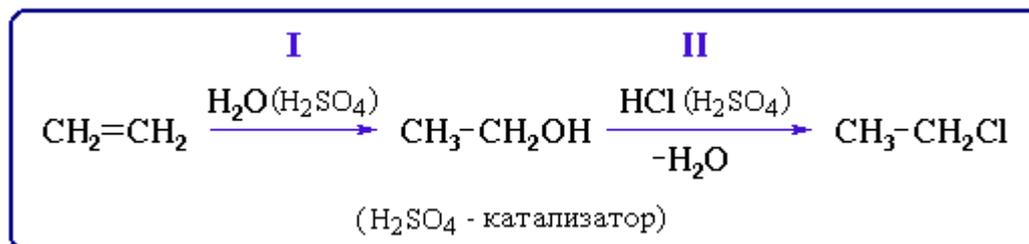
01. В СООТВЕТСТВИИ С КОНЕЧНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ ДАННАЯ РЕАКЦИЯ



ЯВЛЯЕТСЯ

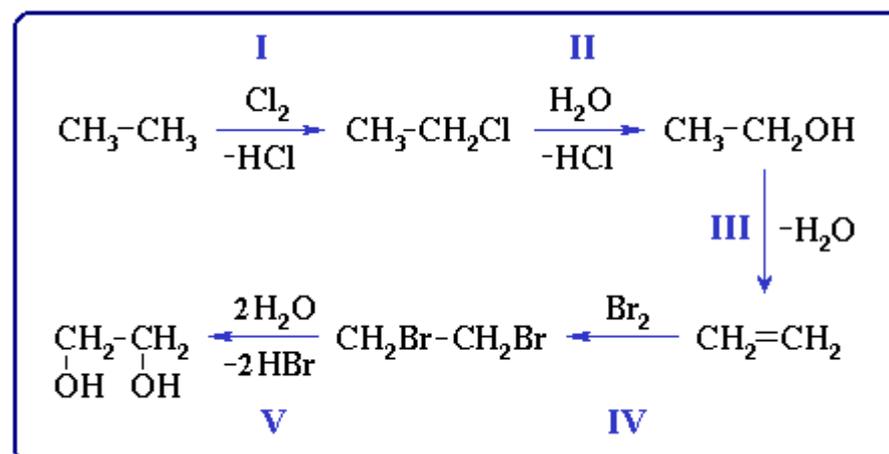
- 1) реакцией присоединения
- 2) реакцией разложения
- 3) реакцией замещения
- 4) реакцией изомеризации
- 5) реакцией окисления

02. КАКИЕ ТИПЫ РЕАКЦИЙ ПРЕДСТАВЛЕНЫ В СХЕМЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ:



- 1) I – присоединение; II – разложение
- 2) I – разложение; II – замещение
- 3) I – присоединение; II – замещение
- 4) I – замещение; II – присоединение
- 5) I – присоединение, II – присоединение-замещение

03. УКАЖИТЕ РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ В СЛЕДУЮЩЕЙ СХЕМЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ:



- 1) I, II
- 2) I, II, V

- 3) II, IV
- 4) III, V
- 5) все

04. РЕАКЦИЯ  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br} + \text{NaOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{NaBr}$  ИДЕТ ПО МЕХАНИЗМУ:

- 1) нуклеофильное присоединение
- 2) электрофильное замещение
- 3) нуклеофильное замещение
- 4) радикальное замещение
- 5) радикальное присоединение

05. ВЫБИРИТЕ СРЕДИ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЧАСТИЦ ЭЛЕКТРОФИЛ

- 1)  $\text{OH}^-$
- 2)  $\text{H}_2\text{O}$
- 3)  $\text{NH}_3$
- 4)  $\text{RON}$
- 5)  $\text{H}^+$

06. ВЫБИРИТЕ СРЕДИ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЧАСТИЦ НУКЛЕОФИЛ

- 1)  $\text{NH}_4^+$
- 2)  $\text{Cl}^-$
- 3)  $\text{HCl}$
- 4)  $\text{Na}^+$
- 5)  $\text{H}_2$

07. ЭФФЕКТ КАРАША РЕАЛИЗУЕТСЯ В УСЛОВИЯХ

- 1) перекисного присоединения;
- 2) перекисного замещения;
- 3) перекисного окисления;
- 4) перекисного отщепления;
- 5) перекисного восстановления;

08. ПРАВИЛО МАРКОВНИКОВА ГЛАСИТ

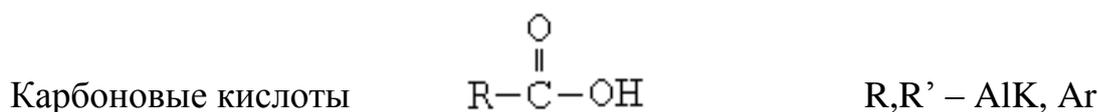
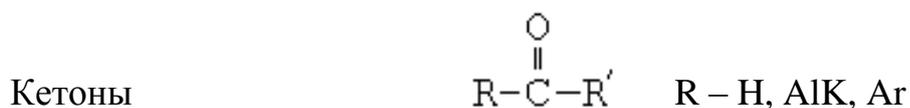
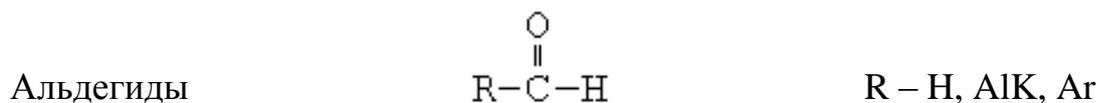
- 1) присоединение водорода происходит к более гидрогенизированному атому углерода при двойной связи;
- 2) отщепление водорода происходит от более гидрогенизированного атома углерода при двойной связи;
- 3) действие света или радиоактивного излучения не влияет на скорость ионных реакций;
- 4) если в исходном соединении существовала какая-нибудь оптическая конфигурация (D-, L-), то в результате реакции происходит ее обращение (L-, D-);
- 5) время "жизни" свободных радикалов меньше, чем органических ионов.

## ГЛАВА IV ОКСОСОЕДИНЕНИЯ (АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ)

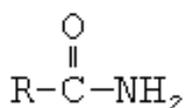
### Вопросы к занятию

1. Электронное строение  $>C=O$  в оксосоединениях.
2. Влияние заместителей на реакционную способность  $>C=O$  связи в оксосоединениях.
3. Механизм нуклеофильного присоединения по  $>C=O$  связи.
4. Реакции нуклеофильного присоединения (на примере воды, HCN, спиртов, бисульфита натрия).
5. Реакции присоединения-отщепления на примере гидросиламина, гидразина, аминов.
6. Реакция диспропорционирования на примере бензальдегида.
7. Механизм реакций альдольной конденсации.
8. Окисление альдегидов и кетонов.
9. Полимеризация альдегидов.

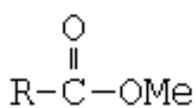
Органические соединения, содержащие группу  $C = O$ , называют карбонильными. К ним относят



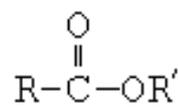
и производные карбоновых кислот



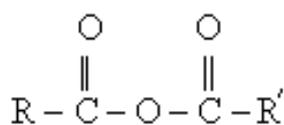
амиды



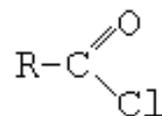
соли



сложные эфиры



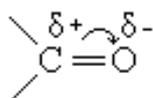
ангидриды



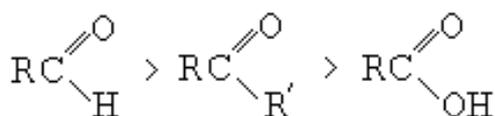
галогенангидриды

## § 1 Химическое строение и свойства карбонильных соединений

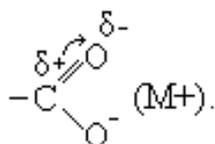
Свойства этих соединений определяются строением карбонильной группы  $>C=O$  и влиянием на нее окружающих заместителей. Тригональный атом углерода этой группы находится в  $sp^2$ -гибризованном состоянии. Он образует три связи  $\delta$ , лежащие в одной плоскости и  $\pi$ -связь с кислородом за счет негибризованных  $p$ -орбиталей. Так как кислород более электроотрицательный, то  $\pi$ -связь поляризуется и электронная плотность смещается от углерода к кислороду. В результате на атоме углерода возникает эффективный положительный заряд ( $\delta^+$ ), а на атоме кислорода отрицательный ( $\delta^-$ )



Такой атом углерода легко подвергается нуклеофильной атаке, и электронно-акцепторные заместители облегчают такую атаку, так как увеличивают ( $\delta^+$ ) на атоме углерода, а электродонорные затрудняют атаку. Если сравнить основные группы карбонильных соединений, то величина ( $\delta^+$ ) убывает в следующем порядке



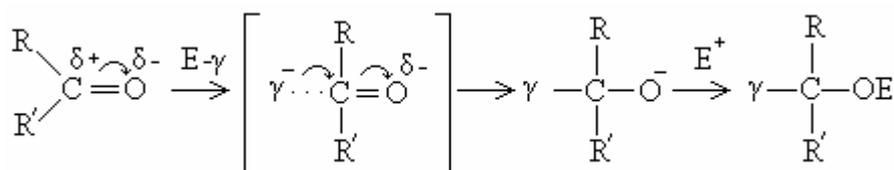
Уменьшение в кетонах ( $\delta^+$ ) происходит в результате действия положительного индуктивного эффекта (+I) двух радикалов, а в карбоновых кислотах за счет положительного мезомерного эффекта (+M) другого атома кислорода



Таким образом, альдегиды являются наиболее активными в реакциях нуклеофильного присоединения ( $A_N$ ). Второе место по активности занимают кетоны. Общая схема реакции нуклеофильного присоединения к альдегидам и кетонам заключается в 2-х стадиях:

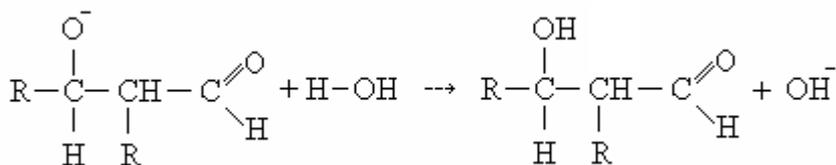
Первая – атака карбонильного углерода нуклеофильным реагентом с образованием переходного комплекса;

Вторая – атака электрофилом по кислороду с образованием продукта реакции





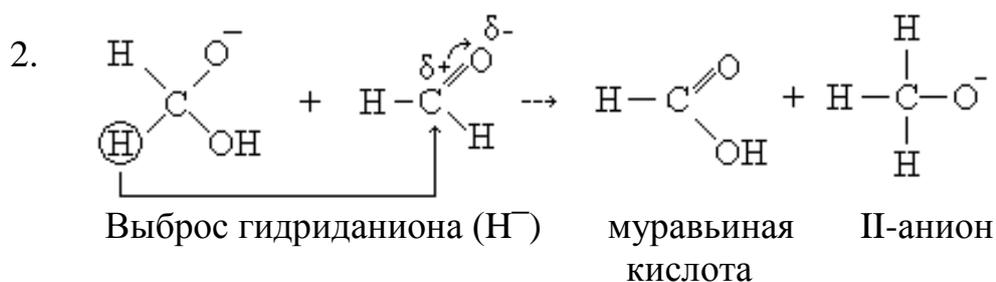
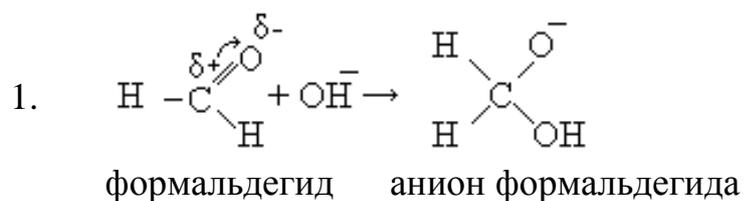
3. стадия – образование продукта реакции альдоля в результате взаимодействия алкоксид-иона с водой.



алкоксид-ион

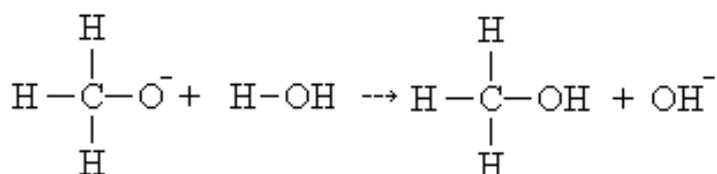
альдоль

Если в молекуле отсутствует водород у  $\alpha$ -углеродного атома, то при щелочном катализе происходит реакция дисмутации, реакция также протекает в три стадии:



Выброс гидрид иона ( $\text{H}^-$ ) из аниона на другую молекулу альдегида.

3. Стабилизация II аниона в результате реакции с водой и регенерация катализатора.  $-\text{OH}^-$



метилловый спирт

В сокращенном виде все реакции по типу нуклеофильного присоединения представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

## Реакции по типу нуклеофильного присоединения

№	Нуклеофильный реагент(катализ)	Альдегид или кетон	Продукт реакции	Продукт гидролиза
1	Н-Ме гидриды металлов  -    -	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{OMe} \\   \\ \text{H} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{OMe} \\   \\ \text{R}' \end{array}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$ Первичный спирт  $\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{R}' \\   \\ \text{OH} \end{array}$ Вторичный спирт
2	$\text{H}_2\text{O}$	Альдегид-кетоны	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{OH} \\ \text{гидраты} \end{array}$	
3	$\text{R}'-\text{OH}$ Спирты  -    - (кислотный катализ)	Альдегид  полуацеталь	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\   \\ \text{H} \end{array}$ Полуацеталь  $\begin{array}{c} \text{OR}' \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\   \\ \text{H} \end{array}$ ацеталь	$\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{H} \end{array} + \text{R}'-\text{OH}$ альдегид      спирт  → полуацетаталь → альдегид + спирт
4	$\text{H}^+\text{CN}^-$	Альдегид кетон	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{CN} \\   \\ \text{H} \end{array}$ оксинитрил	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{COOH} \\   \\ \text{H} \end{array}$ оксикислоты

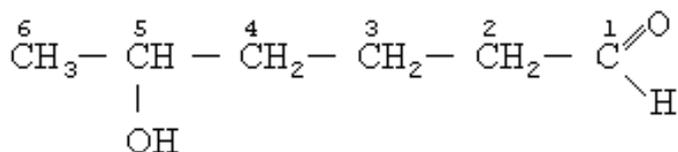
№	Нуклеофильный реагент(катализ)	Альдегид или кетон	Продукт реакции	Продукт гидролиза
5	<p><u>Реакция</u></p> $R - C \begin{array}{l} \nearrow O \\ \searrow H \end{array}$	<p><u>альдольной</u></p> $R - CH_2 - C \begin{array}{l} \nearrow O \\ \searrow H \end{array}$ <p>Альдегид имеющий водород у <math>\alpha</math>-углеродного атома</p>	<p><u>конденсации</u></p> $R - \underset{\substack{  \\ OH}}{CH} - \underset{\substack{  \\ H}}{CH} - C \begin{array}{l} \nearrow O \\ \searrow H \end{array}$ <p>альдоль</p>	<p>При отщеплении воды происходит образование непредельного альдегида (кратоновая конденсация)</p> $R - \underset{\substack{  \\ OH}}{CH} - \underset{\substack{  \\ H}}{CH} - C \begin{array}{l} \nearrow O \\ \searrow H \end{array} \xrightarrow{H_2O}$ $R - CH = CH - C \begin{array}{l} \nearrow O \\ \searrow H \end{array}$ <p>Непредельный альдегид</p>
6	$R - C \begin{array}{l} \nearrow O \\ \searrow H \end{array}$ <p>Формальдегид или альдегид не имеющий у водорода <math>\alpha</math>-углеродного атома</p>	<p><u>Реакция</u></p> $R - C \begin{array}{l} \nearrow O \\ \searrow H \end{array}$	<p><u>дисмутации</u></p> $R - COOH + R' - OH$ <p>Кислота      спирт</p>	
7	$R_1 - SN$ <p>тиол</p> <p>-    -</p>	<p>Альдегид, кетон</p> <p>полумеркапталъ</p>	$R - C \begin{array}{l} \nearrow OH \\ \searrow SR_1 \\   \\ H \end{array}$ <p>Полумеркапталъ</p> $R - C \begin{array}{l} \nearrow SR_1 \\ \searrow SR_1 \\   \\ H \end{array}$ <p>Меркапталъ</p>	

Многие реакции присоединения происходят в живых организмах и имеют большое биологическое значение. Так по типу альдольной конденсации под влиянием ферментов происходит образование: а) лимонной кислоты в цикле трикарбоновых кислот; б) образование гексоз; в) образование нейраминовой кислоты в нервных клетках.

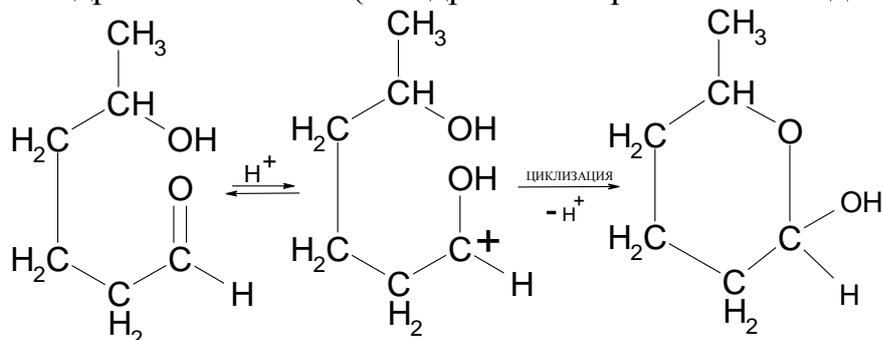
Реакция образования ацеталей происходит в печени, в результате которых обезвреживаются яды и чужеродные вещества, попавшие в организм.

Для альдегидов с шестью и более углеродными атомами может происходить реакция циклизации.

Например,  $\delta$ -гидроксивалериановый альдегид существует только в циклической форме.



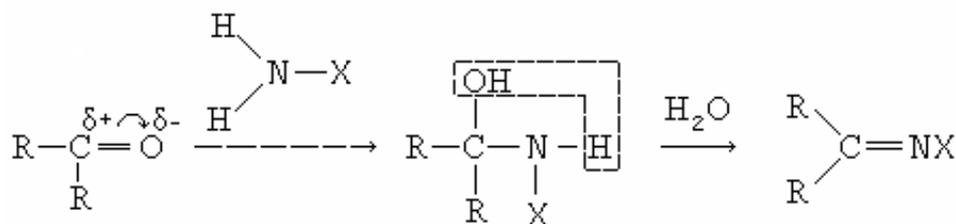
5-гидроксигексаналь ( $\delta$ -гидроксивалериановый альдегид)



Циклическая полуацетальная форма альдегида

Образовавшийся продукт является шестичленным полуацеталем. Такие реакции циклизации происходят в химии углеводов, молекулы которых представляют полуацетальные формы.

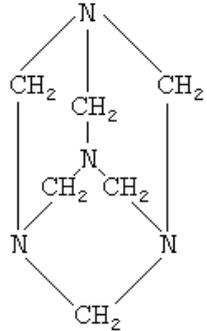
С аминами и их производными альдегиды и кетоны вступают в реакции присоединения-отщепления (таблица 4.2). При этом в 1-ой стадии происходит нуклеофильное присоединение ( $A_N$ ) реагентов по карбонильной группе, во 2-ой стадии, образующийся нестойкий продукт реакции, стабилизируется за счет отщепления молекул воды.



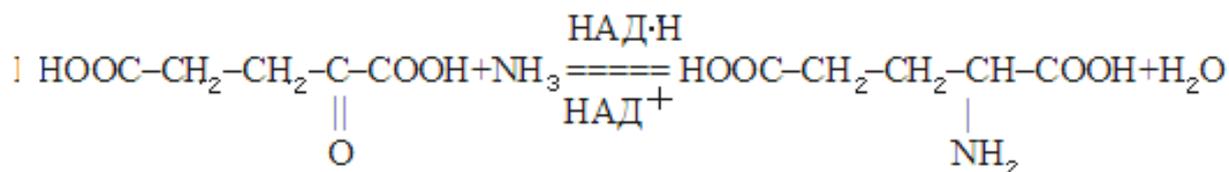
где X – NH<sub>2</sub>; OH R<sub>1</sub> (AlK<sub>1</sub>, Ar) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> – NH -

Часто реакции данного типа используются для идентификации альдегидов и кетонов, т.к. в результате образуются кристаллические вещества характерного цвета с четкими константами (табл. 4.2).

## Реакции присоединения - отщепления

№	Реагент: NH <sub>2</sub> -X	Альдегид или кетон	Промежуточное соединение после реакции присоединения	Продукт реакции после отщепления H <sub>2</sub> O
1	:NH <sub>2</sub> -OH Гидроксил амин	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{NOH} \\   \quad   \\ \boxed{\text{OH}} \quad \boxed{\text{H}} \end{array}$	$\rightarrow \begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{OH} \end{array}$  Оксим
2	:NH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> Гидразин	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \end{array}$  Где R - H AlK, Ar	$\begin{array}{c} \boxed{\text{OH}} \quad \boxed{\text{H}} \\   \quad   \\ \text{R}-\text{C}-\text{N}-\text{NH}_2 \\   \\ \text{R}' \end{array}$	$\rightarrow \begin{array}{c} \text{R}' \\   \\ \text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2 \end{array}$ Гидразон
3	H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> -NH-NH <sub>2</sub> Фенилгидра зин	-    -	$\begin{array}{c} \boxed{\text{OH}} \quad \boxed{\text{H}} \\   \quad   \\ \text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{R}' \end{array}$	$\rightarrow \begin{array}{c} \text{R}' \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{N}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ Фенилгидразон
4	R-NH <sub>2</sub> Первичный амин	-    -	$\begin{array}{c} \boxed{\text{OH}} \quad \boxed{\text{H}} \\   \quad   \\ \text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{R} \\   \\ \text{R}' \end{array}$	$\rightarrow \begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{R} \\   \\ \text{R}' \end{array}$ Имин (основание Шиффа)
5	NH <sub>3</sub> аммиак	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$ формаль- дегид	Циклизация с отщеплением 6 молекул H <sub>2</sub> O	  Гексаметилен тетраамин (уротропин) дезин- фицирующее средство при воспалении мочевых путей

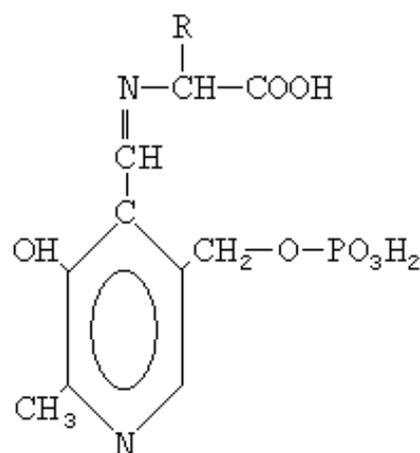
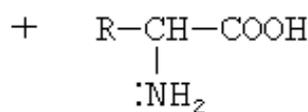
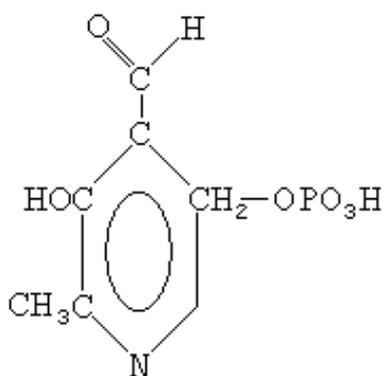
В организме происходят реакции альдегидов и кетонов по типу присоединения-отщепления. Так восстановительное аминирование протекает в организме в ходе синтеза  $\alpha$ -аминокислот. В качестве оксосоединений используются кетокислоты, восстанавливающим агентом является НАД-Н



$\alpha$  – кетоглутаровая к-та

$\alpha$  – глутаминовая к-та

Альдегид пиридоксальфосфат – являющийся важным коферментом – активный участник реакции получения аминокислот. При этом в одной из стадий пиридоксальфосфат вступает в реакцию с аминокислотой с образованием имида.



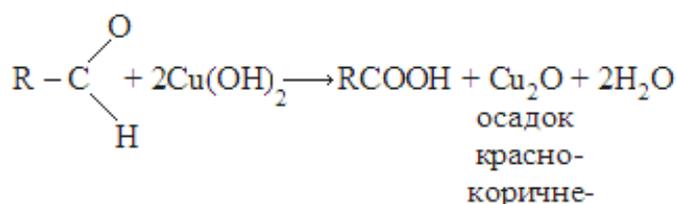
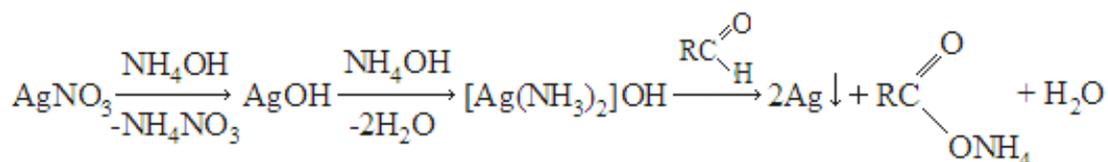
Пиридоксальфосфат

$\alpha$ -аминокислота

имин пиридоксальфосфата

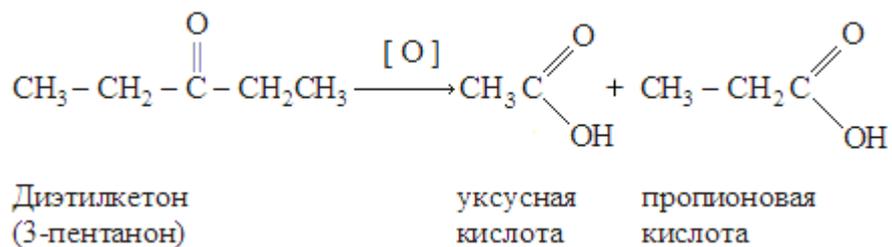
### Реакции окисления:

Окисление альдегидов идет значительно легче, чем кетонов. Так альдегиды окисляются даже слабым окислителем, как гидроксид серебра в аммиачном растворе (реактив Толленса), щелочной раствор меди (реакция Троммера)



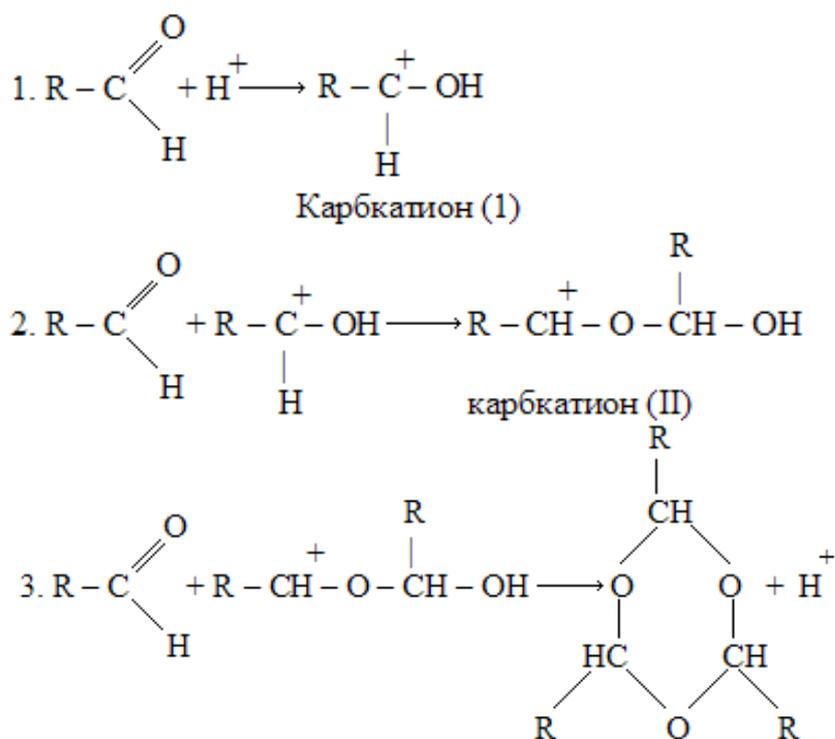
Обе эти реакции часто используют как качественные на альдегидную группу.

Кетоны окисляются только сильными окислителями, при этом разрывается углеродная цепочка с образованием карбоновых кислот.

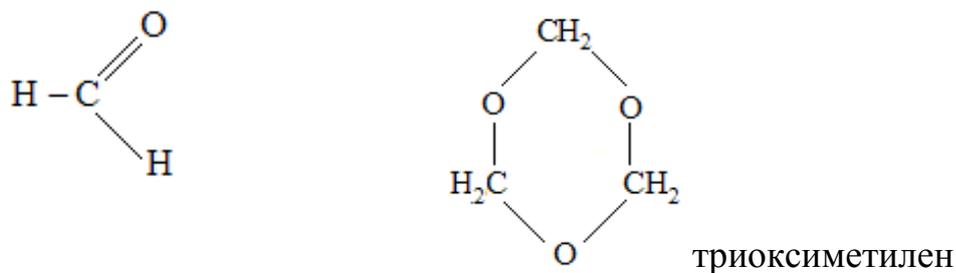


**Реакции полимеризации** характерны только для альдегидов и происходят в кислой среде.

Механизм полимеризации подобен механизму реакции присоединения:



Формальдегид при полимеризации дает циклический триоксиметилен

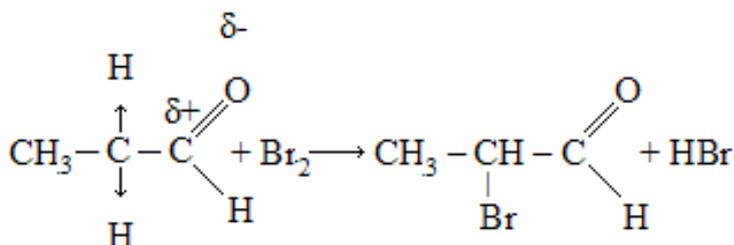


При полимеризация формальдегида в водной среде образуется линейный полимер параформ  $\text{OH}(\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-O})_n$ .

Триоксиметилен и параформ твердые вещества; спрессованные в таблетки они применяются в качестве горючего (сухой спирт). При нагревании полимеры превращаются в газообразный формальдегид.

### Реакции галогенирования.

Галогенирование альдегидов и кетонов происходят легко по типу реакции замещения. При этом галоген замещает наиболее подвижный водород у  $\alpha$ -углеродного атома.



Пропионовый  
альдегид

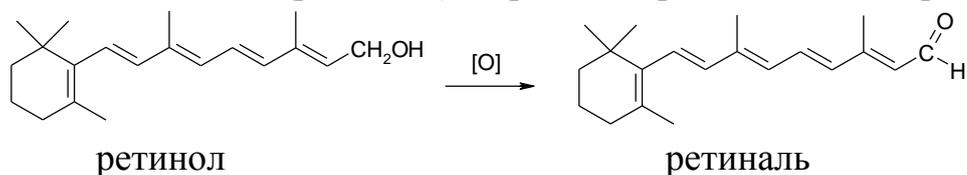
$\alpha$ -бромпропионовый  
альдегид

Галогенпроизводные альдегидов и кетонов ядовиты и являются лагриматорами, раздражающими слизистые оболочки носа и глаз.

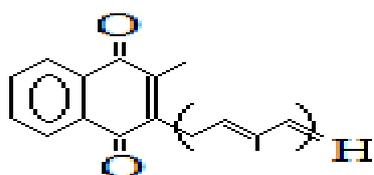
## § 2 Биологическая роль карбонильных соединений

Биологическая роль альдегидов и кетонов в живых организмах значительна. В основном это сложные биологически активные вещества, участвующие в различных процессах. Так, кофермент – пиридоксаль фосфат участвует в реакциях обмена и синтеза  $\alpha$ -аминокислот.

Альдегид ретиналь образуется как промежуточный продукт при окислении витамина А (ретинола) в процессе зрительного восприятия.

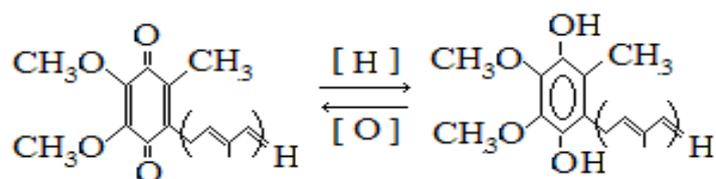


Непредельные циклические дикетоны (хиноны) входят в состав витаминов К, обеспечивающих нормальную свертываемость крови.



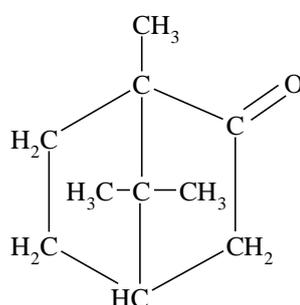
Витамин К<sub>2</sub>

Коферменты Q-убихиноны входят в состав липидов клеточных мембран и играют большую роль в окислительно-восстановительных процессах сопровождающихся переносом электронов.



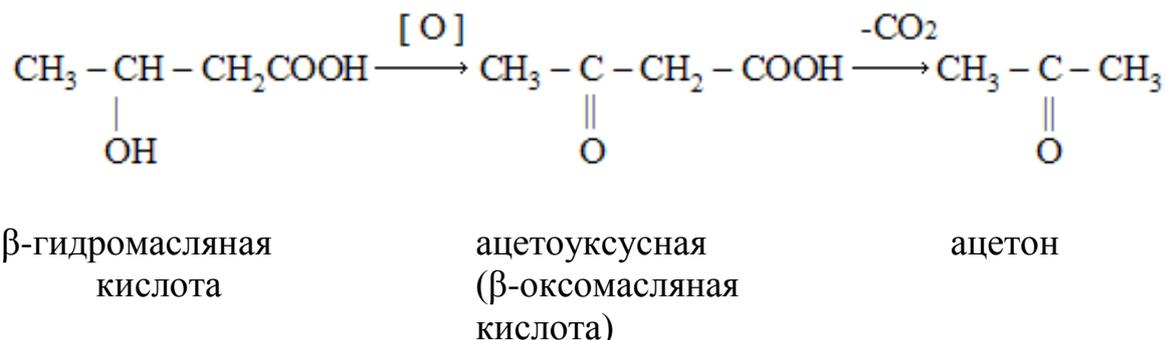
Кроме того, кетоны входят в состав молекул простагландинов, простоциклинов и стероидных гормонов, являющихся очень важными биорегуляторами. Некоторые альдегиды и кетоны встречаются в растениях.

Так, бензальдегид содержится в горьком миндале, в листьях черемухи, а бициклический кетон – камфора, имеющий структурную формулу следующего состава



Содержится в камфорном лавре, камфорном базилике. Применяется камфора в качестве лекарства, при подкожном введении, возбуждающего сердечную деятельность, а в виде мази, как антисептическое и противовоспалительное средство при ревматизме и других воспалительных процессах.

В процессе метаболизма в печени при окислении жирных кислот образуются так называемые «кетонные или ацетоновые тела», представляющие собой смесь нескольких соединений, а именно



В норме концентрация этих тел низка, (в моче -0,7-0,8 мг %), но при сахарном диабете или голодании количество их резко увеличивается, что может привести к коме, а также к другим патологическим процессам.

### § 3 Лабораторный практикум "Альдегиды и кетоны"

#### Инструкция по технике безопасности.

Низшие альдегиды обладают резким раздражающим и удушающим запахом. Поэтому, работать с ними необходимо под вытяжной системой.

#### **Ход работы**

#### **Опыт №1. Окисление альдегидов гидратом окиси меди (реакция Троммера)**

Налейте в пробирку 5-10 капель 2% раствора формалина и 2-3 мл 10%-ного раствора щелочи. Перемешивая смесь, прилейте к ней по каплям слабый раствор медного купороса до появления очень слабой мути. Нагрейте содержимое. Что наблюдается? Напишите уравнение реакции.

#### **Опыт №2. Окисление альдегидов аммиачным раствором оксида серебра (реакция «серебряного зеркала», реакция Толленса)**

В чистую пробирку поместите 3 капли 0,2 Н  $\text{AgNO}_3$ , прибавьте 8-10 капель 2Н  $\text{NH}_4\text{OH}$  до растворения образующегося осадка гидроксида серебра. К прозрачному раствору добавьте 3 капли 2%-ного формалина или уксусного альдегида. Слабо нагрейте смесь. Что наблюдаете? Напишите уравнение реакции.

#### **Опыт №3. Йодоформная проба на ацетон**

К 1 мл раствора ацетона прибавьте около 1 мл раствора йода. Сюда, же перемешивая, прилейте по каплям раствор едкого натра – столько, чтобы жидкость обесцветилась. Что наблюдается? Какой ощущается запах? Запишите результаты и схему образования йодоформа из ацетона.

#### **Опыт №4. Получение оксима ацетона**

В пробирку поместите по одной лопаточке солянокислого гидроксил амина, безводной соды и 10–15 капель воды. Подождите пока выделится основная масса  $\text{CO}_2$ , затем охладите и добавьте при хорошем перемешивании 15 капель ацетона. Смесь разогревается и выпадают кристаллы оксима ацетона.

#### **Опыт №5. Получение динитрофенилгидразона**

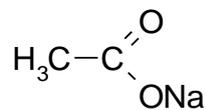
В пробирку поместите одну лопаточку 2,4-динитрофенилгидразина и такое же количество  $\text{CH}_3\text{COONa}$  (кристаллы), добавьте 1 мл 2 н раствор  $\text{HCl}$ . Хорошо перемешайте и прибавьте 2-3 капли чистого ацетона. При сильном встряхивании образуется желтый кристаллический осадок гидразона ацетона. Напишите схему реакции образования 2,4-динитрофенилгидразона ацетона.

#### §4 Тестовые задания для самоконтроля

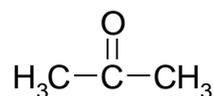
Выберите один правильный ответ

##### 01. ВЫБЕРИТЕ ФОРМУЛУ АЛЬДЕГИДА

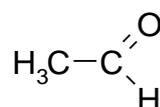
1)



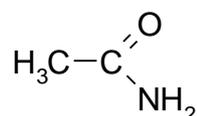
2)



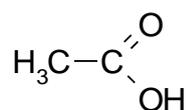
3)



4)



5)



##### 02. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ

- 1) Алканов
- 2) Кетонов
- 3) Карбоновых кислот
- 4) Сложных эфиров
- 5) Спиртов

##### 03. ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АЛЬДЕГИДОВ С ЦИАНОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТОЙ ОБРАЗУЮТСЯ

- 1) Первичные спирты
- 2) Гидраты
- 3) Ацетали
- 4) Оксинитрилы
- 5) Полуацетали

04.ВЫБЕРИТЕ НАЗВАНИЕ ПРОДУКТА КОТОРЫЙ ОБРАЗУЕТСЯ ПРИ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АЦЕТОНА И ГИДРОКСИЛАМИНА

- 1) Гидразон ацетона
- 2) Оксим ацетона
- 3) Имин ацетона
- 4) Уротропин
- 5) Фенилгидразон ацетона

05.КАЧЕСТВЕННОЙ РЕАКЦИЕЙ НА АЛЬДЕГИДНУЮ ГРУППУ  
ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) Реакция с гидроксиламином
- 2) Реакция с реактивом Толленса
- 3) Реакция со спиртами
- 4) Реакция с основаниями Шиффа
- 5) Реакция с гидридами металлов

06.ВЫБЕРИТЕ НАЗВАНИЕ БИЦИКЛИЧЕСКОГО КЕТОНА

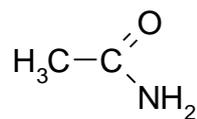
- 1) Ацетон
- 2) Ретиналь
- 3) Пиридоксальфосфат
- 4) Камфора
- 5) Хинон

07.ПРИ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ ФОРМАЛЬДЕГИДА В ВОДНОЙ СРЕДЕ  
ОБРАЗУЕТСЯ

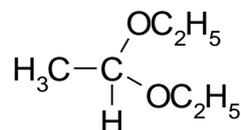
- 1) Триоксиметилен
- 2) Параформ
- 3) Диэтилкетон
- 4) Альдоль
- 5) Полуацеталь

08.ВЫБЕРИТЕ ФОРМУЛУ АЦЕТАЛЯ

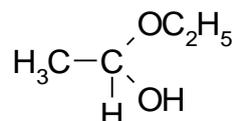
1)



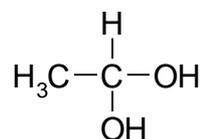
2)



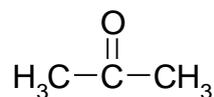
3)



4)



5)



09.ДЛЯ АЛЬДЕГИДОВ С ШЕСТЬЮ И БОЛЕЕ УГЛЕРОДНЫМИ АТОМАМИ МОЖЕТ ПРОИСХОДИТЬ РЕАКЦИЯ

- 1) Алкилирования
- 2) Дегидратации
- 3) Циклизации
- 4) Ацилирования
- 5) Электрофильного замещения

10.ВЫБЕРИТЕ ВЕРНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) Непредельные циклические дикетоны входят в состав витаминов А
- 2) Непредельные циклические дикетоны входят в состав витамина В
- 3) Непредельные циклические дикетоны входят в состав витамина С
- 4) Непредельные циклические дикетоны входят в состав витаминов К
- 5) Непредельные циклические дикетоны входят в состав витаминов D

# ГЛАВА V ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

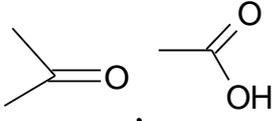
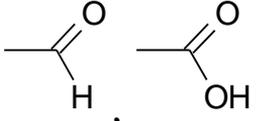
## Вопросы к занятию

1. Классификация гетерофункциональных органических соединений.
2. Аминоспирты, строение и химическое поведение.
3. Важнейшие представители – этаноламин, холин, ацетилхолин.
4. Оксикислоты: номенклатура, изомерия и химические свойства. Реакции дегидратации  $\alpha, \beta, \gamma$ -оксикислот.
5. Представители одноосновных (молочная), двухосновных яблочная, (винная), трехосновных (лимонная) кислот.
6. Оксокислоты: номенклатура, изомерия и химическое поведение.
7. Кето – енольная таутомерия ацетоуксусной кислоты и ацетоуксусного эфира. Кетоновые тела.
8. Строение и биологическая роль важнейших оксокислот – глиоксалевой, пировиноградной (ПВК), щавелевоуксусной (ЩУК),  $\alpha$ -кетоглутаровой кислот.
9. Фенокислоты: строение и биороль.

Гетерофункциональные (полифункциональные) органические соединения содержат в своем составе несколько различных функциональных групп (см. табл. 5.1), широко представлены в живой природе, а также участвуют в процессах метаболизма.

Таблица 5.1

Классы гетерофункциональных соединений

Название класса	Какие функциональные группы содержат
Аминоспирты	$-\text{NH}_2, -\text{OH}$
Оксикислоты	$-\text{OH}, -\text{COOH}$
Кетонокислоты	
Альдегидокислоты	
Аминокислоты	$-\text{NH}_2, -\text{COOH}$

Химические свойства этих соединений определяются свойствами соответствующих монофункциональных производных. Однако одновременное наличие нескольких функций в молекуле ведет к появлению специфических свойств, которые наиболее важны для обеспечения биологических функций, выполняемых этими веществами.

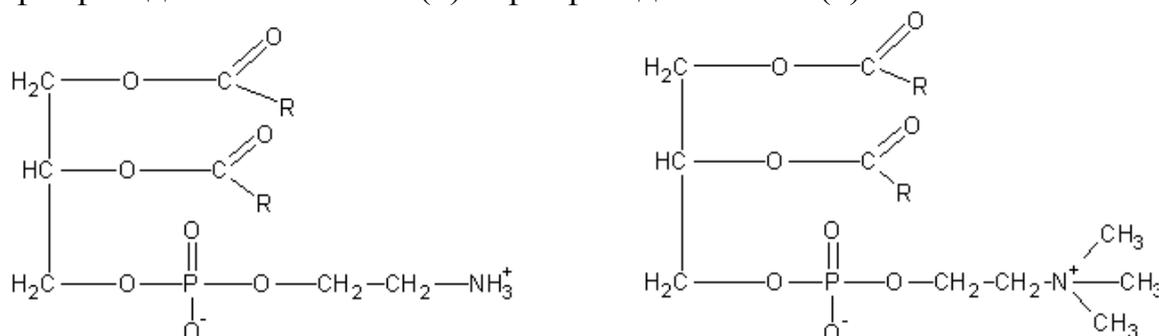
## § 1 Аминоспирты

Аминоспиртами называют соединения, содержащие в молекуле одновременно амино – и – гидроксигруппы. Им характерны реакции по аминогруппе и спиртовой группам: ( $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{OH}$ )

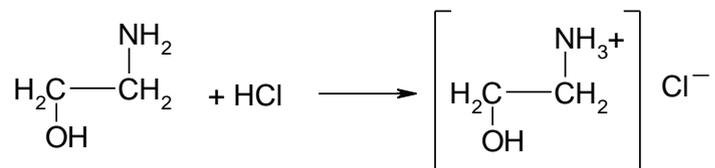
Важнейшими представителями являются:



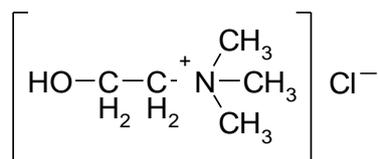
2 – аминоэтанол (коламин) и холин, входящие в состав фосфолипидов фосфатидилэтаноламина (1) и фосфатидилхолина (2).



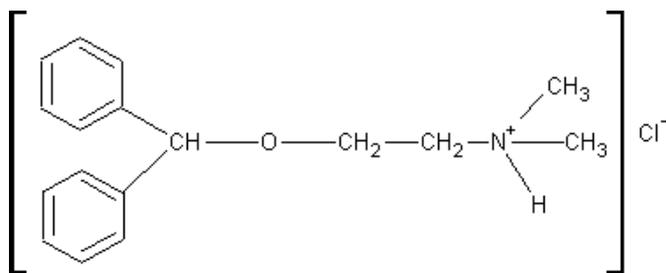
Перечисленные фосфолипиды являются частью биологических мембран. Коламин имеет характерный запах аминов. Кипит при  $t^\circ = 74$  градуса. Обладает сравнительно сильно выраженными основными свойствами: с кислотами образует соли.



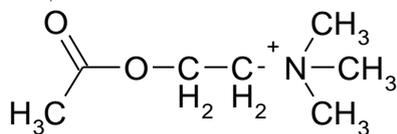
Холин или гидроокись триметил –  $\beta$  – оксиэтиламмония является гигроскопичным кристаллическим веществом. Растворы обладают сильной щелочной реакцией. С кислотами он дает нейтральные соли, например, сильно – кислый холин:



Важными производственными аминоэтанола и холина являются димедрол обладающий противоаллергическим и слабым снотворным действием.



Ацетилхолин

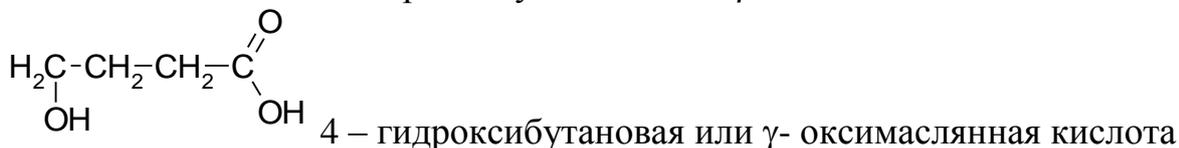
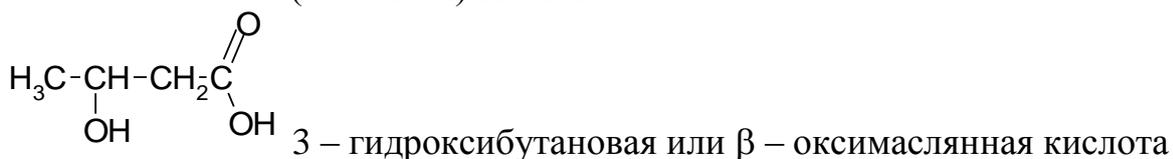
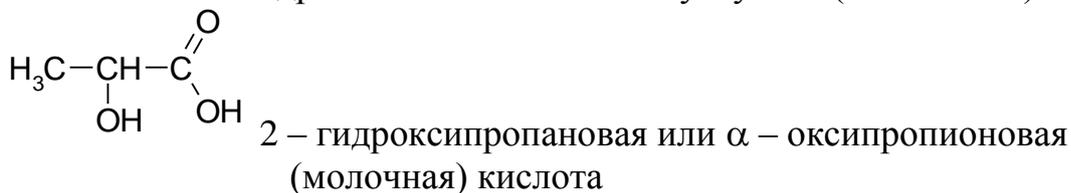
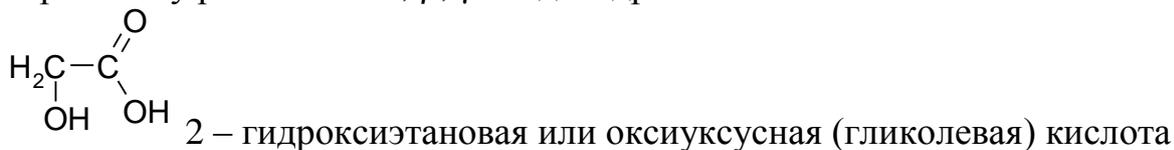


Наиболее распространённый посредник при передаче нервного возбуждения в нервных тканях (нейромедиатор).

## § 2 Гидроксикислоты

Гидроксикислоты содержат в молекуле одновременно гидроксильную и карбоксильную группы.

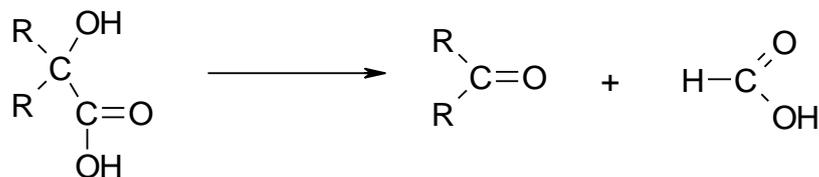
В зависимости от расположения гидроксигруппы по отношению к карбоксилу различают  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и т.д. гидроксикислоты:



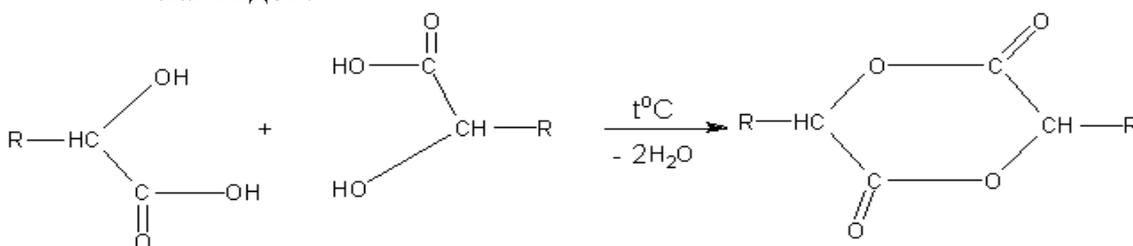
Гидроксикислотам присущи общие химические свойства – реакции, протекающие по  $\text{COOH}$  – группе,  $\text{OH}$  – группе оксикислот.

## Специфические реакции гидроксикислот.

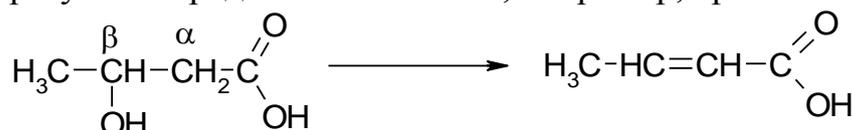
- 1) Разложение  $\alpha$  – гидроксикислот в присутствии минеральных кислот с образованием карбонильных соединений и муравьиной кислоты.



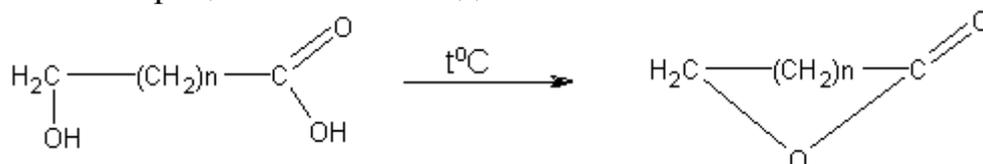
- 2) Дегидратация  $\alpha$  – гидроксикислот приводит к образованию лактидов.



- 3)  $\beta$  – гидроксикислоты при нагревании отщепляют воду и образуют непредельные кислоты, например, кротоновая кислота:

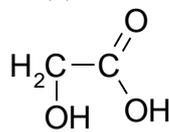


- 4)  $\gamma$  – гидроксикислоты при нагревании претерпевают внутримолекулярную дегидратацию с образованием гетероциклических соединений – лактонов.

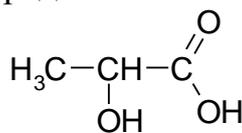


Легкость протекания таких реакций ещё раз показывает повышенную термодинамическую устойчивость пяти и шестичленных циклических соединений.

Отдельные представители:



Гликолевая (гидроксиэтановая) кислота встречается в свекле, винограде.

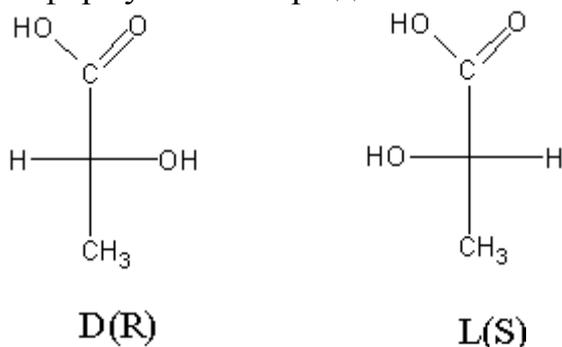


Молочная ( $\alpha$ – гидроксипропионовая) кислота одна из важнейших оксикислот. Широко распространена в природе как продукт молочно – кислого брожения лактозы, находящейся в молоке и других углеводов, входящих в состав овощей и плодов. Соли молочной кислоты называют лактатами. Молочная кислота содержит асимметрический или

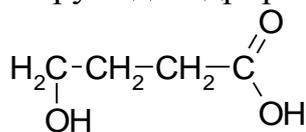
хиральный атом углерода и может существовать в двух энантиомерных формах. В организме L(+) молочная кислота, называемая также мясомолочной кислотой, является одним из продуктов превращения глюкозы в анаэробных условиях.

$\alpha$ -Углеродный атом с четырьмя различными заместителями представляет собой центр хиральности молекулы молочной кислоты. Хиральная молекула молочной кислоты существует в виде двух энантиомеров. Энантиомеры, обладая одинаковыми физическими и химическими свойствами, отличаются лишь знаком вращения плоскости поляризованного луча и являются по отношению друг к другу несовместимыми зеркальными изображениями.

Проекционные формулы Фишера для молочной кислоты.

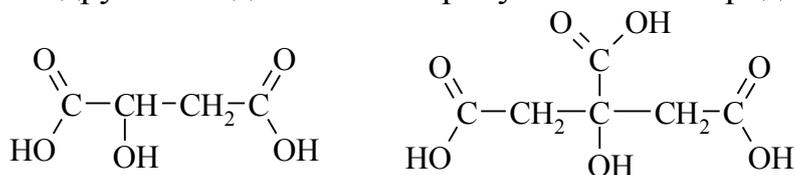


Так, в печени человека содержится L – лактатдегидрогеназа, которая катализирует дегидрирование  $\alpha$  – молочной кислоты



$\gamma$ -гидроксимасляная кислота обладает наркотическим действием.

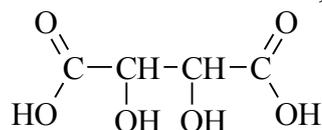
Многоосновные гидроксикислоты играют большую роль в биохимических процессах. Наиболее распространены яблочная, лимонная и винные кислоты. Яблочная и лимонная кислоты принимают участие в цикле трикарбоновых кислот – универсальном этапе окислительного катаболизма углеводов, липидов в других соединениях в присутствии кислорода.



яблочная кислота

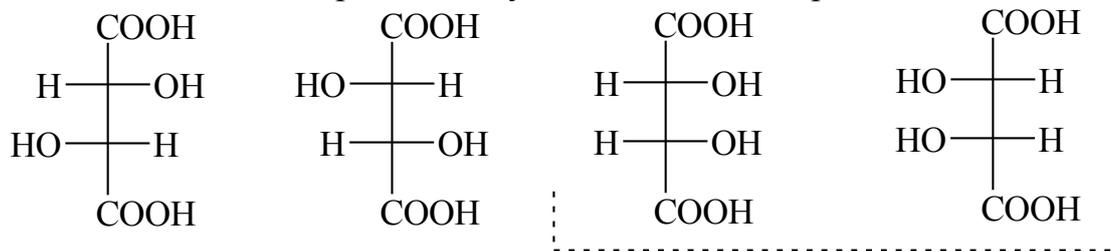
лимонная кислота

Соли яблочной кислоты называются малатами, лимонной – цитратами.



Винные кислоты содержат два хиральных атома углерода и поэтому должны были бы существовать в виде четырёх стереоизомеров. Однако, известны три: оптические антиподы – D (+) винная кислота и их диастереомер –

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



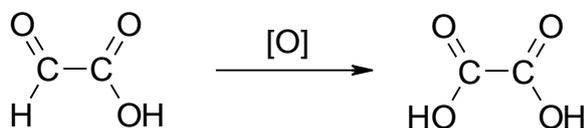
D (+) винная кислота    L (+) винная кислота    оптически неактивные мезовинные кислоты

Рацемическая винная кислота – смесь равных количеств D и L-винных кислот – называются виноградной (оптически неактивна).

### § 3 Оксокислоты

Оксокислотами называют соединения, содержащие одновременно карбоксильную и альдегидную (или кетонную) группы. В соответствии с этим различают альдегидокислоты и кетонокислоты.

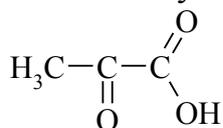
Простейшей оксокислотой является альдегидокислота – глиоксалева  $\text{H(O)C} - \text{COOH}$ . Она содержится в незрелых фруктах. Электроноакцепторная карбоксильная группа в глиоксиловой кислоте создаёт дефицит электронной плотности на соседнем углеродном атоме, в результате две гидроксильные группы при нём удерживаются прочно. Глиоксалева кислота легко окисляется в щавелевую кислоту.



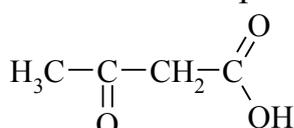
Глиоксалева к – та

Щавелевая к – та

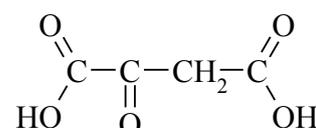
Важную роль в биохимических процессах играют кетонокислоты.



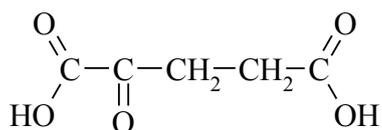
пировиноградная кислота (ПВК)



ацетоуксусная кислота (АУК)



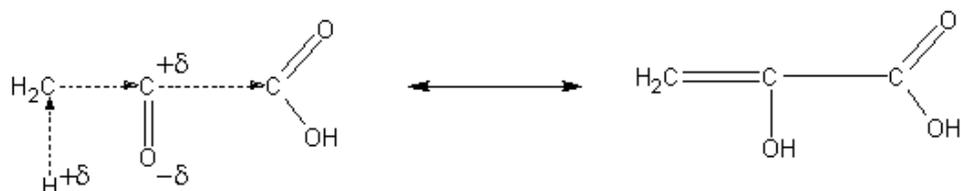
щавелевоуксусная кислота (ЩУК)



$\alpha$ -кетоглутаровая кислота ( $\alpha$ -КГК)

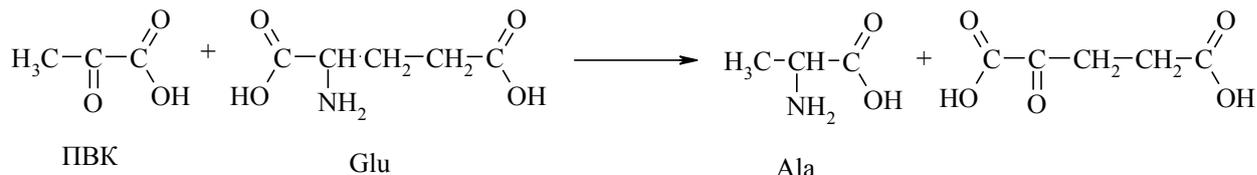
Пировиноградная кислота является главным промежуточным метаболитом на путях распада природных органических соединений –

аминокислот, углеводов. Она может существовать в двух таутомерных формах – кетонной и енольной.



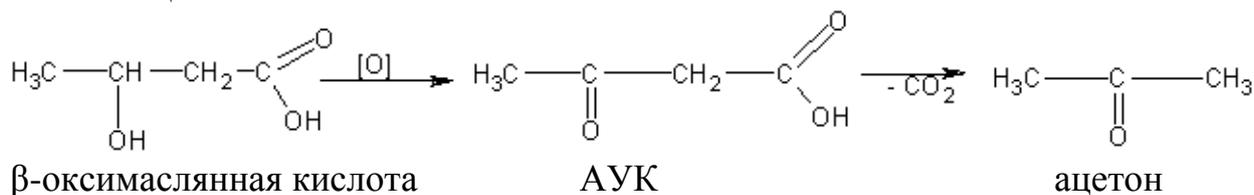
Щавелевоуксусная и  $\alpha$  – кетоглутаровая кислоты участвуют в цикле трикарбоновых кислот.

При переаминировании  $\alpha$  – кетокислоты дают соответствующие  $\alpha$  – аминокислоты:



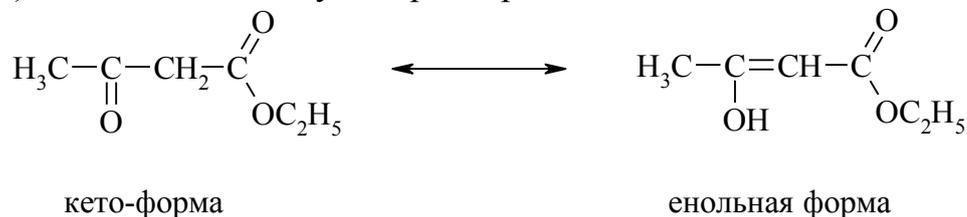
Ацетоуксусная кислота  $\text{CH}_3 - \text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2 - \text{COOH}$  – пример  $\beta$  – кетокислоты, образуется в процессе метаболизма высших жирных кислот и как продукт окисления  $\beta$  – гидроксимасляной кислоты наряду с продуктами её превращений накапливается в организме у больных диабетом (так называемые “ацетоновые” или “кетонные тела”).

### “Ацетоновые тела”



Большое теоретическое значение имеет этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, так называемые ацетоуксусный эфир (АУЭ):

Он представляет собой смесь двух изомеров – кетона (92,5 %) и енола (7,5 %) находящиеся в таутомерном равновесии.

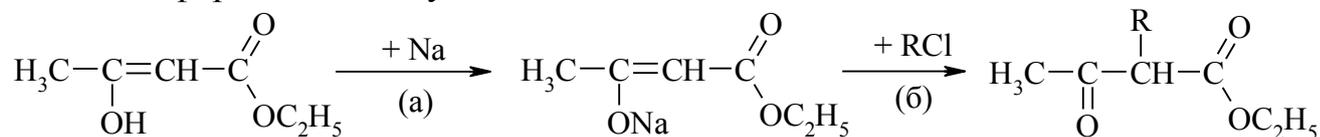


Ацетоуксусный эфир широко применяется в органическом синтезе для получения кетонов, карбоновых кислот, в гетерофункциональных соединений, в том числе производных гетероциклов, представляющих интерес в качестве лекарственных средств.

Ацетоуксусный эфир, обладающий очень высокой реакционной способностью, часто используется для разнообразных синтезов. При этом часто пользуются следующими свойствами ацетоуксусного эфира (АУЭ).

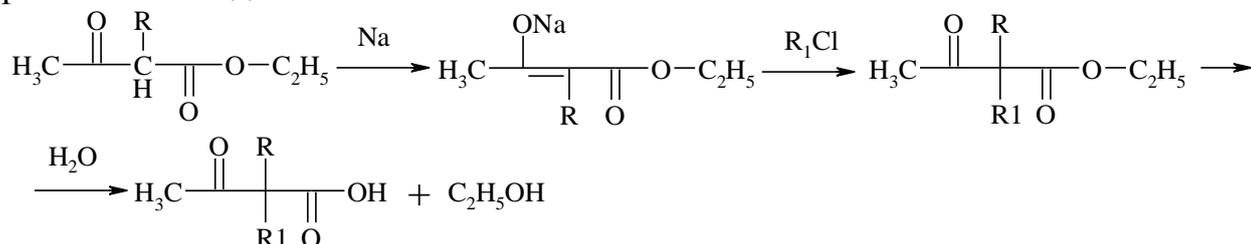
Атом водорода в гидроксильной енольной форме способен замещаться натрием (а), далее, Na – ацетоуксусный эфир легко реагирует с галоидными алкилами.

Реакция (б) протекает своеобразно: радикал не замещает атома натрия, а присоединяется по месту разрыва двойной связи с одновременным переходом енольной формы в кетонную:



натрий ацетоуксусный эфир                      алкилацетоуксусный эфир

Полученный гомолог АУЭ способен енолизироваться и при действии натрия давать гомолог натрий – ацетоуксусного эфира, который может вновь реагировать с галоидным алкилом:

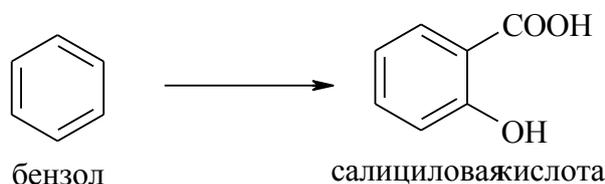


Таким образом, в метиленовой группе АУЭ можно один или оба атома водорода заменить алкилами.

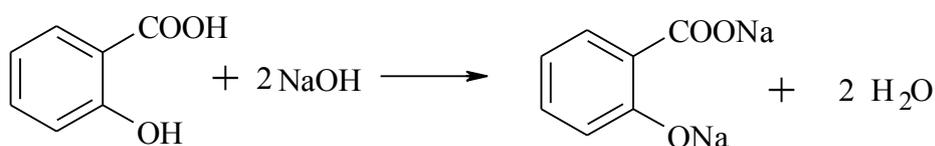
## § 4 Фенолокислоты

Фенолокислоты – производные ароматических углеводородов, в бензольном кольце которых один или несколько атомов водорода замещены карбоксильной и гидроксильной группами. Фенолокислоты относятся к гетерофункциональным соединениям.

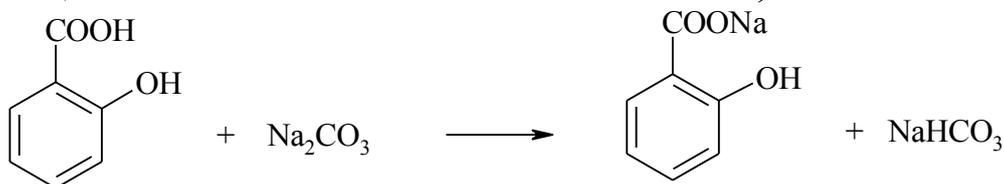
Простейшим представителем фенолокислот является о-оксибензойная или салициловая кислота.



В фенолокислотах сочетаются свойства ароматических кислот и фенолов. При действии едких щелочей фенолокислоты растворяются с образованием фенолят солей щелочных металлов:

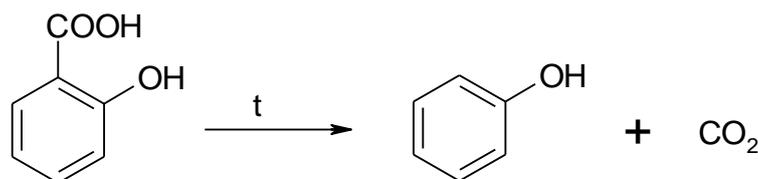


При действии на фенолокислоты карбонатом натрия проявляется различная степень кислотности карбоксила и фенольного гидроксила и образуются соли. Карбоксильная группа фенолокислот разлагает карбонаты с вытеснением слабой угольной кислоты, тогда как фенольный гидроксил, обладающий более слабыми кислотными свойствами, остаётся свободным.

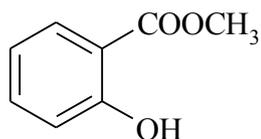


Как и ароматические кислоты фенолокислоты дают за счёт карбоксила со спиртами сложные эфиры, галогенангидриды, амиды; они способны нитроваться, сульфироваться, галогенироваться с замещением атома водорода в бензольном кольце. За счёт фенольного гидроксила фенолокислоты дают со спиртами простые эфиры, с кислотами – сложные эфиры; подобно фенолам они дают фиолетовое окрашивание с  $\text{FeCl}_3$ .

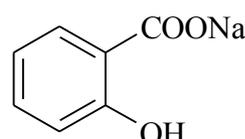
При нагревании салициловая кислота плавится при  $t^\circ = 159^\circ\text{C}$ , а затем возгоняется. При быстром нагревании салициловая кислота подвергается декарбоксилированию и кислота превращается в фенол:



Салициловая кислота обладает антисептическими (консервирующими) свойствами, а главное – противоревматическим и жаропонижающим действием, но раздражает слизистые оболочки пищеварительного канала и поэтому её применяют в виде солей и эфиров.

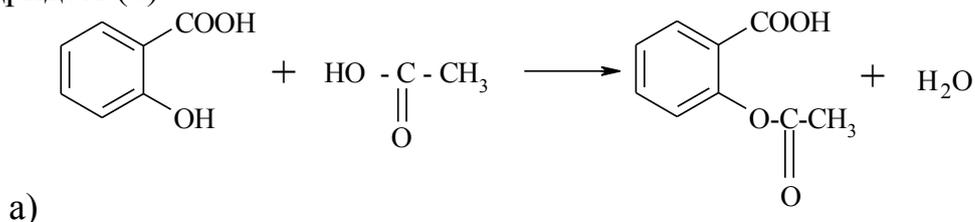


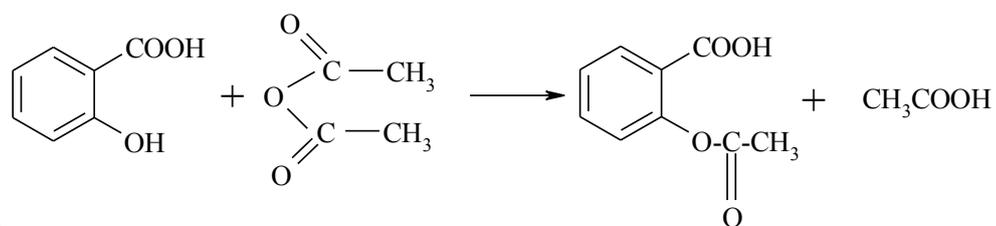
метилвый эфир салициловой кислоты



натрия салицилат

Ацетилсалициловая кислота (аспирин). Его можно получить действуя на салициловую кислоту концентрированной  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (а) или уксусным ангидридом (б).

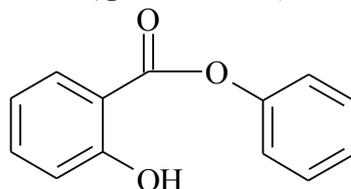




б)

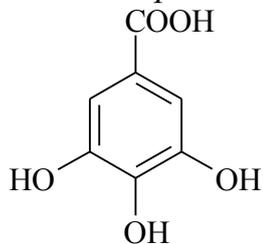
Аспирин – жаропонижающие, противовоспалительное средство.

*Салол (фенилсалицилат)*



Салол применяют как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях.

*Галловая кислота (3, 4, 5 – триоксибензойная кислота)*



Галловая кислота содержится в чае, дубильных экстрактах; она участвует в построении – танина.

## **§ 5 Лабораторный практикум “Гетерофункциональные соединения”**

**Цель:** Сформировать знания специфических химических свойств гетерофункциональных соединений, как основу для понимания их метаболических превращений в организме, а также имеющих лекарственное значение.

### **Ход работы**

#### **Опыт № 1. Качественная реакция на молочную кислоту (реакция Уфельмана)**

В пробирку взять 3 – 4 капли фенола, добавить 1 каплю хлорида железа (III). К полученному феноляту железа добавить 1 каплю молочной кислоты. Какое окрашивание наблюдается?

Написать уравнения химических реакций.

#### **Опыт № 2. Декарбоксилирование салициловой кислоты в обнаружение продуктов реакции**

В сухую пробирку насыпать немного салициловой кислоты (прикрыть дно пробирки), надеть газоотводную трубку, конец трубки опустить в пробирку с 5 каплями известковой воды  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ . Нагреть салициловую кислоту. Что наблюдается? Написать уравнения соответствующих реакций.

Разобрать прибор, снять газоотводную трубку, капнуть в пробирку 2 капли  $\text{FeCl}_3$ . Какое наблюдается окрашивание? Почему?

#### **Опыт № 3. Обнаружение кислотных свойств ацетоуксусного эфира**

Смешайте в пробирки 2 – 3 капли воды и 1 каплю фенолфталеина и прибавьте 1 каплю 2N NaOH. Раствор при этом окрасится в красно-малиновый цвет. Добавьте 2 – 3 капли ацетоуксусного эфира – окраска исчезнет.

#### **Опыт № 4. Кетонное расщепление ацетоуксусного эфира**

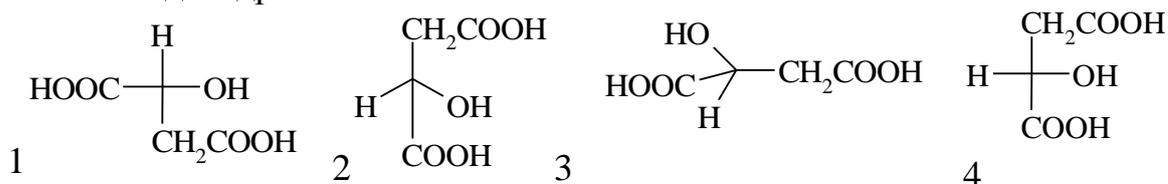
В пробирку с газоотводной трубкой налейте 2 мл. ацетоуксусного эфира в 1 мл. 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и нагрейте. Трубку опустите в пробирку с несколькими каплями баритовой воды или  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , при появлении мути перенесите отводную трубку в пробирку с раствором  $\text{I}_2$ , KI, обеспеченным 2N NaOH – выделяется желтоватый осадок йодоформа.

#### **Опыт № 5. Доказательства наличия двух карбоксильных групп в винной кислоте**

В пробирку поместите 1 каплю 15% раствора винной кислоты, 2 капли 5% раствора KOH, встряхните! Охладите под струёй воды или во льду. Что наблюдаете? Добавьте ещё в пробирку 4 – 5 капли KOH. Запишите уравнение реакций получения кислой и средней солей винной кислоты.

## § 6 Задания для самостоятельной работы

1. Напишите уравнения реакций взаимодействия молочной кислоты с гидроксидом натрия. По каким функциональным группам эти реакции протекают?
2. L – малатдегидрогеназа катализирует окисление L – яблочной кислоты в щавелевоуксусную (реакция цикла трикарбоновых кислот). Какие из приведенных ниже структур 1 – 4 могут выступать в качестве субстрата  $\alpha$  – малатдегидрогеназы?



3. Применяемая в медицине молочная кислота выпускается промышленностью в виде 40% водного раствора. Почему нецелесообразно дальнейшее сгущение растворов путём упаривания при нагревании?
4. В состав кетоновых тел входит  $\beta$  – гидроксимасляная кислота. Напишите схему реакций, происходящих при нагревании этого соединения.
5. Напишите реакции дикарбоксилирования щавелевоуксусной,  $\alpha$  – кетоглутаровой кислот. Какие из двух карбоксильных групп будут при этом отщепляться?
6. На одной из стадий синтеза амидопирина и анальгина происходит присоединение фенилгидразина к ацетоуксусному эфиру. Напишите схему этой реакции

## §7 Тестовые задания для самоконтроля

Выберите несколько правильных ответов.

### 01. К ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОЕДИНЕНИЯМ ОТНОСЯТСЯ

- $\text{CH}_3 - \underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}} - \underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O})\text{H}$
- $\text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\underset{|}{\text{CH}_2}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\underset{|}{\text{CH}_2}}$
- $\text{HOOC} - \underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{COOH}$
- $\text{H}(\text{O})\text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$
- $\text{CH}_3 - \underset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH}$

Выберите один правильный ответ.

### 02. МАЛАТЫ – ЭТО СОЛИ

- фумаровой кислоты
- яблочной кислоты
- салициловой кислоты
- щавелевоуксусной кислоты
- глиоксиловой кислоты

### 03. ХИРАЛЬНОЙ МОЛЕКУЛОЙ ЯВЛЯЕТСЯ

- лимонная кислота
- пировиноградная кислота
- яблочная кислота
- гликолевая кислота
- салициловая кислота

Выберите несколько правильных ответов.

### 04. ПРИ НАГРЕВАНИИ В $\delta$ – ЛАКТОН ПРЕВРАЩАЕТСЯ

- 4 – гидроксипентановая кислота
- 3 – гидроксипентановая кислота
- 5 – гидроксигексановая кислота
- 6 – гидроксигексановая кислота
- 5 – гидроксооктановая кислота

Выберите один правильный ответ.

### 05. К АЛЬДЕГИДОКИСЛОТАМ ОТНОСИТСЯ

- фумаровая кислота
- $\alpha$ -оксоглутаровая кислота
- глиоксиловая кислота
- щавелевоуксусная кислота

5. пировиноградная кислота

Выберите несколько правильных ответов.

06. КЕТО-ЕНОЛЬНАЯ ТАУТОМЕРИЯ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ

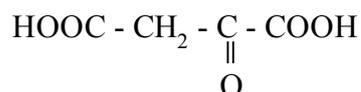
1. винной кислоты
2. яблочной кислоты
3. ацетоуксусной кислоты
4. янтарной кислоты
5. ацетоуксусного эфира

Выберите один правильный ответ.

07. ПРИ ИНТЕНСИВНОЙ РАБОТЕ В МЫШЦАХ НАКАПЛИВАЕТСЯ ... КИСЛОТА, ВСЛЕДСТВИЕ ЧЕГО В НИХ ВОЗНИКАЕТ ХАРАКТЕРНАЯ БОЛЬ

1. ацетоуксусная
2. молочная
3. пировиноградная
4. винная
5.  $\alpha$ -кетоглутаровая

08. ВЫБЕРИТЕ НАЗВАНИЕ ВЕЩЕСТВА, СООТВЕТСТВУЮЩЕЕ СТРУКТУРНОЙ ФОРМУЛЕ



1. ацетоуксусная кислота
2. пировиноградная кислота
3. щавелевоуксусная кислота
4. молочная кислота
5.  $\alpha$  – кетоглутаровая кислота

09. ГОРМОНОМ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ЯВЛЯЕТСЯ

1. холин
2. димедрол
3. адреналин
4. коламин
5. холестерин

10. ИСХОДНОЙ КИСЛОТОЙ В БИОСИНТЕЗЕ КАТЕХОЛАМИНОВ ЯВЛЯЕТСЯ

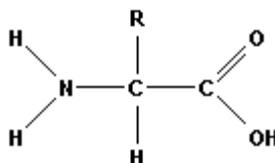
1. уксусная кислота
2. салициловая кислота
3. фенилаланин
4. пировиноградная кислота
5. ацетоуксусный эфир

# ГЛАВА VI АМИНОКИСЛОТЫ

## Вопросы к занятию

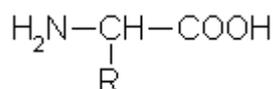
1. Строение и свойства аминогруппы (основность, нуклеофильность, химическое поведение).
2. Аминокислоты: строение, изомерия и классификация.
3. Биполярная структура аминокислот и образование хелатов.
4. Химические свойства аминокислот: кислотно-основные свойства, декарбоксилирование, переаминирование, реакции по карбоксильной группе и аминогруппе, хелатообразование.
5. Строение пептидной связи. Лактам-лактимная таутомерия.
6. Ди- и полипептиды: методы синтеза (твёрдофазный синтез).
7. Белки, их строение и биологическая роль.
8. Качественные реакции на аминокислоты, пептиды, белки.

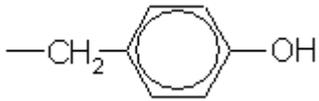
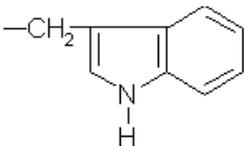
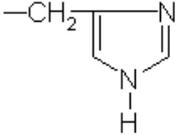
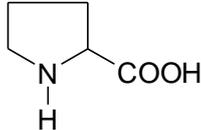
Аминокислоты – органические бифункциональные соединения, в состав которых входят карбоксильные группа  $-\text{COOH}$  и аминогруппа  $-\text{NH}_2$ .



Другими словами, **аминокислоты** – органические кислоты, молекулы которых содержат одну или несколько аминогрупп ( $\text{NH}_2$ -группы). Являются основными структурными элементами белков. Аминокислоты – строительные блоки, из которых строятся белковые структуры, мышечные волокна, например. Организм использует их для собственного роста, восстановления, укрепления и выработки различных гормонов, антител и ферментов. Помимо 20 наиболее распространенных аминокислот, входящих в состав белков, известно свыше 150 других, которые встречаются в различных клетках и тканях либо в свободном, либо в связанном виде, но никогда не встречаются в составе белков.

Аминокислоты подразделяются на **незаменимые** (валин, лейцин, изолейцин, треонин, метионин, фенилаланин, триптофан, лизин, гистидин). Незаменимые аминокислоты не синтезируются в организме человека, но необходимы для нормальной жизнедеятельности. Они должны поступать в организм с пищей. При недостатке незаменимых аминокислот задерживается рост и развитие организма. Оптимальное содержание незаменимых аминокислот в пищевом белке зависит от возраста, пола и профессии человека, а также от других причин. Белки пищи в организме человека расщепляются до аминокислот (таблица 6.1).

Важнейшие  $\alpha$ -Аминокислоты $\alpha$ -Аминокислоты общей формулы

Аминокислота	Обозначение	-R	Молекулярная формула
Глицин	Gly(G)	-H	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$
Аланин	Ala(A)	$-\text{CH}_3$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2$
Валин	Val(V)	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$
Лейцин	Leu(L)	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$
Изолейцин	Ile(I)	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2$
Цистеин	Cys(C)	$-\text{CH}_2-\text{SH}$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{SNO}_2$
Метионин	Met(M)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{SNO}_2$
Серин	Ser(S)	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_3$
Треонин	Thr(t)	$-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_3$
Фенилаланин	Phe(F)	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$
Тирозин	Tyr(Y)		$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$
Триптофан	Trp(W)		$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$
Аспарагиновая кислота	Asp(D)	$-\text{CH}_2\text{COOH}$	$\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_4$
Глутаминовая кислота	Glu(E)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4$
Аспарагин	Asn(N)	$-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$	$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$
Глутамин	Gln(Q)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$
Гистидин	His(H)		$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$
Лизин	Lys(K)	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$
Аргинин	Arg(R)	$-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$	
Пролин	Pro		$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$

Определенная часть аминокислот, в свою очередь, расщепляется до органических кетокислот, из которых в организме вновь синтезируются новые аминокислоты, а затем белки. Отдельно стоят так называемые две "**полузаменимые**" аминокислоты: цистин (цистеин) и тирозин. Отличаются они от остальных тем, что организм может использовать их вместо, соответственно, метионина и фенилаланина для производства белка. Остальные 13 аминокислот синтезируются в организме человека в реакциях трансаминирования. Эти аминокислоты – «**заменимые**» – аланин, аргинин, аспарагин/аспарагиновая кислота, карнитин, цистеин, цистин, глутаминовая кислота, глутамин, глицин, гидроксипролин, пролин, серин, тирозин.

Аминокислоты всасываются из желудочно-кишечного тракта и с кровью поступают во все органы и ткани, где используются для синтеза белков и подвергаются различным превращениям. В крови поддерживается постоянная концентрация аминокислот. Из организма выделяется около 1 г азота аминокислот в сутки. В мышцах, ткани головного мозга и печени содержание свободных аминокислот во много раз выше, чем в крови, и менее постоянно. Концентрация аминокислот в крови позволяет судить о функциональном состоянии печени и почек. Содержание аминокислот в крови может заметно нарастать при нарушениях функции почек, лихорадочных состояниях, заболеваниях, связанных с повышенным содержанием белка.

Значение аминокислот не ограничивается их ролью в синтезе тканевых белков. Каждая из них выполняет в организме свои особые функции, направленные на поддержание гомеостаза организма.

**Валин.** Один из главных компонентов в росте и синтезе тканей тела. Основной источник – животные продукты. опыты на лабораторных крысах показали, что валин повышает мышечную координацию и понижает чувствительность организма к боли, холоду и жаре.

**Гистидин.** Способствует росту и восстановлению тканей. В большом количестве содержится в гемоглобине; используется при лечении ревматоидных артритов, аллергий, язв и анемии. Недостаток гистидина может вызвать ослабление слуха.

**Изолейцин.** Поставляется всеми продуктами, содержащими полноценный белок – мясом, птицей, рыбой, яйцами, молочными продуктами.

**Лейцин.** Поставляется всеми продуктами, содержащими полноценный белок – мясом, птицей, рыбой, яйцами, молочными продуктами. Необходим не только для синтеза протеина организмом, но и для укрепления иммунной системы.

**Лизин.** Обеспечивает должное усвоение кальция; участвует в образовании коллагена (из которого затем формируются хрящи и соединительные ткани); активно участвует в выработке антител, гормонов и ферментов. Недавние исследования показали, что лизин, улучшая общий баланс питательных веществ, может быть полезен при борьбе с герпесом. Недостаток может выражаться в усталости, неспособности к концентрации,

раздражительности, повреждению сосудов глаз, потере волос, анемии и проблем в репродуктивной сфере.

**Метионин.** Важен в метаболизме жиров и белков, организм использует ее также для производства цистеина. Является основным поставщиком серы, который предотвращает расстройства в формировании волос, кожи и ногтей; способствует понижению уровня холестерина, усиливая выработку лецитина печенью; понижает уровень жиров в печени, защищает почки; участвует в выводе тяжелых металлов из организма; регулирует образование аммиака и очищает от него мочу, что понижает нагрузку на мочевой пузырь; воздействует на луковицы волос и поддерживает рост волос.

**Треонин.** Важная составляющая в синтезе пуринов, которые, в свою очередь, разлагают мочевину, побочный продукт синтеза белка. Важная составляющая коллагена, эластина и протеина эмали; участвует в борьбе с отложением жира в печени; поддерживает более ровную работу пищеварительного и кишечного трактов; принимает общее участие в процессах метаболизма и усвоения.

**Триптофан.** Является первичным по отношению к ниацину (витамину В) и серотонину, который, участвуя в мозговых процессах, управляет аппетитом, сном, настроением и болевым порогом. Естественный релаксант, помогает бороться с бессонницей, вызывая нормальный сон; помогает бороться с состоянием беспокойства и депрессии; помогает при лечении головных болей при мигренях; укрепляет иммунную систему; уменьшает риск спазмов артерий и сердечной мышцы; вместе с лизином борется за понижение уровня холестерина.

**Фенилаланин.** Используется организмом для производства тирозина и трех важных гормонов – эпинэर्फина, норэпинэर्फина и тироксина. Используется головным мозгом для производства норэпинэर्फина, вещества, которое передает сигналы от нервных клеток к головному мозгу; поддерживает нас в состоянии бодрствования и восприимчивости; уменьшает чувство голода; работает как антидепрессант и помогает улучшить работу памяти.

**Тирозин.** Используется организмом вместо фенилаланина при синтезе белка. Источники – молоко, мясо, рыба. Мозг использует тирозин при выработке норэпинэर्फина, повышающего ментальный тонус. Многообещающие результаты показали попытки использовать тирозин как средство борьбы с усталостью и стрессами.

**Цистин (цистеин).** Если в рационе достаточное количество цистина, организм может использовать его вместо метионина для производства белка. Хорошие источники цистина – мясо, рыба, соя, овес и пшеница. Цистин используют в пищевой промышленности как антиоксидант для сохранения витамина С в готовых продуктах.

**Аланин.** Заменяемая аминокислота. Является важным источником энергии для мышечных тканей, головного мозга и центральной нервной системы; укрепляет иммунную систему путем выработки антител; активно участвует в метаболизме сахаров и органических кислот.

**Аргинин.** Заменяемая аминокислота. L-Аргинин вызывает замедление развития опухолей и раковых образований. Очищает печень. Помогает выделению гормона роста, укрепляет иммунную систему, способствует выработке спермы и полезна при лечении расстройств и травм почек. Необходим для синтеза протеина и оптимального роста. Наличие L-Аргинина в организме способствует приросту мышечной массы и снижению жировых запасов организма. Также полезен при расстройствах печени, таких, как цирроз печени, например. Не рекомендуется к приему беременными и кормящими женщинами.

**Аспарагин.** Заменяемая аминокислота. Аспарагиновая кислота активно участвует в выводе аммиака, вредного для центральной нервной системы. Недавние исследования показали, что аспарагиновая кислота может повышать сопротивляемость усталости.

**Глутамин.** Заменяемая аминокислота. Важен для нормализации уровня сахара, повышении работоспособности мозга, при лечении импотенции, при лечении алкоголизма, помогает бороться с усталостью, мозговыми расстройствами – эпилепсией, шизофренией и просто заторможенностью, нужен при лечении язвы желудка, и формирование здорового пищеварительного тракта.

**Глутаминовая кислота** считается естественным "топливом" для головного мозга, улучшает умственные способности, способствует ускорению лечения язв, повышает сопротивляемость усталости.

**Глицин.** Активно участвует в обеспечении кислородом процесса образования новых клеток. Является важным участником выработки гормонов, ответственных за усиление иммунной системы.

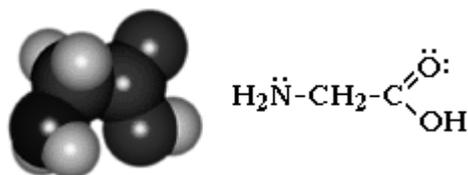
**Пролин.** Заменяемая аминокислота. Предельно важен для правильного функционирования связок и суставов; также участвует в поддержании работоспособности и укреплении сердечной мышцы.

**Серин.** Заменяемая аминокислота. Участвует в запасании печенью и мышцами гликогена; активно участвует в усилении иммунной системы, обеспечивая ее антителами; формирует жировые "чехлы" вокруг нервных волокон.

Лишение всех аминокислот приводит к совершенной потере белка организмом, истощению, полной потере энергии, потере веса, анемии, разрушению мышц, в самом тяжелом случае – к смерти.

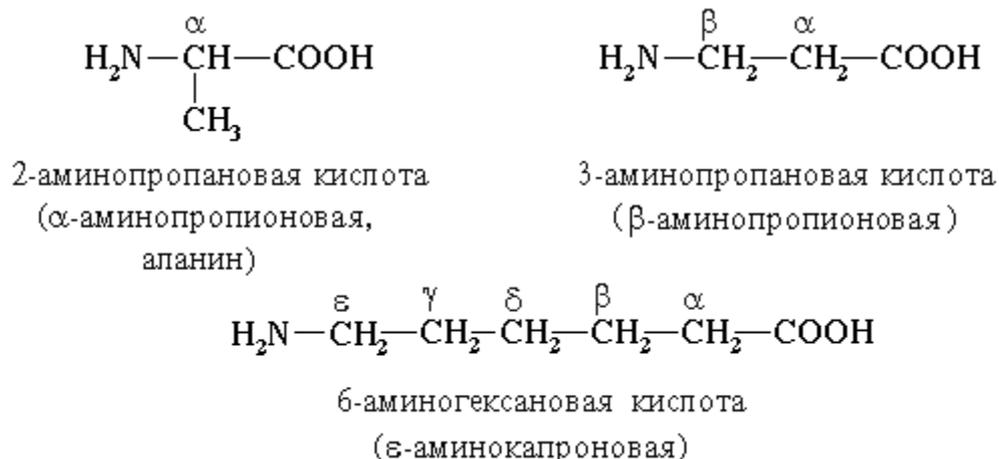
## § 1 Классификация аминокислот

Простейший представитель – аминоксусная кислота  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$   
(глицин)



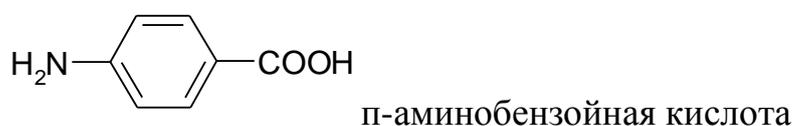
Аминокислоты классифицируют по нескольким признакам.

1. В зависимости от взаимного расположения amino- и карбоксильной групп аминокислоты подразделяют на  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$  и т. д.

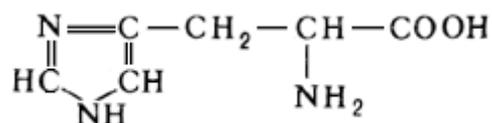


В природе встречаются и  $\beta$ -аминокислоты,  $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$ , например  $\beta$ -аланин  $\text{CH}_2\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ , входящий в состав пантотеновой кислоты.

2. По характеру углеводородного радикала. В зависимости от строения радикала аминокислоты могут быть **алифатическими** и **циклическими**, из которых только одна (пролин) не является ароматической. Две аминокислоты – тирозин и фенилаланин – являются **карбоциклическими** и две (гистидин и триптофан) – **гетероциклические**. Приведенные выше аминокислоты относятся к жирному ряду. Примером ароматической аминокислоты может служить пара-аминобензойная кислота:



Гетероциклический фрагмент в строении имеют следующие аминокислоты: гистидин, пролин, гидроксипролин, триптофан.



Гистидин

**3. По количеству карбоксильных и аминогрупп** в составе аминокислот различают дикарбоновые аминокислоты (**кислого характера**), т.к. они содержат две карбоксильные группы, и диаминомонокрбоновые аминокислоты (**основного характера**), в состав которых входит большее количество аминогрупп.

**Моноаминомонокрбоновые кислоты:**

Глицин –  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

Аланин –  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

Цистеин –  $\text{CH}_2(\text{SH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

Метионин –  $\text{CH}_2(\text{SCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

Валин –  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$  и др.

**Моноаминодикарбоновые кислоты:**

Аспарагиновая –  $\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

Глутаминовая –  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

**Диаминомонокрбоновые кислоты:**

Лизин –  $\text{NH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

Аргинин –  $\text{NH}_2\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$  и др.

Моноаминомонокрбоновые кислоты могут содержать и другие функциональные группы в своем составе. Например, **гидроксиаминокислоты** (серин, треонин, тирозин) и **серосодержащие** аминокислоты (цистеин и метионин).

По характеру радикала аминокислоты подразделяют на **неполярные (гидрофобные радикалы)** и **полярные (гидрофильные радикалы)**.

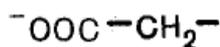
К первой группе относятся аминокислоты как с алифатическим (аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин), так и с циклическим радикалом (фенилаланин, триптофан, пролин).

Ко второй группе принадлежат  $\alpha$ -аминокислоты, в радикале которых имеются полярные функциональные группы как способные к ионизации (**ионогенные**), так и не способные (**неионогенные**). Поэтому вторую группу подразделяют на: **полярные незаряженные** (глицин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин), **положительно заряженные** (лизин, аргинин, гистидин) и **отрицательно заряженные** (аспарагиновая и глутаминовые кислоты). В растворах с  $\text{pH} > 7.0$  может происходить полная ионизация HS – групп цистеина и HO–групп тирозина, в результате чего они заряжаются отрицательно (рисунок 1).

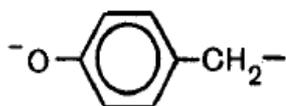
## Заряд на аминокислотах

Ионогенные группы в  $\alpha$ -аминокислотах несут положительный или отрицательный заряды.

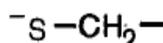
а) отрицательный заряд

Аспарагиновая  
кислотаГлутаминовая  
кислота

Тирозин

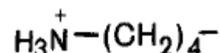


Цистеин

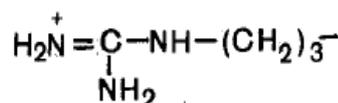


б) положительный заряд

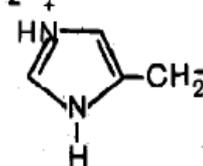
Лизин



Аргинин



Гистидин



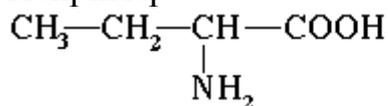
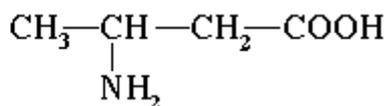
В белках ионогенные группы радикалов, расположенные на поверхности макромолекул, обуславливают электростатические взаимодействия и образование гидратной оболочки. Полярные неионогенные группы располагаются как на поверхности, так и внутри белковых молекул, участвуя в образовании водородных связей с другими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

## § 2 Номенклатура аминокислот

Наиболее широко для  $\alpha$ -аминокислот применяются тривиальные названия, принятые международной номенклатурой ИЮПАК.

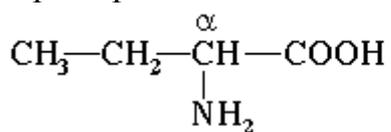
По систематической номенклатуре названия аминокислот образуются из названий соответствующих кислот прибавлением приставки **амино** и указанием места расположения аминогруппы по отношению к карбоксильной группе.

Например:

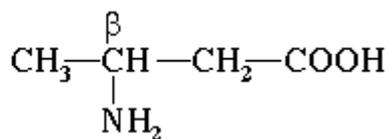
2-аминобутановая  
кислота3-аминобутановая  
кислота

Часто используется также другой способ построения названий аминокислот, согласно которому к тривиальному названию карбоновой кислоты добавляется приставка **амино** – с указанием положения аминогруппы буквой греческого алфавита.

Пример:



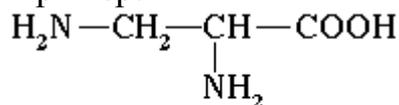
$\alpha$ -аминомасляная  
кислота



$\beta$ -аминомасляная  
кислота

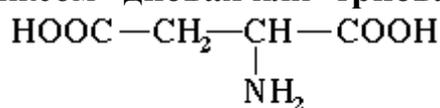
Для  $\alpha$ -аминокислот, которые играют исключительно важную роль в процессах жизнедеятельности животных и растений, применяются тривиальные названия. Если в молекуле аминокислоты содержится две аминогруппы, то в ее названии используется приставка **диамино-**, три группы  $\text{NH}_2$  – **триамино-** и т.д.

Пример:



2,3-диаминопропановая  
кислота

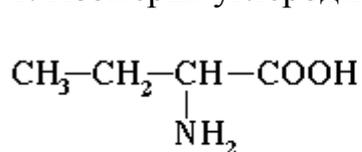
Наличие двух или трех карбоксильных групп отражается в названии суффиксом **-диовая** или **-триовая кислота**:



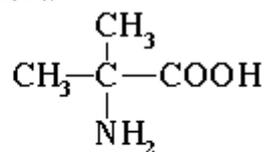
2-аминобутандиовая  
кислота

### § 3 Изомерия аминокислот

#### 1. Изомерия углеродного скелета

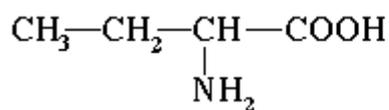


2-аминобутановая  
кислота

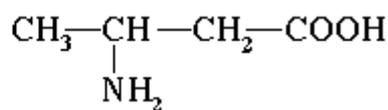


2-амино-2-метилпропановая  
кислота

#### 2. Изомерия положения функциональных групп



2-аминобутановая  
кислота



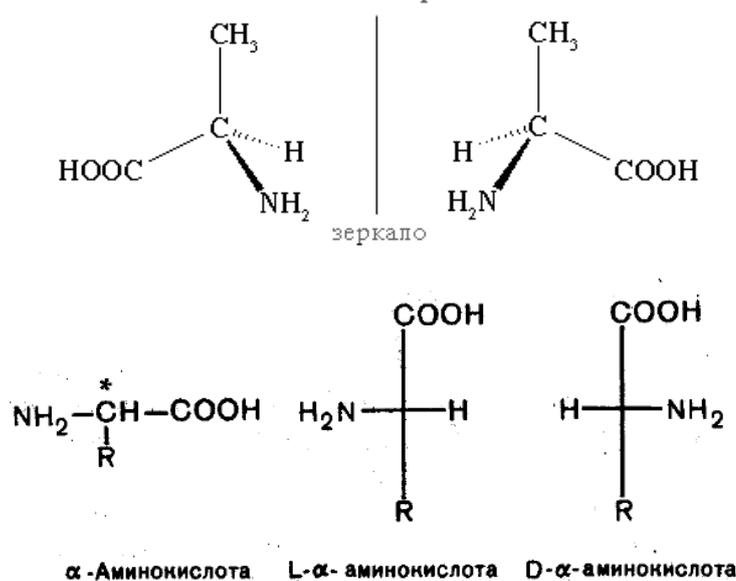
3-аминобутановая  
кислота

#### 3. Оптическая изомерия

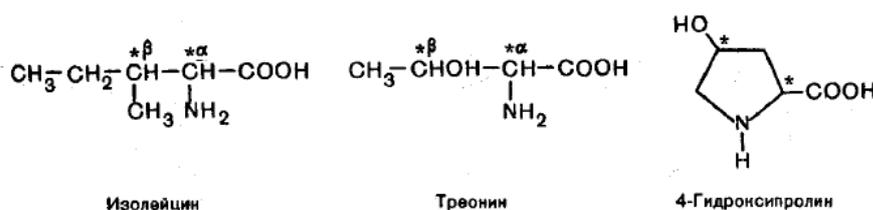
Все  $\alpha$ -аминокислоты, кроме глицина  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , содержат асимметрический атом углерода ( $\alpha$ -атом) и могут существовать в виде оптических изомеров (зеркальных антиподов) (рисунок 2).

Оптическая изомерия  $\alpha$ -аланина

Оптические изомеры аланина



Изолейцин, треонин и 4-гидроксипролин содержат по два стереогенных центра.



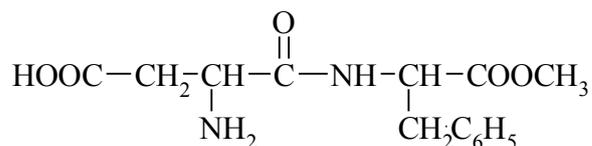
По R,S-номенклатуре:



Все природные аминокислоты, кроме глицина, содержат асимметричные атомы углерода, существуют в оптически активных модификациях и, как правило, относятся к L-ряду. Большинство аминокислот L-ряда имеют сладкий вкус, а D-ряда – горький или безвкусны. Аминокислоты D-ряда содержатся только в некоторых антибиотиках и в оболочках бактерий (грамицидин С, актиномицин, полимиксин). Оптическая изомерия природных  $\alpha$ -аминокислот играет важную роль в процессах биосинтеза белка.

**Вкус  $\alpha$ -аминокислот.** Сладкие L – аминокислоты: глицин, серин, пролин, аланин.

Аспартам ( в 200 раз слаще сахарозы)



остаток L-аспарагиновой кислоты

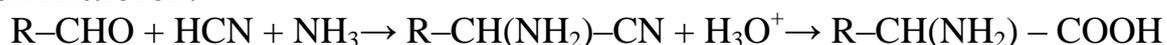
остаток метилового эфира  
фенилаланина

## § 4 Получение аминокислот

Многие растения и бактерии могут синтезировать все необходимые им аминокислоты из простых неорганических соединений. Большинство аминокислот синтезируются в теле человека и животных из обычных безазотистых продуктов обмена веществ и усвояемого азота. Однако, как уже говорилось ранее, валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин - являются незаменимыми, т. е. не могут синтезироваться в организме животных и человека, и должны доставляться с пищей. Суточная потребность взрослого человека в каждой из незаменимых аминокислот составляет в среднем около 1 г. При недостатке этих веществ (чаще триптофана, лизина, метионина) или в случае отсутствия в пище хотя бы одной из них невозможен синтез белков и многих др. биологически важных веществ, необходимых для жизни. Гистидин и аргинин синтезируются в животном организме, но лишь в ограниченной, иногда недостаточной, мере. Цистеин и тирозин образуются лишь из своих предшественников — соответственно метионина и фенилаланина — и могут стать незаменимыми при недостатке этих аминокислот. Некоторые аминокислоты могут синтезироваться в животном организме из безазотистых предшественников при помощи процесса переаминирования, т. е. переноса аминогруппы с одной аминокислоты на другую. В организме аминокислоты постоянно используются для синтеза и ресинтеза белков и др. веществ — гормонов, аминов, алкалоидов, коферментов, пигментов и др. Избыток аминокислот подвергается распаду до конечных продуктов обмена (у человека и млекопитающих до мочевины, двуокиси углерода и воды), при котором выделяется энергия, необходимая организму для процессов жизнедеятельности. Промежуточным этапом такого распада является обычно дезаминирование (чаще всего окислительное).

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

1. Синтез Штекера заключается в том, что к альдегиду прибавляют аммиак и цианистый водород, образующийся  $\alpha$  – аминонитрил гидролизуют водной кислотой:



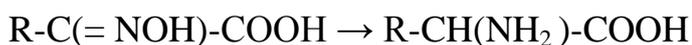
Получение аминокислот из карбоновых кислот включает две стадии: бромирование карбоновой кислоты и последующую обработку  $\alpha$  – бромпроизводного избытком аммиака:



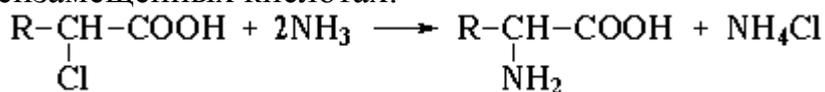
2. Получить аминокислоты возможно, например действием аммиака на галогензамещённые карбоновые кислоты:



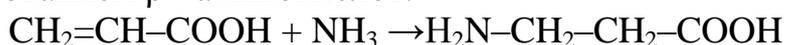
3. Восстановлением оксимов или гидразонов, кето- или альдегидокислот:



4. Замещением галогена на аминогруппу в соответствующих галогензамещенных кислотах:



5. Присоединением аммиака к  $\alpha$ ,  $\beta$ -непредельным кислотам с образованием  $\beta$ -аминокислот:

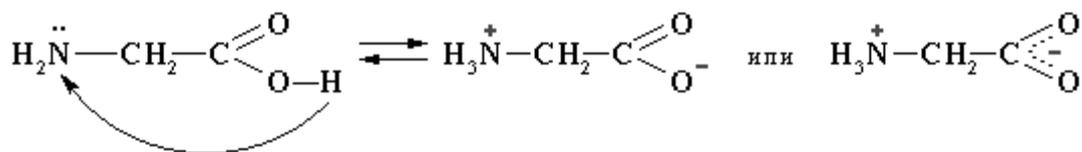


6. Некоторые аминокислоты выделяют из продуктов гидролиза богатых ими белков методом адсорбции на ионообменных смолах; так выделяют глутаминовую кислоту из казеина и клейковины злаков; тирозин — из фиброина шёлка; аргинин — из желатины; гистидин из белков крови. Некоторые аминокислоты производят синтетически, например метионин, лизин и глутаминовую кислоту. Аминокислоты получают в больших количествах также микробиологическим синтезом. Поступление в организм незаменимых аминокислот определяется количеством и аминокислотным составом пищевых белков. Это следует учитывать для организации правильного общественного питания и составления рационов для разных возрастных и профессиональных групп населения. Потребность в пищевом белке может быть полностью покрыта за счёт смеси аминокислот. Этим пользуются в лечебном питании.

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

## § 5 Свойства аминокислот

**Физические свойства.** Аминокислоты — бесцветные кристаллические вещества, растворимые в воде;  $t_{пл}$  220—315°C, при плавлении разлагаются. Хорошо растворимы в воде, водные растворы электропроводны. Растворимость аминокислот в воде варьируется в широких пределах в зависимости от природы радикала и, главным образом, от наличия в молекуле гидрофильных или гидрофобных групп. Растворимость аминокислот в спирте значительно ниже, а в эфире, хлороформе и других органических растворителях они практически не растворяются. Высокая температура плавления аминокислот связана с тем, что их молекулы имеют структуру главным образом амфотерных (двузарядных) ионов. Например, строение простейшей аминокислоты — глицина — можно выразить формулой:

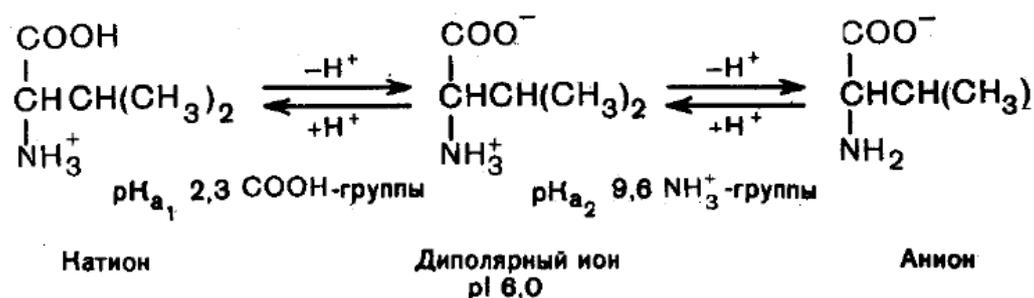


В водных растворах  $\alpha$ -аминокислоты существуют в виде равновесной смеси **диполярного иона**, катионной и анионной форм (рисунок 3):

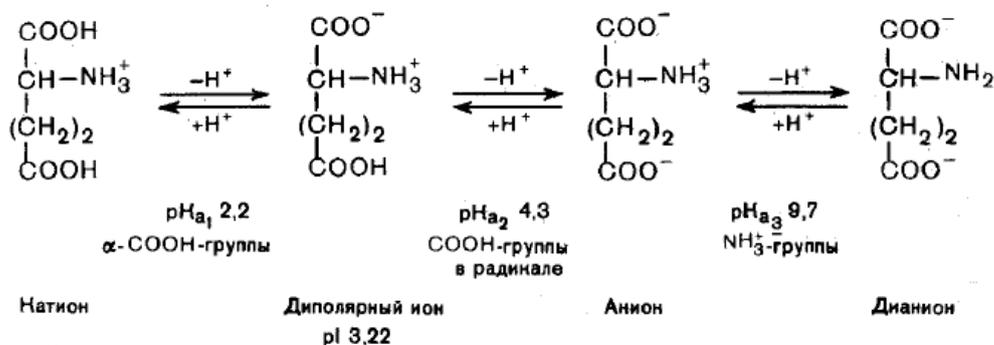
Рисунок 3

Диполярный ион

Валин.



Глутаминовая кислота.



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

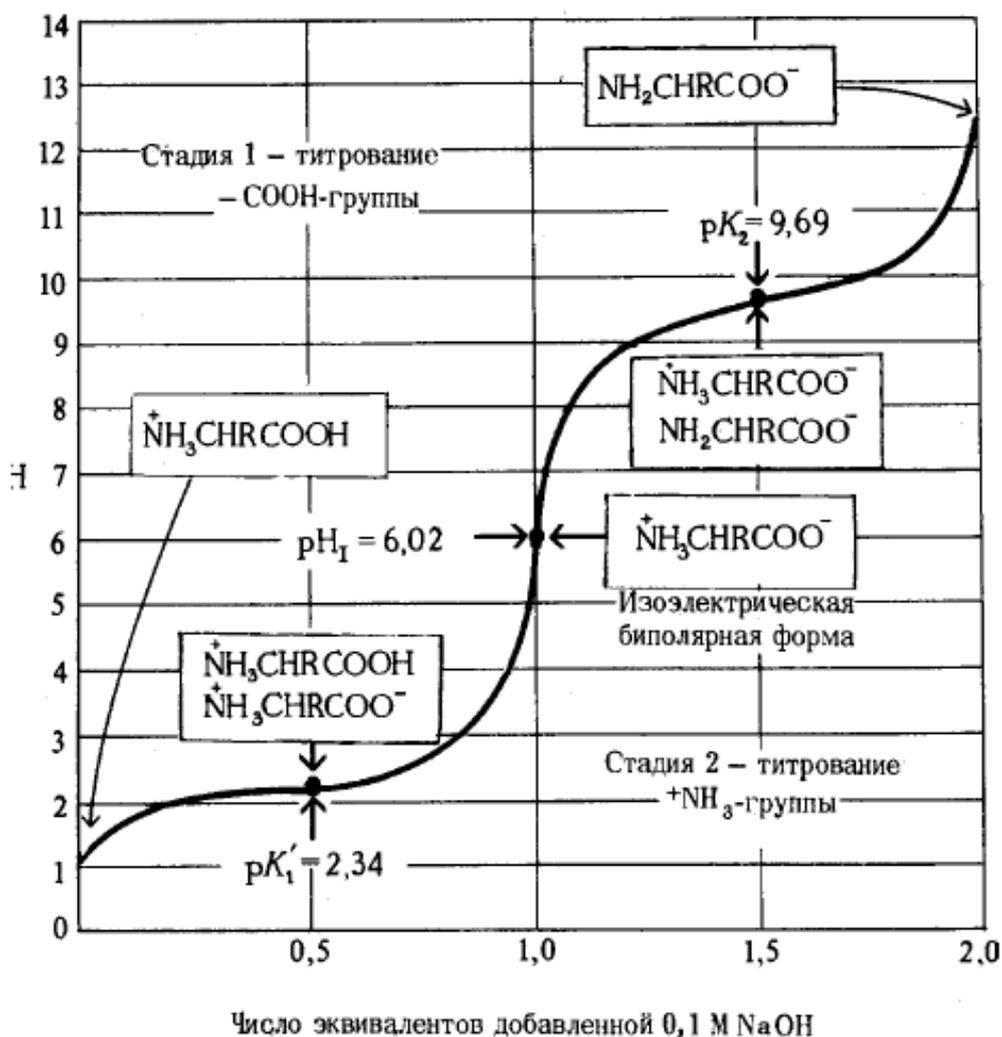
Значение pH, при котором суммарный заряд молекулы аминокислоты или белка равен нулю, а концентрация биполярного иона максимальна, называется **изоэлектрической точкой (ИЭТ)**, а такое состояние молекулы – **изоэлектрическим состоянием**.

Для аминокислот **кислотного** характера ИЭТ находится в сильнокислой среде (у аспарагиновой кислоты pH=2.8, глутаминовой -3.2), **нейтрального**

**характера** – в слабокислой среде, **основного характера** – в сильнощелочной ( у лизина – рН 9.6, у аргинина – 10.8 ) (рисунок 4).

Рисунок 4

Кривая титрования аминокислоты щелочью



В ИЭТ молекула не перемещается в постоянном электрическом поле ни к катоду, ни к аноду. При рН ниже ИЭТ α- аминокислота заряжается положительно и движется к катоду, при рН выше ИЭТ приобретает отрицательный заряд и движется к аноду. На этом основано разделение аминокислот и белков методами электрофореза и ионообменной хроматографии, которые позволяют идентифицировать и количественно определить их содержание в растворах и биологических жидкостях (таблица 6.3).

Кислотно-основные свойства аминокислот

Кислоты	pK <sub>a</sub>			pI
	—COOH	—NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	ионогенных групп в радикале	
Аланин	2,3	9,7		6,0
Аргинин	2,2	9,0	12,5	10,8
Аспарагин	2,0	8,8		5,4
Аспарагиновая	2,1	9,8	3,9	3,0
Валин	2,3	9,6		6,0
Глицин	2,3	9,6		6,0
Глутамин	2,2	9,1		5,7
Глутаминовая	2,2	9,7	4,3	3,2
Гистидин	1,8	9,2	6,0	7,6
Изолейцин	2,4	9,7		6,1
Лейцин	2,4	9,6		6,0
Лизин	2,2	9,0	10,45	9,8
Метионин	2,3	9,2		5,8
Пролин	2,0	10,6		6,3
Серин	2,2	9,2		5,7
Тирозин	2,2	9,1	10,1	5,7
Треонин	2,6	10,4		6,5
Триптофан	2,4	9,4		5,9
Фенилаланин	1,8	9,1		5,5
Цистеин	1,7	10,8	8,3	5,0

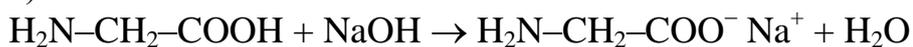
### § 6 Химические свойства аминокислот

Аминокислоты проявляют свойства оснований за счет аминогруппы и свойства кислот за счет карбоксильной группы, т.е. являются **амфотерными** соединениями. В аминокислотах как гетерофункциональных соединениях можно выделить следующие реакционные центры: карбоксильная группа (электрофильный), аминогруппа (нуклеофильный) и радикал.

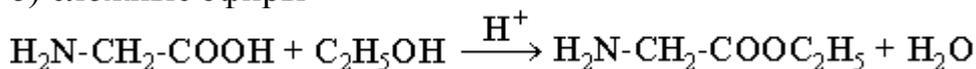
#### Реакции, протекающие по карбоксильной группе.

Как карбоновые кислоты они образуют функциональные производные:

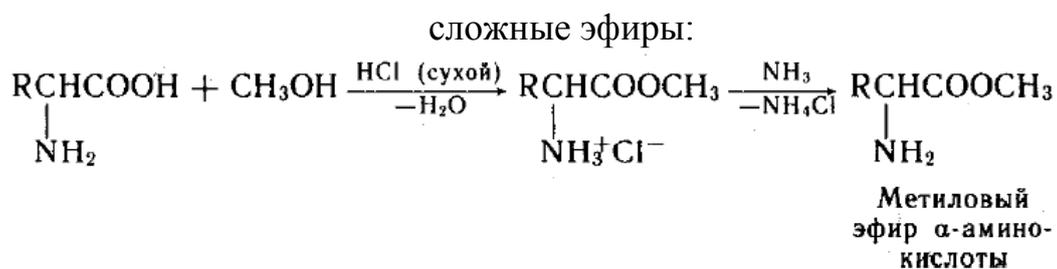
а) соли



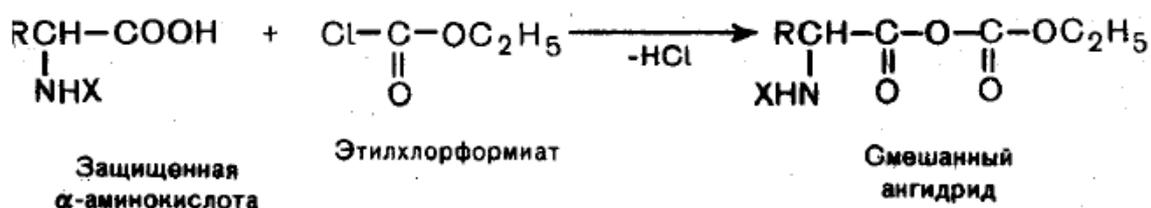
б) сложные эфиры



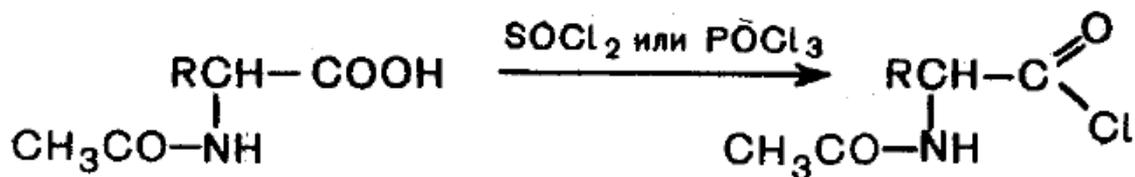
Для карбоксильной группы характерны реакции **ацилирования**: при взаимодействии со спиртами в присутствии сильных кислот образуются



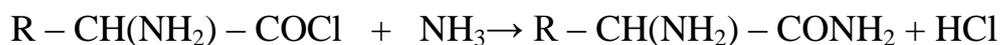
Таким образом, в кислой среде, когда аминогруппа блокирована протоном, аминокислоты выступают **ацилирующим** реагентом, т.е. донором ацильной группы, а в щелочной среде за счет свободной аминогруппы они выступают акцептором ацильной группы от сильного ацилирующего реагента, например, хлорангидрида карбоновой кислоты, при этом образуются N-ацильные производные аминокислот.



**Образование галогенангидридов.** При действии на аминокислоты с защищенной аминогруппой оксид-дихлоридом серы (хлористым тионилем) или оксид-трихлоридом фосфора образуются хлорангидриды защищенных аминокислот:

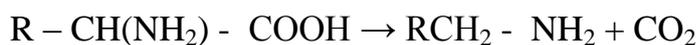


Хлорангидриды аминокислот более реакционноспособны в реакциях нуклеофильного замещения, чем аминокислоты, например, в реакциях саммиаком:

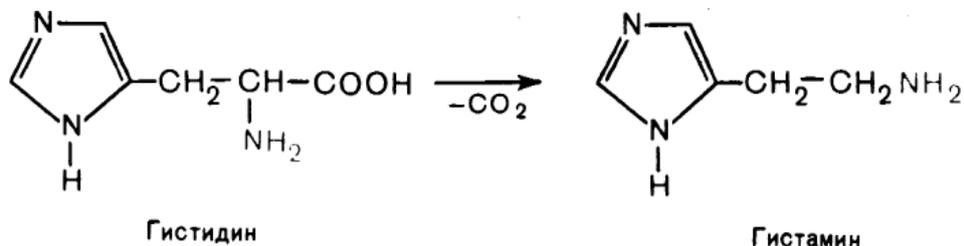


Эта реакция имеет важное значение для обезвреживания аммиака в клетке, образующегося в процессах дезаминирования аминокислот, аминов и амидов.

**Декарбоксилирование** – важный путь распада аминокислот в организме. В α-аминокислотах электроноакцепторная группа – NH<sub>3</sub><sup>+</sup> расположена в α-положении к группе – COO<sup>-</sup>. Это вызывает сильную поляризацию связи между атомами углерода и способствует ее разрыву с образованием CO<sub>2</sub>, т.е. декарбоксилированию. В организме реакция катализируется декарбоксилазами, активность которых определяется пиридоксальфосфатом. В результате декарбоксилирования из α-аминокислот образуются биогенные амины:

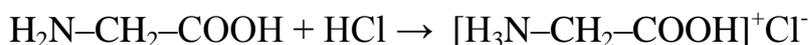


Аналогично происходит образование гистамина из гистидина, а из триптофана – триптамина и серотонина.

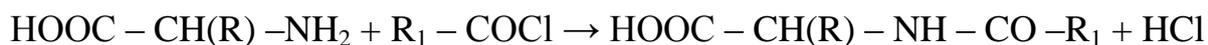


**Гистамин** обладает широким спектром физиологического действия: расширяет капилляры, ускоряет приток лейкоцитов в очаг воспаления, способствует активизации защитных сил организма, усиливает секрецию соляной кислоты в желудке, имеет прямое отношение к явлениям сенсibilизации и десенсibilизации, влияет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

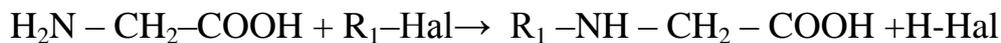
**Реакции, протекающие по аминогруппе.** Подобно аминам, аминокислоты реагируют с кислотами с образованием солей аммония:



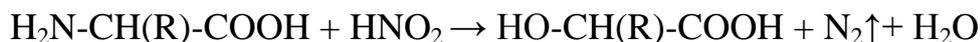
Реакция ацилирования протекает в слабощелочной среде, используется для защиты аминогруппы:



**Реакция алкилирования (для защиты  $\alpha$ -аминогруппы)**

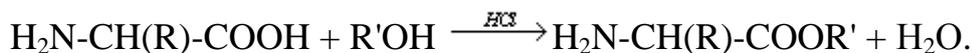


**Реакция с азотистой кислотой.** Подобно первичным аминам, аминокислоты реагируют с азотистой кислотой, при этом аминогруппа превращается в гидроксогруппу, а аминокислота — в гидроксикислоту:

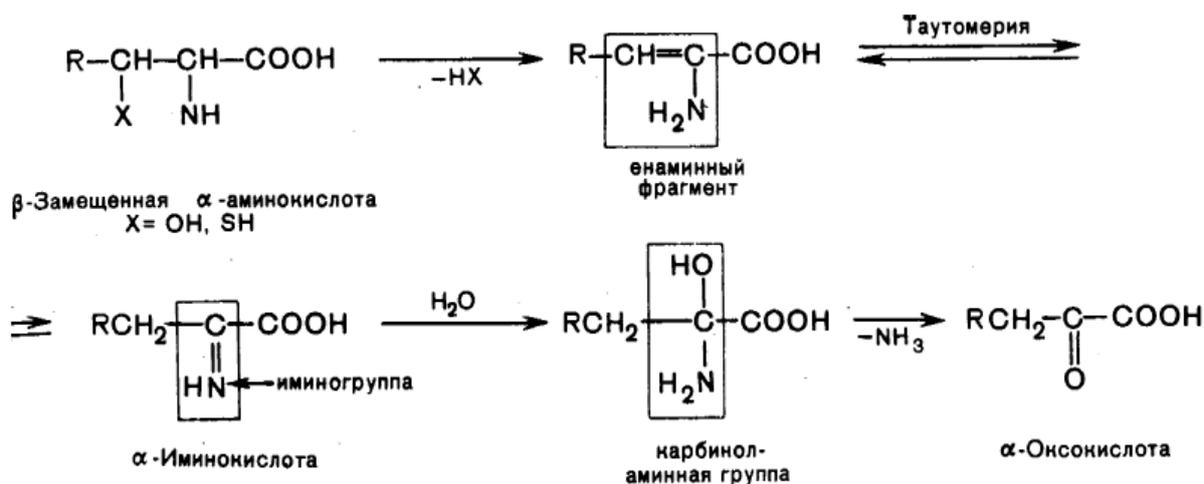


Измерение объема выделившегося азота позволяет определить количество аминокислоты (метод Ван-Слайка).

Аминокислоты могут реагировать со спиртами в присутствии газообразного хлороводорода, превращаясь в сложный эфир (точнее, в хлороводородную соль эфира):



**Элиминирование** – путь трансформации аминокислот с функциональной группой в β-положении.



В организме протекает реакция элиминирования серина:



**С альдегидами.** С формальдегидом в слабощелочной среде аминокислоты легко переходят в моноанион, содержащий свободную аминогруппу, поэтому легко вступают в реакцию нуклеофильного присоединения к формальдегиду. При взаимодействии α-аминокислот с альдегидами образуются замещенные имины (основания Шиффа) через стадию образования карбиноламинов.



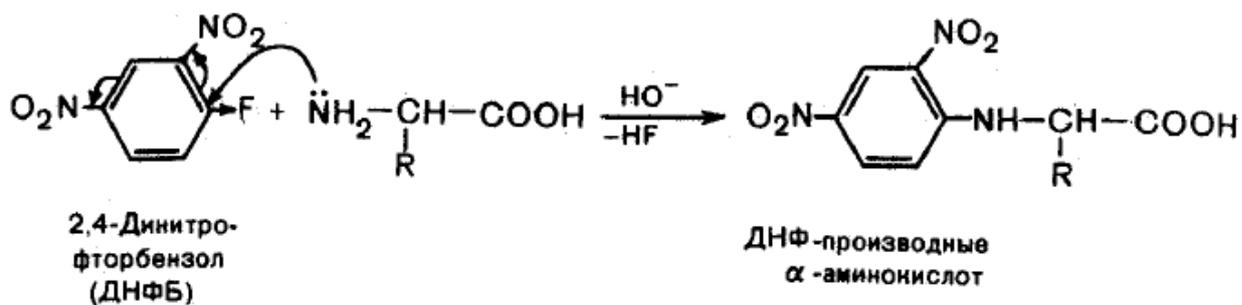
Амфотерный характер  $\alpha$ -аминокислот не позволяет непосредственно проводить титрование их щелочью в аналитических целях. При взаимодействии аминокислот с формальдегидом получают относительно устойчивые карбиноламины – N-метилольные производные, в которых наличие свободной карбоксильной группы позволяет провести титрование щелочью.



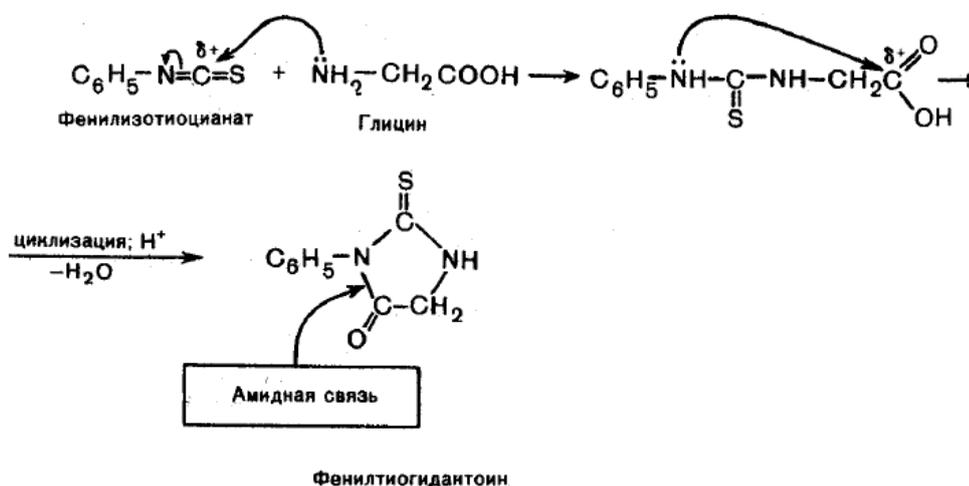
В таких производных аминокислот основность атома азота сильно понижена, что позволяет использовать эту реакцию для количественного определения  $\alpha$ -аминокислот методом Серенсена. Способность аминогрупп в аминокислотах и белках взаимодействовать с формальдегидом приводит к необратимой денатурации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

**Образование ДНФ – производных.** Аминокислоты образуют с 2,4-динитрофторбензолом окрашенные в желтый цвет динитрофенильные производные (ДРФ-производные), растворимые в органических растворителях. Они экстрагируются из реакционной смеси органическими растворителями и используются для идентификации хроматографическими методами.

Данная реакция протекает по механизму нуклеофильного замещения в бензольном кольце. Такое замещение становится возможным за счет влияния двух сильных электроноакцепторных нитрогрупп:

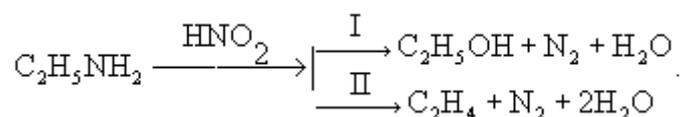


**Образование ФТГ-производных (реакция Эдмана).** Эта реакция широко используется при установлении строения пептидов. Взаимодействие аминокислот с фенилизотиоцианатом протекает по механизму нуклеофильного присоединения. В образовавшемся продукте далее осуществляется внутримолекулярная реакция нуклеофильного замещения, приводящая к образованию циклического замещенного амида.



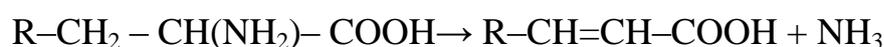
Циклические соединения, получаемые по данной реакции, представляют собой производные тиогидантоина, поэтому для них принято название фенилтиогидантоиновых производных (ФТГ – производных)  $\alpha$ -аминокислот. Такие производные отличаются строением радикала R.

**Деаминация**, отщепление (элиминирование) аминогруппы ( $NH_2$ ) из органических соединений. Деаминация сопровождается замещением аминогруппы какой-либо др. группой (например, H, OH, OR, Hal) или образованием двойной связи. Деаминация производят, в частности, действием на первичные амины азотистой кислотой. При этом из алифатических аминов образуются спирты (I) и олефины (II), например:



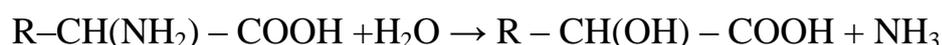
Дезаминирование циклоалифатических аминов сопровождается расширением или сужением цикла. Ароматические амины дают с азотистой кислотой (в присутствии сильных неорганических кислот) диазония соли. Такие реакции, как гидролиз, гидрогенолиз, расщепление четвертичных аммониевых солей, пиролитические и др., также приводят к реакции дезаминирования. Важную роль играет эта реакция в процессах жизнедеятельности животных, растений и микроорганизмов. Для  $\alpha$ -аминокислот характерно окислительное дезаминирование с образованием аммиака и  $\alpha$ -кетокислот. Окислительному дезаминированию подвергаются также амины. Оксидазы природных аминокислот, кроме глутаматдегидрогеназы, дезаминирующей L-глутаминовую кислоту, в животных тканях мало активны. Поэтому большинство L-аминокислот подвергается непрямому дезаминированию путём предварительного переаминирования с образованием глутаминовой кислоты, которая затем претерпевает окислительное дезаминирование или др. превращения. Др. типы дезаминирования — восстановительное, гидролитическое (дезаминирование аминокислот производных пуринов, пиримидинов и сахаров) и внутримолекулярное (дезаминирование гистидина) — в большей степени распространены у микроорганизмов.

Внутримолекулярное дезаминирование



$\alpha, \beta$  – ненасыщенная кислота

Гидролитическое дезаминирование



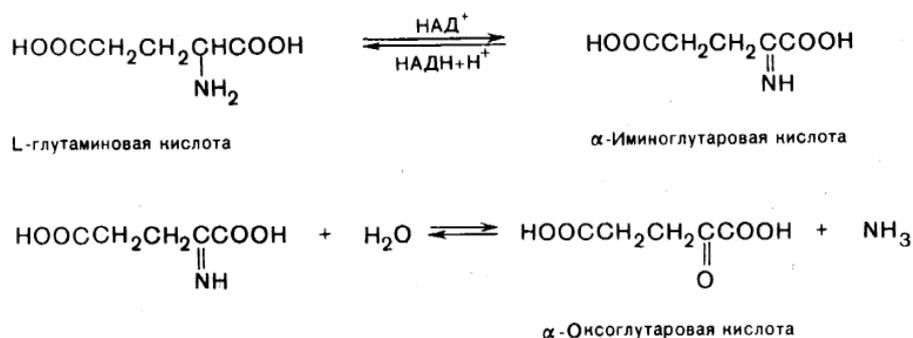
$\alpha$  - оксикислота

Окислительное дезаминирование



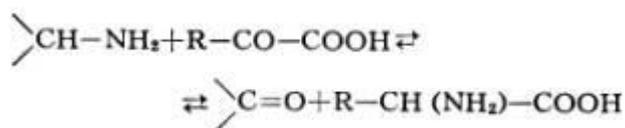
$\alpha$ -кетокислота

**Окислительное дезаминирование аминокислот  
протекает под действием *дегидрогеназ*.**



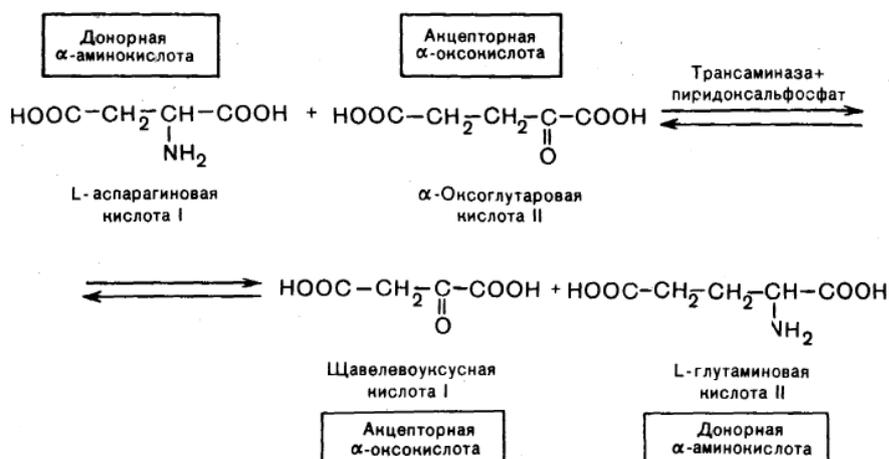
**Обратная реакция (восстановительное аминирование  
оксокислот) также протекает в клетках.**

**Переаминирование, трансаминирование, обратимый перенос** аминокислоты (—NH<sub>2</sub>) от аминокислот или аминов к оксокислотам:



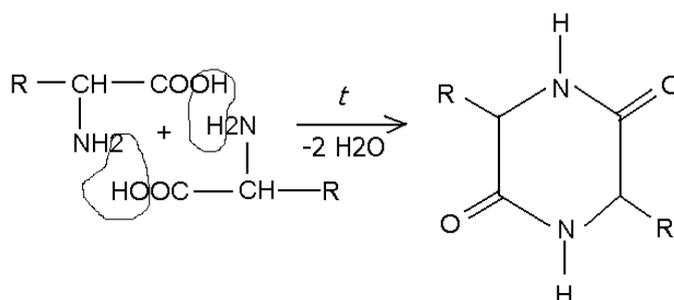
Реакция ферментативного переаминирования, открытая в 1937 советскими биохимиками А. Е. Браунштейном и М. Г. Крицман, играет роль важного промежуточного звена в процессах синтеза и дезаминирования многих аминокислот у животных, растений и микроорганизмов. Большинство природных аминокислот синтезируется в тканях путём переноса NH<sub>2</sub>-группы от глутаминовой кислоты — начального продукта усвоения азота — на различные оксокислоты. Обеспечивая быстрое взаимопревращение различных аминокислот, реакции переаминирования играют важную роль в регуляции и сопряжении обмена аминокислот и углеводов, ферменты переаминирования — аминотрансферазы имеются во всех живых клетках. Описано свыше 55 различных аминотрансфераз, катализирующих эту реакцию всех известных природных аминокислот и ряда биогенных аминов. Коферментом аминотрансфераз является производное витамина В<sub>6</sub> — пиридоксальфосфат, играющий роль переносчика NH<sub>2</sub>-группы. Резкое повышение содержания некоторых аминотрансфераз в плазме крови больных служит диагностическим признаком при поражениях печени (гепатиты), сердца (инфаркт миокарда), мышц (травмы, миодистрофические заболевания).

**Трансаминирование – основной путь биосинтеза аминокислот из оксокислот. Донором аминогруппы выступает  $\alpha$ -аминокислота, находящаяся в клетках в большом количестве.**

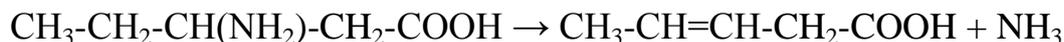


Кроме того, возможно взаимодействие amino- и карбоксильной групп как внутри одной молекулы (внутримолекулярная реакция), так и принадлежащих разным молекулам (межмолекулярная реакция).

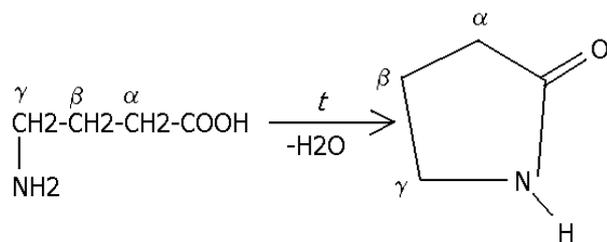
При нагревании в сухом виде различные аминокислоты ведут себя по разному. Так,  $\alpha$ -аминокислоты образуют циклические дипептиды, называемые **дикетопиперазинами**:



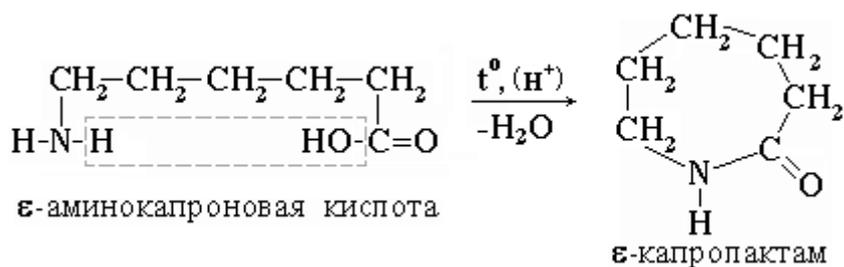
$\beta$ -аминокислоты претерпевают **дезаминирование**:



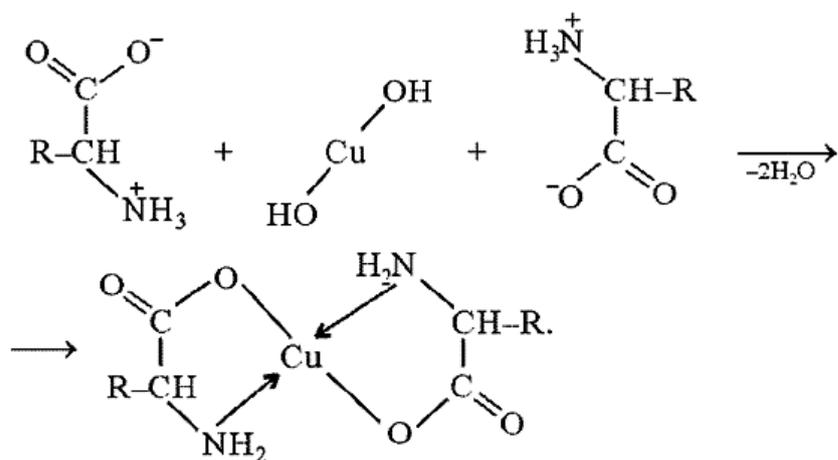
$\alpha$ -аминокислоты превращаются в циклические внутримолекулярные пептиды- **лактамы**:



Практическое значение имеет внутримолекулярное взаимодействие функциональных групп  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты, в результате которого образуется  $\epsilon$ -капролактам (полупродукт для получения капрона):



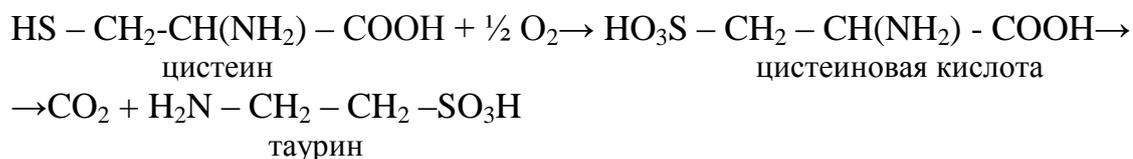
**Образование комплексов с металлами.**  $\alpha$ -Аминокислоты образуют с катионами тяжелых металлов внутримолекулярные соли. Со свежеприготовленным гидроксидом меди(II) все  $\alpha$ -аминокислоты в мягких условиях дают хорошо кристаллизующиеся внутримолекулярные (хелатные) соли меди(II) синего цвета:



В таких солях ион меди координационными связями соединен с аминогруппами.

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

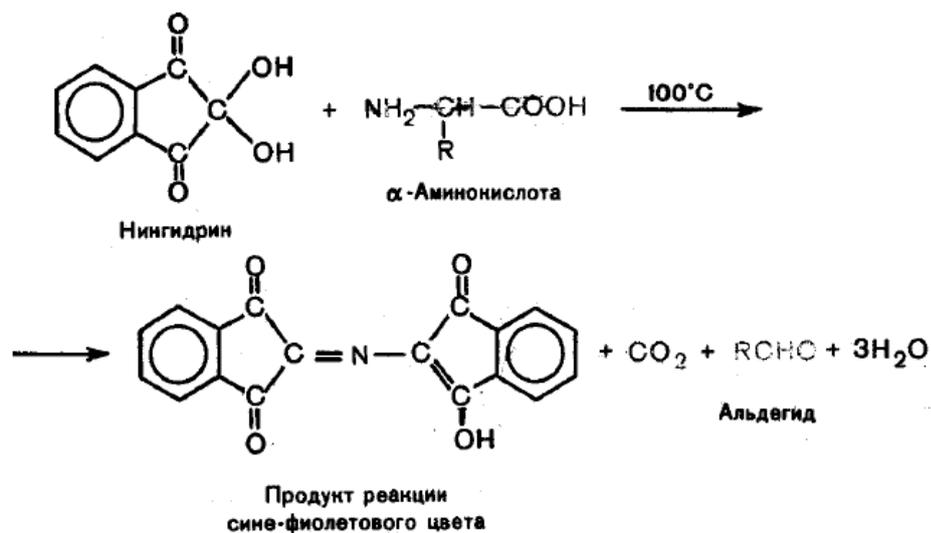
При полном окислении тиоловой группы цистеин превращается в цистеиновую кислоту, которая декарбоксилируясь, превращается в таурин, образующий с желчными кислотами парные желчные кислоты (таурохолевую и тауродезоксихолевую).



## § 7 Качественные реакции аминокислот

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

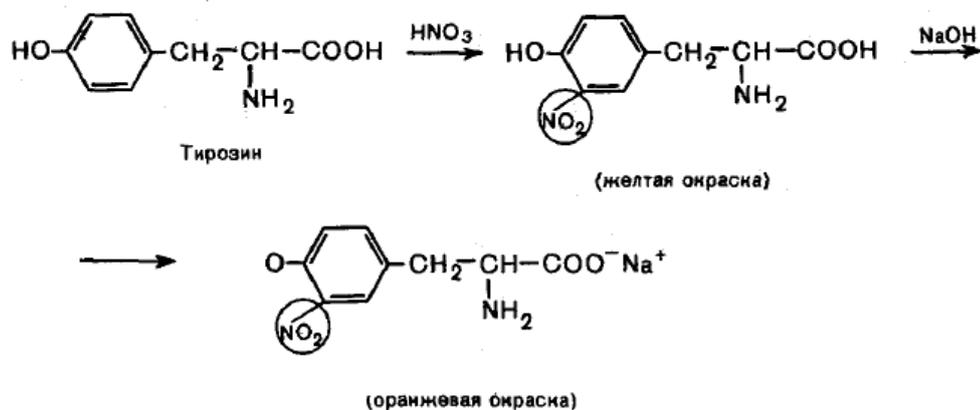
**Нингидриновая реакция**, цветная реакция, применяемая для качественного и количественного определения аминокислот, иминокислот и аминов. При нагревании в щелочной среде нингидрина (трикетогидринденгидрата,  $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_4$ ) с веществами, имеющими первичные аминогруппы ( $-\text{NH}_2$ ), образуется продукт, который имеет устойчивую интенсивную сине-фиолетовую окраску с максимальным поглощением около 570 нм. Т. к. поглощение при этой длине волны линейно зависит от числа свободных аминогрупп, нингидриновая реакция послужила основой для их количественного определения методами колориметрии или спектрофотометрии. Эта реакция используется также для определения вторичных аминогрупп ( $>\text{NH}$ ) в иминокислотах — пролине и оксипролине; в этом случае образуется продукт ярко-жёлтого цвета. Чувствительность — до 0,01%. Современный автоматический аминокислотный анализ проводят, сочетая ионообменное разделение аминокислот и количественное определение их с помощью нингидриновой реакции. При разделении смесей аминокислот методом бумажной хроматографии позволяет определять каждую аминокислоту в количестве не менее 2—5 мкг.



По интенсивности окраски можно судить о количестве аминокислот.

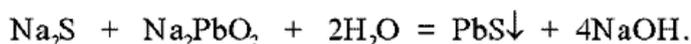
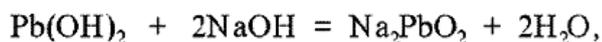
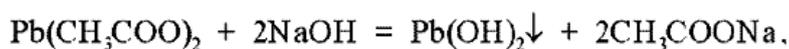
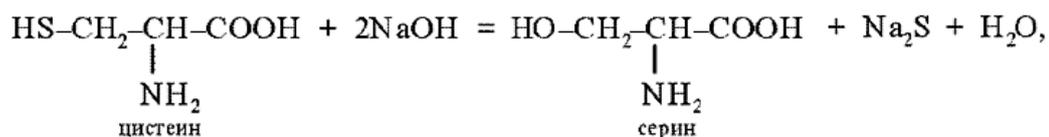
Эта реакция положительна не только со свободными аминокислотами, но и пептидами, белками и др.

**Ксантопротеиновая реакция** позволяет обнаружить ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин, гистидин, триптофан), основана на реакции электрофильного замещения в ароматическом ядре (нитрование).



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

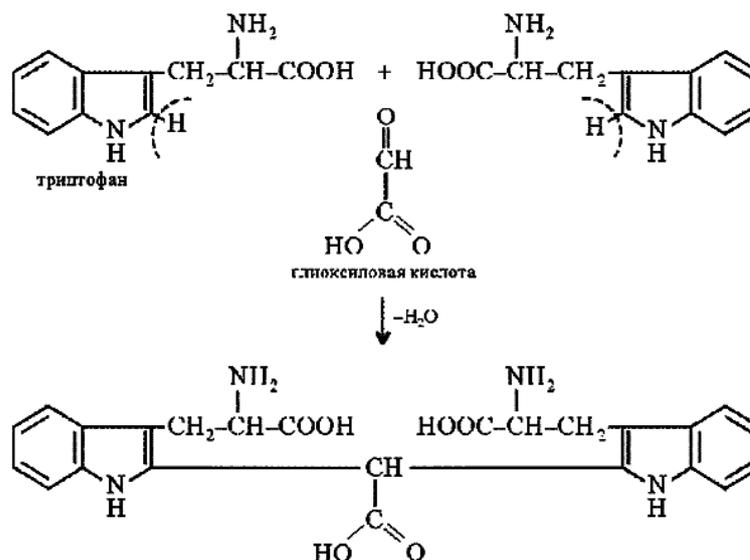
**Реакция Фоя.** Это реакция на цистеин и цистин. При щелочном гидролизе «слабосвязанная сера» в цистеине и цистине достаточно легко отщепляется, в результате чего образуется сероводород, который, реагируя со щелочью, дает сульфиды натрия или калия. При добавлении ацетата свинца(II) образуется осадок сульфида свинца(II) серо-черного цвета.



**Реакция Циммермана.** Это реакция на аминокислоту глицин.

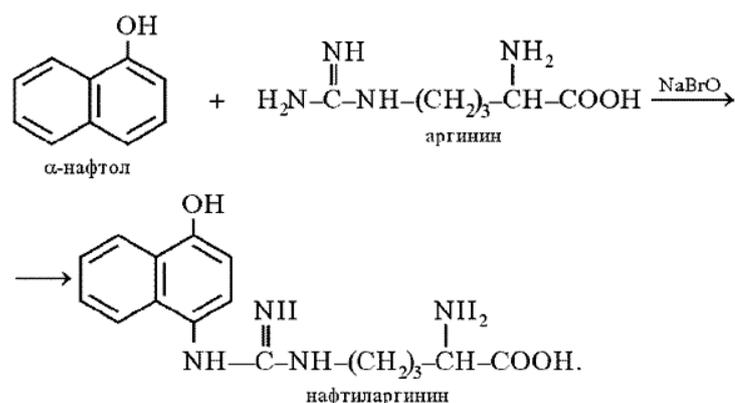
Описание опыта. К 2 мл 0,1%-го раствора глицина, доведенного добавлением 10%-го раствора щелочи до pH = 8, приливают 0,5 мл водного раствора о-фталевого диальдегида. Реакционная смесь начинает медленно окрашиваться в ярко-зеленый цвет. Через несколько минут выпадает зеленый осадок.

**Реакция на триптофан.** Триптофан, реагируя в кислой среде с альдегидами, образует окрашенные продукты конденсации. Например, с глиоксиловой кислотой (являющейся примесью к концентрированной уксусной кислоте) реакция протекает по уравнению:

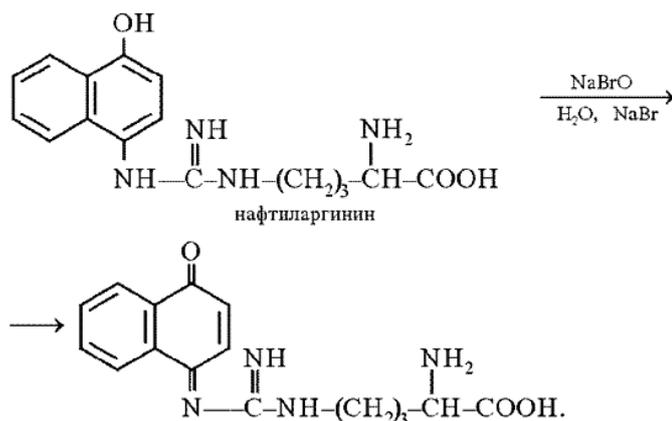


По аналогичной схеме протекает и реакция триптофана с формальдегидом.

**Реакция Сакагучи.** Эта реакция на аминокислоту аргинин основана на взаимодействии аргинина с α-нафтолом в присутствии окислителя. Ее механизм еще полностью не выяснен. По-видимому, реакция осуществляется по следующему уравнению:



Поскольку производные хинониминов (в данном случае нафтохинона), у которых водород иминогруппы  $-\text{NH}-$  замещен на алкильный или арильный радикал, всегда окрашены в желто-красные тона, то, по-видимому, оранжево-красный цвет раствора при проведении реакции Сакагучи объясняется возникновением именно производного нафтохинонимина. Не исключена, однако, вероятность образования еще более сложного соединения за счет дальнейшего окисления оставшихся  $\text{NH}$ -групп аргининового остатка и бензольного ядра  $\alpha$ -нафтола:

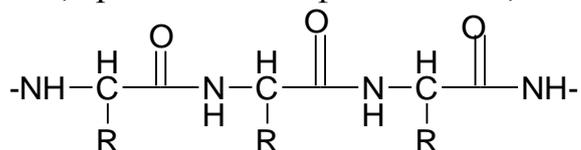


Описание опыта. В пробирку наливают 2 мл 0,01%-го раствора аргинина, затем добавляют 2 мл 10%-го раствора едкого натра и несколько капель 0,2% спиртового раствора  $\alpha$ -нафтола. Содержимое пробирки хорошо перемешивают, приливают 0,5 мл раствора гипобромита и вновь перемешивают. Немедленно добавляют 1 мл 40%-го раствора мочевины для стабилизации быстро развивающегося оранжево-красного окрашивания.

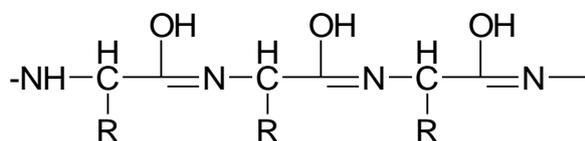
**Биуретовая реакция** – используется как цветная реакция на белки. В щелочной среде в присутствии солей меди(II) они дают фиолетовое окрашивание. Окраска обусловлена образованием комплексного соединения меди(II), за счет пептидной группы  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , которая характерна для белков. Свое название эта реакция получила от производного мочевины - биурета, который образуется при нагревании мочевины с отщеплением аммиака:

Кроме белков и биурета такое же окрашивание дают и другие соединения, содержащие -эту группу: амиды, имиды карбоновых кислот, а также соединения, содержащие в молекуле группы -CS-NH- или =CH-NH-. Также реакцию дают белки, некоторые аминокислоты, пептиды, биурет и средние пептоны.

Цвет комплекса, получаемый при биуретовой реакции с различными пептидами, несколько отличается и зависит от длины пептидной цепи. Пептиды с длиной цепи от четырех аминокислотных остатков и выше образуют красный комплекс, трипептиды – фиолетовый, а дипептиды – синий.

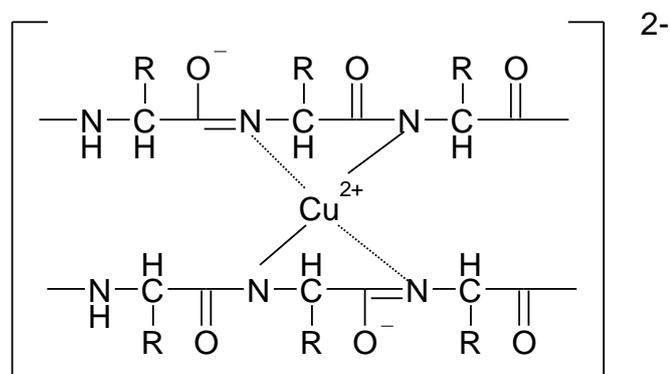


кетонная форма полипептида



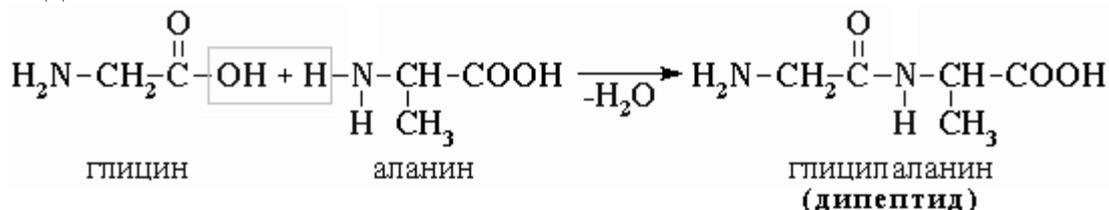
енольная форма полипептида

При взаимодействии полипептида с  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  образуется комплекс, строение которого можно показать так:

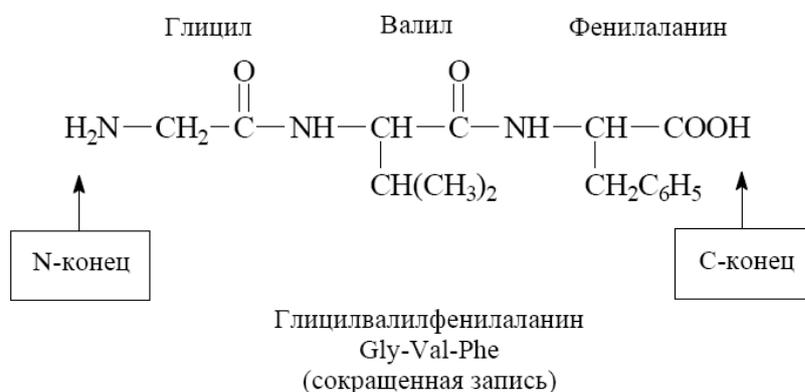


## § 8 Образование пептидной связи

Межмолекулярное взаимодействие  $\alpha$ -аминокислот приводит к образованию пептидов. При взаимодействии двух  $\alpha$ -аминокислот образуется дипептид.



Межмолекулярное взаимодействие трех  $\alpha$ -аминокислот приводит к образованию трипептида и т.д.



Фрагменты молекул аминокислот, образующие пептидную цепь, называются аминокислотными остатками, а связь CO–NH - **пептидной связью**.

**Белки**, протеины, высокомолекулярные природные органические вещества, построенные из аминокислот и играющие фундаментальную роль в структуре и жизнедеятельности организмов. Название "**протеины**" (от греч. *protos* – первый, важнейший) более точно отражает первостепенное биологическое значение этого класса веществ, хотя в отечественной литературе их принято называть белками или белковыми веществами по аналогии с белком куриного яйца, приобретающего при кипячении (денатурации) белый цвет. В природе существует примерно  $10^{10}$ - $10^{12}$  различных белков, обеспечивающих жизнедеятельность организмов всех степеней сложности от вирусов до человека. Это мускулы, кровь, сердце, кожа, кости... Белками являются ферменты, антитела, многие гормоны и другие биологические активные вещества. Необходимость постоянного обновления белков лежит в основе обмена веществ. Именно белки (ферменты и др.) осуществляют обмен веществ и энергетические превращения, неразрывно связанные с активными биологическими функциями. Белки входят в состав сложных клеточных

структур — органелл. И хотя органеллы содержат также другие вещества (липиды, углеводы, нуклеиновые кислоты, неорганические компоненты), белки особенно важны; они — основные структурообразователи и играют ведущую роль в выполнении физиологических функций. Например, благодаря соответствующей организации различного рода белков биологические мембраны, покрывающие клетки, активно (с затратой энергии) переносят в клетку или из клетки определённые молекулы и ионы. В частности, транспорт катионов создаёт электрическую поляризацию, необходимую для процессов возбуждения. В двигательных аппаратах — мышечных волокнах и других — комплексы специфических белки осуществляют сокращение, превращая химическую энергию в механическую работу. Деятельность белков во многом связана с разными небелковыми веществами, из которых наибольшее биологическое значение имеют нуклеиновые кислоты. Однако решающим фактором молекулярных механизмов всех активных проявлений жизнедеятельности являются белки. В этом смысле подтверждено и детализировано известное положение Ф. Энгельса о белке, как основе биологической формы движения материи. Молекулы белков в структурном отношении бесконечно разнообразны — жёсткость и точность уникальной организации сочетаются в них с гибкостью и пластичностью. Всё это создаёт необозримые функциональные возможности; поэтому белки и явились тем исключительным материалом, который послужил основой возникновения жизни на Земле. Белки — один из основных продуктов питания человека и животных, они служат источником восстановления и обновления цитоплазмы клеток, образования ферментов, гормонов и др.

Как уже отмечалось выше, благодаря пептидным связям аминокислоты образуют **белки**. Молекула белка построена из 100 или более остатков аминокислот, ковалентно связанных в полимерные цепи. В человеческом организме 5 миллионов белков, причем ни один из белков человека не идентичен с белком любого другого живого организма. Часть белков образует комплексы с молекулами, содержащими серу, фосфор, железо, цинк и медь. Молекулярная масса белковых цепей колеблется от нескольких тысяч до нескольких миллионов (в вирусе табачной мозаики — около 40 000 000 молекул); в их состав входят сотни (иногда — сотни тысяч) аминокислотных остатков. Потенциально многообразие белков очень велико — каждому белку соответствует своя особая последовательность аминокислот, контролируемая генетически. На долю белков приходится около половины сухой массы клетки. Несмотря на такое разнообразие белковых структур для их построения необходимы всего 22 аминокислоты, 9 из которых **незаменимы**, то есть должны поступать с пищей человека, они не синтезируются в организме человека, остальные аминокислоты могут образовываться в нашем организме из других аминокислот. Таким образом, необходимо обеспечить адекватную поставку организму этих аминокислот соответствующим питанием с хорошо сбалансированным составом животных и растительных белков. Большинство растительных белков, даже очень важных, содержит лишь незначительное

число незаменимых аминокислот – именно поэтому строгие вегетарианцы (не потребляющие даже яиц и молочных продуктов) могут испытывать дефицит данных аминокислот. Невозможно переоценить важность сбалансированного питания для обеспечения достаточного уровня всех незаменимых аминокислот.

## § 9 Классификация белков

**Классификация белков** крайне затруднена их многообразием и сложностью молекул. К **простым** белкам, состоящим только из аминокислот, относят **альбумины** (яичный альбумин и сывороточный альбумин крови), **глобулины** (антитела в крови, фибрин), **гистоны**, **склеропроотеины** (**кератин** волос, кожи и перьев, **коллаген** сухожилий, **эластин** связок).

К **сложным белкам** относятся белки, имеющие самое разнообразное назначение в организме: металлопротеины, липопротеины, гликопротеины, фосфопротеины и др. Небелковой частью молекул металлопротеинов являются ионы различных металлов, к-рые нельзя удалить из молекулы белка, не повредив ее белковую часть. Металлопротеинами являются многие ферменты, содержащие железо (цитохромы, каталаза), медь (тирозидаза), цинк (алкогольдегидрогеназа), а также дыхательные пигменты, в т. ч. гемоглобин, миоглобин и др. Липопротеины представляют собой хим. комплексы белков с липидами. Липопротеины выполняют важнейшую функцию депонирования и транспорта липидов, являются необходимой составной частью клеточных мембран. Концентрация разных липопротеинов в сыворотке крови служит диагностическим признаком ряда заболеваний (атеросклероза, ожирения и др.). Белки, в которых небелковая часть представлена углеводами (или углеводом), называют гликопротеинами. Гликопротеинами являются некоторые ферменты и гормоны, антитела и другие физиологически активные белки. Полагают, что специфическая активность этих соединений определяется именно углеводной частью их молекул. Сложные белки, молекулы которых содержат остатки фосфорной кислоты, присоединенные чаще всего к остатку аминокислоты серина (реже – треонина) в полипептидной цепи белка, называются фосфопротеинами, эти белки играют важную роль в клеточном метаболизме. К фосфопротеинам относятся белки биологических мембран и клеточных ядер, казеины и др. Присоединение остатков фосфорной кислоты (фосфорилирование) к пяти аминокислотным остаткам (серина и треонина) на С-конце полипептидной цепи зрительного белка родопсина и превращение его в фосфопротеин играет существенную роль в регуляции адаптации зрения к свету и к темноте. Превращение важнейших белков мозга в фосфопротеины в результате фосфорилирования происходит при стимуляции нервов или при действии на нервы определенных нейромедиаторов.

По структуре белки делятся на **фибриллярные** (третичная структура почти не выражена, нерастворимы, представляют собой длинные полипептидные цепи), **глобулярные** (третичная структура хорошо выражена, растворимы) и **промежуточные** (фибриллярные, но растворимые). Первые

входят в состав соединительных тканей, вторые играют роль ферментов, гормонов, антител.

Функционально белки могут быть **структурными** (компоненты соединительных тканей, слизистых секретов), **транспортными** (перенос крови, липидов), **защитными** (антитела, тромбообразование), **сократительными** (в мышечных тканях), **запасными** (молоко, белок), ферментами, гормонами, токсинами (змеиный яд).

## § 10 Функции белков

Белки выполняют множество самых разнообразных функций, характерных для живых организмов. Здесь будут перечислены главные и в некотором смысле уникальные для жизнедеятельности человека функции, не свойственные или лишь частично присущие другим классам биополимеров.

□ **Каталитическая функция белков.** Все до сих пор открытые биологические катализаторы – **ферменты** являются белками. Эта функция белков является уникальной, не свойственной другим полимерным молекулам.

□ **Питательная (резервная) функция белков.** К таким белкам относятся так называемые резервные белки, являющиеся источниками питания для развития плода; белки яйца (овальбумины) и основной белок молока (казеин) также выполняют главным образом питательную функцию. Ряд других белков, несомненно, используется в организме в качестве источника аминокислот, которые в свою очередь являются предшественниками биологически активных веществ, регулирующих процессы обмена веществ.

□ **Транспортная функция белков.** Дыхательная функция крови, в частности перенос кислорода, целиком осуществляется молекулами гемоглобина – белка эритроцитов. В транспорте липидов принимают участие альбумины сыворотки крови. Ряд других сывороточных белков образует комплексы с жирами, медью, железом, тироксином, **витамином А** и другими соединениями, обеспечивая их доставку в соответствующие органы-мишени.

□ **Защитная функция белков.** Основную функцию защиты в организме выполняет иммунологическая система, которая обеспечивает синтез специфических защитных белков – **антител** в ответ на поступление в организм бактерий, токсинов или вирусов. Высокая специфичность взаимодействия антител с антигенами (чужеродными веществами) по типу белок – белковое взаимодействие способствует нейтрализации их биологического действия и сохранению нормального состояния. В качестве другого примера защитной роли можно привести способность ряда белков крови к свертыванию. Свертывание белка плазмы крови фибриногена приводит к образованию сгустка крови, что предохраняет от потери крови при ранениях.

□ **Сократительная функция белков.** В акте мышечного сокращения и расслабления участвует множество белковых веществ тела. Однако главную роль в этих жизненно важных процессах играют актин и миозин – специфические белки мышечной ткани. Сократительная функция присуща не

только мышечным белкам, но и белкам ряда субклеточных структур, что обеспечивает тончайшие процессы жизнедеятельности клеток.

□ **Структурная функция белков.** Данная функция белков многопланова. Белки со структурными функциями занимают по количеству первое место среди других белков тела человека. Широко распространены такие важные структурные белки, как **коллаген** в соединительной ткани, кератин в волосах, ногтях, коже, **эластин** в сосудистой стенке и др. Не менее важную роль выполняют белки в комплексе с углеводами в формировании ряда секретов – мукоидов, муцинов и т.д. Наконец, в комплексе с липидами (в частности, фосфолипидами) белки участвуют в образовании биомембран клеток.

□ **Гормональная функция белков.** Обмен веществ в организме регулируется разнообразными механизмами. В этой регуляции важное место занимают гормоны, вырабатываемые в железах внутренней секреции. Ряд гормонов представлен белками или полипептидами, например, гормоны гипофиза, поджелудочной железы и др.

Можно указать еще на некоторые другие жизненно важные функции белков, в частности, на способность белков к сохранению онкотического давления в клетках и в крови, на буферные свойства белков, регулирующие физиологическое значение **pH** внутренней среды, и др.

#### **Физико-химические свойства белка.**

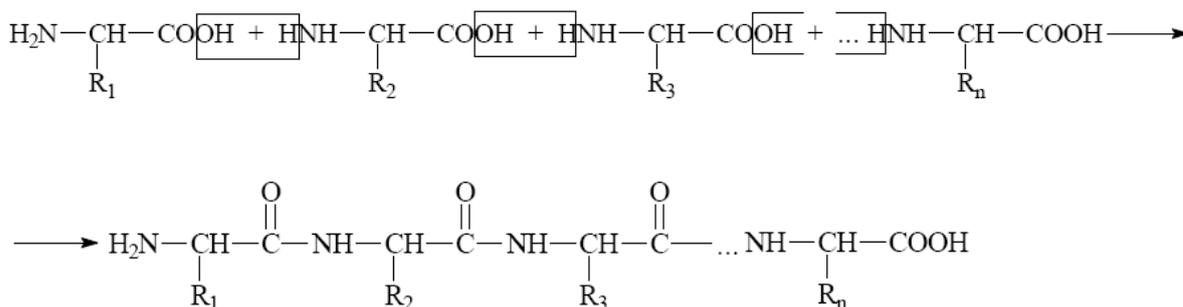
Молекулы белков имеют массу от десятков тыс. до 1 млн. и выше. Так, фермент рибонуклеаза имеет молекулярную массу 12 700, дыхательный пигмент улитки гемоцианин — 6 600 000. Элементарный состав большинства белков: 50,6—54,5% **углерода**, 6,5—7,3% **водорода**, 21,5—23,5% **кислорода**, 15—17,6% **азота**, 0,3—2,5% **серы**; в состав ряда белков входит и **фосфор**. Сведения о молекулярной массе и ряде свойств молекул белка можно получить, исследуя их осаждение (седиментацию) в ультрацентрифуге, диффузию, вязкость, растворимость и светорассеяние. Все белки с очень большой молекулярной массой построены из более мелких частиц — субъединиц. Растворимые белки — гидрофильные коллоиды, активно связывающие воду; их растворы обладают значительной вязкостью, низким осмотическим давлением. Молекулы белков не проходят через полупроницаемые мембраны, обладают слабой способностью к диффузии. Белки — амфотерные электролиты, т.к. имеют свободные карбоксильные (кислотные) и аминные (основные) группы. **Изоэлектрическая точка** различных белков неодинакова: для альбумина плазмы крови она равна 4,7, для зеина кукурузы 6,2. Белки имеют электрический заряд, изменяющийся в зависимости от структуры и реакции среды. В электрическом поле растворённые белки движутся (**электрофорез**), причём направление и скорость движения их неодинаковы. Растворимость белков варьирует не меньше, чем другие их свойства. Одни из них легко растворяются в воде, другие требуют для растворения небольших концентраций солей, третьи переходят в раствор только под воздействием сильных щелочей и т.п. Из растворов белки неодинаково осаждаются

органическими веществами (например, спиртами) или высокими концентрациями солей (высаливаются). Существенные различия в растворимости и других свойствах используются при выделении индивидуальных белков из тех сложных систем, в которых они встречаются в природе. После очистки многие белки способны кристаллизоваться.

## § 11 Структура белка

Каждому белку свойственна особая геометрическая структура. При описании пространственной структуры обычно описывают четыре разных уровня организации.

Под **первичной структурой** белка обычно понимают последовательность аминокислот. Первичная структура инсулина была открыта Ф. Сэнгером в 1944–54 годах; в настоящее время известна первичная структура нескольких сотен белков. Последовательность аминокислот определяет биологическую функцию белка, и замена одной единственной аминокислоты может резко изменить эту функцию. В молекулах белков аминокислоты соединены между собой пептидными связями ( $\text{—CO—NH—}$ ) в линейной последовательности составляющей так называемую первичную структуру белка.



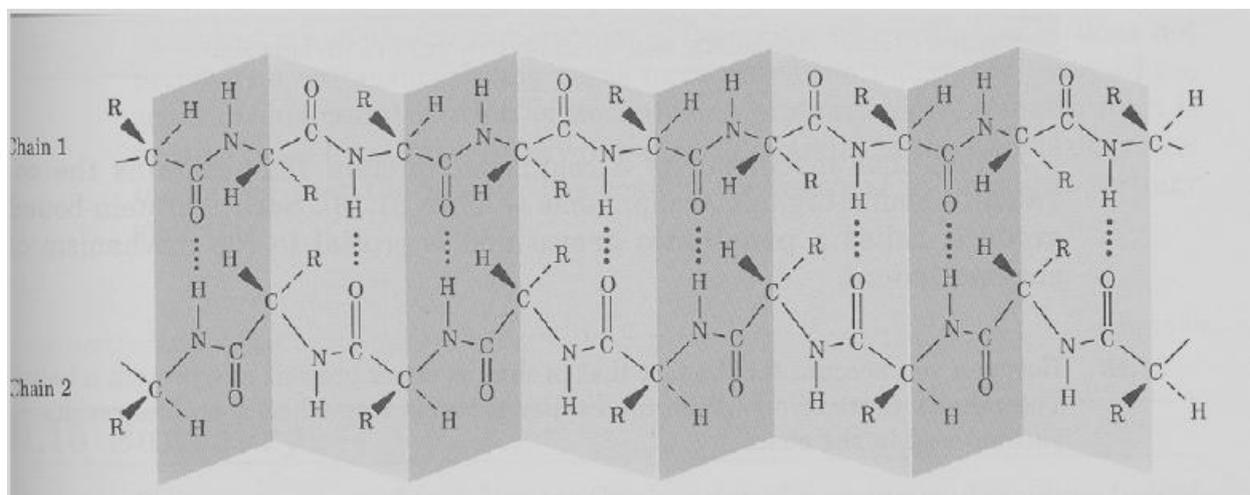
Для каждого белка не только состав, но и последовательность аминокислот в полипептидной цепи — **первичная структура** — строго индивидуальны; любое звено цепи — вполне определённая аминокислота. Все многочисленные виды белков, существующие в природе, различаются по первичной структуре; потенциально возможное их число практически неограниченно. Каждый из бесчисленного множества существующих белков имеет особую наследственно детерминированную первичную структуру, присущую только ему. Индивидуальная первичная структура каждого белка сохраняется в поколениях благодаря точной передаче соответствующей наследственной информации. Это обуславливает строго индивидуальную систему внутримолекулярных связей, т. е. уникальную конформацию белка. Для анализа первичной структуры белков разработаны специальные методы. Каждый белок характеризуется собственной «химической топографией» и своеобразными сочетаниями пространственно сближенных химических групп. Часть таких сочетаний служит функциональными центрами молекул.

Благодаря структурному соответствию, напоминающему отношение ключа к замку (комплементарности), функциональные центры «узнают» и избирательно присоединяют вещества, на которые соответствующие белки «установлены». Функциональные — **активные центры** белков-ферментов специфически присоединяют субстраты и активируют их, ускоряя и направляя химические превращения. Например, при переваривании определёнными ферментами, например трипсином, каждый белок даёт свой набор фрагментов (пептидов). При соответствующем их разделении на листе бумаги получается «пептидная карта», которая, подобно отпечатку пальца, характерна для данного белка. Разделение на пептиды и определение строения каждого из них в отдельности — основной путь расшифровки первичной структуры белка.

Пространственная конфигурация (конформация) полипептидной цепи определяется первичной структурой и условиями среды. При обычных условиях (температура не выше 40°C, нормальное давление и т.д.) белки характеризуются внутримолекулярной упорядоченностью. «Хребет» полипептидной цепи местами может закручиваться спиралью или образовывать полностью вытянутые отрезки. Обычно белковая молекула имеет форму спирали. Это так называемая **вторичная структура**, стабилизируемая водородными связями, возникающими между СО- и NH-группами. На один виток спирали приходится 3,6 аминокислотного остатка. Существуют и другие формы вторичной структуры, например, тройная спираль коллагена и складчатый слой фибрина (рисунок 5).

Рисунок 5

### Пространственная структура коллагена



Аминокислотные (полипептидные) цепи, содержащие аминокислоту цистин, в местах его расположения скреплены дисульфидными связями (—S—S—). Кроме пептидных и дисульфидных связей, в молекуле белка есть многочисленные связи с меньшей энергией взаимодействия, имеющие большое значение для внутренней организации и функционирования. Среди этих связей наиболее существенны так называемые гидрофобные связи, создаваемые неполярными боковыми группами аминокислот. Эти группы, лишённые

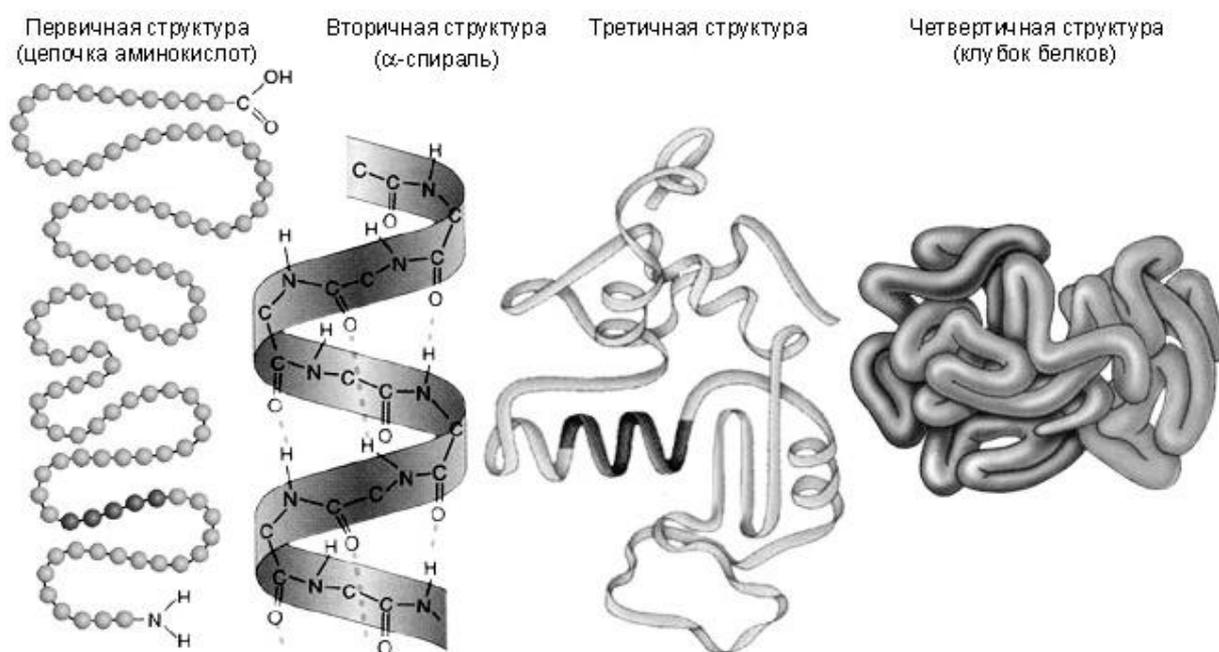
средства к воде, имеют тенденцию контактировать между собой внутри молекулы. Кроме того, в молекуле белка можно выделить также электростатические взаимодействия между группами, несущими электрические заряды.

Дисульфидные, ионные и водородные связи, а также гидрофобное взаимодействие заставляют большинство белковых цепей сворачиваться в компактную **глобулу**. Полипептидная цепь в целом «упаковывается» и жестко фиксируется с помощью взаимодействий боковых групп аминокислот. Это так называемая **третичная структура** белка. В зависимости от укладки полипептидных цепей форма молекул варьирует от **фибриллярной** (вытянутой, нитеобразной) до **глобулярной** (округлой).

Наконец, многие белки с особо сложным строением состоят из нескольких полипептидных цепей – способ их упаковки называется **четвертичной структурой**. При помощи особых центров взаимного связывания («контактных площадок») определённые белки соединяются по нескольку вместе (структура 4-го порядка) или создают значительно более сложные системы (рисунок 6).

Рисунок 6

### Пространственное строение белка



Конформация некоторых белков раскрыта рентгеноструктурными исследованиями. Создание упорядоченной прочной конформации белка определяется целыми системами взаимодействий, находящихся во взаимной зависимости. Смены конформации белка, вызываемые изменениями среды или реакциями, в которые они вступают, связаны с изменением ряда взаимодействий. Конформационные переходы охватывают молекулу целиком или ограничиваются определёнными районами. При нагревании, резком подкислении среды и других сильных воздействиях происходит «плавление»

молекулы белка — переход в состояние беспорядочного клубка. Молекула временно или постоянно теряет свою третичную структуру и «сворачивается» или выпадает в осадок. Использование спирта в качестве дезинфицирующего средства связано именно с тем, что он вызывает денатурацию белка любых бактерий. Это, как правило, влечёт за собой ряд других превращений, общий результат которых обозначают как **денатурацию** белка. При этом понижается растворимость, усиливается вязкость их растворов, теряются ферментативные и другие биологические свойства.

Изучение структуры белка даёт возможность переходить к их синтезу. В 1955 была выяснена структура инсулина, молекула которого состоит из двух сравнительно коротких полипептидных цепей (21 и 30 аминокислотных остатков). Вслед за этим была раскрыта первичная структура гемоглобина, рибонуклеазы, трипсина и ряда других белков. Путём химического синтеза сначала были получены сложные пептиды со свойствами гормонов, затем удалось синтезировать гормон инсулин, наконец — фермент рибонуклеазу. Правильность химической формулы инсулина и рибонуклеазы подтвердилась тем, что синтетические белки не отличались от молекул, продуцируемых организмом, ни по физико-химическим свойствам, ни по биологической активности. Установлена полностью или частично первичная структура свыше 200 Б.

**Биосинтез белка** — процесс образования белков из аминокислот в клетках живых организмов. Выяснение механизма этого процесса, имеющего огромное биологическое значение, можно отнести к важнейшим достижениям науки 20 в. Биосинтез белка идёт при помощи особых сложных механизмов, обеспечивающих упорядоченное воспроизведение специфической уникальной структуры. Механизмы эти едины или весьма сходны для самых разнообразных клеток и организмов, в них принимают участие нуклеиновые кислоты, в особенности рибонуклеиновые кислоты (РНК). Этот процесс идёт с использованием энергии, накопленной в виде аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Биосинтез белка происходит на особых рибонуклеопротеидных частицах — **рибосомах**, состоящих из почти равных количеств рибосомной РНК (*p*-РНК) и белков. Первичная структура (последовательность аминокислот) синтезирующихся полипептидных цепочек обеспечивается соединением с рибосомами особой матричной, или информационной, рибонуклеиновой кислоты (и-РНК, или м-РНК), которая содержит информацию о специфическом строении белка, «закодированную» в виде последовательного расположения нуклеотидов, составляющих и-РНК. Эту информацию и-РНК получает от дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), хранящей и передающей её по наследству. Аминокислоты, прежде чем попасть в рибосомы, активируются, получая энергию от АТФ и образуя соединение с адениловой кислотой. (Активированные аминокислоты представляют собой смешанный ангидрид аминокислоты и адениловой кислоты — аминоксиладенилат.) Далее, остаток данной аминокислоты переносится на соответствующую транспортную рибонуклеиновую кислоту (т-РНК). Оба эти процесса катализируются одним и

тем же ферментом (аминоациладенилатсинтетазой, или аминоацилт-РНК-синтетазой), специфическим для каждой аминокислоты. Определённой аминокислоте соответствуют одна или несколько специфических для неё т-РНК. Все т-РНК сравнительно низкополимерны, содержат около 80 нуклеотидных остатков. Они построены по общему плану: в начале цепи находится 5-гуаниловая кислота, а в конце — часто обменивающаяся группировка из двух остатков цитидиловой кислоты и аденозина, к которому и присоединяется остаток аминокислоты. Остаток аминокислоты, соединённый с т-РНК, далее переносится на рибосомы, где и происходит образование полипептидной цепочки. Т. о., рибосомная стадия — центральный этап биосинтеза белка. В процессе биосинтеза рибосомы соединяются в цепочки при помощи и-РНК, образуя активные белоксинтезирующие структуры — **полирибосомы**, или полисомы.

и-РНК синтезируется на матрице ДНК. В уникальной последовательности нуклеотидов ДНК линейно «записана» генетическая информация о последовательности аминокислотных остатков в полипептидных цепочках белка. В новообразованной и-РНК получается нуклеотидная последовательность, соответствующая матричной ДНК, — комплементарная последовательность, которая определяет первичную структуру синтезирующейся полипептидной цепочки. Включение каждой аминокислоты обуславливается (кодируется) определёнными группами из трёх нуклеотидных остатков (триплетами). Каждой аминокислоте соответствует несколько триплетов, или кодонов, для которых теперь установлены состав и последовательность нуклеотидов.

В полисомах т-РНК, нагруженная аминокислотой, присоединяется к соответствующим кодоном и-РНК. Это присоединение совершается внутри рибосомы в силу взаимодействия комплементарных оснований: аденина с урацилом или тиминном и гуанина с цитозином. При этом т-РНК присоединяется к кодону содержащимся в ней комплементарным триплетом, называемым антикодоном. По мере продвижения рибосомы по нуклеотидной цепочке и-РНК к соседним кодоном присоединяются новые молекулы т-РНК, нагруженные аминокислотами. Предыдущая т-РНК при этом освобождается, присоединяя свою аминокислоту карбоксильным концом к аминогруппе новой аминокислоты с образованием пептидной связи. Т. о., полипептидная цепочка растёт по мере продвижения рибосомы по и-РНК и освобождается по завершении своего синтеза, пройдя соответствующий участок и-РНК, комплементарный данному структурному гену ДНК.

Процесс биосинтеза белка не исчерпывается образованием полипептидных цепочек, т. е. созданием первичной структуры. Далее происходит свёртывание цепочек в спирали, их «укладка» и взаимодействие, и образование вторичной, третичной и, иногда, четвертичной структуры.

В связи с важным значением белка разрабатываются новые методы получения белков и аминокислот путём промышленного микробиологического

синтеза, т. е. выращиванием микробов (например, дрожжей и др.) на дешёвом сырье (например, нефти, газе и др.).

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

Полученную в результате гидролиза смесь аминокислот анализируют в аминокислотном анализаторе. Таким образом определяется аминокислотный состав белков.

Более сложным является определение аминокислотной последовательности, т.е. первичной структуры белка. Первичная структура определяется путем последовательного отщепления аминокислот от одного из концов цепи и их идентификация. Первый способ отщепления и идентификации N-концевой аминокислоты был предложен Сенгером (1945), в котором белок обрабатывали динитрофторбензолом, а затем гидролизовали. Более простым, а поэтому и более распространенным методом определения первичной структуры белка, является метод ступенчатой деструкции Эдмана (фенилтиогидрантоиновый). Преимущество этого метода заключается в том, что он позволяет сохранить часть молекулы, от которой была отщеплена аминокислота. Также широко известен и дансильный метод, который основан на взаимодействии N-концевой аминокислоты с дансилхлоридом.

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

## § 12 Лабораторный практикум "Аминокислоты"

### Цель работы:

1. Изучить химические свойства аминокислот
2. Научиться с помощью качественных реакций определять – аминокруппу, ароматические аминокислоты, пептидные связи, белки.

### Техника безопасности.

1. С концентрированными кислотами и щелочами работать осторожно, под вытяжным шкафом, в очках.
2. С раствором нингидрина работу проводить под вытяжным шкафом, не допускать попадания на кожу рук.

### Ход работы

#### Опыт № 1. Амфотерные свойства аминокислот

**А.** В пробирку поместите 5 капель 1%-ного раствора  $\alpha$ -аланина или другой аминокислоты и добавляйте по каплям 0.1%-ного раствора хлороводородной кислоты, подкрашенной индикатором Конго в синий цвет до появления розово-красной окраски. Напишите уравнение реакции и объясните изменение окраски.

**Б.** В пробирку поместите 5 капель 1%-ного раствора аминокислоты и по каплям добавляйте 0.1%-ного раствора гидроксида натрия, подкрашенного фенолфталеином до исчезновения окраски. Объясните происходящие явления и напишите уравнение реакции.

#### Опыт № 2. Реакция глицина с азотистой кислотой

В пробирку поместите 5 капель 1%-ного раствора глицина и равный объем раствора нитрита натрия. Добавьте 2 капли концентрированной уксусной кислоты и осторожно взболтайте смесь. Наблюдается выделение газа: реакция используется для количественного определения аминокрупп в аминокислотах. Напишите схему взаимодействия глицина с азотистой кислотой.

#### Опыт № 3. Нингидриновая реакция на аминокруппу в $\alpha$ -положении

Растворы аминокислот при нагревании с нингидрином дают сине-фиолетовое окрашивание. В этой реакции  $\alpha$ -аминокислоты окисляются нингидрином, подвергаясь при этом окислительному дезаминированию и декарбоксилированию.

В пробирку поместите 4 капли 1%-ного раствора глицина и 2 капли 0.1%-ного раствора нингидрина. Содержимое пробирки осторожно нагреть до появления сине-фиолетовой окраски.

#### **Опыт № 4. Биуретовая реакция на пептидные связи**

В пробирку поместите 5-6 капель яичного белка, добавьте равный объем 30%-ного раствора гидроксида натрия и по стенке добавьте 1-2-капли раствора сульфата меди. Наблюдается появление сине-фиолетового окрашивания. Запишите строение комплекса, образующегося в данной реакции.

#### **Опыт № 5. Ксантопротеиновая реакция на белок**

Ксантопротеиновая реакция – реакция нитрования бензольного ядра ароматических аминокислот концентрированной азотной кислотой. В результате образуется нитропроизводные аминокислот, имеющие желтую окраску. В щелочной среде нитропроизводные образуют соли хиноидной структуры, окрашенные в оранжевый цвет (ксантиновый). В белке содержится достаточное количество ароматических аминокислот, поэтому ксантопротеиновая реакция используется для определения белка. В пробирку поместите 10 капель раствора яичного белка и 2 капли концентрированной азотной кислоты. Содержимое пробирки осторожно нагрейте до растворения осадка. Образуется раствор лимонно-желтого цвета. Охладив пробирку, осторожно добавьте 8-10 капель 30%-ного раствора гидроксида натрия до появления ярко-оранжевого цвета. Запишите уравнение реакции:

### § 13. Тестовые задания для самоконтроля

Выберите один правильный ответ.

01. К БЕЛКОВЫМ АМИНОКИСЛОТАМ ОТНОСИТСЯ:

- 1)  $\alpha$  -аминомасляная
- 2) 2-аминобутановая
- 3)  $\alpha$ -аминопропионовая
- 4)  $\alpha$ -аминовалериановая
- 5) 2-аминопентановая кислота

02. ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА ПО СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ НОМЕНКЛАТУРЕ ИМЕЕТ НАЗВАНИЕ:

- 1) 2-аминобутандиовая кислота
- 2) 2-аминобутантриовая кислота
- 3) 2-аминобутановая кислота
- 4) 2-аминопропандиовая кислота
- 5) 2-аминопентандиовая кислота

03. СРЕДУ, БЛИЗКУЮ К НЕЙТРАЛЬНОЙ, ДАЕТ РАСТВОР АМИНОКИСЛОТЫ:

- 1) глутамин
- 2) аргинин
- 3) изолейцин
- 4) аспарагин
- 5) аспарагиновая кислота

04. ПРИ  $\text{pH} = 12$  ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА НАХОДИТСЯ ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ В ФОРМЕ:

- 1) цвиттериона
- 2) биполярного иона
- 3) катиона
- 4) аниона
- 5) в неионизированной форме

05. ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ГЛИЦИНА С МЕТИЛОВЫМ СПИРТОМ ОБРАЗУЕТСЯ:

- 1) сложный эфир
- 2) полуацеталь
- 3) замещенный амин
- 4) простой эфир
- 5) ангидрид кислоты

06. ПРИ ГИДРОЛИЗЕ ПРОСТЫХ БЕЛКОВ ОБРАЗУЮТСЯ:

- 1) жирные кислоты
- 2) спирты
- 3) аминокислоты
- 4) углеводы
- 5) нуклеотиды

07. КСАНТОПРОТЕИНОВАЯ РЕАКЦИЯ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ:

- 1) аминокислот
- 2) пептидных связей
- 3) ароматических аминокислот
- 4) серосодержащих аминокислот
- 5) белков

08. БЕЛКИ НЕЛЬЗЯ ОСАДИТЬ:

- 1) денатурацией в сильно кислой среде
- 2) высаливанием в изоэлектрической точке
- 3) спиртом в изоэлектрической точке
- 4) ионами тяжелых металлов
- 5) денатурацией в сильно щелочной среде

## ГЛАВА VII БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

### Вопросы к занятию

1. Понятие о гетероциклических соединениях и их классификация по количеству гетероатомов, их виду и размеру цикла.
2. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Кислотно-основные свойства атома азота на примере пиррола.
3. Химические свойства и строение пиррола, индола и их производных. Биороль порфинов.
4. Пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота (азолы), строение и номенклатура. Биороль соединений этого типа.
5. Основные химические свойства пиразола, имидазола, тиазола.
6. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом и их химические свойства на примере пиридина, пипиридина, хинолина. Никотиновая кислота и ее амид. Соединения хинолина в медицине.
7. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами (пиримидин).
8. Пурин и его производные (аденин, гуанин, ксантин). Кофеин, теофиллин, теобромин.

Гетероциклическими называют соединения с замкнутой цепью, включающей не только атомы углерода, но и атомы других элементов – гетероатомы. Такие системы весьма разнообразны. Теоретически любой атом, способный образовывать не менее двух ковалентных связей, может участвовать в образовании цикла. Наиболее хорошо изученными и широко распространенными являются циклические соединения кислорода, серы и азота. Гетероциклы могут содержать три, четыре, пять, шесть и более число атомов. Аналогично карбоциклическим соединениям наиболее устойчивыми из них являются пяти и шестичленные гетероциклы. Гетероциклические соединения большое значение имеют в природе. Они входят в состав витаминов, гормонов, нуклеиновых кислот, алкалоидов и ферментов. Многие из них входят в состав лекарственных препаратов, например, таких, как анальгин, пентальгин, кордиамин, амидопирин и др.

## § 1 Классификация и номенклатура

Гетероциклы могут быть классифицированы по нескольким признакам

1. По признаку, входящих в цикл гетероатомов:

кислородосодержащие



фуран

азотосодержащие



пиррол



пиридин

серусодержащие и др.



тиофен

2. По числу атомов в цикле:

трехчленные



этиленоксид

пятичленные



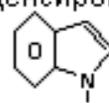
пиррол

шестичленные

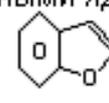


пиридин

и т.д., а также с конденсированными ядрами



индол



кумарон

3. По числу гетероатомов, входящих в цикл, например:

пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



пиррол



фуран

пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами



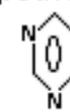
пиразол

шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом



пиридин

шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами



пиримидин

4. По степени насыщенности: насыщенные, ненасыщенные, ароматические.

К насыщенным гетероциклам относятся простые циклические эфиры, имины, лактоны, циклические ангидриды. По химическим свойствам они подобны карбоциклическим соединениям.



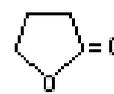
этиленоксид



этиленимин

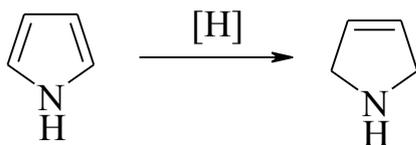


тетрагидрофуран



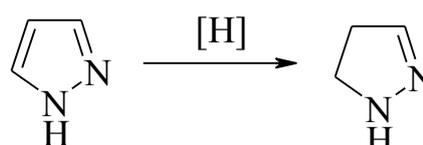
бутиролактон

Ненасыщенные гетероциклы представляют собой продукты неполного гидрирования другой группы гетероциклов – ароматических, например, пиррола, пиразола, имидазола и др.



пиррол

пирролин



пиразол

пиразолин

Ароматические гетероциклы по свойствам сходны с бензолом, т.е. имеют сопряженную систему электронов. Для них характерны реакции электрофильного замещения и хорошая устойчивость циклов.

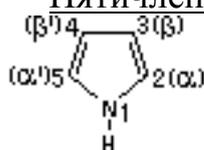
Ароматические гетероциклы наиболее широко распространены в

природе, поэтому им будет уделено наибольшее внимание. Ароматические гетероциклы – огромный класс соединений. Простейшими из них можно назвать пиррол, фуран, тиофен и др.

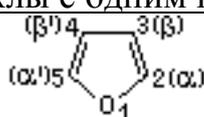
Номенклатуру разберем в основном для ароматических гетероциклов. Названия гетероциклов установились тривиальные и приняты номенклатурой ИЮПАК. Нумерация атомов в молекулах начинается с гетероатома. Если в цикл входят несколько разных гетероатомов, то их нумеруют в следующем порядке: *O*, *N*, *S*. Если же пишется  $-NH-$  группа и третичный атом азота, то нумерацию начинают с азота, входящего в группу  $-NH-$ , т.е. в этом случае соблюдается такой порядок: *O*, *S*, *NH*, *N*. Часто вместо цифр для обозначения атомов углерода в молекулах гетероцикла вводятся буквенные обозначения, так в пятичленных циклах положения **2** и **5** обозначают  $\alpha$  и  $\alpha'$ , **3** и **4** –  $\beta$ ,  $\beta'$ ; в шестичленных положениях **2** и **6** –  $\alpha$ ,  $\alpha'$ , **5** и **3** –  $\beta$ ,  $\beta'$ , положение **4** –  $\gamma$ .

Гетероциклы с несколькими гетероатомами рассматривают как системы, у которых группа  $-OH$  заменена на гетероатом. В этом случае за основу берут название простого гетероатома с приставкой окса, если кислород, аза – если азот и тиа – для серы.

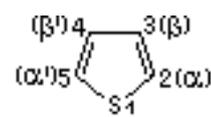
#### Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



пиррол

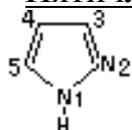


фуран

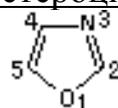


тиофен

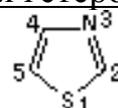
#### Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами



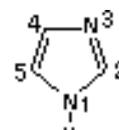
пирразол



оксазол

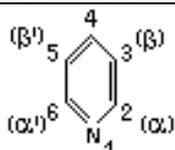


тиазол

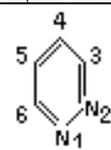


имидазол

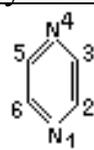
#### Шестичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами



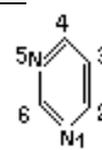
пиридин  
/азобензол/



пиридазин  
/1,2-дiazобензол/



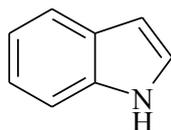
пиримидин  
/1,4-дiazобензол/



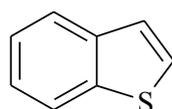
пиримидин  
/1,3-дiazобензол/

#### Конденсированные системы гетероциклов

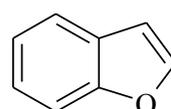
Для гетероциклов с конденсированными ядрами применяют приставку «бенз», часто оставляют тривиальные названия.



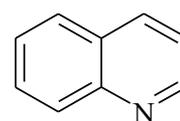
индол (бензопиррол)



бензотиофен



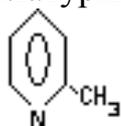
кумарон (бензофуран)



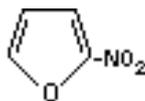
хинолин (бензопиримидин)

В номенклатуре ИЮПАК имеются и систематические названия для самих гетероциклов, но они пока мало используются. В замещенных гетероциклах названия строятся по общим правилам систематической

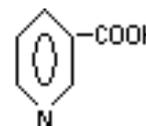
номенклатуры. Например:



2-метилпиридин  
 $\alpha$ -метилпиридин



2-нитрофуран  
 $\alpha$ -нитрофуран



пиридин-3-карбоновая  
кислота

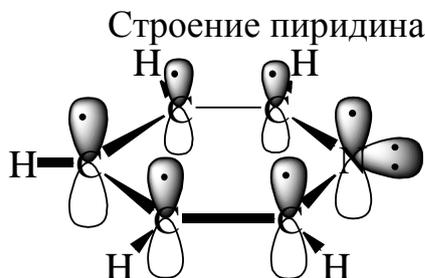
## § 2 Химические особенности гетероциклических соединений

К ароматическим гетероциклам относятся такие соединения, которые проявляют свойства, подобные бензолу, а именно, более склонны к реакциям замещения, чем к реакциям присоединения, устойчивы по отношению к восстановителям и окислителям и т.д.. Указанные особенности в химическом поведении гетероциклов связаны с их электронным строением.

Обычно критерием ароматичности молекул является плоский цикл сопряженных связей, имеющий  $4n+2$  электронов (правило ХЮККЕЛЯ), где  $n$  – ноль или любое положительное целое число. При  $n=1$ , количество электронов равно **6**, что соответствует числу  $p$ -электронов в бензоле. Такая же **6 $\pi$** -электронная сопряженная система имеется и в гетероциклических молекулах.

Рассмотрим электронное строение шестичленных гетероциклов, например пиридина, отличающегося от бензола тем, что вместо группы – **СН** в пиридине содержится азот. Измерения длины связей, дипольных моментов, УФ спектров показало, что длина связей в гетероциклах имеет промежуточное значение между простыми и двойными связями. Для образования **6 $\pi$** -электронной системы в молекуле пиридина используется по одному электрону от каждого атома углерода и азота, при этом у атома азота остается по свободной паре электронов на  $sp^2$ -орбитали вне кольца, обеспечивая тем самым основной характер пиридина и подобных ему соединений. Такая система называется " **$\pi$ -недостаточной**", а азот в этом случае называется "**пиридиновым**" (рисунок 1).

Рисунок 1

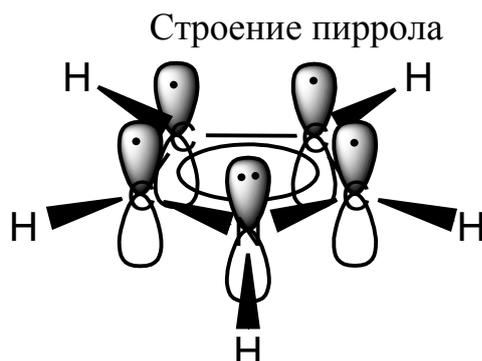


В пятичленных или небензоидных гетероциклах также образуется секстет делокализованных сопряженных  $p$ -электронов.



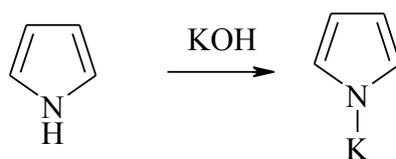
Каждая молекула гетероцикла – плоский пятиугольник. Рассмотрим электронное строение гетероциклов на примере пиррола (рисунок 2).

Рисунок 2



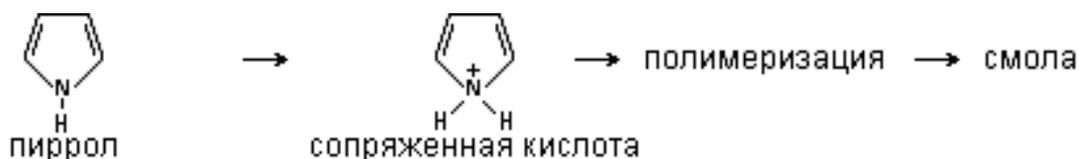
Электроны азота под влиянием соседних связей располагаются также особым образом, а именно три электрона на  $sp^2$ -гибридных орбиталях, участвуют в образовании трех  $\sigma$ -связей (две расходятся на атомы углерода, а одна на водород). Негибризованная  $p$ -орбиталь с неподделенной парой электронов входит в сопряженный ароматический секстет.

Так как шестиэлектронное облако приходится на пяти-центровую систему, то она называется суперароматической в отличие от шестичленных гетероциклов, а азот называется "пиррольным". За счет пиррольного азота гетероциклическая система приобретает слабокислотный характер, т.е. водород в  $-NH-$  группе может замещаться на металлы.



пиррол ( $pK_a=16,4$ )      пиррол калий

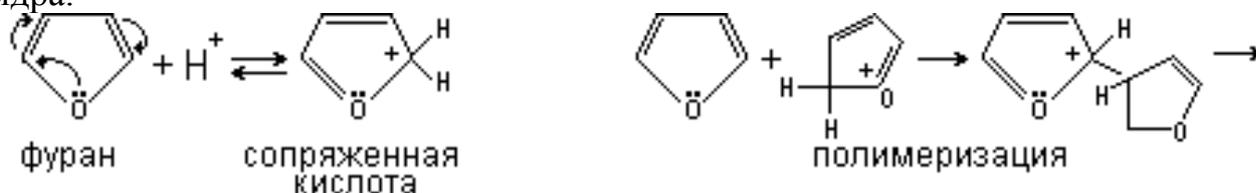
При действии кислот пиррол проявляет ацидофобные свойства, при этом происходит нарушение ароматических свойств и образование неустойчивой диеновой системы с последующей полимеризацией.



В фуране и тиофене секстет образуют 4 электрона от атомов углерода, а два электрона являются свободной парой атома кислорода и серы, т.е. также

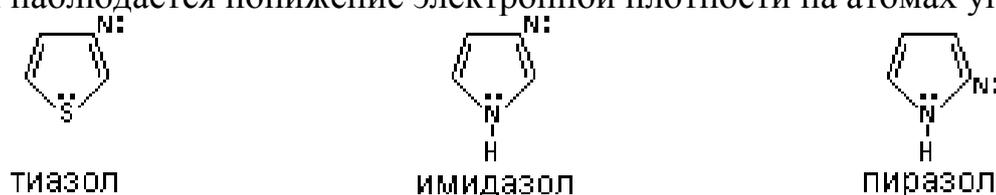
являются суперароматической системой и фактически лишены кислотных свойств.

Фуран, подобно пирролу ацидофобен, протонирование под действием кислот происходит, по-видимому предпочтительно по углеродным атомам ядра.

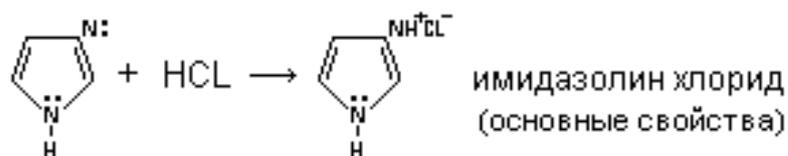


Образующиеся таким образом сопряженные кислоты атакуют молекулу фурана, в результате чего происходит полимеризация. Тиофен по свойствам напоминает бензол, более устойчив по отношению к кислотам, а сера инертна к различным реагентам.

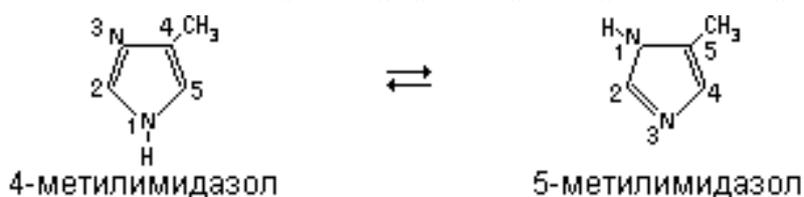
В соединениях с двумя гетероатомами, таких как тиазол, имидазол и пиразол наблюдается понижение электронной плотности на атомах углерода.



Гетероатомы в этих соединениях по разному используют свои электроны, так в тиазоле у атома азота свободная пара электронов вне цикла и не включается в ароматический секстет, поэтому тиазол является основанием, как и пиридин (пиридиновый атом азота), в имидазоле один атом азота "пиридиновый", проявляющий слабо основные свойства, а другой атом азота имеет "пиррольный характер", проявляющий кислотные свойства, т.е. водород может замещаться на металл.

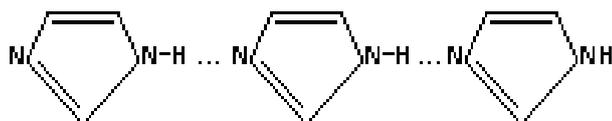


Таким образом, имидазол представляет собой амфотерное соединение. В такого типа соединениях атом водорода становится подвижным и в результате могут образовываться таутомерные формы прототропного характера.



Поэтому для приведенных выше соединений используют обозначения 4-/5-/метилимидазол, это значит, что метильная группа в одном таутомере

занимает положение 4, а в другом 5. Кроме того, за счет водородных связей в данных соединениях могут образовываться ассоциаты.

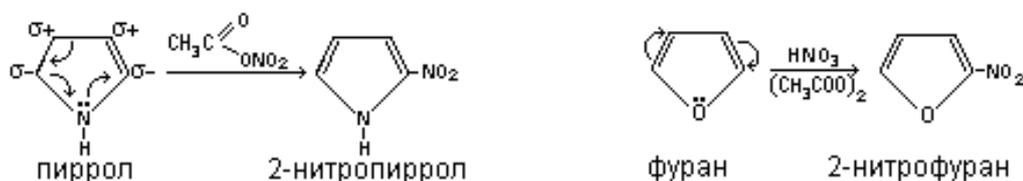


В пиразоле атомы азота расположены рядом, и в отличие от имидазола, он не проявляет ацидофобных свойств, а обладает ясно выраженным основным характером.

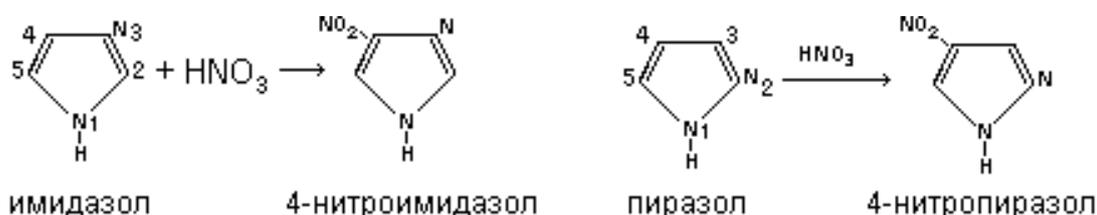
Ароматические свойства гетероциклов проявляются и в способности этих соединений вступать предпочтительно в реакции электрофильного замещения. При этом у пятичленных гетероциклов по сравнению с шестичленными данное свойство проявляется в большей степени. Объясняется такой факт тем, что перераспределение электронной плотности в пятичленных гетероциклах происходит с повышением нуклеофильности атомов углерода и особенно в положении 2 или 5. Если же заняты эти места, то заместитель направляется к 3-му или 4-му атому углерода. При этом более активными в данной реакции являются пиррол и фуран. Тиофен же менее реакционноспособен. Имидазол и пиразол также вступают в реакции электрофильного замещения, но менее активно по сравнению с моногетероциклами. Заместители атакуют в пиразоле и имидазоле положение 4.

Так как в качестве электрофильных реагентов выступают кислоты, такие как азотная, серная и др., то в данных реакциях учитывается ацидофобность некоторых гетероциклов и в качестве реагентов используют не азотную кислоту, а ацетилнитрат  $\text{CH}_3\text{-C}(=\text{O})\text{ONO}_2$ , а при сульфировании используют комплекс серного ангидрида с пиридином  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{SO}_3$ .

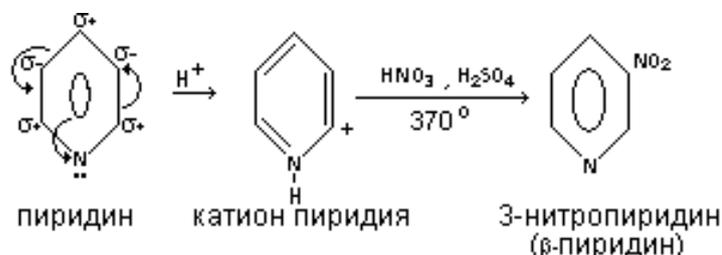
Интересно ведет себя в данных реакциях тиофен, занимая промежуточное положение по реакционной способности между бензолом и фураном. Ацидофобность он не проявляет, поэтому нитруется азотной кислотой, а сульфировается концентрированной серной кислотой, а также комплексом ангидрида с пиридином.



Пиразол и имидазол более устойчивы к действию кислот, поэтому они нитруются и сульфироваются соответствующими кислотами в положение 4 или 5.

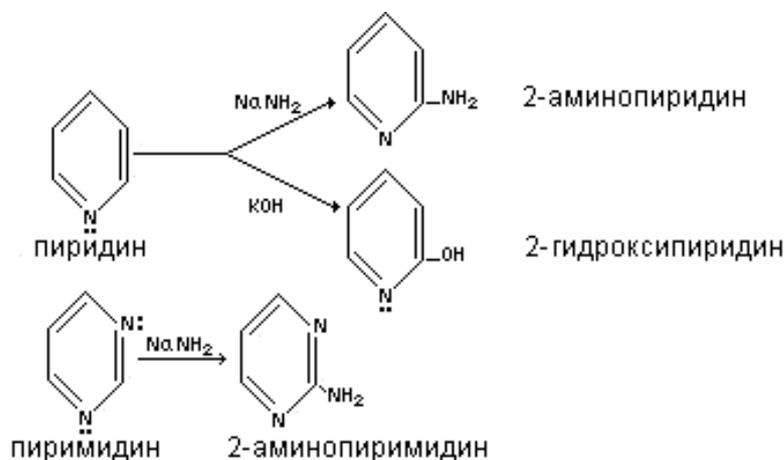


В пиридине электрофильное замещение осуществляется с трудом, отчасти вследствие дезактивирующего действия гетероатома на ядро, отчасти потому, что в кислой среде кольцо еще больше дезактивируется вследствие образования иона пиридия. Причем пиридин дает продукт замещения в основном в положение 3 ( $\beta$ -положение).

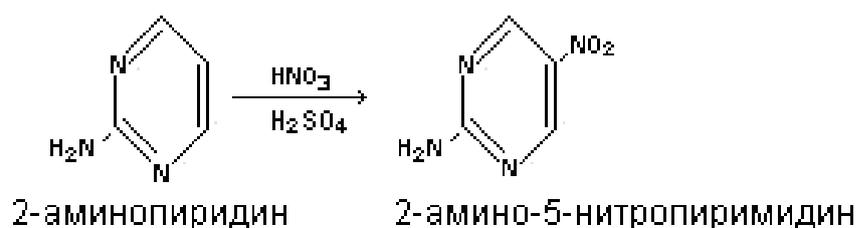


Для гетероциклов с пиридиновым азотом наиболее характерны реакции нуклеофильного замещения. При этом нуклеофильные агенты (амид натрия, алкил лития, гидроокись калия и др.) поступают в положение, где атом азота оказывает наиболее активирующее действие. В пиридине активным в этих реакциях является  $2/\alpha$ -положение. В  $\alpha$ -положение нуклеофильные реагенты вступают и в соединения с двумя гетероатомами, например, в пиримидине. Пиримидин, благодаря наличию двух атомов азота в кольце, имеет пониженную электронную плотность в положении 2,4 и 6.

Поэтому при аминировании пиримидина амидом натрия образуется 2-амидопиримидин, при реакции с  $KOH$  – 2-гидроксипиримидин и т.д.



Электрофильные реагенты  $X^+$  с трудом атакуют пиримидиновое кольцо, но если в кольце имеются дополнительные электронодонорные группировки –  $NH_2$ ,  $OH$  и др., то атака облегчается и реагент вступает в положение -5, где наиболее отрицательный заряд.



Следует отметить, что гетероциклы с большим количеством гетероатомов в основном близки по химическим свойствам к рассмотренным выше моnogетероциклам. Подобная аналогия наблюдается и в гетероциклах с конденсированными системами, таких как индол, бензофуран, изохинолин, пурин, пиримидин и др. (табл. 7.1).

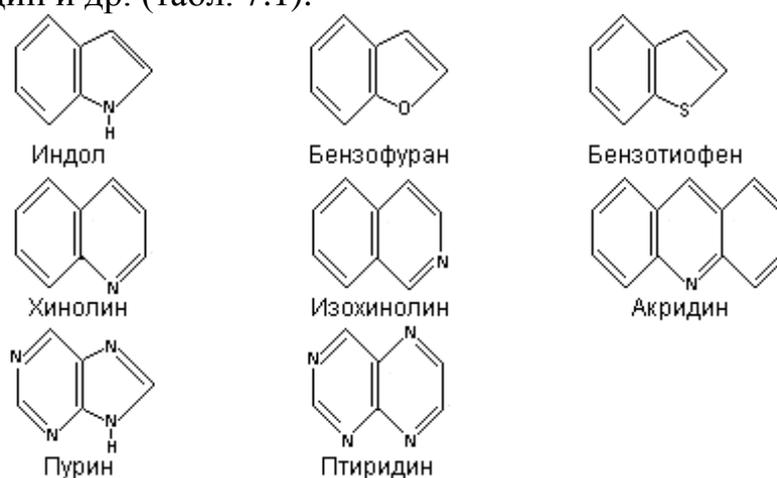
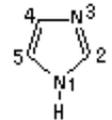
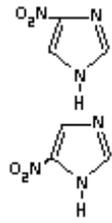
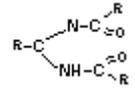
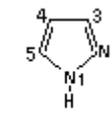
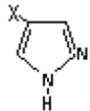
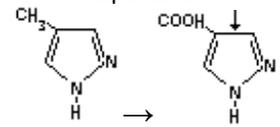
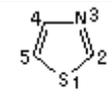
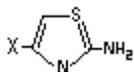
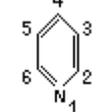
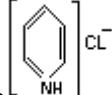
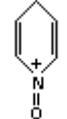
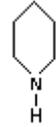


Таблица 7.1

Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений

Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений							
Формула Название	Агрегатное состояние	Кислотно-основные свойства		Электрофильное замещение		Окисление	Восстановление
		$K_B$	Реакции	Реагент $x^+$	Продукты реакции		
1	2	3	4	5	6	7	8
 пиррол	Жидк. Слабораств .в сп., эф. $t_{пл} = 130^0$ $t_{к} = -18^0$	$5 \cdot 10^{-4}$	Слабо-кислотные, замещение водорода в -NH группе на металл (реагент $NaNH_2$ )  пирролнатрий	Ацидофобен $NO_2^+$ нитрование ацетилнитратом  $SO_3$ сульфирование с помощью комплекса $C_5H_5N \cdot SO_3$	Направление заместителя 2-( $\alpha$ )положение  2-( $\alpha$ )нитропиррол   2-( $\alpha$ )сульфопиррол	С трудом с разрывом цикла	 пирролин $\downarrow [H]$  пирролидин
 фуран	Жидк. Не растворим в воде, сп.,эф. $t_{к} = 30^0$		Нейтрален	$NO_2^+$ нитрование азотной кислотой в уксусном ангидриде(ацидофобен)  $SO_3$ сульфирование	В 2-( $\alpha$ )положение  2-( $\alpha$ )нитрофуран   2-( $\alpha$ )сульфофуран	На воздухе осмоляется	 Тетрагидрофуран
 тиофен	Жидк.не растворим в воде, хорошо в орг раств $t_{пл} = -38^0$ $t_{к} = 84^0$		По свойствам напоминает бензол	Нитруется $HNO_3$ и ацетил нитратом  Сульфируется конц серной кислотой	Менее активен, во 2-( $\alpha$ )положение  2-нитротиофен   2-сульфотиофен		Восстанавливается с трудом. Под действием металлического натрия в жидком аммиаке образует тетрагидропроизводные  2-тиофан

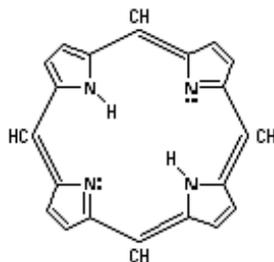
Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений							
Формула Название	Агрегатное состояние	Кислотно-основные свойства		Электрофильное замещение		Окисление	Восстановление
		$K_B$	Реакции	Реагент $x^+$	Продукты реакции		
1	2	3	4	5	6	7	8
Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами  ИМИДАЗОЛ	Крист. раств в воде и орг раств $t_{пл} = 90^0$ $t_{к} = 256^0$	$1 \cdot 10^{-7}$	амфотерен	Нитруется, сульфидируется в кисл среде	 В положение – 4 (5)	Под действием $KMnO_4$ Диацильное производное 	
 ПИРАЗОЛ	Крист. раств в воде и орг раств $t_{пл} = 70^0$ $t_{к} = 188^0$	$3 \cdot 10^{-12}$	Амфотерен утойчив к действию кислот	Нитруется, сульфидируется в жестких условиях	С трудом в положение – 4 ( $X^+$ ) 	Под действием $KMnO_4$ окислятся гомологи пиразола 	Восстановление водородом / кат Pt  неустойчив
 ТИАЗОЛ	Жидк хорошо раств в воде и орг раств $t_{к} = 117^0$	$3 \cdot 10^{-12}$	Подобен пиридину, слабоосновные свойства	Нитруется, сульфидируется	В положении 5 / с трудом При наличии в положении 2 электронодонор заместителей/ 		
Шестичленные гетероциклы  ПИРИДИН	Жидк хорошо раств в воде и орг раств $t_{пл} = -42^0$ $t_{к} = 115^0$	$1,7 \cdot 10^{-9}$	Основные  Пиридиний хлорид	Электрофильное замещение в положении 3,5 с трудом 	Нуклеофильное замещение ( $Z^- - NH_2, OH$ ) 	С трудом $H_2O_2$  Окись пиридиния	[H]  пиперидин

### § 3 Биологическое значение производных гетероциклического ряда

Гетероциклические соединения родоначального ряда (пиррол, фуран, тиофен и др.) в природе почти не встречаются, но их производные широко распространены и имеют очень важное биологическое значение. Многие из них синтезируются в процессе жизнедеятельности животных и растений. Строение этих соединений часто оказывается очень сложным и установление их структуры представляет одну из сложнейших задач для химиков-органиков и биохимиков. Рассмотрим некоторые природные соединения гетероциклического ряда, имеющих важное физиологическое значение.

#### 3.1 Природные соединения пиррольного ряда

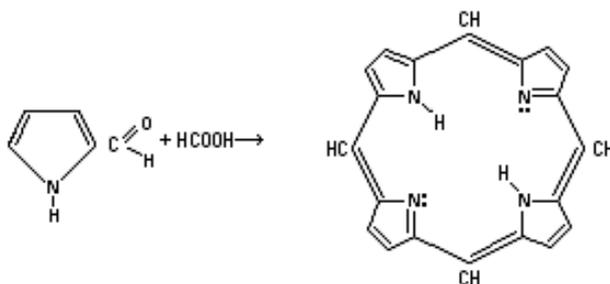
Важнейшим соединением названного ряда является порфин, молекула которого представляет собой сопряженную циклическую систему из четырех пиррольных колец. Это устойчивое соединение ароматического характера. Пиррольные кольца разделены метеновой =СН– группой в положениях 2 и 5.



ПОРФИН

Порфины в свободном виде в природе не встречаются, но их циклическая система найдена в ряде природных соединений, в частности: в гемоглобине, витамине В<sub>12</sub>, хлорофиле, цитохромах и т.д.

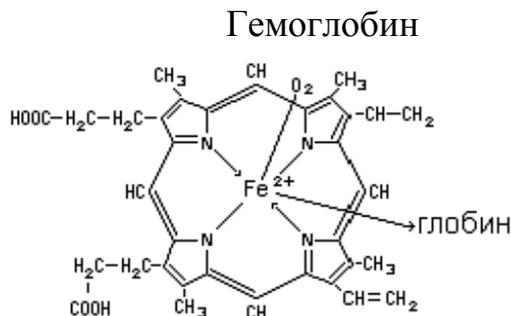
Впервые порфин был синтезирован Г.Фишером в 1929 году из пирролальдегида и муравьиной кислоты.



Порфины с углеродистыми заместителями называются порфиринами. Заместители, содержащие кратные связи, способны вступать в сопряжение с макроциклом и тем самым увеличивать делокализацию  $\pi$ -электронного облака в цикле, что придает таким соединениям большую устойчивость. Поэтому эти вещества представляют собой в основном тугоплавкие кристаллические вещества. Порфирины в природе находятся в виде комплексов с металлами. Комплекс с железом представляет собой простетическую группу важных гемопротейдов: гемоглобин, цитохромы, ферменты (каталаза, пероксидаза и др.). В молекулах этих веществ железо обычно двухвалентно и такие комплексы называются гемами. Железо имеет координационное число шесть.

Четыре места занимают пиррольные кольца, пятое место занимает белок глобин, а шестое кислород. Комплекс с белком называется гемоглобином (рисунок 3).

Рисунок 3



В цитохроме С строение гема такое же, но пятым лигандом является азот аминокислоты-гистидина, а шестым атомом серы аминокислоты-метионина. Комплекс кобальта с порфириновым циклом представляет собой витамин В<sub>12</sub>, пятым лигандом, в этом случае, является группа CN, шестым – атом азота бензимидазола (рисунок 4).

Рисунок 4

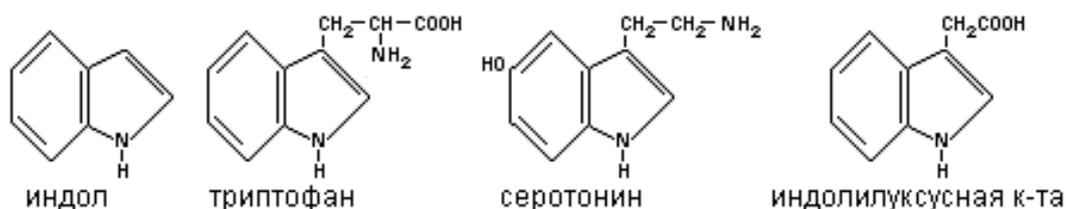


Витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин) необходим для нормального кроветворения. Комплекс магния с порфирином – основа молекулы пигмента хлорофила, при участии которого растение ассимилирует углекислый газ из атмосферы, превращая его и воду в кислород и углеводы.

### 3.2 Природные соединения индола

Индол – конденсированное гетероциклическое соединение состоящее из бензольного и пиррольного колец. По химическим свойствам напоминает пиррол (ацидофобен, проявляет слабокислотные свойства, вступает в реакции электрофильного замещения), но электрофильные реагенты в отличие от пиррола в основном вступают в  $\beta$ -положение или 3-положение.

Наиболее важное биологическое значение имеют такие вещества, производные индола, как триптофан, серотонин, индолилуксусная кислота и др.



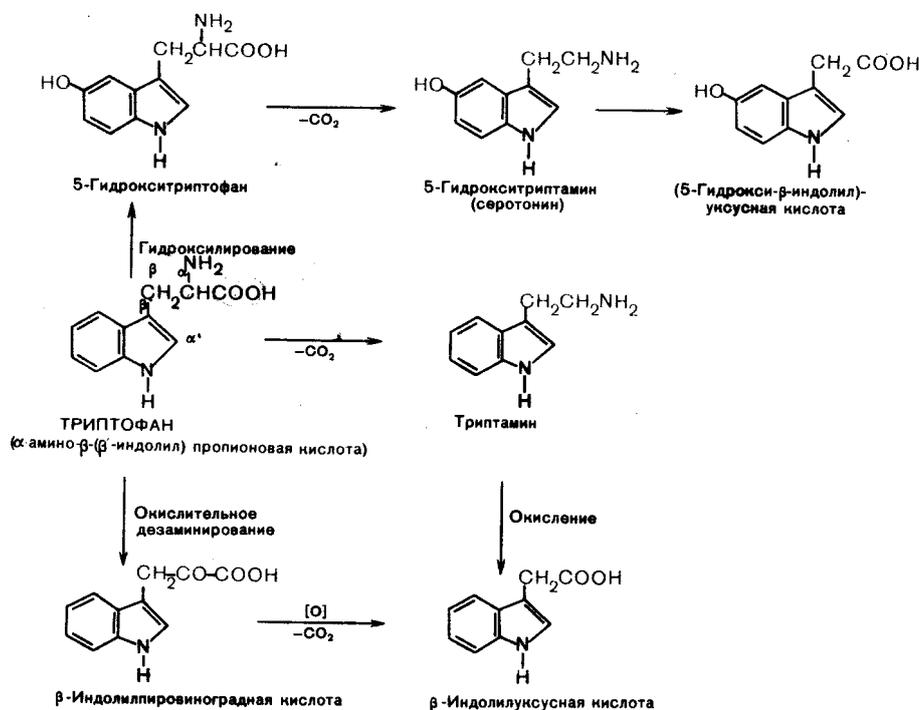
Триптофан или  $\alpha$ -амино- $\beta$ ( $\beta'$ -индолил)уксусная кислота – "незаменимая аминокислота", образующаяся при гниении белков. В зависимости от пути метаболизма триптофана в организме образуются разнообразные производные. Наиболее важное направление превращения триптофана – гидроксилирование с образованием серотонина.

Серотонин, или 5-окситриптамиин – гормон, повышающий кровяное давление и вместе с тем регулирующий психическую деятельность. Предполагается, что серотонин является одним из нейромедиаторов головного мозга. Нарушение его нормального обмена в организме ведет к шизофрении. В норме серотонин окисляется в 5-гидрокси- $\beta$ -индолилуксусную кислоту и выводится с мочой.

Другой путь превращения триптофана происходит под влиянием гнилостных бактерий в кишечнике животных и человека. При этом образуется ядовитый триптамин, который при окислении дает  $\beta$ -индолилуксусную кислоту, называемую еще гетероауксином /ИУК/, последняя декарбоксилируется, превращаясь в 3-метилиндол или скатол. Скатол обладает неприятным запахом экскрементов. Общую схему превращения триптофана можно представить следующим образом (схема 7.1):

Схема 7.1

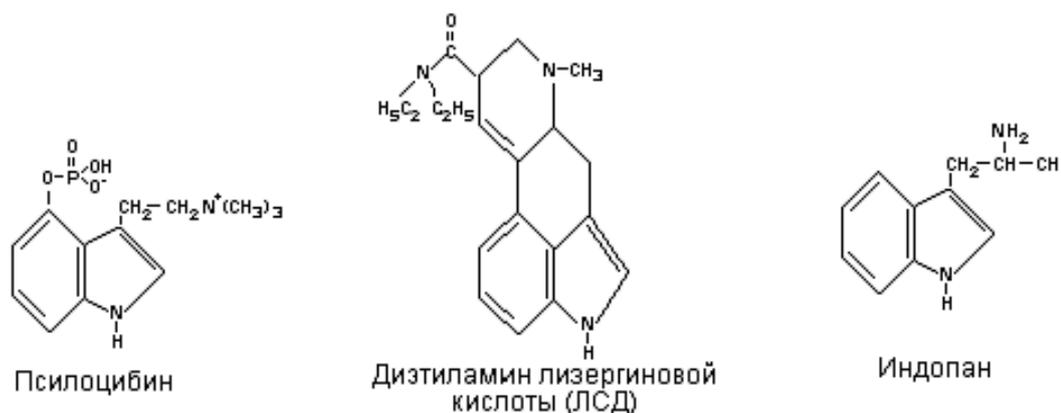
### Метаболизм триптофана



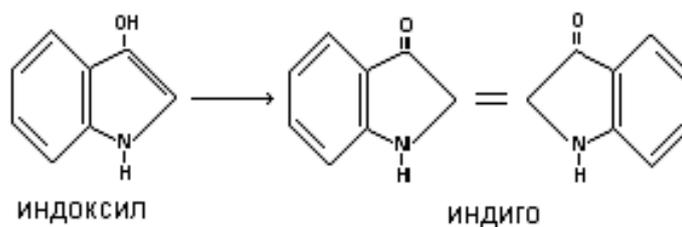
Есть другие пути превращения триптофана, например, окислительный распад по связи C2-C3, приводящих к орто-аминофенолу, орто-аминобензойной кислоте и т.д.. Индольное кольцо входит также в состав так называемых галлюциногенов, при введении которых в организм человека происходит

нарушение психической деятельности.

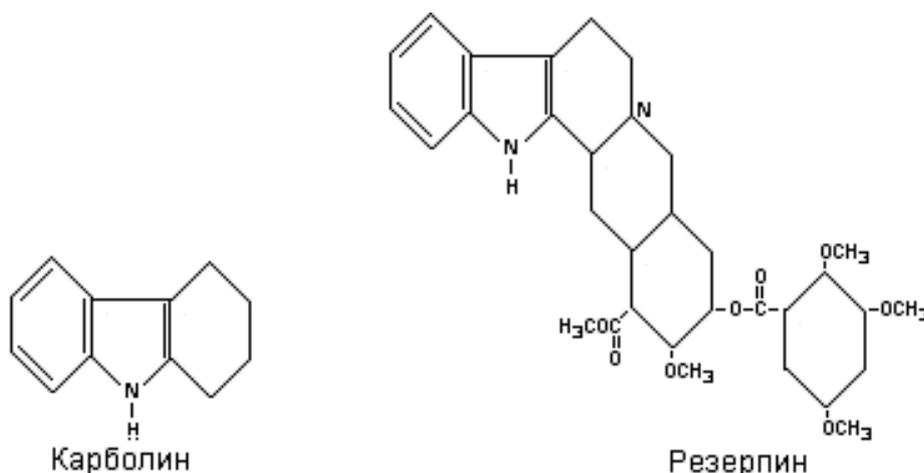
Так в мексиканских грибах семейства *Psilocybe* находится псилоцибин, вызывающий зрительные галлюцинации, а из спорыньи злаковых получают диэтиламин лизергиновой кислоты, являющейся антагонистом серотонина. Синтетический лекарственный препарат индопан обладает антидепрессивным действием.



Индол входит также в состав синего красителя-индиго, полученного окислением индоксила, содержащегося в соке растения вида *Indigofera*.



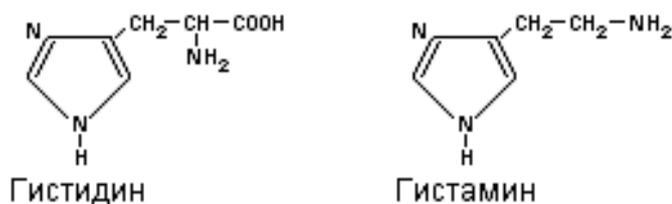
В основе алкалоидов *Nargaja* лежит линейная трициклическая структура, родственная одновременно индолу и пиридину: родоначальное соединение такого типа циклов носит название  $\beta$ -карболина. Сходное строение имеют более важные алкалоиды *Yohimbe*, из них наиболее важное значение имеет резерпин. Это соединение находит широкое применение при лечении гипертонической болезни, а также как успокаивающее средство (транквилизатор), действующий на центральную нервную систему. Транквилизирующее действие, по-видимому, обусловлено понижением концентрации серотонина в мозге.



### 3.3 Биологическое значение производных имидазола

Одним из важных природных производных имидазола является аминокислота – гистидин, представляющий собой  $\alpha$ -амино-4/5/-имидазолил пропионовой кислоты. Гистидин входит в состав многих белков, в том числе глобина. В гемоглобине пиридиновый атом азота имидазольного кольца гистидина, входящего в глобин, связывается с атомом железа гема.

При ферментативном разложении гистидин, как и другие  $\alpha$ -аминокислоты, декарбоксилируется, превращаясь в гистамин, оказывающий сильное физиологическое действие. Он уже в малых дозах резко понижает кровяное давление и расширяет капилляры, а также активизирует гладкую мускулатуру, усиливая перистальтику.

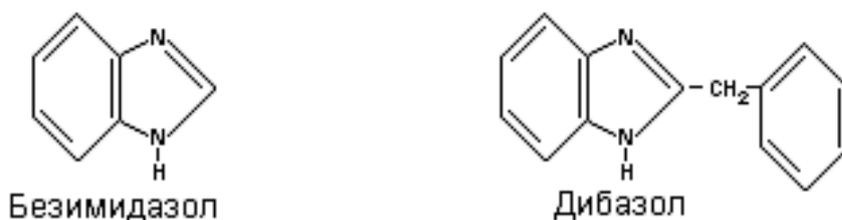


Действию гистамина приписывают некоторые аллергические реакции, например, такое заболевание, как крапивница. Поэтому существует в настоящее время большое количество антигистаминных препаратов – димедрол, супрастин, тавегил и др.

Большую роль играет гистидин во многих ферментативных реакциях кислотно-основного характера, за счет того, что имидазольное кольцо имеет два вида азота – "пиррольный" в NH группе, и "пиридиновый". Обладая амфотерными свойствами, гистидин способен осуществлять кислотный по "пиррольному азоту" и основной - по "пиридиновому азоту" – катализ. Так, входя в состав пищеварительного фермента химотрипсина, гистидин участвует в кислотно-основном гидролизе пептидных связей, образованных ароматическими аминокислотами (фенилаланин, тирозин, триптофан).

Другим важным производным имидазола является бензимидазол,

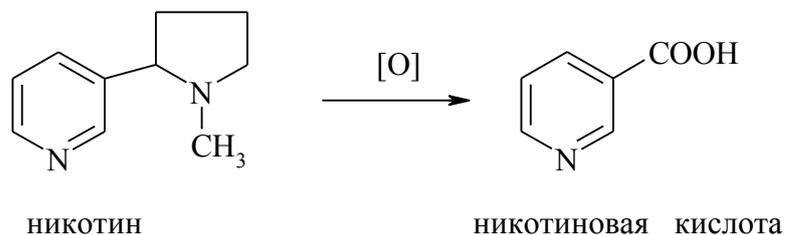
представляющий собой конденсированную систему бензола и имидазольного кольца. Бензимидазол входит в состав многих природных веществ, в частности витамина  $B_{12}$ , а также лекарственных средств, например, дибазола /2-бензилбензимидазол/, понижающего кровяное давление.



### 3.4 Природные соединения, родственные пиридину

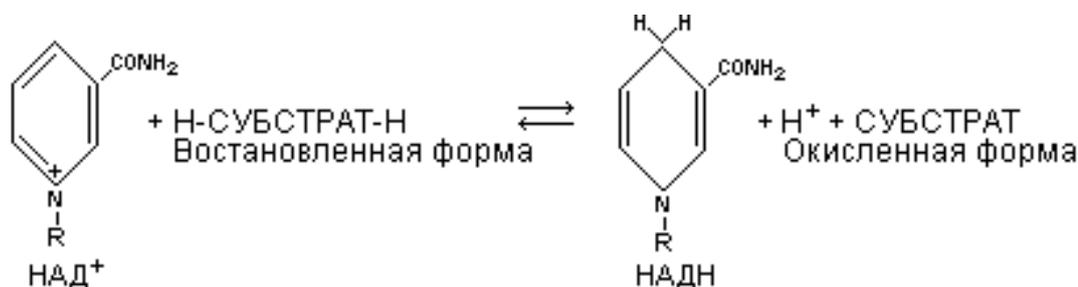
Ядро пиридина входит в состав молекулы алкалоида-никотина, который в виде солей лимонной и яблочной кислоты содержится в листьях табака. Никотин – бесцветная маслянистая жидкость, летучая.

Никотин – сильное основание, легко окисляется на воздухе, превращаясь в никотиновую кислоту. Небольшие количества никотина возбуждают нервную систему, большие дозы очень ядовиты. Несколько миллиграммов его вызывают паралич дыхательных центров. В больших количествах никотин применяется (тысячи тонн) в качестве инсектицида для борьбы с вредителями сельского хозяйства.



Никотиновая кислота и ее амид, также важный в биологическом плане производные пиридина. Эти соединения известны, как две формы витамина РР, применяющегося в медицине для лечения пеллагры. Кроме того, никотинамид является составной частью ферментных систем, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме. Важными ферментами такого типа можно назвать дегидрогеназы-никотинамидадениндинуклеотид /НАД/ и его фосфат /НАДФ/, существующие в окисленной /НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>/ и восстановленной /НАДН, НАДФН/ формах. Структурный фрагмент этих дегидрогеназ-никотинамидный остаток в виде пиридиниевого катиона. В результате восстановления за счет присоединения гидрид-иона к НАД<sup>+</sup>, пиридиное кольцо переходит в 1,4-ди-гидропиридиновый фрагмент.

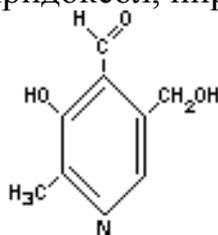
Данный процесс обратим.



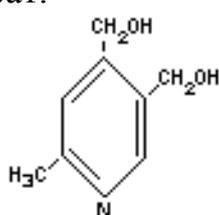
В молекуле НАДН ароматичность пиридиниевого цикла нарушается, что связано с потерей стабильности, а значит энергия НАДН будет выше, чем у НАД<sup>+</sup>, т.е. происходит запас энергии в НАДН. Эта энергия затем расходуется в других биохимических процессах, требующих энергетических затрат.

Никотинамид является составной частью лекарственного препарата кордиамина (диэтиламид никотиновой кислоты), являющийся эффективным стимулятором центральной нервной системы.

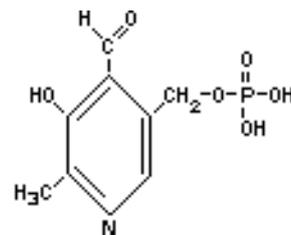
Витамины группы В<sub>6</sub>, также содержащие в молекулах ядро пиридина, входят в структуры ферментов, регулирующих белковый обмен и катализирующих такие реакции, как переаминирования и декарбоксилирования аминокислот. Примерами витаминов группы В<sub>6</sub> являются пиридоксаль, пиридоксол, пиридоксальфосфат.



Пиридоксаль

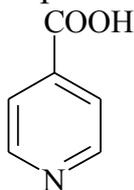


Пиридоксол

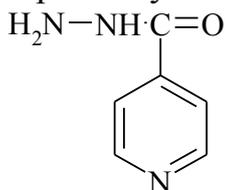


Пиридоксальфосфат

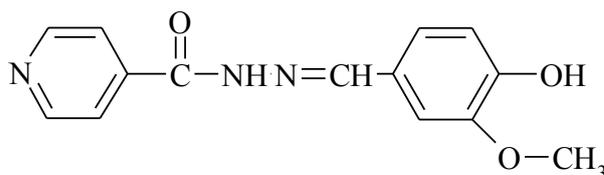
Следует отметить и производные изоникотиновой кислоты /γ-пиридинкарбоновой кислоты/. К ним относятся противотуберкулезные лекарственные препараты: тубазид, фтивазид и др.



изоникотиновая  
кислота



тубазид



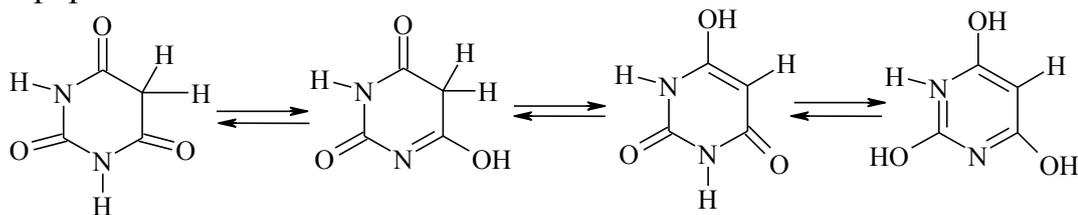
фтивазид

### 3.5 Природные соединения, родственные пиримидину

Пиримидиновый цикл содержится в тимине, цитозине и урациле, называемыми пиримидиновыми основаниями. Пиримидиновые основания входят в состав нуклеиновых кислот и ряда коферментов. Для пиримидиновых оснований характерна лактим-лактаминная таутометрия.



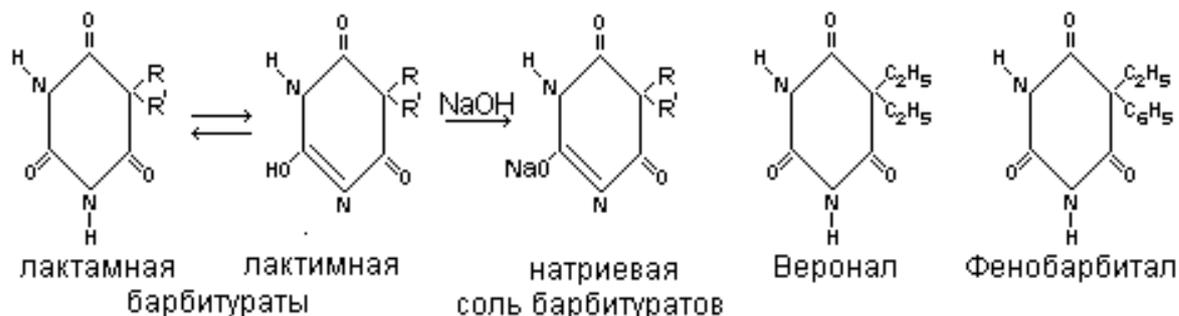
способствуют образованию нескольких таутомерных форм-лактим-лактальные и кето-енольные. Преобладающий таутомер барбитуровой кислоты – триоксоформа.



триоксоформа (лактам)

триоксоформа (лактим)

Производные барбитуровой кислоты, содержащие заместители у атома С-5, называют барбитуратами. Эти соединения существуют только в лактим-лактаманной форме и легко образуют со щелочами нерастворимые в воде соли, при этом в молекуле барбитурата на металл замещается только один атом водорода. Барбитураты широко применяются в качестве снотворных средств. К ним относятся: веронал  $R, R' = C_2H_5$ , фенобарбитал  $R = C_2H_5, R' = C_6H_5$ ; барбамил  $R = C_2H_5, R' = C_5H_{11}$  /изо/ и др.



лактаманная

лактимная

натриевая

Веронал

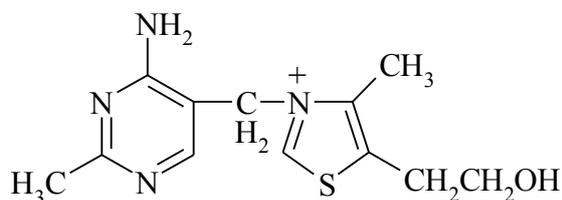
Фенобарбитал

барбитураты

соль барбитуратов

Пиримидиновое кольцо входит и в состав важного витамина тиамин.

Тиамин – витамин В<sub>1</sub>, недостаток которого в организме вызывает заболевание "бери-бери". Тиамин, необходимая составная часть пищи человека. Потребность в витамине связана с тем, что он входит в состав кофермента кокарбоксылазы, принимающего участие в декарбоксилировании  $\alpha$ -кетокислот и синтеза ацетилкофермента А.



тиамин

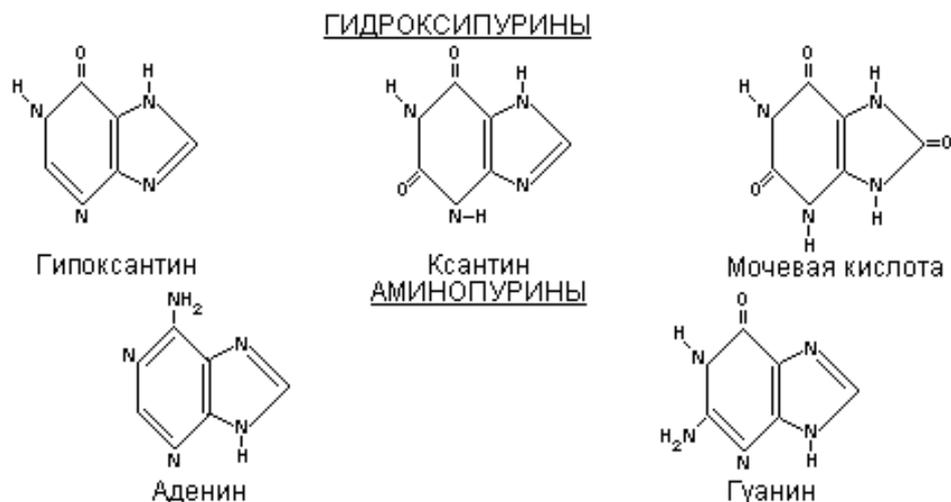
### 3.6 Природные соединения, родственные пурину

Пурин представляет собой бициклическое соединение, состоящее из пиримидинового и имидазольного колец. Производные пурина имеют исключительное биологическое значение прежде всего потому, что некоторые его окси- и аминопроизводные входят наряду с пиримидиновыми основаниями в структуру нуклеиновых кислот и имеют, таким образом, отношение к программированию синтеза белков в организме и к явлениям наследственности. Сюда же относятся ряд других жизненно важных веществ, таких как

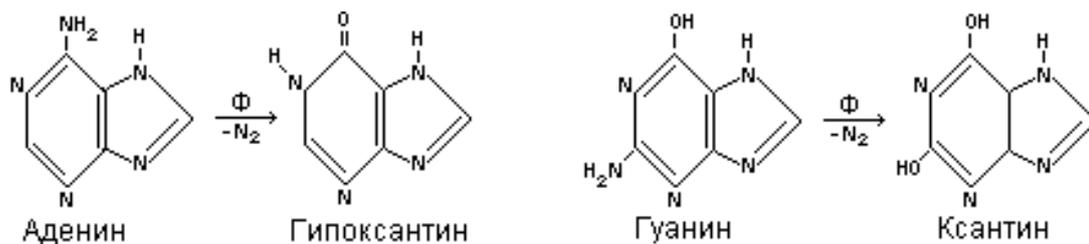
АТФ-переносчик энергии в биохимических реакциях и фосфорилирующий агент. Аминопроизводные пуринов – аденин и гуанин – обязательные компоненты нуклеотидов и нуклеозидов. Многие нуклеозиды применяются при лечении злокачественных опухолей, так как обладают антибиотической активностью.

### 3.7 Нуклеотиды-мономерные единицы нуклеиновых кислот

Гидроксипурины, такие как 6-гидроксипурин или гипоксантин; 2,6-дигидроксипурин, или ксантин, а также 2,6,8-тригидроксипурин или мочева



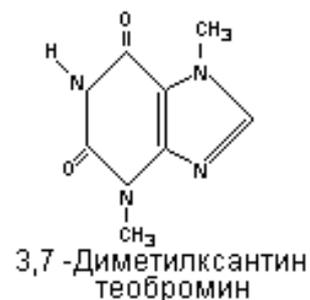
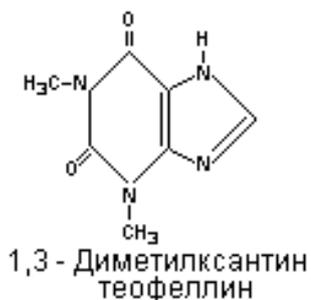
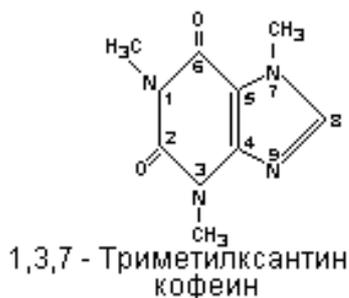
Все эти соединения являются амфотерными, для них возможны и лактим лактамная таутометрия и прототропная. Кроме того, под действием ферментов аденин легко переходит в гипоксантин, а гуанин в ксантин.



Мочевая кислота – конечный продукт метаболизма человека и животных, особенно много мочевой кислоты в экскрементах птиц. Мочевая кислота плохо растворима в воде, но легко растворяется в щелочах, образуя кислые и средние соли, называемые уратами. При некоторых нарушениях в организме откладываются малорастворимые соли /чаще мочекислые соли аммония/ в суставах при подагре, а также в виде почечных камней.

Огромное значение в медицине имеют метилированные ксантины, которые относятся к группе алкалоидов: теофиллин, теобромин и кофеин. Их природными источниками являются листья чая, зерна кофе, бобы, какао. Теофиллин и теобромин обладают сильными мочегонными свойствами. Кофеин обычно применяется в медицине как эффективное средство, возбуждающее

центральную нервную систему и стимулирующее работу сердца.



#### § 4 Лабораторный практикум "Гетероциклические соединения"

**Цель:** Изучить некоторые особенности в химическом поведении гетероциклических соединений и их производных.

##### Ход работы

**Опыт № 1. Реакция антипирина и амидопирин /пирамидона/ с хлоридом железа (III)**

В одну пробирку поместите несколько кристаллов антипирина, в другую столько же амидопирин. Добавьте в каждую пробирку по две капли воды и по одной капле 0,1 раствора  $FeCl_3$ . Сравните и опишите цвет раствора. Что наблюдается в пробирке с амидопирином. Добавьте еще в эти же пробирки по 3 капли  $FeCl_3$ . Напишите формулы антипирина и амидопирин. Объясните наблюдаемые явления, происходящие в этом опыте. Данная реакция применяется в фармацевтической практике как качественная реакция на антипирин.

**Опыт № 2. Реакции антипирина и амидопирин с азотистой кислотой**

В одну пробирку поместите несколько кристаллов антипирина, в другую столько же амидопирин, добавьте в каждую из них по 2 капли воды, I каплю 10% раствора серной кислоты и I капле 5% раствора нитрита натрия. В первой пробирке появляется изумрудно-зеленое окрашивание, постепенно исчезающее, в другой – с амидопирином, появляется нестойкое фиолетовое окрашивание. Объясните наблюдаемые явления в данном опыте.

Подобно приведенным реакциям с хлоридом железа /III/, реакция с азотистой кислотой применяется в фармацевтической практике для распознавания антипирина и амидопирин и отличия их друг от друга.

**Опыт № 3. Изучение свойств пиридина**

а) С помощью стеклянной палочки нанесите каплю водного раствора пиридина на универсальную индикаторную бумагу. Определите pH раствора. Напишите реакцию пиридина с водой;

б) Поместите в пробирку 2 капли водного раствора пиридина и добавьте I каплю 0.1N раствора хлорида железа /III/. Выпадают хлопья бурого цвета гидроксида железа /III/. Напишите схему реакции и объясните свойства пиридина.

#### **Опыт № 4. Растворимость мочевой кислоты и ее натриевой соли в воде**

В пробирку поместите небольшое количество /на кончике лопаточки/ мочевой кислоты. Прибавьте по каплям воду, каждый раз встряхивая пробирку. Обратите внимание на плохую растворимость мочевой кислоты в воде. В холодной воде мочева кислота растворяется в соотношении 1:39000.

После добавления 8 капель воды растворения все еще не заметно. Стоит добавить всего I каплю 2н раствора гидроксида натрия, как мутный раствор моментально просветляется вследствие образования относительно легко растворимой двузамещенной соли натрия.

Полученный раствор оставьте для следующего опыта.

Напишите уравнение реакции.

#### **Опыт № 5. Образование труднорастворимой соли урата аммония и разложение этой соли под действием минеральной кислоты**

а) В пробирку поместите 3 капли двузамещенной натриевой соли, полученной в предыдущем опыте, добавьте I каплю насыщенного раствора хлорида аммония. Наблюдается выпадение белого осадка мочекислового аммония. Напишите схему реакции, учитывая, что оба иона натрия замещаются в урате натрия на ионы аммония.

б) С помощью пипетки на предметное стекло нанесите I каплю мутного раствора мочекислового аммония, полученного в опыте а) и добавьте в эту каплю 2 капли 2н соляной кислоты. Наблюдается частичное растворение осадка. При рассмотрении под микроскопом видны образовавшиеся характерные игольчатые кристаллы мочевой кислоты. Отложение кристаллов мочевой кислоты в организме /мочевые камни, подагрические узлы и т.д./ происходит под влиянием изменения реакции среды в сторону увеличения кислотности.

Напишите схему выделения мочевой кислоты из ее соли.

#### **Опыт № 6. Качественная реакция на теофиллин с хлоридом кобальта**

В пробирку поместите несколько кристаллов теофиллина, добавьте 2 капли 2н раствора гидроксида натрия и энергично в течении 2-3 минут встряхивайте. Прибавьте 2 капли 5% раствора хлорида кобальта /III/. Выпадает серо-голубой осадок.

Напишите схему реакции. Какое вещество выпадает в осадок?

#### **Опыт № 7. Качественная реакция на теобромин**

В пробирку поместите несколько кристаллов теобромина и 2 капли 2н раствора гидроксида натрия. Энергично встряхивайте в течение 2-3 минут. Прибавьте 2 капли 5% раствора хлорида кобальта, выпадает розовый осадок. Напишите схему реакции. Какое вещество выпадает в осадок?

## § 5 Тестовые задания для самоконтроля

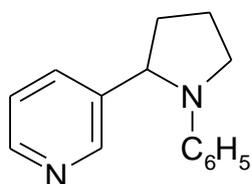
Выберите один правильный ответ

01. ВЫБИРЕТЕ НАЗВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩЕГО ШЕСТИЧЛЕННОЕ КОЛЬЦО С ДВУМЯ РАЗЛИЧНЫМИ ГЕТЕРОАТОМАМИ

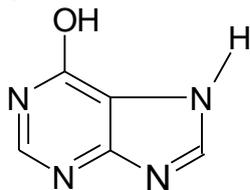
- 1) Фенотиазин
- 2) Птеридин
- 3) Тиаминдинфосфат
- 4) Урацил
- 5) Резерпин

02. ВЫБИРЕТЕ ФОРМУЛУ ГУАНИНА

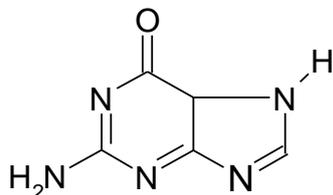
1)



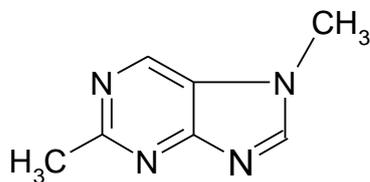
2)



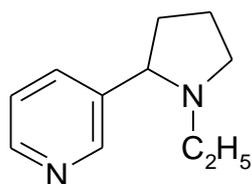
3)



4)



5)

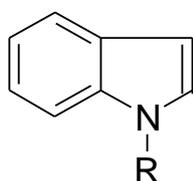


03. ВЫБЕРИТЕ ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИДИНА

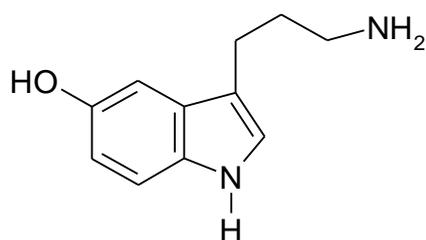
- 1). Никотиновая кислота
- 2) Лобелин
- 3) Резерпин
- 4) Пилокарпин
- 5) Гуанин

04. КАКОЙ ИЗ УКАЗАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПРОЯВЛЯЕТ ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА

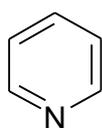
1)



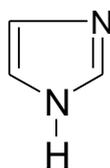
2)



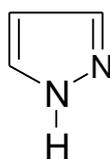
3)



4)



5)



05. ВЫБЕРИТЕ ОШИБОЧНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) Тиамин содержит пиримидиновое и тиаминовое кольца, связанные метиленовой группой
- 2) Тиамин при нагревании в нейтральной и еще легче в щелочной среде быстро разрушается
- 3) Тиамин входит в структуру фермента кокарбоксилазы
- 4) Недостаток тиамин в пище приводит к подагре
- 5) Недостаток тиамин в пище приводит к тяжелому заболеванию «бери-бери»

06. ДЛЯ ЦИТОЗИНА ХАРАКТЕРЕН СЛЕДУЮЩИЙ ВИД ТАУТОМЕРИИ

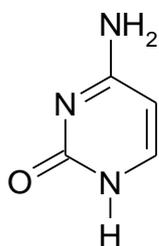
- 1) Лактим-лактаминная
- 2) Прототропная
- 3) Амино-иминная и лактим-лактаминная
- 4) Кето-енольная
- 5) Никакая из выше перечисленных

07. КАКОЕ ИЗ УКАЗАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ОБРАЗУЕТСЯ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ТИОФЕНА

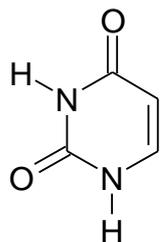
- 1) Птеридин
- 2) Тетрагидротиофен
- 3) Дипиририлметан
- 4) Тетрагидрофуран
- 5) Пиридин

08. ВЫБЕРИТЕ ФОРМУЛУ ЦИТОЗИНА

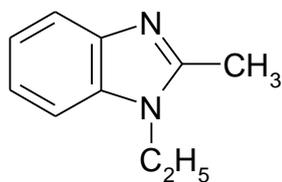
1)



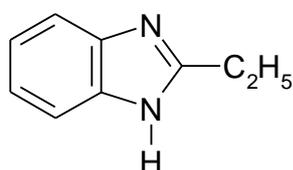
2)



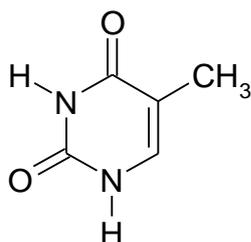
3)



4)



5)



#### 09. ИНДОЛЬНОЕ ЯДРО ВХОДИТ В СОСТАВ

- 1) Кофеина
- 2) Лобелина
- 3) Резерпина
- 4) Кониина
- 5) Теофиллина

#### 10. СРЕДИ УКАЗАННЫХ ПУНКТОВ, ВЫБЕРИТЕ, ЕДИНСТВЕННЫЙ ПУНКТ, СОДЕРЖАЩИЙ ВЕРНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) Аминазин является производным урацила
- 2) Аминазин является производным фенотиазина
- 3) Аминазин является производным тропана
- 4) Аминазин является производным индола
- 5) Аминазин является производным пиррола

## ГЛАВА VIII УГЛЕВОДЫ

### Вопросы к занятию

1. Общая характеристика и классификация углеводов.
2. Моносахариды, их стереоизомерия (D и L-ряды).
3. Цикло-оксотаутомерия. Формулы Хеуорса, мутаротация.
4. Химические свойства моносахаридов: реакции по  $>C=O$ , OH-связи.
5. Глюкозидный гидроксил. Пентозы (ксилоза, рибоза) и гексозы (глюкоза, фруктоза, галактоза).
6. Олигосахариды. Дисахариды: лактоза, сахароза (строение, состав, цикло-оксотаутомерия).
7. Восстанавливающие и невосстанавливающие дисахариды. Виды O-гликозидной связи.
8. Полисахариды: крахмал, гликоген, целлюлоза, декстрины.
9. Гетерополисахариды и их роль в биологии и медицине.

Углеводы входят в состав клеток и тканей растительных и животных организмов. По массе углеводы составляют основную часть органического вещества на Земле. Углеводы в живой природе имеют большое значение как источники запасной энергии в метаболических процессах (в растениях – крахмал; в животных организмах – гликоген); структурные компоненты клеточных стенок растений (целлюлоза), бактерий (мурамин), грибов (хитин); составные элементы ряда жизненно важных веществ (нуклеиновые кислоты, коферменты, витамины). Некоторые углеводы и их производные являются лекарственными средствами. Углеводы составляют значительную долю пищи млекопитающих. Человек употребляет в сутки около 500 г углеводов.

Представитель углеводов – глюкоза – содержится в растительных соках, плодах, фруктах и особенно в винограде. Она является обязательным компонентом крови и тканей животных и человека. Уровень содержания глюкозы в крови человека постоянен и находится в пределах 3,3 – 5,5 ммоль/л. Во всем объеме крови взрослого человека содержится 5 – 6 г глюкозы. Такого количества достаточно для покрытия энергетических затрат организма в течение 15 минут его жизнедеятельности. Пополнение содержания глюкозы в крови происходит за счет резервных углеводов (гликогена), запасаемых в печени и тканях. При некоторых патологических состояниях, например при заболевании сахарным диабетом, содержание глюкозы в крови повышается, и избыток ее выводится с мочой.

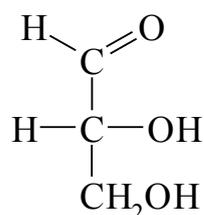
Источником углеводов для всех растений является фотосинтез. Животные организмы получают моносахариды из растительных источников, а затем используют их.

## § 1 Классификация углеводов

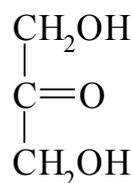
1. Моносахариды – это простейшие углеводы, которые не гидролизуются (глицериновый альдегид, рибоза, глюкоза).
2. Дисахариды подвергаются гидролизу и образуют два моносахарида (лактоза, сахароза, мальтоза).
3. Олигосахариды – сложные углеводы, при гидролизе дают от 2 до 10 молекул моносахаридов.
4. Полисахариды – высокомолекулярные углеводы, при гидролизе образуют сотни и тысячи молекул моносахаридов (крахмал, гликоген, гиалуроновая кислота, гепарин) и их производных.

Моносахариды являются полигетерофункциональными соединениями, в молекулах которых одновременно содержатся одна группа (альдегидная или кетонная) и несколько гидроксильных групп. Таким образом, с химической точки зрения моносахариды – это полигидроксиальдегиды или полигидроксикетоны.

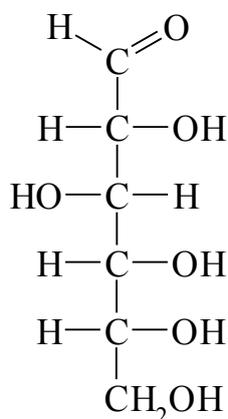
По характеру функциональных групп моносахариды делятся на Альдозы и Кетозы.



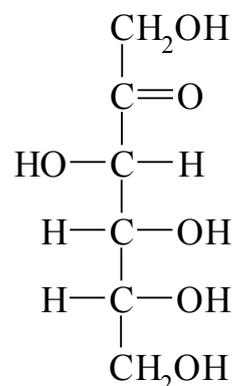
глицериновый  
альдегид (альдоза)



диоксиацетон  
(кетоза)

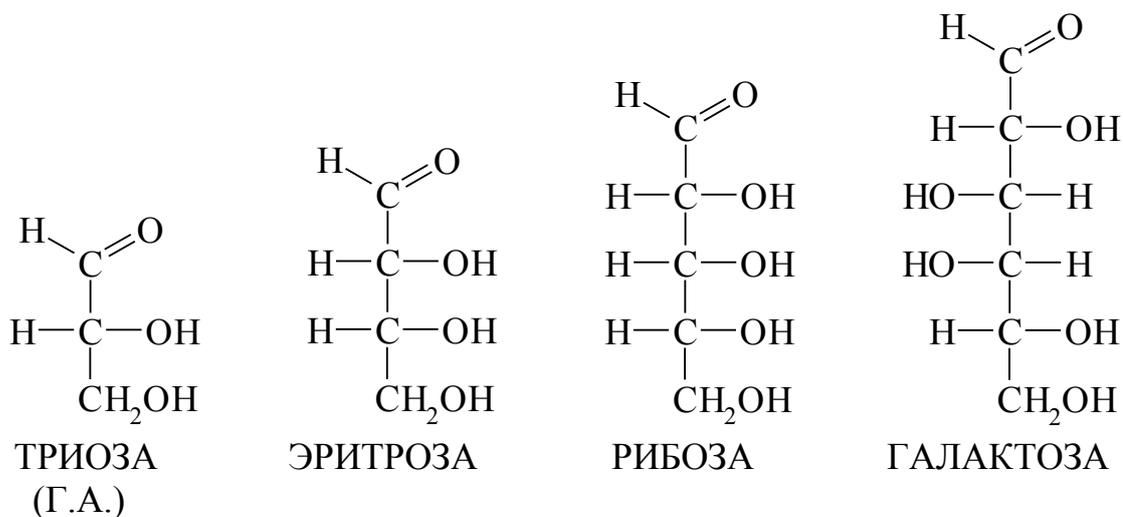


глюкоза  
(альдоза)



фруктоза  
(кетоза)

количеству углеродных атомов моносахариды делятся на триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы.



#### D- и L-моносахариды.

Природные сахара являются D-(+)-энантиомерами.

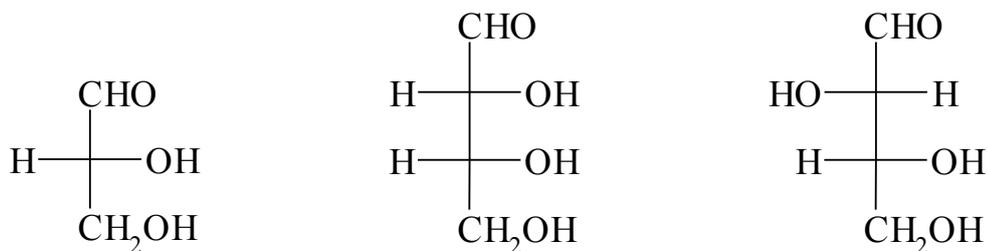
В молекулах моносахаридов обычно содержатся несколько ассиметрических (хиральных) центров, что служит причиной существования большого числа стереоизомеров. Э. Фишер и русский химик Розанов М.А. приписывали условно конфигурации D – и L - глицеральдегиду; как показали дальнейшие исследования, эти предположения совпадали с истинными конфигурациями (рисунок 1).

Рисунок 1

Стереоизомеры D – и L - глицеральдегида		
$\begin{array}{c} \text{CHO} \\ \vdots \\ \text{H} \blacktriangleright \text{C} \blacktriangleleft \text{OH} \\ \vdots \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	← ЭНАНТИОМЕРЫ →	$\begin{array}{c} \text{CHO} \\ \vdots \\ \text{HO} \blacktriangleright \text{C} \blacktriangleleft \text{H} \\ \vdots \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$
D(+) глицериновый альдегид		L (-) глицериновый альдегид

В соответствии с R, S – номенклатурой D – конфигурация соответствует R – глицеральдегиду, а α - S – глицеральдегиду.

Можно получить ряд альдоз с введением группы CH(OH) между альдегидной группой и хиральным атомом углерода одного из энантиомеров глицеральдегида. При этом образуются две диастереомерные тетрозы, каждая из которых имеет R – конфигурацию при C<sub>3</sub> – углеродном атоме, но отличную конфигурацию при втором углеродном атоме.



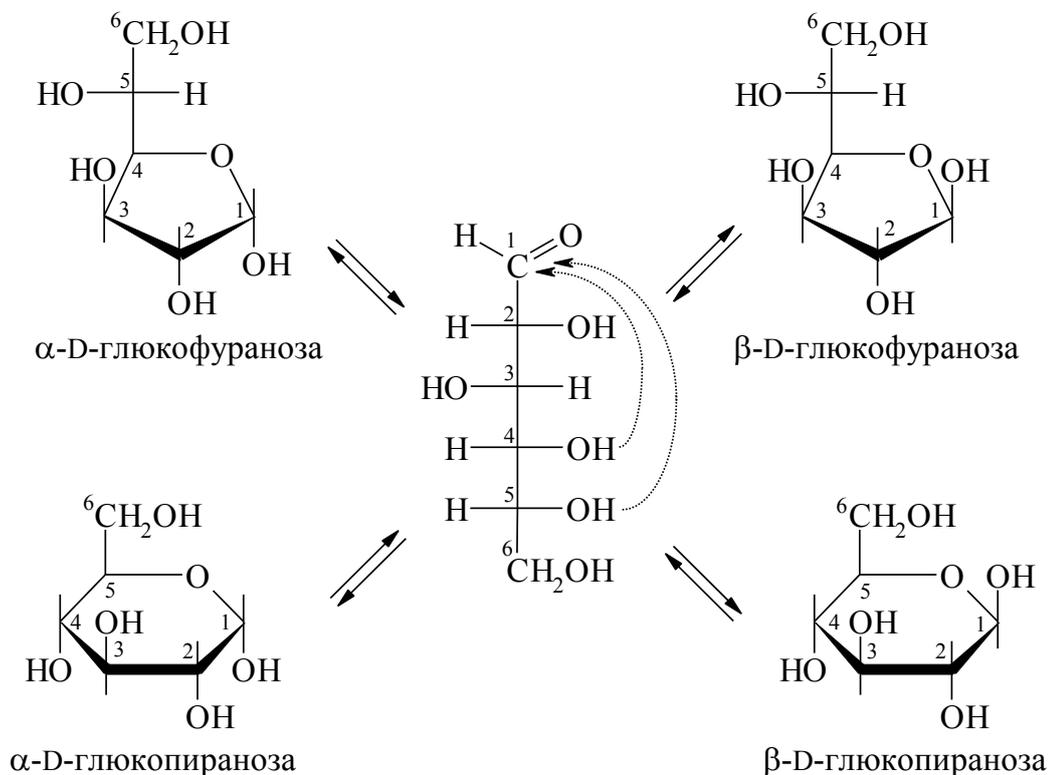
## § 2 Циклические структуры моносахаридов

Моносахариды могут существовать в циклической форме. Впервые предложение о циклическом строении глюкозы было высказано нашим соотечественником А.А. Колли (1870), а затем развито немецким ученым Б. Толленсом (1883).

Пяти – и шестиуглеродные цепи углеводов могут иметь клешневидную конформацию и поэтому является возможным сближение в пространстве (в молекуле моносахарида) двух функциональных групп – альдегидной (или кетонной) и гидроксильной у С – 4 или С – 5. за счет их внутримолекулярного взаимодействия по механизму нуклеофильного присоединения образуется циклический полуацеталь (рисунок 2, 3).

**Рисунок 2**

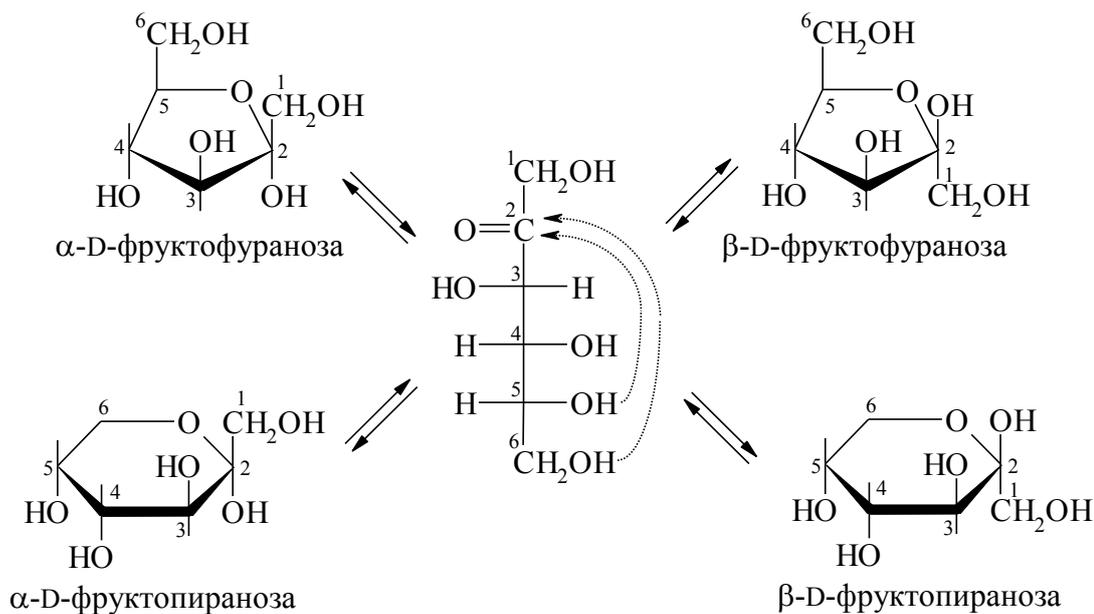
### Цикло – оксотаутомерия D – глюкозы



Гидроксил при первом углеродном атоме, образующийся в результате циклизации, называется полуацетальным.

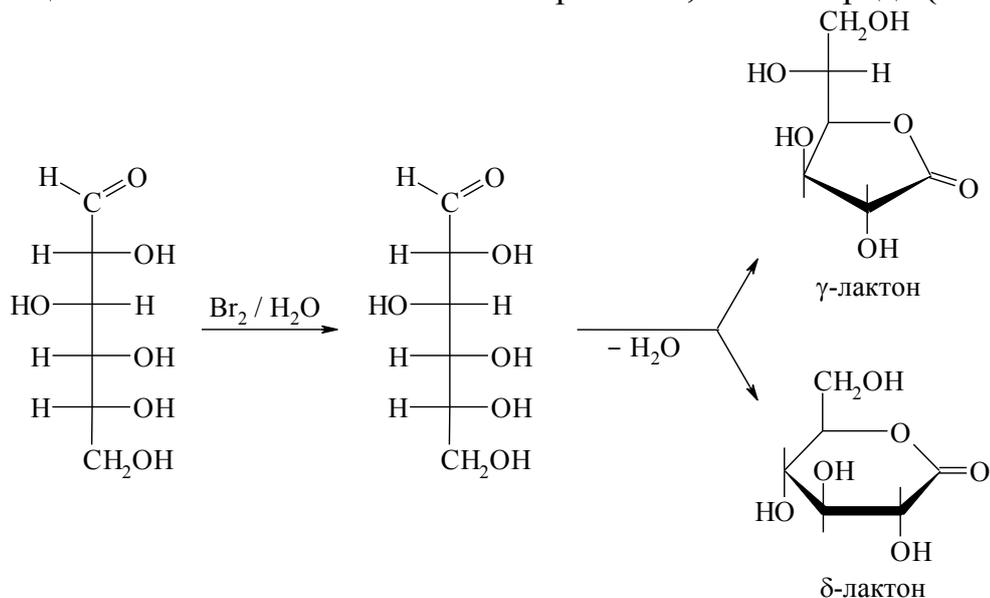
Для D – глюкозы характерен пиранозный цикл.

## Цикло – оксотаутомерия Д – фруктозы

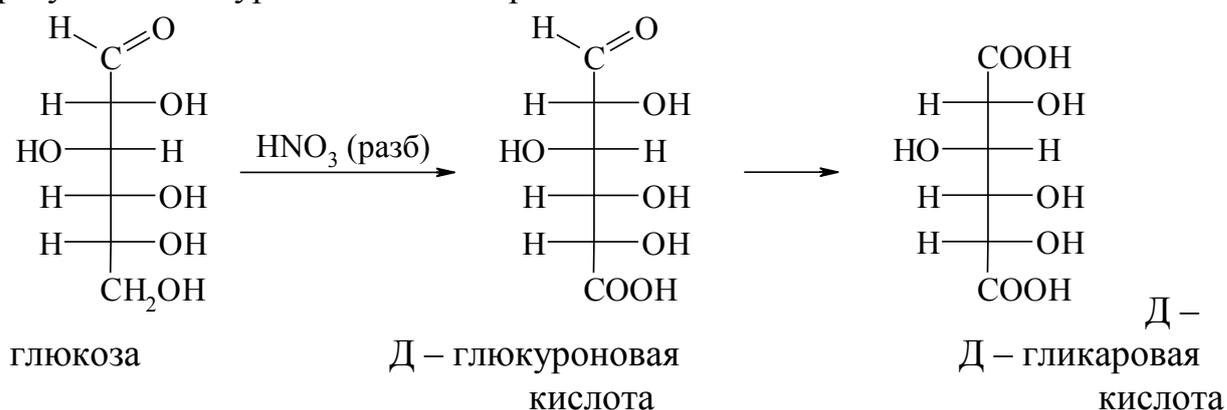


## § 3 Химические свойства моносахаридов

1. Восстановление
2. Окисление (до глюконовых и глюкаровых кислот)
3. Образование простых эфиров
4. Образование сложных эфиров
5. Образование озаонов
- 6.
1. Реакции окисления глюкозы в нейтральной, кислой среде (**HOBr**)

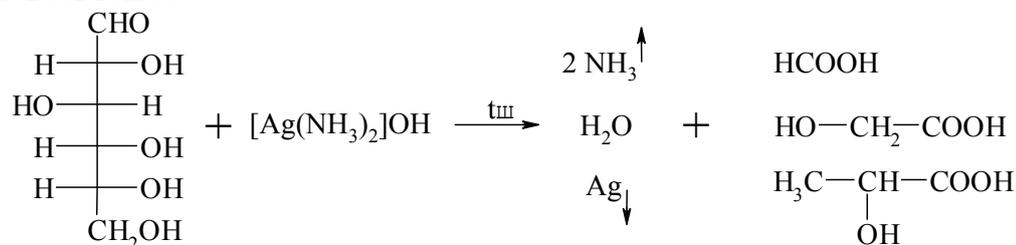


**2. С помощью сильного окислителя – разбавленной азотной кислоты образуются глюкуроновая и гликаровая кислоты:**

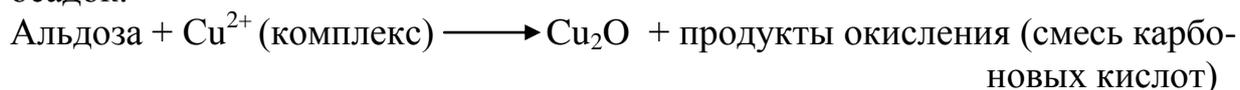


**3. Окисление глюкозы в щелочной среде.** Моносахариды в щелочной среде неустойчивы, поэтому при их окислении получается смесь карбоновых кислот с меньшим числом атомов «С»:

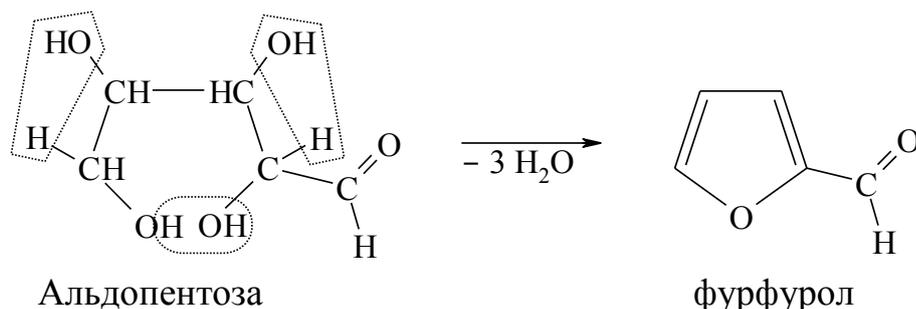
**Реакция Толленса**

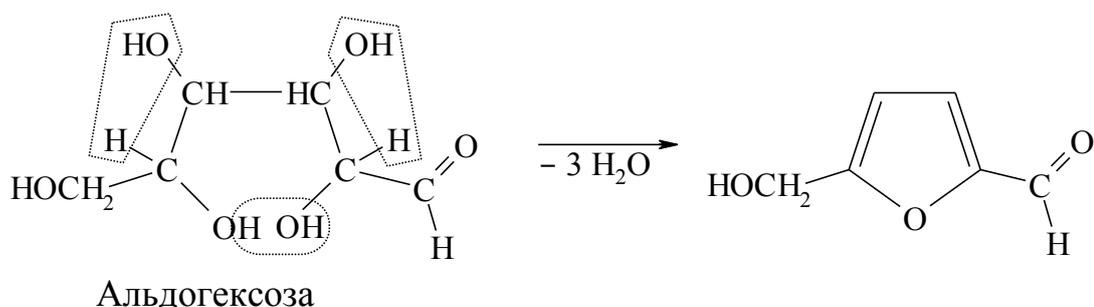


Моносахариды окисляются реактивом **Троммера**,  $(\text{Cu}(\text{OH})_2)$  и реактивом **Фелинга** (медный алкогольат сегнетовой соли), содержащими катионы меди (II). Принцип действия реактивов одинаков и основан на восстановлении одновалентной меди (I)  $\text{Cu}_2\text{O}$  из двухвалентной меди и выпадении  $\text{Cu}_2\text{O}$  в осадок:

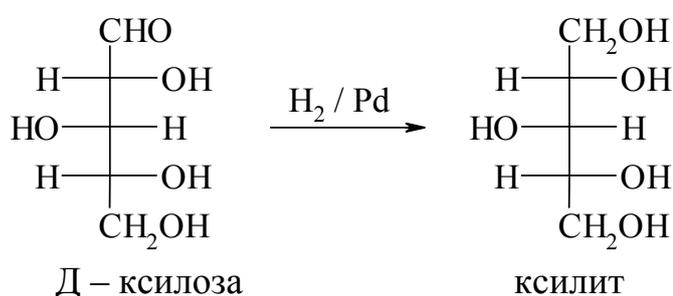
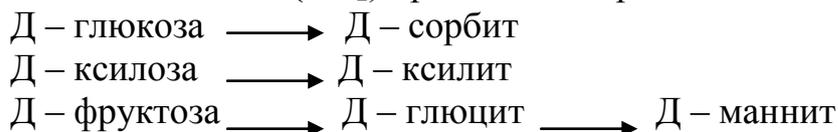


**4. Дегидратация.** При нагревании с минеральными кислотами ( $\text{HCl}$ ), происходит дегидратация моносахаридов (отщепление трех молекул воды). Альдопентозы образуют фурфурол, альдо – и кетогексозы – 5 – гидроксиметилфурфурол:

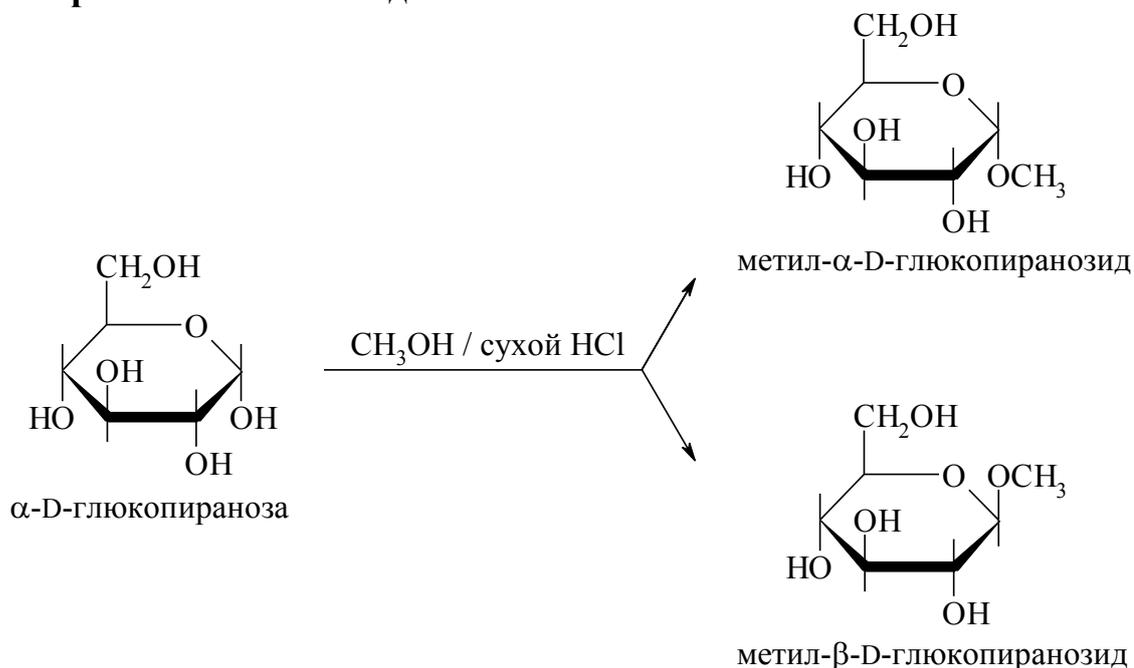




**5. Восстановление** (с  $H_2$ ) приводит к образованию многоатомных спиртов:



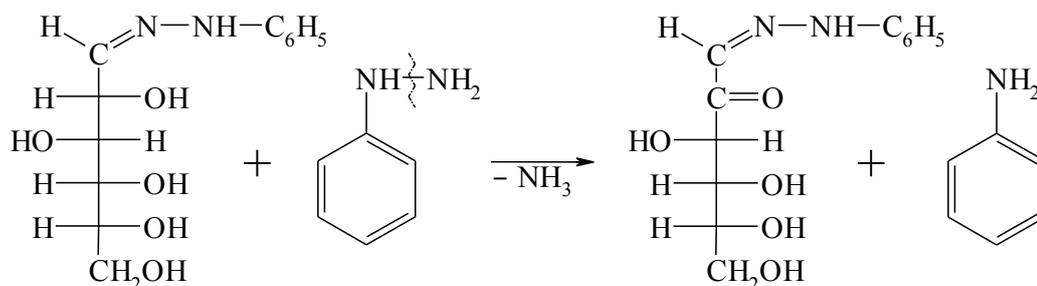
**7. Образование гликозидов:**



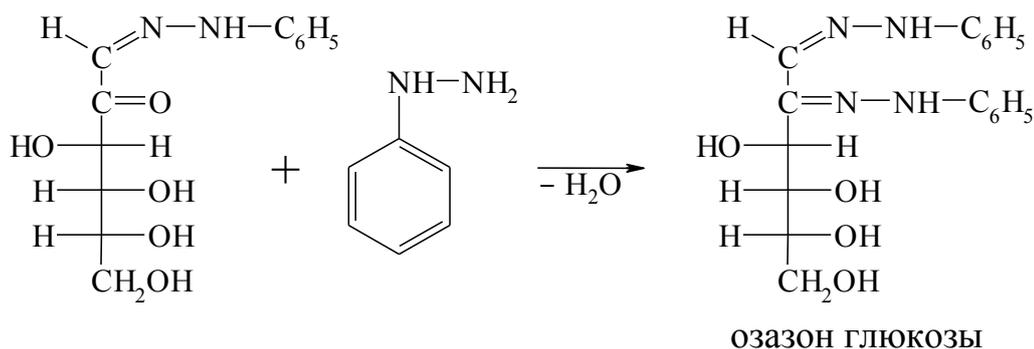
**8. Образование простых эфиров.**

Получаются при взаимодействии спиртовых гидроксильных групп моносахаридов с алкилгалогенидами (метилюдид, этилюдид и др.). Одновременно в реакцию вступает и гликозидная гидроксильная группа, образуя гликозид. Простые эфиры не гидролизуются, а гликозидная связь легко подвергается гидролитическому расщеплению в кислой среде.



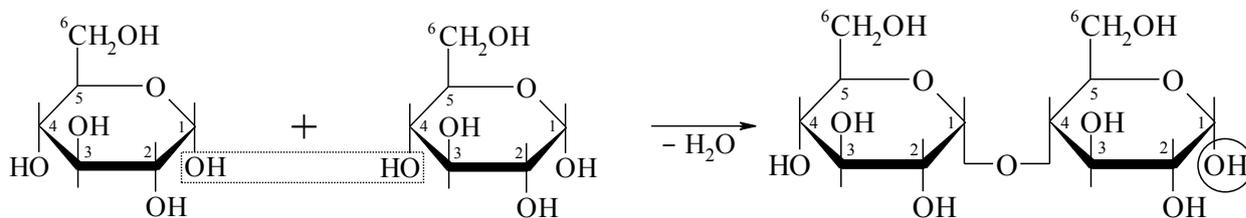


Продукт окисления фенилгидразона взаимодействует с третьей молекулой фенилгидразина с образованием озона, содержащего в молекуле уже два остатка фенилгидразина:



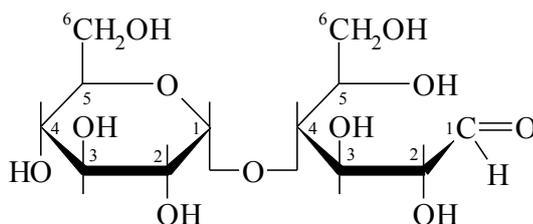
## 11. Образование дисахаридов:

Обращая схема строения дисахарида:



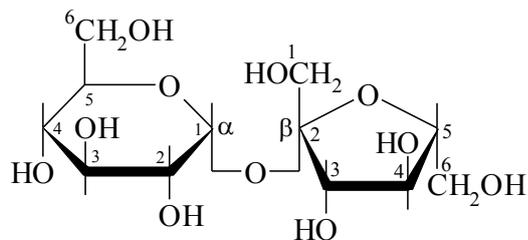
**Мальтоза** ( $\alpha$  - Д(+)) глюкопиранозил-1,4  $\alpha$  - Д(+)) глюкопираноза)

или



**Сарароза**-невосстанавливающий дисахарид:

$\alpha$  - Д - глюкопиранозил - 1,2  $\beta$  - Д - фруктофуранозид:



## § 4 Полисахариды

**Крахмал** ( $C_6H_{10}O_5$ )<sub>n</sub> – представляет собой смесь двух гомополисахаридов, построенных из - Д – глюкозы: амилозы (10-20%) и амилопектина (80-90%). В амилозе глюкопиранозные остатки связаны  $\alpha$  - 1,4 гликозидной связью. Цепь амилозы линейная, включает 200-1000 глюкозных остатков, молекулярная масса 40000 – 160000.

Амилопектин имеет разветвленное строение. Моносахаридные звенья связаны  $\alpha$  -1–6 гликозидной связью. Молекулярная масса амилопектина достигает 1-6 млн. Кислотный гидролиз крахмала даёт только  $\alpha$  - Д- глюкозу.

**Гликоген (животный крахмал)** в животных организмах является структурным и функциональным аналогом растительного крахмала. По строению он подобен амилопектину, но имеет ещё большее разветвление цепей. Сильное разветвление молекулы способствует выполнением гликогеном энергетических функций, так как только при наличии большого числа концевых остатков можно обеспечить быстрое отщепление нужного количества молекул глюкозы.

**Целлюлоза (клетчатка)** – наиболее широко распространенный полисахарид растительного мира, имеет линейное строение. Мономером является  $\beta$  – Д(+)- глюкоза.  $\beta$  – 1,4 гликозидные связи не гидролизуются в организме человека.

## § 5 Лабораторный практикум "Углеводы"

**Цель:** Сформировать знания принципов строения и основных химических превращений важнейших углеводов во взаимосвязи с их биологическими функциями

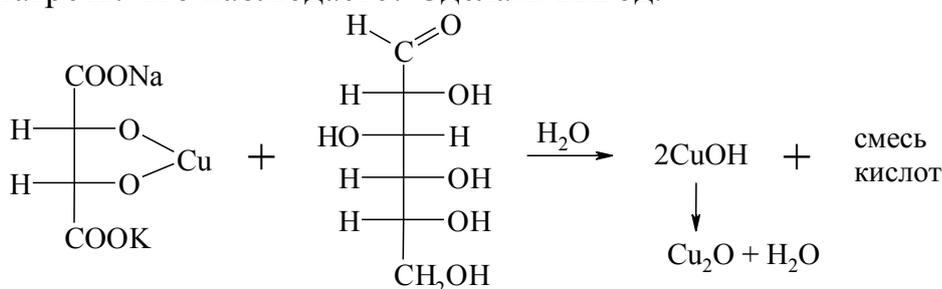
### Ход работы

#### Опыт № 1 Реакция Толленса (реакция «серебряного зеркала»)

Реакцию проделать с раствором глюкозы. Что наблюдаете? Записать уравнения реакций, сделать вывод. (см. Альдегиды).

#### Опыт № 2 Реакция Фелинга (реакция на восстанавливающие свойства углеводов)

Реакцию проделать с глюкозой, мальтозой и лактозой. В 3 пробирки взять по 5 капель соответствующих углеводов. Добавить по 4 капли реактива Фелинга. Нагреть. Что наблюдаете? Сделать вывод.

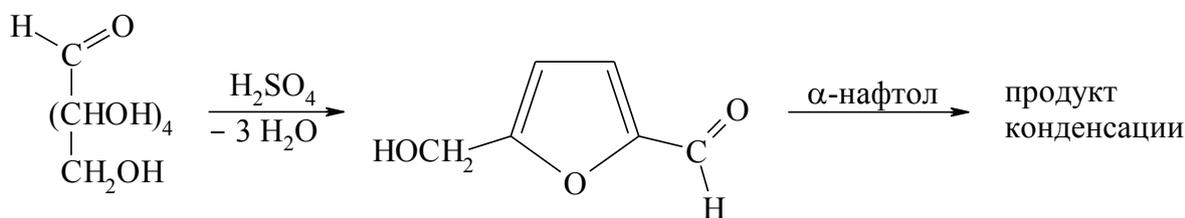


#### Опыт № 3 Реакция глюкозы с $\text{Cu}(\text{OH})_2$

В пробирку взять 5 капель  $\text{CuSO}_4$  и 20 капель  $\text{NaOH}$ . К свежееосажденному осадку прибавить 3 капли глюкозы. Написать уравнения хим. реакций. Сделать вывод.

#### Опыт № 4 Реакция Молиша – универсальная на все углеводы

Реакцию проделать с глюкозой, лактозой, сахарозой и крахмалом. К 3-4 каплям р-ра углевода добавить 2-5 капель р-ра альфа – нафтола и наслотить по стенке конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до образования фиолетового кольца. Реакция основана на образовании оксиметилфурфурана из гексоз при дегидротации и который при концентрации с альфа-нафтолом даёт продукт фиолетового цвета.



#### Опыт № 5 Ферментативный гидролиз крахмала

В 2 пробирки взять по 1 мл р-ра крахмала. В одну добавить 0,5 мл слюны, в другую 0,5 мл воды. Через 3 минуты в обе пробирки добавить по капле йода. Что наблюдаете? Сделать вывод. Записать схему гидролиза крахмала под воздействием амидазы слюны

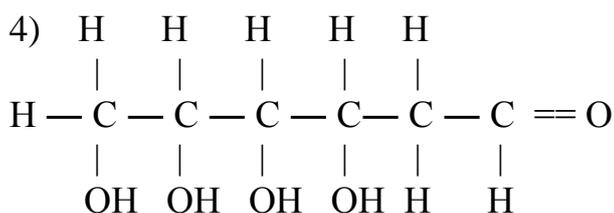
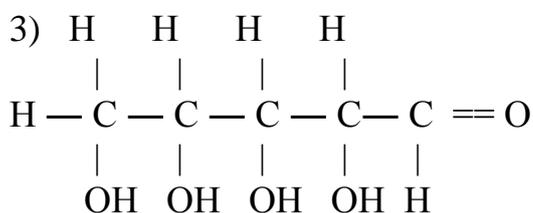
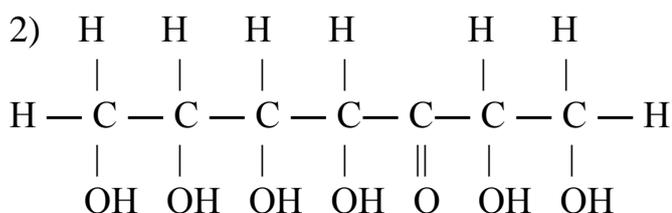
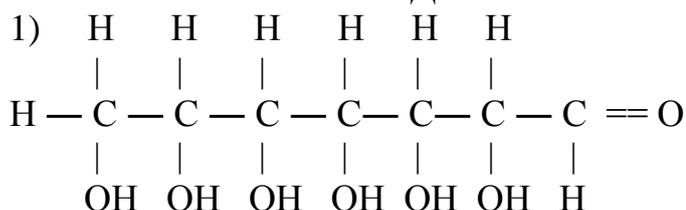
## § 6 Задания для самостоятельной работы

1. Какие свойства глюкозы проявляются в реакции «серебряного зеркала»?
2. С помощью какой реакции доказывается наличие в глюкозе нескольких гидроксильных групп?
3. Напишите строение  $\alpha$  – и  $\beta$  – аномеров глюкопиранозы, галактопиранозы, фруктофураназы; 1,6 дифосфата фруктозы, глюкуроновой кислоты.
4. Напишите реакцию взаимодействия  $\alpha$ -аномера глюкопиранозы с этиловым спиртом в присутствии сухого HCl.
5. Напишите реакции гидролиза сахарозы, лактозы, мальтозы. Дайте полные названия исходных дисахаридов.
6. Какие полисахариды называются гомополисахаридами? Из каких полисахаридных звеньев построены макромолекулы амилозы, амилопектина. Охарактеризуйте характер связи между ними и их конформационное строение.

## §6. Тестовые задания для самоконтроля

Выберите один правильный ответ.

01. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ФОРМУЛ ОПРЕДЕЛИТЕ ФОРМУЛУ РИБОЗЫ



02. В СОСТАВ РИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ (РНК) ВХОДИТ

- 1) глюкоза
- 2) фруктоза
- 3) рибоза
- 4) дезоксирибоза
- 5) гулоза

**Выберите несколько правильных ответов.**

03. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ НИЖЕ УГЛЕВОДОРОДОВ К ДИСАХАРИДАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) фруктоза
- 2) мальтоза
- 3) крахмал
- 4) сахароза
- 5) идоза

**Выберите один правильный ответ.**

04. В ПРОИЗВОДСТВЕ ПОРОХА ИСПОЛЬЗУЕТСЯ СЛЕДУЮЩИЙ ИЗ ЭФИРОВ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ:

- 1) монометилловый эфир
- 2) диэтиловый эфир
- 3) тринитрат
- 4) триацетат
- 5) тетраацетат

05. КРАХМАЛ ДАЕТ ХАРАКТЕРНУЮ КАЧЕСТВЕННУЮ РЕАКЦИЮ

- 1) с гидроксидом меди
- 2) с раствором йода
- 3) с аммиачным раствором оксида серебра
- 4) с уксусной кислотой
- 5) с соляной кислотой

06. ПО ТИПУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП УГЛЕВОДЫ ПОДРАЗДЕЛЯЮТ НА

- 1) альдозы и кетозы
- 2) моносахариды и дисахариды
- 3) глюкозы и фруктозы
- 4) пентозы и гептозы
- 5) аномеры и диастереомеры

**Выберите несколько правильных ответов.**

07. К ВОССТАНАВЛИВАЮЩИМ САХАРАМ ОТНОСИТСЯ

- 1) глюкоза
- 2) фруктоза
- 3) мальтоза
- 4) сахароза
- 5) желатин

**Выберите один правильный ответ.**

08. ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОЗЫ С АДЕНОЗИНТРИФОСФОРНОЙ КИСЛОТОЙ ПРИВОДИТ К ОБРАЗОВАНИЮ

- 1) глюкозо-6-фосфата
- 2) сложного эфира
- 3) глюкозо -2,3- дифосфата
- 4) нуклеотидов
- 5) АТФ

09. ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ САХАРОЗЫ И ГЛЮКОЗЫ МОЖНО РАЗЛИЧИТЬ С ПОМОЩЬЮ.

- 1) активного металла
- 2) хлорида железа(III)
- 3) гидроксида натрия
- 4) аммиачного раствора оксида серебра
- 5) соляной кислоты

10. ПРИ ГИДРОЛИЗЕ САХАРОЗЫ ОБРАЗУЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

- 1) глюкоза и фруктоза
- 2) крахмал
- 3) глюкоза и этанол
- 4) целлюлоза
- 5) мальтоза и галактоза

# ГЛАВА IX НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ, ИХ СТРУКТУРА И СВОЙСТВА

## Вопросы к занятию

1. Пуриновые и пиримидиновые основания. Лактим-лактаманная таутометрия.
2. Нуклеозиды: строение, строение и номенклатура. Рибонуклеозиды и дезоксирибонуклеозиды.
3. Нуклеотиды: строение и номенклатура.
4. Нуклеиновые кислоты: строение и биороль.
5. Строение нуклеозидомоно-, ди-, трифосфатов. Аденозинтрифосфат.
6. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). Первичная и вторичная структура нуклеиновых кислот.
7. Рибонуклеиновая кислота (РНК), её строение.
8. Роль ДНК и РНК в биохимических процессах.

### § 1 Нуклеиновые основания, нуклеозиды, нуклеотиды

Нуклеиновые кислоты – сложные высокомолекулярные соединения, играющие важнейшую роль в жизнедеятельности организмов. Нуклеиновые кислоты были открыты более 130 лет назад (в 1869-1870гг.) немецким ученым Ф.Мишером, однако наиболее интересные данные, касающиеся их строения, свойств и биологической роли, были получены лишь в 20 веке, когда в биохимии и биологии стали широко применяться новейшие физические и химические методы исследований. Благодаря этому было установлено, что самые важные процессы жизнедеятельности – синтез белков, явления роста и размножения, передача наследственных свойств – происходят при участии нуклеиновых кислот.

Полимерные цепи нуклеиновых кислот построены из мономерных единиц - нуклеотидов, в связи с чем нуклеиновые кислоты называются полинуклеотидами. Нуклеиновые кислоты – биополимеры, молекулярная масса которых во многих случаях превышает молекулярную массу белков и часто исчисляется сотнями и миллионами.

Нуклеотиды представляют собой трехкомпонентное образование, включающее гетероциклическое основание, углеводный остаток и фосфатную группу, чем отличаются от обычно неделимых мономерных звеньев других полимеров. Общий вид структуры полинуклеотидной цепи на рисунке 1:

Рисунок 1

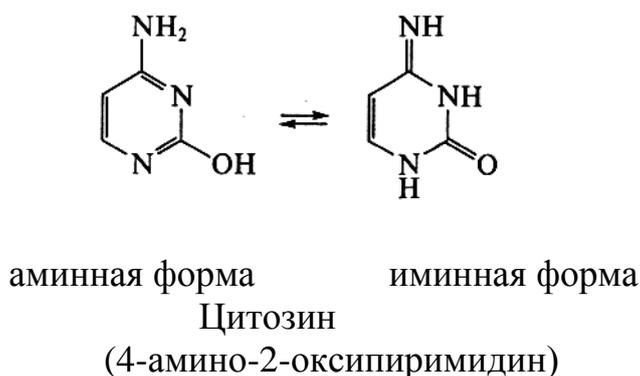
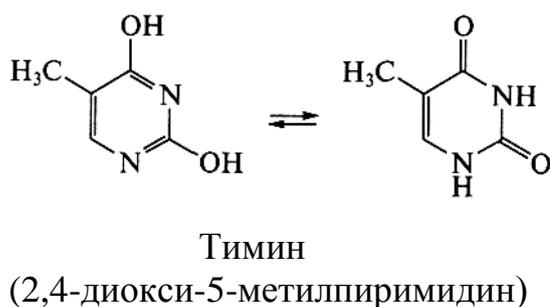
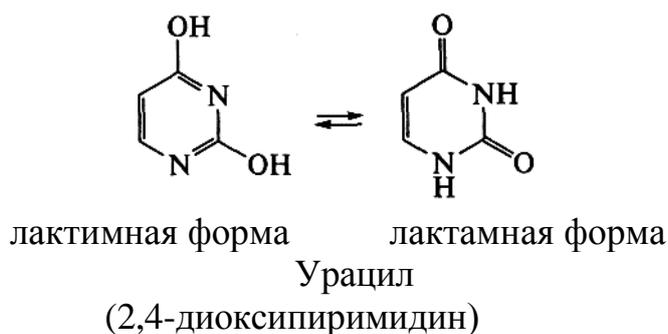


Высокомолекулярный характер, лабильность и большая сложность строения создает огромные трудности при изучении нуклеиновых кислот. В последние годы, однако, в этом направлении достигнуты существенные успехи: выяснен общий тип строения нуклеиновых кислот, расшифровано строение некоторых наиболее просто построенных нуклеиновых кислот (так называемых транспортных РНК), осуществлены принципиальной важности синтезы.

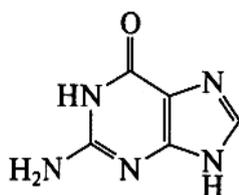
Нуклеиновые кислоты можно расщепить до моонуклеотидов; последние гидролизуются на пиримидиновые или пуриновые основания, рибозу (и дезоксирибозу) и фосфорную кислоту:

*Нуклеиновая кислота* → *Моонуклеотиды* → *Основание* + *Рибоза (или дезоксирибоза)* +  $H_3PO_4$ .

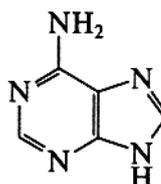
Нуклеиновые основания. Являются производными азотсодержащих гетероциклических соединений — пиримидина или пурина. Пиримидиновые основания, выделенные в составе полинуклеотидных цепей ДНК, представлены тимином и цитозином; в составе РНК — урацилом и цитозином. Данные соединения обнаруживают способность к лактим-лактамной и амин-иминной таутомерии:



Аденин и гуанин являются представителями пуриновых нуклеиновых оснований:



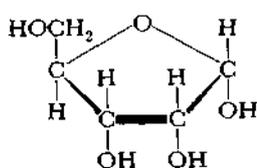
Гуанин (оксо-форма)  
(2-амино-6-оксопурин)



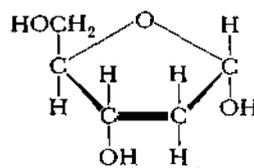
Аденин (амино-форма)  
(6-аминопурин)

Следует отметить, что пиримидиновые и пуриновые основания в составе полинуклеотидов представлены лактамной (оксо-) и иминной формами, что обусловлено возможностью образования водородных связей между остатками оснований в цепях нуклеиновых кислот: тимин – аденин и цитозин – гуанин в ДНК; урацил – аденин и цитозин – гуанин в РНК. В ходе изомерных превращений сохраняется ароматичность указанных структур, так как оксо- и иминная группировки входят в сопряженную систему цикла, что очень важно для обеспечения устойчивости азотистых оснований.

Углеводными компонентами мононуклеотидов обычно являются D-рибоза (в форме β-D-рибофуранозы) и β-D-2-дезоксирибоза, в редких случаях глюкоза. Таким образом, пентозы в состав нуклеотидов входят в виде фуранозной формы с β-конфигурацией аномерного атома углерода – С<sub>1</sub>.



β,D - рибоза

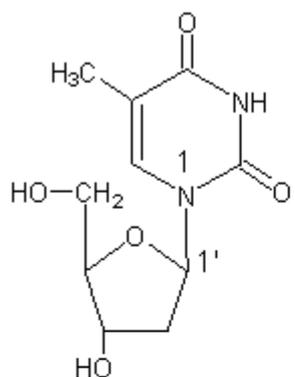


β,D - дезоксирибоза

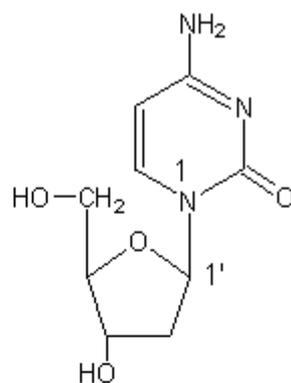
Нуклеозиды. От нуклеотида можно отщепить фосфорную кислоту и получить нуклеозид, состоящий из пуринового или пиримидинового основания и пентозы. По своему химическому строению нуклеозиды являются гликозидами β-D-рибозы или дезоксирибозы. N-гликозидная связь образуется между аномерным атомом С<sub>1</sub> в углеводе и атомом азота нуклеинового основания: у пиримидиновых оснований это N<sub>1</sub> и у пуриновых – N<sub>9</sub>. При этом всегда образуется β-гликозидная связь.

В зависимости от природы углеводного остатка (пентозы) различают *рибонуклеозиды* и *дезоксирибонуклеозиды*.

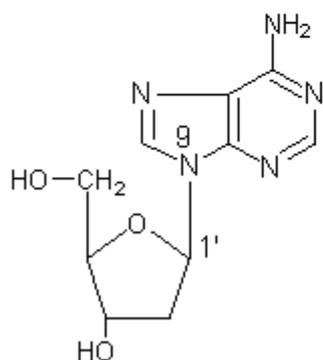
В состав дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) входят следующие нуклеозиды:



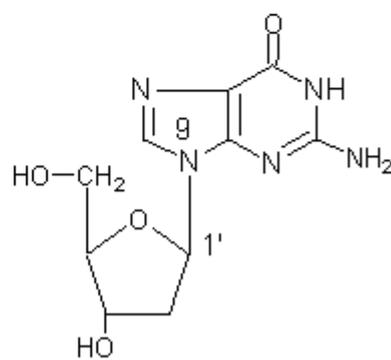
**дезокси тимидин**



**дезоксицитидин**

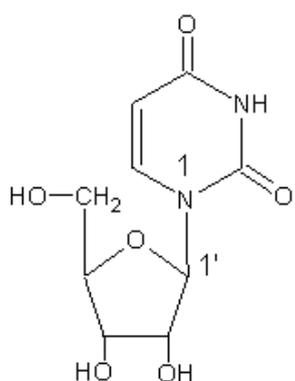


**дезокси аденозин**

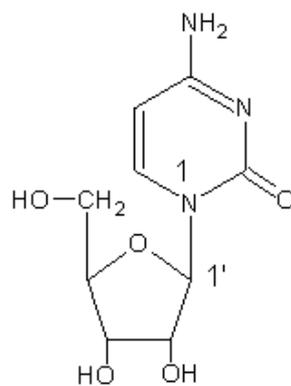


**дезокси гуанозин**

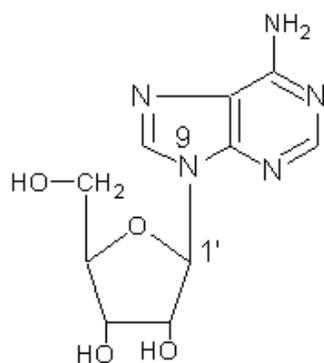
В состав рибонуклеиновых кислот (РНК) входят нуклеозиды, являющиеся N-гликозидами D-рибозы. Их структурные формулы представлены ниже:



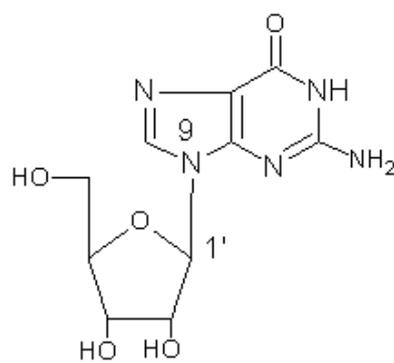
**уридин**



**цитидин**



**аденозин**



**гуанозин**

Названия нуклеозидов производятся от тривиального названия соответствующего гетероциклического азотистого основания с суффиксами -*идин* у пиримидиновых и -*озин* у пуриновых нуклеозидов. Для нуклеозидов, содержащих дезоксирибозу вначале добавляют слово «дезокси-». Исключение из этого правила сделано для нуклеозидов тимина (таблица 9.1).

Таблица 9.1

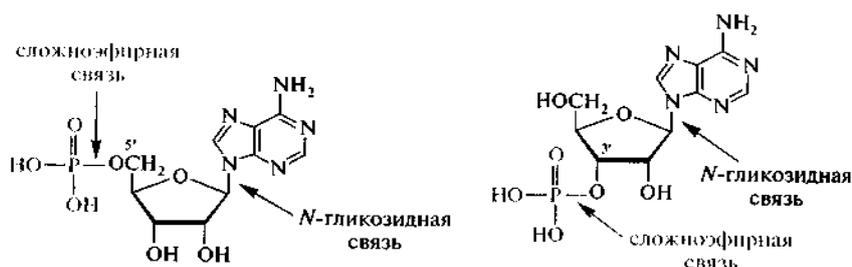
Номенклатура нуклеозидов

<u>Компоненты нуклеозида</u>	<u>Нуклеозид</u>	<u>Индекс нуклеозида</u>
<u>Аденин + рибоза</u>	<u>Аденозин</u>	<u>A</u>
Аденин + дезоксирибоза	<u>Дезоксиаденозин</u>	<u>dA</u>
Гуанин + рибоза	<u>Гуанозин</u>	<u>G</u>
Гуанин + дезоксирибоза	<u>Дезоксигуанозин</u>	<u>dG</u>
Цитозин + рибоза	<u>Цитидин</u>	<u>C</u>
Цитозин + дезоксирибоза	<u>Дезоксицитидин</u>	<u>dC</u>
Урацил + рибоза	<u>Уридин</u>	<u>U</u>
Урацил + дезоксирибоза	<u>Дезоксиуридин</u>	<u>dU</u>
Тимин + рибоза	<u>Риботимидин</u>	<u>T</u>
Тимин + дезоксирибоза	<u>Тимидин</u>	<u>dT</u>

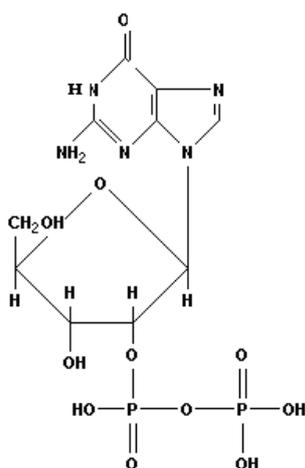
Нуклеозиды чаще обозначают сокращенно однобуквенным индексом, но существует также система трехбуквенного индекса. Нуклеозиды, являясь N-гликозидами, устойчивы к гидролизу в слабощелочной среде, но расщепляются в кислой среде. Пуриновые нуклеозиды гидролизуются легко, пиримидиновые — труднее.

Нуклеотиды. С химической точки зрения нуклеотиды являются фосфатами нуклеозидов, так как при образовании нуклеотида возникает сложноэфирная связь между фосфорной кислотой и гидроксильной группой в положении C<sub>5</sub> или C<sub>3</sub> пентозного остатка. В связи с наличием в молекуле остатка фосфорной кислоты нуклеотиды проявляют свойства двухосновной кислоты с  $pK_1 = 0,9 - 1,5$  и  $pK_2 = 6 - 6,5$ ; в физиологических условиях при  $pH \approx 7$  находятся в полностью ионизированном состоянии. Обратите внимание на сложно-эфирные и гликозидные связи в структурах нуклеотидов, соединяющих их составные части (рисунок 2).

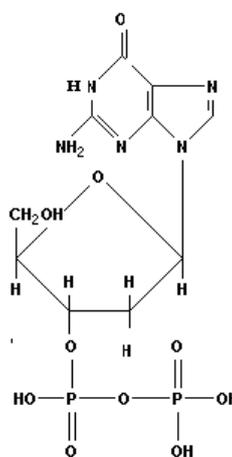
## N-гликозидные и сложно-эфирные связи в нуклеотидах



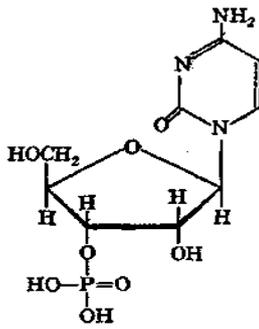
Нуклеотиды могут содержать несколько остатков фосфорной кислоты за счет ангидридных связей. Примеры некоторых таких нуклеотидов представлены ниже:



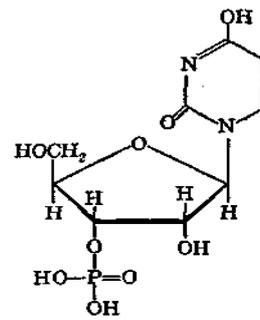
гуанозин-2'-дифосфат (ГДФ)

дезоксигуанозин-3'-дифосфат  
(дГДФ)

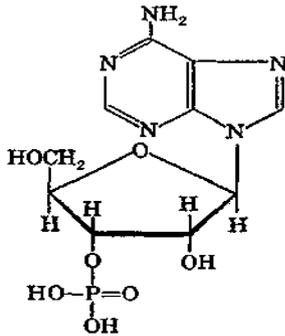
В зависимости от строения углевода различают рибонуклеотиды (мономеры РНК) и дезоксирибонуклеотиды (мономерные звенья ДНК). В состав РНК входят: цитидинмонофосфат (ЦМФ), уридинмонофосфат (УМФ), аденозинмонофосфат (АМФ) и гуанозинмонофосфат (ГМФ). Нуклеотидный состав ДНК представлен дезоксицитидинмонофосфатом (дЦМФ), дезокситимидинмонофосфатом (дТМФ), дезоксиаденозинмонофосфатом (дАМФ) и дезоксигуанозинмонофосфатом (дГМФ). Схемы указанных нуклеотидов приведены ниже:



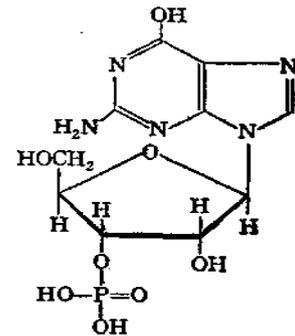
цитидинмонофосфат(ЦМФ)



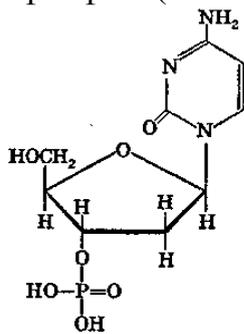
уридинмонофосфат (УМФ)



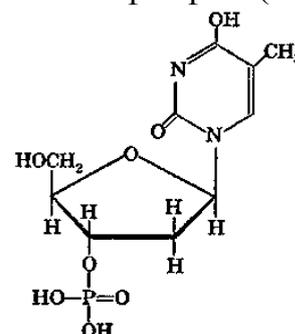
аденозинмонофосфат (АМФ)



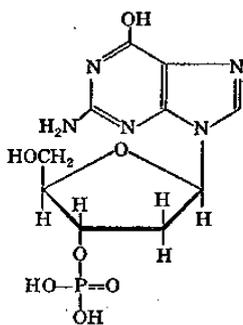
гуанозинмонофосфат (ГМФ)



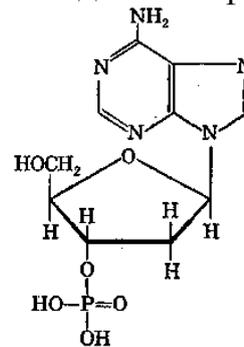
дезоксцитидинмонофосфат (дЦМФ)



дезокситимидинмонофосфат (дТМФ)



дезоксиаденозинмонофосфат (дАМФ)



дезоксигуанозинмонофосфат (дГМФ)

Нуклеотиды обычно называют или как соответствующие кислоты (монозамещенные производные фосфорной кислоты), или как соли (монофосфаты) с указанием в обоих случаях положение фосфатного остатка (таблица 9.2):

Названия нуклеотидов:

как кислот	как солей
5'-Адениловая кислота	Аденозин-5'-фосфат
5'-Гуаниловая кислота	Гуанозин-5'-фосфат
5'-Цитидиловая кислота	Цитидин-5'-фосфат
5'-Уридиловая кислота	Уридин-5'-фосфат
5'-Тимидиловая кислота	Тимидин-5'-фосфат

## § 2 Нуклеотидный состав и структура ДНК и РНК

Нуклеотидный состав, т.е. набор и соотношение нуклеотидных компонентов, служит очень важной характеристикой нуклеиновых кислот. Один из основных путей установления состава нуклеиновых кислот основан на исследовании продуктов их гидролитического расщепления. Поскольку межнуклеотидные связи в полинуклеотидах являются сложноэфирными, то полинуклеотидные цепи способны гидролизоваться как в кислой, так и щелочной среде.

Химический гидролиз ДНК почти не используется из-за осложнения его побочными процессами. Более предпочтителен ферментативный гидролиз ДНК под действием нуклеаз. Обычно для этой цели используют змеиный яд, в котором содержатся ферменты, расщепляющие сложноэфирную связь с фосфорной кислотой (фосфодиэстеразы и фосфомоноэстеразы). Нуклеазы проявляют специфичность по отношению к типу нуклеиновых кислот; их делят на рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы.

Выделение и идентификацию компонентов нуклеиновых кислот производят с помощью физико-химических методов. Очень важную роль в разделении сложных смесей играют хроматографические методы. Пиримидиновые и пуриновые основания, обладающие вследствие ароматического характера заметным поглощением около 260 нм, обычно идентифицируют с помощью УФ-спектроскопии. Поскольку нуклеотиды имеют кислотный характер и способны находиться в ионизированном состоянии, то для их идентификации используют также электрофорез.

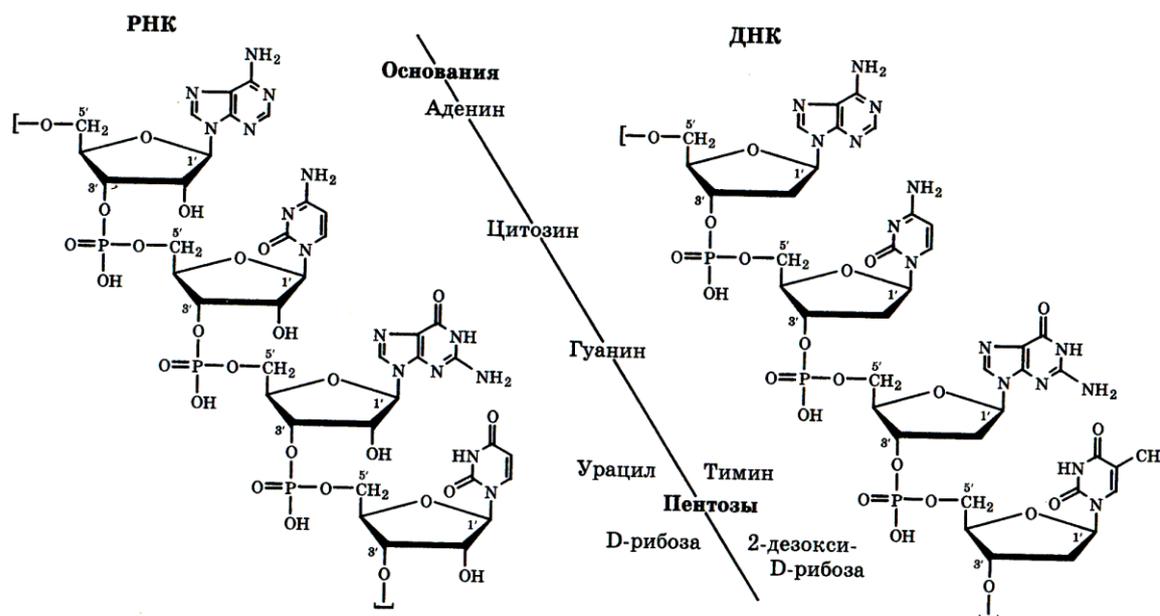
Наряду с определением нуклеотидного состава важнейшая задача состоит и в установлении нуклеотидной последовательности, т.е. порядка чередования нуклеотидных звеньев. Общий подход заключается в использовании блочного метода: сначала полинуклеотидную цепь направленно расщепляют на более мелкие блоки – олигомеры и определяют в них нуклеотидную последовательность. Такой анализ повторяют дважды, используя во второй раз такие расщепляющие агенты, которые делят цепь на фрагменты в иных местах

по сравнению с первым разом. Полинуклеотидную цепь расщепляют на довольно короткие фрагменты. Более длинные олигонуклеотиды пока еще трудно поддаются изучению.

Первичная структура нуклеиновых кислот определяется природой и последовательностью нуклеотидных звеньев, связанных сложноэфирными связями между пентозами и фосфатными группами (рисунок 3).

Рисунок 3

Первичная структура участка цепи нуклеиновых кислот



В составе молекулы ДНК выделено значительно большее число нуклеотидных остатков, чем в молекуле РНК. Молекулярная масса ДНК порядка 10 млн; ДНК в условиях клетки нерастворима. Длина молекул ДНК человека составляет примерно 3 — 5 см; молекула РНК значительно короче — менее 0,01 см.

Вторичная структура нуклеиновых кислот. Согласно вторичной структуре полинуклеотидная цепь ДНК представляет собой двойную спираль, в которой пуриновые и пиримидиновые основания направлены внутрь. Между пуриновым основаниями одной цепи и пиримидиновым основанием другой цепи имеются водородные связи, стабилизирующие такую структуру. Основания, образующие пары, связанные водородными связями, называются *комплементарными*. В ДНК комплементарными будут: аденин — тимин, образующие между собой две водородные связи, и гуанин — цитозин, связанные тремя водородными связями (рисунок 4). Это означает, что пуриновым основаниям аденину и гуанину в одной цепи будут соответствовать пиримидиновые основания тимин и цитозин в другой цепи. Полинуклеотидные цепи, образующие двойную спираль, не идентичны, но комплементарны между собой.

Водородные связи в паре оснований гуанин -цитозин (а), аденин – тимин (б)



Макромолекулы ДНК связаны между собой попарно при помощи водородных связей в виде двойной спирали постоянного диаметра (рисунок 5). Остатки нуклеиновых оснований направлены внутрь спирали, диаметр которой равен примерно 2 нм.

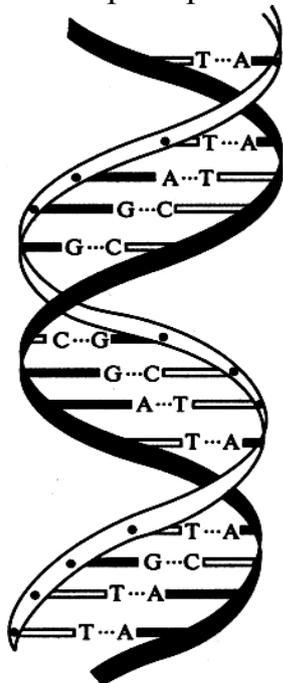


Рисунок 5 Схема строения двойной спирали ДНК

На один виток спирали приходится 10 пар оснований. Для обеспечения наибольшей устойчивости этой структуры водородных связей должно быть максимально много. Только при выполнении этого условия обеспечивается экспериментально доказанное постоянство суммарных размеров боковых групп и неизменность диаметра двойной спирали на всем ее протяжении. В этой взаимной обусловленности последовательности звеньев в обеих цепях заключается принцип комплементарности.

Комплементарность цепей и последовательность звеньев составляют химическую основу важнейших функций нуклеиновых кислот: ДНК — хранение и передача наследственной информации, а РНК — непосредственное участие в биосинтезе белка. Молекулярная масса ДНК варьирует от нескольких миллионов до десятка миллиардов, у РНК - от десятка тысяч до нескольких миллионов.

Комплементарность оснований лежит в основе закономерностей, сформулированных Э. Чаргаффом, которым подчиняется нуклеотидный состав ДНК различного происхождения.

#### Правила Чаргаффа:

- 1) количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых оснований, т.е.  $(A+G)=(Ц+T)$ .
- 2) Количество аденина равно количеству тимина ( $A=T$ ); аналогично количество гуанина равно количеству цитозина ( $G=Ц$ ).

3) Количество оснований, содержащих аминокгруппу в положении 4 пиримидинового и положении 6 пуринового ядра, равно количеству оснований, содержащих в этих же положениях оксогруппу. Это означает, что  $A+C=G+T$ .

Для РНК правила Чаргаффа либо не выполняются, либо выполняются с некоторым приближением. Это обусловлено тем, что в составе РНК содержится много минорных оснований.

Сравнение макромолекулы ДНК с винтовой лестницей наводит на мысль об ее хиральности. Действительно, природные ДНК обладают оптической активностью. В то же время смеси нуклеотидов, составляющих ДНК, а также разупорядоченные полинуклеотические цепи оптически неактивны. Это свидетельствует о том, что оптическая активность природных ДНК связана с хиральностью их вторичной структуры.

Каркас спирали образован чередующимися углеводными и фосфатными остатками. Окружающая водная среда контактирует с гидрофильной частью спирали, а внутренняя часть спирали (основания) с водой не контактирует.

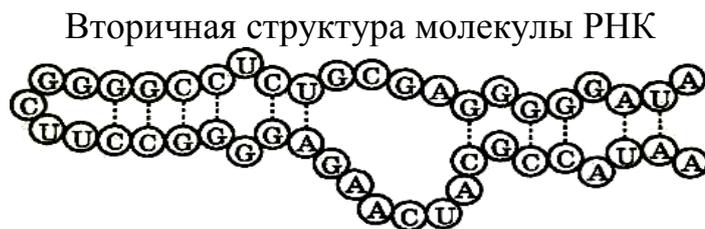
Молекула ДНК, в отличие от молекулы РНК, в большинстве случаев состоит из двух комплементарных взаимозакрученных цепей. В зависимости от длины витка и угла спирали, а также ряда других ее геометрических параметров, различают, более десяти разнообразных упорядоченных спиральных структур ДНК. В стабилизации этих структур наряду с водородными связями, действующими поперек спирали, большую роль играют межмолекулярные взаимодействия, направленные вдоль спирали между соседними пространственно сближенными азотистыми основаниями. Поскольку эти взаимодействия направлены вдоль стопки азотистых оснований молекулы ДНК, их называют стэкинг-взаимодействиями. Таким образом, взаимодействия азотистых оснований между собой скрепляют двойную спираль молекулы ДНК и вдоль, и поперек ее оси.

Сильное стэкинг-взаимодействие всегда усиливает водородные связи между основаниями, способствуя уплотнению спирали. Вследствие этого молекулы воды из окружающего раствора связываются в основном с пентозофосфатным остовом ДНК, полярные группы которого находятся на поверхности спирали. При ослаблении стэкинг-взаимодействия молекулы воды, проникая внутрь спирали, конкурентно взаимодействуют с полярными группами оснований, инициируют дестабилизацию и способствуют дальнейшему распаду двойной спирали. Все это свидетельствует о динамичности вторичной структуры ДНК под воздействием компонентов окружающего раствора. Двойная спираль характерна для большинства молекул ДНК. Однако ДНК может иметь и другие формы. В некоторых вирусах содержится одноцепочечная ДНК, встречаются также кольцевые формы.

Биспиральные структуры в молекулах РНК возникают в пределах одной и той же цепи в тех зонах, где расположены комплементарные азотистые основания аденин - урацил и гуанин - цитозин (рисунок 6). В результате вторичная структура молекулы РНК содержит биспиральные участки и петли,

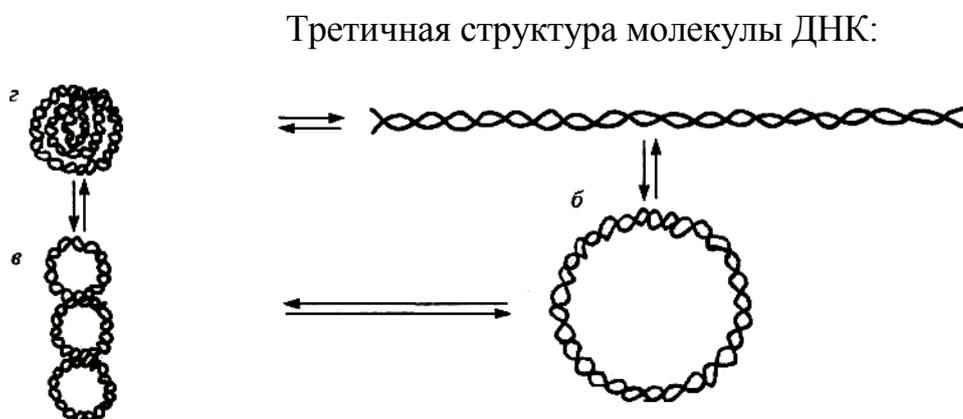
число и размеры которых определяются первичной структурой молекулы и составом окружающего раствора.

Рисунок 6



Третичная структура нуклеиновых кислот. Двойная спираль молекул ДНК существует в виде линейной, кольцевой, суперкольцевой и компактных клубковых форм. Между этими формами совершаются взаимные переходы при действии особой группы ферментов – топоизомераз, изменяющих пространственную структуру (рисунок 7).

Рисунок 7



а -линейная, б - кольцевая, в - суперкольцевая, г - компактный клубок

Третичная структура многих молекул РНК пока еще требует окончательного выяснения, но уже установлено, что она зависит не только от первичной и вторичной структуры, но и от состава окружающего раствора.

### § 3 Биологические функции нуклеиновых кислот

Биологические функции ДНК и РНК полностью определяются только совокупностью первичной, вторичной и третичной структур.

Нуклеиновые кислоты - информационные биополимеры, осуществляющие хранение и передачу генетической информации во всех живых организмах, а также участвующие в биосинтезе белков. ДНК является носителем генетической информации, которая записана через определенную последовательность расположения в цепи четырех гетероциклических оснований. Первый этап реализации генетической информации заключается в том, что на конкретных участках одной из нитей молекулы ДНК происходит синтез молекул РНК. Биосинтез РНК, называемый *транскрипцией*, обычно происходит в результате комплементарного

копирования ДНК-матрицы с помощью РНК-полимеразы. Синтезированная РНК содержит точную копию конкретного участка ДНК.

В результате транскрипции образуются четыре различных вида РНК: *рибосомальная* рРНК, *матричная* мРНК (информационная), *транспортная* тРНК и *малые ядерные* РНК, роль которых разнообразна, но до конца еще не выяснена. Каждая из синтезированных РНК играет строго определенную роль на втором этапе реализации генетической информации - *трансляции*.

Реализация генетической информации с помощью нуклеиновых кислот происходит по схеме 9.1:

Схема 9.1



Рибосомальная РНК входит совместно с белками в состав рибосом. Матричная РНК, объединяясь с рибосомами, образует полирибосому, в которой с помощью ферментов и транспортных РНК, поставляющих определенные аминокислоты, происходит трансляция - синтез белков в соответствии с информацией, записанной на мРНК. Информация о последовательности аминокислот в молекуле белка считывается с последовательности гетероциклических оснований в мРНК. Конкретная группа из трех гетероциклических оснований в молекуле нуклеиновой кислоты, которая соответствует отдельной аминокислоте, называется *кодоном*. Совокупность кодонов составляет *генетический код*. Генетический код един для всего живого: у любого вида организмов каждая из  $\alpha$ -аминокислот кодируется одним и тем же кодоном или одними и теми же кодонами. (Несколько кодонов могут кодировать одну и ту же аминокислоту, но один и тот же кодон не способен кодировать разные аминокислоты.)

Комплементарность цепей составляет химическую основу еще одной важнейшей функции ДНК – хранения и передачи наследственных признаков.

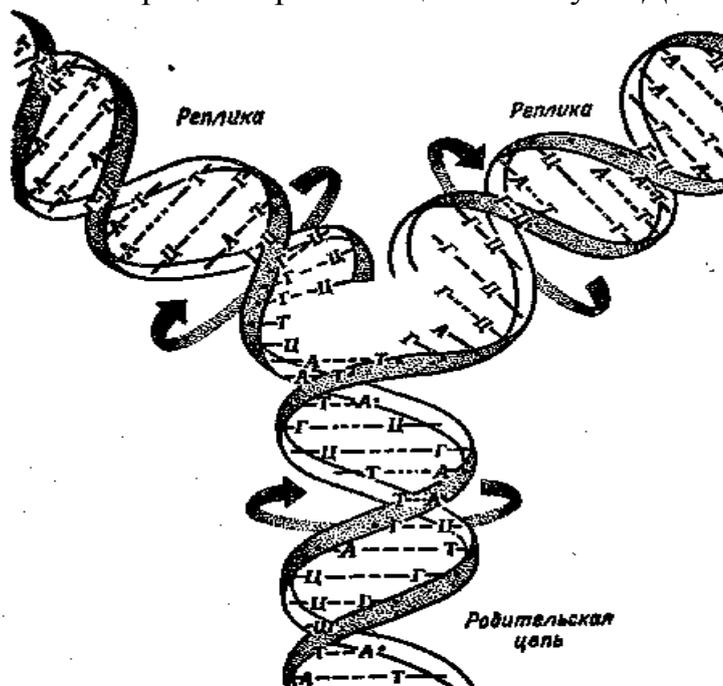
При делении клеток двойная спираль ДНК раскручивается и разделяется на 2 цепи. На каждой отдельной цепи, как на матрице, происходит биосинтез новой цепи ДНК с учетом принципа комплементарности. Вновь образовавшаяся цепь не идентична, но комплементарна исходной матрице. В результате образуются 2 новые двойные спирали ДНК, каждая из которых включает одну старую и одну вновь синтезированную цепи. Этот процесс называется репликацией молекулы ДНК (рисунок 9.5).

Она лежит в основе обеспечения дочерних клеток молекулами ДНК, полностью идентичными с ДНК родительских клеток.

Сохранность нуклеотидной последовательности и точность ее транскрипции являются залогом безошибочной передачи генетической информации. Однако нуклеотидная последовательность ДНК под воздействием различных факторов может подвергаться изменениям, которые называются мутациями (рисунок 8).

Рисунок 8

Схема процесса репликации молекулы ДНК.



Наиболее распространенный вид мутации – замещение какой-либо пары оснований на другую. Одной из причин такого замещения может явиться сдвиг таутомерного равновесия. Например, тимин в лактамной форме не может образовывать водородные связи с пуриновым основанием гуанином. Если же тимин будет иметь лактимную форму, то у него появляется такая возможность. Это приводит к замене обычной пары Т-А на пару Т-Г. Аналогичная картина наблюдается, когда сдвиг в сторону лактимной формы происходит у гуанина. Тогда гуанин образует водородные связи с необычным для него основанием тиминном. Замена «нормальных» пар оснований передается при транскрипции генетического кода с ДНК на мРНК и приводит в итоге к изменению аминокислотной последовательности в синтезируемом белке. При накоплении мутации число ошибок в биосинтезе белка возрастает.

Другой причиной возникновения мутации служит воздействие химических факторов, а также различных видов излучений. Например, если на аденозин подействовать азотистой кислотой, то в результате известной реакции дезаминирования аминокислотная группа в адениновом основании превратится в гидроксильную группу. Результатом этой реакции будет превращение аденозина в другой нуклеозид – инозин, содержащий гипоксантин. Это может привести к замене в ДНК комплементарной пары оснований, т.к. адениловый

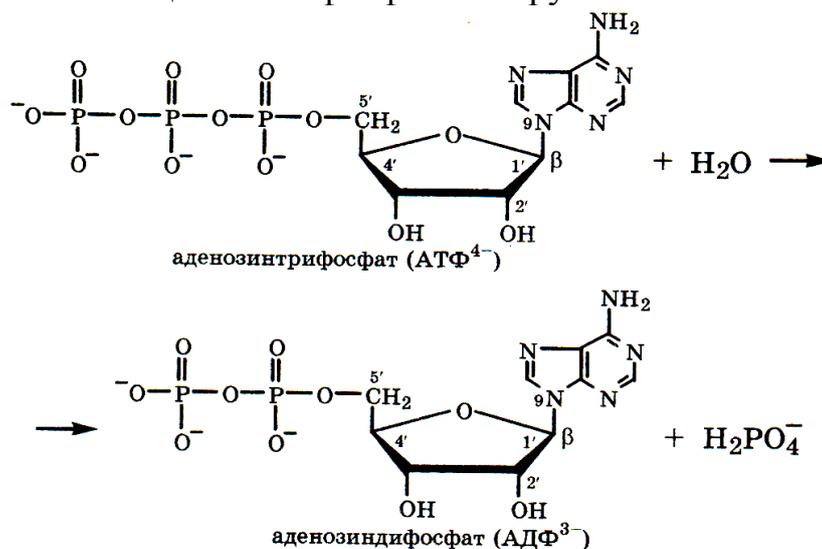
нуклеотид комплементарен тимину, а образовавшийся инозин может образовывать комплементарную пару только с цитозином.

Мутации под воздействием различных химических соединений, называемых мутагенными веществами имеют большое значение для управления наследственностью с целью ее улучшения. Результаты этих исследований нашли применение в селекции сельскохозяйственных культур, создании штаммов микроорганизмов, производящих антибиотики, витамины, кормовые дрожжи.

Большое значение нуклеотидов не ограничивается тем, что они являются строительным материалом для нуклеиновых кислот. Им отведена еще одна важная роль в организме – они служат коферментами и участвуют в обмене веществ. Коферментами, например, являются НАД- и ФАД – производные аденозинфосфата, а коэнзим А – производное аденозиндифосфата

Во всех тканях организма в свободном состоянии содержатся не только монофосфаты, но и ди- трифосфаты нуклеозидов. Особенно широко известны аденинсодержащие нуклеотиды – аденозин-5'-фосфат (АМФ), аденозин -5'-дифосфат (АДФ), аденозин -5'-трифосфат (АТФ).

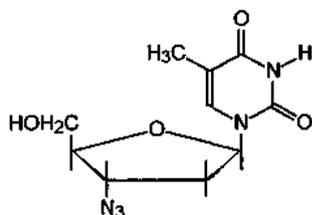
Все эти нуклеотиды способны обратимо превращаться друг в друга путем наращивания или отщепления фосфатных групп:



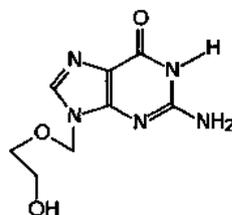
В этих соединениях фосфатные группы в физиологических условиях почти полностью ионизированы, поэтому их часто записывают в виде анионов АТФ<sup>4-</sup> и АДФ<sup>3-</sup>. Главная особенность этих нуклеотидов состоит в том, что их полифосфатные группы содержат одну или две ангидридные группы  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{P—O—P}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{—}$ . При гидролизе такой группы разрывается связь, называемая макроэргической, и выделяется около 33 кДж/моль. Именно с этим связана роль АТФ в клетке как поставщика химической энергии для всех биохимических и физиологических процессов.

В настоящее время химики осуществляют многообразные трансформации нуклеотидов, для чего в молекулы моносахаридов вводятся

дополнительные функциональные группы, как это имеет место, к примеру, с молекулой *азидотимидина* (препарат против СПИДа), или вместо фуранозного цикла используется нециклический радикал, напоминающий по строению моносахаридный остаток. Таким веществом является мощный антивирусный препарат - *ацикловир*. Ацикловир широко и успешно используется для лечения герпеса.



Азидотимидин



Ацикловир

#### § 4 Задания для самостоятельной работы

1. Какие таутомерные формы возможны для урацила и какая из форм участвует в образовании нуклеозида уридина? Какая форма урацила является преобладающей? Сохраняется ли ароматичность нуклеинового основания в лактамной форме?
2. Приведите структурную формулу молекулы АТФ. Укажите сложноэфирную и N-гликозидную связи в молекуле.
3. Напишите структурную формулу уридина. Укажите N-гликозидную связь. В какой форме моносахарид входит в состав нуклеозида?
4. Напишите структурную формулу тимидина. Укажите N-гликозидную связь. В какой форме моносахарид входит в состав нуклеозида.
5. Напишите уравнение реакции цитозина с азотистой кислотой. Объясните мутагенность азотистой кислоты. Покажите комплементарное взаимодействие цитозина и продукта его взаимодействия с азотистой кислотой с соответствующими нуклеиновыми основаниями.
6. Напишите уравнение реакции глицина с АТФ. Назовите продукты реакции и образовавшуюся функциональную связь.
7. Напишите структурные формулы нуклеотидов: 5-дезоксиадениловой кислоты, гуанозин-5'-монофосфата. Укажите сложноэфирную и N-гликозидную связи в молекулах. Напишите уравнения кислотного и щелочного гидролиза данных нуклеотидов.
8. Какие связи обуславливают первичную и вторичную структуру нуклеиновых кислот?

## § 5 Лабораторный практикум «Гидролиз нуклеиновых кислот»

**Цель работы.** Научиться осуществлять гидролиз биоорганических фракций, содержащих нуклеопротеины, а также идентифицировать компоненты нуклеопротеинов в гидролизате фракций.

**Приборы и оборудование.** Пробирка для гидролиза; обратный холодильник; пробирки лабораторные; штатив.

**Реактивы.** Раствор аммиака концентрированный; раствор NaOH (1 моль/л); раствор CuSO<sub>4</sub> (10%); раствор AgNO<sub>3</sub> (10%); раствор молибдата аммония; растворы серной и азотной кислот (1 моль/л).

**Сущность работы.** Изучение химического состава нуклеопротеинов удобно проводить на дрожжевых клетках. При непродолжительном гидролизе дрожжевой массы или выделенных из нее нуклеопротеинов последние (нуклеопротеины) распадаются на полипептиды, пуриновые и пиримидиновые основания, рибозу и дезоксирибозу, фосфорную кислоту. Продукты гидролиза могут быть обнаружены специфическими для каждого вещества реакциями.

### Ход работы.

**Опыт 1.** Гидролиз фракции, содержащей нуклеопротеины. В пробирку для гидролиза (широкую длинную, снабженную пробкой с обратным холодильником) помещают 0,5 г пекарских дрожжей, добавляют 10 мл 1 М раствора серной кислоты. Пробирку закрывают пробкой с обратным холодильником. Содержимое пробирки кипятят над асбестовой сеткой в течение 60 мин. Затем содержимое пробирки охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через бумажный фильтр.

**Опыт № 2.** Качественные реакции на компоненты нуклеопротеинов в гидролизате фракции.

1. В пробирку помещают 0,5 мл фильтрата гидролизата и проводят биуретовую реакцию. О результатах наблюдений делают отметку в таблице Качественные реакции на компоненты нуклеопротеинов (таблица 9.).

Таблица 9.3

Результаты наблюдений

№ опыта	Реактив	Уравнение реакции	Результаты наблюдений
1			
2			
3			
4			

2. В пробирку помещают 0,5 мл фильтрата гидролизата, добавляют 2 капли концентрированного раствора аммиака, 0,5 мл 10 % раствора нитрата серебра. Через 5 мин наблюдают образование рыхлого бурого осадка. Эта

реакция доказывает наличие в растворе пуриновых оснований.

3. В пробирку помещают 0,5 мл фильтрата гидролизата, добавляют 10 капель 1 М раствора гидроксида натрия и 6 капель 10 % раствора сульфата меди (II). Наблюдают появление мути. Содержимое пробирки нагревают до кипения. В таблице делают отметку о результатах наблюдений.

4. В пробирку помещают 0,5 мл фильтрата гидролизата, добавляют 2 мл насыщенного раствора молибдата аммония и 1 мл концентрированного раствора азотной кислоты. Содержимое пробирки перемешивают и кипятят 3–5 мин. Наблюдают появление лимонно-желтой окраски. Эта реакция доказывает наличие в растворе фосфорной кислоты.

## § 6. Тестовые задания для самоконтроля

Выберите один правильный ответ.

01 АТОМЫ УГЛЕРОДА В ПУРИНЕ НАХОДЯТСЯ В СОСТОЯНИИ ГИБРИДИЗАЦИИ:

- 1) sp<sup>3</sup>;
- 2) sp;
- 3) sp<sup>2</sup>d;
- 4) sp<sup>2</sup>;
- 5) sp<sup>3</sup>d<sup>2</sup>.

Выберите несколько правильных ответов.

02 ПУРИН В СВОЕМ СОСТАВЕ СОДЕРЖИТ ГЕТЕРОЦИКЛЫ:

- 1) пиридин;
- 2) пиразол;
- 3) пиримидин;
- 4) фуран;
- 5) имидазол.

Выберите один правильный ответ.

03 ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА РНК ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ:

- 1) левозакрученную спираль;
- 2) одну полипептидную цепочку;
- 3) полинуклеотидную цепочку, уложенную в форме «клеверного листка»;
- 4) две полипептидные цепочки, связанные дисульфидными мостиками;
- 5) правозакрученную спираль.

04 МОНОНУКЛЕОТИД – ЭТО СТРУКТУРНЫЙ КОМПОНЕНТ:

- 1) пептидов и белков;
- 2) дисахаридов;
- 3) нуклеиновых кислот;
- 4) гликолипидов;
- 5) фосфолипидов.

Выберите несколько правильных ответов.

05 ПРИ ГИДРОЛИЗЕ НУКЛЕОЗИДЫ ОБРАЗУЮТ:

- 1) аминокислоты;
- 2) азотистые основания;
- 3) моносахариды;
- 4) жирные кислоты;
- 5) аденозин монофосфат.

Выберите один правильный ответ.

06 ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ, СВЯЗЫВАЮЩИХ КОМПЛЕМЕНТАРНЫЕ ПАРЫ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ В ДВОЙНОЙ СПИРАЛИ ДНК:

- 1) 2;
- 2) 5;
- 3) 8;
- 4) 10;
- 5) 20.

07 В СОСТАВ РНК (НО НЕ ДНК) ВХОДИТ ОСНОВАНИЕ:

- 1) тимин;
- 2) гуанин;
- 3) аденин;
- 4) урацил;
- 5) цитозин.

08 АДЕНОЗИН И УРИДИН ПРЕДСТАВЛЯЮТ СОБОЙ:

- 1) нуклеотиды;
- 2) полисахариды;
- 3) нуклеозиды;
- 4) дипептиды;
- 5) холестериды.

09 ПИРИМИДИН И ПУРИН ЯВЛЯЮТСЯ АРОМАТИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И ОТВЕЧАЮТ ФОРМУ ХЬЮККЕЛЯ:

- 1)  $2n + 4$ ;
- 2)  $6n + 10$ ;
- 3)  $4n + 2$ ;
- 4)  $4n + 8$ ;
- 5)  $2n + 20$ .

10 АДЕНОЗИНТРИФОСФОРНАЯ КИСЛОТА ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) донором электронов;
- 2) аккумулятором энергии;
- 3) акцептором электронов;
- 4) донором протонов;
- 5) акцептором протонов.

# ГЛАВА X ОМЫЛЯЕМЫЕ И НЕОМЫЛЯЕМЫЕ ЛИПИДЫ. СТЕРОИДЫ И СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

## Вопросы к занятию

1. Липиды, классификация липидов.
2. Основные представители фосфолипидов: фосфатидилэтаноламин (кефалин), фосфатидилхолин (лецитин). Серинфосфатиды и инозитолфосфатиды.
3. Терпены. Моно- и бициклические терпены. Пинен и камфара.
4. Основные группы стероидов:
  - а) стероиды – холестерин и витамины группы D;
  - б) жёлчные кислоты;
  - в) стероидные гормоны

## § 1 Классификация липидов

**Липиды** – сложные органические соединения, нерастворимые в  $H_2O$ , а хорошо растворимые в органических растворителях ( $C_2H_5OH$ ;  $CHCl_3$ ;  $CCl_4$ ; эфиры  $(C_2H_5)_2O$  и т.д.) и способные утилизироваться организмом человека.

Липиды выполняют различные функции:

- входят в состав биологических мембран – структурная функция;
- входят в состав мозговой и нервной ткани;
- энергетическая – при окислении пальмитиновой кислоты образуются 130 молекул АТФ;
- при сгорании 1 г. жира освобождается 9ккал теплоты;
- запасующая функция – откладывается жир в подкожной жировой клетке;
- поддерживают постоянную температуру тела;
- ненасыщенные жирные кислоты, такие как олеиновая  $C_{17}H_{31}COOH$  ( $\Delta^9-10$ ); линолевая  $C_{17}H_{29}COOH$  ( $\Delta^9-10;12-13$  атомами «С»);
- в организме липиды соединяются с белками и в крови-липопротеиды ЛВП (высокой плотности) ЛНП (низкой плотности), хиломикроны (рисунок 1).



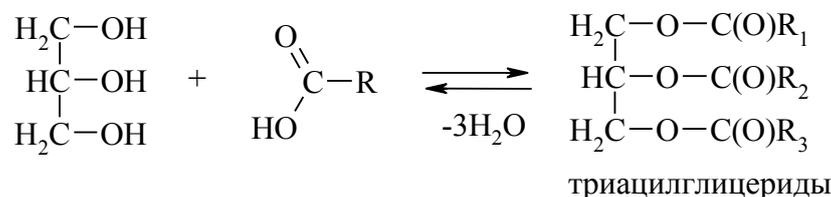
Жирные кислоты, входящие в состав липидов имеют свои особенности:

- имеют четное число углеродных атомов;
- цепочка длинная неразветвленная;
- ненасыщенные жирные кислоты, находятся в цис-форме;
- первая двойная связь находится между 9-10 атомами «С» ( $\Delta^9-10$ )

Примеры высших жирных кислот:

	–насыщенные–
Лауриновая C <sub>12</sub>	CH <sub>3</sub> –(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> –COOH
Миристиновая C <sub>14</sub>	CH <sub>3</sub> –(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> –COOH
Пальмитиновая C <sub>16</sub>	CH <sub>3</sub> –(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> –COOH
Стеариновая C <sub>18</sub>	CH <sub>3</sub> –(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> –COOH
Арахидиновая C <sub>20</sub>	CH <sub>3</sub> –(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> –COOH
Бегеновая C <sub>22</sub>	CH <sub>3</sub> –(CH <sub>2</sub> ) <sub>20</sub> –COOH
Лигноцериновая C <sub>24</sub>	CH <sub>3</sub> –(CH <sub>2</sub> ) <sub>22</sub> –COOH
	–ненасыщенные–
Олеиновая C <sub>18</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> COOH
Линолевая C <sub>18</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> COOH
Линоленовая C <sub>18</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>29</sub> COOH
Арахидоновая C <sub>20</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> COOH

Нейтральные жиры (глицериды) – производные глицерина и высших жирных кислот.



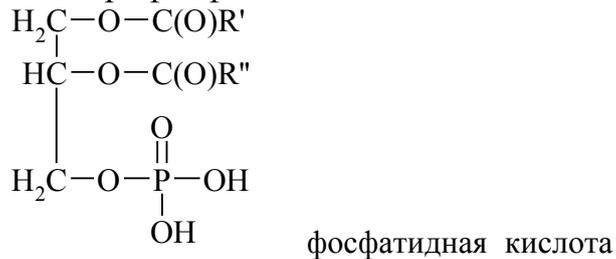
Встречаются моно, ди- и триацилглицериды



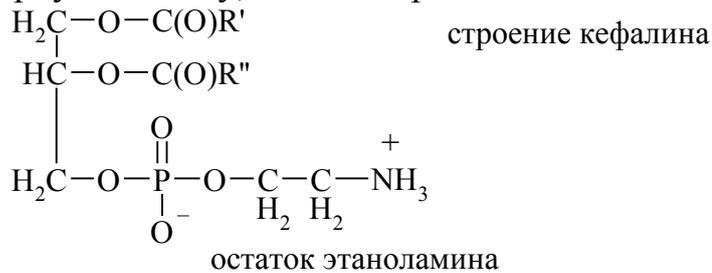
R – радикалы (ацилы) высших жирных кислот Жиры входят в состав подкожной жировой клетчатки.

### 1. Фосфолипиды:

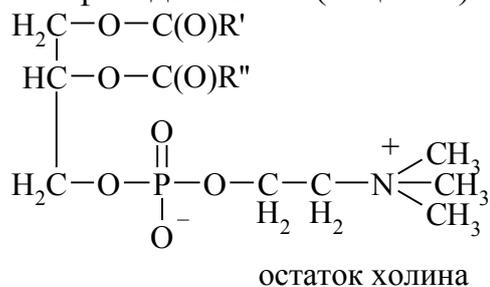
Глицерофосфолипиды



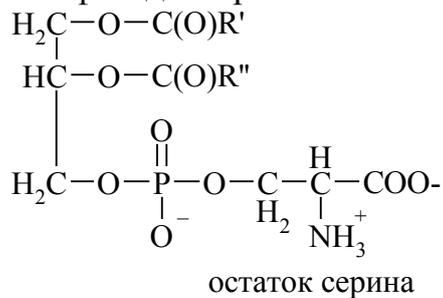
Фосфатидилэтанолламин при гидролизе дает: глицерин, жирные кислоты, фосфорную кислоту, аминоспирт – этаноламин.



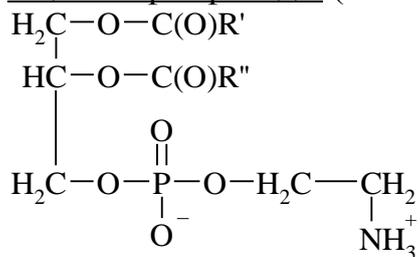
Фосфатидилхолин (лецитин)



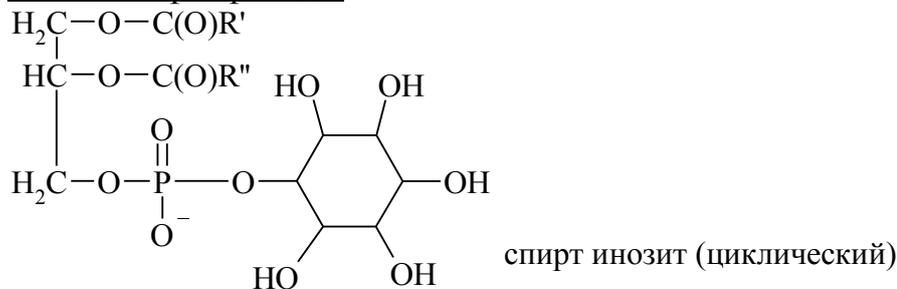
Фосфатидилсерин



Ацетальфосфатиды (плазмалогены)

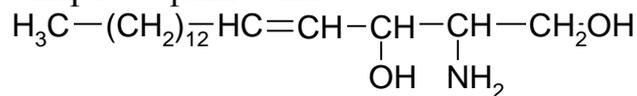


Инозитолфосфатиды

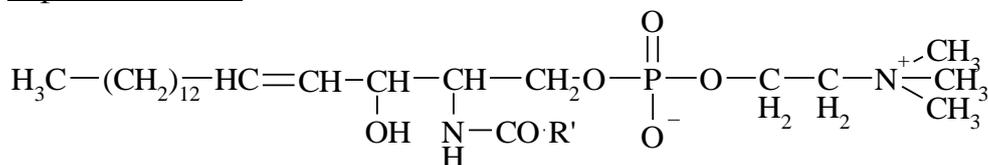


Фосфолипиды входят в состав биологических мембран, липосом.

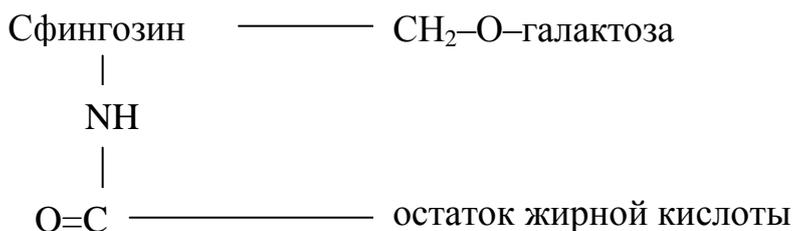
Сфинголипиды в своем составе содержат ненасыщенный двухатомный аминоспирт – сфингозин.



Сфинголимид:



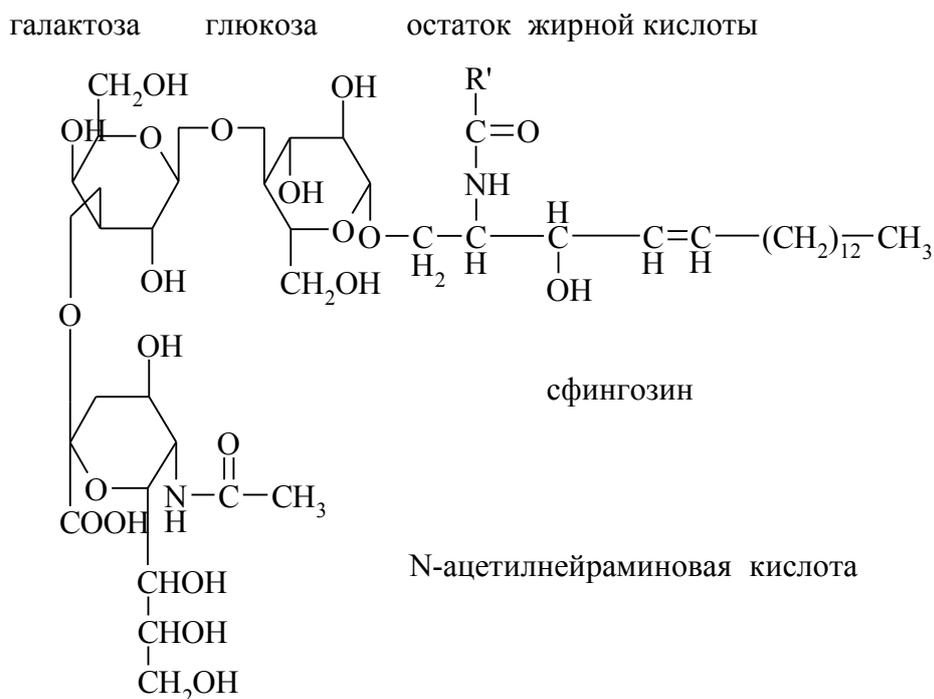
Цереброзиды (схема строения)



Сфингомиелины находятся в мембранах животных и растительных клеток.

Особенно богата ими нервная ткань. Сфингомиелины обнаружены в почках и других органах. Цереброзиды в большом количестве содержатся в миелиновой оболочке.

Строение ганглиозидов (гематозида), выделенного из стромы эритроцитов.



Ганглиозиды выстилают серое вещество мозга и сосредоточены в плазматических мембранах нервных и глиальных клеток.

Все рассмотренные липиды – омыляемые, подвергаются гидролизу.

К неомыляемым липидам относятся стероиды.

## § 2 Терпены

Терпены – группа углеводородов, имеющих общую формулу  $C_{10}H_{16}$  и близких по своему строению ментану и цимолу. От ментана терпены отличаются меньшим содержанием водорода (т.е. обладают ненасыщенностью), а от цимола большим содержанием водорода.

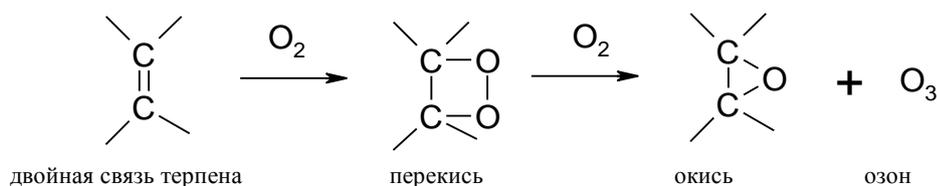
Терпены занимают промежуточное положение между цимолом – веществом ароматического ряда, а ментаном – полностью гидрированным производным цимола:



Терпены встречаются в природе в соке и смоле хвойных деревьев, а также во многих эфирных маслах ряда растений.

Общие свойства терпенов.

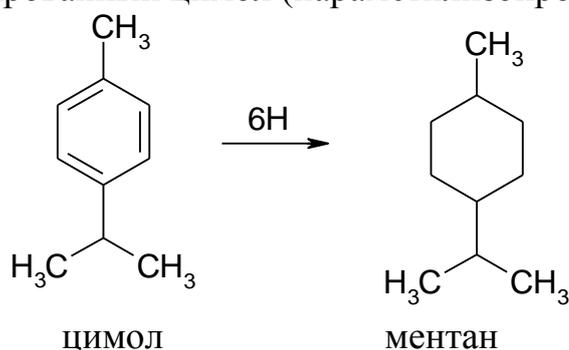
Все терпены – жидкости. Являясь неполностью гидрированными производными цимола, они содержат в молекулах двойные связи (одну или две) и поэтому способны присоединять бром, хлористый водород и т. д. Важным свойством терпенов является их способность окисляться кислородом воздуха. При этом кислород присоединяется по месту двойной связи вначале с образованием перекиси. Перекись далее разлагается, превращаясь в окись и освобождая атомарный кислород, который окисляет содержащийся в воздухе молекулярный кислород, превращая его в озон:



Приятный освежающий запах, который мы ощущаем в хвойных лесах, принадлежит не только эфирным маслам, содержащимся в смолах, но и озону, образующемуся в результате рассмотренного процесса озонирования воздуха терпенами.

### Производные ментана. Терпены

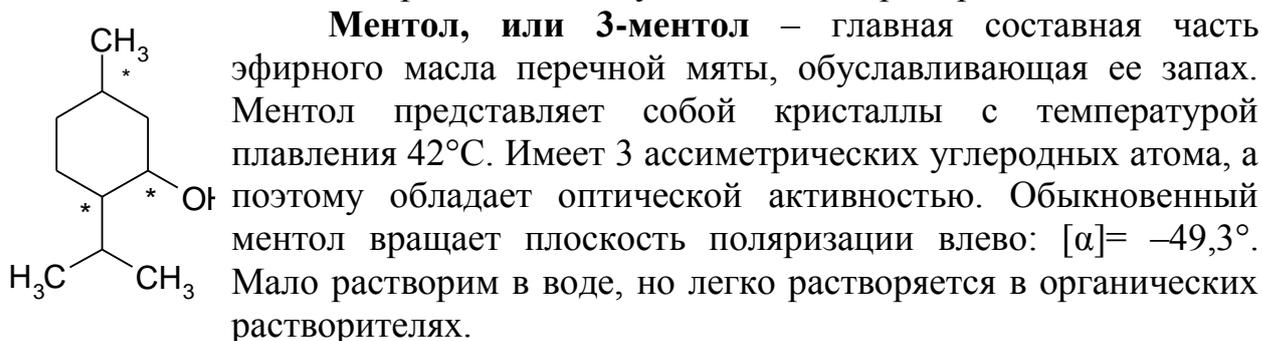
Ментан, или параметилизопропилциклогексан, как полностью гидрированный цимол (параметилизопропилбензол):



Ментан в природе не встречается, а получается синтетическим гидрированием цимола. Он представляет собой жидкость, кипящую при 170°.

#### Производные ментана:

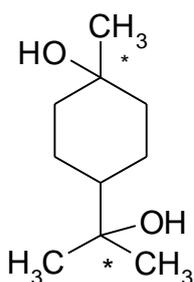
Важное практическое значение имеют гидроксильные производные ментана: одноатомный спирт ментол и двухатомный спирт терпин.



Втирание ментола в кожу вызывает чувство холода, вследствие чего он применяется как успокаивающее средство при головных болях. Он обладает также антисептическими свойствами и часто применяется при воспалении слизистых оболочек носа и горла.

## Терпин, или 1,8- ментандиол

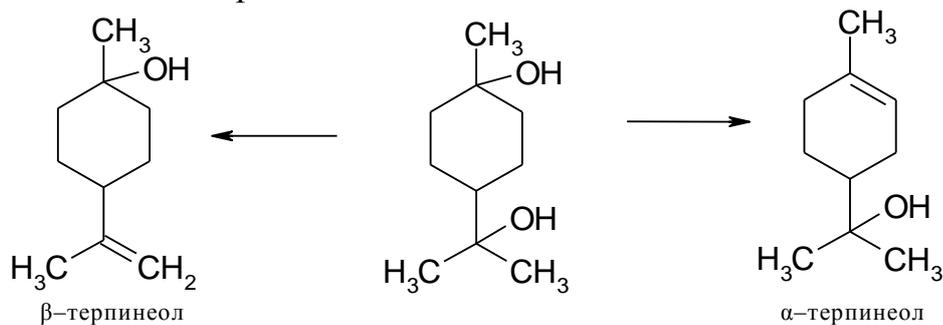
Двухатомный спирт, является производным ментана:



Терпин в природных условиях обычно не встречается, но образуется в некоторых эфирных маслах при длительном их хранении. Получают обычно из пинена, содержащегося в скипидаре. Терпин кристаллизуется с одной молекулой воды в виде так называемого терпингидрата, имеющего медицинское применение. Терпингидрат представляет собой кристаллическое вещество. Применяется обычно как отхаркивающее средство при бронхитах и иногда как антисептическое и слабо мочегонное средство.

Терпингидрат является исходным сырьем для синтеза терпинеола. Для получения терпинеола терпингидрат кипятят с разбавленными кислотами ( $H_2SO_4$ ;  $H_3PO_4$ ), в результате чего от молекулы терпингидрата отщепляются две молекулы воды.

Одна из этих молекул является молекулой кристаллизационной воды, а вторая образуется за счет отщепления спиртового гидроксила и соседнего водородного атома с образованием двойной связи.

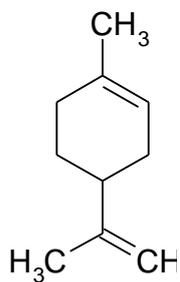


Терпены, в зависимости от строения, делятся на несколько групп, из которых наиболее важное значение имеют моноциклические и бициклические терпены.

### Моноциклические терпены

Моноциклические терпены содержат в молекуле один цикл. Они присоединяют 4 атома брома, т.е. имеют две двойные связи. Эти связи могут занимать различное положение в углеродном скелете ментана, лежащем в основе молекулы моноциклических терпенов. Представителем моноциклических терпенов – лимонен.

**Лимонен** имеет одну двойную связь в ядре между 1-м и 2-м атомом углерода, а вторую – в боковой трехуглеродной цепи. Лимонен содержится во многих эфирных маслах, в частности, в эфирном масле.



Строение лимонена было установлено русским ученым Е.Е. Вагнером. Лимонен содержит асимметрический атом углерода и поэтому встречается в виде двух оптически деятельных форм:

D – изомера, а L – изомера и одной оптически недеятельной – рацемической формы. В лимонном масле, масле апельсиновой корки, а также в сельдерейном и тминном масле содержится D-лимонен.

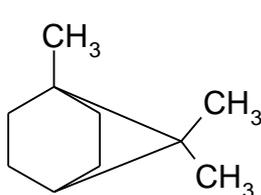
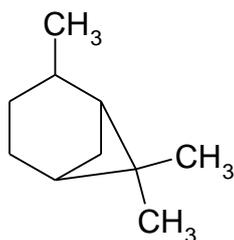
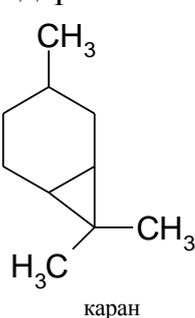
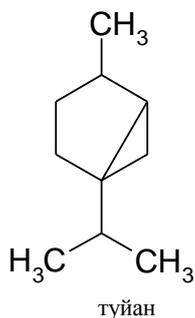
D-Лимонен представляет собой жидкость, кипящую при  $175^{\circ}\text{C}$ , имеющую удельное вращение  $+125^{\circ}$ . А L-лимонен содержится в эфирных маслах некоторых хвойных растений. При перегонке с водяным паром хвои сосны и пихты получают «лесную воду» – жидкость с приятным ароматическим запахом. Рацемический лимонен носит название дипентена. Название это возникло в связи с тем, что дипентен  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ , по формуле являющийся как бы продуктом соединения двух молекул пентена  $\text{C}_5\text{H}_8$ , может быть получен синтетически путем полимеризации пентена, или изопрена. Дипентен содержится в некоторых видах скипидара.

#### Бициклические терпены:

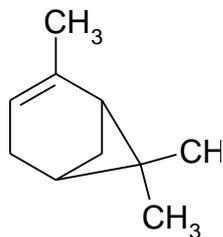
Бициклические терпены содержат в молекуле 2 цикла, имеют одну двойную связь.

Различные группы бициклических терпенов обычно производят от четырех углеводородов, не содержащих двойных связей – туйана, карана, пинана, камфана – которые, кроме шестичленного цикла содержат трех-, четырех- и пятичленные циклы.

Различают бициклические терпены четырех групп: туйана, карана, пинана и камфана. В строении их меньшего кольца принимает участие изопропильная группа  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$ , которая содержится также в цимоле.



Наибольшее значение имеет **пинен**, относящийся к группе пинана. Пинен является частью скипидаров, или терпентинных масел, получаемых из хвойных растений.



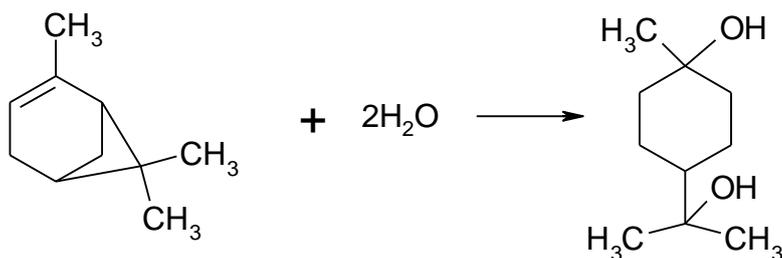
Вещество нестойкое. Чистый пинен – жидкость, обладающая запахом скипидара. Обладает двумя ассиметрическими углеродными атомами и может существовать в виде лево- и правовращающего пинена и оптически неактивного – рацемического.

**Скипидар:** (терпентинное масло). Получается следующим образом. На коре хвойных деревьев делают разрезы. Из этих разрезов вытекает жидкая смола, называемая также бальзамом, или терпентином.

Собранный жидкий терпентин, а также подсохшую смолу перегоняют с водяным паром. При этом отгоняются жидкие вещества смолы; полученный отгон, отделенный от воды, и называется скипидаром.

Скипидар, очищенный обработкой щелочью и перегонкой, состоит преимущественно из терпенов. Очищенный скипидар – бесцветная жидкость, легче воды со своеобразным запахом. Нерастворим в воде, но смешивается в любых отношениях с рядом органических растворителей (эфиром, хлороформом, бензином). Применяется в технике в качестве ценного растворителя. В медицине иногда применяют скипидар для втирания в кожу как раздражающее вещество при некоторых простудных заболеваниях. Особенно велико значение скипидара, или точнее, содержащегося в нем пинена, для синтеза терпингидрата и камфоры.

Синтез из пинена терпингидрата проводится путем длительного действия на пинен 25-30 % серной кислоты. При этом разрывается двойная связь молекулы пинена, и по месту разрыва связей присоединяются 2 молекулы воды.

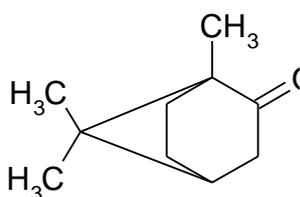


**Камфора** очень ценный медицинский препарат, часто применяемый для улучшения сердечной деятельности.

Камфора имеет также важное промышленное значение. Длительное время камфору получали лишь из камфорного лавра, произрастающего преимущественно в Японии, и долгие годы Япония была монополистом камфоры.

Молекулярная формула камфоры  $C_{10}H_{16}O$ , т.е. по своему составу камфора отличается от терпенов лишь наличием одного атома кислорода.

По своему строению камфора также оказалось очень близкой терпенам, а именно бициклическим терпенам группы камфана.



Камфора не содержит двойных связей, поэтому не присоединяет галогенов. В ней содержится кетонная группа  $>C=O$ . Свойства этой группы используются для количественного определения камфоры. Она представляет собой кристаллическое вещество. Обладает характерным запахом, своеобразный жгучим и горьким вкусом; она очень летуча и может быть очищена возгонкой. В воде камфора не растворяется, но легко

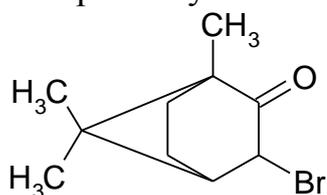
растворяется в органических растворителях.

В молекуле имеется 2 асимметрических углеродных атома, в связи, с чем она существует в виде нескольких оптических изомеров.

В медицинской практике применяют все виды камфоры, если она достаточно чиста. Наиболее часто камфора применяется в качестве сердечного средства обычно в виде растворов в масле – *Oleum camphorae*, и также как отхаркивающее и раздражающее средство.

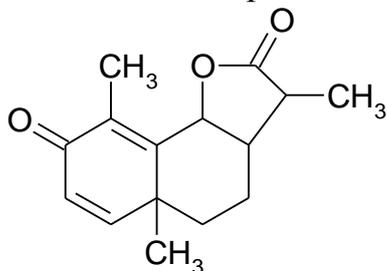
В технике большие количества камфоры применяются для приготовления целлулоида, а также при производстве бездымного пороха (для повышения его устойчивости).

**Монобромкамфара (*Camphora monobromata*).** Применяется в медицине как снотворное и успокаивающее средство.



**Сексвитерпены** – углеводороды, содержащие полуторократное по сравнению с терпенами количество углерода и водорода, т.е. углеводороды формулы  $C_{15}H_{24}$ . Большинство сексвитерпенов имеет циклическое строение.

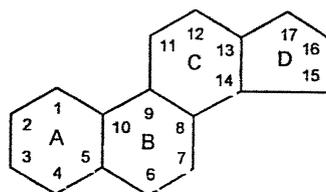
Важным в медицинском отношении кислородным производным бициклического сексвитерпена является **сантонин**, выделяемый из цитварного семени. Сантонин содержит лактонное кольцо, легко открывающееся при действиях щелочей. Применяется как противоглистное средство.



### § 3 Стероиды и стероидные гормоны

Все стероиды имеют структурно общий циклический скелет. Они делятся на следующие большие группы: стеринны (или стеролы), желчные кислоты, стероидные гормоны, генины (в виде гликозидов встречающиеся в растениях и находящие применение в качестве лечебных стимуляторов деятельности сердечной мышцы), яды жаб, сапогенины и стероидные алкалоиды, которые в отличие от предыдущих групп содержат азот.

Общим для всех стероидов является тетрациклический скелет циклопентанпергидрофенантрена

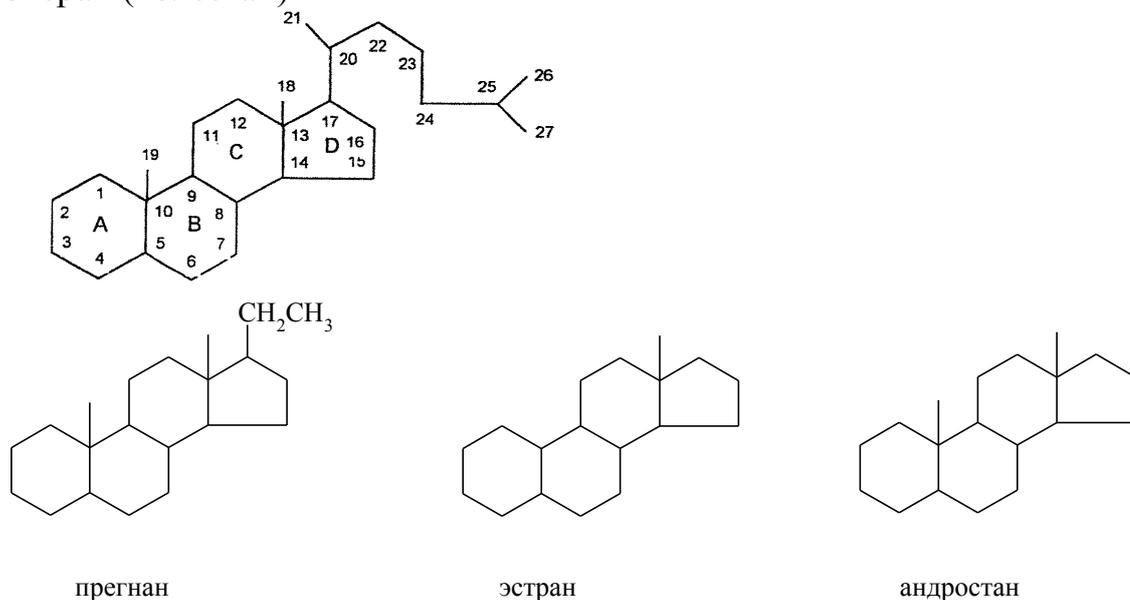


Углеродные атомы которого нумеруются нижеуказанным образом и который в большинстве случаев при углеродах 10 и 13 имеет ангулярные метальные группы, при углероде 17 – цепь из нескольких углеродных атомов. В желчных кислотах эта цепь оканчивается карбоксилем, в генинах она принимает форму кислородного гетероцикла, а в гормонах она обычно отсутствует и заменена на гидроксил или карбонильный кислород. Кроме того, весьма часто в положении 3 находится гидроксил (или карбонильный кислород).

Стероиды широко распространены в живой природе. Спирты - стеринны (стеролы), у которых X — OH, R — углеводородный остаток, находятся в животных и растительных тканях и играют важную, но не вполне ясную роль. Вещество мозга содержит до 7% холестерина в расчете на сухую массу. Он входит в состав животных жиров. Отложение холестерина в кровеносных сосудах считают причиной заболевания атеросклерозом. Вырабатываемый дрожжами эргостерин является провитамином D<sub>2</sub> и превращается в последний при облучении солнечным светом, а находимый в животных организмах 7-дегидрохолестерин является провитамином D<sub>3</sub>. Желчные кислоты, вырабатываемые печенью, необходимы для усвоения жиров. Гормоны пола, вырабатываемые железами внутренней секреции самцов и самок (мужские — андрогенные и женские — эстрогенные гестогенные), регулируют нормальное развитие самцов и самок и их специфические для каждого пола нормальные отравления.

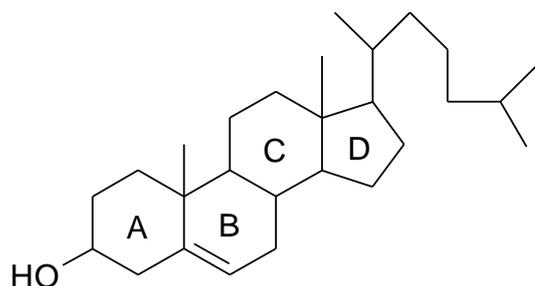
### 3.1 Родоначальные углеводы стероидов

Стеран (холестан)



Наиболее давно известны холестерин, выделенный впервые из желчных камней, и желчные кислоты. Однако их строение было окончательно установлено лишь в 30-х годах нашего столетия в результате длительных исследований Виланда, Виндауса и ряда других ученых. В 1929 г. Буте Нантом и др. был выделен первый женский гормон, а в 1933г. – мужской гормон. Вслед за этим началось быстрое и широкое развитие всей области стероидов, которая теперь составляет обширную и своеобразную главу органической химии.

Холестерин – органическое соединение из класса стероидов, важнейший стерин животных. В основе его структуры лежит скелет углеводорода холестана, алифатический радикал R у C-17 которого включает 8 атомов углерода. Все стерины – предшественники желчных кислот и стероидных гормонов в организме.



Холестерин

Холестерин — важнейший представитель зоостеринов. Особенностью его структуры является наличие двойной связи в кольце В между C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>. Восстановление этой двойной связи приводит к двум стереоизомерам – холестанолу и копростанолу.

Впервые холестерин был выделен из желчных камней (отсюда и название: греч. chole – желчь). Очищенный холестерин представляет собой бесцветные кристаллы с Tпл~149°C; нерастворимые в воде, но хорошо

растворимые в неполярных органических растворителях. Характерное химическое свойство холестерина – способность в образовании молекулярных комплексов со многими солями, кислотами, аминами, белками и такими нейтральными соединениями, как сапонины, витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол). Холестерин присутствует практически во всех организмах, включая, бактерии и сине-зеленые водоросли. Содержание этого стерина в растениях обычно невелико; исключения составляют пыльца и масла семян. У позвоночных животных большое количество холестерина содержится в липидах нервной ткани, где он связан со структурными компонентами миелиновой оболочки нервных окончаний, яиц и клеток спермы, в печени, являющейся основным органом биосинтеза холестерина, в надпочечниках, в кожном сале и в клеточных стенках эритроцитов. В плазме крови холестерин находится в виде сложных эфиров с высшими жирными кислотами (олеиновой и проч.) и служит переносчиком при их транспорте. Образование этих эфиров происходит в стенках кишечника с участием фермента – холестерин-эстеразы.

Большинство организмов способны синтезировать холестерин из сквалена.

Нарушения питания, в частности содержание количества жиров, влияют на развитие атеросклероза. Научные опыты при введении кроликам с пищей большого количества холестерина доказали значение алиментарного фактора. Была сформулирована закономерность: атеросклероз может развиваться без ожирения, но нет ожирения без атеросклероза.

Поскольку атеросклероз развивается медленно, иногда в течение десятков лет, и для него характерно волнообразное течение (т.е. за периодами обострения следуют периоды затишья болезни – ремиссии) профилактика атеросклероза не может ограничиваться каким-либо сроком или курсом, она должна начинаться в юношеском возрасте и продолжаться непрерывно на протяжении всей жизни человека. Меры профилактики – здоровый образ жизни, выполнение рекомендаций по сохранению в целостности стенок артерий и предотвращению накопления в них холестерина. Отрицательными факторами в жизни современного человека являются: значительное уменьшение двигательной активности – гиподинамия, обильное питание с избытком жиров и углеводов.

### **3.2 Витамины группы D**

Витамин D (кальциферол, антирахический витамин) существует в виде нескольких соединений, отличающихся по химическому строению и биологической активности, для человека и животных активными препаратами считаются витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, хотя в литературе известен и витамин D<sub>4</sub> (дигидроэргокальциферол). В природных продуктах содержатся преимущественно – провитамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, соответственно – эргостерин и холестерин.

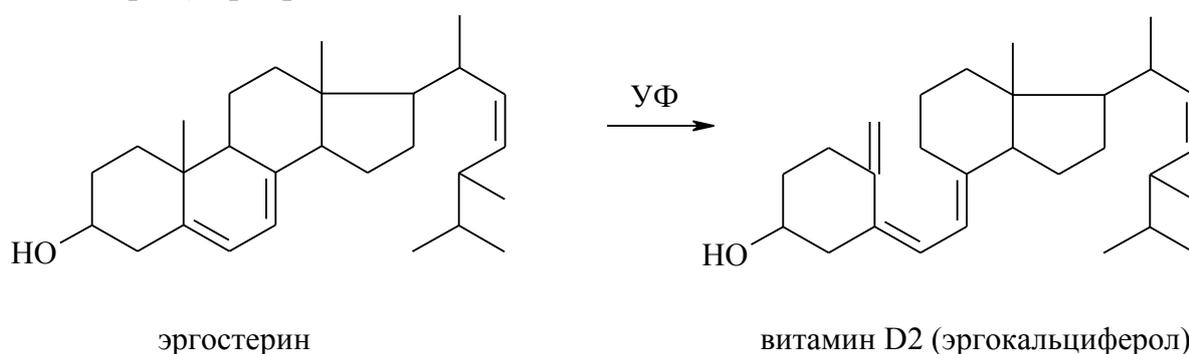
В 1924 г. Гесс и Стинбок из растительных масел и продуктов питания после облучения их УФ-лучами с длиной волны 280–310нм получили активный препарат, предотвращающий развитие рахита у детей. Оказалось, что

активное начало связано с каким-то стерином, который был идентифицирован с эргостерином и назван витамином D<sub>1</sub>.

В 1936 г. Виндаус выделил эргостерол из дрожжей и показал, что истинным витамином Д является не эргостерин, а продукт его превращения, образующийся при УФ облучении, который был обозначен витамином D<sub>2</sub> или кальциферолом.

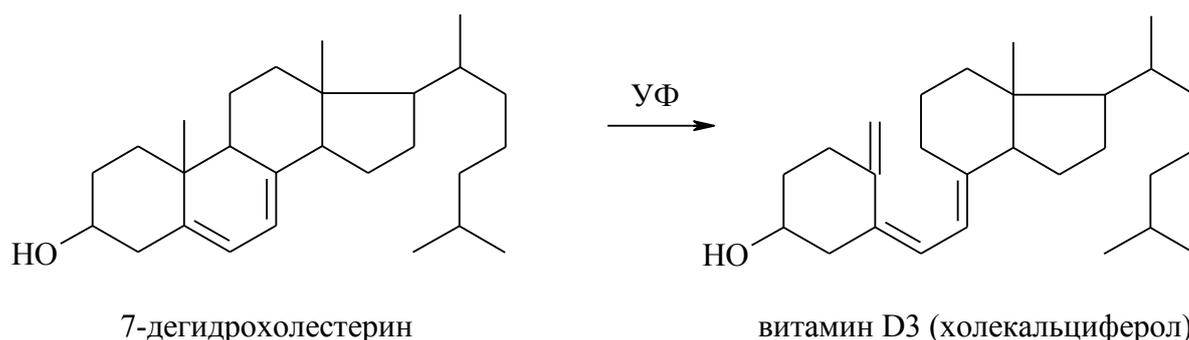
В 1955 г. Международная комиссия по химической номенклатуре предложила для витамина D<sub>2</sub> новое название – эргокальциферол.

С химической точки зрения эргостерин представляет собой одноатомный ненасыщенный циклический спирт, в основе структуры которого лежит кольцо циклопентанопергидрофенантрена; под действием УФ лучей эргостерин через ряд промежуточных продуктов (люмистерин, тахистерин) превращается в витамин D<sub>2</sub>.



Как видно, витамин D<sub>2</sub> образуется из эргостерина в результате разрыва связи между C<sub>9</sub> и C<sub>10</sub> атомами кольца В под действием УФ лучей.

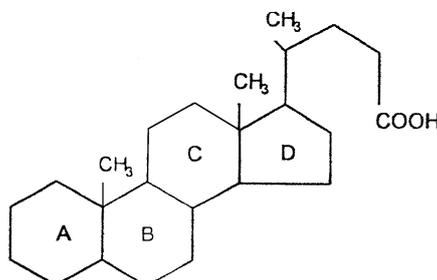
В 1936 г. Брокман выделил активный в отношении рахита препарат из рыбьего жира и назвал его витамином D<sub>3</sub>. Выяснилось, кроме того, что предшественником витамина D<sub>3</sub> является не эргостерин, а холестерин. Виндаус в 1937 г. выделил из поверхностных слоев кожи свиньи 7-дегидрохолестерин, который при УФ облучении превращался в активный витамин D<sub>3</sub>:



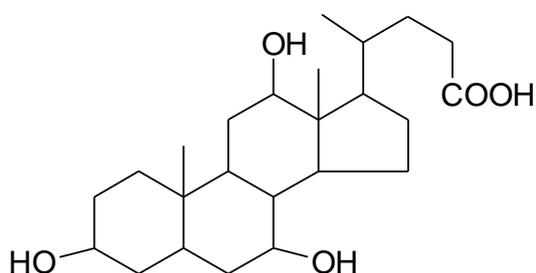
Витамины группы D предупреждают развитие рахита. Витамин D<sub>2</sub> содержится в молоке, сливочном масле, курином желтке и особенно много его содержится в рыбьем жире. Витамин D<sub>2</sub> – бесцветные иглы с  $t_{пл.} = 115-117^{\circ}\text{C}$ , нерастворим в воде, легко растворим в жирах. Он обладает характерным поглощением в ультрафиолетовом свете, связанным с наличием системы трех сопряженных двойных связей.

### 3.3 Желчные кислоты – высокомолекулярные кислоты, выделяемые из желчи.

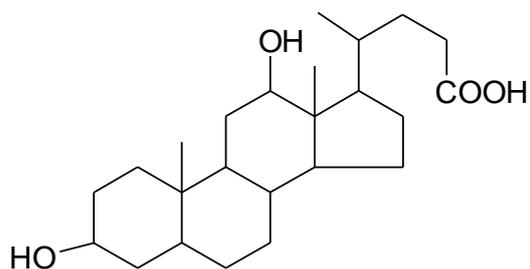
Желчные кислоты близки по строению к холестерину; их можно рассматривать как производные холановой кислоты:



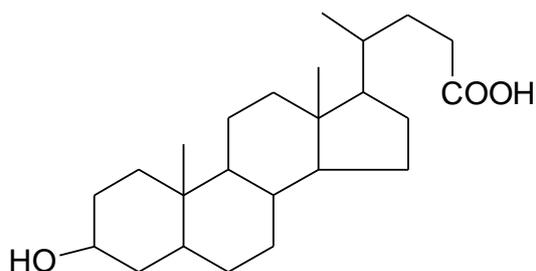
К ним относятся холевая, дезоксихолевая, литохолевая и хенодезоксихолевая кислоты:



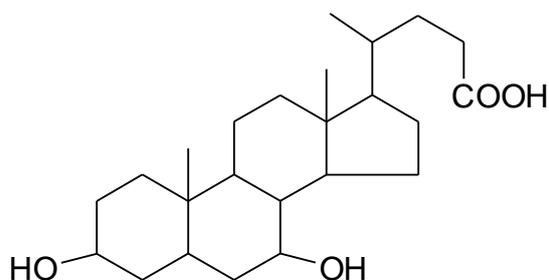
холевая кислота  
(3,7,12-тригидроксихолановая кислота)



дезоксихолевая кислота  
(3,12-гидроксихолановая кислота)



литохолевая кислота  
(3-гидроксихолановая кислота)



хенодезоксихолевая кислота  
(3,7-дигидроксихолановая кислота)

В желчи человека содержатся главным образом натриевые соли парных желчных кислот: гликохолевой, гликодезоксихолевой (около 2/3 - 4/5 всех желчных кислот), таурохолевой и тауродезоксихолевой (около 1/5 - 1/3





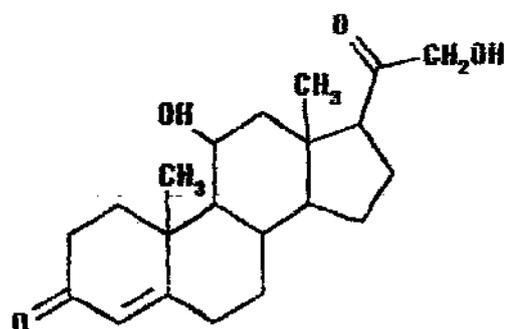
Биологическая роль желчных кислот:

- участвуют в эмульгировании жиров;
- активирует панкреатическую липазу;
- способствует всасыванию свободных жирных кислот.

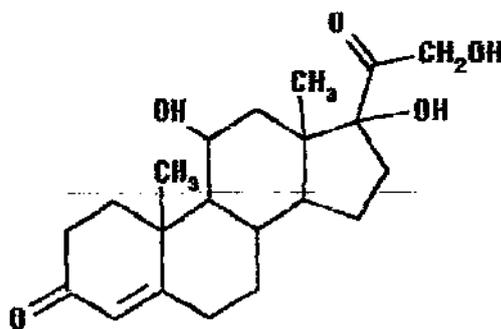
### 3.4 Гормоны коры надпочечников

Корковый слой надпочечников вырабатывает ряд важных жирорастворимых гормонов. В коре надпочечников вырабатывается около 10 различных гормонов.

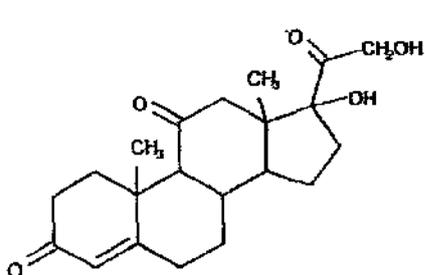
Наиболее важными гормонами являются следующие:



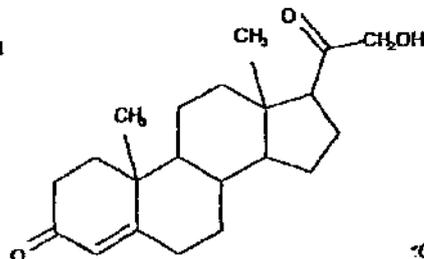
кортикостерон



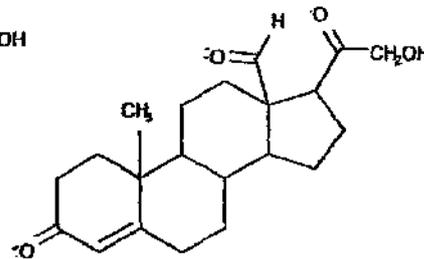
гидрокортизон



кортизон



11-дезоксикортикостерон



альдостерон

Общее сходство всех известных в настоящее время активных кортикостероидов состоит в том что, они имеют в кольце А двойную связь у C<sub>4</sub> и C<sub>5</sub> и кетонную группу у C<sub>3</sub>.

Наличие кислорода у C<sub>11</sub> наблюдается у тех стероидов, которые активно влияют на белковый и углеводный обмен: к ним относятся кортизон, гидрокортизон (кортизол) и кортикостерон. Их называют глюкокортикоидами.

С другой стороны, кортикостероиды, не имеющие кислорода у C<sub>11</sub>, оказались весьма активными в водно-солевом обмене и слабо влияли на углеводный и белковый обмен, а также на работоспособность мышц; к ним относятся, например, дезоксикортикостерон. Вещества этой группы именуют минералокортикостероидами.

Однако, альдостерон, например, совмещает функции обеих групп

кортикостероидов. Он в 30–100 раз активнее дезоксикортикостерона в минеральном обмене и действует на углеводный обмен только в 3 раза слабее, чем кортизон.

#### **Влияние на обмен веществ**

Экспериментальное удаление надпочечников, а также их поражение при аддисоновой болезни вызывают уменьшение концентрации сахара в крови и содержания гликогена в печени и мышцах. Избыточное введение этих гормонов вызывает гипергликемия и гликозурию.

Параллельно с указанными изменениями в углеводном обмене отмечаются определенные изменения и в азотистом обмене. У животных с удаленными надпочечниками отмечается не только понижение содержания сахара в крови, но и уменьшение выделения азота с мочой. Наоборот, введение гормонов ведет не только к повышению уровня сахара в крови, но и увеличению содержания азота в моче. По-видимому, функция гормонов коры надпочечников в белковом обмене заключается в задержке синтеза углеводов из аминокислот, образовавшихся при усиленном распаде белков.

При недостаточности функции надпочечников наступает потеря натрия, бикарбонатов и хлора с мочой наряду с задержкой калия в организме. Наблюдается потеря воды в организме и уменьшение объема циркулирующей крови вследствие указанных нарушений в водно-солевого обмена. Наиболее активным гормоном, влияющим на водно-солевой обмен, является альдостерон.

Снижение содержания гликогена в мышцах, наряду с изменением нормального соотношения Na/K, является одной из причин развития слабости при недостаточности надпочечников.

Аддисон установил, что причиной бронзовой болезни у людей, которая характеризуется усиленной пигментацией кожи, является поражение надпочечников. Эта болезнь обычно приводит к смертельному исходу.

#### **Применение в медицинской практике**

Применение дезоксикортикостерона в комбинации с кортизоном дает положительный, эффект при лечении болезни Аддисона. Кортизон эффективен при лечении ревматоидного артрита, ревматоидного спондилита, ревмокардита, хронических инфекционных подагрических артритов и некоторых других заболеваний. Кортизон подавляет реактивность соединительной и мезенхимальной ткани вообще. Основной механизм его действия - торможение синтеза белка и снижение образования антител. Также его применяют для терапии лейкозов, а также для смягчения реакции иммунологической несовместимости при трансплантациях.

### **3.5 Половые гормоны**

Половые гормоны вырабатываются половыми железами: семенниками и яичниками.

Длительное время изучение химии половых гормонов сильно затруднялось отсутствием подходящего биологического типа (пробы), позволяющего судить о гормональной активности экстрактов, получаемых из

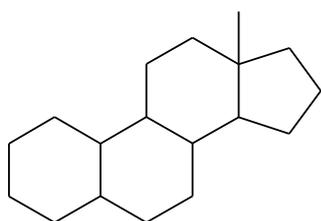
половых желез.

В разработке методов выделения в чистом виде мужских и женских половых гормонов и изучении их химического строения важную роль играют исследования Рутична. Им была установлена возможность проверки эффективности того или иного препарата из половых желез посредством специальных биологических тестов на неполовозрелых животных.

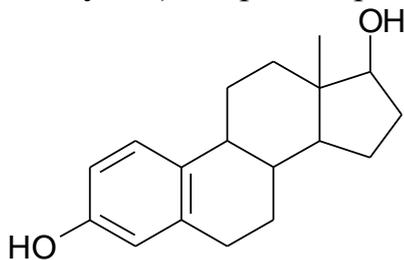
Разработка биологических методов проверки и стандартизации препаратов половых гормонов дала возможность подойти к выделению их в чистом виде. В 1922 г. Бутенандт выделил из мочи один из половых гормонов - фолликулин (эстрон) в кристаллическом виде. В настоящее время химическое строение мужских и женских половых гормонов изучено и ряд из них получен синтетическим путем. Все половые гормоны, как мужские, так и женские, являются производными циклического углеводорода – циклопентанпергидрофенантрена.

### Женские половые гормоны

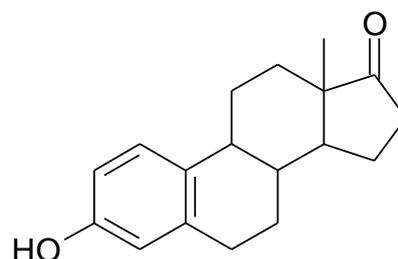
Женские половые гормоны являются производными углеводорода эстрана, отличающегося от циклопентанпергидрофенантрена тем, что он содержит группу  $-\text{CH}_3$  у  $\text{C}_{13}$ . Известно несколько производных эстрана, обладающих свойствами половых гормонов (вызывающих течку у животных и разрастание слизистой оболочки матки). Важнейшими из них являются: эстрадиол, эстрон (фолликулин), эстриол, прогестерон:



эстран



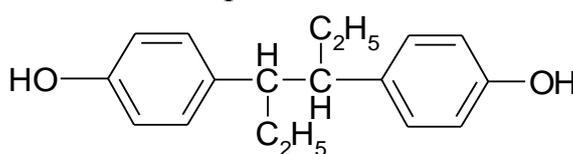
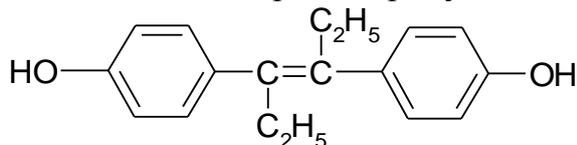
эстрадиол



эстрон (фолликулин)

Наибольшей биологической активностью обладает эстрадиол. Он вырабатывается в фолликулах и оказывает специфическое действие на женский организм. Эстрогены контролируют менструальный цикл у женщин.

Ввиду трудности получения достаточных количеств женских половых гормонов из биологического материала были сделаны попытки синтезировать более простые соединения, обладающие свойствами, близкими к натуральным гормонам. Эти попытки способствовали получению ряда синтетических соединений, из которых широкое применение получили диэтилстильбэстрол и продукт его гидрирования – синэстрол.



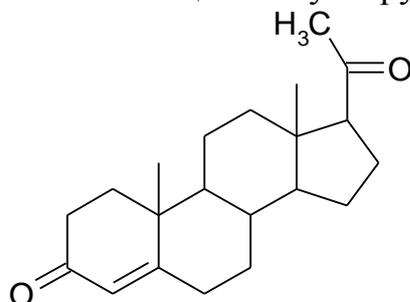
По своему действию эти препараты чрезвычайно близки к производным женских половых гормонов.

Женские половые гормоны и их синтетические заместители применяются

при некоторых заболеваниях, связанных с недостаточной функцией яичников. В недавнее время было обнаружено важное свойство элиэстрола и подобных ему препаратов задерживать развитие у мужчин рака предстательной железы. Этот метод терапии получил широкое применение на практике.

*Гестагены* — гормоны-беременности. Они образуются в желтом теле яичников; являются производными прегнана.

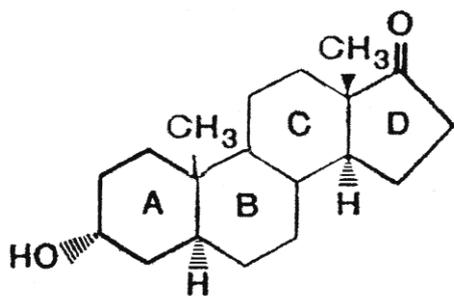
Наибольшей активностью среди них обладает прогестерон (мотеостерон). Его боковая цепь представляет собой ацетильную группу.



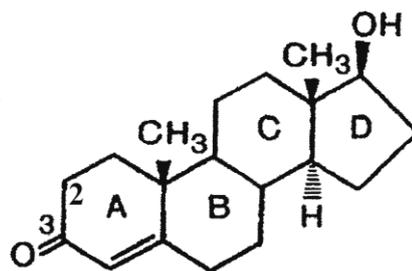
Этот гормон образуется во второй половине менструального цикла и в особенно больших количествах во время беременности. Он необходим как для прикрепления оплодотворенной яйцеклетки к слизистой матки, так и для развития эмбриона в первой половине беременности. По своему химическому строению прогестерон близок к гормонам надпочечников и мужским половым гормонам.

#### **Мужские половые гормоны.**

Андрогены стимулируют развитие вторичных мужских признаков (увеличение волосяного покрова, изменение тембра голоса и т.п.) и выработку спермы. Выделенный из семенников (тестикул) рогатого скота мужской половой гормон тестостерон по своему строению близок к углеводороду андростану.



андростерон



тестостерон

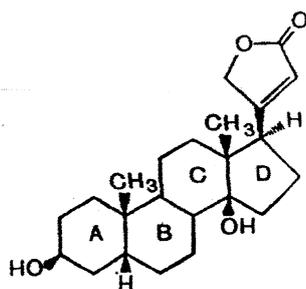
Тестостерон можно рассматривать как андростан, в котором имеется одна двойная связь в положении 4-5, кетогруппа в положении 3 и гидроксильная группа в положении 17.

Тестостерон — пропионат с известным успехом применяется для подавления роста злокачественных опухолей грудной железы у женщин.

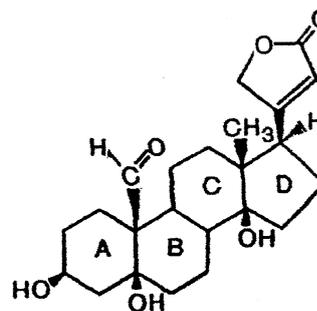
Мужские половые гормоны применяются при различных проявлениях недостаточности мужских половых желез.

### 3.6 Генины и сапонины

В различных видах наперстянки (дигиталис) и в строфанте содержатся гликозиды стероидных спиртов, которые давно уже употребляются в медицине в качестве средств, возбуждающих работу сердца. Это очень ядовитые вещества. Гидролиз приводит к отделению углеводной части молекул от агликона (генина). Мы ограничимся приведением формул главнейших получаемых так агликонов – дигитоксигенина и строфантидина.



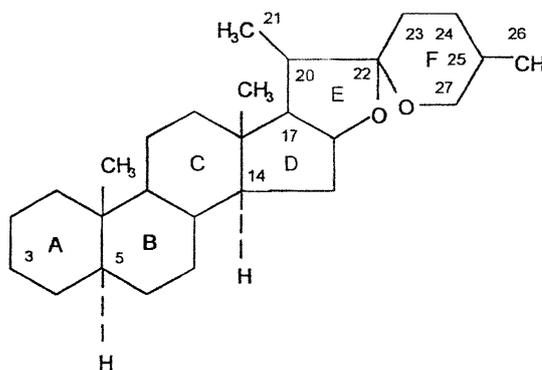
дигитоксигенин



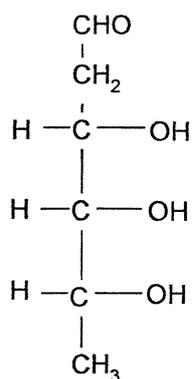
строфантидин

В растениях довольно широко распространены сапонины (например, в мыльнянке). Это ядовитые гликозиды с сильно выраженной поверхностной активностью, вспенивающие водные растворы, как мыло. Их агликоны называются сапогенинами и относятся к стероидам.

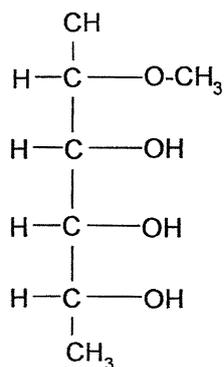
Строение тиогенина – генина сапонина тиогенина



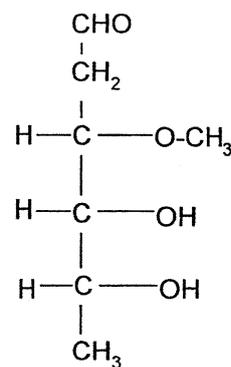
При гидролизе сердечных гликозидов образуются характерные по строению моносахариды:



D-дигитоксоза



D-дигиталоза



D-цимароза

#### § 4 Лабораторный практикум ”Липиды. Терпеноиды и стероиды”

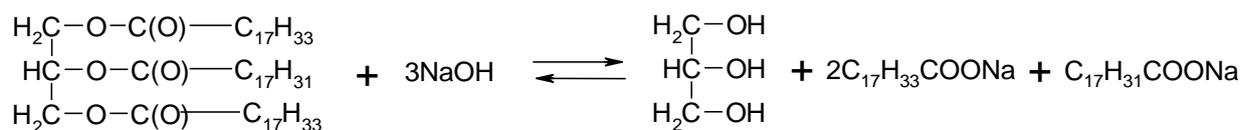
##### Цель:

1. Изучить химический состав простых и сложных липидов.
2. Провести качественные реакции на терпены ( $\alpha$ -пинен), стеринны (холестерин, витамин D<sub>2</sub>, желчные кислоты).

##### Ход работы

##### Опыт № 1. Омыление жира (1 опыт на группу)

В плоскодонную колбу вносят 15мл. подсолнечного масла или какого-нибудь другого жира, 10мл. этилового спирта и 10-12мл. 40% раствора едкого натра. Колбу закрывают пробкой со вставленной в неё длинной стеклянной трубкой для конденсации паров спирта, закрепляют в штативе и нагревают на водяной бане 25-30 минут. Происходит реакция омыления жира. Реакция гидролиза (омыления) жира протекает по уравнению:



диолеиллинолеил                      глицерин    соли высших жирных кислот (мыла)  
 триацил глицерин  
 (подсолнечное масло)

Полученный прозрачный раствор, содержащий продукты омыления жира, сохранить для дальнейших опытов.

##### 1. Обнаружение глицерина

В пробирку взять 5 капель 5% раствора CuSO<sub>4</sub>, добавить 3 капли 40% раствора NaOH и к осадку добавить 5-7 капель гидролизата. Что наблюдаете? Написать уравнение реакции.

## 2. Выделение свободных жирных кислот

В пробирку взять 5–7 капель гидролизата и добавить 3–4 капли 10% раствора  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . В случае омыления растительных масел жирные кислоты выделяются в виде маслянистого слоя. Написать уравнение реакции.

## 3. Получение нерастворимого мыла

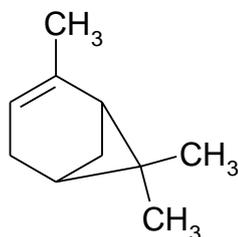
В две пробирки взять по 5–7 капель гидролизата, в одну из них прилить 3–4 капли 3% раствора ацетата свинца  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$ , в другую – 3–4 капли 10% раствора сульфата кальция. В том и другом случае образуются плохо растворимые свинцовые и кальциевые соли жирных кислот. Написать реакции взаимодействия натриевой соли жирной кислоты с ацетатом свинца и сульфатом кальция.

## 4. Проба на содержание ненасыщенных кислот

В пробирку взять 5–7 капель бромной воды и прилить 5 капель гидролизата. Взболтать. Что наблюдаете? Написать реакцию действия бромной воды на олеиновую кислоту.

## Опыт № 2. Некоторые свойства скипидара

Скипидар, получаемый из жидкой сосновой смолы, содержит терпен  $\alpha$ -пинен имеющий следующее строение:

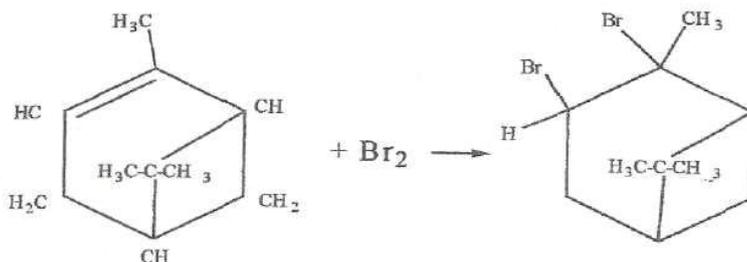


Он обладает свойствами непредельных углеводородов: присоединяет галогены и окисляется раствором перманганата калия.

### 1. Действие бромной воды и $\text{KMnO}_4$ на скипидар

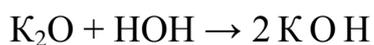
Наливают в одну пробирку 5–8 капель бромной воды, в другую 5–8 капель 1% раствора  $\text{KMnO}_4$ . Прибавляют по 3 капли скипидара и встряхивают. Что наблюдаете?

Реакция присоединения брома к пинену протекает по уравнению:



Реакция окисления пинена протекает по уравнению:





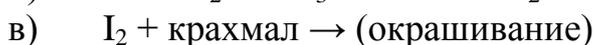
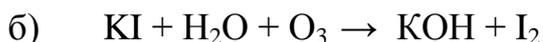
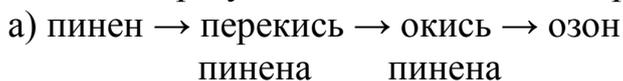
## 2. Действие кислорода воздуха на скипидар

Окисляясь кислородом воздуха, терпены образуют нестойкие перекиси, которые в дальнейшем разлагаются, выделяя озон. Способность пинена превращать молекулярный кислород в озон является причиной дезинфицирующего действия скипидара и полезного действия воздуха хвойных лесов.



Описание опыта: В пробирку наливают 4–5 капель скипидара, 5 капель 1% водного раствора KI и 2 капли свежеприготовленного 1% крахмала. Содержание пробирки встряхивают и дают постоять. Оно постепенно окрашивается в синий цвет, что указывает на выделение йода из KI.

Запишите результаты опыта и схемы реакций:



## Опыт № 3. Качественные реакции на холестерин и жёлчные кислоты

### 1. Реакция Сальковского

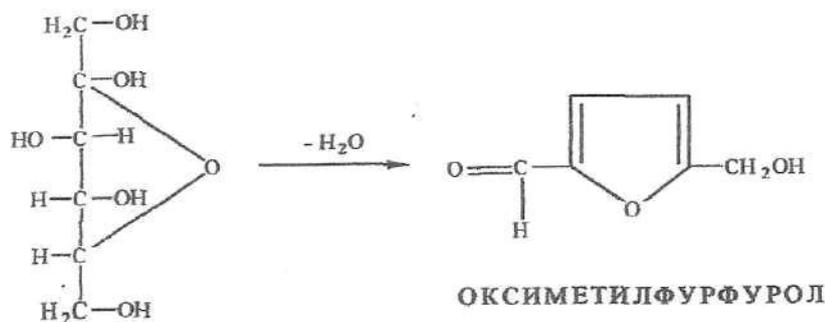
При добавлении к хлороформному раствору холестерина концентрированной серной кислоты образуется красное окрашивание.

Выполнение опыта: на сухое часовое стекло наносят 1 каплю раствора холестерина в хлороформе и 1 каплю концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Образуется красно-оранжевое окрашивание.

Холестерин (холестерол, холестен-5-ол, 3(3) наиболее распространённый представитель стеридов, содержится во всех животных липидах, крови, жёлчи.

### 2. Обнаружение жёлчных кислот в жёлчи

Жёлчные кислоты дают пурпурное окрашивание с оксиметилфурфуролом. Последний образуется из фруктозы (входящей в состав сахарозы) в присутствии концентрированной серной кислоты.



Порядок выполнения опыта:

На сухое часовое стекло наносят 1 каплю жёлчи, 1 каплю 20% раствора сахарозы и хорошо перемешивают стеклянной палочкой. Рядом наносят 3 капли концентрированной серной кислоты. Через некоторое время на месте слияния капель наблюдается развитие красноватой, а затем фиолетовой окраски.

**Опыт № 4. Качественная реакция на витамин D<sub>2</sub> (кальциферол)**

На сухое часовое стекло наносят 1 каплю витамина D<sub>2</sub> или рыбьего жира и 2 капли раствора брома в хлороформе, перемешивают. Через некоторое время наблюдают зелёное окрашивание.

**§ 5 Задания для самостоятельной работы**

1. Написать реакции взаимодействия холестерина с Br<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O; олеиновой кислотой (C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>COOH). Назвать образующиеся продукты.
2. Написать реакции получения парных желчных кислот: таурохолевой, гликодезоксихолевой, тауродезоксихолевой, гликохенодезоксихолевой кислот.
3. Написать реакцию дегидратации холевой кислоты.
4. Написать реакции получения сложных эфиров (реакции этирификации):
  - а) между холевой кислотой и бутанолом-2;
  - б) между литохолевой кислотой и пропанолом-2;
  - в) между хенодезоксихолевой кислотой и 2-метил, утанолом-2.
5. Написать уравнение гидролиза тауролитохолевой кислоты, назвать образующиеся продукты.
6. Написать уравнение реакции взаимодействия прогестерона с C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH; H<sub>2</sub>O; HCN.

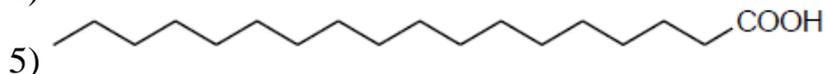
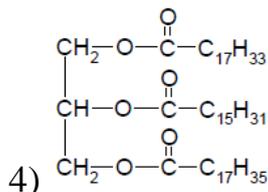
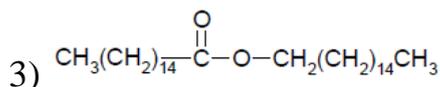
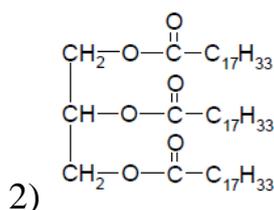
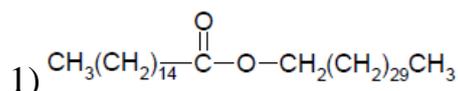
## § 6. Тестовые задания для самоконтроля

### Выберите один правильный ответ

01. К ФОСФОЛИПИДАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) жиры
- 2) воски
- 3) Цереброзиды
- 4) сфинголипиды
- 5) масла

02. ОСНОВНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ПЧЕЛИНОГО ВОСКА – МИРИЦИЛПАЛЬМИТАТ ИМЕЕТ ФОРМУЛУ



03. ХИМИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ ЭСТРОНА

- 1) Эстратриен-1,3,5(10)-диол-3,17
- 2) 3-гидроксиэстротриен-1,3,5(10)-он-17
- 3) Эстратриен-1,3,5(10)-триол-3, 16, 17
- 4) Эстратриен-1,3,5-диол-3,17
- 5) 3-гидроксиэстротриен-1,3,5-он-17

04. В ОРГАНИЗМЕ ХОЛЕВАЯ КИСЛОТА НАХОДИТСЯ В ВИДЕ АМИДИРОВАННОЙ ТАУРИНОМ НАТРИЕВОЙ СОЛИ, КОТОРАЯ НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) Таурохолят натрия
- 2) Гликохолят натрия
- 3) Холят натрия
- 4) Дезоксихолят натрия
- 5) Стеарат натрия

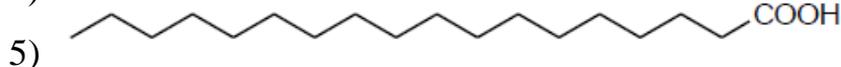
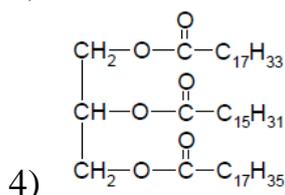
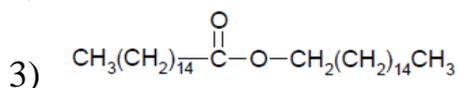
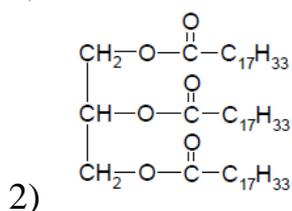
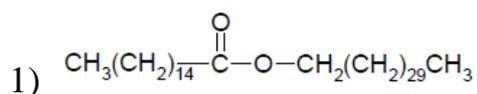
05. У ЭСТРАГЕНОВ АРОМАТИЧНЫМ ЯВЛЯЕТСЯ КОЛЬЦО

- 1) А
- 2) В
- 3) С
- 4) D
- 5) F

06. ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ К ГЛИКОЛИПИДАМ ОТНОСИТСЯ

- 1) Жир
- 2) Воск
- 3) Цереброзид
- 4) Сфинголипид
- 5) масло

07. ОСНОВНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ СПЕРМАЦЕТА, ВЫДЕЛЯЕМОГО ИЗ ГОЛОВЫ КАШАЛОТА, ЯВЛЯЕТСЯ ЦЕТИЛОВЫЙ ЭФИР ПАЛЬМИТИНОВОЙ КИСЛОТЫ – ЦЕТИЛПАЛЬМИТАТ, ИМЕЮЩИЙ ФОРМУЛУ



08. В ОРГАНИЗМЕ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРИНЫ ГИДРОЛИЗУЮТСЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФЕРМЕНТОВ

- 1) Каталаз
- 2) Липаз
- 3) Пептаз
- 4) Амилаз
- 5) ангидраз

## ПРИЛОЖЕНИЕ

**Таблица 1. Значение  $pK_a$  некоторых органических соединений**

Кислота	$pK_a$
Хлорная	<0 Сильные кислоты
Азотная	
Соляная	
Серная	
Бензолсульфокислота	
Тринитрометан	
Пикриновая	0,4
Трихлоруксусная	0,7
Щавелевая	1,2
Сернистая	1,8
Фосфорная	2,1
Хлоруксусная	2,9
Азотистая	3,3
Бензойная	4,2
Уксусная	4,7
Пиридиний-катион	5,2
Лимонная	5,4
Сероводородная	7,2
Борная	9,2
Аммоний-ион	9,2
Фенол	9,9
Нитрометан	11,0
Этилмеркаптан	12,0
Вода	14,0
Этиловый спирт	18,0
Ацетон	20,0
Анилин	27,0
Аммиак	30,0
Толуол	35,0
Метан	40,0

# ПРАВИЛА ТЕХНИКИ БЕЗОПАСНОСТИ В ХИМИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ.

## Порядок работы в химической лаборатории.

- ✓ без белого халата нельзя присутствовать на занятиях и находиться в лаборатории;
- ✓ рабочее место необходимо содержать в чистоте и порядке; на столе можно хранить тетрадь, ручку, карандаш; все остальные вещи следует хранить в специальных ящиках для портфелей; около рабочего места ничего не должно лежать;
- ✓ верхнюю одежду необходимо сдавать в гардероб;
- ✓ перед началом работы внимательно прочитать методичку и строго следовать описанию, приведенному в ней;
- ✓ реактивы и посуду не трогать без разрешения преподавателя; реактивы без этикеток не использовать в работе;
- ✓ после окончания работы рабочее место убрать; посуду за собой помыть;
- ✓ ход лабораторной работы записывать в тетрадь.

## Меры предосторожности при работе в лаборатории.

- ✓ при работе в лаборатории необходимо быть очень внимательным, соблюдать осторожность;
- ✓ все опыты с ядовитыми и неприятно пахнущими веществами проводить под вытяжным шкафом;
- ✓ нюхать химическое вещество. Нужно направлять пары или газ движением руки;
- ✓ категорически запрещается пробовать химические реактивы на язык;
- ✓ запрещается набирать ртом через пипетки жидкости, необходимо использовать резиновые груши;
- ✓ запомните: при приготовлении растворов кислот надо вливать кислоту в воду; использовать при этом толстостенную посуду;
- ✓ при измельчении щелочи нужно пользоваться фарфоровыми ступкой и пестиком; щелочь насыпают лопаткой;
- ✓ при нагревании пробирки нужно держать ее от себя и от товарища; пробирки не пережимать, нагрев вести равномерно над горелкой;
- ✓ переливать жидкости без брызг; не наклоняться над сосудом;
- ✓ при попадании кислоты на кожу, промыть поверхность обильно водой и нейтрализовать раствором пищевой соды;
- ✓ при попадании на кожу щелочи, промыть поверхность обильно водой и нейтрализовать 2–3% раствором уксусной или борной кислоты;
- ✓ если произошел разлив кислоты или щелочи, площадь засыпать песком из ящика, песок выкинуть, место разлива промыть водой, нейтрализовать раствором соды или кислоты;
- ✓ при работе с ЛВЖ надо работать в вытяжном шкафу, подальше от огня;

- ✓ действующие газовые и электроприборы не оставлять без присмотра;
- ✓ перед включением электроприборов в сеть проверить целостность вилки, розетки, провода, корпуса прибора;
- ✓ при уходе из лаборатории отключить газ, воду, энергию.

#### Правила пользования реактивами и химической посудой.

- ✓ реактивы хранят в стеклянной посуде, закрытой притертыми пробками; каждая банка должна быть снабжена этикеткой с четким названием и указанием концентрации;
- ✓ излишек реактива не сливать обратно в сосуд, а сливать в специальные склянки;
- ✓ после употребления банку закрыть и поставить на место;
- ✓ твердые реактивы брать при помощи ложек или лопаток, которые должны быть чистыми и сухими;
- ✓ жидкие реактивы брать при помощи стеклянных пипеток; нельзя отбирать пробу если Вы предварительно брали этой пипеткой реактив из другой банки;
- ✓ в химической лаборатории применяют тонкостенную стеклянную посуду;
- ✓ пробирки применяют для работы с небольшими объемами;
- ✓ химические стаканы используют для приготовления растворов, осаждения и промывания осадков;
- ✓ плоскодонные колбы для нагревания жидкостей;
- ✓ круглодонные колбы для нагревания жидких и твердых тел;
- ✓ колба Вюрца для перегонки жидкостей и проведения реакций, сопровождающихся выделением газов;
- ✓ конические колбы Эрленмейера применяют для титрования и переливания жидкостей;
- ✓ воронки используют для переливания жидкостей;
- ✓ бюксы, для взвешивания малого объема веществ;
- ✓ для измерения объемов служит специальная мерная посуда;
- ✓ мерная колба, плоскодонная с узким горлом, с отметкой до какого уровня наливать жидкость при 20<sup>0</sup>С, применяется для приготовления растворов определенной концентрации;
- ✓ пипетка, трубка с оттянутым концом используется для отбора точного объема жидкостей;
- ✓ бюретка необходима для измерения объема жидкостей, расходуемых в опыте;
- ✓ мерные цилиндры и мензурки;
- ✓ используется и фарфоровая посуда;
- ✓ тигель для прокаливания сухих веществ;
- ✓ воронка Бюхнера, для фильтрования под вакуумом;
- ✓ ступка с пестиком для измельчения твердых тел.

### Правила взвешивания на технохимических и аптекарских весах.

На аптекарских весах взвешивают с точностью до 1г, на технохимических с точностью до 0,01г, а на аналитических с точностью до 0,0001г. К каждому весам должен прилагаться собственный набор гирь–разновесов. Правильность установки весов проверяют с помощью арретира.

#### Правила взвешивания:

- ✓ весы не трогают с места;
- ✓ весы устанавливают:
  - а) горизонтально по отвесу;
  - б) при включенном арретире весы выводят на ноль, при помощи винтов на концах коромысла;
- ✓ чашки весов должны быть чистыми;
- ✓ вещества взвешивают на стекле, в бюксе или бумаге;
- ✓ разновесы ставят на правую чашку, а вещество на левую;
- ✓ в течении одной работы взвешивают на одних и тех же весах.

## ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

№вопр	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Тема										
Взаимное влияние атомов в молекуле. Кислотность и основность органических молеку	5	2	4	1	4	5	3	2	–	–
Взаимное влияние атомов в молекуле. Кислотность и основность органических молекул	1	3	5	1	1	2	1	1	1	5
Механизмы реакций органических соединений	4	3	2	3	5	2	1	1	–	–
Оксосоединения: альдегиды и кетоны	3	2	4	2	2	4	2	3	3	4
Гетерофункциональные соединения	4,3	2	3	3,5	3	3,5	2	3	3	3
Аминокислоты, пептиды, белки	3	1	3	4	1	3	3	3	–	–
Гетероциклические соединения	1	3	1	3	4	3	2	1	3	1
Углеводы	3	3	2,4	3	2	1	1,3	1	4	1
Нуклеиновые кислоты	4	3,5	3	3	2,3	2	4	3	3	2
Липиды омыляемые и неомыляемые	4	1	2	1	1	3	3	2	–	–

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### а) основная литература

1. Тюкавкина Н.А. Биоорганическая химия: учебник / Н. А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков. – 7 изд. –М.: Дрофа. 2011 – 543 с.
2. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии / под редакцией Н.А. Тюкавкиной 4 изд. стереотипное, для студентов лечебное дело, педиатрия, медико-профилактическое дело, стоматология.- Изд. М.: «Дрофа».- 2008.- 318с.

### б) дополнительная литература

1. Слесарев В. И. Химия: основы химии живого: учебник / В. И. Слесарев – 3-е изд., испр. СПб.: Химиздат, 2000. – 784 с.