

№ СТОМ-21

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Кафедра химии и физики

**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И УКАЗАНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ
САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ (ВНЕАУДИТОРНОЙ) РАБОТЫ**

по дисциплине «**ХИМИЯ**»

основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы
специалитета по специальности 31.05.03 Стоматология, утвержденной 25.12.2020 г.

Часть 2

Составители: Калагова Р.В., Закаева Р.Ш., Плиева А.Г.

Владикавказ, 2020

Тема 9. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ В БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Цель занятия: рассмотреть основные понятия биоорганической химии, основываясь на теоретические аспекты и формулировки органической химии.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Основные положения теории строения органических соединений Бутлерова.
- б) Классификации органических соединений.

Студент должен уметь:

- а) Формулировать основные правила заместительной номенклатуры ИЮПАК.
- б) Использовать правила заместительной номенклатуры в названиях органических соединений, являющихся объектами изучения биоорганической химии.
- в) Классифицировать органические соединения с учетом строения цепи атомов углерода и присутствующих в молекуле функциональных групп.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Как описывается химическое равновесие.
2. Термодинамический и кинетический аспекты химического равновесия.
3. Окислительно-восстановительные реакции, их типы.
4. Окислительно-восстановительное равновесие. Полуреакции восстановления и окисления и окислительно-восстановительная пара.
5. Окислительно-восстановительный потенциал. Уравнение Нернста. Стандартный водородный электрод.
6. Направление окислительно-восстановительной реакции. Константа равновесия.

Теоретическая часть

В основу научной классификации и номенклатуры органических соединений положены принципы теории химического строения органических соединений А.М. Бутлерова:

1. Атомы в молекулах соединены друг с другом в определенной последовательности согласно их валентностям. Последовательность межатомных связей в молекуле называется ее *химическим строением* и отражается одной структурной формулой (формулой строения).
2. Химическое строение можно устанавливать химическими методами. (В настоящее время используются также современные физические методы).
3. Свойства веществ зависят от их химического строения.
4. По свойствам данного вещества можно определить строение его молекулы, а по строению молекулы - предвидеть свойства.
5. Атомы и группы атомов в молекуле оказывают взаимное влияние друг на друга.

Теория Бутлерова явилась научным фундаментом органической химии и способствовала быстрому ее развитию. Опираясь на положения теории, А.М. Бутлеров дал объяснение явлению **изомерии**, предсказал существование различных изомеров и впервые получил некоторые из них.

Все органические соединения подразделяют на следующие основные ряды:

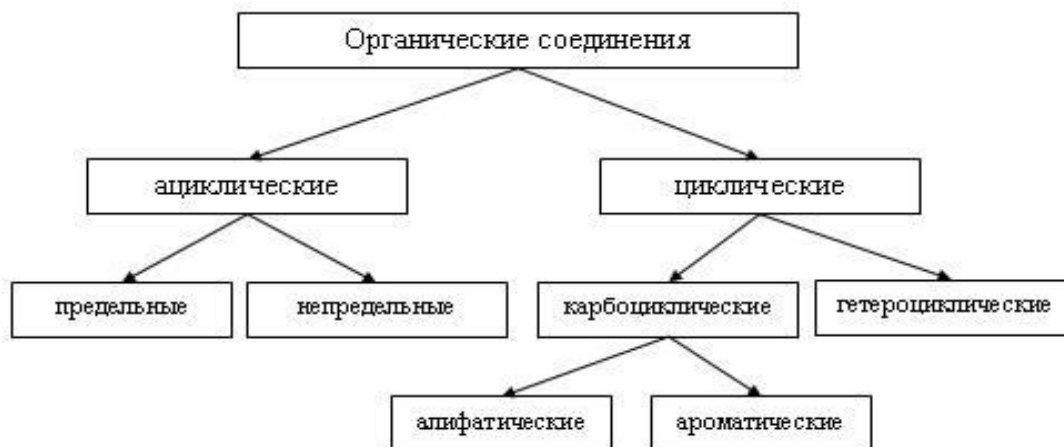
Ациклические — их называют также алифатическими, или соединениями жирного ряда. Эти соединения имеют открытую цепь углеродных атомов.

К ним относятся:

1. Предельные (насыщенные)
2. Непредельные (ненасыщенные)

Циклические — соединения с замкнутой в кольцо цепью атомов. К ним относятся:

1. Карбоциклические (изоциклические) – соединения, в кольцевую систему которых входят только углеродные атомы это:
 - а) алициклические (предельные и непредельные);
 - б) ароматические.
2. Гетероциклические — соединения, в кольцевую систему которых, кроме атома углерода, входят атомы других элементов — гетероатомы (кислород, азот, сера и др.)



В настоящее время для наименования органических соединений применяются три типа номенклатуры: тривиальная, рациональная и систематическая номенклатура — номенклатура IUPAC (ИЮПАК) — International Union of Pure and Applied Chemistry (Международного союза теоретической и прикладной химии).

Система ИЮПАК является общепризнанной в мире, и лишь адаптируется соответственно грамматике языка страны. Полный набор правил применения системы ИЮПАК ко многим менее обычным типам молекул длинен и сложен. Номенклатура представляет собой систему правил, позволяющих дать однозначное название каждому индивидуальному соединению. В настоящее время общепринятой является систематическая номенклатура ИЮПАК. Для использования номенклатуры ИЮПАК необходимо знать следующие номенклатурные термины:

Органический радикал – остаток молекулы, из которой удалены один или несколько атомов водорода, при этом остаются свободными одна или несколько свободных валентностей.

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

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

Заместитель – любой атом или группа атомов, замещающие в исходном соединении атом водорода

В основе заместительной номенклатуры лежит выбор родоначальной структуры. Название строят как сложное слово, состоящее из корня (название родоначальной структуры); суффиксов,

отражающих степень насыщенности (наличие 2-ных или 3-ных связей); префиксов и суффиксов, обозначающих число, характер и местонахождение заместителей.

Заместители подразделяют на два типа:

1. Углеводородные радикалы и характеристические группы, обозначаемые только префиксами

2. Характеристические группы, обозначаемые как префиксами, так и суффиксами в зависимости от старшинства:

Порядок старшинства характеристических групп, обозначаемых суффиксами и префиксами

Функциональная группа	Префикс	Суффикс
-(C)OON	-	-овая к-та
-COOH	Карбокси	-карбоновая кислота
-SO ₃ H	Сульфо-	-сульфовая кислота
-(C)N	-	-нитрил
-(C)HO	Оксо-	-аль
-CHO	Формил-	-карбальдегид
R ₁ R ₂ (C)=O	Оксо-	-он
-OH	Гидрокси-	-ол
SH	Меркапто-	-тиол
NH ₂	Амино-	-амин

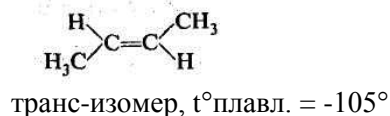
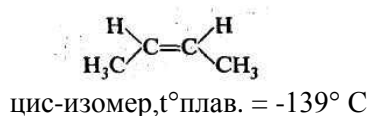
Изомерия и ее виды

Способность атомов углерода к образованию четырех ковалентных связей с соседними атомами определяет возможности существования изомеров - разных соединений одного и того же молекулярного состава. Можно выделить следующие виды изомерии.

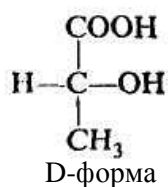
Структурная изомерия

Пространственная или стереоизомерия

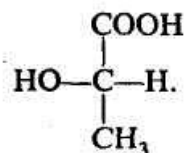
1. *Геометрическая изомерия*, характерная для соединений, содержащих двойную связь или замкнутый цикл из атомов углерода. В таких молекулах можно провести условную плоскость по σ -связям таким образом, что заместители, расположенные у разных атомов углерода, могут оказаться как по одну (цис-изомер), так и по разные стороны от этой плоскости (транс-изомер):



2. *Оптическая изомерия*, в которой изомеры имеют совершенно одинаковые физические и химические свойства, поворачивают плоскость поляризации света на равный угол, но (!) в противоположных направлениях. Так, например, 2-оксипропановая (молочная) кислота имеет два изомера:



Удельное вращение $-3,82^\circ$



L-форма $+3,82^\circ$

Такие изомеры являются зеркальным отражением друг друга и при вращении молекулы не могут быть совмещены. Необходимо обратить внимание на то, что центральный атом углерода в этих молекулах окружен четырьмя разными заместителями. Такой атом углерода называется *асимметрическим*, и наличие его в молекуле является неременным признаком того, что для этой молекулы существует оптический изомер.

И, наконец, еще один вид изомерии, который можно назвать *динамической изомерией*, — *таутомерия*. В этом случае вещества при установившемся равновесии представляют собой смеси двух (или более) взаимопревращающихся изомеров — таутомеров. Наиболее известным примером является кето-енольная таутомерия в реакции Кучерова (гидратация ацетилен):



Информация, которую нужно запомнить:

Ароматичность

Это понятие, включающее различные свойства ароматических соединений. Условия ароматичности:

- 1) плоский замкнутый цикл;
- 2) все атомы С находятся в sp²-гибридизации;
- 3) образуется единая сопряженная система всех атомов цикла;
- 4) выполняется правило Хюккеля: в сопряжении участвуют 4n + 2 p-электронов, где n = 1, 2, 3...

Простейший представитель ароматических углеводородов – бензол. Он соответствует всем четырем условиям ароматичности. Правило Хюккеля: 4n + 2 = 6, n = 1.

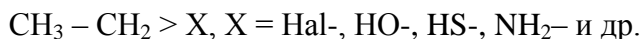
Нафталин – ароматическое соединение 4n + 2 = 10, n = 2.

Пиридин – ароматическое гетероциклическое соединение. Взаимное влияние атомов в молекуле

В 1861 г. русский ученый А. М. Бутлеров выдвинул положение: «Атомы в молекулах взаимно влияют друг на друга». В настоящее время это влияние передается двумя путями: индуктивным и мезомерным эффектами.

Индуктивный эффект (I-эффект)

Индуктивный эффект – это передача электронного влияния по цепи σ-связи (p-связи). Известно, что связь между атомами с различной электроотрицательностью (ЭО) поляризована, смещена к более электроотрицательному атому. Это приводит к появлению на атомах эффективных (реальных) зарядов (d). Такое электронное смещение называется индуктивным и обозначается буквой «I» и стрелкой «>». ? + ? –



Индуктивный эффект может быть положительным или отрицательным. Если заместитель X притягивает электроны химической связи сильнее, чем атом Н, то он проявляет $-I$ ($I(H) = 0$). В нашем примере X проявляет $-I$.

Если заместитель X притягивает электроны связи слабее, чем атом Н, то он проявляет $+I$. Все алкилы ($R = CH_3-$, C_2H_5- и т. д.), Me^+ проявляют $+I$.

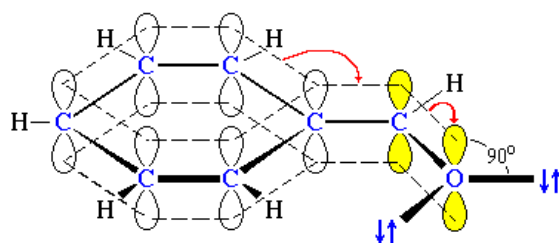
Мезомерный эффект (M-эффект)

Мезомерный эффект - смещение электронной плотности по цепи делокализованных (сопряженных) π -связей.

Этот эффект проявляют заместители, связанные с sp^2 - или sp -гибридизованным атомом. Благодаря подвижности π -электронов, M-эффект передается по цепи сопряжения без затухания. **+M-эффектом** обладают заместители, повышающие электронную плотность в сопряженной системе. К ним относятся группы, которые содержат атомы с неподеленной парой электронов, способные к передаче этой пары электронов в общую систему сопряжения. **+M-эффект** характерен для групп **-ОН** и **-NH₂**. Так, в молекуле фенола C_6H_5OH группа **-ОН** проявляет **+M-эффект** за счет участия одной из неподеленных электронных пар атома кислорода в системе сопряжения:

-M-эффект проявляют заместители с электроотрицательными атомами и смещающие электронную плотность на себя. **-M-эффект** характерен для групп **-CH=O**, **-COOH**, **-NO₂**. Хотя эти группы имеют неподеленные электронные пары, пространственное расположение орбиталей с этими электронами не позволяет им вступать в систему сопряжения. Таким образом, в данном случае заместитель может лишь оттягивать электроны из общей системы сопряжения за счет своей более высокой электроотрицательности.

Для определения знака M-эффекта полезно строить *атомно-орбитальные модели*, отражающие пространственную ориентацию орбиталей и возможности их перекрывания. Например:



Атомно-орбитальная модель молекулы бензальдегида

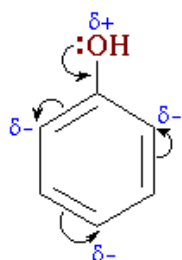
Электронная плотность в молекуле смещена в сторону более электроотрицательного атома кислорода. Электроны неподеленных пар кислорода находятся на sp^2 -гибридных орбиталях и не могут участвовать в сопряжении т.к. нет перекрывания p - и sp^2 -АО (угол 90°).

В этом примере π -орбиталь кратной связи $C=O$ и sp^2 -орбитали с неподеленными парами электронов атома кислорода расположены перпендикулярно друг другу, т.е. их перекрывание невозможно и ни одна электронная пара кислорода не может передаваться в π -систему. Следовательно, группа $C=O$ проявляет не **+M**-, а **-M-эффект**.

Направление смещения электронной плотности под влиянием M-эффекта обозначается изогнутыми стрелками.

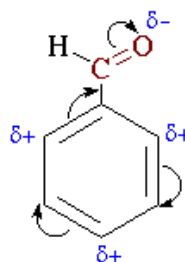
Мезомерный эффект заместителей

+М-эффект
группы **-ОН**



Фенол

-М-эффект
группы **-C=O**



Бензальдегид

Задания для самостоятельной работы

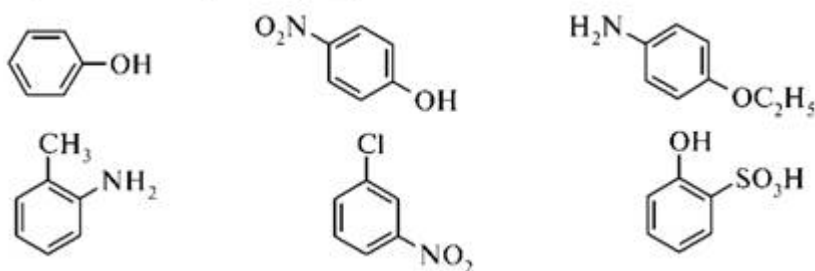
Контрольные вопросы:

1. Основные положения теории строения органических соединений А.М. Бутлерова. Изомерия как специфическое явление органической химии.
2. Классификационные признаки органических соединений: строение углеродного скелета и природа функциональной группы. Функциональная группа. Структурная формула. Структурные изомеры.
3. Основные правила составления названий по номенклатуре ИЮПАК для органических соединений; заместительная и радикало-функциональная номенклатура.
4. Родоначальная структура, заместители, характеристические группы. Покажите на конкретных примерах.
5. Основные классы биологически важных органических соединений: спиртов, фенолов, тиолов, аминов, простых эфиров, сульфидов, альдегидов, кетонов, карбоновых кислот. Органические радикалы.
6. Что такое изомерия и какие виды ее Вам известны?
7. Какие электронные эффекты заместителей Вы знаете?
8. Основные приемы номенклатуры ЮПАК соединений.
9. Атомные орбитали и их гибридизация.
10. Структурная и пространственная изомерии.
11. Конфигурация и конформация.
12. Понятие ароматичности. Сопряжение и электронные эффекты.

Выполнить упражнения:

1. Назвать по заместительной номенклатуре ИЮПАК соединения:
 - а) $\text{HOOCCH}_2\text{-CH}_2\text{COOH}$
 - б) $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-COOH}$
 - в) $\text{HSCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)COOH}$
2. Написать с помощью структурных формул строение соединений:
 - а) 2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтана
 - б) пропантриола-1,2,3
 - в) пропанона
 - г) этандиоля
 - д) транс-бутендиовой кислоты.
3. Напишите структурные формулы всех изомеров с брутто-формулой $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$. Определите для каждого из них класс соединения и вид изомерии.

4. Назовите соединения по заместительной номенклатуре ИЮПАК:



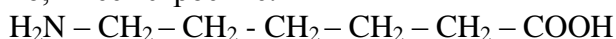
5. Напишите структурные формулы соединений: пропеналь, п-аминобензолсульфовая кислота, оксобутандиовая кислота, диэтиламин. Цитраль, использующийся в глазной и стоматологической практике, имеет строение:



Назовите соединение по номенклатуре ИЮПАК. Укажите функциональные группы.

6. В плодах рябины содержится значительное количество яблочной кислоты, которая является 2-оксибутандиовой кислотой. Напишите ее структурную формулу.

7. ϵ -Аминокапроновая кислота, угнетающая фибринолиз и используемая как кровоостанавливающее средство, имеет строение:



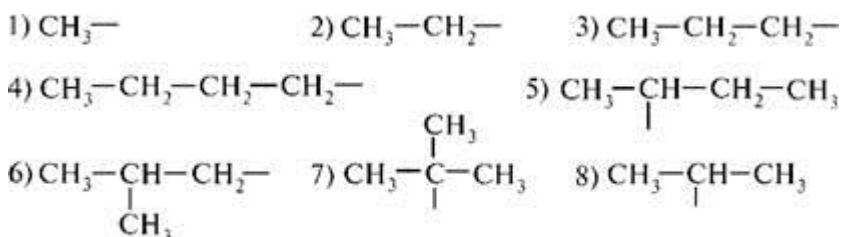
Назовите это соединение. Укажите функциональные группы.

8. Трихлорэтилен - средство для ингаляционного наркоза - называется 1,1,2 - трихлорэтен. Напишите его структурную формулу. К какому классу соединений он относится?

9. Напишите структурные формулы и укажите первичные, вторичные, третичные и четвертичные атомы углерода в следующих соединениях:

- 3-метилпентан
- 2,2,4,4-тетраметилгексан
- этилциклогексан
- 2-метил-2-фенилбутан.

10. Назовите следующие алкильные радикалы:



Тестовые задания:

1. Соответствие углеводорода и типа гибридизации атомных орбиталей углерода в молекуле:

- этан
- этилен
- а) sp
- б) sp^2

- 3) ацетилен в) sp^3
 г) sp^2

Ответ: 1 ..., 2 ..., 3 ...

2. Соединения, являющиеся между собой изомерами:

- а) гексан
- б) 2,3-диметилпентан
- в) 2,3-диметилбутан
- г) 2,2-диметилпропан

3. Общая формула гомологического ряда соединения $CH_3-CH=CH-CH=CH_2 \dots$

- а) C_nH_{2n-2}
- б) C_nH_{2n+2}
- в) C_nH_{2n}
- г) C_nH_{2n-6}

4. Соединения, для которых возможны геометрические изомеры:

- а) 1,2-дихлорбутан
- б) 3-гексен
- в) этинилхлорид
- г) 1,2-диметилциклобутан

5. Соответствие формул и названий соединений:

- | | |
|---------------------|-----------|
| 1) C_6H_6 | а) стирол |
| 2) $C_6H_5CH_3$ | б) ксилол |
| 3) $CH_3C_6H_4CH_3$ | в) толуол |
| | г) бензол |

Ответ: 1 ..., 2 ..., 3

6. Вещества, изомерные бутилену ...

- а) бутан
- б) бутин
- в) циклобутан
- г) бутадиена-1,2

7. Название соединения $HC \equiv C - C \begin{array}{c} | \\ CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array} - CH = CH_2$ по систематической номенклатуре ...

- а) 3,3-диметилпентен-1-ин-4
- б) 3,3-диметилпентин-1-ен-4
- в) 3-метил-3-этинилбутен-2
- г) 3-винил-3-метилбутин-1

8. Название кислоты, являющейся гомологом уксусной кислоты:

- а) муравьиная
- б) бензойная
- в) олеиновая
- г) щавелевая

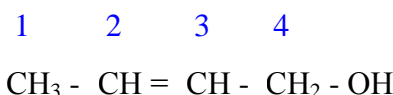
9. Названия изомеров пентанона-2 по рациональной номенклатуре:

- а) диэтилкетон
- б) метилэтилкетон
- в) метилбутилкетон
- г) этилуксусный альдегид

10. Соединения, в состав молекул которых входит карбонильная группа:

- а) альдегиды
- б) фенолы
- в) простые эфиры
- г) кетоны

11. Укажите тип гибридизации атомов углерода в молекуле:



- а) 1 - sp^2 , 2 - sp , 3 - sp , 4 - sp^2
- б) 1 - sp^3 , 2 - sp^2 , 3 - sp , 4 - sp^3
- в) 1 - sp^3 , 2 - sp^2 , 3 - sp^2 , 4 - sp^3
- г) 1 - sp^2 , 2 - sp^2 , 3 - sp^2 , 4 – негибридизованный

12. Ковалентная связь образуется . . .

- а) парой электронов, предоставляемых атомом
- б) за счет обобществления пары электронов при перекрывании атомных орбиталей двух (или более) атомов
- в) за счет электростатического притяжения между заряженными частицами с завершенными внешними электронными оболочками

13. Какая связь называется σ -связью ?

- а) ковалентная связь, образованная при боковом перекрывании атомных p -орбиталей связываемых атомов
- б) ковалентная связь, образованная при перекрывании атомных орбиталей вдоль межъядерной оси
- в) ионная связь, образованная при осевом перекрывании атомных орбиталей связываемых атомов
- г) ионная связь, образованная при боковом перекрывании атомных орбиталей связываемых атомов

14. π -Связью называется . . .

- а) ковалентная связь, образованная при осевом перекрывании любых атомных орбиталей связываемых атомо
- б) ковалентная связь, образованная при перекрывании атомных p -орбиталей вдоль межъядерной оси
- в) ковалентная связь, образованная при боковом перекрывании атомных p -орбиталей связываемых атомов
- г) ионная связь, образованная при боковом перекрывании атомных орбиталей связываемых атомов

15. Гибридизация атомных орбиталей - это . . .

- а) взаимодействие атомных орбиталей разных атомов с образованием гибридных орбиталей

- б) взаимодействие разных по типу, но близких по энергии атомных орбиталей данного атома с образованием гибридных орбиталей одинаковой формы и энергии
- в) взаимодействие одинаковых по типу, но разных по энергии атомных орбиталей данного атома с образованием гибридных орбиталей одинаковой формы и энергии

Хронометраж:

2 часового занятия:

Организационный момент – 5 мин.

Опрос – 40 мин.

Пояснения к выполнению работы – 20 мин.

Выполнение и оформление работы – 25 мин.

1 часового занятия:

Изложение нового материала – 40 мин.

Проверка работ и задание на дом – 5 мин.

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1985, Гл.6, с. 112-125.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1991, Гл. 4. §4.4., с. 100-116.
3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под редакцией Покавкиной М, 1985. Тема 1,3, с.42-55.
4. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М.1979. Гл. VII, с. 147-182, гл.XII, с.270-283.
5. Терней А. Современная органическая химия. М.,1981,Т.1 § 10.5. с.406-408. Т.2, § 23.2., с.285-287.
6. Дж.Робертс, М.Касерио. Основы органической химии. М., 1978,Т. 1 гл.13, § 13-5, с. 419-426.

Занятие № 10

КИСЛОТНОСТЬ И ОСНОВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Цель занятия: сформировать знания кислотности и основности биологически активных соединений. На основе теоретических знаний сформировать умения и навыки предсказывать реакционную способность биологических соединений, решать ситуационные задачи.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Определение кислоты и основания по теории Бренстеда и Льюиса.
- б) Факторы, влияющие на кислотность и основность соединений.
- в) Количественные характеристики силы кислот и оснований.

Студент должен уметь:

- а) Предсказывать кислотные и основные свойства соединений.
- б) Сравнить кислотные и основные свойства органических молекул.
- в) Предсказывать возможность протекания реакций между молекулами, проявляющими кислотно-основные свойства.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

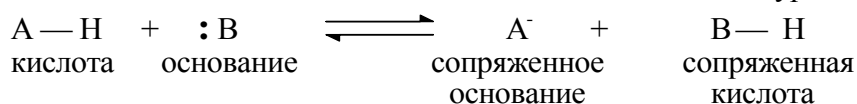
1. Что такое электроотрицательность элементов?
2. Сформулируйте основные положения теории Бутлерова.
3. Теории кислот и оснований Бренстеда и Лоури, Льюиса.
4. Электронодонорные и электроноакцепторные заместители.
5. Что такое радикал, заместитель, характеристическая группа?
6. Как классифицируются органические соединения в зависимости от функциональных групп, входящих в состав молекул веществ?
7. Основные классификации органических соединений.
8. Что такое изомерия и какие виды ее Вам известны?
9. Какие электронные эффекты заместителей Вы знаете?
10. Основные приемы номенклатуры ЮПАК соединений.

Теоретическая часть

Важными аспектами реакционной способности органических соединений являются их кислотные и основные свойства. Эти свойства часто обуславливают существование большинства органических биомолекул в условиях организма в ионном состоянии.

Наиболее распространенной концепцией кислотности и основности органических соединений является теория **Бренстеда–Лоури**. Согласно этой концепции, **кислоты** представляют собой вещества, способные в растворах отдавать протон, а **основания** — вещества, способные присоединять протон. Эта теория получила название протолитической, так как кислотность и основность связывают со способностью отдавать или присоединять протон. Согласно более общей электронной теории **Льюиса**, **кислота** — акцептор пары электронов; **основание** — донор пары электронов. Важным следствием теории Льюиса является то, что любое органическое соединение можно представить как кислотно-основной комплекс.

В общем виде кислотно-основное взаимодействие можно описать уравнением:



Кислотность по Бренстеду.

Большинство органических соединений можно рассматривать как кислоты, поскольку в них содержатся поляризованные связи атома водорода с различными элементами (O, N, S, C).

Органические кислоты классифицируют по природе кислотного центра:

- SH-кислоты: тиоспирты, SH-содержащие аминокислоты и др. соединения;
- OH-кислоты: спирты, фенолы, карбоновые кислоты, сульфокислоты, гидроксикислоты, аминокислоты;
- NH-кислоты: амины, имины, гетероциклические соединения с атомом азота;
- CH-кислоты: углеводороды, радикалы гетерофункциональных соединений.

В этом ряду сверху вниз кислотность уменьшается. Сила кислоты определяется стабильностью образующегося аниона. Чем стабильнее анион, тем сильнее кислота. Стабильность аниона зависит от делокализации (распределения) «отрицательного» заряда по всей частице (аниону). Чем больше делокализован «отрицательный» заряд, тем стабильнее анион и сильнее кислота.

Стабильность аниона, в свою очередь, определяется характером распределения отрицательного заряда аниона и зависит от ряда факторов:

- 1) природы атома в кислотном центре (электроотрицательности и поляризуемости элемента);
- 2) характера связанного с кислотным центром органического радикала электроноакцепторного или электронодонорного;
- 3) сольватационных эффектов.

Делокализация заряда зависит:

- 1) от электроотрицательности (ЭО) гетероатома.

Чем больше ЭО гетероатома, тем сильнее соответствующая кислота. Например: R-OH и R-NH₂. Спирты более сильные кислоты, чем амины, т. к. ЭО(O) > ЭО(N).

Электроотрицательность имеет значение, когда сравнивается кислотность соединений, имеющих одинаковые радикалы и элементы кислотного центра, относящиеся к одному и тому же периоду периодической системы Д. И. Менделеева (т. е. когда практически не изменяется поляризуемость):

C-H кислота	N-H кислота	O-H кислота	S-H кислота	O-H кислоты	
C ₂ H ₅ CH ₂ -H пропан	C ₂ H ₅ NH-H этиламин	C ₂ H ₅ O-H этанол	C ₂ H ₅ S-H этантиол	C ₆ H ₅ O-H фенол	CH ₃ COO-H уксусная кислота
pK _a = 50	pK _a = 30	pK _a = 16	pK _a = 10,6	pK _a = 10	pK _a = 4,8

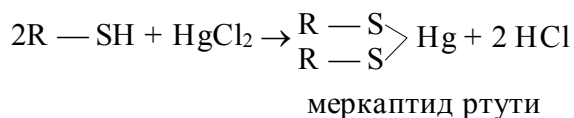
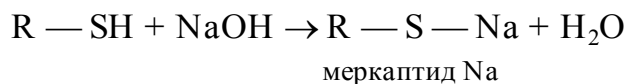
Чем более электроотрицательным является элемент в кислотном центре, тем он более способен нести отрицательный заряд, и тем стабильнее образующийся анион, и соответственно, сильнее кислота.

2) от поляризуемости гетероатома. Чем больше поляризуемость гетероатома, тем сильнее соответствующая кислота. Например: R-SH и R-OH. Тиолы более сильные кислоты, чем спирты, т. к. атом S более поляризован, чем атом O.

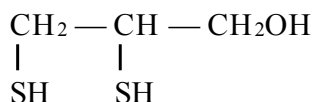
Поляризуемость атома характеризует меру смещения (рассредоточения) валентных электронов под действием внешнего электрического поля. Чем больше электронов в атоме

и чем дальше они расположены от ядра, тем больше его поляризуемость. В пределах группы таблицы элементов Менделеева стабильность анионов возрастает с увеличением атомного номера элемента, так как увеличивается объем электронных орбиталей, и создается лучшая возможность для делокализации отрицательного заряда. Поэтому SH-кислоты являются более сильными кислотами, чем OH-кислоты.

Тиолы, как более сильные кислоты, в отличие от спиртов, реагируют не только со щелочными металлами, но и со щелочами, а также оксидами и солями тяжелых металлов (ртуть, свинец, мышьяк, хром, висмут и др.):

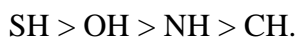


Меркаптиды ртути, серебра нерастворимы в воде, поэтому эта реакция лежит в основе амперометрического определения тиолов в биологических жидкостях. Тиолы, в частности, 2,3-димеркаптопропанол,



используются в качестве антидотов при отравлении солями тяжелых металлов, люизитом.

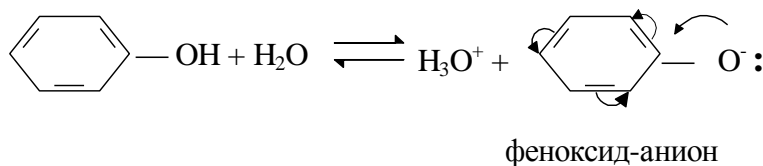
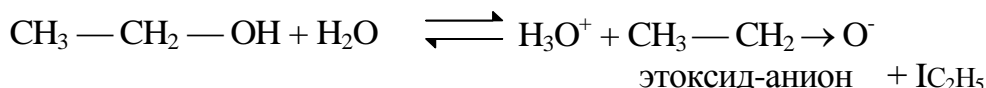
Итак, при одинаковых радикалах кислотность уменьшается в ряду:



3) от характера заместителя R (его длины, наличия сопряженной системы, делокализации электронной плотности). Например: $\text{CH}_3\text{-OH}$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$. Кислотность меньше, так как увеличивается длина радикала.

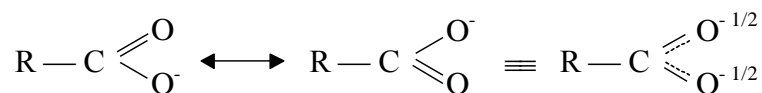
При одинаковом кислотном центре сила спиртов, фенолов и карбоновых кислот не одинакова. Фенолы являются более сильными кислотами, чем спирты за счет p, s-сопряжения (+M) группы (-OH). Связь O—H более поляризуется в фенолах. Фенолы могут взаимодействовать даже с солями (FeCl_3) – качественная реакция на фенолы. Карбоновые кислоты по сравнению со спиртами, содержащими одинаковый R, являются более сильными кислотами, так как связь O—H значительно поляризована за счет – M-эффекта группы $> \text{C} = \text{O}$. Кроме того, карбоксилат-анион более стабилен, чем анион спирта за счет p, s-сопряжения в карбоксильной группе.

Характер связанного с кислотным центром органического радикала является определяющим фактором при оценке кислотности соединений, имеющих одинаковый кислотный центр. При этом главную роль играют электронные эффекты заместителей и образование системы сопряженных связей. Сравним кислотность этанола и фенола:



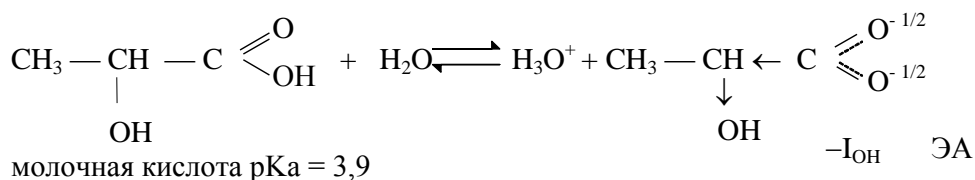
Этоксид-анион неустойчив, так как содержит электронодонорную этильную группу. В феноксид-анионе отрицательный заряд делокализуется по сопряженной системе π -связей ароматического кольца, что стабилизирует анион и увеличивает кислотные свойства фенола по сравнению с этанолом.

Высокая кислотность карбоновых кислот обусловлена образованием в карбоксилат-анионе резонансной p - π сопряженной системы, где отрицательный заряд распределяется поровну между атомами кислорода:



4) от введения заместителей в радикал. ЭА-заместители увеличивают кислотность, ЭД-заместители уменьшают кислотность.

Электроноакцепторные заместители способствуют делокализации отрицательного заряда, стабилизируют анион и увеличивают кислотность. Так, введение OH группы в молекулу пропановой кислоты ($pK_a = 4,9$) приводит к увеличению кислотности на порядок:



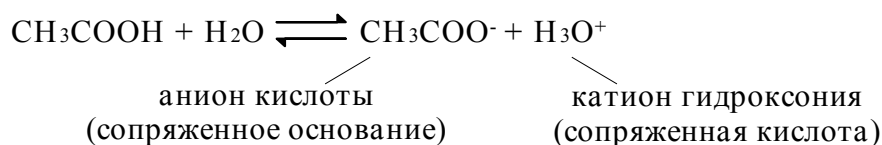
Электронодонорные заместители, наоборот, препятствуют делокализации отрицательного заряда и понижают кислотность.

5) от характера растворителя.

Растворители оказывают существенное влияние на стабилизацию аниона (**эффект сольватации**). Как правило, лучше гидратируются небольшие по размеру ионы с низкой степенью делокализации заряда. Например, в ряду карбоновых кислот с увеличением длины алифатического (гидрофобного) радикала кислотность уменьшается.

	НСООН муравьиная	СН ₃ СООН уксусная	СН ₃ -СН ₂ -СООН пропановая	С ₁₅ Н ₃₁ -СООН пальмитиновая
pK_a	3,7	4,8	4,9	5,1

Органические кислоты — слабые электролиты, и процесс диссоциации идет до установления обратимого равновесия, которое характеризуется константой диссоциации (K). Например, диссоциация уксусной кислоты:



K_a — константа кислотности. Для **количественной** характеристики кислотных свойств используется величина

$$pK_a = -\lg K_a.$$

Чем меньше pK_a , тем больше кислотность по Бренстеду.

Основность по Бренстеду

Органические основания, чтобы присоединить протон должны иметь либо неподеленную пару электронов у гетероатома — **n-основания** (аммониевые, оксониевые, тиониевые), либо быть анионами:

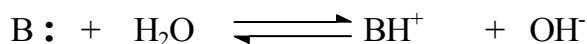
n-основания:	анионы
R-OH — спирты	HO ⁻ — гидроксид-ион
R-O-R — простые эфиры	RO ⁻ — алкоксид-ион
$\begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{R}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H (R)} \end{array}$ альдегиды кетоны	RS ⁻ — алкил-тиолят-ион
$\begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{R}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$ карбоновые кислоты	H ₂ N ⁻ — амид-ион
R-SH — тиолы	RCOO ⁻ — ацилат-ион
R-NH ₂ — амины	H ⁻ — гидрид ион

Существует еще одна группа оснований — **π-основания**, где центром основности являются электроны π-связи или ароматической системы. Это слабые основания, которые с протоном образуют не ковалентные связи, а короткоживущие π-комплексы:



π-основания

Реакция основания **B**: с водой описывается уравнением:



Так как органическая кислота отщепляет протон, а основание его присоединяет, то кислотные и основные свойства можно количественно характеризовать одной величиной — средством к иону водорода. Это позволяет применять константы кислотной ионизации как для кислот, так и для оснований:



$$K_{\text{BH}^+} = \frac{[\text{B}] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{BH}^+]}$$

Как и для кислот пользуются значениями $pK_b = -\lg K_b$. Зная величину pK_b , можно перейти к значениям pK_{BH^+} . Для этого из отрицательного логарифма ионного произведения воды ($pK_{\text{H}_2\text{O}}$) при данной температуре надо вычесть значение pK_b . Чем сильнее основание, тем выше его pK_{BH^+} .

Значение $pK_{вн}+$ некоторых оснований

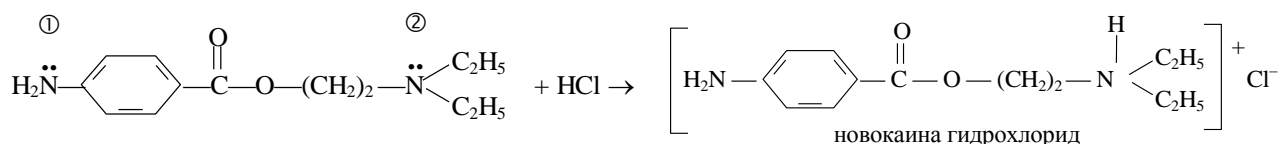
Гидроксид натрия	> 14
Этиламин	11
Аммиак	9
Хинин	8
Анилин, пиридин	5
п-Нитроанилин	1

Качественно выраженность основных свойств зависит от тех же факторов, что и кислотных, но влияние их противоположно.

В пределах одного и того же периода таблицы Менделеева, чем больше **электроотрицательность** элемента основного центра, тем прочнее он удерживает неподеленную пару электронов, и тем менее она доступна для протона. Поэтому, если сравнивать основность соединений с одинаковыми радикалами, $\text{CH}_3-\ddot{\text{O}}-\text{CH}_3$ и $\text{CH}_3-\ddot{\text{N}}-\text{CH}_3$, то оксониевое основание будет слабее аммониевого.

В тиониевых основаниях, например, $\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_3$ электронная плотность атома серы рассредоточена в большем объеме (**поляризуемость** атома серы больше, чем кислорода), и плотность заряда значительно меньше. Поэтому тиониевые основания слабее оксониевых и не способны образовывать прочные связи с протоном. В целом, сила п-оснований с одинаковыми радикалами уменьшается в ряду: $\text{N} > \text{O} > \text{S}$. Наибольшую основность среди органических соединений проявляют амины.

Электронодонорные заместители повышают основные свойства, так как увеличивают электронную плотность на атоме основного центра, а **электроноакцепторные** заместители понижают электронную плотность и выраженность основных свойств. Обсудим влияние этих заместителей на примере новокаина — сложного эфира п-аминобензойной кислоты и диэтиламиноэтанола, который применяется в хирургической практике для местной анестезии. Новокаин плохо растворим в воде, лучше растворимы его соли, например, новокаина гидрохлорид:

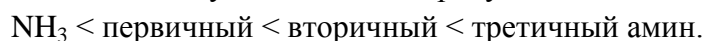


В новокаине два наиболее выраженных основных центра:

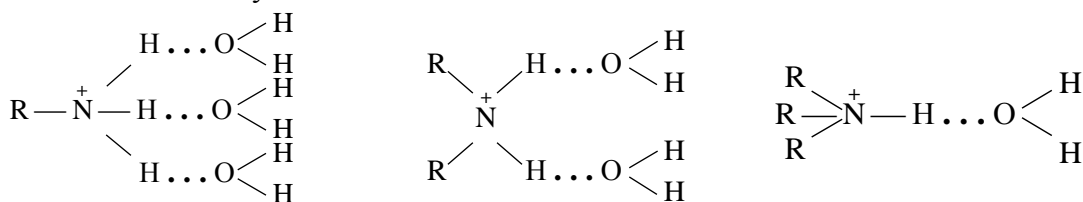
- 1) атом азота, связанный с бензольным ядром,
- 2) атом азота, связанный с алифатическими радикалами.

Неподеленная пара электронов атома азота в первом основном центре вступает в p, π -сопряжение с π -системой ароматического кольца, что приводит к уменьшению основных свойств. Алкильные радикалы, являясь электронодонорами, увеличивают электронную плотность на атоме азота второго основного центра и его основные свойства. Протон от кислоты присоединяется ко второму центру.

Во вторичных и третичных алифатических аминах с атомом азота связаны, соответственно, два и три алифатических радикала, обладающих электронодонорными свойствами. Поэтому можно было бы ожидать, что основность увеличивается в ряду:



Есть, однако, еще один важный фактор, от которого зависит основность — сольватация алкиламмониевого иона молекулами воды:



Способность к образованию водородных связей с молекулами воды растет в ряду:
третичный амин < вторичный амин < первичный амин < NH₃.

Комбинация этих двух факторов приводит к следующему ряду основности аминов:
NH₃ < третичный < первичный < вторичный амин.

Амфотерные свойства спиртов

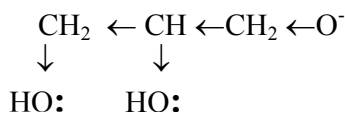
Наличие полярной связи между кислородом и водородом в группе -ОН обуславливает кислотные свойства спиртов, а неподеленные пары электронов на атоме кислорода — основные свойства.

Кислотные свойства убывают в ряду:

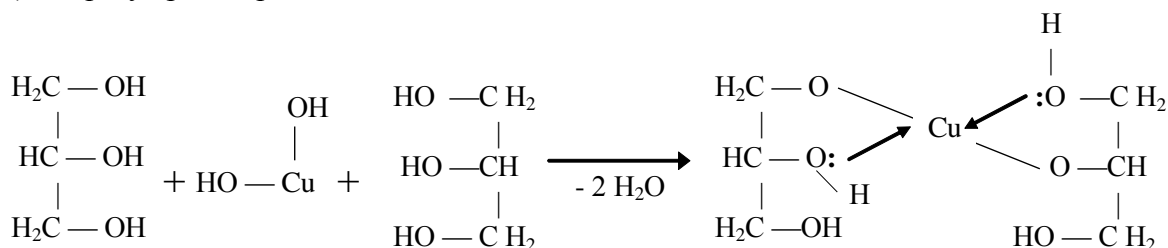
первичный спирт > вторичный спирт > третичный спирт.

Основные свойства в этом ряду, наоборот, возрастают, что обусловлено электронодонорными алифатическими радикалами.

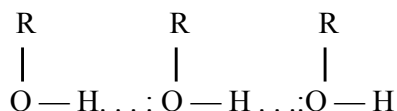
Многоатомные спирты являются более сильными кислотами, чем одноатомные, что обусловлено -I эффектом групп ОН, стабилизирующими анион:



Благодаря более выраженным кислотным свойствам многоатомные спирты реагируют с Cu(OH)₂, образуя растворимые комплексные соединения — хелаты.



Наличие слабых кислотных и основных центров в одной и той же молекуле приводит к образованию водородных связей. В растворе спиртов молекулы связаны друг с другом межмолекулярными водородными связями.



Энергия водородной связи небольшая, примерно 10–30 кДж/моль, но обычно их образуется много и действует кооперативный эффект. Образование водородных связей в спиртах приводит к повышению температуры кипения по сравнению с углеводородами.

Водородные связи играют важную роль в стабилизации пространственной структуры белков, двойной спирали ДНК.

Лабораторная работа № 8

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Этанол, этиленгликоль.
3. Металлический натрий.
4. Водные растворы: 2 % сульфата меди (II), 10 % гидроксида натрия, 10 % HCl.
5. 1% спиртовой раствор фенолфталеина.
6. Фенол, анилин, диэтиламин.
7. Насыщенный раствор пикриновой кислоты.
8. Штатив с пробирками, пробирки с газоотводной трубкой, спиртовка.

Опыт 1. Получение этилата натрия и его гидролиз

В сухую пробирку поместить 3 капли этанола и внести размером с рисовое зернышко кусочек металлического натрия, предварительно отжатый от керосина на отфильтрованной бумаге. Соберите выделяющийся водород, прикрыв пробирку пробкой. Затем уберите пробку и поднесите пробирку отверстием к пламени горелки. Смесь водорода с воздухом сгорает с характерным «лающим» звуком. Белый осадок этилата натрия растворите в 2-4 каплях этанола и добавьте 1 каплю 1 % спиртового раствора фенолфталеина. Затем внесите в пробирку 1-2 капли воды. Объясните появление малиновой окраски.

Вывод:

Опыт 2. Получение этиленгликолята меди (II)

В пробирку внесите 2 капли 2 % раствора сульфата меди (II) и 2 капли 10 % раствора гидроксида натрия. К осадку добавьте 1 каплю этиленгликоля и встряхните пробирку. Образуется гликолят меди, раствор, которого имеет синюю окраску. Эта реакция используется для обнаружения органических соединений, содержащих диольный фрагмент (две гидроксильные группы у соседних атомов углерода).

Вывод:

Опыт 3. Образование фенолята натрия и разложение его кислотой

В пробирку с 3 каплями воды поместите несколько кристаллов фенола и встряхните. К возникшей мутной эмульсии добавляйте по каплям 10 % раствор гидроксида натрия, до

прозрачного раствора. Подкислите этот раствор несколькими каплями 10 % раствора хлороводородной кислоты.

Вывод:

Опыт 4. Основность алифатических и ароматических аминов

а) В две пробирки внесите по 2 капли воды. Затем в 1-ую пробирку поместите 1 каплю анилина, а во 2-ую – 1 каплю диэтиламина и взболтайте. Сравните растворимость этих аминов в воде. Определите рН растворов анилина и диэтиламина.

б) К эмульсии анилина в воде добавьте 1 каплю 10 % раствора хлороводородной кислоты. Образуется прозрачный раствор. К раствору диэтиламина прибавьте 3 капли насыщенного раствора пикриновой кислоты. И перемешайте. Пробирку поместите в стакан с холодной водой. Через некоторое время выпадает осадок пикрата диэтиламина.

Вывод:

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Как делятся кислоты в зависимости от природы элемента, связанного с протоном?
2. Что такое K_a , pK_a ? Какая существует зависимость между их величиной и силой кислоты?
3. Дать определение кислоты и основания по теории Бренстеда.
4. От каких факторов зависит сила кислот? Перечислите их.
5. Как зависит кислотность от природы атома в кислотном центре? Как она изменяется в группах, в периодах? Почему?
6. Охарактеризуйте влияние донорных и акцепторных заместителей на силу кислоты и оснований.
7. Как зависит кислотность от природы растворителя?
8. Что такое p - и π -основания? Приведите примеры.
9. Какая величина является количественной характеристикой силы оснований? Физический смысл $pK_{вн+}$.
10. Определение кислот и оснований по теории Льюиса.
11. Почему спирты реагируют с натрием медленнее, чем вода? Почему вода разлагает этилат натрия?
12. Сравните основность диэтиламина и анилина. Почему при добавлении к эмульсии анилина хлороводородной кислоты образуется прозрачный раствор? Напишите уравнение реакции.

Выполнить упражнения:

1. Расположите приведенные соединения в порядке убывания кислотности, указав кислотные центры:

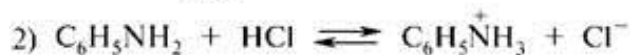
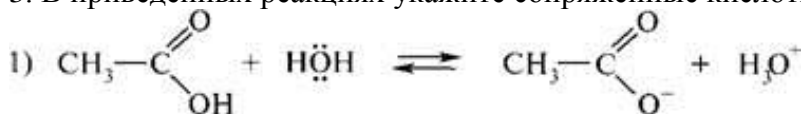
- этанол, этан, этанамин
- фенол, л-нитрофенол, л-аминофенол
- метанол, ме-тантиол.

Ответ поясните.

2. Какой спирт из каждой пары соединений будет проявлять более сильные кислотные свойства:

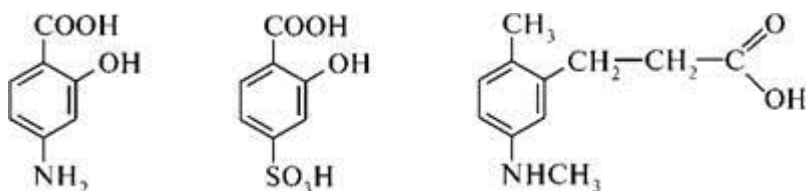
- $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$ и $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$
- $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—OH}$ и $\text{HO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$?

3. В приведенных реакциях укажите сопряженные кислотно-основные пары:



Напишите формулы для расчета силы кислот и оснований.

4. Определите кислотные и основные центры в следующих соединениях:

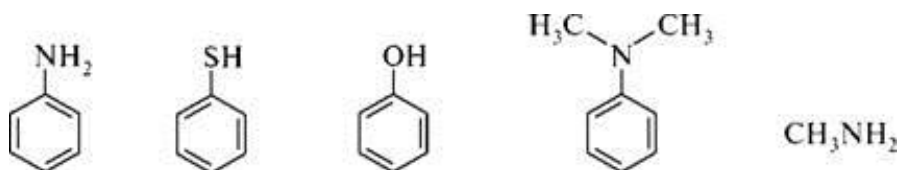


5. Сравните основные свойства следующих соединений:

- диэтиловый эфир, диэтилсульфид, диэтиламин
- анилин, ацет-анилид, циклогексиламин.

Ответ поясните.

6. Укажите основные центры в молекулах приведенных соединений и расположите их в порядке убывания основности:



7. Укажите центры основности в молекуле новокаина — сложного эфира п-аминобензойной кислоты и диэтиламиноэтанола, который применяется в хирургической практике для местной анестезии. Напишите реакцию образования соли новокаина с хлороводородной кислотой.

Тестовые задания:

1. Ряд соединений, кислотность раствора которых возрастает:

- глицерин; фенол; вода
- этанол; вода; фенол
- фенол; этиленгликоль; метанол
- этанол, метанол, фенол

(II): 2. Спирт, вступающий во взаимодействие со свежеосажденным раствором гидроксида меди

- а) CH_3OH
- б) $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH}$
- в) $\text{CH}_2(\text{OH})\text{--CH}(\text{OH})\text{--CH}_2\text{OH}$
- г) $\text{CH}_2(\text{OH})\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_3$

3. Соединение, вступающее в химическое взаимодействие с гидроксидом натрия:

- а) $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$
- б) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$
- в) $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{OH}$
- г) $\text{C}_6\text{H}_5\text{--CH}_2\text{OH}$

4. Растворимость спиртов в воде ряду $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH} \rightarrow \text{C}_4\text{H}_9\text{OH} \rightarrow \text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH} \dots$

- а) уменьшается
- б) не изменяется
- в) уменьшается, а потом увеличивается
- г) увеличивается

5. Реагент, образующий фиолетовое окрашивание раствора при взаимодействии с фенолом:

- а) бромная вода
- б) гидроксид натрия
- в) гидроксид меди (II)
- г) хлорид железа (III)

6. Последовательность соединений в порядке увеличения их кислотных свойств:

- а) глицерин
- б) гексанол
- в) этанол
- г) фенол

7. Соответствие соединений и растворов реагентов для их качественного определения:

- | | |
|------------------|--------------------------|
| 1) фенол | а) хлорид железа (III) |
| 2) этиленгликоль | б) гидроксид меди (II) |
| 3) ацетилен | в) гидроксид натрия |
| | д) хлорид диамминсеребра |

Ответ: 1– ..., 2– ..., 3–

8. В веществе $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--OH}$ связь между атомами углерода и кислорода:

- а) ковалентная неполярная
- б) ковалентная полярная
- в) ионная
- г) водородная

9. Расположить вещества в порядке усиления кислотности:

- а) H--OH
- б) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
- в) CH_3COOH
- г) $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$

10. Многоатомными называют спирты, в молекуле которых

- а) много атомов кислорода
- б) много атомов углерода
- в) две и более гидроксильных группы
- г) две и более карбоксильных группы

Хронометраж:

2 часового занятия:

Организационный момент – 5 мин.

Опрос – 40 мин.

Пояснения к выполнению работы – 20 мин.

Выполнение и оформление работы – 25 мин.

1 часового занятия:

Изложение нового материала – 40 мин.

Проверка работ и задание на дом – 5 мин.

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1985, Гл.6, с. 112-125.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1991, Гл 4. §4.4., с. 100-116.
3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под редакцией Покавкиной М, 1985. Тема 1,3, с.42-55.
4. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М.1979. Гл. VII, с. 147-182, гл.XII , с.270-283.
5. Терней А. Современная органическая химия. М.,1981,Т.1 § 10.5. с.406-408. Т.2, § 23.2., с.285-287.
6. Дж.Робертс, М.Касерио. Основы органической химии. М., 1978,Т. 1 гл.13, § 13-5, с. 419-426.

Занятие № 11

ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Цель занятия: сформировать знания о пространственном строении и специфических химических свойствах алифатических гетерофункциональных соединений как основу для последующего изучения и понимания метаболических превращений их в организме. На базе теоретических знаний сформировать умения и навыки в решении задач по оптической изомерии молекул и ее медико-биологическим приложениям, в предсказании стереоизомеров и их реакционной способности, в идентификации различных функциональных групп.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Классификацию гетерофункциональных соединений.
- б) Строение и свойства биологически важных классов поли- и гетерофункциональных соединений.
- в) Специфические реакции поли- и гетерофункциональных соединений.
- г) Гетерофункциональные производные бензола, используемые в качестве лекарственных средств.

Студент должен уметь:

- а) Доказывать амфотерные свойства α -аминокислот.
- б) Подтверждать уравнениями реакций наличие двух карбоксильных и двух спиртовых групп в винной кислоте.
- в) Писать схему кетонного разложения ацетоуксусного эфира.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Как делятся кислоты в зависимости от природы элемента, связанного с протоном?
2. Что такое K_a , pK_a ? Какая существует зависимость между их величиной и силой кислоты?
3. Дать определение кислоты и основания по теории Бренстеда.
4. От каких факторов зависит сила кислот? Перечислите их.
5. Как зависит кислотность от природы атома в кислотном центре? Как она изменяется в группах, в периодах? Почему?
6. Охарактеризуйте влияние донорных и акцепторных заместителей на силу кислоты и оснований.
7. Как зависит кислотность от природы растворителя?
8. Что такое p - и π -основания? Приведите примеры.
9. Какая величина является количественной характеристикой силы оснований? Физический смысл $pK_{вн+}$.
10. Определение кислот и оснований по теории Льюиса.
11. Почему спирты реагируют с натрием медленнее, чем вода? Почему вода разлагает этилат натрия?
12. Сравните основность диэтиламина и анилина. Почему при добавлении к эмульсии анилина хлороводородной кислоты образуется прозрачный раствор? Напишите уравнение реакции.

Теоретическая часть

В живом организме протекает множество катализируемых ферментами химических реакций. Совокупность этих реакций называется обменом веществ или метаболизмом.

Подавляющее большинство веществ, участвующих в метаболизме принадлежит к поли- или гетерофункциональным соединениям.

Функциональные группы, наиболее часто встречающиеся у соединений, участвующих в процессах жизнедеятельности:

- OH Гидроксильная группа

- NH₂ Аминогруппа

 Двойная связь

 Альдегидная группа

 Кетогруппа

 Карбоксильная группа

-SO₃H Сульфогруппа

-SH Тиольная группа

Полифункциональные соединения содержат несколько одинаковых функциональных групп. Из них наиболее широко представлены в природных объектах соединения с -ОН- группами – многоатомные спирты и многоатомные фенолы.

Гетерофункциональные соединения содержат несколько разных функциональных групп. Из соединений с двумя функциональными группами в природных объектах широко представлены аминокислоты, гидроксикислоты, аминокислоты, оксокислоты, ненасыщенные кислоты.

В ароматическом ряду основу важных природных биологически активных соединений и синтетических лекарственных средств составляют: п – Аминофенол, п- Аминобензойная кислота, салициловая кислота, сульфаниловая кислота.

Характерные для биологически важных соединений сочетания функциональных групп представлены в таблице.

Таблица .

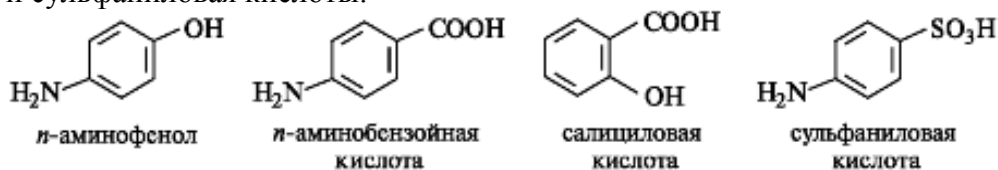
Наиболее распространенные сочетания двух функциональных групп в биологически важных алифатических соединениях:

Тип соединения	Функциональные группы		Формула	Тривиальное название
Ненасыщенные кислоты	>C = C<	-COOH	CH ₂ CHCOOH	Акриловая кислота
Аминоспирты	-NH ₂	-OH	H ₂ NCH ₂ CH ₂ OH	Коламин
Гидроксикислоты	-OH	-COOH	ОНCH ₂ COOH	Гликолевая кислота
Аминокислоты	-NH ₂	-COOH	H ₂ NCH ₂ COOH	Глицин
Оксокислоты	>C=O	-COOH	O=CHCOOH	Глиоксальная кислота
Гидроксикарбонильные соединения	-OH	-CH=O	НОCH ₂ CHCH=O	Глицериновый альдегид
	-OH	>C=O	$\begin{array}{c} \text{ОН} \\ \\ \text{НОCH}_2\text{-C-CH}_2\text{ОН} \\ \end{array}$	

			O	
--	--	--	---	--

Среди гетерофункциональных соединений в природных объектах наиболее распространены аминокислоты, аминокислоты, гидроксикарбонильные соединения, а также гидрокси- и оксокислоты.

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



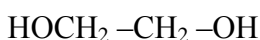
Систематические названия гетерофункциональных соединений строятся по общим правилам заместительной номенклатуры. Однако для ряда широко распространенных кислот предпочтительны тривиальные названия. Их латинские названия служат основой названия анионов и производных кислот, которые часто не совпадают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

Химические свойства поли- и гетерофункциональных соединений в значительной степени определяются свойствами соответствующих монофункциональных производных. Поэтому наблюдается определенное сходство в поведении обоих классов соединений: поли- и гетерофункциональные соединения проявляют свойства, присущие монофункциональным соединениям, т.е. способность вступать в реакции по каждой функциональной группе.

Однако одновременное наличие нескольких функциональных групп в молекуле ведет к появлению определенных различий в свойствах моно-, поли- и гетерофункциональных соединений. Во-первых, в поли- и гетерофункциональных соединениях может наблюдаться усиление или, наоборот, ослабление каких-то свойств, характерных для монофункциональных соединений. Во-вторых, в поли- и гетерофункциональных соединениях могут появляться специфические химические свойства, которые наиболее важны для обеспечения биологических функций, выполняемых этими веществами.

Кислотность. Накопление кислотных групп увеличивает кислотные свойства соединений.

Сравним:



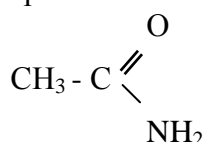
Этанол

Этиленгликоль

Этиленгликоль проявляет более сильные кислотные свойства, чем этанол, что связано с –I эффектом группы CH_2OH

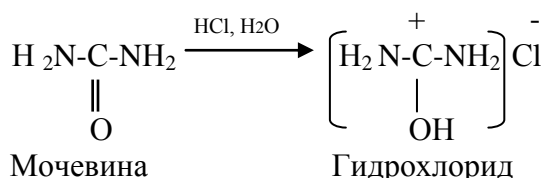
Основность. Накопление основных аминогрупп в молекуле повышает основные свойства соединений.

Сравним:



ацетамид, проявляет нейтральный характер и не реагирует с разбавленными минеральными кислотами

А мочевины (2- NH_2 группы) образует с ними достаточно устойчивые соли:



Амфотерность. Гетерофункциональные соединения, содержащие одновременно кислотные и основные функциональные группы проявляют амфотерные свойства.

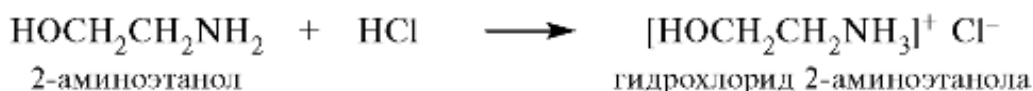
Например: амфотерность α -аминокислот обусловлена наличием в молекуле функциональных групп кислотного (COOH) и основного (NH₂) характера. Поэтому они образуют соли как со щелочами, так и с кислотами.

Реакционная способность и специфические свойства биологически важных гетерофункциональных соединений. Аминоспирты

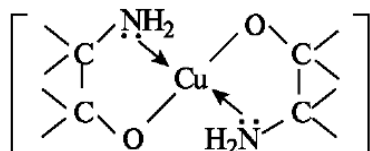
Аминоспиртами называют соединения, содержащие в молекуле одновременно амино- и гидроксигруппы.

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

С сильными кислотами 2-аминоэтанол образует устойчивые соли.



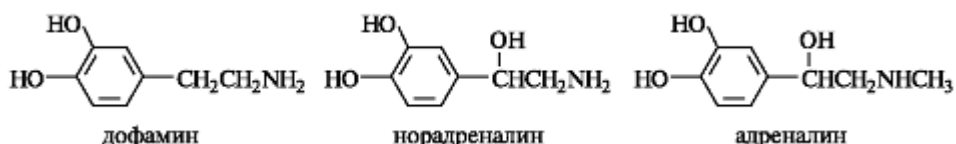
α -Аминоспирты способны образовывать окрашенные внутрикомплексные соединения с гидроксидом меди.



внутрикомплексное соединение меди (II) с α -аминоспиртом

Четвертичное аммониевое основание - гидроксид (2-гидрокси- этил) триметиламмония [HOCH₂CH₂N⁺(CH₃)₃]OH⁻ - имеет большое значение как витаминopodobное вещество, регулирующее жировой обмен. Его катион называют *холином*.

Важная роль в организме принадлежит аминоспиртам, содержащим в качестве структурного фрагмента остаток пирокатехина. Они носят общее название *катехоламинов*. К этой группе относятся представители образующихся в организме *биогенных аминов*. К катехоламинам принадлежат *дофамин*, *норадреналин* и *адреналин*, выполняющие, как и ацетилхолин, роль нейромедиаторов. Адреналин участвует в регуляции сердечной деятельности, при физиологических стрессах он выделяется в кровь («гормон страха»).



Гидроксикарбонильные соединения

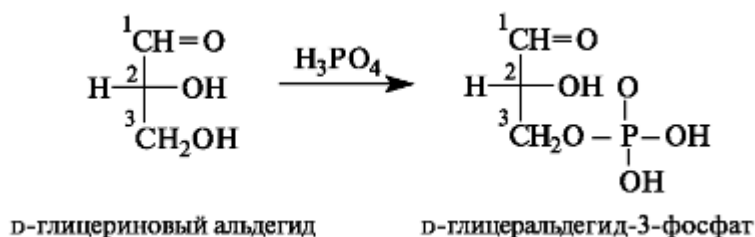
Гидроксикарбонильными называют соединения, содержащие в молекуле одновременно гидроксильную и альдегидную (или кетон- ную) группы.

В соответствии с этим различают гидроксиальдегиды и гидроксикетоны.

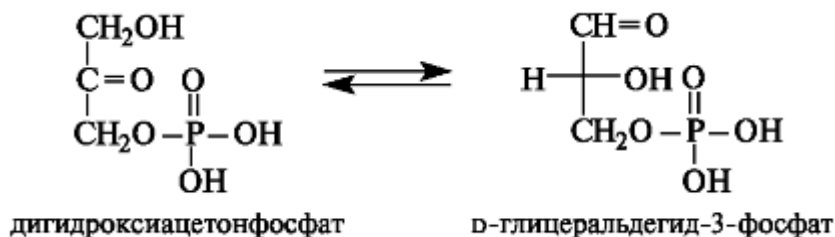
Наиболее известными представителями этих классов соединений являются глицериновый альдегид и дигидроксиацетон, играющие в виде фосфатов большую роль в биохимических процессах.

Глицериновый альдегид (глицеральдегид). Использование глицеринового альдегида в качестве конфигурационного стандарта рассмотрено выше. d-Глицериновый альдегид образуется

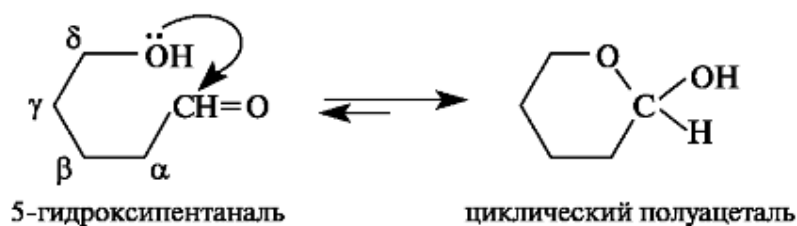
наряду с дигидроксиацетонфосфатом при ферментативном расщеплении d-фруктозы (в виде 1-фосфата) и далее фосфорилируется до d-глицеральдегид-3-фосфата с помощью АТФ.



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



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



Образованием циклических полуацеталей объясняется таутомерия углеводов.

Гидрокси- и аминокислоты

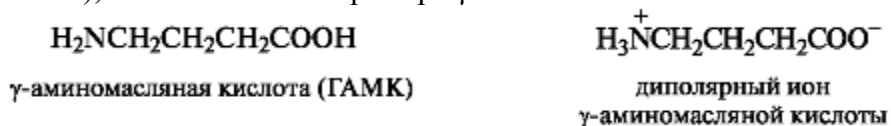
Гидроксикислотами называют соединения, содержащие в молекуле одновременно гидроксильную и карбоксильную группы. Аминокислоты содержат в молекуле аминогруппу и карбоксильную группу.

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

Кислотно-основные свойства

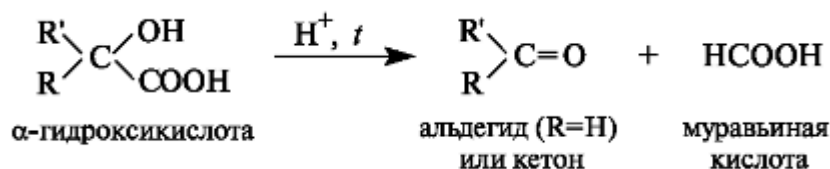
В гетерофункциональных соединениях в зависимости от природы функциональных групп и их местоположения в молекуле возможно усиление или, наоборот, ослабление некоторых свойств, характерных для монофункциональных соединений. Например, кислотность гидроксикислот выше, чем незамещенных кислот. Аминокислоты, содержащие одновременно кислотные и

основные функциональные группы, проявляют амфотерные свойства, т. е. способность взаимодействовать как с кислотами, так и с основаниями. В нейтральных водных растворах или кристаллическом состоянии аминокислоты существуют преимущественно в форме внутренних солей (диполярных ионов), как показано на примере γ -аминомасляной кислоты.



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

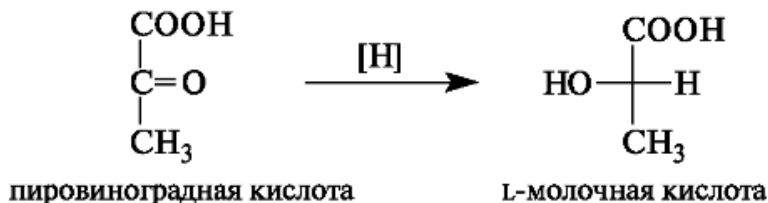
Особое свойство α -гидроксикислот заключается в их способности разлагаться при нагревании в присутствии минеральных кислот с образованием карбонильных соединений и муравьиной кислоты.



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

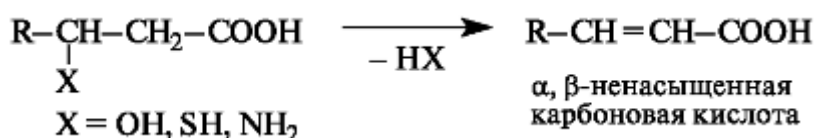
В организме L-(+)-молочная кислота является одним из продуктов превращения глюкозы (гликолиза). Она накапливается в мышцах при интенсивной работе, вследствие чего в них возникает характерная боль. Причина накопления молочной кислоты - недостаток

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



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

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



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

Оксокислоты

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

В соответствии с этим различают альдегидокислоты и кетонокислоты.

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

Важную роль в биохимических процессах играют кетонокислоты - пировиноградная, ацетоуксусная и щавелевоуксусная.

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

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

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

Гетерофункциональные производные бензола как лекарственные средства

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

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

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

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

Бензойная кислота. Применяется в виде натриевой соли как отхаркивающее средство. В свободном виде бензойная кислота встречается в некоторых смолах и бальзамах, а также в клюкве, бруснике, но чаще содержится в связанном виде, например в виде N-бензоильного производного аминоксусной кислоты, называемого *гингуровой кислотой*.

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

Полифункциональные соединения

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

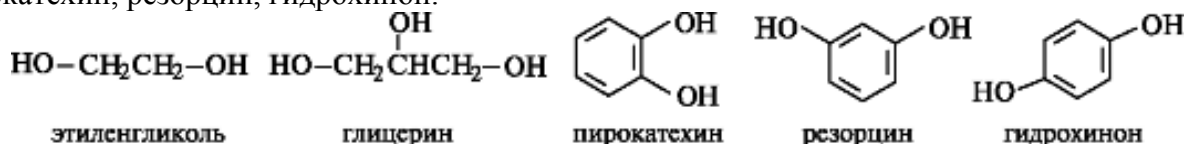
Среди полифункциональных соединений, участвующих в процессах жизнедеятельности, наиболее широко представлены соединения с гидроксильными и карбоксильными

функциональными группами. Специальный интерес представляют β -дикарбонильные соединения. Соединения с несколькими аминогруппами встречаются реже.

Многоатомные спирты и фенолы

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

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



Этиленгликоль (этандиол-1,2) - высокотоксичная жидкость (т. пл. $-16\text{ }^\circ\text{C}$, т. кип. $197\text{ }^\circ\text{C}$), используется в технике для приготовления антифризов - жидкостей с низкой температурой замерзания.

Глицерин (пропантриол-1,2,3) - нетоксичная вязкая жидкость сладкого вкуса (т. пл. $17\text{ }^\circ\text{C}$, т. кип. $290\text{ }^\circ\text{C}$), входит в состав большинства липидов. Применяется как компонент мазей для смягчения кожи.

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

веществ, в частности *катехоламинов*. Монометиловый эфир пирокатехина - **гваякол** - применяется как компонент в составе лекарственных средств при катаре верхних дыхательных путей.

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

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

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

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

Дикарбоновые кислоты

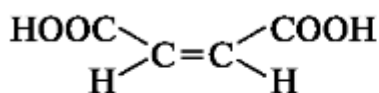
Карбоновые кислоты, содержащие в своем составе одну карбоксильную группу, называют одноосновными, две - двухосновными и т. д. Все они представляют собой кристаллические вещества.

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

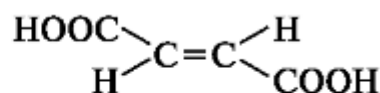
Щавелевая кислота - простейшая двухосновная кислота. Некоторые ее соли, например оксалат кальция, трудно растворимы и часто образуют камни в почках и мочевом пузыре (оксалатные камни).

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

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



малеиновая кислота
(*цис*-изомер)



фумаровая кислота
(*транс*-изомер)

Диамины

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

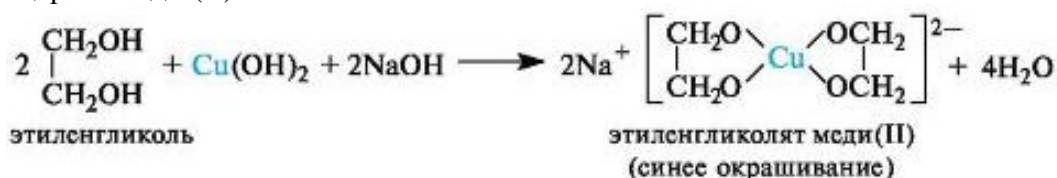
Реакционная способность и специфические реакции многоатомных спиртов и фенолов

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

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

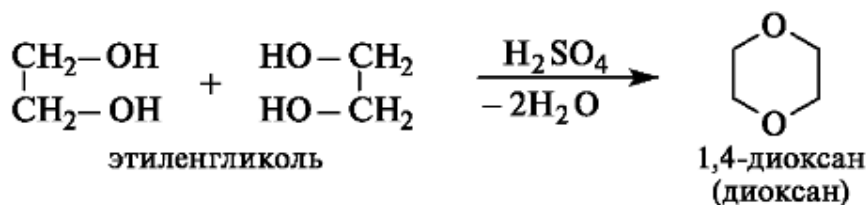


Хелатообразование. Многоатомные спирты, содержащие гидроксильные группы у соседних атомов углерода, при взаимодействии с гидроксидами тяжелых металлов, например гидроксидом меди (II) в щелочной среде, образуют внутрикомплексные, так называемые *хелатные*, соединения. Такие соединения обычно хорошо растворимы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



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

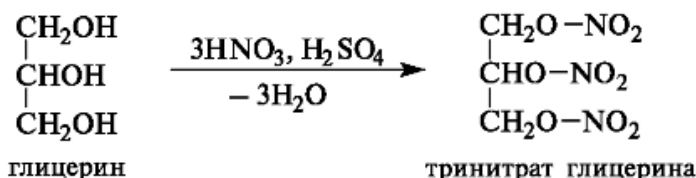
Дегидратация. Нагревание этиленгликоля с серной кислотой приводит к межмолекулярному отщеплению двух молекул воды и образованию **диоксана**.



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

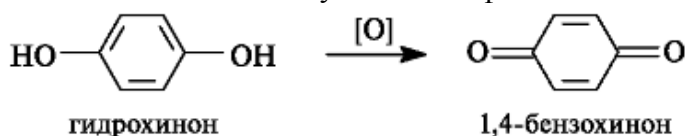
Хлорсодержащие дибензопроизводные диоксана обладают еще более высокой токсичностью. Печальную известность получил 2,3,7,8-тетрахлородибензо-*p*-диоксин (или просто диоксин), вызывающий в чрезвычайно низких концентрациях тяжелые заболевания иммунной и кроветворной систем. Попадание диоксина в почву, происходящее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

Образование сложных эфиров. Важное значение имеют некоторые сложные эфиры глицерина с неорганическими кислотами, в частности азотной и фосфорной. Тринитрат глицерина, или **нитроглицерин**, образуется при действии на глицерин азотной кислоты в присутствии серной кислоты.



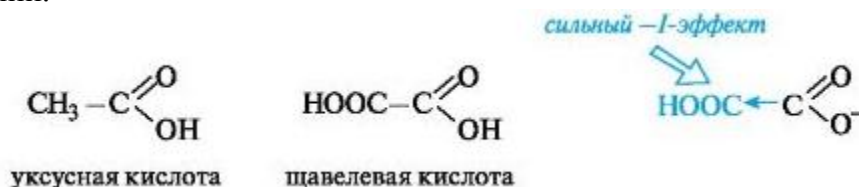
Тринитрат глицерина - взрывчатое вещество. В малых концентрациях (в виде 1% раствора в этаноле) применяется как сосудорас- ширяющее средство.

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



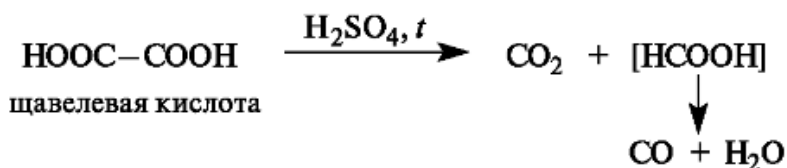
Хиноны содержат своеобразную систему сопряженных связей, называемую *хиноидной* группировкой, включающую две двойные связи в цикле и двойные связи двух карбонильных групп.

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

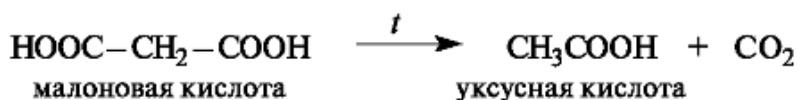


Влияние заместителя наиболее отчетливо проявляется при его близком расположении к кислотному центру.

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



Малоновая кислота легко декарбоксилируется при нагревании выше 100 °С.



Кето-енольная таутомерия

Таутомерия (динамическая изомерия) – это подвижное равновесие между взаимопревращающимися структурными изомерами.

Таутомеры существуют совместно в одном и том же образце вещества и постоянно переходят друг в друга. Чаще всего встречается прототропная таутомерия, которая состоит во взаимопревращении таутомеров с переносом протона. Ацетоуксусному эфиру присуща **кето-енольная** таутомерия-одна из разновидностей прототропной таутомерии. В равновесной смеси при температуре 25⁰ С содержится 92,5% кетонной и 7,5% енольной форм.

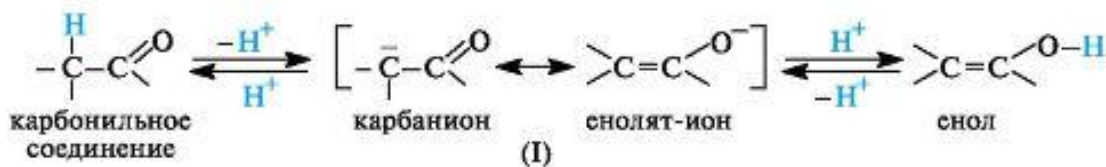
Таутомерные формы ацетоуксусного эфира

При переходе кетонной формы в енольную атом водорода от С-2 (α-атом углерода, СН-кислотный центр) перемещается к атому кислорода кетонной группы (основный центр). Подвижность этого атома водорода объясняется тем, что α-атом углерода связан с двумя электроноакцепторными группами-карбонильной и сложноэфирной. За счет сильного –I эффекта каждой из этих групп у α-атома углерода возникает СН-кислотный центр. Енольные формы карбонильных соединений неустойчивы. Однако в ряде случаев енольные формы могут быть достаточно стабильными например, енольная форма ацетоуксусного эфира стабилизируется за счет образования сопряженной системы и внутримолекулярной водородной связи.

Большинство реакций ацетоуксусного эфира протекает с участием енольной формы. Ацетоуксусный эфир в енольной форме дает окраску с хлоридом железа (III); ненасыщенность енольной формы доказывается обесцвечиванием бромной воды.

Таутомерия β-дикарбонильных соединений

Определенная протонная подвижность атома водорода у α-атома углерода в карбонильных соединениях (слабого СН-кислотного центра) проявляется в их способности к реакциям конденсации. Если подвижность такого атома водорода возрастет настолько, что он сможет отщепиться в виде протона, то это приведет к образованию мезомерного иона (I), отрицательный заряд которого рассредоточен между атомами углерода и кислорода. Обратное присоединение протона к этому иону в соответствии с его граничными структурами может приводить либо к исходному карбонильному соединению, либо к енолу.



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

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

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

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



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

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

Лабораторная работа № 9

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Концентрированный и 10 % растворы серной кислоты.
3. Водные растворы: 15 % винной кислоты, 5 % гидроксида калия, 2% сульфата меди(II), 10 % гидроксида натрия, гидроксида бария и йода в йодиде калия.
4. Лимонная кислота, ацетоуксусный эфир.
5. Штатив с пробирками, пробирки с газоотводной трубкой.
6. Спиртовка.

Опыт 1. Доказательство наличия двух карбоксильных групп в винной кислоте

В пробирку поместите 1 каплю 15 % раствора винной кислоты, 2 капли 5 % раствора гидроксида калия и встряхните. Постепенно начинает выделяться белый кристаллический осадок малорастворимой в воде кислой калиевой соли винной кислоты (гидротартрат калия). Если осадок не выпадает, охладите пробирку под струей воды и потрите внутреннюю стенку пробирки

стеклянной палочкой. Добавьте в пробирку ещё 4-5 капель раствора гидроксида калия. Кристаллический осадок постепенно растворяется, так как образуется хорошо растворимая в воде средняя калиевая соль винной кислоты (тарترات калия). Раствор тартрата калия сохраните до следующего опыта.

Вывод:

Опыт 2. Доказательство наличия гидроксильных групп в винной кислоте

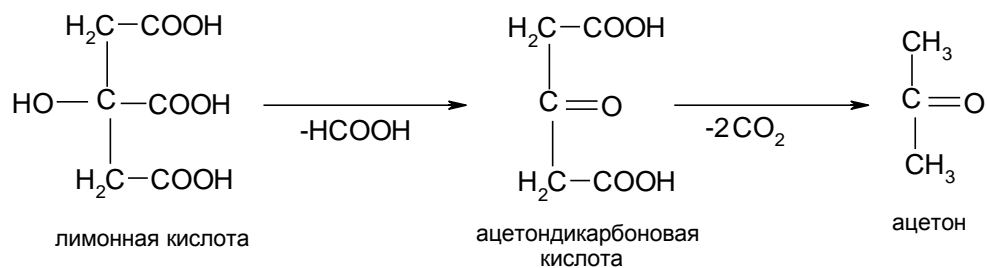
В две пробирки поместите по 2 капли 2 % раствора сульфата меди (II); и 10 % раствора гидроксида натрия. Выпадает голубой осадок гидроксида меди (II). В 1-ю пробирку добавьте раствор тартрата калия, полученный в предыдущем опыте. Осадок гидроксида меди (II) растворяется с образованием синего раствора. Жидкости в обеих пробирках нагрейте до кипения. В 1-й пробирке цвет жидкости не изменяется во 2-й голубой осадок гидроксида меди (II) превращается в оксид меди (II) черного цвета. Образовавшийся синий раствор носит название реактива Фелинга и применяется для обнаружения глюкозы в моче.

Вывод:

Опыт 3. Разложение лимонной кислоты

В сухую пробирку, снабженную газоотводной трубкой, поместите лопаточку лимонной кислоты и 10 капель концентрированной серной кислоты, нагрейте. Конец газоотводной трубки опустите в 1-ю пробирку с 5 каплями раствора гидроксида бария. После того, как раствор помутнеет, перенесите газоотводную трубку во 2-ю пробирку, содержащую 2-капли раствора йода в йодиде калия, предварительно обесцвеченного добавлением нескольких капель 10 % раствора гидроксида натрия. Во 2-й пробирке выпадает бледно-желтый осадок.

Лимонная кислота, являясь α-гидрокси кислотой, под действием серной кислоты разлагается с образованием ацетона, диоксида углерода и муравьиной кислоты.



Вывод:

Опыт 4. Кетонное расщепление ацетоуксусного эфира

В пробирку с газоотводной трубкой поместите 5 капель ацетоуксусного эфира и 5 капель 10 % раствора серной кислоты. Нагрейте, конец газоотводной трубки опустите в 1-ю пробирку с 5 каплями раствора гидроксида бария, после того как раствор помутнеет, перенесите газоотводную трубку во 2-ю пробирку, содержащую 2 капли раствора йода в йодиде калия, предварительно обесцвеченного добавлением нескольких капель 10% раствора гидроксида натрия. Во 2-й пробирке выпадает бледно-желтый осадок.

Вывод:

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Стереоизомерия. Оптическая изомерия молекул и ее медико-биологическое значение. Элементы симметрии молекул.
2. Асимметрический атом углерода (центр хиральности).
3. Оптическая активность. Энантиомерия. Диастереомерия.
4. Рацематы. Расщепление рацематов.
5. Связь пространственного строения соединений с их биологической активностью.
6. Общая характеристика реакционной способности гетерофункциональных соединений.

Кислотно-основные свойства.

7. Гетерофункциональный заместитель как фактор, влияющий на химические свойства реакционного центра. Специфические реакции гетерофункциональных соединений.

8. Биологически важные классы гетерофункциональных соединений и их свойства. Ненасыщенные карбоновые кислоты. Оксикислоты (гидроксикислоты). Аминокислоты. Оксокислоты. Напишите схему взаимодействия ацетоуксусного эфира с разбавленной серной кислотой.

9. Какие продукты расщепления ацетоуксусного эфира обнаруживаются в 1-й и 2-й пробирках? Напишите схемы соответствующих реакций обнаружения продуктов расщепления.

10. Напишите схемы образования гидротартрата и тартрата калия.

11. О чем свидетельствует образование двух солей винной кислоты?

12. Напишите схему взаимодействия гидроксида меди (II) с тартратом калия. Наличием какого структурного фрагмента обусловлена реакция?

13. Какой продукт разложения лимонной кислоты обнаруживается в 1-й пробирке? Напишите схему реакции.

Тестовые задания:

1. Выберите представителей (2) полифункциональных соединений:

- а) этандиол
- б) молочная кислота
- в) глицерин
- г) бутановая кислота
- д) этаналь

2. Какое из соединений образует кислые и средние соли:

- а) метаналь
- б) этанол
- в) янтарная кислота
- г) пропановая кислота
- д) молочная кислота

3. Назовите соединение: $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$

- а) глицерин
- б) пентановая кислота
- в) глутаровая кислота
- г) этандиол
- д) янтарная кислота

4. Укажите функциональные группы аминспиртов:

- а) OH ; COOH
- б) $-\text{OH}$; $-\text{NH}_2$
- в) $-\text{C}=\text{O}$; $-\text{COOH}$

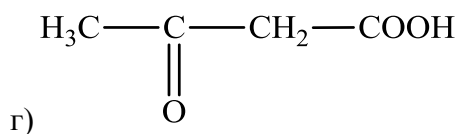
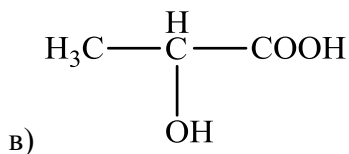
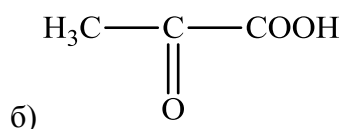
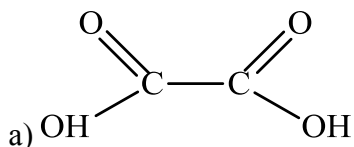
5. Присутствие каких групп в молекуле обуславливает амфотерные свойства соединения?

- а) $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2$
- б) $-\text{OH}$ и $-\text{COOH}$
- в) $-\text{NH}_2$ и $-\text{COOH}$
- г) $-\text{C}=\text{O}$ и $-\text{COOH}$

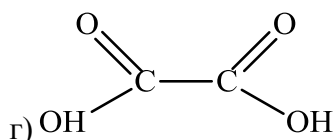
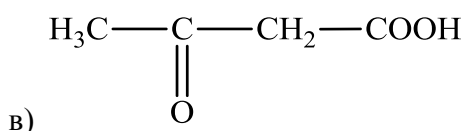
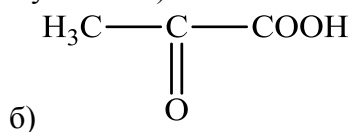
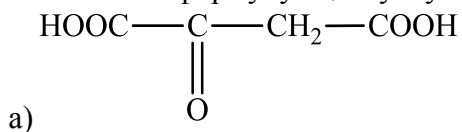
6. Какое из утверждений не соответствует молекуле парацетамола

- а) содержит аминогруппу
- б) содержит только одинаковые функциональные группы
- в) все атомы углерода находятся во втором валентном состоянии
- г) содержит фенольный фрагмент

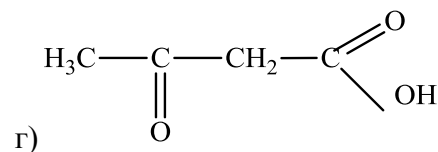
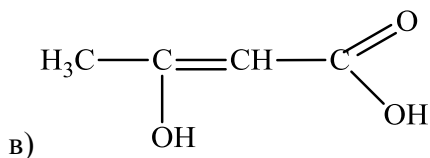
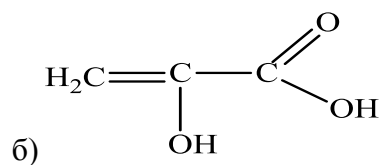
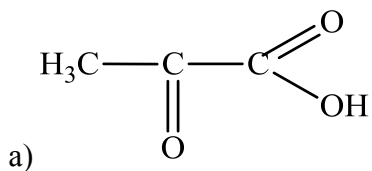
7. Укажите, какое соединение относится к кетокислотам



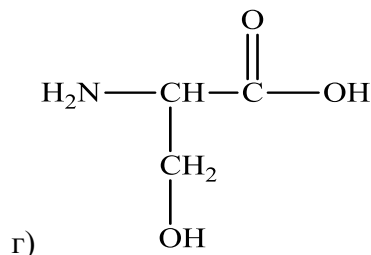
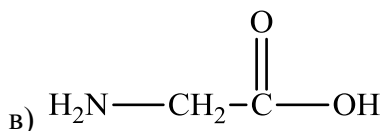
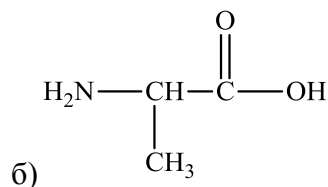
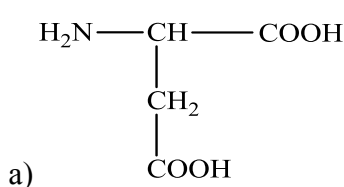
8. Укажите формулу ацетоуксусной (3-оксобутановой) кислоты.



9. Укажите енольную форму пировиноградной (2-оксопропановой) кислоты



10. Выберите из предложенных формул серин (2-амино-3-гидрокси пропановая кислота).



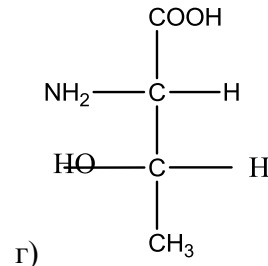
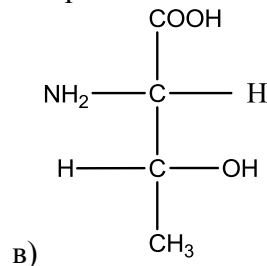
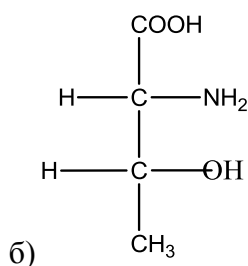
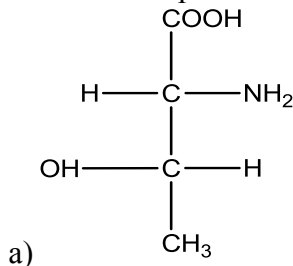
11. Какое соединение относится к гидроксикислотам?

- а) молочная
- б) масляная
- в) пировиноградная
- г) глутаровая

12. К дикарбоновым гидроксикислотам относится

- а) яблочная кислота
- б) винная кислота
- в) фумаровая кислота
- г) малеиновая кислота

13. Какие пары соединений являются энантиомерами?



Хронометраж:

2 часового занятия:

Организационный момент – 5 мин.
Опрос – 40 мин.
Пояснения к выполнению работы – 20 мин.
Выполнение и оформление работы – 25 мин.

1 часового занятия:

Изложение нового материала – 40 мин.
Проверка работ и задание на дом – 5 мин.

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1985, Гл.6, с. 112-125.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1991, Гл 4. §4.4., с. 100-116.
3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под редакцией Покавкиной М, 1985. Тема 1,3, с.42-55.
4. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М.1979. Гл. VII, с. 147-182, гл.XII , с.270-283.
5. Терней А. Современная органическая химия. М.,1981,Т.1 § 10.5. с.406-408. Т.2, § 23.2., с.285-287.
6. Дж.Робертс, М.Касерио. Основы органической химии. М., 1978,Т. 1 гл.13, § 13-5, с. 419-426.

Занятие № 12

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Цель занятия: сформировать знания строения и особенностей химического поведения гетероциклических соединений, обладающих биологической активностью.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Определение и классификацию гетероциклических соединений.
- б) Строение и свойства пятичленных гетероциклов с двумя и более гетероатомами.
- в) Строение и свойства пиридина и его производных.
- г) Строение и свойства шести- и семичленных гетероциклов с двумя и более гетероатомами.
- д) Бициклические гетероциклы.

Студент должен уметь:

- а) Определять принадлежность соединения к определенному виду гетероциклов.
- б) Проводить качественные реакции на антипирин и амидопирин.
- в) Проводить качественную реакцию (мурексидная проба) на вещества, содержащие пуриновое основание.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Поли- и гетерофункциональные соединения.
2. Классификация и простейшие представители поли- и гетерофункциональных соединений.
3. Общая характеристика реакционной способности гетерофункциональных соединений.

Кислотно-основные свойства.

4. Гетерофункциональный заместитель как фактор, влияющий на химические свойства реакционного центра.

5. Специфические реакции гетерофункциональных соединений.

6. Биологически важные классы гетерофункциональных соединений и их свойства.

Ненасыщенные карбоновые кислоты.

7. Оксикислоты (гидроксикислоты) и оксокислоты.

8. Аминокислоты и аминокислоты. Многоатомные спирты.

9. Сопряжение и ароматичность.

10. Электронное строение пиридинового и пиррольного атомов азота.

Гетерофункциональные производные бензола.

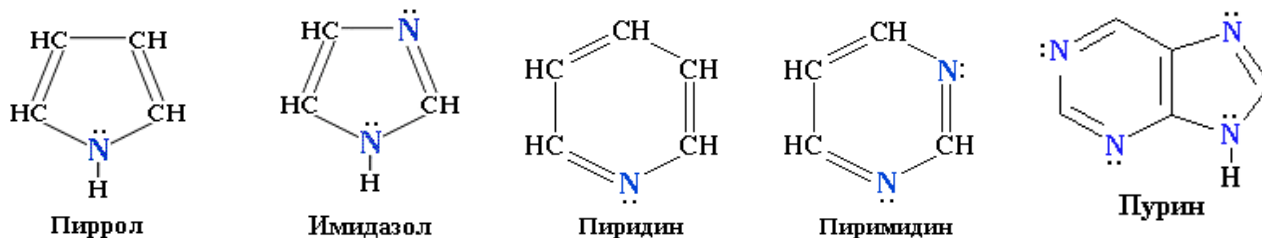
11. Таутомерия. Лактим-лактаминная таутомерия.

Теоретическая часть

Гетероциклические соединения - это органические вещества, содержащие в своих молекулах циклы, в образовании которых кроме атомов углерода участвуют атомы других элементов (гетероатомы).

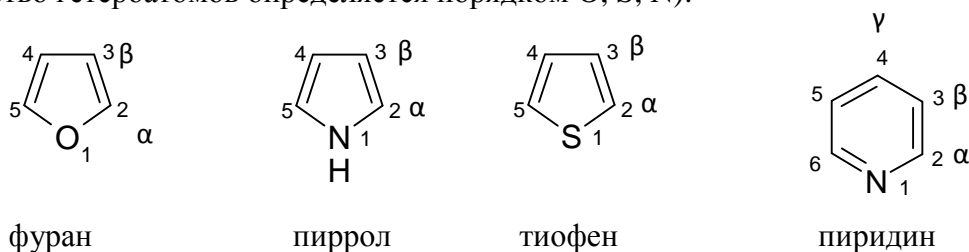
Наиболее распространены гетероциклы, в состав которых входят атомы азота, кислорода или серы. Примером кислородсодержащих гетероциклических соединений служат циклические формы моносахаридов (глюкозы, рибозы и т.п.).

Некоторые азотсодержащие гетероциклы играют важную роль в природе.



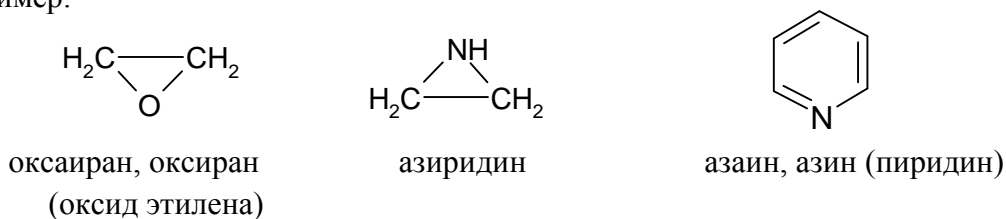
Известно, что связи атома азота с углеродными атомами характерны для класса аминов. Входя в циклическую структуру, эти группы проявляют как некоторые свойства аминов, так и особые специфические свойства, обусловленные циклическим строением.

Для гетероциклических соединений допускается применение различных номенклатур. Широко используются тривиальные названия. Нумерацию в цикле начинают с гетероатома (старшинство гетероатомов определяется порядком O, S, N):



Все перечисленные гетероциклы относятся к ароматическим.

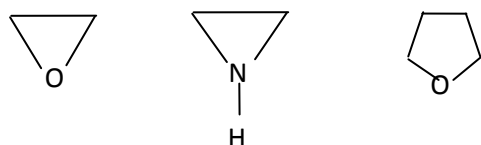
По номенклатуре ИЮПАК названия гетероциклов производят, связывая названия приставок, обозначающих природу гетероатома [окса- (O), тиа- (S), аза- (N)], с корнем, обозначающим размер цикла [-ур- (3), -ет- (4), -он- (5), -ин- (6)], и суффиксами, показывающие различие между предельными и непредельными гетероциклами: для предельных незотистых –ан, предельных азотистых –идин, а для непредельных трехчленных циклов –ин (с азотом) или –ен (без азота). Например:



Наибольшее распространение в природе имеют пяти- и шестичленные циклы, содержащие в качестве гетероатомов кислород, азот, серу. В таких соединениях валентные углы между атомами в цикле существенно не отличаются от обычных валентных углов sp^3 - или sp^2 -гибридизованного атома углерода. Включение гетероатомов N, O и S вместо групп –CH₂– или –C= в циклическую группировку мало сказывается на напряжении цикла и не очень сильно изменяет общую геометрию молекулы.

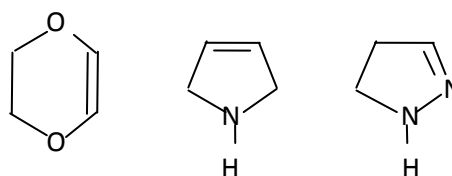
По степени насыщенности все гетероциклические соединения могут быть отнесены к насыщенным, ненасыщенным и ароматическим.

Насыщенные гетероциклы:



Этиленоксид Этиленимин Тетрагидрофуран

Ненасыщенные гетероциклы:



1,4 - Диоксен Пирролин Пиразолин

Ароматические гетероциклы – очень обширная группа гетероциклов, имеющих сопряженные системы кратных связей. Такого рода гетероциклы напоминают своей устойчивостью и типами реакций бензол и его производные.

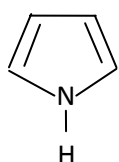
Именно ароматические гетероциклические соединения широко распространены в природе.

Гетероциклические соединения делятся на группы прежде всего по общему числу атомов в цикле, затем по виду и числу гетероатомов в цикле. Гетероциклы могут быть сконденсированы с другими циклами.

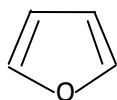
Наиболее важные гетероциклы, лежащие в основе многих природных физиологически активных веществ и лекарственных средств, подразделяются на группы:

1. Пятичленные

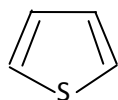
а) С одним гетероатомом, например



Пиррол

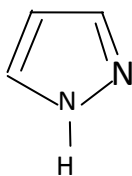


Фуран

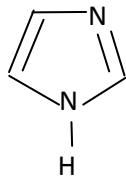


Тиофен

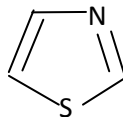
б) С двумя гетероатомами, например



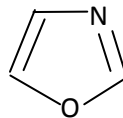
Пиразол



Имидазол



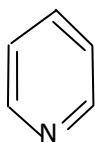
Тиазол



Оксазол

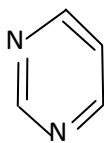
2. Шестичленные

а) С одним гетероатомом, например:

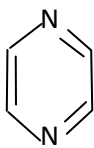


Пиридин

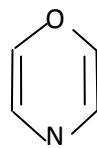
б) С двумя гетероатомами, например:



Пиримидин

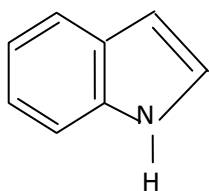


Пиразин

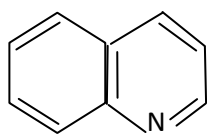


Оксазин

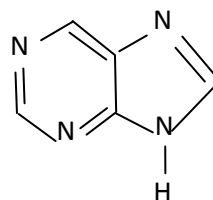
3. Конденсированные с другими циклами, например:



Индол



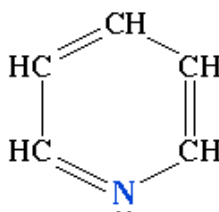
Хинолин



Пурин

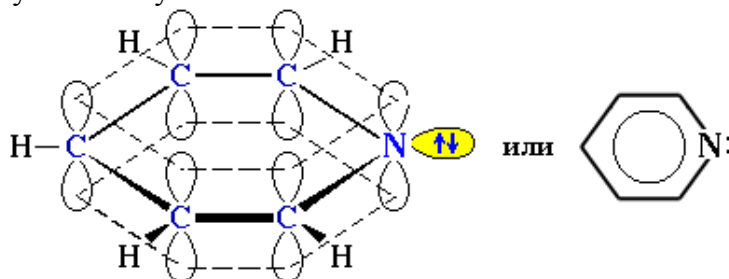
Пиридин

Пиридин C_5H_5N – шестичленный гетероцикл с одним атомом азота.

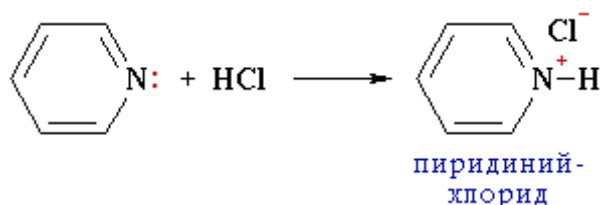


Это бесцветная жидкость с неприятным запахом, т. кип. $115\text{ }^\circ\text{C}$. Хорошо растворяется в воде и органических жидкостях. Ядовит.

Электронное строение молекулы пиридина сходно со строением бензола. Атомы углерода и азота находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Все σ -связи C–C, C–H и C–N образованы гибридными орбиталями, углы между ними составляют примерно 120° . Поэтому цикл имеет плоское строение. Шесть электронов, находящихся на негибридных p -орбиталях, образуют π -электронную ароматическую систему.

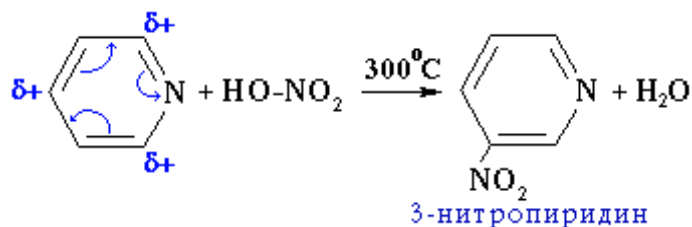


Из трех гибридных орбиталей атома азота две образуют σ -связи C–N, а третья содержит неподеленную пару электронов, которые не участвуют в π -электронной системе. Поэтому пиридин, подобно аминам, проявляет **свойства основания**. Его водный раствор окрашивает лакмус в синий цвет. При взаимодействии пиридина с сильными кислотами образуются соли пиридиния.

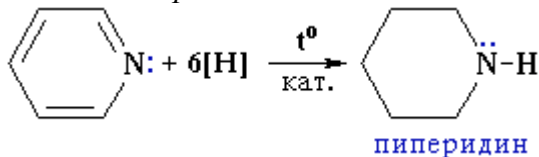


Наряду с основными свойствами пиридин проявляет **свойства ароматического соединения**. Однако его активность в реакциях электрофильного замещения ниже, чем у бензола. Это объясняется тем, что азот как более электроотрицательный элемент оттягивает электроны на себя и понижает плотность электронного облака в кольце, в особенности в положениях 2, 4 и 6 (*орто*- и *пара*-положения).

Поэтому, например, реакция нитрования пиридина проходит в жестких условиях (при $300\text{ }^\circ\text{C}$) и с низким выходом. Ориентирующее влияние атома азота на вступление нового заместителя при электрофильном замещении в пиридине подобно влиянию нитрогруппы в нитробензоле, реакция идет в положение 3.



Как и бензол, пиридин может присоединять водород в присутствии катализатора с образованием насыщенного соединения *пиперидина*.



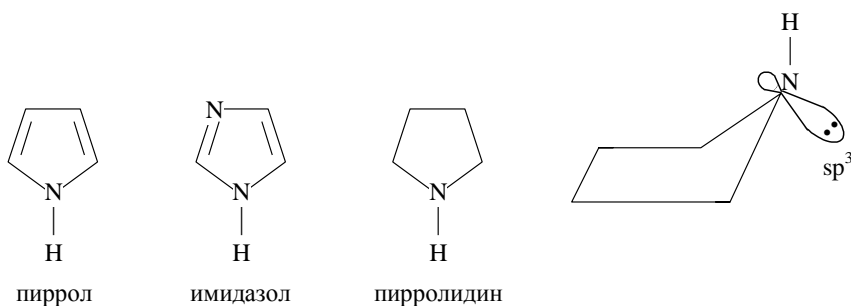
Пиперидин проявляет свойства вторичного амина (сильное основание).

Кислотно-основные свойства гетероциклических соединений

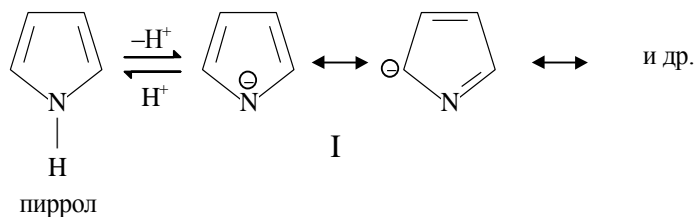
Наиболее важное в биологическом плане значение имеют азотсодержащие пяти- и шестичленные гетероциклы, как природного, так и синтетического происхождения. Они являются компонентами ряда важных биологически активных соединений — некоторых природных аминокислот (гистидина, триптофана, пролина, гидроксипролина), биогенных аминов (гистамина, серотонина), витаминов, азотистых оснований пиримидинового и пуринового рядов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, гемоглобина, хлорофилла, алкалоидов и ряда лекарственных препаратов.

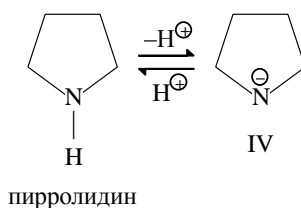
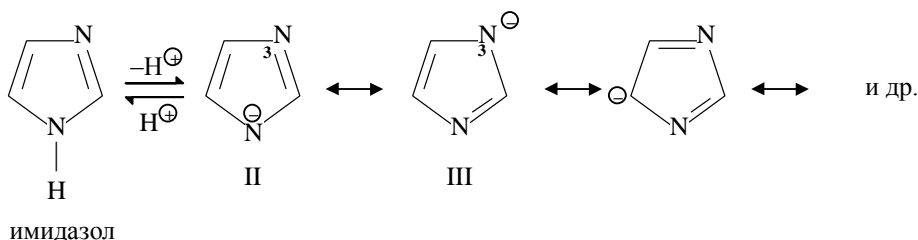
Кислотно-основные свойства этих гетероциклов зависят от электронного строения атома азота, характера распределения электронной плотности в гетероцикле (наличия или отсутствия ароматической сопряженной системы с участием электронов атомов азота), способности ионизироваться и сольватироваться.

Кислотность пятичленных гетероциклов с гетероатомами азота. К ним относятся пиррол, имидазол и пирролидин.



Пирролидин является продуктом полного гидрирования пиррола. Все эти соединения относятся к NH-кислотам. Для сравнительной оценки кислотности этих соединений необходимо сопоставить стабильность образуемых ими сопряженных оснований (анионов).

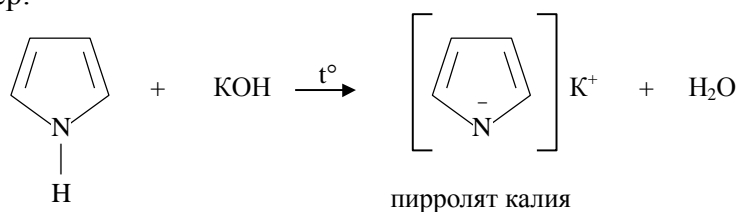




Анион, образующийся после отщепления протона от имидазола, стабилизируется путем делокализации заряда по всей молекуле, благодаря системе сопряжения, но, главным образом, на атоме N₃, как это показано резонансными (предельными) структурами (II) и (III). Вклад других резонансных структур с зарядами на атомах углерода менее значим, так как именно более электроотрицательному атому азота выгоднее удерживать заряд (пару электронов). Электронная плотность как бы поделена между обоими атомами азота.

В анионе (I), образующемся из пиррола, меньше возможностей для делокализации заряда и поэтому, на основании меньшей стабильности аниона (I), можно сделать вывод о том, что пиррол является более слабой кислотой, чем имидазол.

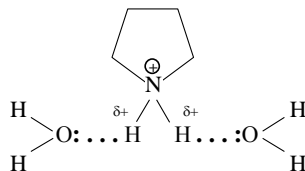
НН-кислоты являются, как правило, очень слабыми кислотами. Так константа кислотности (рКа) для имидазола равна ~14, а для пиррола ~16,5, т. е. имидазол обладает несколько более кислыми свойствами, чем метанол, а пиррол даже слабее метанола как кислота. Поэтому оба эти гетероцикла образуют соли только при взаимодействии со щелочными металлами или очень сильными основаниями — с гидроксидами щелочных металлов при высокой температуре, например:



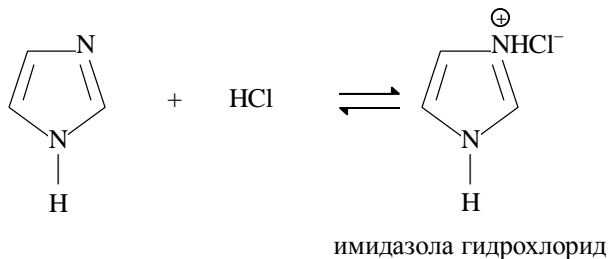
Из обсуждаемых соединений пирролидин обладает наименьшей кислотностью, так как анион (IV) наименее стабилен в сравнении с упомянутыми выше анионами. Это связано с крайне низкой степенью делокализации заряда на алифатической (насыщенной, sp³-гибридизация) части аниона.

Основность азотсодержащих пятичленных гетероциклов. Основность гетероциклических азотсодержащих соединений обусловлена наличием неподеленной пары электронов на атоме азота, способной принимать протон.

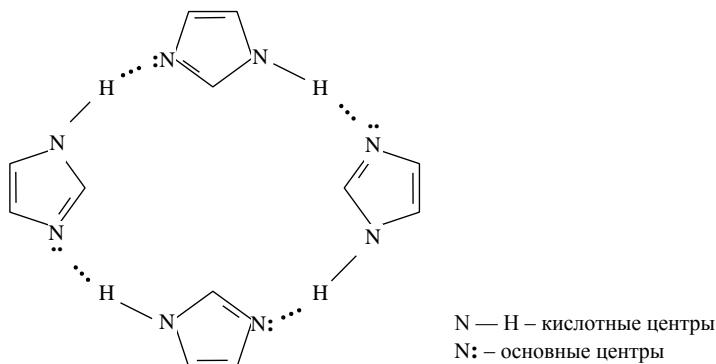
Пирролидин, насыщенный гетероцикл, не являющийся ароматическим соединением, в принципе является вторичным алифатическим амином. Благодаря наличию неподеленной пары электронов на sp³-гибридной орбитали атома азота он легко присоединяет протон, проявляя большую собственную основность, чем пиррол и имидазол, в которых атомы азота находятся в sp²-гибридном состоянии. Кроме того, на стабильность пирролидиний-катиона в водном растворе существенное влияние оказывает сольватационный эффект:



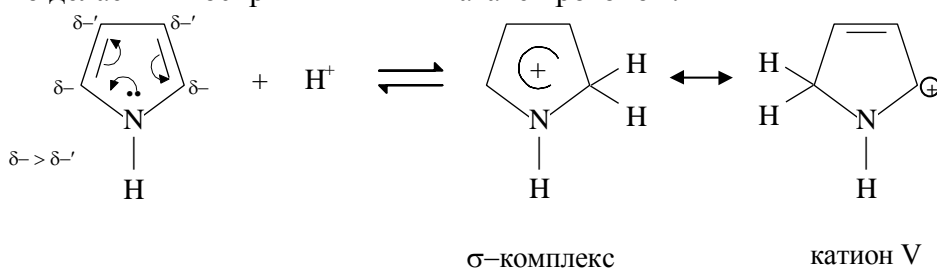
В имидазоле лишь пиридиновый (N_3) атом азота способен протонироваться, так как содержит неподеленную пару электронов на sp^2 -гибридной орбитали, не участвующей в образовании ароматического секстета. Образующийся при взаимодействии с кислотами имидазолиевый ион сохраняет ароматические свойства:



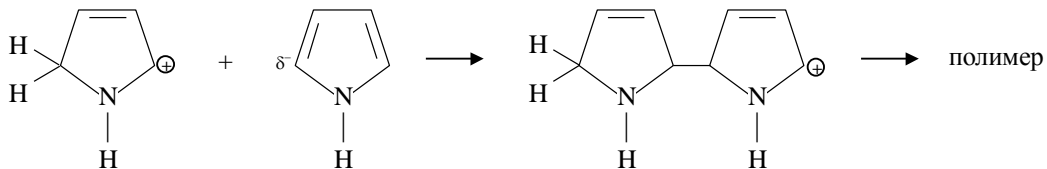
Вследствие того, что имидазол проявляет амфотерные свойства (по NH — кислота, по N_3 — основание), его молекулы могут взаимодействовать друг с другом за счет межмолекулярных водородных связей, образуя ассоциаты.



В пирроле неподеленная пара электронов атома азота, находящаяся на p -орбитали, делокализована, т. е. принимает участие в образовании ароматической сопряженной системы, и потому протонирование атома азота в пирроле затруднено. Пиррол является очень слабым основанием ($pK_{BH}^+ — 3,8$), более слабым даже, чем спирты. В то же время в молекуле пиррола за счет сопряжения повышена электронная плотность на атомах углерода (особенно в α -положениях), что делает их восприимчивыми к атаке протоном:



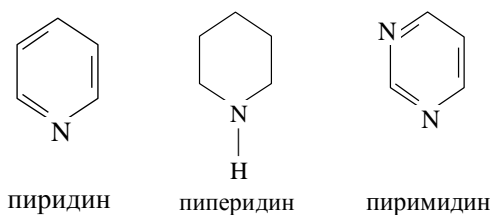
Одна из предельных структур образовавшегося σ -комплекса, например, катион (V), атакуя вторую молекулу пиррола в качестве электрофила, приводит к образованию нового катиона (VI) и в конечном итоге получается полимер пиррола — смола, не имеющая практического применения:



Таким образом, пиррол в присутствии сильных кислот теряет ароматичность и вступает в реакции присоединения (полимеризации). Это свойство пиррола называется ацидофобностью; оно еще более ярко выражено у фурана, но не присуще тиофену.

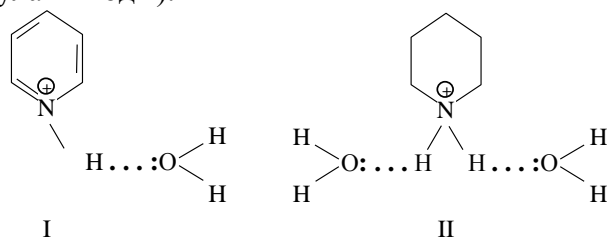
Подводя итог вышесказанному, очевидно, что кислотные свойства рассматриваемых соединений уменьшаются в ряду: имидазол > пиррол > пирролидин, а основные — повышаются в ряду: пиррол < имидазол < пирролидин. Имидазол и пиррол образуют соли с сильными основаниями, а пирролидин и имидазол — с кислотами. Имидазол является, таким образом, амфотерным соединением.

Основность шестичленных гетероциклических соединений с одним и двумя гетероатомами. К ним относятся пиридин, пиперидин (продукт полного гидрирования пиридина) и пиримидин:



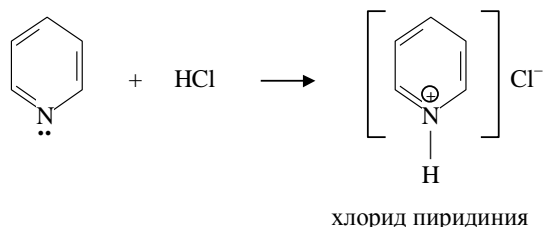
В ароматических гетероциклах (пиридине и пиримидине) атомы азота находятся в sp^2 -гибризованном состоянии (неподеленная пара электронов находится на sp^2 -гибридной орбитали и не участвует в сопряжении), а в пиперидине — в sp^3 -гибризованном состоянии, как и в случае с пирролидином. Вследствие этого более ярко выраженная основность проявляется у соединения с sp^3 -гибридизованным атомом азота по сравнению с sp^2 -гибридизованным, т. е. пиперидин более сильное основание, чем пиридин.

В водной среде основность в основном определяется эффектом сольватации протонированных гетероциклов. Из сравнения сольватации катионов пиридиния (I) и пиперидиния (II) очевидно, что первый из них гидратирован в меньшей степени (одной молекулой воды), чем второй (двумя молекулами воды):

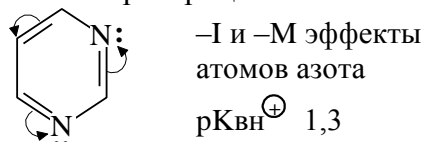


Константы основности, определенные в воде, подтверждают значительно большую основность пиперидина (pK_{BH^+} 11,12) по сравнению с пиридином (pK_{BH^+} 5,17). По выраженности основных свойств пиперидин мало чем отличается от вторичного алифатического амина — диэтиламина, имеющего pK_{BH^+} 11,09.

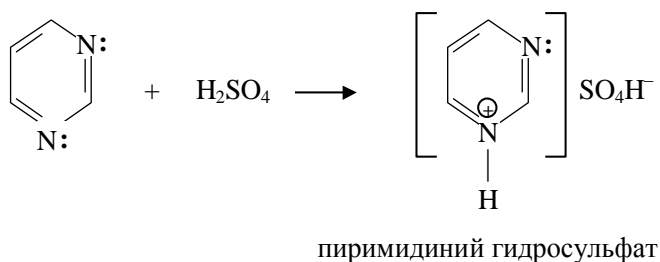
Пиридин, хотя и является относительно слабым основанием, однако с сильными минеральными кислотами, образует соли:



Пиримидин — шестичленный гетероцикл с двумя гетероатомами азота, является еще более слабым основанием, чем пиридин. Это обусловлено взаимным оттягиванием электронной плотности атомами азота, как более электроотрицательными по сравнению с атомами углерода.



Протонирование пиримидина можно осуществить лишь очень сильными кислотами, причем соль образуется лишь по одному атому азота:



Следовательно, основные свойства шестичленных азотосодержащих гетероциклов убывают в ряду: пиперидин > пиридин > пиримидин.

Лабораторная работа № 10

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Концентрированный раствор азотной кислоты.
3. Водные растворы: 1 % хлорида железа (III), 5 % нитрита натрия, 10 % гидроксида натрия, 10 % аммиака, 10 % серной кислоты.
4. Мочевая кислота.
5. Антипирин и амидопирин; пиридин.
6. Красная лакмусовая или универсальная бумаги.
7. Штатив с пробирками, пробирки с газоотводной трубкой.
8. Спиртовка.

Опыт 1. Реакции антипирина и амидопирина с хлоридом железа (III)

В пробирку поместите несколько кристалликов антипирина, прибавьте 2 капли воды и каплю 1 % раствора хлорида железа (III). Появляется интенсивное и стойкое оранжево-красное окрашивание, не исчезающее при стоянии. Для сравнения поместите в другую пробирку несколько кристалликов амидопирина, добавьте 2 капли воды и 1 каплю 1 % раствора хлорида железа (III). Появляется фиолетовое окрашивание, быстро исчезающее. Добавьте сразу еще 3 капли хлорида железа (III). Окраска вновь появляется, сохраняется несколько дольше, но постепенно бледнеет.

Окрашивание антипирина с хлоридом железа (III) обусловлено образованием комплексного соединения ферропирина, амидопирина – образованием продуктов окисления.

Реакция с хлоридом железа (III) является качественной, позволяющей отличить амидопирин от антипирина.

Вывод:

Опыт 2. *Реакция антипирина и амидопирина с азотистой кислотой*

В пробирку поместите несколько кристаллов антипирина, добавьте 2 капли воды, 1 каплю 10 % раствора серной кислоты и 1 каплю 5 % раствора нитрита натрия. Появляется изумрудно-зеленое окрашивание, постепенно исчезающее, особенно при избытке нитрита натрия. Для сравнения поместите в другую пробирку несколько кристаллов амидопирина. Добавьте 2 капли воды, 1 каплю 10 % раствора серной кислоты и 1 каплю 5 % раствора нитрита натрия. Появляется нестойкое фиолетовое окрашивание. Если окрашивание исчезает слишком быстро, добавьте еще немного амидопирина. С амидопирином образуются окрашенные продукты окисления.

Подобно приведенным реакциям с хлоридом железа (III), реакция с азотистой кислотой применяется в фармацевтической практике для распознавания антипирина и амидопирина и отличия их друг от друга.

Вывод:

Опыт 3. *Растворимость пиридина в воде и его основной характер*

В пробирку поместите 1 каплю пиридина. Обратите внимание на его характерный запах (запах денатурата). Добавьте 1 каплю воды, сразу получается прозрачный раствор. Добавьте еще 4 капли воды. Пиридин хорошо растворим в воде и смешивается с ней во всех отношениях.

Пинцетом возьмите узкую полоску красной лакмусовой бумажки (на общем столе) и смочите ее раствором пиридина, для чего наклоните пробирку с раствором. Можно заметить только слабое посинение красной лакмусовой бумажки, точнее – переход от красного цвета к фиолетовому, что указывает на слабоосновный характер пиридина.

Вывод:

Опыт 4. Растворимость мочевого кислоты и ее натриевой соли в воде

В пробирку поместите небольшое количество (на кончике лопаточки) мочевого кислоты. Прибавьте по каплям воду, каждый раз встряхивая пробирку. Обратите внимание на плохую растворимость мочевого кислоты в воде. В холодной воде мочевая кислота почти нерастворима: 1 часть ее растворяется в 39 000 частях воды.

После добавления 8 капель воды растворения все еще не заметно. Стоит, однако, добавить всего 1 каплю 10 % раствора гидроксида натрия, как мутный раствор моментально просветляется вследствие образования относительно легко растворимой двузамещенной соли натрия. Полученный раствор сохраните для последующего опыта.

Вывод:

Опыт 5. Открытие мочевого кислоты (мурексидная проба)

На предметное стекло с помощью пипетки поместите 1 каплю раствора натриевой соли мочевого кислоты (см. опыт 4). Добавьте 1 каплю концентрированной азотной кислоты (на общем столе) и осторожно выпаривайте, держа стекло над пламенем горелки на некотором расстоянии (примерно 10 см). Как только раствор выпарится и начнется слабое покраснение пятна на месте бывшей капли, прекратите нагревание. Когда стекло остынет, сбоку от пятна поместите 1 каплю 10 % раствора аммиака. На месте соприкосновения наблюдается появление полосы пурпурно-фиолетового цвета (мурексидная проба).

При окислении азотной кислотой мочевая кислота, как и прочие пуриновые основания (например, кофеин), образует аллоксантин. При смачивании образовавшегося аллоксантина аммиаком получается аммониевая соль очень неустойчивой в свободном виде пурпурной кислоты – мурексид. Мурексидная проба применяется при анализе мочевых камней. Применяется эта проба также при открытии кофеина, теобромона и других пуриновых оснований.

Вывод:

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Биологически важные гетероциклические системы. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Пиролл, фуран, тиофен. Понятие о строении тетрапирольных соединений (порфин, гемм). Линейные тетрапирольные соединения.

2. Индол (бензопиррол). Строение, свойства. Биологически активные производные индола.

3. Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами. Имидазол, свойства; медико-биологическое значение производных.

4. Пиразол, оксазол, тиазол. Строение, свойства, биологические функции производных. Пиразолон-3 – структурная основа ненаркотических анальгетиков (анальгин).

5. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин, никотиновая кислота и никотинамид. Изоникотиновая (γ -пиридинкарбоновая кислота), медико-биологические функции производных.

6. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом: пиримидин, пиазин. Гидрокси- и аминокпроизводные пиримидина – компоненты нуклеиновых кислот. Барбитуровая кислота и ее производные.

7. Бициклические гетероциклы. Пурин. Гидрокси- и аминопурины. Мочевая кислота. Лактим-лактамовая таутомерия. Аденин; медико-биологическое значение производных, таутомерные формы.

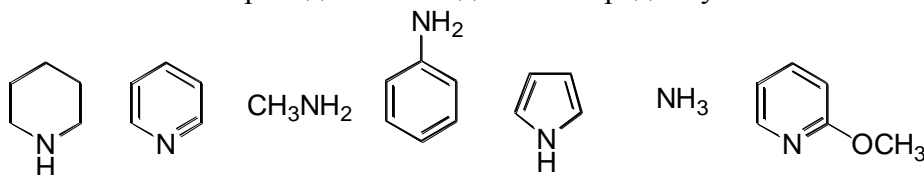
8. Понятие об алкалоидах. Гигрин, никотин. Производные тропана - атропин и кокаин. Метилированные ксантины – кофеин, теofilлин, теобромин.

9. Назовите причины возникновения окраски антипирина и амидопирин с хлоридом железа(III). Какое практическое значение имеет реакция антипирина и амидопирин с хлоридом железа(III).

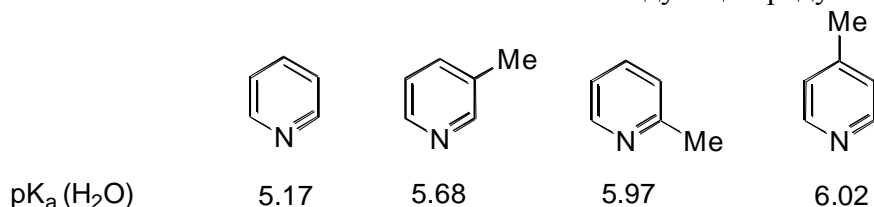
10. Напишите схему взаимодействия антипирина с азотистой кислотой. По какому механизму протекает реакция антипирина с азотистой кислотой? Где применяется реакция антипирина и амидопирин с азотистой кислотой?

Выполнить упражнения:

1. Расположите приведенные соединения в ряд по увеличению их основности:



2. Объясните изменение основных свойств в следующем ряду соединений:



3. Почему пиридин проявляет основной характер? Напишите схему взаимодействия пиридина с водой.

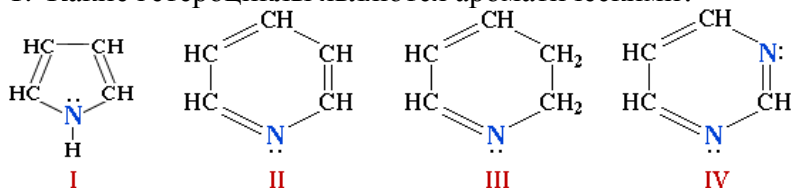
4. Напишите таутомерные формы мочевой кислоты. Напишите схему взаимодействия мочевой кислоты с гидроксидом натрия.

5. Объясните причины возникновения окрашивания в мурексидной пробе. Какое применение

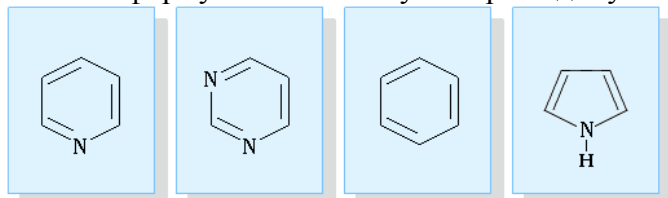
в медицине находит мурексидная проба?

Тестовые задания:

1. Какие гетероциклы являются ароматическими?



2. Какая формула соответствует пиримидину?



а) б) в) г)

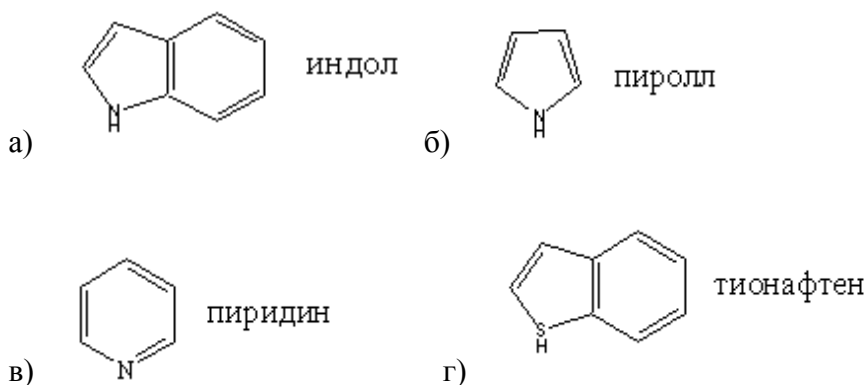
3. Укажите правильный порядок увеличения свойств *основания* для следующих азотсодержащих соединений:

- а) пиррол < пиридин < диметиламин < аммиак
- б) аммиак < пиррол < пиридин < диметиламин
- в) диметиламин < аммиак < пиридин < пиррол
- г) пиррол < пиридин < аммиак < диметиламин

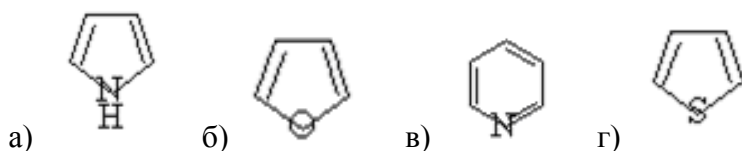
4. В каком порядке возрастает легкость реакций электрофильного замещения для следующих соединений?

- а) пиридин < бензол < пиррол
- б) пиррол < бензол < пиридин
- в) бензол < пиридин < пиррол
- г) бензол < пиррол < пиридин

5. Среди представленных гетероциклов основными свойствами обладает:



6. Неподделенная электронная пара гетероатома не участвует в сопряжении с p-электронами атомов углерода цикла в молекуле...



7. В состав нуклеиновых кислот входят гетероциклические основания, являющиеся...

- а) производными тиофена
- б) производными пиррола
- в) производными пурина
- г) производными фурана

8. Никотиновая кислота является производным:

- а) пиридина
- б) индола
- в) имидазола
- г) пиримидина
- д) пиразола

9. Пиперидин является производным:

- а) пиридина
- б) пиррола
- в) пиримидина
- г) пиразина
- д) пиридазина

10. К диазинам относятся:

- а) пиридин
- б) пиперидин
- в) пиримидин
- г) пиррол
- д) пирролин

11. К шестичленным гетероциклическим соединениям относится:

- а) пиразол
- б) пиран
- в) пиррол
- г) пирролин
- д) тиазол.

12. К шестичленным гетероциклическим соединениям относится:

- а) тиазол
- б) тиофен
- в) имидазол
- г) пиридин
- д) пиррол

13. Для качественного определения антипирина используется:

- а) нитрит натрия
- б) бромная вода
- в) перманганат калия
- г) натрия гидроксид
- д) серная кислота

14. Дибазол является производным:

- а) бензопиррола
- б) фурана
- в) бензимидазола

- г) индола
- д) пиразола

15. Пиридин имеет свойства:

- а) основные
- б) кислотные
- в) амфотерные
- г) окислительные
- д) восстановительные

16. К пятичленным гетероциклическим соединениям с одним гетероатомом относятся:

- а) ксантин
- б) пиримидин
- в) фуран
- г) хинолин
- д) пиридин

17. К пятичленным гетероциклическим соединениям относятся:

- а) пурин
- б) имидазол
- в) пиридин
- г) хинолин
- д) тиазол

18. К конденсированным гетероциклам относится:

- а) пурин
- б) тимин
- в) пиперидин
- г) имидазол
- д) пирролидин

19. Производными пиразолона-3 являются:

- а) порфин
- б) анальгин
- в) пиридин
- г) фурацилин
- д) пиррол

20. Витамин В₁ (тиамин) содержит ядро:

- а) пиридина
- б) пиперидина
- в) пурина
- г) пиримидина
- д) пирана

Хронометраж:

2 часового занятия:

Организационный момент – 5 мин.

Опрос – 40 мин.

Пояснения к выполнению работы – 20 мин.

Выполнение и оформление работы – 25 мин.

1 часового занятия:

Изложение нового материала – 40 мин.

Проверка работ и задание на дом – 5 мин.

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1985, Гл.6, с. 112-125.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1991, Гл 4. §4.4., с. 100-116.
3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под редакцией Покавкиной М, 1985. Тема 1,3, с.42-55.
4. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М.1979. Гл. VII, с. 147-182, гл.XII , с.270-283.
5. Терней А. Современная органическая химия. М.,1981,Т.1 § 10.5. с.406-408. Т.2, § 23.2., с.285-287.
6. Дж.Робертс, М.Касерио. Основы органической химии. М., 1978,Т. 1 гл.13, § 13-5, с. 419-426.

УГЛЕВОДЫ

Цель занятия: сформировать знания о строении и свойствах важнейших углеводов. Изучить их классификацию, свойства и строение. Сформировать знания стереохимического строения, таутомерных форм и важнейших свойств моносахаридов как основу для понимания их метаболических превращений в организме, а также для изучения структурной организации дисахаридов, полисахаридов, взаимосвязь их структуры с биологическими функциями.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Энантиомеры. σ -Диастереомеры.
- б) Относительная конфигурация. D- и L-Стереохимические ряды.
- в) Моносахариды. Строение и стереоизомерия. Химические свойства моносахаридов.
- г) Полисахариды. Важнейшие представители полисахаридов, их химические свойства.

Студент должен уметь:

- а) Использовать знание для объяснения биологических функций углеводов.
- б) Подтверждать уравнениями реакций химизм биологических процессов.
- в) Писать схемы конформационных превращений и объяснять виды изомерии.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Биологически важные гетероциклические системы. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Пиролл, фуран, тиофен. Понятие о строении тетрапирольных соединений (порфин, гемм). Линейные тетрапирольные соединения.
2. Индол (бензопиррол). Строение, свойства. Биологически активные производные индола.
3. Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами. Имидазол, свойства; медико-биологическое значение производных.
4. Пиразол, оксазол, тиазол. Строение, свойства, биологические функции производных. Пиразолон-3 – структурная основа ненаркотических анальгетиков (анальгин).
5. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин, никотиновая кислота и никотинамид. Изоникотиновая (γ -пиридинкарбоновая кислота), медико-биологические функции производных.
6. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом: пиримидин, пиразин. Гидрокси- и аминокислотные производные пиримидина – компоненты нуклеиновых кислот. Барбитуровая кислота и ее производные.
7. Бициклические гетероциклы. Пурин. Гидрокси- и аминокислотные производные. Мочевая кислота. Лактим-лактамовая таутомерия. Аденин; медико-биологическое значение производных, таутомерные формы.
8. Понятие об алкалоидах. Гигрин, никотин. Производные тропана - атропин и кокаин. Метилированные ксантины – кофеин, теofilлин, теобромин.
9. Химические свойства аминогруппы. Основность и нуклеофильность аминогруппы.
10. Окисление тиолов и восстановление дисульфидов.

Теоретическая часть

Углеводы входят в состав клеток и тканей всех растительных и животных организмов. Они имеют большое значение как источники энергии в метаболических процессах.

Углеводы служат основным ингредиентом пищи млекопитающих. Общеизвестный их представитель - глюкоза - содержится в растительных соках, плодах, фруктах и особенно в

винограде (отсюда ее название - виноградный сахар). Она является обязательным компонентом крови и тканей животных и непосредственным источником энергии для клеточных реакций.

Углеводы образуются в растениях в процессе фотосинтеза из диоксида углерода и воды. Для человека основным источником углеводородов является растительная пища.

Углеводы делятся на *моносахариды* и *полисахариды*. Моносахариды не гидролизуются с образованием более простых углеводов. Способные к гидролизу полисахариды можно рассматривать как продукты поликонденсации моносахаридов. Полисахариды являются высокомолекулярными соединениями, макромолекулы которых содержат сотни и тысячи моносахаридных остатков. Промежуточную группу между моно- и полисахаридами составляют *олигосахариды* (от греч. *oligos* - немного), имеющие относительно небольшую молекулярную массу.

Составная часть приведенных выше названий - *сахариды* - связана с употребляющимся до сих пор общим названием углеводов - *сахара*.

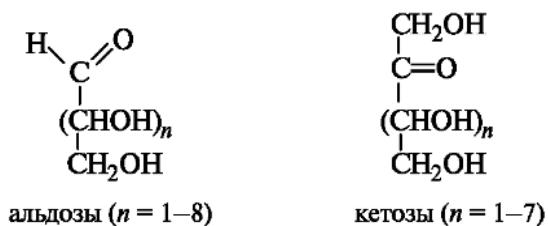
Моносахариды. Строение и стереоизомерия

Моносахариды, как правило, представляют собой твердые вещества, хорошо растворимые в воде, плохо - в спирте и нерастворимые в большинстве органических растворителей. Почти все моносахариды обладают сладким вкусом.

Моносахариды могут существовать как в открытой (оксоформе), так и в циклических формах. В растворе эти изомерные формы находятся в динамическом равновесии.

Открытые формы. Моносахариды (монозы) являются гетерофункциональными соединениями. В их молекулах одновременно содержатся карбонильная (альдегидная или кетонная) и несколько гидроксильных групп, т. е. моносахариды представляют собой полигидроксикарбонильные соединения - *полигидроксиальдегиды* и *полигидроксикетоны*. Они имеют неразветвленную углеродную цепь.

Моносахариды классифицируют с учетом природы карбонильной группы и длины углеродной цепи. Моносахариды, содержащие альдегидную группу, называют *альдозами*, а кетонную группу (обычно в положении 2) - *кетозами* (суффикс *-оза* применяют для названий моносахаридов: глюкоза, галактоза, фруктоза и т. д.). В общем виде строение альдоз и кетоз можно представить следующим образом.



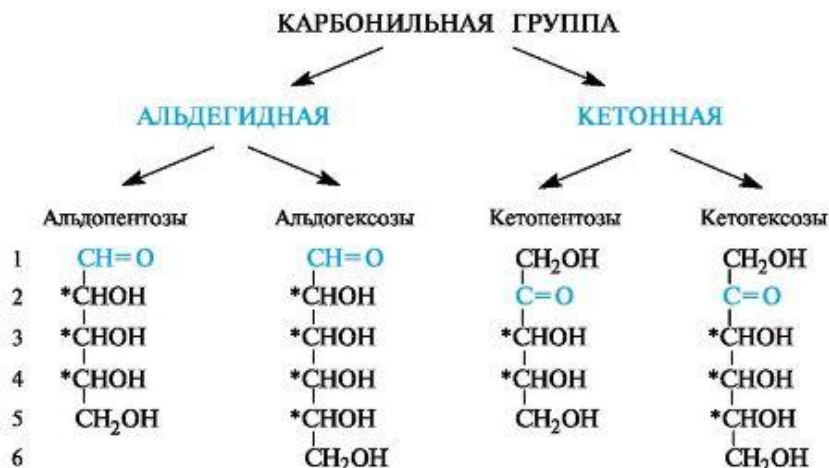
В зависимости от длины углеродной цепи (3-10 атомов) моносахариды делят на триозы, тетразы, пентозы, гексозы, гептозы и т. д. Наиболее распространены пентозы и гексозы.

Стереоизомерия

Молекулы моносахаридов содержат несколько центров хиральности, что служит причиной существования многих стереоизомеров, отвечающих одной и той же структурной формуле. Например, в альдогексозе имеются четыре асимметрических атома углерода и ей соответствуют 16 стереоизомеров (2^4), т. е. 8 пар энантиомеров. По сравнению с соответствующими альдозами кетогексозы содержат на один хиральный атом углерода меньше, поэтому число стереоизомеров (2^3) уменьшается до 8 (4 пары энантиомеров).

Открытые (нециклические) формы моносахаридов изображают в виде проекционных формул Фишера. Углеродную цепь в них записывают вертикально. У альдоз наверху помещают

альдегидную группу, у кетоз - соседнюю с карбонильной первичную спиртовую группу. С этих групп начинают нумерацию цепи.



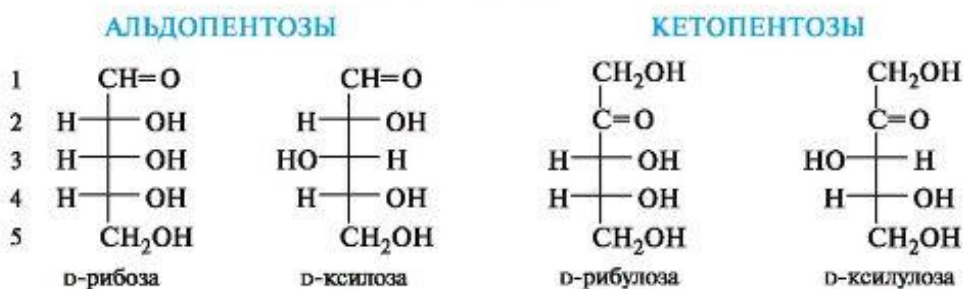
Для обозначения стереохимии используется D,L-система. Отнесение моносахарида к D- или L-ряду проводят по конфигурации хирального центра, наиболее удаленного от оксогруппы, *независимо от конфигурации остальных центров!* Для пентоз таким «определяющим» центром является атом C-4, а для гексоз - C-5. Положение группы OH у последнего центра хиральности справа свидетельствует о принадлежности моносахарида к D-ряду, слева - к L-ряду, т. е. по аналогии со стереохимическим стандартом - глицериновым альдегидом.

Известно, что для обозначения стереохимического строения соединений с несколькими центрами хиральности универсальной является R,S-система. Однако громоздкость получаемых при этом названий моносахаридов ограничивает ее практическое применение.

Большинство природных моносахаридов принадлежит к D-ряду. Из альдопентоз часто встречаются D-рибоза и D-ксилоза, а из кетопентоз - D-рибулоза и D-ксилулоза.

Общие названия кетоз образуются введением суффикса **-ул** в названия соответствующих альдоз: рибозе соответствует **рибулоза**, ксилозе - **ксилулоза** (из этого правила выпадает название «фруктоза», которое не имеет связи с названием соответствующей альдозы).

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ПЕНТОЗЫ



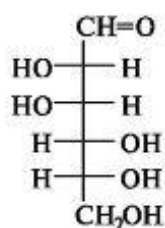
Эпимеры

Эпимеры

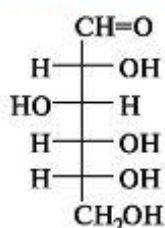
Наиболее распространены в природе альдогексозы – D-глюкоза, D-галактоза и D-манноза, а из кетогексоз - D-фруктоза.

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ГЕКСОЗЫ

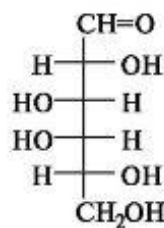
АЛЬДОГЕКСОЗЫ



D-манноза

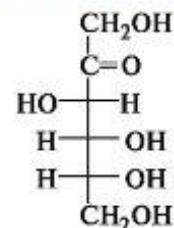


D-глюкоза



D-галактоза

КЕТОГЕКСОЗЫ



D-фруктоза

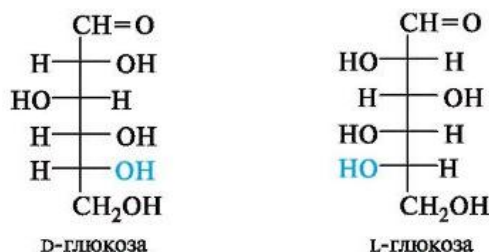
Эпимеры

Эпимеры

Диастереомеры

Как видно из приведенных выше формул, стереоизомерные d-альдогексозы, равно как d-альдопентозы и d-кетопентозы, являются диастереомерами. Среди них есть такие, которые отличаются конфигурацией только одного центра хиральности. Диастереомеры, различающиеся конфигурацией только одного асимметрического атома углерода, называются *эпимерами*. Эпимеры - частный случай диастереомеров. Например, d-глюкоза и d-галактоза отличаются друг от друга только конфигурацией атома C-4, т. е. являются эпимерами по C-4. Аналогично d-глюкоза и d-манноза - эпимеры по C-2, а d-рибоза и d-ксилоза - по C-3.

Каждой альдозе d-ряда соответствует энантиомер l-ряда с противоположной конфигурацией всех центров хиральности.



Циклические формы. Открытые формы моносахаридов удобны для рассмотрения пространственных отношений между стереоизомерными моносахаридами. В действительности моносахариды по строению являются *циклическими полуацетальными*. Образование циклических форм моносахаридов можно представить как результат внутримолекулярного взаимодействия карбонильной и гидроксильной групп, содержащихся в молекуле моносахарида.



Полуацетальную гидроксильную группу в химии углеводов называют *гликозидной*. По свойствам она значительно отличается от остальных (спиртовых) гидроксильных групп.

В результате циклизации образуются термодинамически более устойчивые фуранозные (пятичленные) и пиранозные (шестичленные) циклы. Названия циклов происходят от названий родственных гетероциклических соединений - фурана и пирана.



фуран



пиран

Образование этих циклов связано со способностью углеродных цепей моносахаридов принимать достаточно выгодную клешневидную конформацию. Вследствие этого в пространстве оказываются сближенными альдегидная (или кетонная) и гидроксильная при С-4 (или при С-5) группы, т. е. те функциональные группы, в результате взаимодействия которых осуществляется внутримолекулярная циклизация. Если у альдогексоз в реакцию вступит гидроксильная группа при С-5, то возникает полуацеталь с шестичленным пиранозным циклом. Аналогичный цикл у кетогексоз получается при участии в реакции гидроксильной группы при С-6.



В названиях циклических форм наряду с названием моносахарида указывают размер цикла словами *пираноза* или *фураноза*.

Формулы Хеуорса

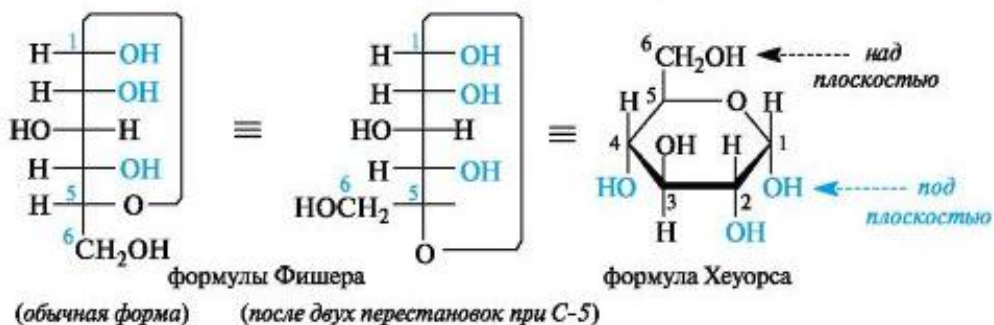
Циклические формы моносахаридов изображают в виде перспективных формул Хеуорса, в которых циклы показывают в виде плоских многоугольников, лежащих перпендикулярно плоскости рисунка. Атом кислорода располагают в пиранозном цикле в дальнем правом углу, в фуранозном - за плоскостью цикла. Символы атомов углерода в циклах не указывают.



Для перехода к формулам Хеуорса циклическую формулу Фишера преобразуют так, чтобы атом кислорода цикла располагался на одной прямой с атомами углерода, входящими в цикл. Это показано ниже на примере α-D-глюкопиранозы путем двух перестановок у атома С-5, что не изменяет конфигурацию этого асимметрического центра. Если преобразованную формулу Фишера расположить горизонтально, как требуют правила написания формул Хеуорса, то заместители, находившиеся справа от вертикальной линии углеродной цепи, окажутся под плоскостью цикла, а те, что были слева, - над этой плоскостью.

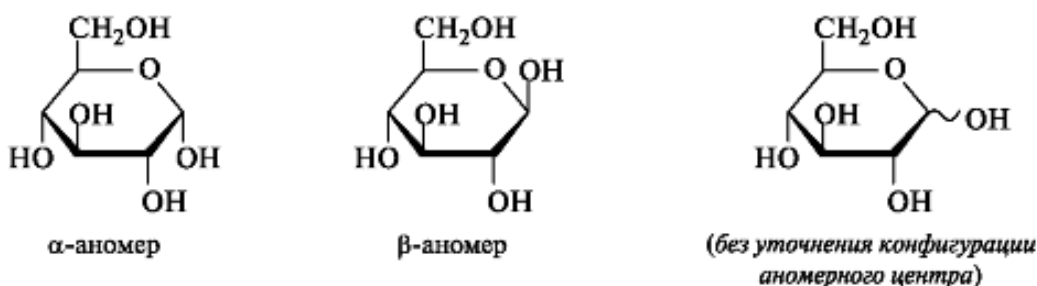
У d-альдогексоз в пиранозной форме (и у d-альдопентоз в фуранозной форме) группа CH₂OH всегда располагается над плоскостью цикла, что служит формальным признаком d-ряда. Гликозидная гидроксильная группа у α-аномеров d-альдоз оказывается под плоскостью цикла, у β-аномеров - над плоскостью.

α-D-ГЛЮКОПИРАНОЗА

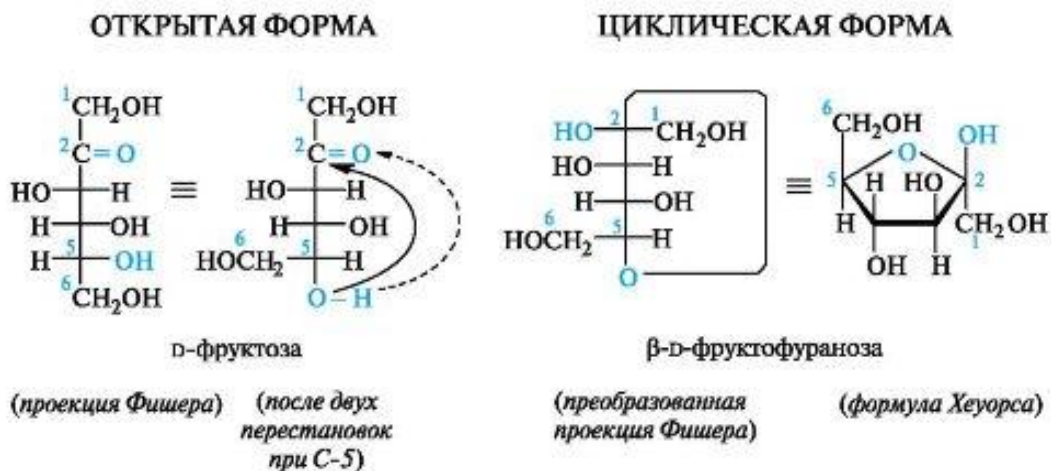


С целью упрощения в формулах Хеурса часто не изображают символы атомов водорода и их связи с атомами углерода цикла. Если речь идет о смеси аномеров или стереоизомере с неизвестной конфигурацией аномерного центра, то положение гликозидной группы OH обозначают волнистой линией.

d-глюкопираноза



По аналогичным правилам осуществляется переход и у кетоз, что показано ниже на примере одного из аномеров фуранозной формы d-фруктозы.



Цикло-оксо-таутомерия

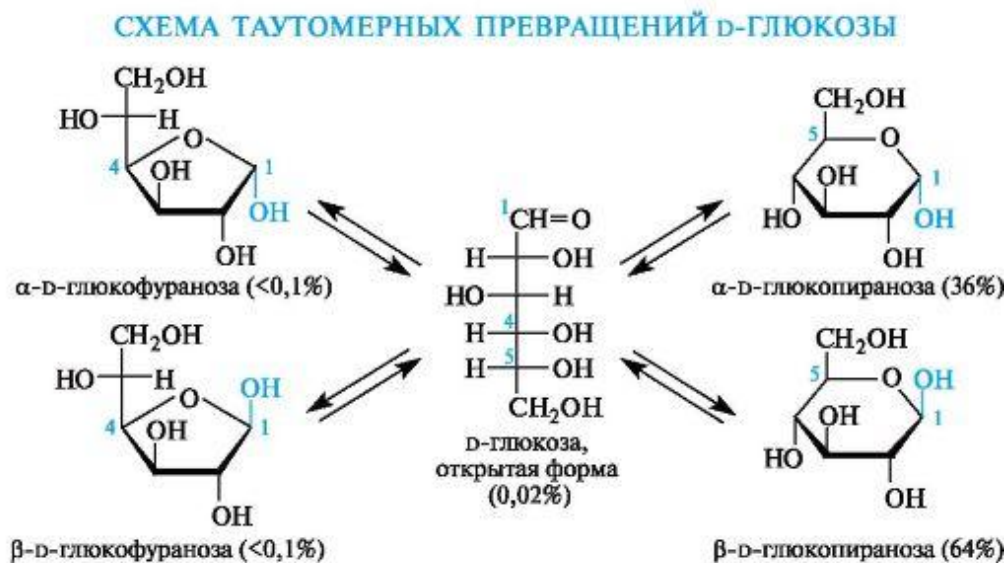
В твердом состоянии моносахариды находятся в циклической форме. В зависимости от того, из какого растворителя была перекристаллизована d-глюкоза, она получается либо в виде α-d-глюкопиранозы (из спирта или воды), либо в виде β-d-глюкопиранозы (из пиридина). Они различаются величиной угла удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$, а именно $+112^\circ$ у α-аномера и $+19^\circ$ у β-аномера. У свежеприготовленного раствора каждого аномера при стоянии наблюдается изменение удельного вращения до достижения постоянного, одинакового для того и другого раствора угла вращения $+52,5^\circ$.

Изменение во времени угла вращения плоскости поляризации света растворами углеводов называют *мутаротацией*.

Химическая сущность мутаротации состоит в способности моносахаридов к существованию в виде равновесной смеси таутомеров - открытой и циклических форм. Такой вид таутомерии называется *цикло-оксо-таутомерией*.

В растворах равновесие между четырьмя циклическими таутомерами моносахаридов устанавливается через открытую форму - оксоформу. Взаимопревращение α - и β -аномеров друг в друга через про- межточную оксоформу называется *аномеризацией*.

Таким образом, в растворе d-глюкоза существует в виде таутомеров: оксоформы и α - и β -аномеров пиранозных и фуранозных циклических форм.



В смеси таутомеров преобладают пиранозные формы. Оксоформа, а также таутомеры с фуранозными циклами содержатся в малых количествах. Важно, однако, не абсолютное содержание того или иного таутомера, а возможность их перехода друг в друга, что приводит к пополнению количества «нужной» формы по мере ее расходования в каком-либо процессе. Например, несмотря на незначительное содержание оксоформы, глюкоза вступает в реакции, характерные для альдегидной группы.

Конформации

Наглядные формулы Хеурса тем не менее не отражают реальной геометрии молекул моносахаридов, поскольку пяти- и шестичленные циклы не являются плоскими. Так, шестичленный пиранозный цикл, подобно циклогексану, принимает наиболее выгодную конформацию кресла. В распространенных моносахаридах объемная первичноспиртовая группа CH_2OH и большинство гидроксильных групп находятся в более выгодных экваториальных положениях.

Из двух аномеров d-глюкопиранозы в растворе преобладает β -аномер, у которого все заместители, включая полуацетальный гидроксил, расположены экваториально.



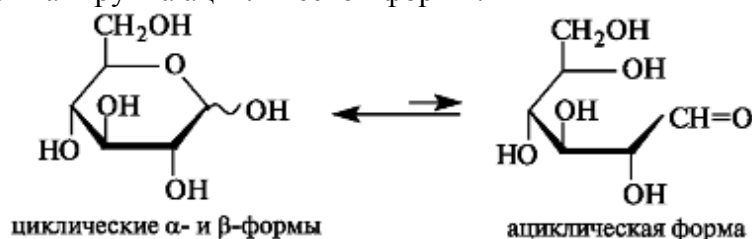
Высокой термодинамической устойчивостью d-глюкопиранозы, обусловленной ее конформационным строением, объясняется наибольшее распространение d-глюкозы в природе среди моносахаридов.

Конформационное строение моносахаридов предопределяет пространственное расположение полисахаридных цепей, формируя их вторичную структуру.

Химические свойства

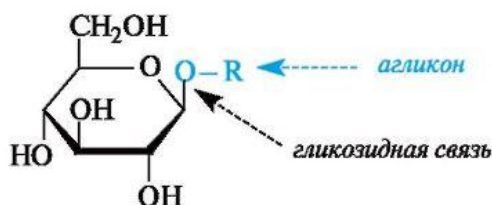
Моносахариды - вещества с богатой реакционной способностью. В их молекулах имеются следующие наиболее важные реакционные центры:

- полуацетальный гидроксил (выделен цветом);
- спиртовые гидроксильные группы (все остальные, кроме полуацетальной);
- карбонильная группа ациклической формы.



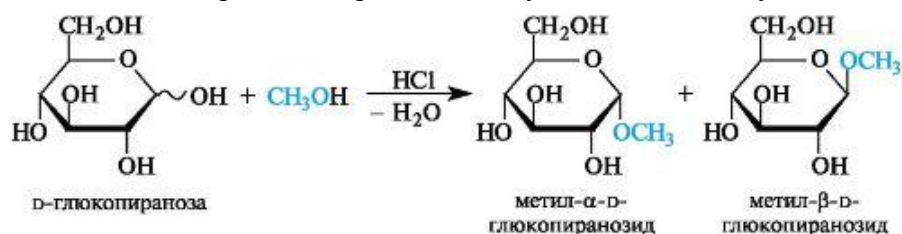
Гликозиды

К гликозидам относят производные циклических форм углеводов, в которых полуацетальная гидроксильная группа заменена группой OR. Неуглеводный компонент гликозида называют *агликоном*. Связь между аномерным центром (в альдозах это C-1, в кетозах - C-2) и группой OR называют гликозидной. Гликозиды являются ацетальными циклическими форм альдоз или кетоз.



В зависимости от размера оксидного цикла гликозиды подразделяют на *пиранозиды* и *фуранозиды*. Гликозиды глюкозы называют глюкозидами, рибозы - рибозидами и т. п. В полном названии гликозидов последовательно указывают наименование радикала R, конфигурацию аномерного центра (α- или β-) и название углеводного остатка с заменой суффикса *-оза* на *-озид* (см. примеры в схеме реакции ниже).

Гликозиды образуются при взаимодействии моносахаридов со спиртами в условиях кислотного катализа; при этом в реакцию вступает только полуацетальная группа OH.



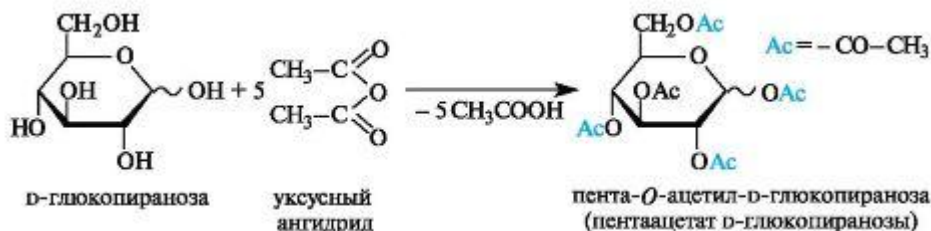
Растворы гликозидов не мутаротируют.

Превращение моносахарида в гликозид - сложный процесс, протекающий через ряд последовательных реакций. В общих чертах он аналогичен получению ациклических ацеталей. Однако вследствие обратимости реакции в растворе в равновесии могут находиться таутомерные формы исходного моносахарида и четыре изомерных гликозида (α- и β-аномеры фуранозидов и пиранозидов).

Как и все ацетали, гликозиды гидролизуются разбавленными кислотами, но проявляют устойчивость к гидролизу в слабощелочной среде. Гидролиз гликозидов приводит к соответствующим спиртам и моносахаридам и представляет собой реакцию, обратную их образованию. Ферментативный гидролиз гликозидов лежит в основе расщепления полисахаридов, осуществляемого в животных организмах.

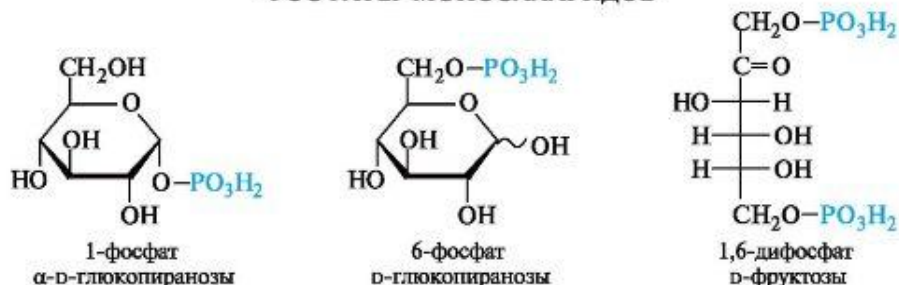
Сложные эфиры

Моносахариды легко ацилируются ангидридами органических кислот, образуя сложные эфиры с участием всех гидроксильных групп. Например, при взаимодействии с уксусным ангидридом получают ацетильные производные моносахаридов. Сложные эфиры моносахаридов гидролизуются как в кислой, так и в щелочной средах.



Большое значение имеют эфиры неорганических кислот, в частности эфиры фосфорной кислоты - фосфаты. Они содержатся во всех растительных и животных организмах и представляют собой метаболически активные формы моносахаридов. Наиболее важную роль играют фосфаты d-глюкозы и d-фруктозы.

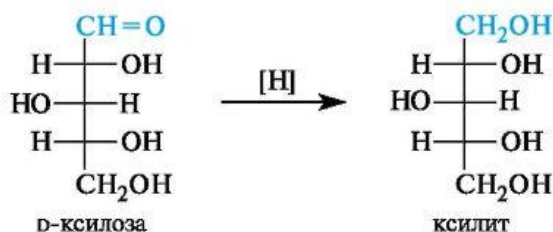
ФОСФАТЫ МОНОСАХАРИДОВ



Эфиры серной кислоты - сульфаты - входят в состав полисахаридов соединительной ткани.

Восстановление

При восстановлении моносахаридов (их альдегидной или кетонной группы) образуются альдиты.



Шестиатомные спирты - **D-глюцит** (сорбит) и **D-маннит** - получаются при восстановлении соответственно глюкозы и маннозы. Альдиты легко растворимы в воде, обладают сладким вкусом, некоторые из них (ксилит и сорбит) используются как заменители сахара для больных сахарным диабетом.

При восстановлении альдоз получается лишь один полиол, при восстановлении кетоз - смесь двух полиолов; например, из d-фруктозы образуются d-глюцит и d-маннит.

Гликозиды не проявляют восстановительной способности и не дают положительной пробы с этими реактивами. Однако кетозы способны восстанавливать катионы металлов, так как в щелочной среде они изомеризуются в альдозы.

Прямое окисление звена CH_2OH моносахаридов в карбоксильную группу невозможно из-за присутствия более склонной к окислению альдегидной группы, поэтому для превращения моносахарида в уроновую кислоту окислению подвергают моносахарид с защищенной альдегидной группой, например, в виде гликозида.



Образование гликозидов глюкуроновой кислоты - **глюкуронидов** - является примером биосинтетического процесса *конъюгации*, т. е. процесса связывания лекарственных средств или их метаболитов с биогенными веществами, а также с токсичными веществами с последующим выведением из организма с мочой.

ГЛЮКУРОНИДЫ



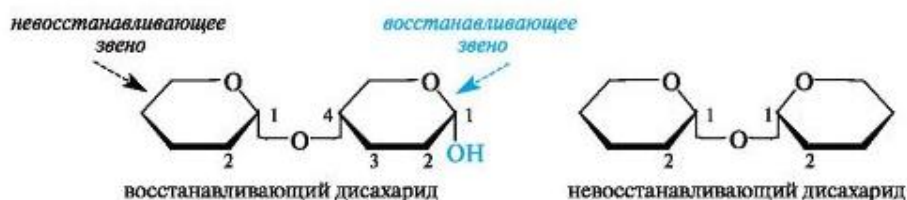
Олигосахариды

Олигосахариды - углеводы, построенные из нескольких остатков моносахаридов (от 2 до 10), связанных между собой гликозидной связью.

Простейшими олигосахаридами являются дисахариды (биозы), которые состоят из остатков двух моносахаридов и представляют собой гликозиды (полные ацетали), в которых один из остатков выполняет роль агликона. С ацетальной природой связана способность дисахаридов гидролизоваться в кислой среде с образованием моносахаридов.

Существуют два типа связывания моносахаридных остатков:

- за счет полуацетальной группы OH одного моносахарида и любой спиртовой группы другого (в примере ниже - гидроксил при С-4); это группа восстанавливающих дисахаридов;
- с участием полуацетальных групп OH обоих моносахаридов; это группа невосстанавливающих дисахаридов.



Восстанавливающие дисахариды

В этих дисахаридах один из моносахаридных остатков участвует в образовании гликозидной связи за счет гидроксильной группы (чаще всего при С-4). В дисахариде имеется свободная полуацетальная гидроксильная группа, вследствие чего сохраняется способность к раскрытию цикла.

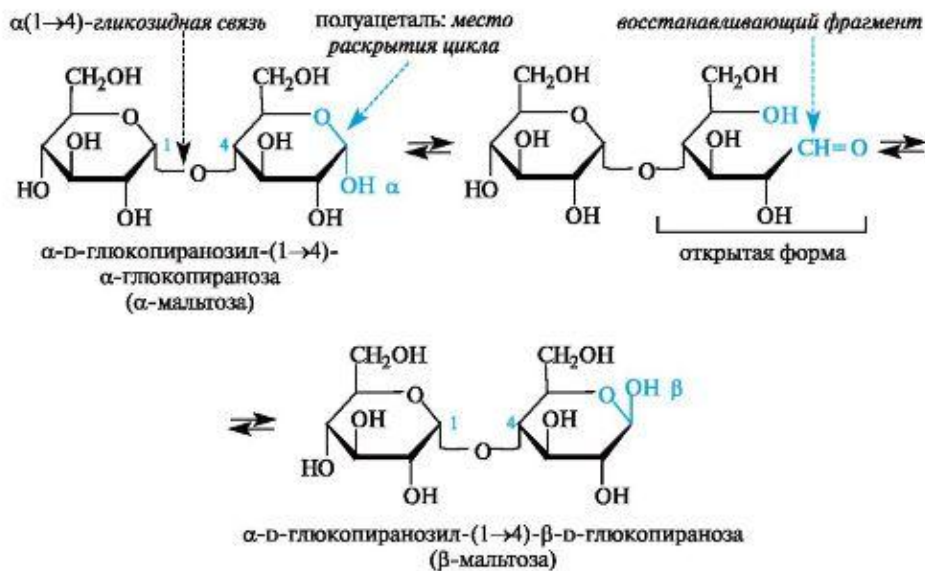
Восстановительные свойства таких дисахаридов и мутаротация их растворов обусловлены цикло-оксо-таутомерией.

Представителями восстанавливающих дисахаридов являются мальтоза, целлобиоза, лактоза.

Мальтоза

Этот дисахарид называют еще солодовым сахаром (от лат. *maltum* - солод). Он является основным продуктом расщепления крахмала под действием фермента β -амилазы, выделяемого слюнной железой, а также содержащегося в солоде (проросших, а затем высушенных и измельченных зернах хлебных злаков). Мальтоза имеет менее сладкий вкус, чем сахароза.

ТАУТОМЕРИЯ МАЛЬТОЗЫ



Мальтоза - дисахарид, в котором остатки двух молекул d-глюко- пиранозы связаны $\alpha(1^4)$ -гликозидной связью.

Аномерный атом углерода, участвующий в образовании этой связи, имеет α -конфигурацию, а аномерный атом с полуацетальной гидроксильной группой может иметь как α -, так и β -конфигурацию (соответственно α - и β -мальтоза).

В систематическом названии дисахариды «первая» молекула приобретает суффикс **-озил**, а у «второй» сохраняется суффикс **-оза**. Кроме того, в полном названии указывают конфигурации обоих аномерных атомов углерода.

Целлобиоза - дисахарид образуется при неполном гидролизе полисахарида целлюлозы.

Лактоза содержится в молоке (4-5%) и получается из молочной сыворотки после отделения творога (отсюда и ее название «молочный сахар»).

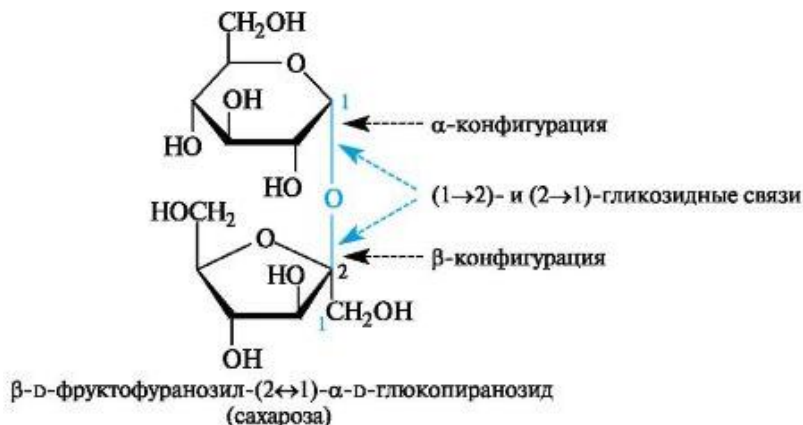
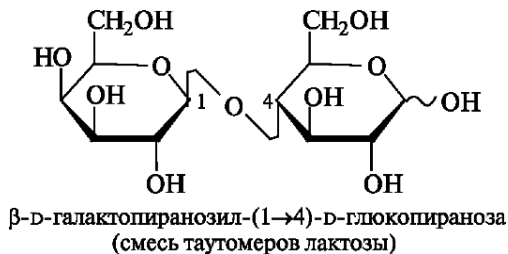
Лактоза - дисахарид, в котором остатки d-галактопиранозы и d-глюкопиранозы связаны $\beta(1-4)$ -гликозидной связью.

Участвующий в образовании этой связи аномерный атом углерода d-галактопиранозы имеет β -конфигурацию. Аномерный атом глюкопиранозного фрагмента может иметь как α -, так и β -конфигурацию (соответственно α - и β -лактоза).

Невосстанавливающие дисахариды

Важнейшим из невосстанавливающих дисахаридов является **сахароза**. Ее источником служат сахарный тростник, сахарная свекла (до 28% от сухого вещества), соки растений и плодов.

Сахароза - дисахарид, в котором остатки α -d-глюкопиранозы и β -d-фруктофуранозы связаны гликозидными связями за счет полуацетальных гидроксильных групп каждого моносахарида.

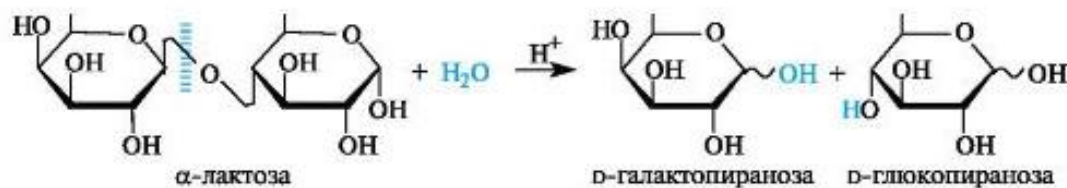


Поскольку в молекуле сахарозы отсутствуют полуацетальные гидроксильные группы, она неспособна к цикло-оксо-таутомерии. Растворы сахарозы не мутаротируют.

Химические свойства

По химической сути олигосахариды являются гликозидами, а восстанавливающие олигосахариды обладают еще и признаками моносахаридов, так как содержат потенциальную альдегидную группу (в открытой форме) и полуацетальный гидроксил. Этим и определяется их химическое поведение. Они вступают во многие реакции, свойственные моносахаридам: образуют сложные эфиры, способны окисляться и восстанавливаться под действием тех же реагентов.

Наиболее характерной реакцией дисахаридов является кислотный гидролиз, приводящий к расщеплению гликозидной связи с образованием моносахаридов (во всех таутомерных формах). В общих чертах эта реакция аналогична гидролизу алкилгликозидов.



Полисахариды

Полисахариды составляют основную массу органической материи в биосфере Земли. Они выполняют три важные биологические функции, выступая в роли структурных компонентов клеток и тканей, энергетического резерва и защитных веществ.

Полисахариды (гликаны) - высокомолекулярные углеводы. По химической природе они являются полигликозидами (полиацеталами).

По принципу строения полисахариды не отличаются от восстанавливающих олигосахаридов. Каждое звено моносахарида связано гликозидными связями с предыдущим и последующим звеньями. При этом для связи с последующим звеном предоставляется полуацетальная гидроксильная группа, а с предыдущим - спиртовая группа. Различие заключается лишь в количестве моносахаридных остатков: полисахариды могут содержать их сотни и даже тысячи.

В полисахаридах растительного происхождения наиболее часто встречаются (1-4)-гликозидные связи, а в полисахаридах животного и бактериального происхождения имеются связи

и других типов. На одном конце полимерной цепи находится остаток восстанавливающего моносахарида. Поскольку его доля во всей макромолекуле очень мала, полисахариды практически не проявляют восстановительных свойств.

Гликозидная природа полисахаридов обуславливает их гидролиз в кислой и устойчивость в щелочной средах. Полный гидролиз приводит к образованию моносахаридов или их производных, неполный - к ряду промежуточных олигосахаридов, в том числе и дисахаридов.

Полисахариды имеют большую молекулярную массу. Им присущ типичный для высокомолекулярных веществ более высокий уровень структурной организации макромолекул. Наряду с первичной структурой, т. е. с определенной последовательностью мономерных остатков, важную роль играет вторичная структура, определяемая пространственным расположением макромолекулярной цепи.

Полисахаридные цепи могут быть разветвленными или неразветвленными (линейными).

Полисахариды делят на группы:

- гомополисахаридов, состоящих из остатков одного моносахарида;
- гетерополисахаридов, состоящих из остатков разных моносахаридов.

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

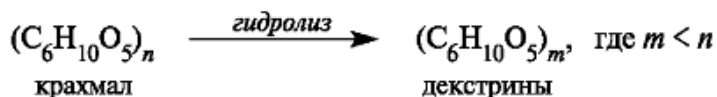
Гетерополисахариды, к числу которых относятся многие животные и бактериальные полисахариды, изучены меньше, но играют важную биологическую роль. Гетерополисахариды в организме связаны с белками и образуют сложные надмолекулярные комплексы.

Гомополисахариды

Крахмал

Этот полисахарид состоит из полимеров двух типов, построенных из d-глюкопиранозы: **амилозы** (10-20%) и **амилопектина** (80-90%). Крахмал образуется в растениях в процессе фотосинтеза и «запасается» в клубнях, корнях, семенах.

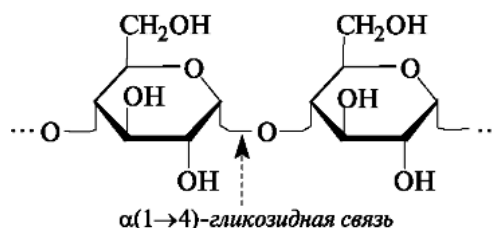
Крахмал - белое аморфное вещество. В холодной воде нерастворим, в горячей набухает и некоторая часть его постепенно растворяется. При быстром нагревании крахмала из-за содержащейся в нем влаги (10-20%) происходит гидролитическое расщепление макромолекулярной цепи на более мелкие осколки и образуется смесь полисахаридов, называемых **декстринами**. Декстрины лучше растворяются в воде, чем крахмал.



Такой процесс расщепления крахмала, или **декстринизация**, осуществляется при хлебопечении. Крахмал муки, превращенный в декстрины, легче усваивается вследствие большей растворимости.

Амилоза - полисахарид, в котором остатки d-глюкопиранозы связаны α(1-4)-гликозидными связями, т. е. дисахаридным фрагментом амилозы является мальтоза.

АМИЛОЗА



Цепь амилозы неразветвленная, включает до тысячи глюкозных остатков, молекулярная масса до 160 тыс.

По данным рентгеноструктурного анализа, макромолекула амилозы свернута в спираль (рис. 2). На каждый виток спирали приходится шесть моносахаридных звеньев. Во внутренний канал спирали могут входить соответствующие по размеру молекулы, например молекулы иода, образуя комплексы, называемые *соединениями включения*. Комплекс амилозы с иодом имеет синий цвет. Это используется в аналитических целях для открытия как крахмала, так и иода (йодкрахмальная проба).

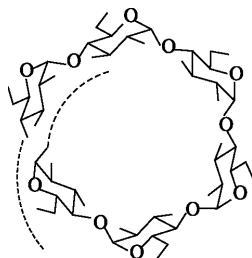


Рис. 2. Спиралевидная структура амилозы (вид вдоль оси спирали).

Амилопектин в отличие от амилозы имеет разветвленное строение (рис. 3). Его молекулярная масса достигает 1-6 млн.

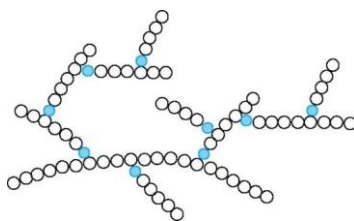
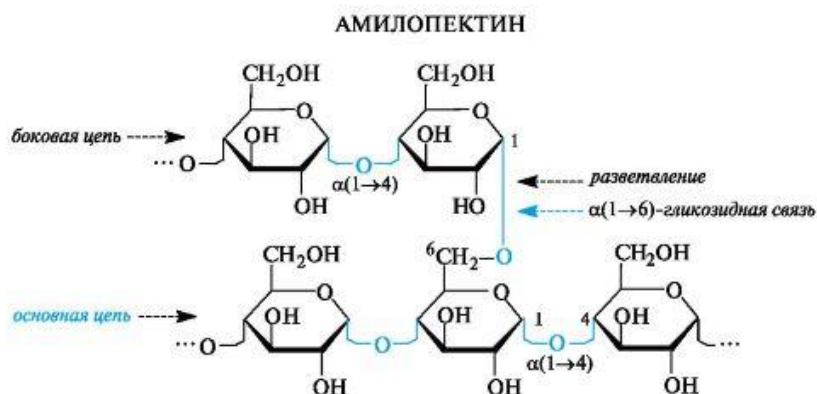


Рис. 3. Разветвленная макромолекула амилопектина (цветные кружки - места ответвления боковых цепей).

Амилопектин - разветвленный полисахарид, в цепях которого остатки D-глюкопиранозы связаны $\alpha(1^4)$ -гликозидными связями, а в точках разветвления - $\alpha(1^6)$ -связями. Между точками разветвления располагаются 20-25 глюкозных остатков.



Гидролиз крахмала в желудочно-кишечном тракте происходит под действием ферментов, расщепляющих $\alpha(1-4)$ - и $\alpha(1-6)$ -гликозидные связи. Конечными продуктами гидролиза являются глюкоза и мальтоза.

Гликоген

В животных организмах этот полисахарид является структурным и функциональным аналогом растительного крахмала. По строению он подобен амилопектину, но имеет еще большее разветвление цепей. Обычно между точками разветвления содержатся 10-12, иногда даже 6 глюкозных звеньев. Условно можно сказать, что разветвленность макромолекулы гликогена вдвое больше, чем амилопектина. Сильное разветвление способствует выполнению гликогеном энергетической функции, так как только при множестве концевых остатков можно обеспечить быстрое отщепление нужного количества молекул глюкозы.

Молекулярная масса гликогена необычайно велика и достигает 100 млн. Такой размер макромолекул содействует выполнению функции резервного углевода. Так, макромолекула гликогена из-за большого размера не проходит через мембрану и остается внутри клетки, пока не возникнет потребность в энергии.

Гидролиз гликогена в кислой среде протекает очень легко с количественным выходом глюкозы. Это используют в анализе тканей на содержание гликогена по количеству образовавшейся глюкозы.

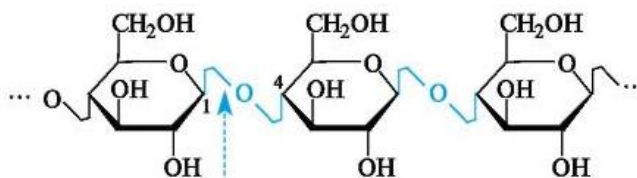
Аналогично гликогену в животных организмах такую же роль резервного полисахарида в растениях выполняет амилопектин, имеющий менее разветвленное строение. Это связано с тем, что в растениях значительно медленнее протекают метаболические процессы и не требуется быстрого притока энергии, как иногда необходимо животному организму (стрессовые ситуации, физическое или умственное напряжение).

Целлюлоза

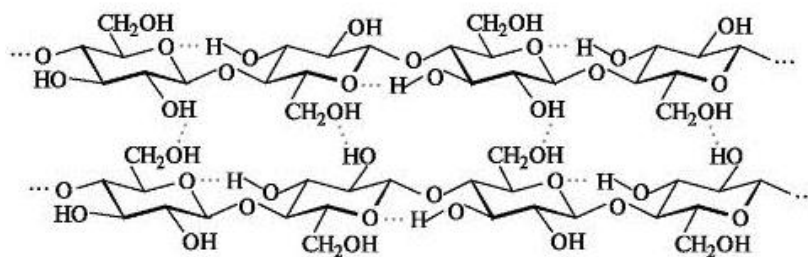
Этот полисахарид, называемый также клетчаткой, является наиболее распространенным растительным полисахаридом. Целлюлоза обладает большой механической прочностью и выполняет функцию опорного материала растений. Древесина содержит 50-70% целлюлозы; хлопок представляет собой почти чистую целлюлозу. Целлюлоза является важным сырьем для ряда отраслей промышленности (целлюлозно-бумажной, текстильной и т. п.).

Целлюлоза - линейный полисахарид, в котором остатки d-глюко-пиранозы связаны P(1-4)-гликозидными связями. Дисахаридный фрагмент целлюлозы представляет собой целлобиозу.

Макромолекулярная цепь не имеет разветвлений, в ней содержится 2,5-12 тыс. глюкозных остатков, что соответствует молекулярной массе от 400 тыс. до 1-2 млн.



β -Конфигурация аномерного атома углерода приводит к тому, что макромолекула целлюлозы имеет строго линейное строение. Этому способствует образование водородных связей внутри цепи, а также между соседними цепями.



Такая упаковка цепей обеспечивает высокую механическую прочность, волокнистость, нерастворимость в воде и химическую инертность, что делает целлюлозу прекрасным материалом для построения клеточных стенок растений. Целлюлоза не расщепляется обычными ферментами желудочно-кишечного тракта, но необходима для нормального питания как балластное вещество.

Большое практическое значение имеют эфирные производные целлюлозы: ацетаты (искусственный шелк), нитраты (взрывчатые вещества, коллоксилин) и другие (вискозное волокно, целлофан).

Лабораторная работа № 11

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Концентрированный раствор хлороводородной кислоты.

3. Водные растворы: 0,5% D-глюкозы, 0,5% фруктозы, 1% сахарозы, 1 % лактозы, 10% гидроксида натрия, 2% сульфата меди(II), 5% нитрата серебра, 10% аммиака, 0,5% крахмального клейстера и сильно разбавленного йода, 10% серной кислоты, разбавленного раствора I_2 в KI, раствор гидролизата.

4. Резорцин сухой.

5. Штатив с пробирками, пробирки с газоотводной трубкой.

6. Спиртовка.

Опыт 1. *Доказательство наличия гидроксильных групп в D-глюкозе*

В пробирку поместите 1 каплю 0,5% раствора D-глюкозы и 6 капель 10% гидроксида натрия NaOH. К полученной смеси добавьте 1 каплю 2% раствора сульфата меди (II) $CuSO_4$. Образующийся осадок гидроксида меди (II) $Cu(OH)_2$ быстро растворяется и получается прозрачный раствор синего цвета. Полученный раствор сохраните для следующего опыта.

Вывод:

Опыт 2. *Восстановление гидроксида меди (II) глюкозой в щелочной среде (проба Троммера)*

К полученному в предыдущем опыте синему раствору добавьте несколько капель воды до высоты слоя жидкости в пробирке 18-20 мм. Нагрейте ее над пламенем горелки, держа пробирку наклонно так, чтобы нагревалась только верхняя часть раствора, а нижняя оставалась для контроля (без нагревания). Нагрейте только до начала кипения, но не кипятите. При нагревании цвет верхней части раствора изменяется от синего до желто-красного. Эта реакция называется пробой Троммера и используется для открытия глюкозы в моче.

Вывод:

Опыт 3. *Восстановление аммиачного раствора гидроксида серебра глюкозой*

В пробирку поместите 1 каплю 5% нитрата серебра AgNO_3 , прибавьте капли 10% гидроксида натрия NaOH и 3-4 капли 10% водного раствора аммиака до растворения образующегося осадка гидроксида серебра. Полученный прозрачный аммиачный раствор гидроксида серебра является реактивом, окисляющим глюкозу (реактив Толленса).

Добавьте к полученному реактиву 1 каплю 0,5% раствора глюкозы и слегка подогрейте пробирку над пламенем горелки до начала побурения раствора. Далее реакция идет без нагревания и металлическое серебро выпадает либо в виде черного осадка, либо осаждается на стенках пробирки в виде блестящего зеркального налета (отсюда название – реакция «серебряного зеркала»).

Вывод:

Опыт 4. Реакция Селиванова на фруктозу

В пробирку поместите крупинку сухого резорцина и 2 капли концентрированной хлороводородной кислоты (на общем столе). Добавьте 2 капли 0,5% раствора фруктозы и нагрейте до начала кипения. Постепенно жидкость приобретает красное окрашивание.

Реакция обусловлена образованием нестойкого соединения - гидроксиметилфурфуrolа. Под действием концентрированной хлороводородной кислоты гидроксиметилфурфуrol конденсируется с резорцином, давая окрашенное соединение.

Вывод:

Опыт 5. *Отсутствие восстанавливающей способности у сахарозы*

В пробирку поместите 1 каплю 1% раствора сахарозы и 6 капель 10% раствора NaOH. Добавьте для разбавления 5-6 капель воды (высота слоя жидкости 18-20 мм). Прибавьте 1 каплю 2% CuSO₄. Образуется прозрачный синий раствор комплексной соли меди (II) с сахарозой. Осторожно нагрейте пробирку над пламенем горелки так, чтобы нагревалась только верхняя часть раствора, а нижняя оставалась без нагревания (для контроля). Нагревайте только до кипения, но не кипятите. Изменения окраски раствора не происходит. Вспомните, что с D-глюкозой в аналогичных условиях (см. опыт 1) происходило изменение окраски верхней части раствора в желто-красную.

Вывод:

Опыт 6. *Восстанавливающая способность лактозы*

В пробирку поместите 1 каплю 1% раствора лактозы и 4 капли 10% раствора NaOH. Добавьте 1 каплю 2% CuSO₄. Образующийся голубой осадок Cu(OH)₂ при встряхивании пробирки растворяется, образуя синий раствор комплексной соли меди (II) с лактозой. Добавьте для разбавления несколько капель воды до высоты слоя жидкости 18-20 мм. Осторожно нагрейте пробирку над пламенем горелки так, чтобы нагревалась только верхняя часть раствора, а нижняя оставалась без нагревания (для контроля). Нагревайте только до кипения, но не кипятите. При нагревании цвет верхней части раствора изменяется в желто-красный. Вспомните, что с D-глюкозой (см. опыт 1) наблюдается аналогичный результат (проба Троммера положительна), тогда как в опыте с сахарозой (см. опыт 5) в тех же условиях окраска верхней части раствора не изменяется.

Вывод:

Опыт 7. Качественная реакция на крахмал

В пробирку поместите 5 капель 0,5% раствора крахмального клейстера и 1 каплю сильно разбавленного йода. Раствор окрашивается в синий цвет. Нагрейте раствор, он обесцвечивается; при охлаждении окраска восстанавливается.

Вывод:

Опыт 8. Кислотный гидролиз крахмала

В пробирку поместите 1 каплю 0,5% клейстера. Добавьте 2 капли 10% раствора H_2SO_4 и поместите пробирку в кипящую водяную баню. Мутный раствор клейстера становится прозрачным через 20 мин. Пипеткой нанесите 1 каплю гидролизата на предметное стекло и добавьте 1 каплю разбавленного раствора I_2 в KI (для получения такого раствора 1 каплю раствора I_2 в KI поместите в отдельную пробирку и долейте ее доверху водой, чтобы получился светло-желтый раствор). Если проба не дает положительной йодкрахмальной реакции (синее окрашивание), добавьте в пробирку 8 капель 10% NaOH для создания щелочной среды. Затем добавьте 1 каплю 2% CuSO_4 . будет ли положительной проба Троммера?

Вывод:

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Моносахариды. Строение и стереоизомерия.
2. Явление мутаротации. Проекционные формулы Фишера, формулы Хеуорса (на примере глюкозы и фруктозы).
3. Химические свойства моносахаридов: а) реакции комплексообразования; б) электрофильно-нуклеофильные свойства (реакции алкилирования, ацилирования); в) окислительно-восстановительные свойства – реакции эпимеризации, реакции окисления и восстановления моносахаридов.
4. Дисахариды. Их строение, α - и β -гликозидные связи.
5. Восстанавливающие дисахариды. Способ образования в них гликозидной связи. Лактоза и мальтоза, их биологическое значение.
6. Невосстанавливающие дисахариды, принцип образования в них гликозидной связи. Сахароза.
7. Биозные фрагменты природных гликозидов на примере генциобиозы. Аминогликозиды (или углеводные антибиотики) – на примере стрептомицина.
8. Полисахариды, строение крахмала, гликогена, декстранов, целлюлозы.
9. Гетерополисахариды и смешанные биополимеры: хондроитинсульфаты, гиалуроновая кислота, протеогликаны, пептидогликаны, гликопротеины.
10. Укажите виды связей между моносахаридными звеньями этого полисахарида.

Выполнить упражнения:

1. Напишите схемы реакций гидролиза сахарозы, мальтозы, лактозы. Дайте полное название этим дисахаридам.
2. Объясните, почему мальтоза и лактоза обладают восстанавливающими свойствами.
3. Как связано конформационное строение цепи с пространственной структурой? Покажите на примере амилозы и целлюлозы.
4. Напишите реакцию гидролиза мальтозы, являющейся структурной единицей крахмала. В какой среде происходит эта реакция? Какой моносахарид получается в результате полного гидролиза крахмала?
5. О каких изменениях во вторичной структуре полисахаридных цепей крахмала свидетельствует отсутствие синего окрашивания с йодом?
6. Объясните, почему положительная проба Троммера свидетельствует о полном гидролизе крахмала?
7. Напишите строение сахарозы (с-помощью формул Хеуорса). Какую конфигурацию имеют аномерные атомы углерода в остатках D-фруктозы и D-глюкозы, входящих в состав молекулы сахарозы?
8. Почему сахароза не способна к циклооксо-таутомерии?
9. Объясните причину отсутствия восстанавливающих свойств у сахарозы?

Тестовые задания:

1. Глюкозу в промышленности получают...
 - а) синтезом из формальдегида
 - б) крекингом нефтепродуктов
 - в) гидролизом крахмала
 - г) синтезом из углекислого газа и воды
2. Среди приведенных дисахаридов невосстанавливающим являются:

- а) сахароза
- б) мальтоза
- в) целлобиоза
- г) лактоза

3. Макромолекулы крахмала и целлюлозы образуются из отдельных молекул глюкозы за счет реакции:

- а) этерификации
- б) поликонденсации
- в) полимеризации
- г) окисления

4. Целлюлоза образует сложные эфиры, взаимодействуя с...(2 правильных ответа)

- а) азотной кислотой
- б) соляной кислотой
- в) уксусным ангидридом
- г) кислородом

5. Какие вещества являются природными полимерами (2 правильных ответа)?

- а) крахмал
- б) лактоза
- в) целлюлоза
- г) фруктоза

6. Крахмал от целлюлозы можно отличить...

- а) реакцией с гидроксидом меди (II)
- б) реакцией с йодом
- в) реакцией этерификацией
- г) гидролизом с последующей реакцией "серебряного зеркала"

7. К моносахаридам относится:

- а) мальтоза
- б) фруктоза
- в) лактоза
- г) гепарин
- д) гликоген.

8. Глюкоза является:

- а) кетогексозой
- б) кетопентозой
- в) альдогексозой
- г) альдопентозой
- д) дисахаридом.

9. В состав сахарозы входят остатки:

- а) двух молекул глюкозы
- б) двух молекул фруктозы
- в) глюкозы и фруктозы
- г) галактозы и глюкозы.

10. Физиологически важным гомополисахаридом является:

- а) гиалуроновая кислота

- б) хондроитинсульфат
- в) гликоген
- г) целлюлоза.

Хронометраж:

2 часового занятия:

Организационный момент – 5 мин.

Опрос – 40 мин.

Пояснения к выполнению работы – 20 мин.

Выполнение и оформление работы – 25 мин.

1 часового занятия:

Изложение нового материала – 40 мин.

Проверка работ и задание на дом – 5 мин.

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М. 1985, гл. 17, с. 378-400, 1991, гл. 12. с. 407-430.
2. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под ред. Тюкавкиной Н.А. – М. 1985, тема 3.3, с. 215-222, оп. 59-62.
3. Терней А. Современная органическая химия. - М. 1981, т.1, гл.26Б, с.453-463.
4. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии. - М. 1978, т.2, гл.18, с.27-34.
5. Ленинджер А. Биохимия. – М. 1976, гл.ХІ, с 268-275.

Занятие № 14

α -АМИНОКИСЛОТЫ

Цель занятия: сформировать знания о строении и свойствах важнейших α -аминокислот, как химическую основу для дальнейшего изучения динамической биохимии в части аминокислот; выявить влияние природы заместителя и пространственного строения молекул на реакционную способность.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Классификацию α -аминокислот.
- б) В какой форме α -аминокислоты существуют в различных средах.
- в) Химические свойства аминокислот.

Студент должен уметь:

- а) Давать названия аминокислотам и их производным.
- б) Качественно определять аминокислоты в смеси с другими веществами.
- в) Писать реакции взаимодействия аминокислот с ацилирующими и алкилирующими реагентами, с формальдегидом, азотистой кислотой, нингидрином.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Биологически важные гетероциклические системы. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Пиролл, фуран, тиофен. Понятие о строении тетрапирольных соединений (порфин, гем). Линейные тетрапирольные соединения.
2. Индол (бензопиррол). Строение, свойства. Биологически активные производные индола.
3. Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами. Имидазол, свойства; медико-биологическое значение производных.
4. Пиразол, оксазол, тиазол. Строение, свойства, биологические функции производных. Пиразолон-3 – структурная основа ненаркотических анальгетиков (анальгин).
5. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин, никотиновая кислота и никотинамид. Изоникотиновая (γ -пиридинкарбоновая кислота), медико-биологические функции производных.
6. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом: пиримидин, пиазин. Гидрокси- и аминопроизводные пиримидина – компоненты нуклеиновых кислот. Барбитуровая кислота и ее производные.
7. Бициклические гетероциклы. Пуриин. Гидрокси- и аминопурины. Мочевая кислота. Лактим-лактамовая таутомерия. Аденин; медико-биологическое значение производных, таутомерные формы.
8. Понятие об алкалоидах. Гигрин, никотин. Производные тропана - атропин и кокаин. Метилированные ксантины – кофеин, теofilлин, теобромин.
9. Химические свойства аминогруппы. Основность и нуклеофильность аминогруппы.
10. Окисление тиолов и восстановление дисульфидов.

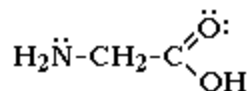
Теоретическая часть

Многообразные пептиды и белки состоят из остатков α -аминокислот. Общее число встречающихся в природе аминокислот достигает 300, однако некоторые из них обнаружены лишь в определенном сообществе или даже в одном организме. Среди них выделяется группа из 20 наиболее важных α -аминокислот.

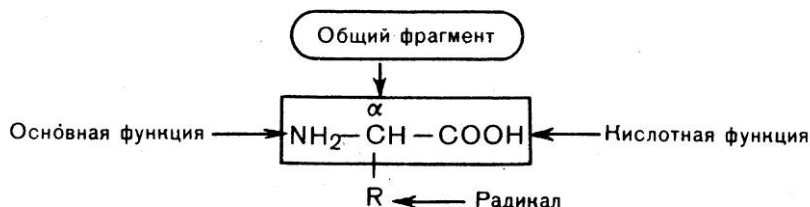
Аминокислоты — органические бифункциональные соединения, в состав которых входят карбоксильные группы – COOH и аминогруппы -NH₂.

Это замещенные карбоновые кислоты, в молекулах которых один или несколько атомов водорода углеводородного радикала заменены аминогруппами.

Простейший представитель — аминокислота $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ (глицин)



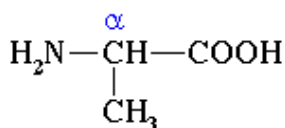
α -Аминокислоты — обязательно содержат карбоксильную группу и аминогруппу, находящиеся у одного и того же атома углерода.



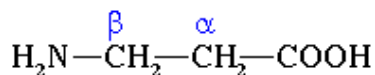
Основным источником α -аминокислот для живого организма служат пищевые белки. Многие α -аминокислоты синтезируются в организме, некоторые же необходимые для синтеза белков α -аминокислоты не синтезируются в организме и должны поступать извне. Такие аминокислоты называются незаменимыми: валин, лейцин, изолейцин, лизин, треонин, метионин, фенилаланин, триптофан. При некоторых, чаще всего врожденных, заболеваниях перечень незаменимых кислот расширяется. Например, при фенилкетонурии человеческий организм не синтезирует еще одну α -аминокислоту — тирозин, который в организме здоровых людей получается при гидроксилировании фенилаланина.

α -Аминокислоты классифицируют несколькими способами в зависимости от признака, положенного в основу их деления на группы.

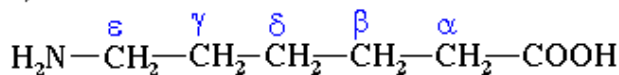
1. В зависимости от взаимного расположения амино- и карбоксильной групп аминокислоты подразделяют на α -, β -, γ -, δ -, ε - и т. д.



2-аминопропановая кислота
(α -аминопропионовая,
аланин)

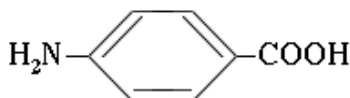


3-аминопропановая кислота
(β -аминопропионовая)



6-аминогексановая кислота
(ε -аминокапроновая)

2. По характеру углеводородного радикала различают алифатические (жирные), ароматические и гетероциклические аминокислоты. Приведенные выше аминокислоты относятся к жирному ряду. Примером ароматической аминокислоты может служить *para*-аминобензойная кислота:



Внутри группы алифатических кислот выделяют нейтральные (одна NH_2 - и одна COOH -группы), основные (две NH_2 - и одна COOH -группы) и кислые (одна NH_2 - и две COOH -группы) аминокислоты.

3. В зависимости от характера бокового радикала α -аминокислоты делятся на две группы: с неполярными (гидрофобными) и полярными (гидрофильными) радикалами. К первой группе относятся α -аминокислоты с алифатическим (аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин) и ароматическим (фенилаланин, триптофан) боковыми радикалами. Ко второй группе принадлежат α -аминокислоты, у которых в радикале имеются полярные функциональные группы, способные к ионизации (ионогенные) или не способные переходить в ионное состояние (неионогенные) в условиях организма. Например, в тирозине гидроксильная группа ионогенная (имеет фенольный характер), в серине – неионогенная (имеет спиртовую природу).

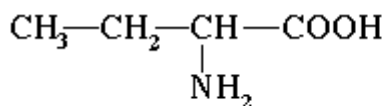
Амфотренность α -аминокислот обусловлена наличием в их молекулах функциональных групп кислотного (COOH) и основного (NH₂) характера. Поэтому α -аминокислоты образуют соли как со щелочами, так и кислотами.

α -Аминокислоты как гетерофункциональные соединения вступают в реакции, характерные для карбоксильной группы и аминогруппы. Некоторые химические свойства α -аминокислот обусловлены наличием функциональных групп в радикале.

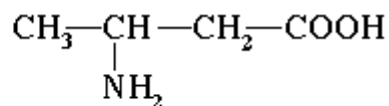
Номенклатура аминокислот

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

Например:

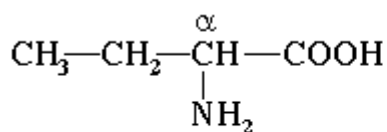


2-аминобутановая
кислота

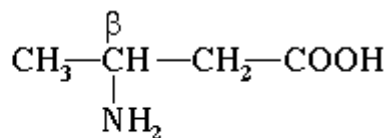


3-аминобутановая
кислота

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:



α -аминомасляная
кислота



β -аминомасляная
кислота

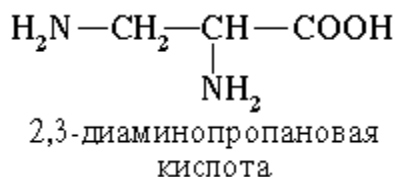
Для α -аминокислот R-CH(NH₂)COOH, которые играют исключительно важную роль в процессах жизнедеятельности животных и растений, применяются тривиальные названия.

Некоторые важнейшие α -аминокислоты

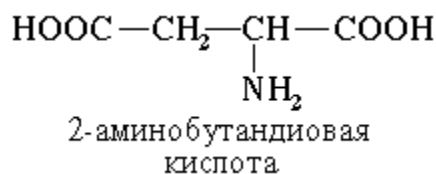
Формула	Название	Обозначение
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Глицин	<i>Gly</i> (Гли)
$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$	Аланин	<i>Ala</i> (Ала)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$	Фенилаланин	<i>Phe</i> (Фен)
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$	Валин	<i>Val</i> (Вал)
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$	Лейцин	<i>Leu</i> (Лей)
$\text{HOCH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$	Серин	<i>Ser</i> (Сер)
$\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$	Аспарагин	<i>Asn</i> (Асн)

Если в молекуле аминокислоты содержится две аминогруппы, то в ее названии используется приставкадиамино-, три группы NH_2 – триамино- и т.д.

Пример:

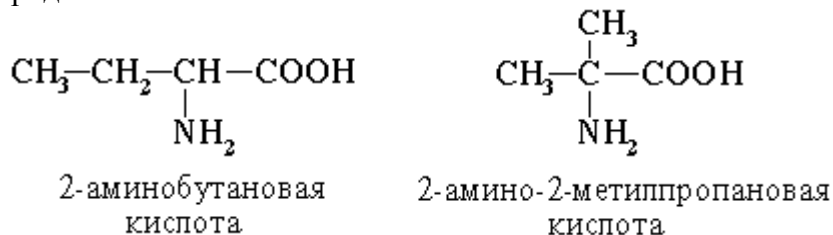


Наличие двух или трех карбоксильных групп отражается в названии суффиксом –диовая или -триовая кислота:

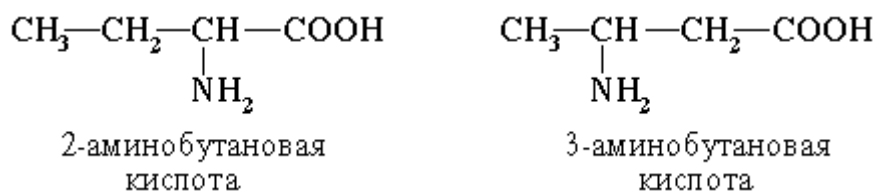


Изомерия аминокислот

1. Изомерия углеродного скелета



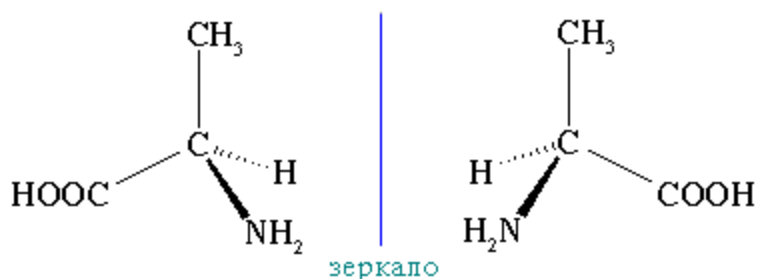
2. Изомерия положения функциональных групп



3. Оптическая изомерия

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

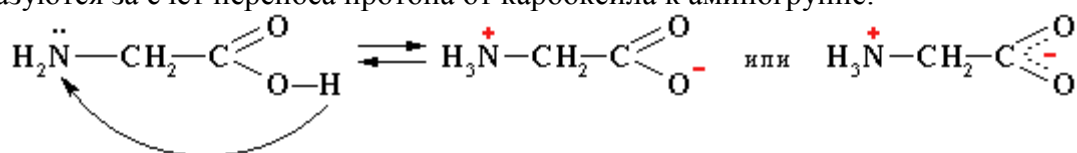
Оптические изомеры аланина



Оптическая изомерия природных α -аминокислот играет важную роль в процессах биосинтеза белка.

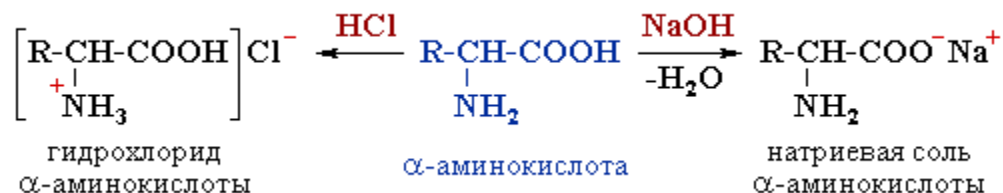
Свойства аминокислот

Физические свойства. Аминокислоты – твердые кристаллические вещества с высокой температурой плавления. Хорошо растворимы в воде, водные растворы электропроводны. Эти свойства объясняются тем, что молекулы аминокислот существуют в виде внутренних солей, которые образуются за счет переноса протона от карбоксила к аминогруппе:

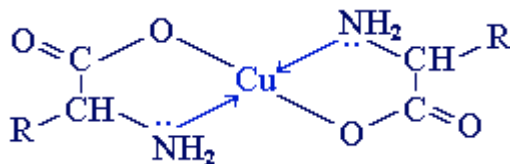


Аминокислоты с одной карбоксильной группой и одной аминогруппой имеют нейтральную реакцию.

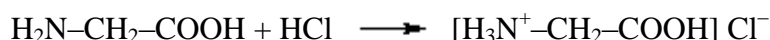
Аминокислоты как амфотерные соединения образуют соли как с кислотами (по группе NH_2), так и со щелочами (по группе COOH):



С ионами тяжелых металлов α -аминокислоты образуют внутрикомплексные соли. Комплексы меди (II), имеющие глубокую синюю окраску, используются для обнаружения α -аминокислот.

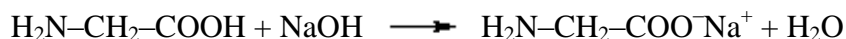


Химические свойства. Аминокислоты проявляют свойства оснований за счет аминогруппы и свойства кислот за счет карбоксильной группы, т.е. являются амфотерными соединениями. Подобно аминам, они реагируют с кислотами с образованием солей аммония:

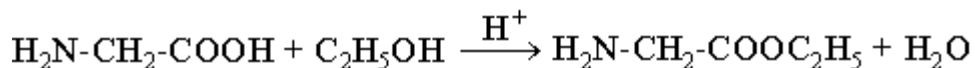


Как карбоновые кислоты они образуют функциональные производные:

а) соли

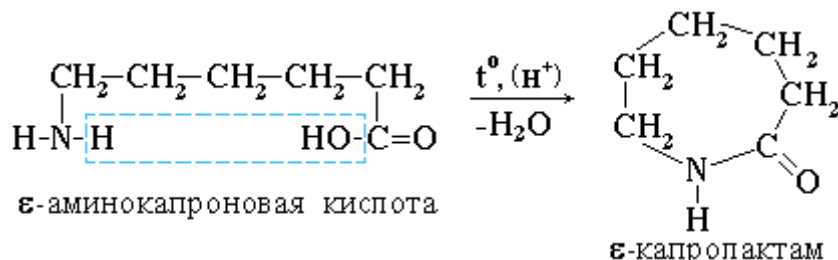


б) сложные эфиры

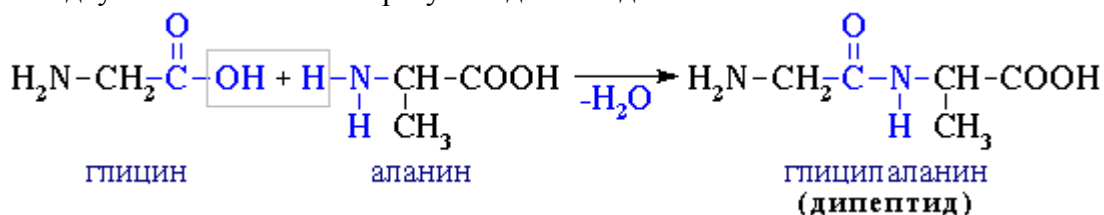


Кроме того, возможно взаимодействие amino- и карбоксильной групп как внутри одной молекулы (внутримолекулярная реакция), так и принадлежащих разным молекулам (межмолекулярная реакция).

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



Межмолекулярное взаимодействие α -аминокислот приводит к образованию пептидов. При взаимодействии двух α -аминокислот образуется дипептид.

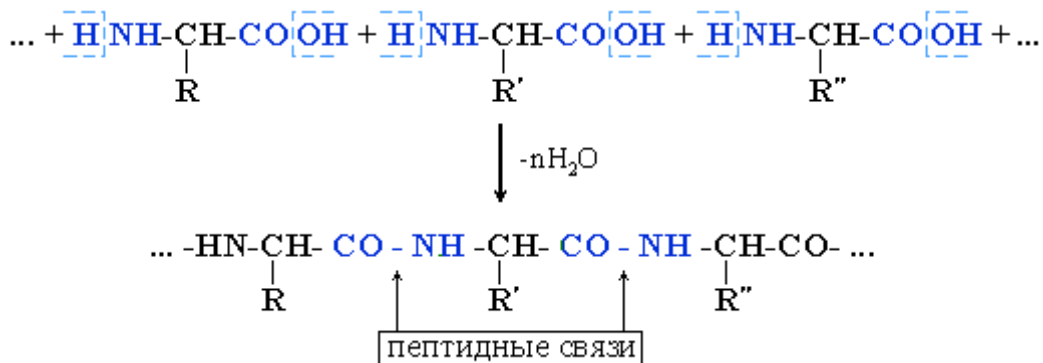


Заметим, что в искусственных условиях (вне организма) 2 различных аминокислоты могут образовать 4 изомерных дипептида (попробуйте представить их формулы).

Межмолекулярная реакция с участием трех α -аминокислот приводит к образованию трипептида и т.д.

Фрагменты молекул аминокислот, образующие пептидную цепь, называются аминокислотными остатками, а связь $\text{CO}-\text{NH}$ - пептидной связью.

Важнейшие природные полимеры – белки (протеины) – относятся к полипептидам, т.е. представляют собой продукт поликонденсации α -аминокислот.



В живых организмах аминокислотный состав белков определяется генетическим кодом, при синтезе в большинстве случаев используется 20 α -аминокислот

Получение аминокислот

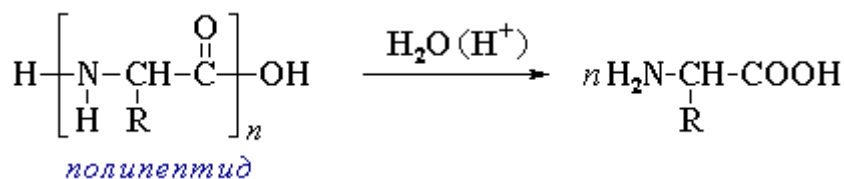
1. Замещение галогена на аминогруппу в соответствующих галогензамещенных кислотах:



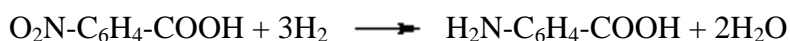
2. Присоединение аммиака к α,β -непредельным кислотам с образованием β -аминокислот:



3. α -Аминокислоты образуются при гидролизе пептидов и белков.



4. Восстановление нитрозамещенных карбоновых кислот (применяется обычно для получения ароматических аминокислот):



5. Биотехнологический способ получения чистых α -аминокислот в виде индивидуальных оптических изомеров. Этот способ основан на способности специальных микроорганизмов вырабатывать в питательной среде определенную аминокислоту.

Лабораторная работа № 12

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Концентрированный раствор уксусной кислоты.
3. Водные растворы: 1 % глицина, 1 % α -аланина, 0,1 % нингидрина, 5% нитрита натрия, 0,1 % хлороводородной кислоты и 0,1 % гидроксида натрия.
4. Твердый карбонат меди (II).
5. Формалин.
6. Раствор метилового красного.
7. Индикатор Конго.
8. Штатив с пробирками, пробирки с газоотводной трубкой.
9. Спиртовка.

Опыт 1. Реакция глицина с нингидрином

В пробирку поместите 4 капли 1 % раствора глицина и 2 капли 0,1 % раствора нингидрина. Содержимое пробирки осторожно нагрейте до появления сине-красной окраски.

Вывод:

Опыт 2. Реакция глицина с формальдегидом

В пробирку поместите 5 капель 1 % раствора глицина и 1 каплю индикатора метилового красного. Раствор окрашивается в желтый цвет (нейтральная среда). К полученной смеси добавьте равный объем формалина. Отметьте появление красной окраски (кислая среда). Данная реакция под названием «формольное титрование» используется для количественного определения карбоксильных групп в α -аминокислотах.

Вывод:

Опыт 3. *Реакция глицина с азотистой кислотой*

В пробирку поместите 5 капель 1% раствора глицина и равный объем 5% раствора нитрита натрия. Добавьте концентрированной уксусной кислоты и осторожно взболтайте смесь. Наблюдается выделение газа. Реакция используется для количественного определения аминогрупп в аминокислотах.

Вывод:

Опыт 4. *Образование комплексной соли меди глицина*

В пробирку поместите 1 мл 1% раствора глицина. Добавьте на кончике лопаточки сухой карбонат меди (II) и смесь нагрейте. Раствор окрашивается в синий цвет.

Вывод:

Опыт 5. *Амфотерные свойства α -аланина*

а) В пробирку поместите 5 капель 1% раствора α -аланина и добавляйте по каплям 0,1% раствор хлороводородной кислоты, подкрашенный индикатором Конго в синий цвет, до появления розово-красной окраски.

б) В пробирку поместите 5 капель 1% раствора α -аланина и по каплям добавьте 0,1% раствор гидроксида натрия, подкрашенный фенолфталеином, до исчезновения окраски.

Вывод:

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Какие вещества являются аминокислотами и почему именно α -аминокислоты имеют важное биологическое значение?
2. Классификация α -аминокислот и их номенклатура. Изомерия аминокислот.
3. Свойства α -аминокислот. Почему α -аминокислоты способны взаимодействовать с кислотами и щелочами?
4. Способы получения аминокислот.
5. Напишите уравнение реакции взаимодействия глицина с нингидрином. Какими внешними признаками характеризуется реакция α -аминокислот с нингидридом? Какое практическое применение имеет эта реакция? Каковы причины изменения окраски индикатора?
6. Напишите схему взаимодействия глицина с азотистой кислотой. Назовите образовавшиеся соединения. Какое практическое применение имеет реакция аминокислот с азотистой кислотой (метод Ван-Слайка)?
7. Напишите уравнение реакции взаимодействия глицина с формальдегидом. Какое практическое применение имеет реакция α -аминокислот с формальдегидом (метод Серенсена)?
8. Напишите схему взаимодействия глицина с карбонатом меди (II). Какой цвет характерен для растворов комплексных солей меди? Какой тип комплексообразования имеет здесь место?
9. Напишите уравнение реакции взаимодействия α -аланина с гидроксидом натрия. Почему изменяется окраска индикатора в ходе реакции?
10. Напишите уравнение реакции взаимодействия α -аланина с хлороводородной кислотой. Почему изменяется окраска индикатора в ходе реакции?

Выполнить упражнения:

1. Имеются четыре пробирки, в которые налиты 4 соединения: вода, тирозин, аргинин, глицин. Каким образом можно определить каждое соединение? Напишите соответствующие уравнения реакций.
2. Напишите уравнения реакций аланина с:
 - а) этиловым спиртом
 - б) соляной кислотой

- в) нингидрином
- г) карбобензоксохлоридом

3. Напишите уравнения реакций тирозина с:

- а) азотной кислотой
- б) 2,4-динитрофторбензолом
- в) азотистой кислотой
- г) гидроксидом натрия

4. Напишите уравнения реакций серина по:

- а) NH_2 -группе
- б) по COOH -группе

5. На чем основана оптическая активность природных α -аминокислот? Все ли белковые аминокислоты проявляют оптические свойства?

6. Напишите D- и L-формы аминокислот. В какой оптически активной форме они содержатся в природных белках?

7. Какие α -аминокислоты, выделенные из белков, имеют 2 ассиметричных атома углерода? Напишите их структурные формулы.

8. Какие универсальные реакции характерны для белковых аминокислот? Напишите уравнения соответствующих реакций.

9. Какая реакция является специфической на:

- а) ароматические аминокислоты
- б) цистеин
- в) тирозин
- г) триптофан
- д) аргинин
- е) гистидин?

Напишите уравнения соответствующих реакций.

10. Напишите формулы природных аминокислот, имеющих в нейтральной среде:

- а) положительный заряд
- б) отрицательный заряд

11. Докажите, что белковые аминокислоты являются амфотерными соединениями.

12. Напишите схему диссоциации аминокислоты в кислой, щелочной и нейтральной области рН. Укажите заряд аминокислоты.

13. В какой области рН – кислой, нейтральной или основной – будет находиться изоэлектрическая точка:

- а) моноаминодикарбоновых кислот
- б) моноаминомонокарбоновых кислот
- в) диаминомонокарбоновых кислот?

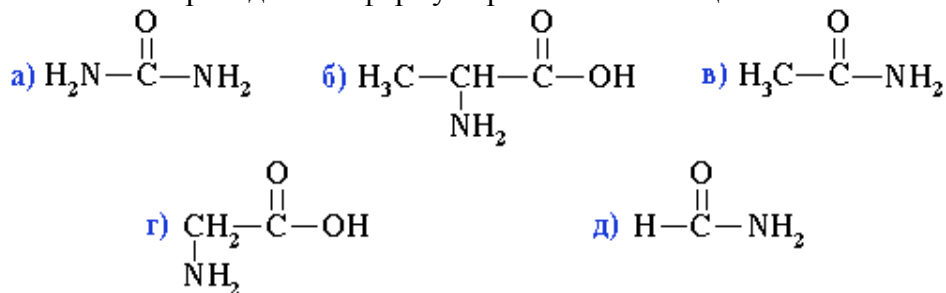
Объясните почему и приведите примеры.

14. Напишите формулы метионина и гистидина в виде биполярных ионов. Как будут заряжены эти аминокислоты в избытке:

- а) кислоты
б) щелочи?

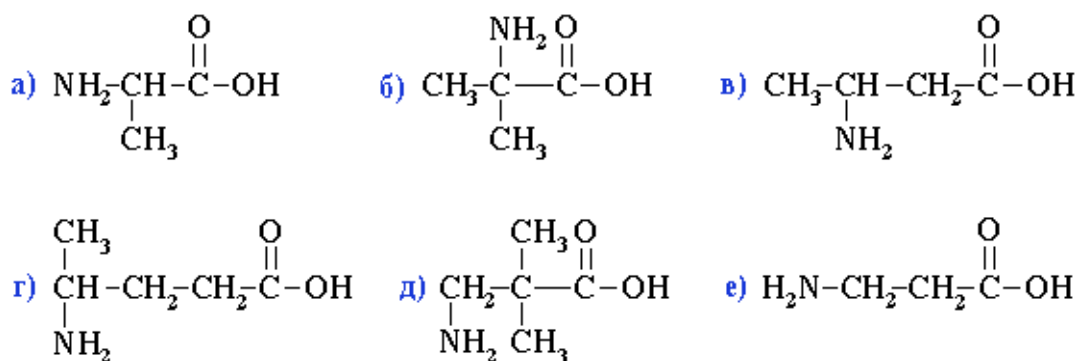
Тестовые задания:

1. Какие из приведенных формул органических веществ относятся к аминокислотам?



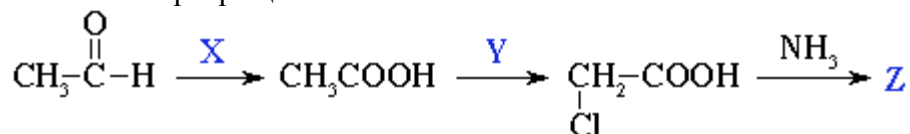
- 1) а, в
2) а, д
3) б, г
4) в, д

2. Укажите изомеры аминокислоты.



- 1) а, г
2) б, в
3) г, д
4) д, е

3. В схеме превращений



веществами X, Y и Z могут быть:

- а) X - [O]; Y - Cl₂; Z - аминокислота
б) X - H₂; Y - Cl₂; Z - аминокислота
в) X - [O]; Y - HCl; Z - амид уксусной кислоты
г) X - H₂; Y - HCl; Z - амид уксусной кислоты

4. Сложный эфир образуется при взаимодействии аминокислоты . . .

- а) с гидроксидом натрия
б) с раствором серной кислоты
в) с аминокислотой
г) с этанолом

5. В результате реакции межмолекулярной циклизации α-аминокислот, образуются

- а) лактамы
- б) лактоны
- в) циклические ангидриды
- г) лактиды
- д) дикетопиперазины

6. В ходе реакций декарбоксилирования аминокислот образуются:

- а) гидроксикислоты
- б) ненасыщенные карбоновые кислоты
- в) оксокислоты
- г) биогенные амины

7. При межмолекулярной дегидратации α – аминокислот образуются:

- а) лактамы
- б) лактимы
- в) дикетопиперазины
- г) лактиды

8. Можно ли отличить глицин от пролина с помощью:

- а) нингидриновой реакции
- б) реакции Ван-Слайка?

Хронометраж 3-х часового занятия:

1. Организационный момент – 2 мин.
2. Опрос – 40 мин.
3. Пояснения к выполнению работы – 25 мин.
4. Выполнение и оформление работы – 30 мин.
5. Изложение нового материала – 45 мин.
6. Проверка работ и задание на дом – 3 мин.

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1985, Гл.6, с. 112-125.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1991, Гл 4. §4.4., с. 100-116.
3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под редакцией Покавкиной М, 1985. Тема 1,3, с.42-55.
4. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М.1979. Гл. VII, с. 147-182, гл.XII, с.270-283.
5. Терней А. Современная органическая химия. М.,1981,Т.1 § 10.5. с.406-408. Т.2, § 23.2., с.285-287.
6. Дж.Робертс, М.Касерио. Основы органической химии. М., 1978,Т. 1 гл.13, § 13-5, с. 419-426.

ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

Цель занятия: сформировать знания о строении и химической основе структурной организации олигопептидов, полипептидов и белковых молекул для дальнейшего изучения биологических функций различных белков на молекулярном уровне.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- Пространственное строение полипептидов и белков.
- Характерные свойства и признаки вторичной, третичной и четвертичной структуры.
- Качественные реакции на белки.
- Признаки глобулярных и фибриллярных белков.

Студент должен уметь:

- Описывать строение пептидной группы.
- Писать химизм определения аминокислотной последовательности в белках (метод Эдмана, метод ДНФ, дансильный метод).

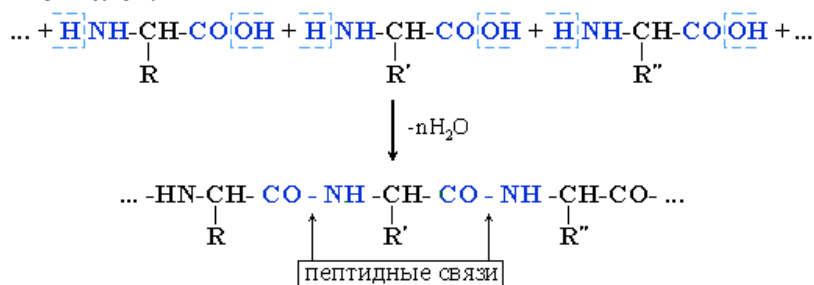
Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

- Какие вещества являются аминокислотами и почему именно α -аминокислоты имеют важное биологическое значение?
- Классификация α -аминокислот и их номенклатура. Изомерия аминокислот.
- Свойства α -аминокислот. Почему α -аминокислоты способны взаимодействовать с кислотами и щелочами?
- Способы получения аминокислот.
- Какими внешними признаками характеризуется реакция α -аминокислот с нингидридом? Какое практическое применение имеет эта реакция? Каковы причины изменения окраски индикатора?
- Какое практическое применение имеет реакция аминокислот с азотистой кислотой (метод Ван-Слайка)?
- Какое практическое применение имеет реакция α -аминокислот с формальдегидом (метод Серенсена)?

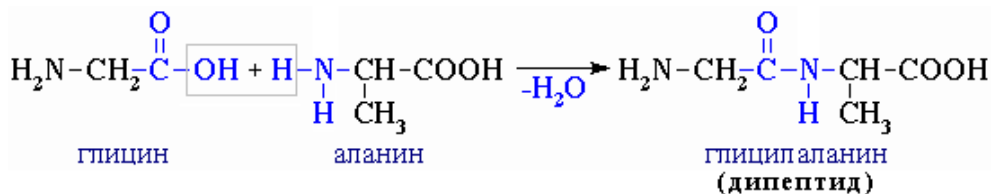
Теоретическая часть

Белки (полипептиды) – биополимеры, построенные из остатков α -аминокислот, соединенных **пептидными** (амидными) связями.

Формально образование белковой макромолекулы можно представить как реакцию поликонденсации α -аминокислот:

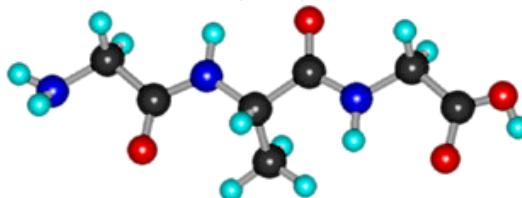


При взаимодействии двух молекул α -аминокислот происходит реакция между аминогруппой одной молекулы и карбоксильной группы - другой. Это приводит к образованию **дипептида**, например:



Следует отметить, что в искусственных условиях (вне организма) две различных аминокислоты могут образовать 4 изомерных дипептида (в данном случае - глицилаланин, аланилглицин, аланилаланин и глицилглицин).

Из трех молекул α -аминокислот (глицин+аланин+глицин) можно получить трипептид:



глицилаланилглицин

Аналогично происходит образование тетра-, пента- и полипептидов.

- Количество изомерных пептидов резко возрастает с увеличением числа участвующих в их образовании неодинаковых α -аминокислот. В живом организме (*in vivo*) биосинтез полипептидов (белков) с заданной природой последовательностью α -аминокислотных остатков направляют дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК). Непосредственно его осуществляют рибонуклеиновые кислоты (РНК информационные, транспортные, рибосомные) и ферменты.

- Для искусственного получения олиго- и полипептидов заданного строения применяются специальные приёмы *пептидного синтеза*: блокирование (защита) одних функциональных групп и активация других.

- При синтезе полипептидов, содержащих большое число аминокислотных остатков, требуется проведение множества реакций, которые сопровождаются операциями по выделению и очистке продукта на каждой стадии. В классическом синтезе это сопряжено не только с большими затратами времени, но и с потерями вещества, поэтому при завершении эксперимента удается получить лишь ничтожно малые количества конечного продукта.

- Для решения этих проблем был предложен *твердофазный синтез* пептидов на полимерной матрице (Мэррифилд, 1962). В настоящее время созданы автоматизированные приборы (синтезаторы), которые в запрограммированной последовательности осуществляют все необходимые операции. Если в классическом синтезе для присоединения одной аминокислоты требуются дни и даже недели, то условия твердофазного синтеза позволяют присоединить 6 аминокислот в сутки.

Молекулярные массы различных белков (полипептидов) составляют от 10 000 до нескольких миллионов. Макромолекулы белков имеют стеререгулярное строение, исключительно важное для проявления ими определенных биологических свойств.

Несмотря на многочисленность белков, в их состав входят остатки не более 22 α -аминокислот.

Функции белков в природе универсальны:

- каталитические (ферменты);
- регуляторные (гормоны);
- структурные (кератин шерсти, фиброин шелка, коллаген);
- двигательные (актин, миозин);
- транспортные (гемоглобин);
- запасные (казеин, яичный альбумин);
- защитные (иммуноглобулины) и т.д.

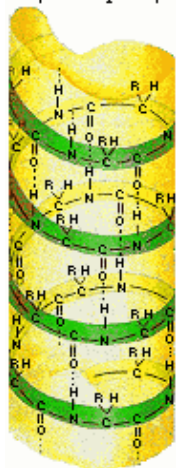
Разнообразные функции белков определяются α -аминокислотным составом и строением их высокоорганизованных макромолекул.

Выделяют 4 уровня структурной организации белков.

Первичная структура - определенная последовательность α -аминокислотных остатков в полипептидной цепи.



Вторичная структура
(α -спираль)



Вторичная структура - конформация полипептидной цепи, закрепленная множеством водородных связей между группами N-H и C=O. Одна из моделей вторичной структуры - α -спираль. Другая модель - β -форма ("складчатый лист"), в которой преобладают межцепные (межмолекулярные) Н-связи.

Третичная структура - форма закрученной спирали в пространстве, образованная главным образом за счет дисульфидных мостиков -S-S-, водородных связей, гидрофобных и ионных взаимодействий.

Третичная структура



Четвертичная структура



Четвертичная структура - агрегаты нескольких белковых макромолекул (белковые комплексы), образованные за счет взаимодействия разных полипептидных цепей

Белки составляют материальную основу химической деятельности клетки. Функции белков в природе универсальны. Среди них различают ферменты, гормоны, структурные (кератин, фиброин, коллаген), транспортные (гемоглобин, миоглобин), двигательные (актин, миозин), защитные (иммуноглобулины), запасные (казеин, яичный альбумин) белки, токсины (змеиные яды, дифтерийный токсин).

В зависимости от величины молекулярной массы различают пептиды и белки. Пептиды имеют меньшую молекулярную массу, чем белки. В биологическом плане пептиды отличаются от белков более узким спектром функций. Наиболее характерна для пептидов регуляторная функция (гормоны, антибиотики, токсины, ингибиторы и активаторы ферментов, переносчики ионов через мембраны и т.д.).

Пептиды и белки представляют собой соединения, построенные из остатков α -аминокислот. Условно считают, что пептиды содержат в молекуле до 100 (что соответствует молекулярной массе до 10000), а белки – свыше 100 аминокислотных остатков (молекулярная масса от 10000 до нескольких миллионов).

Пептидную или белковую молекулу формально можно представить как продукт поликонденсации α -аминокислот протекающей с образованием пептидной (амидной) связи между мономерными звеньями.

При единообразно построенной полиамидной цепи специфичность пептидов и белков определяется двумя важнейшими характеристиками – аминокислотным составом и аминокислотной последовательностью.

Аминокислотный состав пептидов и белков – это природа и количественное соотношение входящих в них α -аминокислот. Аминокислотный состав устанавливается путем анализа пептидных и белковых гидролизаторов в основном хроматографическими методами. В настоящее время такой анализ осуществляется с помощью аминокислотных анализаторов.

Амидные связи способны гидролизироваться как в кислой, так и щелочной средах. Пептиды и белки гидролизуются с образованием либо более коротких цепей – это так называемый частичный гидролиз, либо смеси α -аминокислот при полном гидролизе.

Для высокомолекулярных полипептидов и белков наряду с первичной структурой характерны более высокие уровни организации, которые принято называть вторичной, третичной и четвертичной структурами.

Вторичная структура описывается пространственной ориентацией основной полипептидной цепи, третичная – трехмерной архитектурой всей белковой молекулы. Как вторичная, так и третичная структуры связаны с упорядоченным расположением макромолекулярной цепи в пространстве. Вторичная структура закрепляется, как правило, с помощью водородных связей между пептидными группами, довольно близко расположенными в цепи α -аминокислотных остатков. Его основные виды – α -спираль и β -структура.

Третичная структура стабилизируется не только водородными связями, но и другими видами взаимодействий, например ионным, гидрофобным, а также дисульфидными связями.

Первые три уровня характерны для структурной организации всех белковых молекул. Четвертый уровень встречается при образовании единых белковых комплексов, состоящих из нескольких полипептидных цепей.

Определяющее значение в формировании более высоких уровней организации белковых молекул имеет их первичная структура. Природа α -аминокислотных остатков и порядок их соединения обуславливают характер стабилизации более высокоорганизованных структур. При этом существенную роль играет важнейшее звено первичной структуры – пептидная группа.

По пространственной структуре белки делятся на два больших класса – глобулярные и фибриллярные. Для глобулярных белков более характерна α -спиральная структура, а цепи их изогнуты в пространстве так, что макромолекула приобретает форму сферы. Глобулярные белки растворяются в воде и солевых растворах с образованием коллоидных систем. Примеры глобулярных белков – альбумин, глобин, миоглобин, почти все ферменты. Для фибриллярных белков более характерна β -структура. Как правило, они имеют волокнистое строение, не

растворяются в воде. К ним относятся многие широко распространенные белки – β -кератин, β -фиброин шелка, коллаген.

Лабораторная работа № 13

Реактивы и оборудование:

1. Штатив с пробирками.
2. Дистиллированная вода.
3. Яичный белок.
4. Водные растворы: 10 % гидроксида натрия, сульфата меди (II), 10% ацетата свинца (II).
 5. Концентрированный раствор азотной кислоты.
 6. Спиртовка.

Опыт 1. Биуретовая реакция на пептидную связь

В пробирку поместите 5-6 капель раствора яичного белка, добавьте равный объем 10% раствора гидроксида натрия и по стенке добавьте 1-2 капли раствора сульфата меди (II). Наблюдается появление фиолетовой окраски.

Вывод:

Опыт 2. Ксантопротеиновая реакция белков

В пробирку поместите 10 капель раствора яичного белка и 2 капли концентрированной азотной кислоты. Содержимое пробирки осторожно нагрейте, все время встряхивая. Раствор и осадок окрашиваются в желтый цвет. Охладив пробирку, осторожно добавьте 1-3 капли 10% раствора гидроксида натрия до появления ярко-оранжевой окраски.

Вывод:

Опыт 3. Реакция на присутствие серусодержащих α -аминокислот

В пробирку поместите 10 капель раствора яичного белка и вдвое больший объем 10% раствора гидроксида натрия. Содержимое пробирки перемешайте, нагрейте до кипения (1-2 мин.), к полученному щелочному раствору добавьте 5 капель 10% ацетата свинца (II) и вновь прокипятите. Отметьте появление серо-черного осадка.

Вывод:

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Первичная структура пептидов и белков. Состав и аминокислотная последовательность. Ферментативный гидролиз белков.
2. Химические способы определения первичной структуры пептидов и белков: метод динитрофенилирования, метод Эдмана, дансильный метод.
3. Строение и синтез пептидов. Метод защиты аминогруппы, активация карбоксильной группы
 - Дипептиды.
 - Трипептиды.
 - Пептидные антибиотики.
 - Пептидные гормоны.
 - Пептидные токсины.
 - Нейропептиды.
4. Пространственное строение полипептидов и белков:
 - Строение пептидной группы.
 - Вторичная структура полипептидов и белков: α -спираль, β -складчатая структура, спираль коллагена.
 - Третичная структура белков; электростатические и гидрофобные взаимодействия в структуре, водородные и дисульфидные связи; активный центр («щель») в третичной структуре лизоцима.
 - Четвертичная структура белка.
 - Денатурация и ренатурация нативной конформации.
5. Напишите схему образования биурета. Каковы внешние признаки положительной биуретовой реакции?
6. Все ли белки дают биуретовую реакцию? Наличие какого структурного фрагмента в молекуле необходимо для положительной биуретовой реакции? Можно ли считать эту реакцию положительной?
7. Какие α -аминокислоты в составе белка можно открыть с помощью ксантопротеиновой реакции? На примере соответствующей аминокислоты напишите ее реакцию взаимодействия с азотной кислотой. Можно ли считать данную реакцию качественной на белок?
8. Напишите в общем виде схему реакции белка с ацетатом свинца (II). Какие α -аминокислоты в составе белка можно открыть данной качественной реакцией?

Выполнить упражнения:

1. Напишите структурные формулы белковых аминокислот и охарактеризуйте их по биологической и химической классификации.
2. Приведите примеры редких α -аминокислот, иногда встречающихся в белках.
3. Какие белковые аминокислоты являются производными: а) ароматических кислот, б) гетероциклических кислот?
4. Напишите формулы природных аминокислот, амиды которых играют важнейшую роль в биохимии живых организмов. Приведите формулы этих амидов и охарактеризуйте их биологическую роль.
5. Какие белковые аминокислоты в растворе дают кислую реакцию:
 - а) моноаминомонокарбоновые
 - б) моноаминодикарбоновые
 - в) диаминомонокарбоновые?
6. Составьте формулу дипептида, состоящего из остатков аминокислот – аланина и лейцина (2-амино-4-метилпентановой кислоты).
7. Напишите схему реакции гидролиза трипептида – аланиллейцилглицина.

8. Напишите уравнения реакций глутатиона с: а) нингидрином; б) гидратом окиси меди в щелочной среде.

9. Составьте формулу дипептида, состоящего из остатков аминокислоты (глицина) и 2-амино-3-гидроксипропановой кислоты (серина).

10. Напишите схему реакции гидролиза трипептида – глицилсерилаланина (аланин – 2-аминопропановая кислота).

Тестовые задания:

1. Свертывание спирали в клубок-«глобулу» характеризует:

- а) первичную структуру белка
- б) вторичную структуру белка
- в) третичную структуру белка
- г) четвертичную структуру белка

2. При горении белков ощущается запах:

- а) тухлых яиц
- б) аммиака
- в) жженого пера (рога)
- г) горелой резины

3. Появление желтой окраски при взаимодействии раствора белка с концентрированной азотной кислотой указывает на наличие в белке остатков аминокислот, содержащих:

- а) группу -SH
- б) гидроксильную группу
- в) бензольное кольцо
- г) альдегидную группу

4. Белки, защищающие от проникающих в клетку бактерий:

- а) гемоглобин
- б) антитела
- в) ферменты
- г) антитоксины

5. Белки можно обнаружить:

- а) ксантопротеиновой реакцией
- б) действием индикатора
- в) по появлению запаха при сжигании
- г) с помощью перманганата калия
- д) с помощью биуретовой реакции
- е) с помощью реакции «серебряного зеркала»

6. Какие утверждения о белках верны?

- а) белки гидролизуются до аминов
- б) в макромолекуле белка присутствуют пептидные связи
- в) при гидролизе белков образуются аминокислоты
- г) в макромолекуле белков присутствуют водородные связи
- д) с азотной кислотой белки дают черное окрашивание
- е) основная функция белков в организме - энергетическая

7. Пространственная конфигурация белковой молекулы, напоминающая спираль (вторичная структура белка), образуется благодаря многочисленным:

- а) дисульфидным связям
- б) пептидным связям
- в) водородным связям
- г) сложноэфирным мостикам

8. Процесс необратимого свертывания белков называется:

- а) денатурация
- б) полимеризация
- в) поликонденсация
- г) гибридизация

9. Структурная особенность молекул аминокислот, отличающая их друг от друга:

- а) радикал
- б) аминогруппа
- в) карбоксильная группа
- г) нитрогруппа

10. В первичной структуре молекул белка остатки аминокислот соединены между собой посредством следующей химической связи:

- а) дисульфидная
- б) пептидная
- в) водородная
- г) ионная

11. Синтез белков происходит в органоидах клетки, называемых:

- а) хлоропласты
- б) рибосомы
- в) митохондрии
- г) аппарат Гольджи

12. Первым белком, у которого удалось расшифровать первичную структуру (в 1954 г.), был:

- а) казеин
- б) инсулин
- в) глиадин
- г) кератин

13. При действии концентрированной азотной кислоты на белки (ксантопротеиновая реакция) появляется:

- а) желтое окрашивание
- б) красно-фиолетовая окраска
- в) черный осадок
- г) осадок голубого цвета

14. Ренатурация – это процесс:

- а) нарушения естественной структуры белка
- б) восстановления естественной структуры белка

15. Выберите белок, выполняющий преимущественно структурную функцию

- а) коллаген
- б) каталаза
- в) актин
- г) гамма-глобулин

Хронометраж:

2 часового занятия:

Организационный момент – 5 мин.

Опрос – 40 мин.

Пояснения к выполнению работы – 20 мин.
Выполнение и оформление работы – 25 мин.

1 часового занятия:

Изложение нового материала – 40 мин.
Проверка работ и задание на дом – 5 мин.

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. - М. 1985, гл. 16, с. 320-349, (1991, гл. 11, с. 334-376.
2. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под. ред. Тюкавкиной Н.А. - М. 1985, тема 3.1, с. 184-201, оп. 52-54.
3. Терней А. Современная органическая химия. - М. 1981, т. 2, гл. 25, с. 399-412.
4. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии. - М. 1978, т. 2, гл. 20, с. 114-133.
5. Ленинджер А. Биохимия. - М. 1976, гл. III, с. 62-75, гл. V, с. 102-125, гл. VI, с. 128-147.

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Цель занятия: сформировать знания строения и химических свойств нуклеиновых кислот и их мономерных единиц – нуклеотидов, химическую основу для усвоения различных уровней структурной организации макромолекул нуклеиновых кислот и действия нуклеотидных коферментов.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Строение и химические свойства нуклеиновых кислот.
- б) Строение и свойства нуклеотидов как основу для усвоения различных уровней структурной организации макромолекул нуклеиновых кислот.
- в) Действие нуклеотидных коферментов.

Студент должен уметь:

- а) Писать таутомерные превращения нуклеиновых оснований.
- б) Изображать строение нуклеозидов.
- в) Писать структурные формулы нуклеотидов.
- г) Писать строение трехнуклеотидных участков цепи ДНК.
- д) Писать схемы обратимых окислительно-восстановительных реакций с участием кофермента НАД⁺.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Первичная структура пептидов и белков. Состав и аминокислотная последовательность. Ферментативный гидролиз белков.
 2. Химические способы определения первичной структуры пептидов и белков: метод динитрофенилирования, метод Эдмана, дансильный метод.
 3. Строение и синтез пептидов. Метод защиты аминогруппы, активация карбоксильной группы
 - Дипептиды.
 - Трипептиды.
 - Пептидные антибиотики.
 - Пептидные гормоны.
 - Пептидные токсины.
 - Нейропептиды.
 4. Пространственное строение полипептидов и белков:
 - Строение пептидной группы.
 5. Пространственное строение полипептидов и белков:
 - Вторичная структура полипептидов и белков: α -спираль, β -складчатая структура, спираль коллагена.
- Пространственное строение полипептидов и белков:
- Третичная структура белков; электростатические и гидрофобные взаимодействия в структуре, водородные и дисульфидные связи; активный центр («щель») в третичной структуре лизоцима.
- Пространственное строение полипептидов и белков:
- Четвертичная структура белка.
- Денатурация и ренатурация нативной конформации.
9. Все ли белки дают биуретовую реакцию? Наличие какого структурного фрагмента в молекуле необходимо для положительной биуретовой реакции? Можно ли считать эту реакцию положительной?

10. Какие α -аминокислоты в составе белка можно открыть с помощью ксантопротеиновой реакции? На примере соответствующей аминокислоты напишите ее реакцию взаимодействия с азотной кислотой. Можно ли считать данную реакцию качественной на белок?

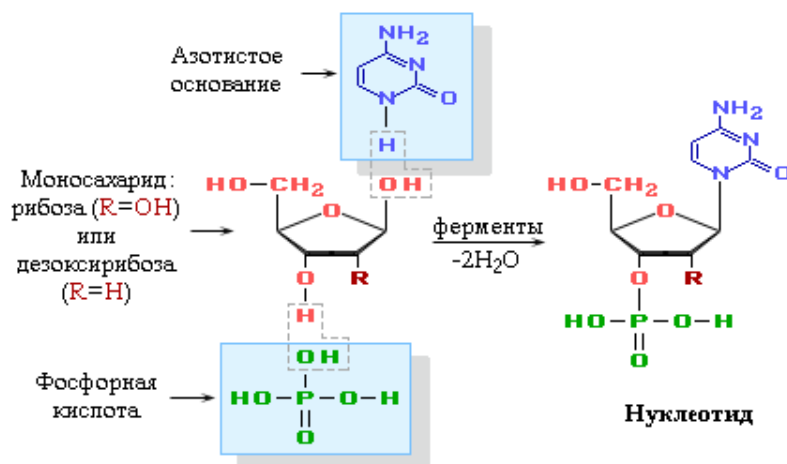
Теоретическая часть

Нуклеиновые кислоты - это биополимеры, макромолекулы которых состоят из многократно повторяющихся звеньев - **нуклеотидов**. Поэтому их называют также **полинуклеотидами**.

В состав нуклеотида - структурного звена нуклеиновых кислот - входят три составные части:

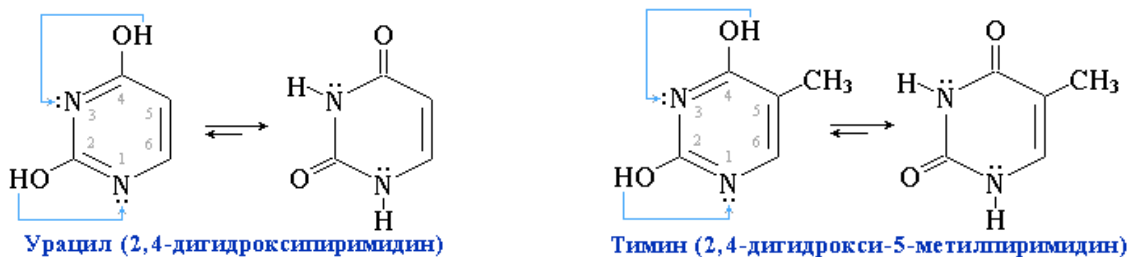
- азотистое основание - *пиримидиновое или пуриновое*;
- моносахарид - *рибоза или 2-дезоксирибоза*;
- остаток фосфорной кислоты.

Строение и составные части нуклеотида



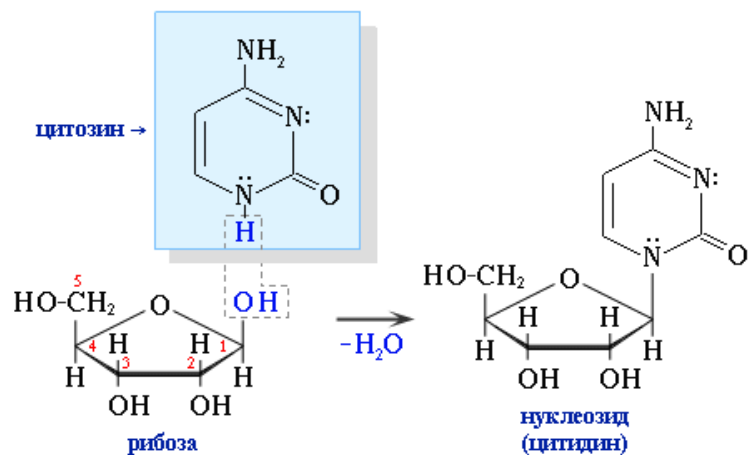
1. **Пиримидиновые основания** – производные пиримидина, входящие в состав нуклеиновых кислот: *урацил, тимин, цитозин*.

Для оснований, содержащих группу –OH, характерно подвижное равновесие структурных изомеров, обусловленное переносом протона от кислорода к азоту и наоборот:



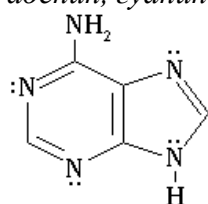
Подобное динамическое равновесие структурных изомеров называют "*таутомерией*". Данный частный случай относят к *лактим-лактамной таутомерии*.

Пиримидиновые основания входят в состав **нуклеозидов** — структурных компонентов нуклеиновых кислот. Нуклеозиды образуются за счет отщепления водорода от N–H-связи в молекуле азотистого основания и гидроксила при С₁ в молекуле углевода рибозы (или 2-дезоксирибозы). Например:



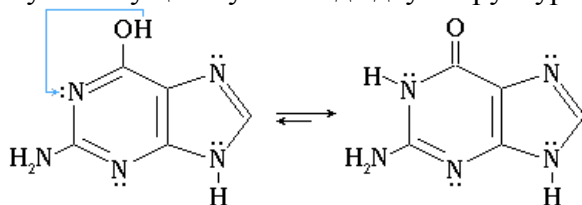
Здесь проявляются нуклеофильные свойства амина (группа :N-H в азотистом гетероцикле) и способность к нуклеофильному замещению полуацетального гидроксила (при C₁) в молекуле углевода.

Пуриновые основания — производные пурина, входящие в состав нуклеиновых кислот: *аденин, гуанин*.



Аденин (6-аминопурин)

Гуанин существует в виде двух структурных изомеров:

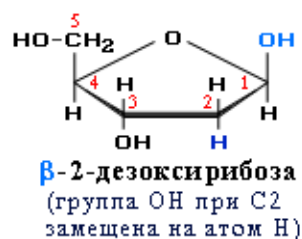
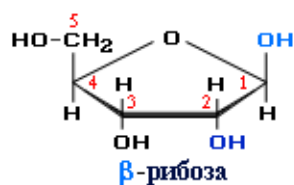


Гуанин (2-амино-6-гидроксипурин)

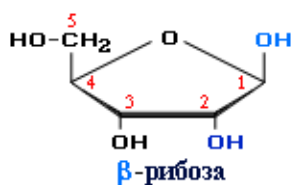
Образование нуклеозидов происходит, как и в случае пиримидиновых оснований, по связи N-H имидазольного цикла.

2. **Рибоза и 2-дезоксирибоза** относятся к моносахаридам, содержащим пять углеродных атомов. В состав нуклеиновых кислот они входят в циклических β-формах:

Строение рибозы и дезоксирибозы



В сокращенных формулах связи C-H не изображаются:



Особенность нуклеотидов состоит в том, что они представляют собой трехкомпонентное образование, включающее гетероциклическое основание, углеводный остаток и фосфатную группу.

Углеводными компонентами служат пентозы – D-рибоза и 2-дезоксид-рибоза. Поэтому нуклеиновые кислоты делят на рибонуклеиновые (РНК) и дезоксирибонуклеиновые (ДНК).

Нуклеиновые основания. В состав нуклеиновых кислот входят гетероциклические азотистые основания пиримидинового или пуринового ряда. Пиримидиновые основания – производные пиримидина – 6-членного гетероцикла, содержащего два атома азота. Пуриновые основания – производные пурина, который представляет собой конденсированный гетероцикл, состоящий из цикла пиримидина и цикла имидазола. В качестве заместителей нуклеиновые основания в гетероциклическом ядре могут содержать: либо оксо-группу, как в урациле и тимине; либо аминогруппу, как в аденине; либо одновременно обе эти группы, как в цитозине и гуанине.

Нуклеозиды. Нуклеиновые основания образуют N-гликозиды с D-рибозой или 2-дезоксид-рибозой. Такие N-гликозиды называют нуклеозидами. D-рибоза и 2-дезоксид-рибоза в состав природных нуклеозидов входят в фуранозной форме. Гликозидная связь осуществляется между аномерным атомом углерода C-1 рибозы и атомом азота N-1 пиримидинового или N-9 пуринового оснований. Природные нуклеозиды всегда являются β-аномерами.

Являясь N-гликозидами, нуклеозиды устойчивы к гидролизу в слабощелочной среде, но расщепляются в кислой.

Нуклеотиды. Нуклеотидами называют фосфаты нуклеозидов. Фосфорная кислота обычно вступает в реакцию этерификации со спиртовым гидроксильным при C-5' или C-3' в остатке рибозы (рибонуклеотиды) или дезоксирибозы (дезоксирибонуклеотиды). Для связывания трех компонентов в молекуле нуклеотида используются сложноэфирная и N-гликозидная связи. Нуклеотиды можно рассматривать, с одной стороны, как эфиры нуклеозидов (фосфаты), с другой – как кислоты (наличие остатка фосфорной кислоты).

Структура нуклеиновых кислот

ДНК содержится в основном в ядрах клеток, РНК преимущественно находится в рибосомах, а также в протоплазме клеток. Основная роль РНК заключается в непосредственном участии в биосинтезе белка.

Известны 3 вида клеточных РНК: транспортная (тРНК), матричная (мРНК), рибосомная (рРНК)

Строение полинуклеотидной цепи. В полинуклеотидных цепях нуклеотидные звенья связываются через фосфатную группу. Она образует две сложноэфирные связи: у C-3' предыдущего и C-5' последующего нуклеотидных звеньев. Каркас цепи состоит из чередующихся пентозных и фосфатных остатков, а гетероциклические основания являются «боковыми» группами, присоединенными к пентозным остаткам.

Первичная структура нуклеиновых кислот определяется последовательностью нуклеотидных звеньев, связанных ковалентными связями в непрерывную цепь полинуклеотида. Важной характеристикой нуклеиновых кислот служит нуклеотидный состав, т.е. набор и соотношение нуклеотидных компонентов. Установление нуклеотидного состава, как правило, осуществляют путем исследования продуктов гидролитического расщепления нуклеиновых кислот. Также в понятие первичной структуры нуклеиновых кислот входит нуклеотидная последовательность, т.е. порядок чередования нуклеотидных звеньев.

Под **вторичной структурой** понимают пространственную организацию полинуклеотидной цепи. Согласно модели Уотсона-Крика молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, правозакрученных вокруг общей оси с образованием двойной спирали. Цепи антипараллельны друг другу. Пуриновые и пиримидиновые основания направлены внутрь спирали. Между пуриновым основанием одной цепи и пиримидиновым основанием другой цепи возникают водородные связи. Эти основания составляют **комплементарные пары**. Например, между

аденином и тиминотом образуются две водородные связи и эти основания составляют комплементарную пару. Такие связи – это один из видов взаимодействий, стабилизирующих двойную спираль.

Комплементарность цепей составляет химическую основу важнейшей функции ДНК – хранения и передачи наследственных признаков. Сохранность нуклеотидной последовательности является залогом безошибочной передачи генетической информации. Однако нуклеотидная последовательность ДНК под действием различных факторов может подвергаться изменениям, которые называют **мутациями**. Наиболее распространенный вид мутации – замена какой-либо пары оснований на другую. Одной из причин замены может явиться сдвиг таутомерного равновесия. Например, тимин в лактамной форме не образует водородных связей с гуанином, а в лактимной форме – образует, что приводит к замене обычной пары тимин-аденин на пару тимин-гуанин. Замена «нормальных» пар оснований передается при «переписывании» (транскрипции) генетического кода с ДНК на РНК и приводит к изменению аминокислотной последовательности в синтезируемом белке. При накоплении мутаций возрастает число ошибок в биосинтезе белка.

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Какие кислоты называются нуклеиновыми?
2. Состав и строение нуклеотида.
3. Как образуются нуклеозиды?
4. Структура нуклеиновых кислот.
5. Особенности нуклеотидов.
6. Напишите лактим-лактамные таутомерные превращения следующих пиридиновых и пуриновых нуклеиновых оснований: урацила, тимина, гуанина, цитозина.
7. Напишите комплементарное взаимодействие урацила, тимина, гуанина, цитозина с соответствующим основанием.
8. Напишите строение N-гликозидов: аденозина, уридина, дезоксицитидина
9. Напишите структурные формулы нуклеотидов: 5'-уридиловой к-ты, тимидиловой к-ты, цитидинмонофосфата. Укажите N-гликозидную и сложноэфирную связи.
10. Напишите строение трехнуклеотидных участков цепи ДНК, если известно, что в комплементарной цепи им соответствует последовательность АТГ и АЦГ.

Тестовые задания:

1. Нуклеотид, не входящий в состав РНК:
 - а) ЦМФ
 - б) УМФ
 - в) АМФ
 - г) ГМФ
 - д) ТМФ
2. Нуклеотид, не входящий в состав ДНК:
 - а) дЦМФ
 - б) УМФ
 - в) д АМФ
 - г) дГМФ
 - д) ТМФ
3. В нуклеиновых кислотах фосфодиэфирная связь образуется между атомами остатка пентозы:
 - а) 1¹ - 2¹

- б) 1¹ - 3¹
- в) 1¹ - 5¹
- г) 2¹ - 5¹
- д) 3¹ - 5¹

4. Соединение, образованное из азотистого основания и рибофуранозы:

- а) рибонуклеозид
- б) дезоксирибонуклеозид
- в) рибонуклеотид
- г) дезоксирибонуклеотид
- д) нуклеотид

5. Соединение, образованное из урацила и рибофуранозы:

- а) аденозин
- б) тимидин
- в) цитидин
- г) уридин
- д) гуанозин

6. Соединение, образованное из цитозина и рибофуранозы:

- а) аденозин
- б) тимидин
- в) цитидин
- г) уридин
- д) гуанозин

7. Соединение, образованное из гуанина и рибофуранозы:

- а) аденозин
- б) тимидин
- в) цитидин
- г) уридин
- д) гуанозин

8. Молекула ДНК - это:

- а) дезоксирибонуклеиновая кислота
- б) динуклеиновые кислоты
- в) д-нуклеиновые кислоты
- г) 2-нуклеиновые кислоты
- д) нуклеиновые кислоты

9. Нуклеозид можно получить из нуклеотида отщеплением:

- а) соляной кислоты
- б) фосфорной кислоты
- в) уксусной кислоты
- г) щавелевой кислоты
- д) этилового спирта

10. Мономер РНК.

- а) аденозинмонофосфат
- б) нуклеозиддифосфаты
- в) нуклеиновые основания
- г) никотиновая кислота

д) тимидинмонофосфат

11. Мономер ДНК:

- а) нуклеозиды
- б) нуклеозиддифосфаты
- в) нуклеиновые основания
- г) дезоксигуанозинмонофосфат
- д) пурин

12. Имеет ангидридную связь:

- а) нуклеозидполифосфаты
- б) нуклеозиды
- в) аденозинтрифосфорная кислота
- г) нуклеозидциклофосфаты
- д) тимидиловая кислота

Хронометраж:

2 часового занятия:

Организационный момент – 5 мин.

Опрос – 40 мин.

Пояснения к выполнению работы – 20 мин.

Выполнение и оформление работы – 25 мин.

1 часового занятия:

Изложение нового материала – 40 мин.

Проверка работ и задание на дом – 5 мин.

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. - М. 1985, гл. 16, с. 320-349, (1991, гл. 11, с. 334-376.
2. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под. ред. Тюкавкиной Н.А. - М. 1985, тема 3.1, с. 184-201, оп. 52-54.
3. Терней А. Современная органическая химия. - М. 1981, т. 2, гл. 25, с. 399-412.
4. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии. - М. 1978, т. 2, гл. 20, с. 114-133.
5. Ленинджер А. Биохимия. - М. 1976, гл. III, с. 62-75, гл. V, с. 102-125, гл. VI, с. 128-147.

ЛИПИДЫ

Цель занятия: сформировать знания строения и химических свойств липидов, их классификацию и химические свойства.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Что такое липиды и особенности их строения.
- б) Классификацию липидов.
- в) Структурные компоненты липидов.
- г) Простые и сложные липиды.
- д) Общие реакции на терпены и стероиды.

Студент должен уметь:

- а) Писать уравнение реакции дегидратации терпингидрата, приводящее к смеси терпинеолов α и β .
- б) Доказывать неопределенность терпенов, их легкую окисляемость. Записывать уравнения реакций этих свойств.
- в) Писать уравнение реакции восстановления бромкамфоры до борнеола.
- г) Из серии предложенных веществ выбрать по запаху камфору и бромкамфору по запаху и определить, где какое вещество.
- д) Из серии предложенных веществ выбрать скипидар и открыть его.
- е) Обнаружить альфа-кетольную и кетогруппы в кортикостероидах.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Какие кислоты называются нуклеиновыми?
2. Состав и строение нуклеотида.
3. Как образуются нуклеозиды?
4. Структура нуклеиновых кислот.
5. Особенности нуклеотидов.
6. Напишите лактим-лактамные таутомерные превращения следующих пиридиновых и пуриновых нуклеиновых оснований: урацила, тимина, гуанина, цитозина.
7. Напишите комплементарное взаимодействие урацила, тимина, гуанина, цитозина с соответствующим основанием.
8. Напишите строение N-гликозидов: аденозина, уридина, дезоксицитидина
9. Напишите структурные формулы нуклеотидов: 5'-уридиловой к-ты, тимидиловой к-ты, цитидинмонофосфата. Укажите N-гликозидную и сложноэфирную связи.
10. Напишите строение трехнуклеотидных участков цепи ДНК, если известно, что в комплементарной цепи им соответствует последовательность АТГ и АЦГ.

Теоретическая часть

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

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

Классификация липидов

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

Общая классификация липидов



Структурные компоненты липидов

Все группы липидов имеют два обязательных структурных компонента - высшие карбоновые кислоты и спирты.

Высшие жирные кислоты (ВЖК). Многие высшие карбоновые кислоты были впервые выделены из жиров, поэтому они получили название *жирных*. Биологически важные жирные кислоты могут быть *насыщенными* (табл. 1) и *ненасыщенными* (табл. 2). Их общие структурные признаки:

- являются монокарбоновыми;
- содержат неразветвленную углеродную цепь;
- включают четное число атомов углерода в цепи;
- имеют цис-конфигурацию двойных связей (если они присутствуют).

Таблица 1.

Основные насыщенные жирные кислоты липидов

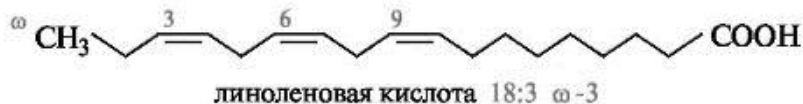
Название кислоты		Число атомов углерода	Формула	Т. пл., °C
тривиальное	систематическое			
Масляная	Бутановая	4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	-8
Капроновая	Гексановая	6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	-2
Каприловая	Октановая	8	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	16
Каприновая	Декановая	10	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	31,5
Лауриновая	Додекановая	12	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	44
Миристиновая	Тетрадекановая	14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	54
Пальмитиновая	Гексадекановая	16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	64
Стеариновая	Октадекановая	18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	70
Арахидиновая	Эйкозановая	20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	78,5

В природных кислотах число атомов углерода колеблется от 4 до 22, но чаще встречаются кислоты с 16 или 18 атомами углерода. Ненасыщенные кислоты содержат одну или несколько двойных связей, имеющих цис-конфигурацию. Ближайшая к карбоксильной группе двойная связь обычно расположена между атомами С-9 и С-10. Если двойных связей несколько, то они отделены друг от друга метиленовой группой CH_2 .



Правилами ИЮПАК для ВЖК допускается использование их тривиальных названий (см. табл. 1 и 2).

В настоящее время также применяется собственная номенклатура ненасыщенных ВЖК. В ней концевой атом углерода, независимо от длины цепи, обозначается последней буквой греческого алфавита ω (омега). Отсчет положения двойных связей производится не как обычно от карбоксильной группы, а от метильной группы. Так, линоленовая кислота обозначается как 18:3 ω -3.



Сама линолевая кислота и ненасыщенные кислоты с иным числом атомов углерода, но с расположением двойных связей также у третьего атома углерода, считая от метильной группы, составляют семейство омега-3 ВЖК. Другие типы кислот образуют аналогичные семейства линолевой (омега-6) и олеиновой (омега-9) кислот. Для нормальной жизнедеятельности человека большое значение имеет правильный баланс липидов трех типов кислот: омега-3 (льняное масло, рыбий жир), омега-6 (подсолнечное, кукурузное масла) и омега-9 (оливковое масло) в рационе питания.

Из насыщенных кислот в липидах человеческого организма наиболее важны пальмитиновая C_{16} и стеариновая C_{18} (табл. 1), а из ненасыщенных - олеиновая $C_{18:1}$, линолевая $C_{18:2}$, линоленовая и арахидоновая $C_{20:4}$ (табл. 2)

Таблица 2.

Основные ненасыщенные жирные кислоты липидов

Название кислоты		Число атомов углерода и двойных связей	Тип кислоты	Формула	Т. пл., °C
тривиальное	систематическое**				
Пальмит-олеиновая	Гексадецен-9-овая	$C_{16:1}$	омега-7		-0,5
Олеиновая	Октадецен-9-овая	$C_{18:1}$	омега-9		14
Элаидиновая*	транс-Октадецен-9-овая	$C_{18:1}$	омега-9		52
Линолевая	Октадекадиен-9,12-овая	$C_{18:2}$	омега-6		-5
Линоленовая	Октадекатриен-9,12,15-овая	$C_{18:3}$	омега-3		-11
Арахидоновая	Эйкозатетраен-5,8,11,14-овая	$C_{20:4}$	омега-6		-49,5

* Включена для сравнения. ** Для цис-изомеров.

Следует подчеркнуть роль полиненасыщенных линолевой и линоленовой кислот как соединений, *незаменимых* для человека («витамин F»). В организме они не синтезируются и должны поступать с пищей в количестве около 5 г в день. В природе эти кислоты содержатся в основном в растительных маслах.

Они способствуют нормализации липидного профиля плазмы крови. *Линетол*, представляющий собой смесь этиловых эфиров высших жирных ненасыщенных кислот,

используется в качестве гипополипидемического лекарственного средства растительного происхождения.

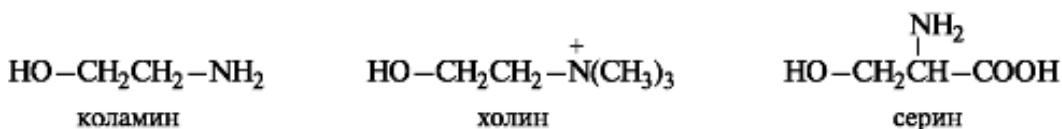
Спирты. В состав липидов могут входить:

- высшие одноатомные спирты;
- многоатомные спирты;
- аминоспирты.

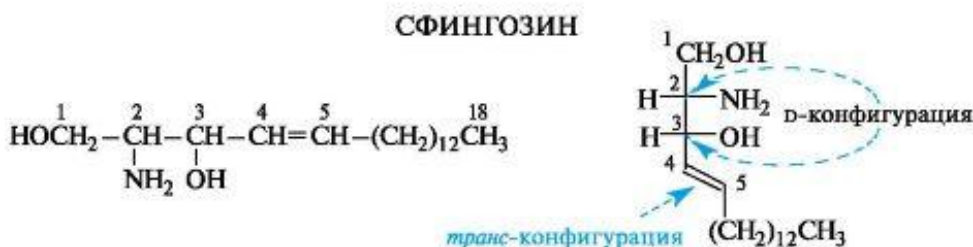
В природных липидах наиболее часто встречаются насыщенные и реже ненасыщенные длинноцепочечные спирты (C_{16} и более) главным образом с четным числом атомов углерода. В качестве примера высших спиртов приведены цетиловый $CH_3(CH_2)_{15}OH$ и мелиссиловый $CH_3(CH_2)_{29}OH$ спирты, входящие в состав восков.

Многоатомные спирты в большинстве природных липидов представлены трехатомным спиртом глицерином. Встречаются другие многоатомные спирты, например двухатомные спирты этиленгликоль и пропандиол-1,2, а также миоинозит.

Наиболее важными аминоспиртами, входящими в состав природных липидов, являются 2-аминоэтанол (коламин), холин, относящийся также к α -аминокислотам серин и сфингозин.



Сфингозин - ненасыщенный длинноцепочечный двухатомный аминоспирт. Двойная связь в сфингозине имеет *транс*-конфигурацию, а асимметрические атомы С-2 и С-3 - D-конфигурацию.



Спирты в липидах ацилированы высшими карбоновыми кислотами по соответствующим гидроксильным группам или аминогруппам. У глицерина и сфингозина один из спиртовых гидроксильных может быть этерифицирован замещенной фосфорной кислотой.

Простые липиды. Воски

Воски - сложные эфиры высших жирных кислот и высших одноатомных спиртов.

Воски образуют защитную смазку на коже человека и животных и предохраняют растения от высыхания. Они применяются в фармацевтической и парфюмерной промышленности при изготовлении кремов и мазей. Примером служит *цетиловый эфир пальмитиновой кислоты* (цетин) - главный компонент *спермацета*. Спермацет выделяется из жира, содержащегося в полостях черепной коробки кашалотов. Другим примером является *мелиссиловый эфир пальмитиновой кислоты* - компонент пчелиного воска.



Жиры и масла

Жиры и масла - самая распространенная группа липидов. Большинство из них принадлежит к триацилглицеринам - полным эфирам глицерина и ВЖК, хотя также встречаются и принимают участие в обмене веществ моно- и диацилглицерины.

Жиры и масла (триацилглицерины) - сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот.

ОБЩАЯ СТРУКТУРА ТРИАЦИЛГЛИЦЕРИНОВ

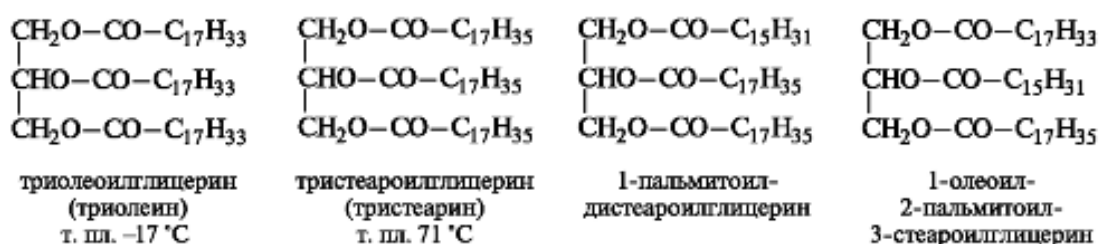


В организме человека триацилглицерины играют роль структурного компонента клеток или запасного вещества («жировое депо»). Их энергетическая ценность примерно вдвое больше, чем белков или углеводов. Однако повышенный уровень триацилглицеринов в крови является одним из дополнительных факторов риска развития ишемической болезни сердца.

Твердые триацилглицерины называют жирами, жидкие - маслами. Простые триацилглицерины содержат остатки одинаковых кислот, смешанные - различных.

В составе триацилглицеринов животного происхождения обычно преобладают остатки насыщенных кислот. Такие триацилглицерины, как правило, твердые вещества. Напротив, растительные масла содержат в основном остатки ненасыщенных кислот и имеют жидкую консистенцию.

Ниже приведены примеры нейтральных триацилглицеринов и указаны их систематические и (в скобках) обычно употребляемые тривиальные названия, основанные на названиях входящих в их состав жирных кислот.



Церамиды

Церамиды - это N-ацилированные производные спирта сфингозина.

ОБЩАЯ СТРУКТУРА ЦЕРАМИДОВ



Церамиды в незначительных количествах присутствуют в тканях растений и животных. Гораздо чаще они входят в состав сложных липидов - сфингомиелинов, цереброзидов, ганглиозидов и др.

Сложные липиды

Некоторые сложные липиды трудно классифицировать однозначно, так как они содержат группировки, позволяющие отнести их одновременно к различным группам. Согласно общей классификации липидов (схему 1) сложные липиды обычно делят на три большие группы: фосфолипиды, сфинголипиды и гликолипиды.

Фосфолипиды

В группу фосфолипидов входят вещества, отщепляющие при гидролизе фосфорную кислоту, например глицерофосфолипиды и некоторые сфинголипиды (схема 2). В целом фосфолипидам свойственно достаточно высокое содержание ненасыщенных кислот.

Схема 2.

Классификация фосфолипидов



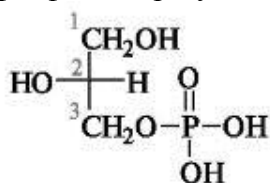
Глицерофосфолипиды

Эти соединения являются главными липидными компонентами клеточных мембран.

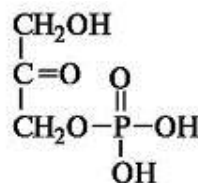
По химическому строению глицерофосфолипиды представляют собой производные 1-глицеро-3-фосфата.

1-Глицеро-3-фосфат содержит асимметрический атом углерода и, следовательно, может существовать в виде двух стереоизомеров.

Природные глицерофосфолипиды имеют одинаковую конфигурацию, являясь производными 1-глицеро-3-фосфата, образующегося в процессе метаболизма из фосфата дигидроксиацетона.



1-глицеро-3-фосфат

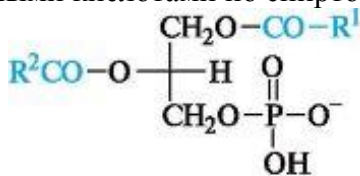


дигидроксиацетонфосфат

Фосфатиды

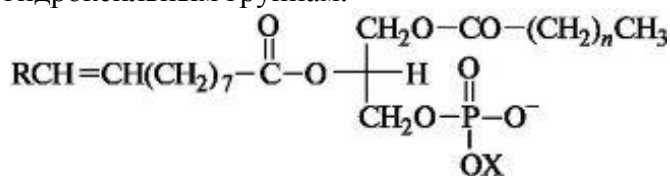
Среди глицерофосфолипидов наиболее распространены фосфатиды - сложноэфирные производные 1-фосфатидовых кислот.

Фосфатидовые кислоты - это производные 1-глицеро-3-фосфата, этерифицированные жирными кислотами по спиртовым гидроксильным группам.



1-фосфатидовые кислоты

R^1CO , R^2CO - остатки высших жирных кислот



общая структура фосфатидов

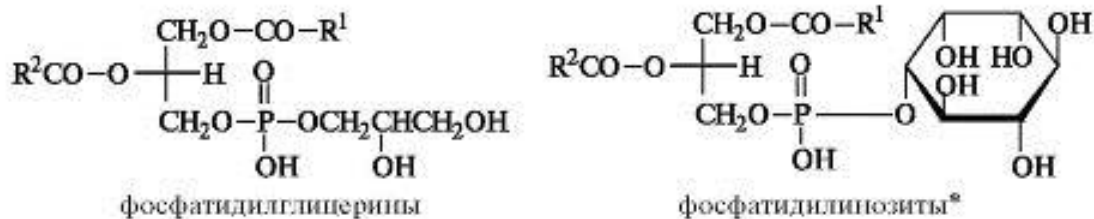
Как правило, в природных фосфатидах в положении 1 глицериновой цепи находится остаток насыщенной, в положении 2 - ненасыщенной кислоты, а один из гидроксильных фосфорной кислоты этерифицирован многоатомным спиртом или аминспиртом (X - остаток этого спирта). В организме (pH ~7,4) оставшийся свободным гидроксил фосфорной кислоты и другие ионогенные группировки в фосфатидах ионизированы.

Примерами фосфатидов могут служить соединения, в составе которых фосфатидовые кислоты этерифицированы по фосфатному гидроксилу соответствующими спиртами:

- фосфатидилсерины, этерифицирующий агент - серин;
- фосфатидилэтанолламины, этерифицирующий агент - 2-аминоэтанол (в биохимической литературе часто, но не вполне правильно называемый этаноламином);

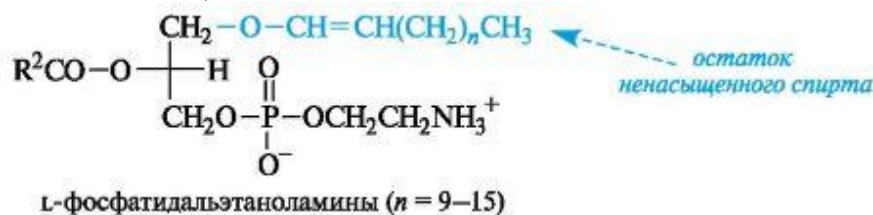
- фосфатидилхолина, этерифицирующий агент - холин.

Ряд фосфатидов вместо аминоксодержащего этерифицирующего агента содержит остатки многоатомных спиртов - глицерина, миоинозита и др. Приведенные ниже в качестве примера фосфатидилглицерина и фосфатидилинозита относятся к кислым глицерофосфолипидам, поскольку в их структурах отсутствуют фрагменты аминоксиртов, придающие фосфатидилэтанолaminaм и родственным соединениям нейтральный характер.



Плазмалогены

Менее распространены по сравнению со сложноэфирными глицерофосфолипидами липиды с простой эфирной связью, в частности плазмалогены. Они содержат остаток ненасыщенного спирта, связанный простой эфирной связью с атомом С-1 глицеро-3-фосфата, как, например, плазмалогены с фрагментом этаноламина - L-фосфатидальэтанолaminaми. Плазмалогены составляют до 10% всех липидов ЦНС.



Сфинголипиды

Сфинголипиды представляют собой структурные аналоги глицерофосфолипидов, в которых вместо глицерина используется сфинго-зин. Другим примером сфинголипидов служат рассмотренные выше церамиды.

Важную группу сфинголипидов составляют *сфингомиелины*, впервые обнаруженные в нервной ткани. В сфингомиелинах гидроксильная группа у С-1 церамида этерифицирована, как правило, фосфатом холина (реже фосфатом коламина), поэтому их можно отнести и к фосфолипидам.

ОБЩАЯ СТРУКТУРА СФИНГОМИЕЛИНОВ

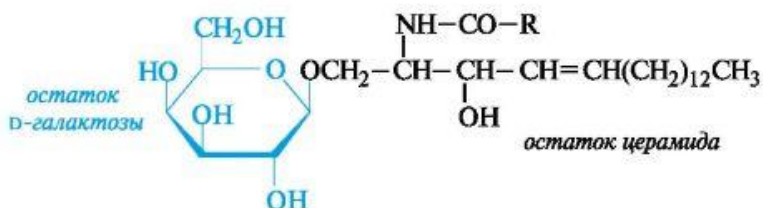


Гликолипиды

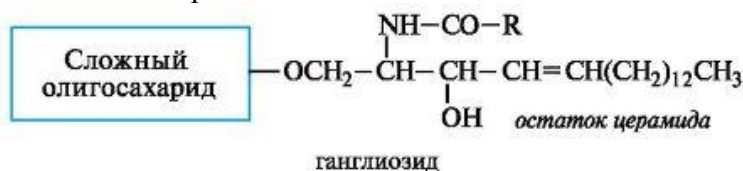
Как можно судить по названию, соединения этой группы включают углеводные остатки (чаще D-галактозы, реже D-глюкозы) и не содержат остатка фосфорной кислоты. Типичные представители гликолипидов - *цереброзиды* и *ганглиозиды* - представляют собой сфингозинсодержащие липиды (поэтому их можно считать и сфинголипидами).

В *цереброзидах* остаток церамида связан с D-галактозой или D-глюкозой β-гликозидной связью. Цереброзиды (галактоцереброзиды, глюкоцереброзиды) входят в состав оболочек нервных клеток.

ОБЩАЯ СТРУКТУРА ГАЛАКТОЦЕРЕБРОЗИДОВ

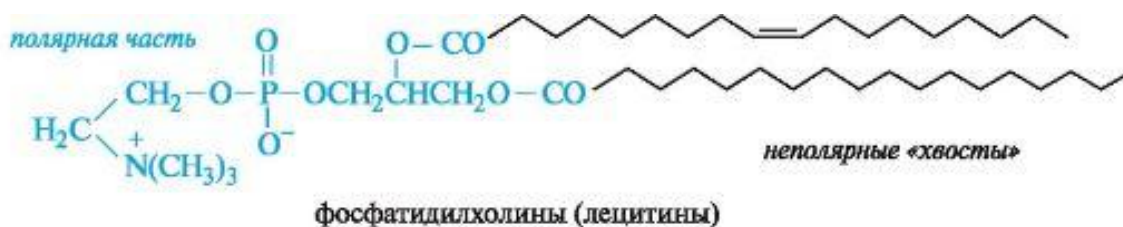


Ганглиозиды - богатые углеводами сложные липиды - впервые были выделены из серого вещества головного мозга. В структурном отношении ганглиозиды сходны с цереброзидами, отличаясь тем, что вместо моносахарида они содержат сложный олигосахарид, включающий по крайней мере один остаток V-ацетилнейраминовой кислоты.



Свойства липидов и их структурных компонентов

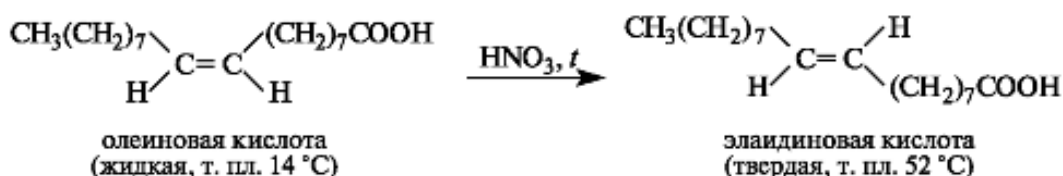
Особенностью сложных липидов является их *бифильность*, обусловленная неполярными гидрофобными и высокополярными ионизированными гидрофильными группировками. В фосфатидилхолинах, например, углеводородные радикалы жирных кислот образуют два неполярных «хвоста», а карбоксильная, фосфатная и холиновая группы - полярную часть.



На границе раздела фаз такие соединения действуют, как превосходные эмульгаторы. В составе клеточных мембран липидные компоненты обеспечивают высокое электрическое сопротивление мембраны, ее непроницаемость для ионов и полярных молекул и проницаемость для неполярных веществ. В частности, большинство анестезирующих препаратов хорошо растворяются в липидах, что позволяет им проникать через мембраны нервных клеток.

Жирные кислоты - слабые электролиты ($pK_a \sim 4,8$). Они в малой степени диссоциированы в водных растворах. При $pH < pK_a$ преобладает неионизированная форма, при $pH > pK_a$, т. е. в физиологических условиях, преобладает ионизированная форма $RCOO^-$. Растворимые соли высших жирных кислот называются *мылами*. Натриевые соли высших жирных кислот твердые, калиевые - жидкие. Как соли слабых кислот и сильных оснований мыла частично гидролизуются в воде, их растворы имеют щелочную реакцию.

Природные ненасыщенные жирные кислоты, имеющие *цис*-конфигурацию двойной связи, обладают большим запасом внутренней энергии и, следовательно, по сравнению с *транс*-изомерами термодинамически менее стабильны. Их *цис-транс*-изомеризация легко проходит при нагревании, особенно в присутствии инициаторов радикальных реакций. В лабораторных условиях это превращение можно осуществить действием оксидов азота, образующихся при разложении азотной кислоты при нагревании.

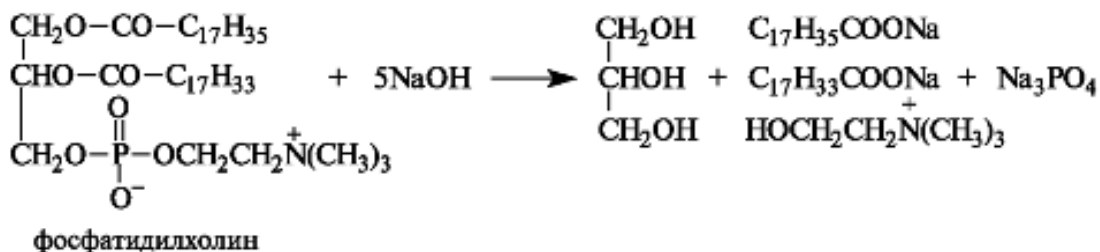
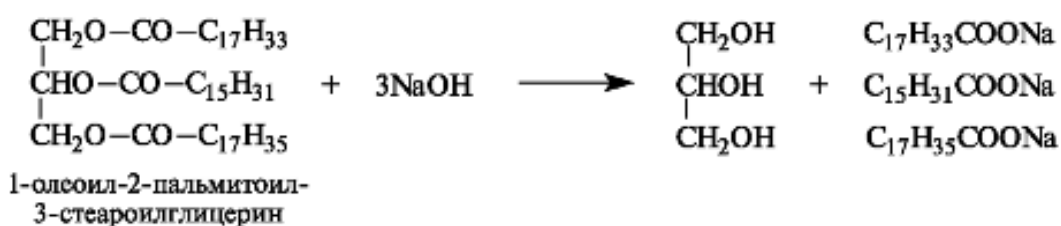
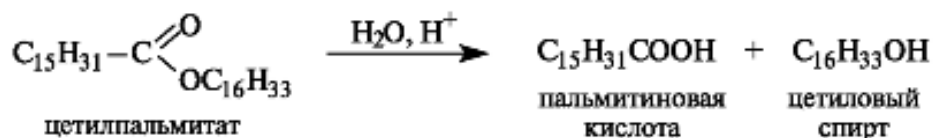


Высшие жирные кислоты проявляют общие химические свойства карбоновых кислот. В частности, они легко образуют соответствующие функциональные производные. Жирные кислоты с двойными связями проявляют свойства ненасыщенных соединений - присоединяют по двойной связи водород, галогеноводороды и другие реагенты.

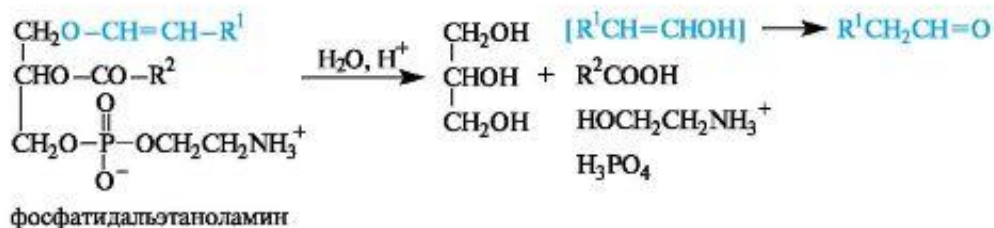
Гидролиз

С помощью реакции гидролиза устанавливают строение липидов, а также получают ценные продукты (мыла). Гидролиз - первая стадия утилизации и метаболизма пищевых жиров в организме.

Гидролиз триацилглицеринов осуществляют либо воздействием перегретого пара (в промышленности), либо нагреванием с водой в присутствии минеральных кислот или щелочей (омыление). В организме гидролиз липидов проходит под действием ферментов липаз. Некоторые примеры реакций гидролиза приведены ниже.

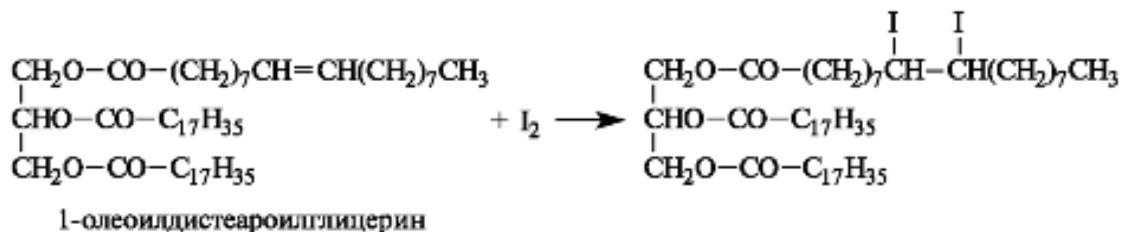


В плазмалогенах, как и в обычных виниловых эфирах, простая эфирная связь расщепляется в кислой, но не в щелочной среде.



Реакции присоединения

Липиды, содержащие в структуре остатки ненасыщенных кислот, присоединяют по двойным связям водород, галогены, галогеноводороды, воду в кислой среде. *Иодное число* - это мера ненасыщенности триацилглицеринов. Оно соответствует числу граммов иода, которое может присоединиться к 100 г вещества. Состав природных жиров и масел и их иодные числа варьируют в достаточно широких пределах. В качестве примера приводим взаимодействие 1-олеоилдистеароилглицерина с иодом (иодное число этого триацилглицерина равно 30).

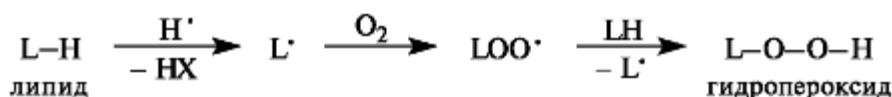


Каталитическое гидрирование (гидрогенизация) ненасыщенных растительных масел - важный промышленный процесс. В этом случае водород насыщает двойные связи и жидкие масла превращаются в твердые жиры.

Реакции окисления

Окислительные процессы с участием липидов и их структурных компонентов достаточно разнообразны. В частности, окисление кислородом воздуха ненасыщенных триацилглицеринов при хранении (автоокисление), сопровождаемое гидролизом, является частью процесса, известного как *прогоркание масла*.

Первичными продуктами взаимодействия липидов с молекулярным кислородом являются гидропероксиды, образующиеся в результате цепного свободнорадикального процесса.

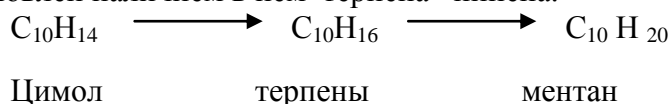


Пероксидное окисление липидов - один из наиболее важных окислительных процессов в организме. Он является основной причиной повреждения клеточных мембран (например, при лучевой болезни).

Структурные фрагменты ненасыщенных высших жирных кислот в фосфолипидах служат мишенью для атаки *активными формами кислорода*.

Неомыляемые липиды не гидролизуются ни в кислой, ни в щелочной среде. Они содержат вещества двух основных типов - стероиды и терпены.

Терпены - это углеводороды общей формулы $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$, $n = 2, 3, \dots$, и их кислородсодержащие производные (терпеноиды). Терпены содержатся в эфирных маслах растений, молекулы их состоят из изопреноидных групп, не оставляют жирных пятен на бумаге. Получают их путем перегонки с водяным паром различных частей растений: цветов, листьев, корней, семян. Скипидар - простейшее эфирное масло (терпентинное масло), т.к. его получают из терпентина (живицы) - пахучей смолы, вытекающей из надрезов хвойных деревьев. Запах его обусловлен наличием в нем терпена - пинена.



Терпены классифицируют по числу изопреновых звеньев, образующих углеродный скелет молекулы

- Семитерпены C_5H_8
- Монотерпены (терпены) $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$,
- Сесквитерпены (полуторатерпены) $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$,
- Дитерпены $\text{C}_{20}\text{H}_{32}$, $(\text{C}_{10}\text{H}_{16})_2$
- Тритерпены, $\text{C}_{30}\text{H}_{48}$, $(\text{C}_{10}\text{H}_{16})_3$
- Тетратерпены $\text{C}_{40}\text{H}_{64}$, $(\text{C}_{10}\text{H}_{16})_4$
- Политерпены $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$, где $n > 8$

Стероиды (от холестерина) - вещества животного или реже растительного происхождения, обладающие высокой биологической активностью. Стероиды образуются в природе

из изопреноидных предшественников. Особенностью строения стероидов является наличие конденсированной тетрациклической системы гонана (прежнее название — стеран). Ядро гонана в стероидах может быть насыщенным или частично ненасыщенным, содержать алкильные и некоторые функциональные группы — гидроксильные, карбонильные или карбоксильную.

В регуляции обмена веществ и некоторых физиологических функций организма участвуют стероидные гормоны. Ряд синтетических гормонов, например, преднизолон, по действию на организм превосходят природные аналоги. В группу стероидов входят содержащиеся в организме человека стероидный спирт холестерин, а также желчные кислоты — соединения, имеющие в боковой цепи карбоксильную группу, например, холевая кислота.

К стероидам относятся также сердечные гликозиды — вещества растительного происхождения (из наперстянки, строфанта, ландыша), регулирующие сердечную деятельность. В гликозидах стероидный фрагмент соединен гликозидной связью с олигосахаридом.

Стероиды — это большая группа природных соединений, имеющая общий углеродный скелет. В основе стероидов лежит полициклическая система гонана (пергидроциклопентафенантрена). Стероиды делятся на следующие группы: стерины, желчные кислоты, кортикостероиды (гормоны коры надпочечников), женские половые гормоны, мужские половые гормоны, агликоны сердечных гликозидов. Соединения каждой из перечисленных групп имеют свои структурные особенности, определяющие их специфическую биологическую активность.

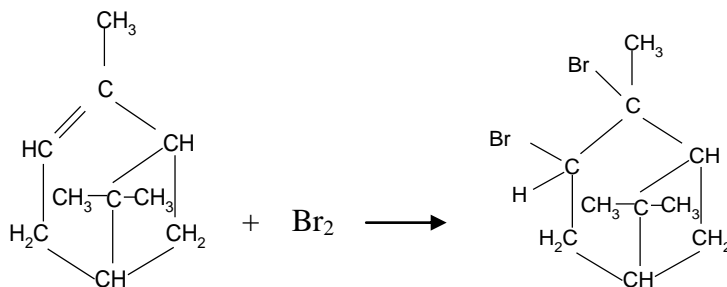
Лабораторная работа № 14

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Концентрированный раствор серной кислоты.
3. Водные растворы: 0,1н KMnO_4 , 30 % гидроксида натрия, бромной воды, 0,5н KI , терпингидрата, 0,5 % крахмального клейстера, 5% хлорамина.
4. Скипидар, хлорформ, бромкамфора.
5. Штатив с пробирками, пробирки с газоотводной трубкой.
6. Мерные и капельные пипетки.

Опыт 1. Доказательство непердельности терпенов

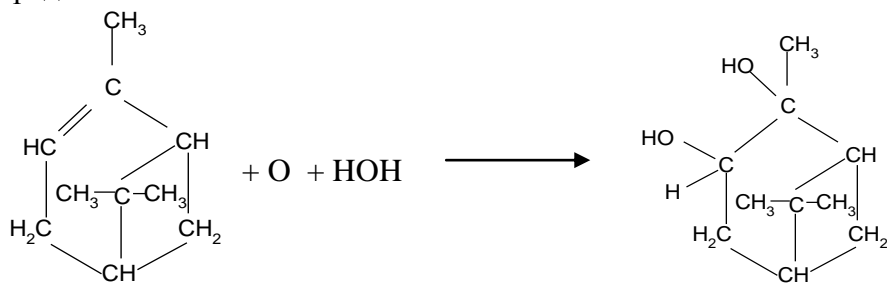
К 1 капле скипидара добавить 2 капли бромной воды, встряхнуть. Наблюдения записать в тетрадь.



Вывод:

Опыт 2. Легкая окисляемость терпенов

Окисляемость терпенов - вторая качественная реакция на непредельность. К 1 капле 0,1н. KMnO_4 в 5 каплях воды добавить 1 каплю скипидара, встряхнуть. Наблюдения и выводы записать в тетрадь.

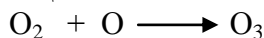


Вывод:

Опыт 3. Активирование кислорода терпенами

К 1 капле 0,5 % раствора крахмального клейстера добавить 1 каплю 0,5 н KI и 1 каплю скипидара, встряхнуть – появляется темно – фиолетовое окрашивание, постепенно переходящее в синее, что указывает на выделение свободного иода вследствие окисления иодида калия.

Терпены легко окисляются O_2 воздуха по месту двойной связи, образуя перекиси, которые легко разлагаются, активируя кислород, дающий озон:



Активный кислород качественно определяется по выделению иода при добавлении KI .

Вывод:

Опыт 4. Дегидратация терпингидрата – моногидрата 1,8 ментандиола, который является спиртом и может дегидратироваться с образованием непредельного соединения – терпена с приятным запахом, непредельность которого легко установить: поместить в пробирку 2 лопаточки терпингидрата, прилить 2 мл воды и нагреть до кипения. Охладить раствор и добавить несколько капель конц. серной кислоты. Ознакомиться с запахом продукта и помутнением раствора. Данная реакция применяется в фарманализе как реакция, подтверждающая подлинность терпингидрата.

Вывод:

Опыт 5. Изучение качественных реакций на бромкамфору

Качественные реакции на бромкамфору основаны на отщеплении атома брома и перевод его либо в летучее соединение меди (проба Бельштейна), либо в свободный бром. Последняя реакция проводится в присутствии сильного окислителя – хлорамина в среде соляной кислоты: растворить 2 лопаточки бромкамфоры в 2 мл этанола. Доказать наличие брома пробой Бельштейна. К полученному спиртовому раствору добавить 1 мл 30% раствора NaOH и 1 лопаточку цинковой пыли. Прокипятить смесь в течение 3-4 минут, охладить, отфильтровать от остатков цинка, фильтрат нейтрализовать соляной кислотой до слабо-кислой реакции (pH=5), затем прилить 1 мл 5% раствора хлорамина и 1 мл хлороформа, хорошо перемешать. В какой цвет окрасился хлороформенный слой? Данная реакция рекомендуется для качественного определения бромкамфоры.

Вывод:

Опыт 6. Изучение свойств кортикостероидов

Кортикостероиды – гормоны коры надпочечников всегда содержат кетогруппу в положении 3, свободную или этерифицированную группу – COCH_2OH – в положении 17 и одну или две двойные связи в кольце «А» стеранового ядра. Это определяет общность их химических свойств.

а) *Обнаружение кетогруппы:* к 0,5 мл спиртового раствора любого кортикостероида прибавить 0,5 мл раствора сульфата фенилгидразина и нагреть на водяной бане в течение 7-10 минут. В результате реакции конденсации должен образоваться продукт желтого цвета.

Вывод:

б) *Обнаружение альфа-кетольной группы – COCH_2OH :* к 0,5 мл спиртового раствора преднизона или преднизолона добавить 0,5 мл реактива Фелинга и нагреть на водяной бане. В результате окисления альфа-кетольной группы до карбоксильной выделяется красный осадок оксида меди (I).

Вывод:

в) *Обнаружение двойных связей*: к 0,5 мл спиртового раствора любого кортикостероида добавить 0,5 мл спиртового раствора брома (светло-желтого цвета), хорошо перемешать. Объяснить, почему исчезает окраска брома.

Этими реакциями Вы будете пользоваться при анализе производных кортикостероидов.

Вывод:

Опыт 7. Общая реакция на стероиды (реакция Либермана-Бурхарда)

Поместить на предметное стекло несколько кристаллов стероида, добавить 3 капли уксусного ангидрида и 2 капли концентрированной H_2SO_4 , перемешать стеклянной палочкой. Через 1-2 минуты должно появиться желтое окрашивание.

Внимание! *Препараты стероидов дают с концентрированной серной кислотой окраски разных цветов – это свойство используется в фармакоанализе.*

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Какие соединения относятся к липидам? Как они классифицируются?
2. Простые и сложные липиды.
3. Дать определение понятиям «терпены» и «стероиды». Что роднит и что различает эти соединения.
4. Общие реакции на терпены.
5. Указать асимметрические атомы углерода в формулах лимонена, пинена, камфоры.
6. Какие соединения образуются из пинена при стоянии под действием O_2 воздуха и как их обнаружить?
7. Как реагирует камфора с а) гидросиламином; б) бисульфитом натрия; в) фенилгидразином; г) семикарбазидом.
8. Какие соединения называются стероидами?
9. Особенности кортикостероидов. Обнаружение в них кетогруппы, кето-спиртовой группы и двойных связей. Какие из реакций на кортикостероиды характерны и для других стероидов?
10. Общая реакция на стероиды – реакция Либермана-Бурхарда.

Тестовые задания:

1. Липиды растворяются во всех перечисленных ниже веществах кроме:
 - а) эфира
 - б) воды
 - в) бензола
 - г) хлороформа
2. В структурном отношении все липиды являются:
 - а) простыми эфирами
 - б) высшими спиртами
 - в) сложными эфирами

г) полициклическими спиртами

3. К структурным липидам относятся все перечисленные ниже кроме:

- а) фосфолипидов
- б) гликолипидов
- в) триглицеридов
- г) стеридов

4. В состав триглицеридов входят все перечисленные ниже элементы кроме:

- а) Н б) О в) S г) С

5. Главными липидами мембран являются:

- а) триглицериды
- б) гликолипиды
- в) воски
- г) фосфолипиды

6. Сложные эфиры ВЖК и полициклических спиртов называются:

- а) воски
- б) стериды
- в) стеролы

7. Наиболее распространенные насыщенные ВЖК, входящие в состав липидов:

- а) пальмитиновая
- б) уксусная
- в) стеариновая
- г) муравьиная

8. Сколько изопреновых фрагмента содержат дитерпены:

- а) 2 б) 3 в) 4 г) 6

9. Камфора относится к

- а) монотерпенам
- б) дитерпенам
- в) сесквитерпенам
- г) тритерпенам

10. Провитамин витамина А считается:

- а) γ – каротин б) β – каротин в) α – каротин

11. Сколько изопреновых фрагмента содержат тритерпены:

- а) 2 б) 3 в) 4 г) 6

12. Главной составной частью скипидара является:

- а) лимонен б) терпинен
- в) α – пинен г) камфен

13. К ациклическим терпенам относятся:

- а) гераниол б) цитронеллол
- в) нерол г) цитронеллаль
- д) лимонен е) терпинены

14. К моноциклическим монотерпенам относятся:

- а) гераниол б) цитронеллол
- в) пинен г) цитронеллаль
- д) лимонен е) терпинены

15. К бициклическим монотерпенам относятся:

- а) гераниол б) цитронеллол
- в) пинены г) камфора
- д) лимонен е) терпинены

16. К сесквитерпенам относится:

- а) пинены
- б) камфора
- в) лимонен
- г) фарнезол

17. К дитерпенам относятся:

- а) фитол
- б) камфора
- г) цис- и транс- ретиналь
- д) фарнезол

18. К тритерпенам относятся:

- а) фитол
- б) камфора
- в) сквален
- г) борнеол

19. К структурным особенностям сердечных гликозидов относятся:

- а) ароматический характер кольца А
- б) наличие фенольного ОН у атома С-3
- в) наличие ненасыщенного лактонного кольца в положении 17 гонановой системы;
- г) β-гидроксильная группа у атома С₁₁
- д) наличие разветвленного алкильного радикала С₈-С₁₀ в положении С₁₇

20. Сколько изопреновых фрагмента содержат сесквитерпены:

- а) 2 б) 3 в) 4 г) 5 д) 6

Хронометраж:

2 часового занятия:

Организационный момент – 5 мин.

Опрос – 40 мин.

Пояснения к выполнению работы – 20 мин.

Выполнение и оформление работы – 25 мин.

1 часового занятия:

Изложение нового материала – 40 мин.

Проверка работ и задание на дом – 5 мин.

Литература:

1. Дзарева Л.Б. Руководство к проведению лабораторных занятий по органической химии. Владикавказ, 2011.
2. Оганесян Э.Т. Органическая химия. М. «Академия», 2011, с.329.
3. Под ред. Тюкавкиной Н.А. Органическая химия. Специальный курс.– М.: Дрофа, 2008. с.363.
4. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1985, Гл.6, с. 112-125.
5. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1991, Гл 4. §4.4., с. 100-116.
6. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под редакцией Покавкиной М, 1985. Тема 1,3, с.42-55.