ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

СОВРЕМЕННЫЙ УЧЕБНИК

Н. А. Тюкавкина
Ю. И. Бауков

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ДРОФА

ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

СОВРЕМЕННЫЙ УЧЕБНИК

Н. А. Тюкавкина
Ю. И. Бауков

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

5-е издание,
стереотипное

Допущено Министерством образования
Российской Федерации
в качестве учебника для студентов вузов,
обучающихся по специальностям
040100 Лечебное дело,
040200 Педиатрия,
040300 Медико-профилактическое дело,
040400 Стоматология

дрофа

МОСКВА · 2006

УДК 577.1(075.8)
ББК 22.239я73
Т98

Серия «Высшее образование: Современный учебник»
основана в 2001 году

Рецензенты:
д-р хим. наук, проф. *В. А. Дадали* (Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова);
д-р хим. наук, проф. *А. С. Берлянд* (Московский государственный медико-стоматологический университет)

Тюкавкина, Н. А.
Т98 Биоорганическая химия : учебник для вузов / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков. — 5-е изд., стереотип. — М. : Дрофа, 2006. — 542, [2] с. : ил. — (Высшее образование: Современный учебник).

ISBN 5-358-01511-6

Основная особенность учебника — сочетание медицинской направленности этого химического курса, необходимого для студентов-медиков, с его высоким, фундаментальным научным уровнем. В книгу включен базисный материал по строению и реакционной способности органических соединений, в том числе биополимеров, являющихся структурными компонентами клетки, а также основных метаболитов и низкомолекулярных биорегуляторов. Особое внимание уделено соединениям и реакциям, имеющим аналогии в живом организме, усилен акцент на освещение биологической роли важных классов соединений, расширен спектр современных сведений экологического и токсикологического характера.

Для студентов вузов, обучающихся по специальностям 040100 Лечебное дело, 040200 Педиатрия, 040300 Медико-профилактическое дело, 040400 Стоматология.

УДК 577.1(075.8)
ББК 22.239я73

ISBN 5-358-01511-6

© ООО «Дрофа», 2004

Предисловие

На протяжении многовековой истории развития естествознания установилась тесная взаимосвязь между медициной и химией. Происходящее в настоящее время глубокое взаимопроникновение этих наук приводит к появлению новых научных направлений, изучающих молекулярную природу отдельных физиологических процессов, молекулярные основы патогенеза болезней, молекулярные аспекты фармакологии и т. п. Необходимость познания процессов жизнедеятельности на молекулярном уровне объяснима, «ибо живая клетка — настоящее царство больших и малых молекул, непрерывно взаимодействующих, возникающих и исчезающих»*.

Биоорганическая химия изучает биологически значимые вещества и может служить «молекулярным инструментом» при разностороннем исследовании компонентов клетки.

Биоорганическая химия играет важную роль в развитии современных областей медицины и является неотъемлемой частью естественнонаучного образования врача.

Прогресс медицинской науки и улучшение здравоохранения связаны с глубокой фундаментальной подготовкой специалистов. Актуальность такого подхода во многом определяется превращением медицины в крупную отрасль социальной сферы, в поле зрения которой находятся проблемы экологии, токсикологии, биотехнологии и т. д.

Ввиду отсутствия в учебных планах медицинских вузов общего курса органической химии в настоящем учебнике отводится определенное место основам органической химии, необходимым для усвоения биоорганической химии. При подготовке третьего издания (2-е — 1992 г.) материал учебника переработан и еще более приближен к задачам восприятия медицинских знаний. Расширен круг соединений и реакций, имеющих аналогии в живых организмах. Большее внимание уделено сведениям экологического и токсикологического характера. Некоторому сокращению подверглись элементы сугубо химического характера, не имеющие принципиального значения для медицинского образования, в частности, способы получения органических соединений, свойства ряда отдельных представителей и т. п. Вместе с тем расширены разделы, включающие материал о взаимосвязи между структурой органических веществ и их биологическим действием как молекулярной основы действия лекарственных средств. Улучшена структура учебника, в отдельные рубрики вынесен химический материал, имеющий специальное медико-биологическое значение.

Авторы выражают искреннюю благодарность профессорам С. Э. Зурабяну, И. Ю. Белавину, И. А. Селивановой, а также всем коллегам за полезные советы и помощь в подготовке рукописи к переизданию.

Авторы

---

* *Овчинников Ю. А.* Биоорганическая химия. — М.: Просвещение, 1987. — С. 3.

Введение

Биоорганическая химия изучает строение и свойства веществ, участвующих в процессах жизнедеятельности, в непосредственной связи с познанием их биологических функций.

Биоорганическая химия как самостоятельная наука возникла во второй половине XX в. Основными объектами ее изучения служат биологические полимеры (биополимеры) и биорегуляторы.

Биополимеры — высокомолекулярные природные соединения, являющиеся структурной основой всех живых организмов и играющие определенную роль в процессах жизнедеятельности. К биополимерам относят пептиды и белки, полисахариды (углеводы), нуклеиновые кислоты. В эту группу включают и липиды, которые сами по себе не являются высокомолекулярными соединениями, но в организме обычно связаны с другими биополимерами.

Биорегуляторы — соединения, которые химически регулируют обмен веществ. К ним относят витамины, гормоны, многие синтетические биологически активные соединения, в том числе лекарственные вещества.

Биоорганическая химия находится в тесной связи с биохимией, молекулярной биологией, молекулярной фармакологией, биофизикой и другими медико-биологическими дисциплинами. Объединяют их объекты изучения — вещества, лежащие в основе процессов жизнедеятельности организма. Перед каждой из них стоят свои задачи, которые решаются методами, присущими данной науке.

Биоорганическая химия тесно связана с органической химией. «Развиваясь в недрах органической химии с самого начала ее зарождения как науки, она не только питалась и питается всеми представлениями органической химии, но и сама непрерывно обогащает последнюю новыми идеями, новым фактическим материалом принципиальной важности, новыми методами» (М. М. Шемякин).

Михаил Михайлович Шемякин (1908—1970) — академик, крупный советский химик-органик. Им разработана теория действия пиридоксалевых ферментов, достигнуты большие успехи в синтезе антибиотиков, витаминов, аминокислот. Большую известность имеют работы М. М. Шемякина в области пептидов и белков, послужившие основой для создания мембранной химии. В течение многих лет возглавлял Институт химии природных соединений АН СССР (ныне Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова) и по праву считается основоположником биоорганической химии в нашей стране.

В истории развития органической химии можно выделить несколько периодов.

Эмпирический период (середина XVII — конец XVIII в.). В этот период органическая химия по определению знаменитого шведского химика Й. Берцелиуса может быть названа «химией растительных и животных веществ». За это время произошло накопление большого фактического материала, но еще не возникло теоретических, обобщающих представлений. Основной причиной, побуждающей к изучению органических веществ, являлась необходимость в их практическом использовании (получение из природных источников красителей, масел, смол, жиров). Известные с древних времен процессы изготовления вина из виноградного сока, хмельного напитка из меда служат примерами использования *брожения* — одного из микробиологических процессов, которые не потеряли значения и в настоящее время, а получив дальнейшее развитие, составили основу микробиологического производства многих лекарственных веществ и витаминов (антибиотики, витамин С).

Наряду с расширением сферы практического использования природных веществ в недрах органической химии развивалось и другое важное направление — *ятрохимия* (медицинская химия), основателем которой был Парацельс (1493—1541), врач эпохи Возрождения, по выражению А. И. Герцена, «первый профессор химии от сотворения мира». Парацельс изучал лекарственное действие различных веществ и считал *химическими* все происходящие в организме процессы. Ятрохимия способствовала сближению химии и медицины. Поиски лекарственных начал в природном сырье привели к открытию эфирных масел; древесного уксуса, получаемого при сухой перегонке древесины; неочищенной виннокаменной кислоты из осадка, выпадающего при хранении виноградного сока.

Совершенствование экспериментальных методов способствовало выделению индивидуальных органических соединений из растений (щавелевая, яблочная, лимонная и другие кислоты) и продуктов жизнедеятельности животных (мочевина, мочевая и гиппуровая кислоты).

Аналитический период (конец XVIII — середина XIX в.). Он ознаменован исследованиями по установлению состава веществ, в результате которых стало очевидно, что все органические соединения содержат углерод.

На основании работ М. В. Ломоносова и А. Лавуазье, открывших закон сохранения массы, в химии получили развитие количественные методы химического анализа. Накопленный фактический материал, касающийся состава веществ, послужил основой для первых теоретических обобщений. Именно в середине XIX в. органическая химия оформилась как самостоятельная химическая дисциплина и были сделаны попытки увязать строение органических веществ с их свойствами. Однако существующие тогда представления о строении молекул органических соединений были слишком далеки от реальности.

В этот период возникают и философские концепции, к числу которых относится *витализм* (от лат. *vitalis* — жизненный, живой). Виталисты предполагали существование в организме особой нематериальной «жизненной силы». Успехи в выделении большого числа органических веществ из растительных и животных организмов они использовали для подтверждения вывода о возникновении этих веществ только при участии «жизненной силы».

Первый удар по виталистическим воззрениям был нанесен в 1828 г., когда Ф. Вёлер синтезировал типичное *органическое* соединение — мочевину из *неорганического* — цианата аммония, доказав тем самым возможность образования органических соединений без участия «жизненной силы». По этому поводу Ф. Вёлер написал возглавлявшему тогда школу виталистов Й. Берцелиусу: «Я должен Вам заявить, что могу сделать мочевину, не нуждаясь при этом в почках, и вообще в животном, будь это человек или собака»*.

Фридрих Вёлер (1800—1882) — крупнейший немецкий химик, работавший в области медицины. При изучении физиологической проблемы — выделения организмом различных веществ в мочу — получил мочевину в чистом виде и полностью проанализировал ее состав. В 1823 г. Ф. Вёлер получил звание доктора медицины, но продолжал заниматься химией всю жизнь.

С момента исторического открытия Ф. Вёлера начинается бурное развитие *органического синтеза*. В 1845 г. немецкий химик А. В. Г. Кольбе синтезировал известное человечеству с древних времен органическое вещество — уксусную кислоту. Химики быстро научились синтезировать и более сложные вещества, к числу которых относятся жиры (Бертло М., 1854) и сахаристые вещества (Бутлеров А. М., 1861). А. М. Бутлеров получил сахаристое вещество из формальдегида, что было высоко оценено современниками.

* *Чичибабин А. Е.* Основные начала органической химии. Т. I. — М.: Госхимиздат, 1963. — С. 23.

В настоящее время органический синтез стал фундаментом химической промышленности и источником обеспечения человека полимерными материалами (пластмассы, каучуки, волокна), красителями, моющими средствами, ядохимикатами, органическими удобрениями, химическими реактивами, лекарствами и др. Вершиной синтетического искусства являются осуществленные во второй половине XX в. синтезы витаминов, гормонов, пептидов, алкалоидов, хлорофилла. Особое место среди них занимает синтез гена.

Структурный период (вторая половина XIX — начало XX в.). В этот период была создана научная теория строения органических соединений, основоположником которой является великий русский ученый А. М. Бутлеров.

Александр Михайлович Бутлеров (1828—1886) окончил Казанский университет, где работал до 1868 г., в 1868—1886 гг. — профессор химии Петербургского университета. А. М. Бутлеров создал крупнейшую отечественную школу химиков-органиков. Его многочисленные ученики — В. В. Марковников, А. Н. Попов, А. М. Зайцев, А. Е. Фаворский и др. — составляют блестящую когорту русских химиков. На основе теории строения органических соединений им написан выдающийся учебник «Введение к полному изучению органической химии». Этот труд был сразу переведен на многие европейские языки и стал «путеводной звездой в громадном большинстве исследований в области органической химии» (по свидетельству современника, немецкого ученого В. Мейера)*.

А. М. Бутлеров много сил отдавал борьбе за признание заслуг русских ученых и как истинный представитель русской интеллигенции был общественным деятелем и человеком широких интересов.

Работы многих зарубежных ученых, современников А. М. Бутлерова, также способствовали развитию теории химического строения. Немецкие ученые Ф. А. Кекуле и А. В. Г. Кольбе установили четырехвалентность углерода и высказали мысль о способности атомов углерода соединяться в длинные цепи. Однако их теоретические положения не носили всеобщего характера и служили, главным образом, целям систематизации экспериментального материала.

А. М. Бутлеров ввел понятие о *химическом строении* как последовательности межатомных связей в молекуле. В основе его теории лежит положение о зависимости свойств соединений от их химического строения. В этой теории также заложена идея о *взаимном влиянии* как соседних, так и не связанных атомов в молекуле, которая еще при жизни А. М. Бутлерова нашла развитие в трудах его

* *Манолов К.* Великие химики. Т. II/Пер. с болг. — М.: Мир, 1977. — С. 149.

учеников, в первую очередь В. В. Марковникова, и продолжает развиваться в настоящее время.

Опираясь на положения теории строения, А. М. Бутлеров дал объяснение явлению *изомерии*, предсказал существование изомеров и впервые получил некоторые из них. Теория Бутлерова явилась научным фундаментом органической химии и способствовала быстрому ее развитию. В конце XIX — начале XX в. органическая химия стала основой многих отраслей промышленности — анилинокрасочной, коксохимической, производства взрывчатых веществ, медикаментов.

Современный период (с начала XX в.). Этот период прежде всего характеризуется активным внедрением в органическую химию физико-химических методов, что привело не только к резкому ускорению исследований, но главным образом к получению качественно новой информации, углубляющей представления о строении и свойствах веществ.

Для этого периода характерно формирование в органической химии ряда самостоятельных направлений, например химии элементоорганических, высокомолекулярных, гетероциклических соединений. Важное место среди них занимает химия природных соединений, на базе которой и возникла биоорганическая химия.

Процесс деления органической химии на ряд крупных направлений одновременно сопровождается сближением органической химии со смежными науками — неорганической и физической химией, физикой, биологией.

Органическая химия определяется как химия соединений углерода.

В состав человеческого организма входят 24 элемента периодической системы Д. И. Менделеева. Из них на долю четырех (H, O, C, N) приходится свыше 90% от общей массы атомов человеческого тела. Ниже приведено содержание (в граммах) этих важнейших элементов-органогенов в теле человека (массой 70 кг):

водород	6580	углерод	12 590
кислород	43 550	азот	1815

Большинство компонентов живой материи представлено веществами, построенными с использованием элемента углерода, т. е. органическими соединениями. Они могут синтезироваться в организме, поступать извне или модифицироваться в нем. Живой организм является «химическим производством», в каждой клетке его

непрерывно протекают тысячи различных химических реакций, обеспечивающих существование и развитие организма.

В учебнике встречается ряд терминов, заимствованных из биохимии и других дисциплин, большинство которых общеизвестно. Однако во избежание неправильной трактовки приведем краткое содержание некоторых из них. На протяжении всего курса будет проводиться сравнение химических процессов, протекающих *вне организма* и *в условиях организма*. Для их обозначения используются эквивалентные латинские названия — in vitro (вне организма) и in vivo (в организме).

В живом организме протекает множество химических реакций. Совокупность этих реакций называют обменом веществ, или *метаболизмом*. Метаболизм включает два направления — катаболизм и анаболизм.

Катаболизм составляют реакции распада веществ, попадающих в организм с пищей. Как правило, они сопровождаются окислением органических соединений и протекают с выделением энергии.

Анаболизм представляет собой синтез сложных молекул из более простых, в результате которого образуются и обновляются структурные элементы клеток. Эти реакции обычно требуют затраты энергии.

Термин «биосинтез» применяют по отношению к химическим реакциям, приводящим in vivo к получению какого-либо конкретного класса соединений. Таким образом, анаболизм можно определить как совокупность биосинтетических процессов, протекающих в живом организме.

Метаболические процессы протекают с участием ферментов, т. е. специфических белков, которые находятся в клетках организма и играют роль катализаторов биохимических процессов (биокатализаторы).

Вещества, образующиеся в клетках, тканях и органах растений и животных в процессе метаболизма, называются метаболитами.

Наряду с метаболитами известны соединения, называемые *антиметаболитами*, т. е. являющиеся антагонистами естественных метаболитов. К ним относятся природные или синтетические биологически активные соединения, близкие по строению к метаболитам и вступающие с ними в конкуренцию в биохимических процессах. Антиметаболиты (в силу своего структурного сходства) способны вступать вместо метаболитов в биохимические реакции, которые с их участием будут заканчиваться иным результатом, чем с участием метаболитов.

Любые чуждые для организма вещества (например, пестициды), способные вызывать нарушение биологических процессов, называются *ксенобиотиками*.

Значение биоорганической химии для биологии и медицины. Биоорганическая химия оказывает большое влияние на развитие всех дисциплин медико-биологического профиля и тесно связана с решением разнообразных вопросов практического здравоохранения. Без знания строения и свойств биополимеров и биорегуляторов невозможно познание сущности биологических процессов. Так, установление строения таких биополимеров, как белки и нуклеиновые кислоты, стимулировало развитие представлений о матричном биосинтезе белка и роли нуклеиновых кислот в хранении и передаче генной информации.

Возможность синтетического получения аналогов природных соединений открывает пути к выяснению механизма действия химического соединения в клетке. Поэтому биоорганическая химия играет большую роль в выяснении таких важнейших проблем, как молекулярный механизм иммунитета, процессов зрения, дыхания, памяти, нервной проводимости, а также механизм действия ферментов и лекарственных веществ.

Большое исследование по расшифровке механизма функционирования мембран нервных волокон, что очень важно для разработки новых способов лечения заболеваний нервной системы, проведено Ю. А. Овчинниковым и его учениками.

Юрий Анатольевич Овчинников (1934—1988) — академик. Под его руководством разработаны актуальные физико-химические проблемы белково-пептидных веществ. Широко известна его монография «Мембранно-активные комплексоны», а также фундаментальный учебник «Биоорганическая химия».

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

Часть I

ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Глава 1
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В настоящее время известно около 10 млн органических соединений. Такое громадное количество их предопределяет необходимость строгой классификации и единых международных номенклатурных правил. Этому вопросу уделяется особое внимание в наше время в связи с использованием компьютерных технологий для создания разнообразных баз данных.

Для медицины знание общих правил номенклатуры также имеет большое значение, так как в соответствии с ними строятся названия многочисленных лекарственных средств, с которыми врачи встречаются в своей профессиональной деятельности.

1.1. Классификация

Органические соединения классифицируют с учетом строения цепи атомов углерода (углеродного скелета) и присутствующих в молекуле функциональных групп.

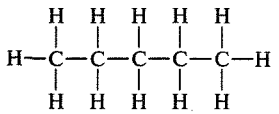
В зависимости от строения углеродного скелета органические соединения делят на ациклические и циклические (схема 1.1).

Ациклические соединения — это соединения с открытой (незамкнутой) цепью атомов углерода.

Их простейшими представителями являются алифатические углеводороды. *Алифатические углеводороды* содержат только атомы углерода и водорода и могут быть насыщенными (алканы) и ненасыщенными (алкены, алкадиены, алкины). Для изображения их,

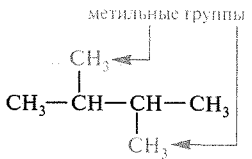
как и других органических соединений, используют формулы строения, т. е. *структурные* формулы.

Алканы



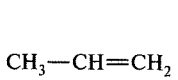
н-пентан
(развернутая и сокращенная запись структурной формулы)

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$

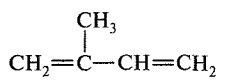


2,3-диметилбутан

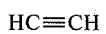
Алкены **Алкадиены** **Алкины**



пропен
(используется в синтезе глицерина)



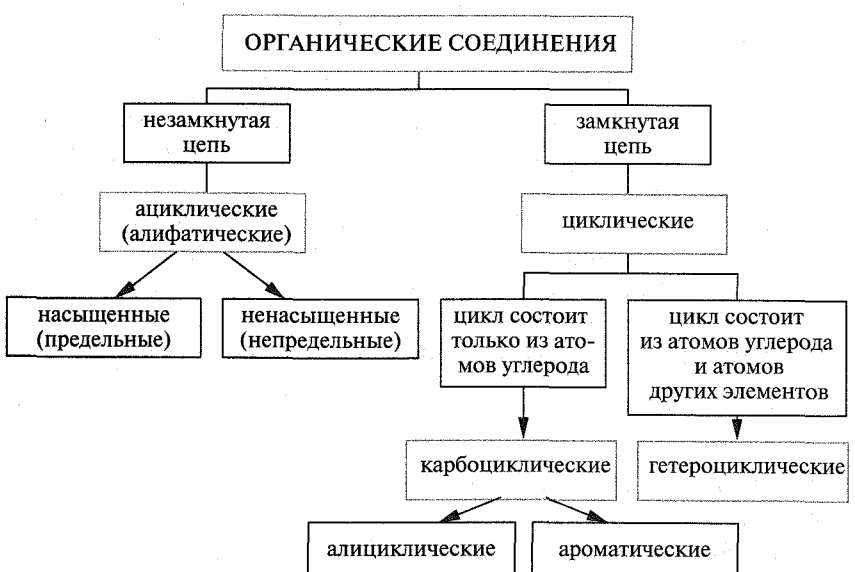
изопрен
(структурная единица природного каучука)



ацетилен
(проявляет наркотическое действие)

Структурной формулой называют изображение при помощи химических символов последовательности связывания атомов в молекуле.

Схема 1.1. **Классификация органических соединений по строению углеродного скелета**



Углеродная цепь может быть *неразветвленной* (например, в *н*-пентане) и *разветвленной* (например, в 2,3-диметилбутане и изопрене).

Циклические соединения — это соединения с замкнутой цепью.

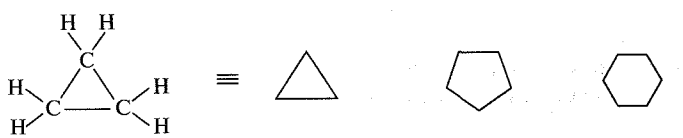
В зависимости от природы атомов, составляющих цикл, различают карбоциклические и гетероциклические соединения.

Карбоциклические соединения содержат в цикле только атомы углерода и делятся на две существенно различающиеся по химическим свойствам группы:

- алифатические (сокращенно алициклические) соединения;
- ароматические соединения.

Простейшим представителем насыщенных алициклических углеводородов (циклоалканов) служит циклопропан, содержащий трехчленный цикл. Число атомов углерода в циклах может быть различным. Известны большие циклы (макроциклы), состоящие из 30 и более атомов углерода.

Циклоалканы



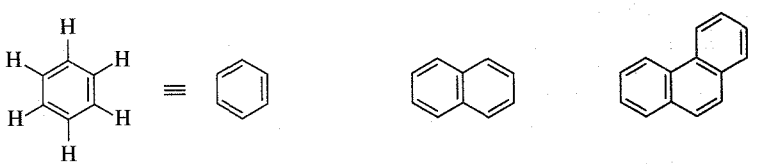
циклопропан
(развернутая и сокращенная запись)

циклопентан

циклогексан

Родоначальником ароматических углеводородов (аренов) является бензол. Нафталин и фенантрен относятся к полициклическим аренам. Они содержат конденсированные бензольные кольца.

Арены



бензол
(развернутая и сокращенная запись)

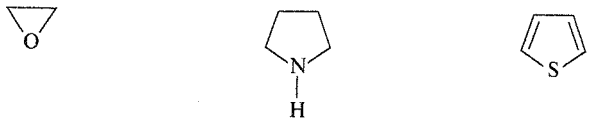
нафталин

фенантрен

Гетероциклические соединения содержат в цикле, кроме атомов углерода, один или несколько атомов других элементов —

гетероатомов (от греч. *heteros* — другой, иной) — кислород, азот, серу и др.

Гетероциклические соединения



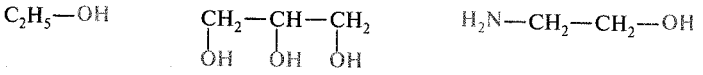
этиленоксид пирролидин тиофен

Органические соединения можно рассматривать как углеводороды или их производные, полученные путем введения в углеводороды функциональных групп.

В зависимости от природы функциональных групп производные углеводородов делят на *классы*. Общие формулы и названия основных классов приведены в табл. 1.1.

Функциональная группа — это атом или группа атомов, определяющие принадлежность соединения к определенному классу и ответственные за его химические свойства.

Соединения с одной функциональной группой называют монофункциональными (например, этанол), с несколькими одинаковыми функциональными группами — полифункциональными (например, глицерин), с несколькими разными функциональными группами — гетерофункциональными (например, коламин).



этанол глицерин коламин

Все классы органических соединений взаимосвязаны. Переход от одних классов соединений к другим осуществляется в основном за счет превращения функциональных групп без изменения углеродного скелета.

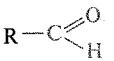
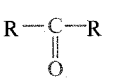
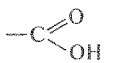
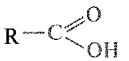
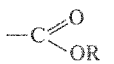
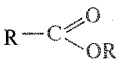
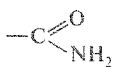
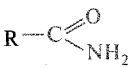
Соединения каждого класса составляют *гомологический ряд*.

Гомологический ряд — это группа родственных органических соединений с однотипной структурой, каждый последующий член которого отличается от предыдущего на гомологическую разность.

Для углеводородов и их производных гомологической разностью является метиленовая группа $-CH_2-$. Гомологи обладают

близкими химическими свойствами и закономерно изменяющимися физическими свойствами. Например, гомологами являются этан C_2H_6 и пропан C_3H_8, метанол CH_3OH и этанол C_2H_5OH, пропановая C_2H_5COOH и бутановая C_3H_7COOH кислоты (в каждой паре этих гомологов разность в составе равна одной группе CH_2).

Таблица 1.1. **Основные классы органических соединений**

Функциональная группа*		Название класса	Общая формула класса
—F, —Cl, —Br, —I (—Hal)	галогены	Галогенопроизводные	R—Hal
—OH	гидроксильная	Спирты, фенолы	R—OH
—OR	алкоксильная	Простые эфиры	R—OR
—SH	тиольная	Тиолы (тиоспирты, меркаптаны)	R—SH
—SR	алкилтиольная	Тиоэфиры (сульфиды)	R—SR
$-SO_3H$	сульфоновая	Сульфоновые кислоты (сульфокислоты)	$R-SO_3H$
$-NH_2$	амино	Амины	$R-NH_2$
>NH	амино	Амины	R_2NH
>N—	амино	Амины	R_3N
$-NO_2$	нитро	Нитросоединения	$R-NO_2$
$-C\equiv N$	циано	Нитрилы	$R-C\equiv N$
>C=O	карбонильная	Альдегиды	
>C=O	карбонильная	Кетоны	
	карбоксильная	Карбоновые кислоты	
	алкоксикарбонильная	Сложные эфиры	
	карбоксамидная	Амиды	

* К функциональным группам иногда причисляют двойную и тройную связи.

1.2. Номенклатура

Номенклатура представляет собой систему правил, позволяющих дать однозначное название каждому индивидуальному соединению.

Номенклатура — это язык химии, который используется для передачи в названиях соединений их строения. В настоящее время общепринятой является *систематическая номенклатура ИЮПАК* (IUPAC — Международный союз теоретической и прикладной химии)*.

Однако в органической химии сохраняются и *тривиальные* (обыденные) названия, использовавшиеся еще до того, как становилось известным строение вещества. В этих названиях, как правило, отражались природные источники и способы получения, особо заметные свойства и области применения. Например, лактоза (молочный сахар) выделена из молока (от лат. *lactum* — молоко), пальмитиновая кислота — из пальмового масла, пировиноградная кислота получена при пиролизе виноградной кислоты, в названии глицерина отражен его сладкий вкус (от греч. *glykus* — сладкий) и т. д.

Тривиальные названия особенно распространены среди природных соединений — аминокислот, углеводов, алкалоидов, стероидов. Употребление некоторых укоренившихся тривиальных названий (уксусная кислота, толуол, бензойная кислота и др.) разрешается правилами ИЮПАК.

Для использования систематической номенклатуры ИЮПАК необходимо знать следующие номенклатурные термины:

- органический радикал;
- родоначальная структура;
- характеристическая группа;
- заместитель.

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

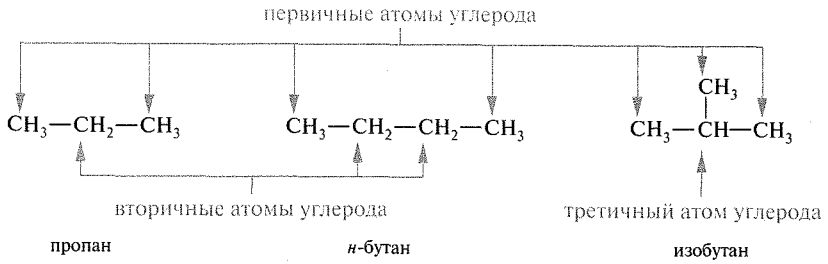
Из двух первых представителей алканов — метана и этана — получаются одновалентные радикалы — метил CH_3— и этил CH_3CH_2—. Названия одновалентных радикалов обычно получают путем замены суффикса ***-ан*** на суффикс ***-ил***.

---

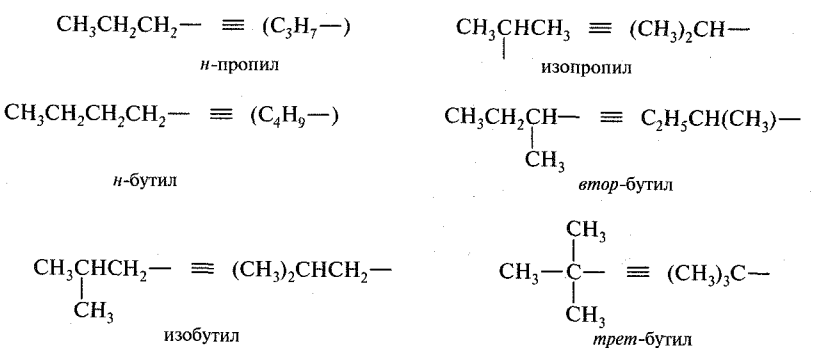
* Номенклатурные правила ИЮПАК по химии/Пер. с англ.; Под ред. *Л. А. Яновской*. — М.: ВИНИТИ, 1979. — Т. 2. — С. 197; *Потапов В. М.* Основные принципы современной номенклатуры органических соединений//Журн. Всесоюзн. хим. общества им. Д. И. Менделеева. — 1983. — Т. 28; вып. 3. — С. 21—28.

** Этот термин не следует путать с термином «свободный радикал», который характеризует атом или группу атомов с неспаренным электроном.

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



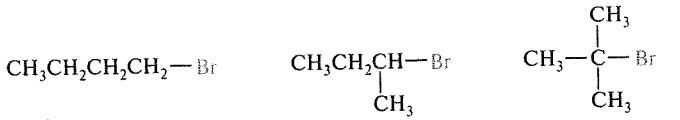
Каждый последующий гомолог из-за неравноценности атомов углерода образует несколько радикалов. При отнятии водорода от любого из двух первичных атомов углерода пропана получают радикал *н*-пропил (нормальный пропил), а от вторичного атома углерода — радикал изопропил. Бутан и изобутан каждый образуют по два радикала. Буква ***н*** (нормальный) перед названием радикала указывает, что свободная валентность находится на конце неразветвленной цепи. Приставка ***втор*** (вторичный) означает, что свободная валентность находится у вторичного атома углерода, а приставка ***трет*** (третичный) — у третичного.



Распространенными являются такие углеводородные радикалы, как винил CH_2=CH—, аллил CH_2=CH—CH_2—, фенил C_6H_5—, бензил $C_6H_5CH_2$—. Углеводородные радикалы алифатического ряда имеют общее название — *алкилы* (R), ароматического ряда — *арилы* (Ar).

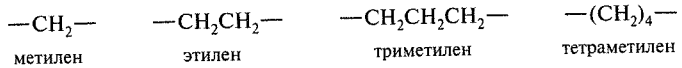
Термины — первичный, вторичный и третичный атомы углерода — используются не только в углеводородах, но и в других классах соединений.

Например, галогенопроизводные и спирты в зависимости от того, у какого атома углерода находится функциональная группа, называют первичными, вторичными или третичными.



н-бутилбромид *втор*-бутилбромид *трет*-бутилбромид

Названия двухвалентных радикалов со свободными валентностями на концах углеродной цепи оканчиваются на ***-илен***.



метилен этилен триметилен тетраметилен

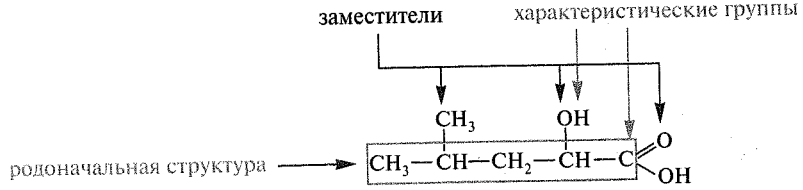
Радикалы могут быть образованы не только от углеводородов, но и от других органических соединений, например, ацильные радикалы (ацилы) — от карбоновых кислот (при использовании линейных структурных формул боковые группы заключают в скобки).

ацетил бензоил

Родоначальная структура — химическая структура, составляющая основу называемого соединения. Например, 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. Таким образом, заместителем может быть любая характеристическая группа или углеводородный радикал, присоединенные к родоначальной структуре.



Наиболее широко применяются два вида номенклатуры: заместительная и радикально-функциональная номенклатура.

1.2.1. Заместительная номенклатура

В основе заместительной номенклатуры лежит выбор родоначальной структуры. Название строят как сложное слово, состоящее из корня (название родоначальной структуры); суффиксов, отражающих степень ненасыщенности (наличие двойных или тройных связей); префиксов и суффиксов, обозначающих число, характер и местонахождение заместителей.

Заместители подразделяют на два типа:

- углеводородные радикалы и характеристические группы, обозначаемые только префиксами (табл. 1.2);
- характеристические группы, обозначаемые как префиксами, так и суффиксами в зависимости от старшинства (табл. 1.3).

Таблица 1.2. **Некоторые характеристические группы, обозначаемые только префиксами**

Класс соединений	Группа	Префикс
Галогенопроизводные	—Br, —I, —F, —Cl	Бромо-, иодо-, фторо-, хлоро-
Простые эфиры	—OR	Алкокси-
Сульфиды	—SR	Алкилтио-
Нитросоединения	$-NO_2$	Нитро-

Таблица 1.3. **Порядок старшинства характеристических групп, обозначаемых префиксами и суффиксами**

Функциональная группа	Префикс	Суффикс
Убывание старшинства ↓		
—(C)OOH*	—	-овая кислота
—COOH	карбокси-	-карбоновая кислота
$-SO_3H$	сульфо-	-сульфоновая кислота
—(C)≡N	—	-нитрил
—(C)(=O)H	оксо-	-аль
—C(=O)H	формил-	-карбальдегид
>(C)=O	оксо-	-он
—OH	гидрокси-**	-ол
—SH	меркапто-	-тиол
$-NH_2$	амино-	-амин

* Атом углерода, заключенный в скобки, входит в состав родоначальной структуры.
** В отечественной литературе группа OH называлась ранее оксигруппой.

Составление названия органического соединения по заместительной номенклатуре производят в описанной ниже последовательности.

1. Определяют старшую характеристическую группу (если она присутствует) и родоначальную структуру соединения.

Старшую характеристическую группу определяют с учетом относительного старшинства характеристических групп (см. табл. 1.3).

В качестве родоначальной структуры используют главную цепь атомов углерода в ациклических соединениях и основную циклическую структуру в карбоциклических и гетероциклических соединениях.

Главную цепь атомов углерода в ациклических соединениях выбирают по приведенным ниже критериям:

- максимальное число старших характеристических групп, обозначаемых как префиксами, так и суффиксами;
- максимальное число кратных связей;
- максимальная длина цепи атомов углерода;
- максимальное число характеристических групп, обозначаемых только префиксами.

Каждый последующий критерий используют в том случае, если предыдущий не приводит к однозначному выводу.

2. Нумеруют атомы родоначальной структуры с условием, чтобы старшая характеристическая группа получила наименьший номер. Если это правило не позволяет выбрать однозначно направление нумерации, то цепь (или цикл) нумеруют так, чтобы заместители получили наименьшие номера. В гетероцикле начало нумерации определяет гетероатом.

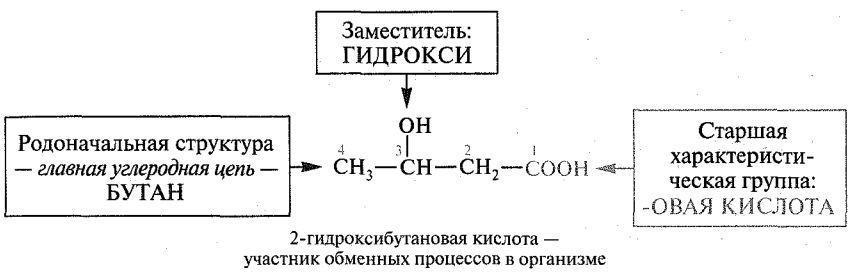
3. Называют родоначальную структуру, обозначая старшую характеристическую группу суффиксом. Степень насыщенности родоначальной структуры отражают в ее названии суффиксами: ***-ан*** в случае насыщенного углеродного скелета, ***-ен*** — при наличии двойной и ***-ин*** — тройной связей.

4. Называют заместители, обозначаемые префиксами, в едином алфавитном порядке. Положение каждого заместителя и каждой кратной связи указывают цифрами, соответствующими номеру атома углерода, с которым связан заместитель (для кратной связи указывают наименьший номер). Цифры ставят перед префиксами и после суффиксов (цифра, указывающая положение старшей характеристической группы или кратной связи, может стоять и перед названием родоначальной структуры). Например, изопрен $CH_2{=}C(CH_3){-}CH{=}CH_2$ будет иметь название 2-метилбутадиен-1,3; коламин $H_2NCH_2CH_2OH$ — 2-аминоэтанол; изомасляный альдегид $(CH_3)_2CHCH{=}O$ — 2-метилпропаналь; масляная кислота $CH_3(CH_2)_2COOH$ — бутановая кислота; молочная кислота $CH_3CH(OH)COOH$ — 2-гидроксипропановая кислота.

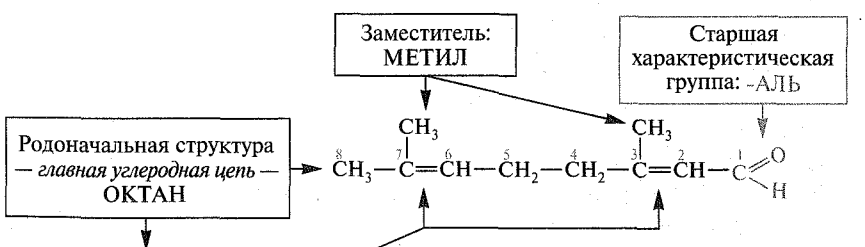
При составлении названия соединений следует руководствоваться схемой 1.2.

Схема 1.2. **Общее построение названий соединений по заместительной номенклатуре**

Ниже приведены примеры названий более сложных соединений.

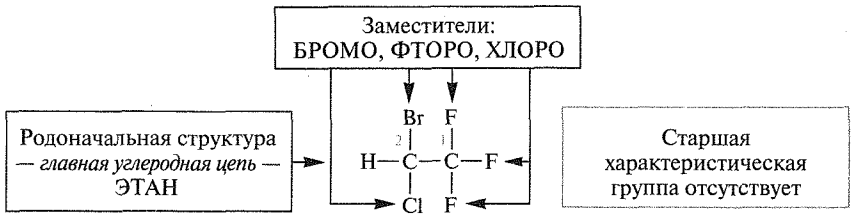


2-гидроксибутановая кислота — участник обменных процессов в организме



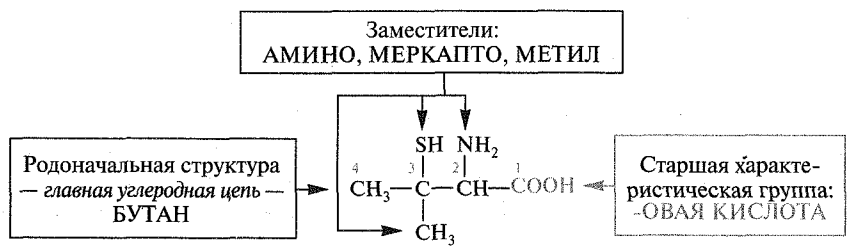
3,7-диметилоктадиен-2,6-аль (цитраль) — входит в состав препаратов, применяемых для лечения заболеваний глаз

После суффиксов ***-овая кислота*** или ***-аль*** можно не указывать положение карбоксильной или альдегидной групп, так как они всегда находятся в начале цепи.

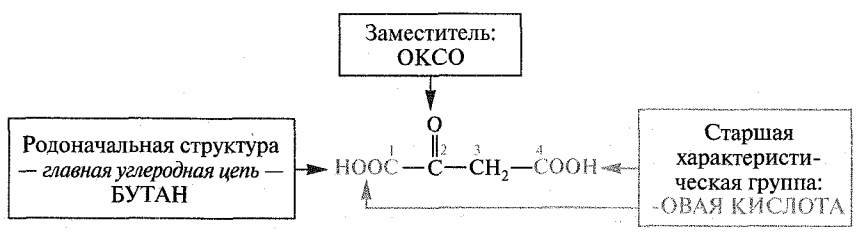


2-бромо-1,1,1-трифторо-2-хлороэтан (фторотан) —
средство для ингаляционного наркоза

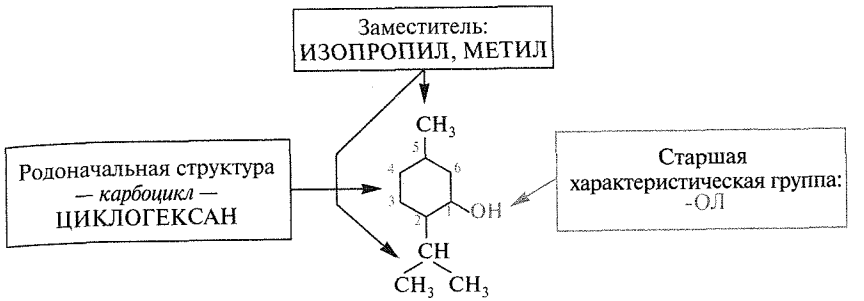
При наличии в соединении нескольких одинаковых заместителей при одном и том же атоме углерода цифра, обозначающая место заместителя, повторяется в названии столько раз, сколько имеется заместителей с добавлением соответствующего умножающего префикса.



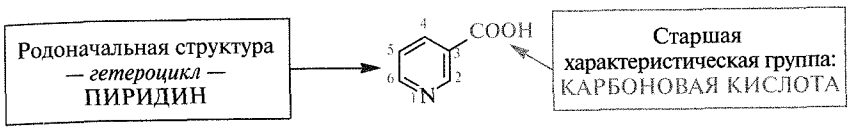
2-амино-3-меркапто-3-метилбутановая кислота (пеницилламин) —
антидот, применяемый при отравлениях соединениями тяжелых металлов



Оксобутандиовая (щавелевоуксусная) кислота —
продукт углеводного обмена



2-изопропил-5-метилциклогексанол (ментол) —
компонент препарата валидол



пиридин-3-карбоновая (никотиновая) кислота —
одна из форм витамина РР

1.2.2. Радикально-функциональная номенклатура

Радикально-функциональная номенклатура используется реже, чем заместительная. В основном она применяется для некоторых классов органических соединений — спиртов, кетонов, простых эфиров и др.

Для соединений с одной характеристической группой название составляют из названий углеводородных радикалов, а наличие характеристической группы в отличие от заместительной номенклатуры отражают не суффиксом, а названием соответствующего класса соединений (табл. 1.4).

C_2H_5OH	$CH_2{=}CH{-}O{-}CH_3$	$CH_3{-}C(=O){-}C_6H_5$	$CH_3{-}S{-}CH_3$	C_2H_5Cl
этиловый спирт	винилметиловый эфир	метилфенил-кетон	диметил-сульфид	этилхлорид

Для соединений с разными характеристическими группами в качестве названия класса используют название более старшего класса, а все остальные группы обозначают префиксами. Например, соединение $ClCH_2{-}O{-}CH_2Cl$ будет иметь название 1,1′-дихлородиметиловый эфир, или α,α′-дихлородиметиловый эфир. В радикально-функциональной номенклатуре наряду с цифрами сохранилось обозначение положения заместителей греческими буквами: α, β, γ и т. д.

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

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

В симметрично построенных соединениях перед названием соответствующего радикала ставят префикс ***ди-***.

$$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$$

дивинил

Изложенные в настоящей главе правила должны служить постоянным руководством в ходе последующего изучения номенклатуры конкретных классов органических соединений и их отдельных представителей.

Глава 2
ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ И ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ

Химические свойства органических соединений обусловлены типом химических связей, природой связываемых атомов и их взаимным влиянием в молекуле. Эти факторы в свою очередь определяются электронным строением атомов и взаимодействием их атомных орбиталей.

2.1. Электронное строение элементов-органогенов

2.1.1. Атомные орбитали

Электрон одновременно обладает свойствами волны и частицы. Для описания его движения вокруг ядра используется волновая функция ψ (x, y, z), где x, y, z — пространственные координаты.

Квадрат модуля функции $[\psi]^2$ определяет вероятность нахождения электрона в элементарном объеме, а функция описывает орбиталь.

Часть атомного пространства, в котором вероятность нахождения электрона максимальна, называется атомной орбиталью (АО).

Положение орбиталей и занимающих их электронов определяется *квантовыми числами*. *Главное* квантовое число n характеризует основной уровень энергии орбитали. *Побочное* (*орбитальное*) квантовое число l определяет форму орбитали. При $l = 0$ атомная орбиталь имеет сферическую форму и обозначается как *s*-орбиталь (рис. 2.1). При $l = 1$ атомная орбиталь имеет форму объемной восьмерки (два одинаковых лепестка) и называется *p*-орбиталью. Она характеризуется наличием одной узловой плоскости. Вероятность нахождения электрона в этой плоскости равна 0. *Магнитное* квантовое число m определяет ориентацию орбитали в пространстве (рис. 2.2).

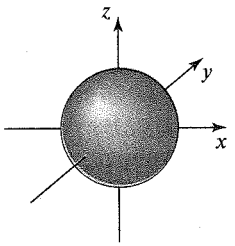


Рис. 2.1. Атомная *s*-орбиталь

Вращение электрона вокруг собственной оси, называемое спином, характеризуется *спиновым* квантовым числом s, принимающим одно из двух значений: +1/2 или −1/2.

Общее число электронов, способных заполнить орбитали, на примере двух энергетических уровней показано в табл. 2.1. При заполнении АО электронами соблюдаются три основных правила:

- принцип устойчивости;
- принцип Паули;
- правило Гунда.

В соответствии с *принципом устойчивости* АО заполняются электронами в порядке повышения их энергетических уровней: $1s < 2s < 3s < 3p < 4s < 3d$, т. е. сначала заполняются орбитали с меньшей энергией.

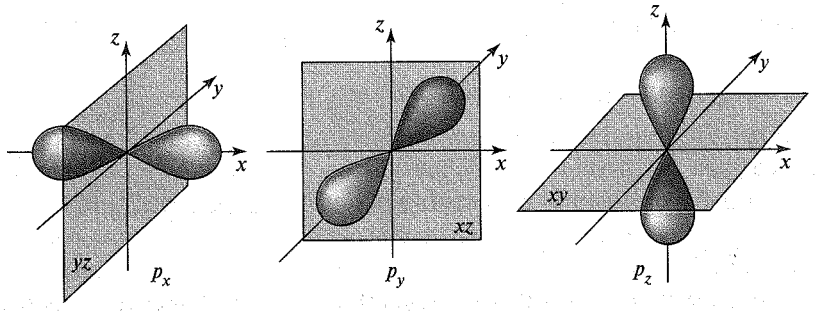


Рис. 2.2. Атомные *p*-орбитали (показаны узловые плоскости)

Таблица 2.1. **Заполнение орбиталей двух энергетических уровней**

Основной энергетический уровень n	Максимальное число электронов $2n^2$	Символы орбиталей	
		$l = 0$	$l = 1$
1	2	$1s$	
2	8	$2s$	$2p_x 2p_y 2p_z$

По *принципу Паули* на одной АО может находиться не более двух электронов с противоположными спинами.

По *правилу Гунда* электроны располагаются на АО так, чтобы сохранялось наибольшее число электронов с параллельными спинами, т. е. на АО с одинаковой энергией, так называемых *вырожденных* орбиталях, электроны стремятся расположиться поодиночке.

Важнейшие органогены являются в основном элементами второго (C, N, O) и третьего (P, S, Cl) периодов периодической системы. В химических превращениях принимают участие электроны внешнего электронного уровня — *валентные* электроны (табл. 2.2).

Таблица 2.2. **Электронная конфигурация элементов-органогенов** (цветом выделены валентные электроны)

Элемент	Атомный номер	Заполнение орбиталей				
		1s	2s	2p	3s	3p
H	1	1				
C	6	2	2	2		
N	7	2	2	3		
O	8	2	2	4		
P	15	2	2	6	2	3
S	16	2	2	6	2	4
Cl	17	2	2	6	2	5

2.1.2. Гибридизация орбиталей

В химии широко используется представление о *гибридных* орбиталях атома углерода и других элементов. Понятие о гибридизации как способе описания перестройки орбиталей необходимо в тех случаях, когда число неспаренных электронов в основном состоянии атома меньше числа образуемых связей. Постулируется, что различные атомные орбитали, имеющие близкие значения уровня энергии, взаимодействуют между собой, образуя гибридные орбитали с одинаковой формой и энергией.

Гибридные орбитали за счет большего перекрывания образуют более прочные связи по сравнению с негибридизованными орбиталями. Тип гибридизации определяет направленность гибридных АО в пространстве и, следовательно, геометрию молекул.

В зависимости от числа вступивших в гибридизацию орбиталей атом углерода может находиться в одном из трех состояний гибридизации.

sp^3-Гибридизация. В результате sp^3-гибридизации (рис. 2.3, *а*) атом углерода из основного состояния $1s^2 2s^2 2p^2$ (рис 2.4, *а*) за счет перемещения электрона с $2s$- на $2p$-орбиталь переходит в возбужденное состояние $1s^2 2s 2p^3$. При смешении четырех внешних АО возбужденного атома углерода (одной $2s$- и трех $2p$-орбиталей) возникают четыре равноценные sp^3-гибридные орбитали. Они имеют форму объемной восьмерки, одна из лопастей которой значительно больше другой. Вследствие взаимного отталкивания sp^3-гибридные АО направлены в пространстве к вершинам тетраэдра и углы между ними равны 109,5° (наиболее выгодное расположение).

Каждая гибридная орбиталь в атоме заполняется одним электроном. Атом углерода в состоянии sp^3-гибридизации имеет электронную конфигурацию $1s^2 (2sp^3)^4$ (рис. 2.4, *б*). Такое состояние гибридизации характерно для атомов углерода в насыщенных углеводородах (алканах) и соответственно в алкильных радикалах их производных.

sp^2-Гибридизация. В результате sp^2-гибридизации за счет смешения одной $2s$- и двух $2p$-АО возбужденного атома углерода образуются три равноценные sp^2-гибридные орбитали, располагающиеся в одной плоскости под углом 120° (рис. 2.3, *б*). Негибридизованная $2p_z$-АО находится в перпендикулярной плоскости. Атом углерода

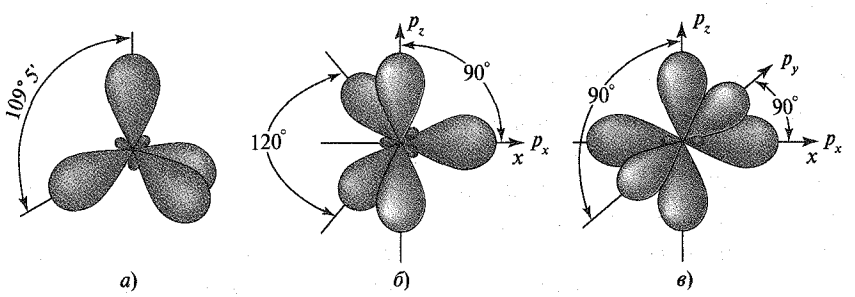


Рис. 2.3. Виды гибридизации атома углерода (цветом показаны негибридизованные p-АО)

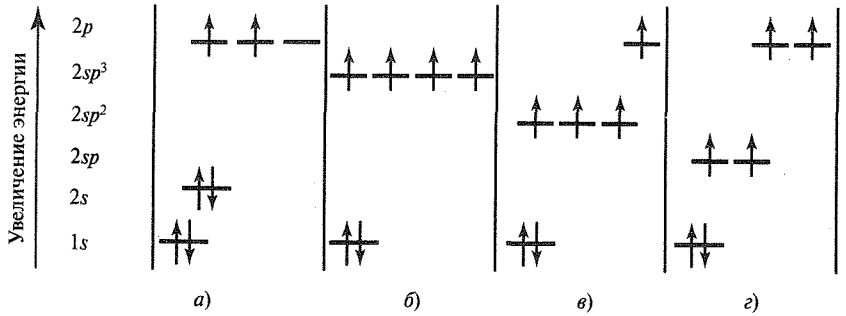


Рис. 2.4. Распределение электронов по орбиталям у атома углерода в основном и гибридизованных состояниях

в состоянии sp^2-гибридизации имеет электронную конфигурацию $1s^2(2sp^2)^3 2p^1$ (рис. 2.4, *в*). Такой атом углерода характерен для ненасыщенных углеводородов (алкенов), а также некоторых функциональных групп, например карбонильной, карбоксильной и др. (см. табл. 1.1).

***sp*-Гибридизация.** В результате *sp*-гибридизации за счет смешения одной 2*s*- и одной 2*p*-орбиталей возбужденного атома углерода образуются две равноценные *sp*-гибридные АО, расположенные линейно под углом 180° (рис. 2.3, *в*).

Оставшиеся негибридизованными две 2*p*-АО располагаются во взаимно перпендикулярных плоскостях. Атом углерода в состоянии *sp*-гибридизации имеет электронную конфигурацию $1s^2(2sp)^2 2p^2$ (рис. 2.4, *г*). Такой атом встречается в соединениях, имеющих тройную связь, например в алкинах, нитрилах (см. табл. 1.1).

В гибридизованном состоянии могут находиться и атомы других элементов. Например, атом азота в ионе аммония NH_4^+ и соответственно алкиламмония RNH_3^+ находится в состоянии sp^3-гибридизации; в пирроле и пиридине (см. 2.3.2) — sp^2-гибридизации; в нитрилах — *sp*-гибридизации.

2.2. Ковалентные связи

Основным типом химических связей в органических соединениях являются ковалентные связи.

Ковалентной называется химическая связь, образованная за счет обобществления электронов связываемых атомов.

Эти обобществленные электроны занимают *молекулярные* орбитали (МО). Как правило, МО является многоцентровой орбиталью

и заполняющие ее электроны делокализованы (рассредоточены). Заполнение МО электронами происходит с соблюдением принципа Паули. Таким образом, МО, как и АО, может быть вакантной, заполненной одним электроном или двумя электронами с противоположными спинами.

Для квантовомеханического описания ковалентной связи используют два основных подхода: метод валентных связей (ВС) и метод молекулярных орбиталей (МО)*.

В основе метода ВС лежит представление о спаривании электронов, происходящем при перекрывании АО. Обобщенная пара электронов с противоположными спинами образует между ядрами двух атомов область с повышенной электронной плотностью, притягивающую оба ядра. Возникает двухэлектронная ковалентная связь. АО в молекуле сохраняют свою индивидуальность. Оба спаренных электрона остаются на АО связанных атомов, т. е. они локализованы между ядрами.

По методу МО электроны связи (не обязательно два) не локализованы на АО определенных атомов, а находятся на МО, представляющих собой линейную комбинацию атомных орбиталей (ЛКАО) всех атомов, составляющих молекулу (линейная комбинация означает, что волновые функции ψ берутся в первой степени). Число образующихся МО равно числу перекрывающихся АО. По методу МО перекрывание (линейная комбинация) двух АО приводит к образованию двух МО — *связывающей* и *разрыхляющей*.

МО, полученная при сложении волновых функций (атомных орбиталей) и обладающая меньшей энергией, чем образующие ее АО, называется связывающей.

Нахождение электронов на ней уменьшает общую энергию молекулы и обеспечивает связывание атомов.

МО с высокой энергией, полученная путем вычитания волновых функций, называется разрыхляющей (антисвязывающей).

Для разрыхляющей МО вероятность нахождения электронов между ядрами равна 0. Эта орбиталь вакантна.

Кроме связывающих и разрыхляющих существуют *несвязывающие* МО, обозначаемые *n*-МО. По величине энергии они располагаются между связывающими и разрыхляющими МО. *n*-МО образуются за счет АО, несущих неподеленную пару электронов, не участвующих в химической связи (*n*-электроны).

2.2.1. σ- и π-Связи

Существуют два типа ковалентной связи: σ (сигма)- и π (пи)-связи.

---

* Подробнее см. учебник: Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов / Под ред. *Ю. А. Ершова*. — 3-е изд. — М.: Высшая школа, 2002. — С. 167—191.

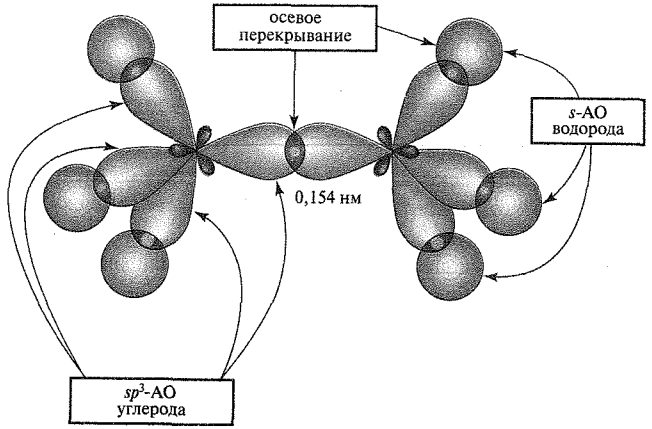


Рис. 2.5. Образование σ-связей в этане путем осевого перекрывания АО

σ-Связью называется одинарная ковалентная связь, образованная при перекрывании АО по прямой (оси), соединяющей ядра двух связываемых атомов с максимумом перекрывания на этой прямой.

σ-Связь может возникать при перекрывании любых (*s*-, *p*-гибридных) АО. У органогенов (углерод, азот, кислород, сера) в образовании σ-связей могут принимать участие гибридные орбитали, обеспечивающие более эффективное перекрывание. На рис. 2.5 показано образование σ-связи между атомами углерода за счет осевого перекрывания их гибридных sp^3-АО и σ-связей С—Н путем перекрывания гибридной sp^3-АО углерода и *s*-АО водорода.

Кроме осевого возможен еще один вид перекрывания — боковое перекрывание *p*-АО, приводящее к образованию π-связи (рис. 2.6).

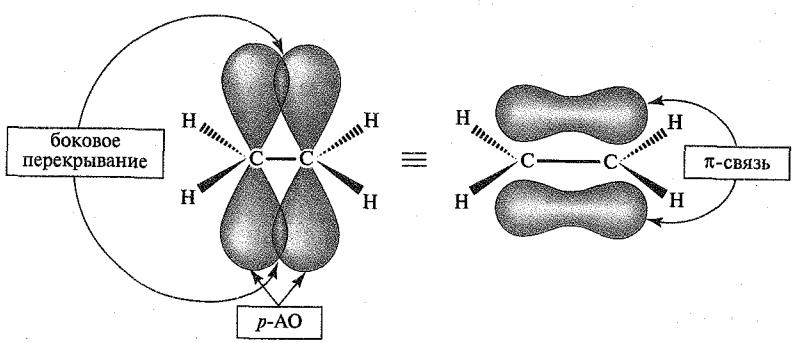


Рис. 2.6. Образование π-связи в этилене за счет бокового перекрывания *p*-АО

π-Связью называется связь, образованная при боковом перекрывании негибридизованных *p*-АО с максимумом перекрывания по обе стороны от прямой, соединяющей ядра атомов.

(!) Встречающиеся в органических соединениях кратные связи являются сочетанием σ- и π-связей: двойная — одной σ- и одной π-, тройная — одной σ- и двух π-связей.

Свойства ковалентной связи выражаются через такие количественные характеристики, как:

- энергия;
- длина;
- полярность;
- поляризуемость.

Энергия связи — это энергия, выделяющаяся при образовании связи или необходимая для разъединения двух связанных атомов. Она служит мерой прочности связи: чем больше энергия, тем связь прочнее (табл. 2.3).

Длина связи — это расстояние между центрами связанных атомов. Двойная связь короче одинарной, а тройная — короче двойной (см. табл. 2.3). Для связей между атомами углерода, находящихся в разном состоянии гибридизации, характерна общая закономерность: с увеличением доли *s*-орбитали в гибридной орбитали уменьшается длина связи. Например, в ряду соединений пропан $CH_3CH_2CH_3$, пропен $CH_3CH{=}CH_2$, пропин $CH_3C{\equiv}CH$ длина связи $CH_3{-}C$ соответственно равна 0,154, 0,150 и 0,146 нм.

Полярность связи обусловлена неравномерным распределением (поляризацией) электронной плотности. Полярность молекулы количественно оценивают величиной ее дипольного момента, измеряемого в кулон-метрах или дебаях ($1D = 3{,}4 \cdot 10^{-30}$ Кл · м). Из дипольных моментов молекулы могут быть вычислены дипольные моменты отдельных связей (см. табл. 2.3). Чем больше дипольный момент, тем связь полярнее. Причиной полярности связи служит различие в электроотрицательности связанных атомов.

Электроотрицательность характеризует способность атома в молекуле удерживать валентные электроны. С увеличением электроотрицательности атома возрастает степень смещения в его сторону электронов связи.

Основываясь на значениях энергии связей, американский химик Л. Полинг предложил количественную характеристику относительной электроотрицательности атомов (шкала Полинга).

Таблица 2.3. **Основные характеристики ковалентных связей**

Связь	Гибридизация атома углерода	Энергия (средние значения), кДж/моль (ккал/моль)*	Длина связи, нм	Дипольный момент, D
C—C	sp^3	348 (83)	0,154	0
C=C	sp^2	620 (148)	0,134	0
C≡C	sp	814 (194)	0,120	0
C—H	sp^3	414 (99)	0,110	0,30
C—H	sp^2	435 (104)	0,107	0,40
C—O	sp^3	344 (82)	0,143	0,86
C=O	sp^2	708 (169)	0,121	2,40
C—F	sp^3	473 (113)	0,140	1,39
C—Cl	sp^3	331 (79)	0,176	1,47
C—Br	sp^3	277 (66)	0,194	1,42
C—I	sp^3	239 (57)	0,213	1,25
C—N	sp^3	293 (70)	0,147	0,45
C=N	sp^2	598 (143)	0,128	1,40
C—S	sp^3	260 (62)	0,181	0,80
O—H	—	460 (110)	0,096	1,51
N—H	—	390 (93)	0,101	1,31
S—H	—	348 (83)	0,130	0,70

* В единицах СИ 1 ккал = 4,184 кДж.

Лайнус Карл Полинг (1901—1994) — профессор Станфордского университета, один из крупнейших специалистов в области теории химического строения. Ряд его работ посвящен изучению причин болезней на молекулярном уровне. Лауреат Нобелевской премии в области химии (1954) и Нобелевской премии мира (1962).

В шкале Полинга типичные металлы и элементы-органогены располагаются в следующий ряд по электроотрицательности:

Na	Li	H	S	C	I	Br	Cl	N	O	F
0,9	1,0	2,1	2,5	2,5	2,5	2,8	3,0	3,0	3,5	4,0

Электроотрицательность не является абсолютной константой элемента. Она зависит от эффективного заряда ядра, вида гибридизации АО и влияния заместителей. Например, относительная электроотрицательность атома углерода, находящегося в состоянии sp^2- или *sp*-гибридизации, выше, чем в состоянии sp^3-гибридизации,

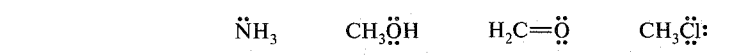
что связано с увеличением в гибридной орбитали доли *s*-орбитали. При переходе атомов из sp^3- в sp^2- и далее в *sp*-гибридизованное состояние постепенно уменьшается протяженность гибридной орбитали (особенно в направлении, обеспечивающем наибольшее перекрывание при образовании σ-связи), а это означает, что в такой же последовательности максимум электронной плотности располагается все ближе к ядру соответствующего атома.

В случае неполярной или практически неполярной ковалентной связи разность в относительной электроотрицательности связанных атомов равна или близка к нулю. С увеличением разности в электроотрицательности возрастает полярность связи. При разности до 0,4 говорят о слабо полярной, более 0,5 — сильно полярной ковалентной связи и более 2,0 — ионной связи. Полярные ковалентные связи предрасположены к гетеролитическому разрыву (см. 4.2.1).

Поляризуемость связи выражается в смещении электронов связи под влиянием внешнего электрического поля, в том числе и другой реагирующей частицы. Поляризуемость определяется подвижностью электронов. Электроны тем подвижнее, чем дальше они находятся от ядер. По поляризуемости π-связь значительно превосходит σ-связь, так как максимум электронной плотности π-связи располагается дальше от связываемых ядер. Поляризуемость в значительной мере определяет реакционную способность молекул по отношению к полярным реагентам.

2.2.2. Донорно-акцепторные связи

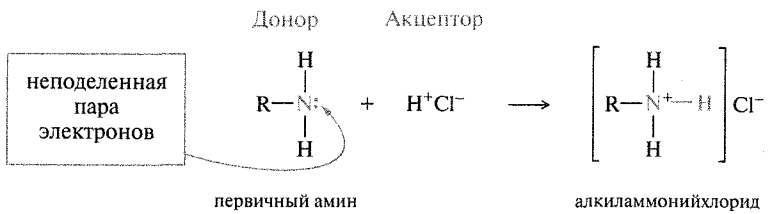
Перекрывание двух одноэлектронных АО — не единственный путь образования ковалентной связи. Ковалентная связь может образовываться при взаимодействии заполненной двухэлектронной орбитали одного атома (донора) с вакантной орбиталью другого атома (акцептора). Донорами служат соединения, содержащие либо орбитали с неподеленной парой электронов, либо π-МО. Носителями неподеленных пар электронов (*n*-электронов, от англ. *non-bonding* — несвязывающие) являются атомы азота, кислорода, серы, галогенов.



Неподеленные пары электронов играют важную роль в проявлении химических свойств соединений. В частности, они ответст-

венны за способность соединений вступать в донорно-акцепторное взаимодействие.

Ковалентная связь, образующаяся за счет пары электронов одного из партнеров по связи, называется донорно-акцепторной или координационной.



первичный амин — алкиламмонийхлорид

Образовавшаяся донорно-акцепторная связь отличается только способом образования; по свойствам она одинакова с остальными ковалентными связями. Атом-донор при этом приобретает положительный заряд.

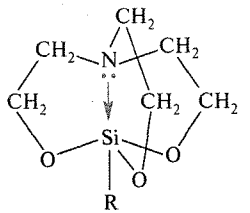
Донорно-акцепторные связи характерны для комплексных соединений, называемых также донорно-акцепторными комплексами. В зависимости от типа донора, т. е. от того, какие электроны обобществляются, комплексы классифицируют как *n*- или π-комплексы (см. 5.2 и 6.3.1).

Разновидностью донорно-акцепторной связи является *биполярная* (*семиполярная*) связь, например, в нитрогруппе.

нитросоединение

Одновременно с образованием ковалентной связи за счет неподеленной пары электронов атома азота на связанных атомах возникают противоположные по знаку заряды. Электростатическое притяжение между ними приводит к возникновению ионной связи. Результирующее сочетание ковалентной и ионной связей дает биполярную связь, характерным признаком которой служит наличие противоположных зарядов на ковалентно связанных атомах.

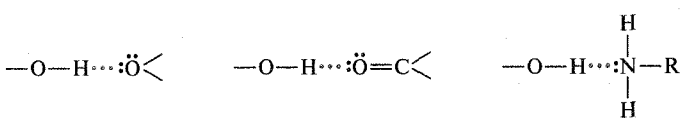
Образование донорно-акцепторной связи может иметь место и в тех случаях, когда донорный и акцепторный атомы находятся внутри одной молекулы и вследствие особенностей пространственного строения сближены на расстояние, достаточное для взаимодействия между ними. Примером соединений с такой *внутримолекулярной координационной связью* служат *силатраны*, часто проявляющие высокую биологическую активность.



силатраны
(R = Hal, Alk, Ar и др.)

2.2.3. Водородные связи

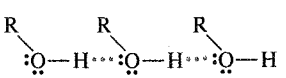
Атом водорода, связанный с сильно электроотрицательным элементом (азотом, кислородом, фтором и др.), способен взаимодействовать с неподеленной парой электронов другого достаточно электроотрицательного атома этой же или другой молекулы. В результате возникает *водородная* связь, являющаяся разновидностью донорно-акцепторной связи. Графически водородная связь обычно обозначается тремя точками.



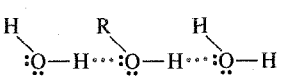
Энергия водородной связи невелика (10—40 кДж/моль) и в основном определяется электростатическим взаимодействием.

Межмолекулярные водородные связи обусловливают ассоциацию органических соединений, например спиртов.

Межмолекулярная водородная связь

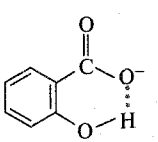


ассоциация молекул спирта



гидратация молекул спирта

Внутримолекулярная водородная связь



салицилат-ион

Водородные связи влияют на физические (температуры кипения и плавления, вязкость, спектральные характеристики) и химические (кислотно-основные) свойства соединений. Так, температура кипения этанола C_2H_5OH (78,3 °C) значительно выше, чем у имеющего одинаковую с ним молекулярную массу диметилового эфира CH_3OCH_3 (–24 °C), не ассоциированного за счет водородных связей. Органические соединения могут взаимодействовать с растворителем, т. е. сольватироваться, за счет межмолекулярных водородных связей. Например, в водном растворе происходит гидратация спиртов.

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

Водородные связи играют важную роль в формировании пространственной структуры высокомолекулярных соединений — белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот (см. 12.3; 13.3.1; 14.2).

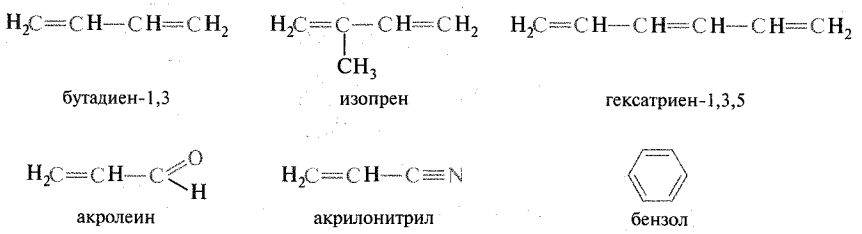
2.3. Сопряжение и ароматичность

Ковалентная связь может быть локализованной и делокализованной. Локализованной называют связь, электроны которой поделены между двумя ядрами связываемых атомов. В тех случаях, когда электроны связи поделены более чем между двумя ядрами, говорят о делокализованной связи.

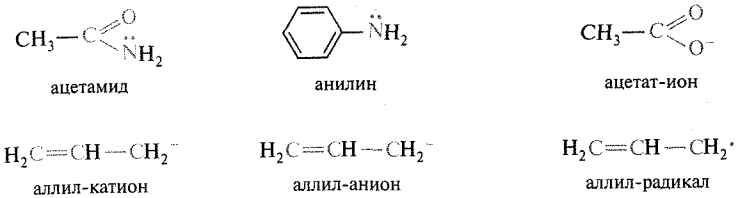
Делокализованная связь — это ковалентная связь, молекулярная орбиталь которой охватывает более двух атомов.

Делокализованные связи в большинстве случаев являются π-связями. Они характерны для сопряженных систем — соединений, содержащих кратные связи, отделенных одной простой связью от соседнего атома, имеющего *p*-орбиталь.

π,π-Сопряженные системы



p,π-Сопряженные системы



В этих системах осуществляется особый вид влияния атомов — *сопряжение*. Участвующие в сопряжении делокализованные *p*-орбитали могут принадлежать либо двум и более π-связям, либо π-связи и одному атому с *p*-орбиталью. В соответствии с этим различают π,π-сопряжение и *p*,π-сопряжение. В приведенных выше примерах сопряженные системы в соединениях выделены цветом.

Система сопряжения может быть открытой или замкнутой и содержать не только атомы углерода, но и гетероатомы.

2.3.1. Системы с открытой цепью сопряжения

π,π-Сопряжение. Простейшим представителем *π,π-сопряженных систем с углеродной цепью* служит бутадиен-1,3 (рис. 2.7, *а*). По данным электронографии (см. 17.4) атомы углерода и водорода и, следовательно, все σ-связи в его молекуле лежат в одной плоскости, образуя плоский σ-скелет. Атомы углерода находятся в состоянии sp^2-гибридизации. Негибридизованные *p*-АО каждого атома углерода расположены перпендикулярно плоскости σ-скелета и параллельно друг другу, что является необходимым условием для их перекрывания. Перекрывание происходит не только между *p*-АО С-1 и С-2, С-3 и С-4, а также между *p*-АО С-2 и С-3 (рис. 2.7, *б*).

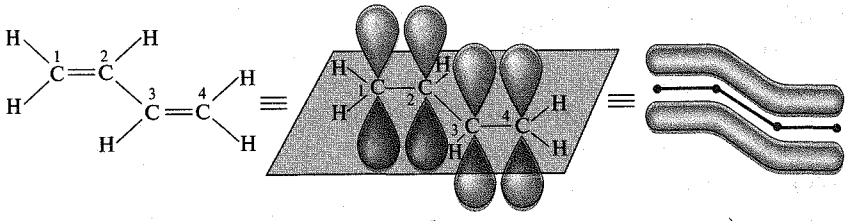


Рис. 2.7. Атомно-орбитальная модель бутадиена-1,3

В результате образуется охватывающая четыре атома углерода единая π-система, т. е. возникает делокализованная ковалентная связь (рис. 2.7, *в*). Это находит отражение в изменении длин связей в молекуле. Длина связи С-1—С-2, а также С-3—С-4 в бутадиене-1,3 несколько увеличена, а расстояние между С-2 и С-3 укорочено по сравнению с обычными двойными и одинарными связями соответственно, т. е. процесс делокализации электронов приводит к выравниванию длин связей.

Углеводороды с большим числом сопряженных двойных связей распространены в растительном мире. К ним относятся, например, каротины, обусловливающие окраску моркови, томатов и т. п. (см. 16.1).

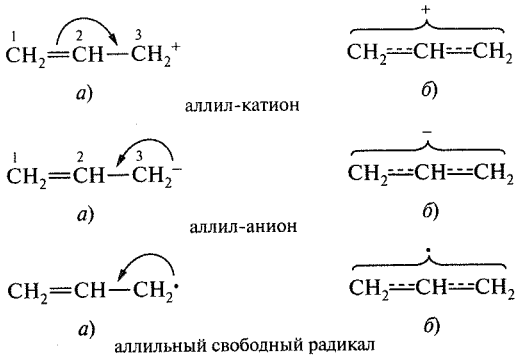
Система сопряжения может включать и гетероатомы. Примером *π,π-сопряженных систем с гетероатомом в цепи* могут служить α, β-ненасыщенные карбонильные соединения. Например, в их простейшем представителе акролеине $CH_2{=}CH{-}CH{=}O$ цепь сопряжения включает три sp^2-гибридизованных атома углерода и атом кислорода, каждый из которых вносит в единую π-систему по одному *p*-электрону.

***p,π*-Сопряжение.** В *p,π-сопряженных системах с углеродной цепью* сопряжение может осуществляться при наличии рядом с π-связью атома углерода с негибридизованной *p*-орбиталью. Очевидно, что такими системами не могут быть нейтральные молекулы, а могут быть только промежуточные частицы — карбанионы, карбокатионы, свободные радикалы, например аллильной структуры.

В аллил-анионе $CH_2{=}CH{-}CH_2^-$ sp^2-гибридизованный атом углерода С-3 поставляет в общую сопряженную систему два электрона, в аллильном радикале $CH_2{=}CH{-}CH_2^{\bullet}$ — один, а в аллильном карбокатионе $CH_2{=}CH{-}CH_2^+$ не поставляет ни одного. В результате при перекрывании *p*-АО трех sp^2-гибридизованных атомов углерода образуется делокализованная трехцентровая связь, содержащая четыре (в карбанионе), три (в свободном радикале) и два (в карбокатионе) электрона соответственно.

Формально атом С-3 в аллил-катионе несет положительный заряд, в аллильном радикале — неспаренный электрон, а в аллил-анионе — отрицательный заряд. В действительности в таких сопряженных системах имеет место делокализация (рассредоточение) электронной плотности, что приводит к выравниванию связей и зарядов. Атомы углерода С-1 и С-3 в этих системах равноценны. Например, в аллил-катионе каждый из них несет положительный заряд +1/2 и связан полуторной связью с атомом углерода С-2.

Для отображения результатов сопряжения применяют два графических способа: либо показывают направление смещения π-электронной плоскости изогнутой стрелкой (*а*), либо заключают сопряженную систему в фигурную скобку, над которой указывают заряд или неспаренный электрон, а делокализованную связь обозначают пунктиром (*б*).



Таким образом, сопряжение может приводить к существенному отличию в распределении электронной плотности в реальных структурах по сравнению со структурами, изображаемыми обычными формулами строения.

Сопряжение (мезомерия, от греч. *mesos* — средний) — это выравнивание связей и зарядов в реальной молекуле (частице) по сравнению с идеальной, но несуществующей (резонансной) структурой.

Теория резонанса. Согласно этой теории (Л. Полинг, Дж. Уэланд), реальная молекула или частица описывается набором определенных, так называемых *резонансных структур*, которые отличаются друг от друга только распределением электронов.

В сопряженных системах основной вклад в резонансный гибрид вносят структуры с различным распределением π-электронной плотности (двусторонняя стрелка, связывающая эти структуры, является специальным символом теории резонанса).

$CH_2{=}CH{-}CH_2^+ \longleftrightarrow {}^+CH_2{-}CH{=}CH_2$

аллил-катион

$CH_2{=}CH{-}CH_2^- \longleftrightarrow {}^-CH_2{-}CH{=}CH_2$

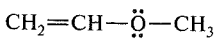
аллил-анион

$CH_2{=}CH{-}CH_2^{\bullet} \longleftrightarrow {}^{\bullet}CH_2{-}CH{=}CH_2$

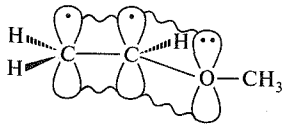
аллильный свободный радикал

Предельные (граничные) структуры в действительности не существуют. Однако они в той или иной степени «вносят вклад» в реальное распределение электронной плотности в молекуле (частице), которую представляют в виде резонансного гибрида, получающегося путем наложения (суперпозиции) предельных структур.

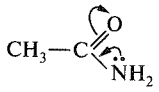
Представителями *p,π-сопряженных систем с гетероатомом в цепи* могут служить соединения, содержащие структурный фрагмент —CH=CH—X, где X — гетероатом, имеющий неподеленную пару электронов (Cl, O, N и др.). К ним относятся виниловые эфиры, в частности винилметиловый эфир, и винилгалогениды, например винилхлорид CH_2=CH—Cl, в молекулах которых осуществляется сопряжение двойной связи с *p*-орбиталью гетероатома. Делокализованная трехцентровая связь образуется путем перекрывания двух *p*-АО sp^2-гибридизованных атомов углерода и одной *p*-АО гетероатома с парой *n*-электронов.



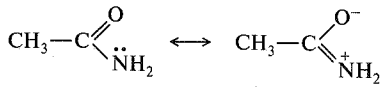
винилметиловый эфир



Образование аналогичной связи имеет место в амидной группе —C(O)—N< — важном структурном фрагменте пептидов и белков (см. 12.3). Амидная группа включает два гетероатома — азот и кислород. В *p,π*-сопряжении участвуют, как показано ниже на примере ацетамида, π-электроны поляризованной двойной связи карбонильной группы и *n*-электроны атома азота.

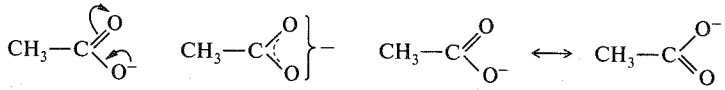


ацетамид

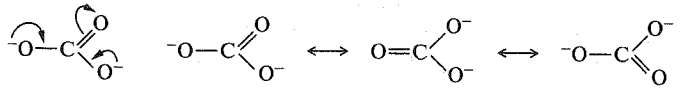


резонансные структуры ацетамида

К содержащим гетероатомы сопряженным системам с полностью выровненными связями и зарядами относятся также отрицательно заряженные частицы, например ацетат-ион и карбонат-ион. Делокализованная связь в них включает *p*-АО атомов кислорода и *p*-АО связанного с ним sp^2-гибридизованного атома углерода.



ацетат-ион



карбонат-ион

Устойчивость сопряженных систем. Образование сопряженной системы — энергетически выгодный процесс, так как при этом увеличивается степень перекрывания орбиталей и происходит делокализация (рассредоточение) *p*-электронов. Поэтому сопряженные системы обладают повышенной термодинамической устойчивостью. Они содержат меньший запас внутренней энергии и в основном состоянии занимают более низкий энергетический уровень по сравнению с несопряженными системами. По разнице этих уровней можно количественно оценить степень термодинамической устойчивости сопряженного соединения, т. е. его *энергию сопряжения* (энергию делокализации). Для бутадиена-1,3 она невелика и составляет около 15 кДж/моль. С увеличением длины сопряженной цепи энергия сопряжения и соответственно термодинамическая устойчивость соединения возрастают.

2.3.2. Системы с замкнутой цепью сопряжения

Среди циклических сопряженных систем наибольший интерес представляет группа соединений, отличительной чертой которых является повышенная термодинамическая устойчивость по сравнению с сопряженными открытыми системами. Эти соединения обладают и другими особыми свойствами, совокупность которых объединяют общим понятием *ароматичности*. К ним, в первую очередь, относится способность таких формально ненасыщенных соединений вступать в реакции замещения, а не присоединения, устойчивость к действию окислителей и температуры. Циклы этих систем по химическому строению могут быть только углеродными (арены и их производные) или содержать еще гетероатомы (гетероциклические соединения), и в них может осуществляться как π,π-, так и *p*,π-сопряжение.

Арены и их производные. Особенности электронного строения ароматических углеводородов (аренов) наиболее наглядно проявляются в атомно-орбитальной модели бензола. Каркас бензола образуют шесть sp^2-гибридизованных атомов углерода. Все σ-связи (C—C и C—H) лежат в одной плоскости. Шесть негибридизованных *p*-АО расположены перпендикулярно плоскости молекулы и параллельно друг другу (рис. 2.8, *а*). Каждая *p*-АО в равной степени может перекрываться с двумя соседними *p*-АО. В результате такого перекрывания возникает единая делокализованная π-система, наибольшая электронная плотность в которой находится над и под плоскостью σ-скелета и охватывает все атомы углерода цикла (рис. 2.8, *б*). π-Электронная плотность равномерно распре-

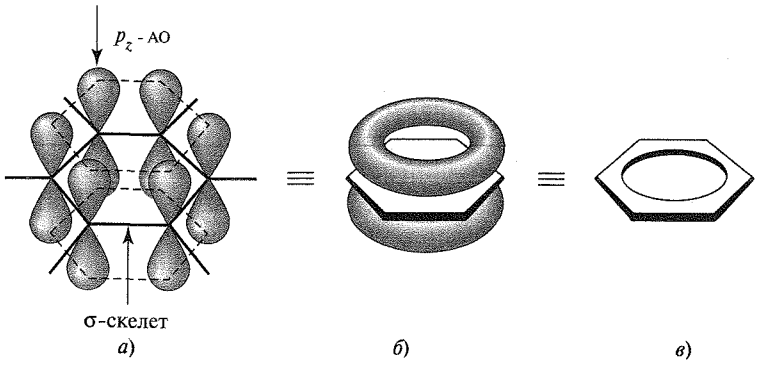


Рис. 2.8. Атомно-орбитальная модель бензола

делена по всей циклической системе, что обозначается кружком внутри цикла (рис. 2.8, *в*). Все связи между атомами углерода в бензольном кольце имеют одинаковую длину (0,139 нм), промежуточную между длинами одинарной и двойной связей.

В общем случае, как установил на основании квантовомеханических расчетов немецкий физик Э. Хюккель, для образования таких стабильных молекул необходимо, чтобы плоская циклическая система содержала $(4n + 2)$ π-электронов, где $n = 1, 2, 3$ и т. д. (правило Хюккеля, 1931). С учетом этих данных можно конкретизировать понятие ароматичности.

Соединение ароматично, если оно имеет плоский замкнутый цикл и сопряженную π-электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую $(4n + 2)$ π-электронов.

Правило Хюккеля применимо к любым плоским конденсированным системам, в которых нет атомов, являющихся общими более чем для двух циклов. Поэтому такие соединения с конденсированными бензольными ядрами, как нафталин и другие (см. 6.3.2), отвечают критериям ароматичности (рис. 2.9).

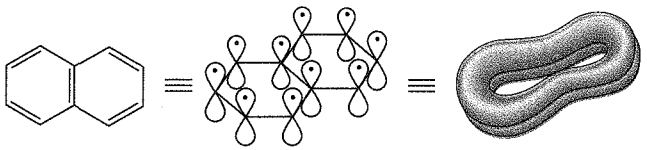


Рис. 2.9. Атомно-орбитальная модель нафталина

В настоящее время в связи с широким внедрением физико-химических методов появилась возможность экспериментально устанавливать наличие ароматического характера по способности соединения удерживать индуцированный кольцевой ток. Это осуществляют с помощью метода ядерно-магнитного резонанса (см. 17.3.3).

Гетероциклические ароматические соединения. В ряду этих соединений встречаются оба вида сопряжения — π,π- и *p*,π-сопряжение.

π,π-Сопряжение характерно для *шестичленных гетероциклов* с одним или несколькими гетероатомами. Простейшим их представителем является пиридин, содержащий в цикле один атом азота.

Атом азота находится в состоянии sp^2-гибридизации (две из трех sp^2-гибридных орбиталей образуют σ-связи). Он поставляет в ароматический секстет один *p*-электрон. Неподеленная пара электронов на sp^2-гибридной орбитали обусловливает свойства пиридина как основания (см. 11.3). Атом азота с таким электронным строением принято называть *пиридиновым* (рис. 2.10).

В результате большей электроотрицательности по сравнению с атомом углерода пиридиновый атом азота понижает электронную плотность на атомах углерода ароматического кольца. Поэтому системы с пиридиновым атомом азота называют *π-недостаточными*. Кроме пиридина, примером таких систем служит пиримидин, содержащий два пиридиновых атома азота (см. 11.4).

p,π-Сопряжение осуществляется в *пятичленных гетероциклах* с атомами азота, кислорода, серы. Довольно часто в составе биологически значимых соединений встречается гетероцикл с одним атомом азота — пиррол.

В пирроле от атома азота в ароматический секстет включается находящаяся на негибридизованной *p*-орбитали пара электронов. Три электрона на sp^2-гибридных орбиталях участвуют в образова-

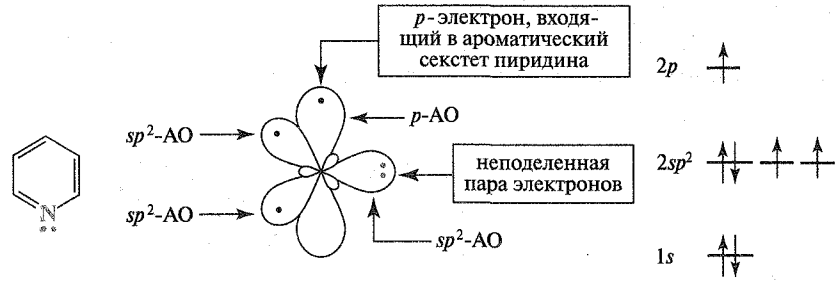


Рис. 2.10. Распределение электронов пиридинового атома азота по орбиталям

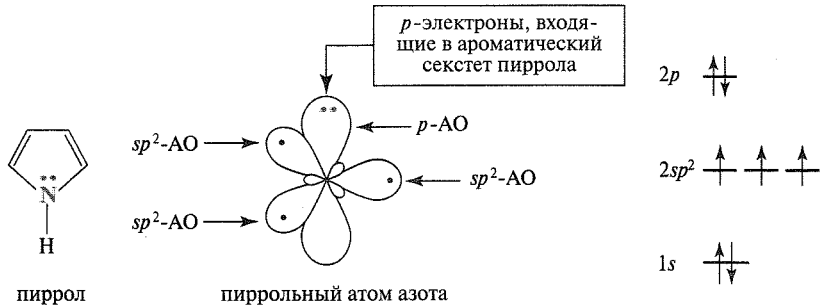


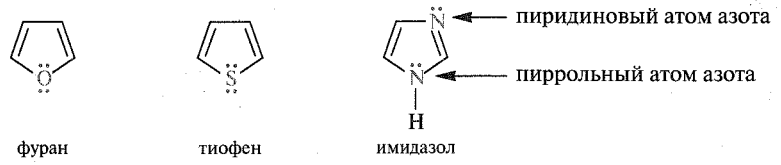
Рис. 2.11. Распределение электронов пиррольного атома азота по орбиталям

нии трех σ-связей. Атом азота в таком электронном состоянии получил название *пиррольного* (рис. 2.11).

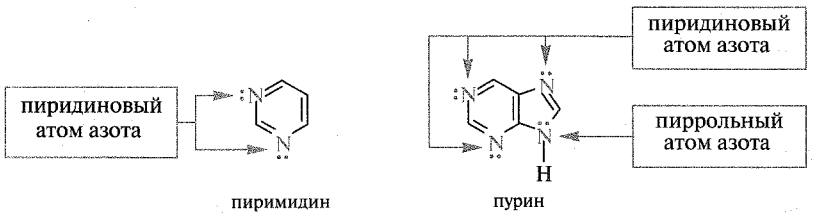
Шестиэлектронное облако в пирроле делокализовано на пяти атомах цикла, поэтому пиррол представляет собой *π-избыточную* систему.

В фуране и тиофене ароматический секстет также включает неподеленную пару электронов негибридизованной *p*-АО кислорода и серы соответственно. В имидазоле два атома азота вносят разный вклад в образование делокализованного электронного облака: пиррольный атом азота поставляет пару *n*-электронов, а пиридиновый — один *p*-электрон.

В пиррольном и пиридиновом атомах азота электроны находятся на негибридизованных *p*-АО.



Ароматическим характером обладает также пурин (см. 11.5), представляющий собой конденсированную систему из двух гетероциклов — пиримидина и имидазола. Делокализованное электронное облако в пурине включает 10 π-электронов.



Гетероциклические ароматические соединения обладают высокой термодинамической устойчивостью. Неудивительно, что именно они служат структурными единицами важнейших биологических полимеров — нуклеиновых кислот (см. 14.1).

2.3.3. Электронные эффекты

Индуктивный эффект. Наличие в молекуле полярной σ-связи вызывает поляризацию ближайших σ-связей и ведет к возникновению частичных зарядов на соседних атомах*.

$$\overset{\delta'''+}{CH_3}\rightarrow \overset{\delta''+}{CH_2}\rightarrow \overset{\delta'+}{CH_2}\rightarrow \overset{\delta-}{X} \qquad\qquad \overset{\delta'''-}{CH_3}\leftarrow \overset{\delta''-}{CH_2}\leftarrow \overset{\delta'-}{CH_2}\leftarrow \overset{\delta+}{Y}$$

Таким образом заместители вызывают поляризацию не только «своей», но и соседних σ-связей. Этот вид передачи влияния атомов принято называть индуктивным эффектом (*I*-эффект).

Индуктивный эффект — это передача электронного влияния заместителей за счет смещения электронов σ-связей.

Индуктивный эффект из-за слабой поляризуемости σ-связи затухает через три-четыре связи в цепи. Его действие наиболее сильно проявляется по отношению к атому углерода, соседнему с тем, у которого находятся заместители. Направление индуктивного эффекта заместителя принято качественно оценивать путем сравнения с атомом водорода, индуктивный эффект которого принят за нуль. Графически действие *I*-эффекта изображают стрелкой, совпадающей с положением валентной черточки и направленной острием в сторону более электроотрицательного атома.

(!) Заместитель (X), притягивающий электронную плотность σ-связ, и сильнее, чем атом водорода, проявляет *отрицательный* индуктивный эффект (*–I*).

Такие заместители в целом снижают электронную плотность системы, и их называют *электроноакцепторными*. К ним относятся большинство функциональных групп (галогены, OH, NO_2, COOH и др.) и катионы.

(!) Заместитель (Y), смещающий по сравнению с атомом водорода электронную плотность σ-связи в сторону атома углерода цепи, проявляет *положительный* индуктивный эффект (*+I*).

Такие заместители ведут к повышению электронной плотности в цепи и называются *электронодонорными*. К их числу относятся алкильные (метильные, этильные и т. д.) группы, металлы и анионы.

* Здесь и далее величина частичного заряда δ изменяется в порядке: δ > δ' > δ'' > δ'''.

Мезомерный эффект. В отличие от несопряженных соединений, в которых электронное влияние заместителей передается по σ-связям (индуктивный эффект), в сопряженных системах в передаче электронного влияния основную роль играют π-электроны делокализованных ковалентных связей. Эффект, проявляющийся в смещении электронной плотности делокализованной (сопряженной) π-системы, называют мезомерным (*M*-эффект) или эффектом сопряжения.

Мезомерный эффект — передача электронного влияния заместителей по сопряженной системе.

При этом заместитель сам является участником сопряженной системы. Он может вносить в систему сопряжения π-связь (карбонильная, карбоксильная и другие группы), неподеленную пару электронов гетероатома (галогены, амино- и гидроксигруппы), вакантную или заполненную одним или двумя электронами *p*-АО.

Заместители, повышающие электронную плотность в сопряженной системе, проявляют *положительный* мезомерный эффект (+*M*).

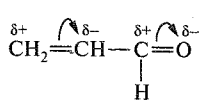
+*M*-эффектом обладают заместители, содержащие атомы с неподеленной парой электронов или целым отрицательным зарядом. Эти заместители способны к передаче пары электронов в общую сопряженную систему, т. е. являются *электронодонорными*.

Заместители, понижающие электронную плотность в сопряженной системе, проявляют *отрицательный* мезомерный эффект (–*M*).

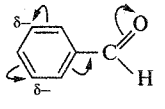
–*M*-эффектом обладают ненасыщенные группировки и положительно заряженные атомы, т. е. *электроноакцепторные* заместители.

Графически смещение электронной плотности обозначается изогнутыми стрелками, начало которых показывает, какие *p*- или π-электроны смещаются, а конец — связь или атом, к которым они смещаются. В отличие от индуктивного мезомерный эффект передается по системе сопряженных связей на значительно большее расстояние.

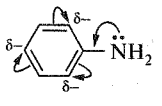
В приведенных ниже примерах показано проявление –*M*-эффекта карбонильной группы в акролеине и бензальдегиде, а также +*M*-эффекта аминогруппы в анилине.



акролеин



бензальдегид



анилин

Таблица 2.4. **Электронные эффекты некоторых заместителей**

Заместитель	Электронные эффекты		Характер совместного действия
	индуктивный	мезомерный	
Алкильные группы (R)	+*I*	—	Электронодонорный
—O^-	+*I*	+*M*	
—NH_2, —NHR, —NR_2	–*I*	+*M*	
—OH	–*I*	+*M*	
Алкоксигруппы (—OR)	–*I*	+*M*	
—NH_3^+, —NR_3^+	–*I*	—	Электроноакцепторный
Галогены (F, Cl, Br, I)	–*I*	+*M*	
—NO_2	–*I*	–*M*	
—SO_3H	–*I*	–*M*	
—COOH, —COOR	–*I*	–*M*	
>C=O	–*I*	–*M*	

При оценке влияния заместителей на распределение электронной плотности в молекуле необходимо учитывать результирующее действие индуктивного и мезомерного эффектов. Электронные эффекты некоторых заместителей суммированы в табл. 2.4.

Электронные эффекты заместителей являются важным фактором, позволяющим дать качественную оценку распределения электронной плотности в нереагирующей молекуле и прогнозировать ее свойства. Таким образом, электронные эффекты лежат в основе современной интерпретации учения А. М. Бутлерова о взаимном влиянии атомов в молекуле.

Глава 3
СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Описание полной картины расположения атомов в молекуле базируется на понятиях *химического* и *пространственного* строения, отражающих различные уровни структурной организации молекулы.

Понятие о химическом строении органических соединений как о последовательности связывания атомов в молекуле было впервые

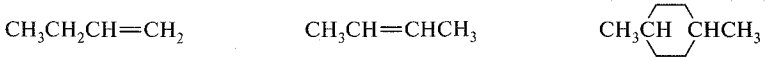
введено А. М. Бутлеровым в его *теории строения* органических соединений.

Пространственное строение органических соединений является предметом изучения специальной области химии — *стереохимии,* которую можно назвать химией соединений в трехмерном пространстве. В настоящее время достигнуты большие успехи в установлении пространственного строения сложных органических соединений, что обусловлено высоким уровнем современной техники исследования. Важно отметить, что пространственное строение взаимосвязано не только с физическими и химическими свойствами веществ, но и с проявляемой ими биологической активностью.

3.1. Химическое строение и структурная изомерия

Химическое строение молекулы определяется природой и последовательностью связывания составляющих ее атомов.

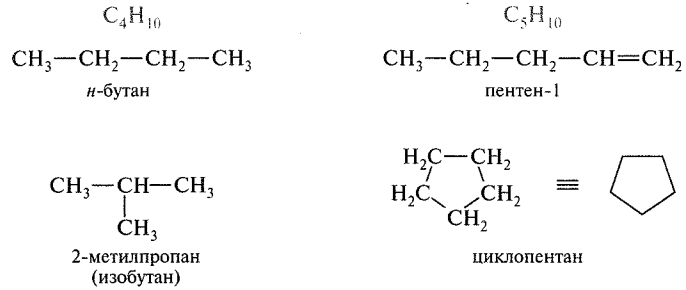
Химическое строение описывается с помощью структурных формул (см. 1.1). Ниже приведены структурные формулы бутена-1, бутена-2 и 1,4-диметилциклогексана.



бутен-1 бутен-2 1,4-диметилциклогексан

С понятием химического строения непосредственно связано теоретическое обоснование явления *изомерии,* т. е. существования соединений с одинаковым составом, но различным химическим строением, называемых *структурными* изомерами (изомерами *строения*). Интересно отметить, что для большинства неорганических соединений важнейшей характеристикой служит *состав*, выражаемый молекулярной формулой, например HCl, H_2SO_4. В то же время для органических веществ состав и соответственно молекулярная формула не являются однозначными характеристиками, так как одному и тому же составу может соответствовать большое число реально существующих соединений. Структурная изомерия является одной из причин многочисленности органических соединений, например, составу $C_{13}H_{28}$ соответствуют 802 изомера.

Структурные изомеры бутан и изобутан, имея одинаковую молекулярную формулу C_4H_{10}, отличаются последовательностью связывания атомов. Пентен-1 и циклопентан при одинаковом составе C_5H_{10} различаются как последовательностью связываемых атомов, так и природой связей: в циклопентане содержатся только σ-связи, в пентене-1, кроме того, имеется π-связь.

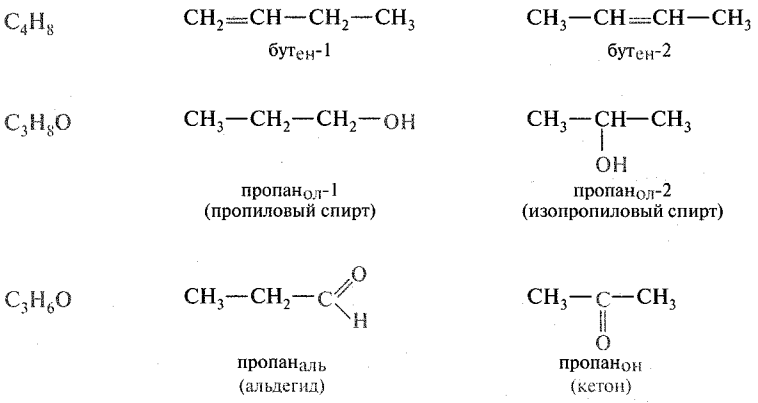


н-бутан пентен-1

2-метилпропан (изобутан) циклопентан

Структурные изомеры делятся на ряд групп:

- изомеры цепи (рассмотренные выше бутан и изобутан);
- изомеры положения кратных связей (бутен-1 и бутен-2) или функциональных групп (пропанол-1 и пропанол-2);
- изомеры функциональных групп (пропаналь и пропанон).



бутен-1 бутен-2

пропанол-1 (пропиловый спирт) пропанол-2 (изопропиловый спирт)

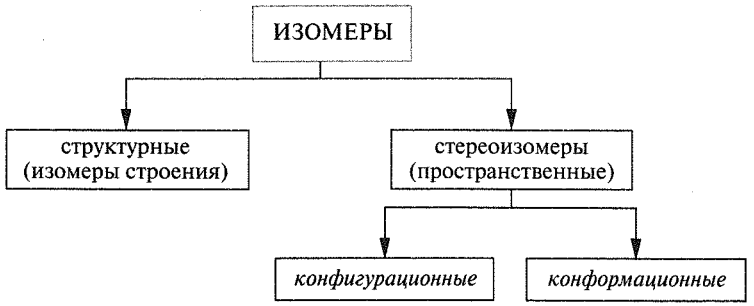
пропаналь (альдегид) пропанон (кетон)

В настоящее время принимается во внимание не только порядок связывания атомов, составляющих молекулу, но и их пространственное расположение. С учетом этого можно дать более общее определение изомеров.

Изомерами называются соединения с одинаковым составом, но отличающиеся последовательностью связывания атомов и (или) расположением их в пространстве.

Данное определение включает как химическое строение, так и пространственное расположение атомов. В соответствии с этим изомеры делят на две основные группы: *структурные* и *пространственные* (*стереоизомеры*) (схема 3.1).

Схема 3.1. **Классификация изомеров**



3.2. Пространственное строение и стереоизомерия

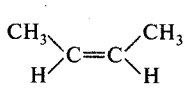
Стереоизомеры — это соединения, в молекулах которых имеется одинаковая последовательность химических связей атомов, но различное расположение этих атомов относительно друг друга в пространстве.

Стереоизомеры могут отличаться *конфигурацией* и *конформацией*.

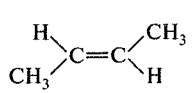
3.2.1. Конфигурация

Конфигурация — это порядок расположения атомов в пространстве без учета различий, возникающих вследствие вращения вокруг одинарных связей.

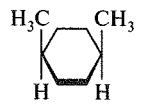
Результатом различного пространственного расположения атомов в молекуле является существование *конфигурационных* изомеров с одинаковым химическим строением. Например, один из ранее рассмотренных структурных изомеров — бутен-2, а также 1,4-диметилциклогексан существуют каждый в виде двух конфигурационных *цис*- и *транс*-изомеров.



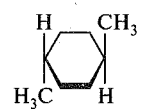
цис-бутен-2



транс-бутен-2



цис-1,4-диметилциклогексан



транс-1,4-диметилциклогексан

Таким образом, конфигурационные изомеры представляют собой стереоизомеры с различным расположением валентно между собой не связанных атомов или групп атомов в пространстве относительно друг друга.

(!) Конфигурационные изомеры могут переходить друг в друга только путем разрыва одних и образования других химических связей.

В свою очередь, конфигурационные изомеры могут существовать в виде различных конформаций (см. 3.2.2).

В основе стереохимии лежит гипотеза Вант-Гоффа (1874) о *тетраэдрической конфигурации* атома углерода. Эта гипотеза экспериментально подтверждена современными методами рентгенографии и электронографии (см. 17.4). Тетраэдрическую конфигурацию имеет атом углерода, находящийся в состоянии sp^3-гибридизации; такой атом углерода называют *тетраэдрическим*.

Если все четыре заместителя у атома углерода одинаковы, то его пространственная модель представляет собой правильный тетраэдр, в центре которого находится атом углерода, а в вершинах располагаются заместители. Валентные углы при этом равны 109,5°, и их принято называть *нормальными*.

Примерами правильных тетраэдров служат молекулы метана CH_4 (рис. 3.1, *а, б*), тетрахлорометана CCl_4 и т. п. Если с атомом углерода связаны неодинаковые заместители, то валентные углы могут отличаться от нормального угла на несколько градусов. Например, в хлорометане CH_3Cl атом углерода также имеет тетраэдрическую конфигурацию, но валентный угол H—C—H равен 111°. В насыщенных углеводородах валентные углы между атомами углерода равны 111—113°.

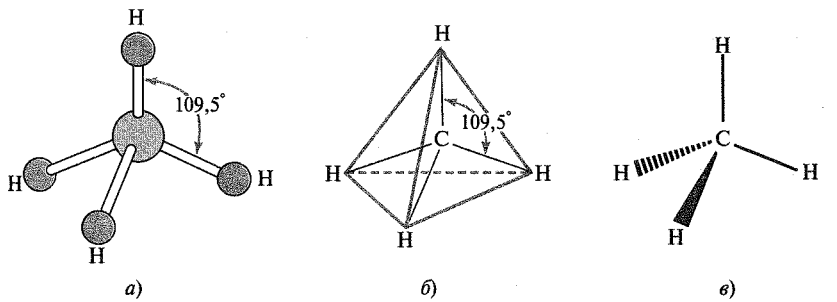


Рис. 3.1. Тетраэдрическая конфигурация атома углерода в метане

У атома углерода в состоянии sp^2-гибридизации три заместителя (с одним из которых он связан двойной связью) находятся с ним в одной плоскости. Его валентные углы близки к 120°. По отношению к такому атому углерода и расположению его связей употребляют термин *плоскостная конфигурация*.

sp-Гибридизованный атом углерода имеет *линейное строение*. Валентные углы такого атома углерода близки к 180°.

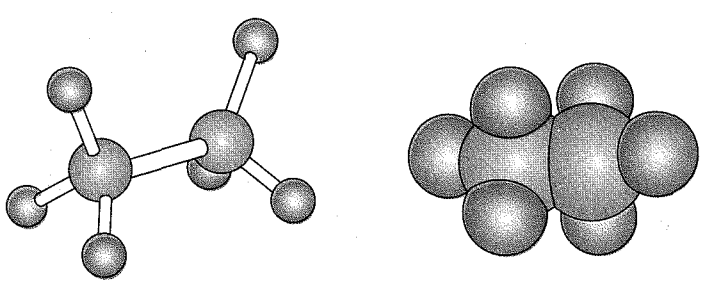
Стереохимические формулы. Тетраэдрическая конфигурация атома углерода изображается на плоскости с помощью *стереохимических* формул, которые представляют собой структурные формулы с внесенными в них элементами, отражающими пространственное расположение атомов.

В стереохимических формулах атом углерода и две его связи располагают в плоскости бумаги и графически изображают обычным образом (черточкой). Две другие связи не будут находиться в данной плоскости. Одну из них, направленную к наблюдателю, изображают жирной чертой или жирным клином, а другую, расположенную за плоскостью, — пунктирной линией или заштрихованным клином (рис. 3.1, *в*).

Молекулярные модели. Известно несколько типов моделей, среди которых самыми простыми являются *шаростержневые* (рис. 3.2, *а*). Они наглядно отражают взаимное расположение атомов в пространстве, однако не дают правильного представления о заполнении пространства внутри молекулы.

Заполненность внутримолекулярного пространства хорошо передается моделями Стюарта—Бриглеба (рис. 3.2, *б*). Эти модели называют *полусферическими*, так как атомы в них изображаются в виде сфер (шариков), имеющих срезы.

Модели атомов соединяются между собой плоскостями срезов. Например, тетраэдрический атом углерода представлен в виде шара



а) *б*)

Рис. 3.2. Молекулярные модели этана

с радиусом, пропорциональным его ван-дер-ваальсову радиусу (r_1 = 0,18 нм). От этого шара симметрично срезаны четыре сегмента таким образом, чтобы расстояние от центра шара до поверхности среза было пропорционально ковалентному радиусу атома углерода (r_2 = 0,077 нм) (рис. 3.3).

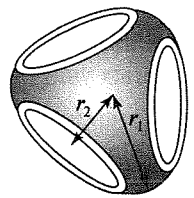


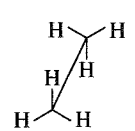
Рис. 3.3. Полусферическая модель тетраэдрического атома углерода

Ван-дер-ваальсов радиус характеризует «размер» данного атома по отношению к другим атомам, с которыми он не связан химическими связями. Ковалентный радиус соответствует половине длины ковалентной связи между двумя одинаковыми атомами.

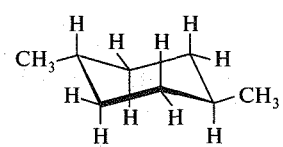
Молекулярные модели особенно полезны при изучении сложных природных соединений. Например, с помощью полусферических моделей наглядно иллюстрируется объемная структура молекулы холестерина (см. 16.2).

3.2.2. Конформация

Изменение в относительном положении непосредственно несвязанных между собой атомов или групп атомов в молекуле может происходить за счет вращения вокруг одинарной связи между атомами углерода. В качестве примера ниже приведено по одной из конформаций этана и *транс*-1,4-диметилциклогексана.



скошенная конформация этана



кресловидная конформация *транс*-1,4-диметилциклогексана

Возможность такого вращения в гомологическом ряду алканов начинается с этана. С ростом числа связей С—С в цепи значительно расширяется диапазон различных геометрических форм, которые может принимать молекула за счет вращения вокруг каждой σ-связи. Наличие σ-связи допускает вращение вокруг нее, но оно не всегда бывает полностью свободным.

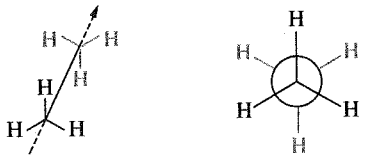
Конформации молекулы представляют собой различные ее геометрические формы, возникающие в результате вращения вокруг одинарных связей.

В соответствии с этим *конформационными* изомерами являются стереоизомеры, различие между которыми вызвано поворотом отдельных участков молекулы вокруг одинарных связей.

Конформационные изомеры обычно нельзя выделить в индивидуальном состоянии. Переход различных конформаций молекулы друг в друга происходит без разрыва химических связей.

Угол поворота вокруг σ-связи называют *торсионным*. За минимальный отсчет торсионного угла обычно принимают 60°. Это означает, что из множества возникающих конформаций во внимание принимаются только шесть.

Проекционные формулы Ньюмена. Для изображения конформаций используют проекционные формулы Ньюмена, получающиеся при проецировании на плоскость молекулы вдоль связи С—С. Ближайший к наблюдателю атом углерода обозначают точкой в центре круга; круг при этом символизирует удаленный атом углерода. Три связи каждого атома изображают в виде линий, расходящихся из центра круга — для ближнего атома углерода или «высовывающихся» из-за круга — для удаленного атома углерода. В качестве примера показано построение одной из конформаций этана.



Конформации алифатических соединений. Конформации различаются по своей энергии. Относительно большей внутренней энергией обычно обладают конформации, в которых заместители находятся в наиболее близком положении друг к другу. Такие конформации называются *заслоненными*.

Конформации, в которых заместители расположены наиболее далеко друг от друга в пространстве, обладают относительно меньшей внутренней энергией и называются *заторможенными*. Например, внутренняя энергия заслоненной конформации этана на 12 кДж/моль выше, чем энергия его заторможенной конформации (рис. 3.4). Это значение энергии составляет *энергетический барьер вращения*, происхождение которого связано с действием сил отталкивания, возникающих между электронами σ-связей С—Н при их сближении в заслоненной конформации. Взаимодействие противостоящих связей является одним из факторов, затрудняющих свободное вращение вокруг одинарных связей. Связанное с этим увеличение потенциальной энергии системы называют *торсионным напряжением*.

При обороте на 360° каждая связь С—Н в этане трижды встречается на своем пути с противостоящей связью С—Н и, следовательно, при этом трижды преодолевается энергетический барьер. В то же время каждая связь С—Н трижды попадает в *анти*-положение (с величиной угла 180°) относительно одной из связей С—Н соседнего атома углерода. Эти положения соответствуют минимуму потенциальной энергии на энергетической кривой (заторможенные конформации). Очевидно, что все три заторможенные конформации энергетически одинаковы, т. е. являются *вырожденными*. Вырожденными будут и три заслоненные конформации.

Поскольку энергетический барьер вращения в этане невелик, то в обычных условиях легко происходит переход от одной конформации к другой. Таким образом, этан представляет собой равновесную смесь различных конформаций.

У более сложных соединений наряду с торсионным напряжением действует еще один фактор, затрудняющий свободное вращение, — *ван-дер-ваальсово напряжение*. Оно обусловлено силами от-

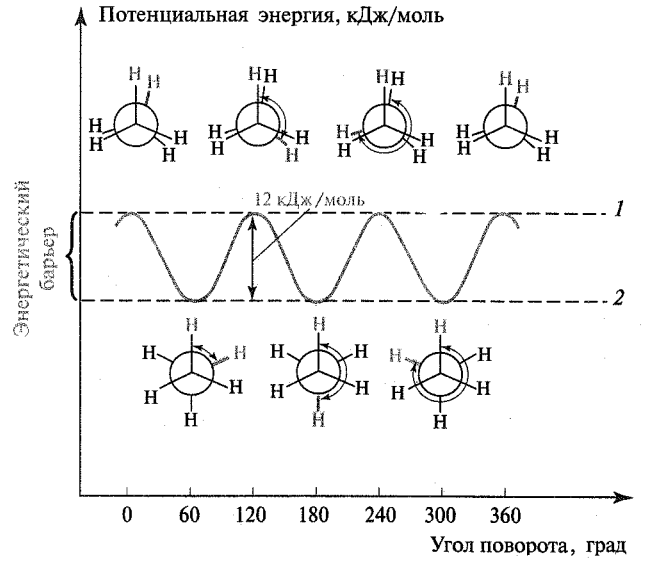


Рис. 3.4. Изменение потенциальной энергии в процессе конформационных превращений этана:
1 — конформации заслоненные; *2* — конформации заторможенные

талкивания между валентно не связанными большими по объему заместителями. В простейшем случае — в этане — такое отталкивание не возникает даже в заслоненной конформации из-за небольшого ван-дер-ваальсова радиуса атомов водорода (0,12 нм).

Замена атомов водорода на алкильные радикалы и другие атомы или группы атомов приводит к возникновению ван-дер-ваальсовых сил отталкивания, что увеличивает внутреннюю энергию системы и делает ее более напряженной (менее устойчивой). Например, у *н*-бутана из числа конформаций, возникающих при вращении вокруг связи С-2—С-3, наиболее выгодной является заторможенная, *анти*-конформация (IV), в которой угол между двумя CH_3-группами составляет 180° (рис. 3.5). В конформациях (III) и (V) в заслоненном положении находятся CH_3 и Н, в конформации (I) — две CH_3-группы. Поэтому заслоненная конформация (I) обладает относительно большей энергией. Конформации (II) и (VI) с углом 60° между двумя CH_3-группами называются *скошенными*, или *гош*-конформациями.

Энергия скошенных конформаций на 3,5 кДж/моль больше энергии заторможенной конформации. Это увеличение потенциальной энергии происходит за счет взаимодействия двух метильных групп при расположении их под углом 60° (*гош*-бутановое взаимодействие).

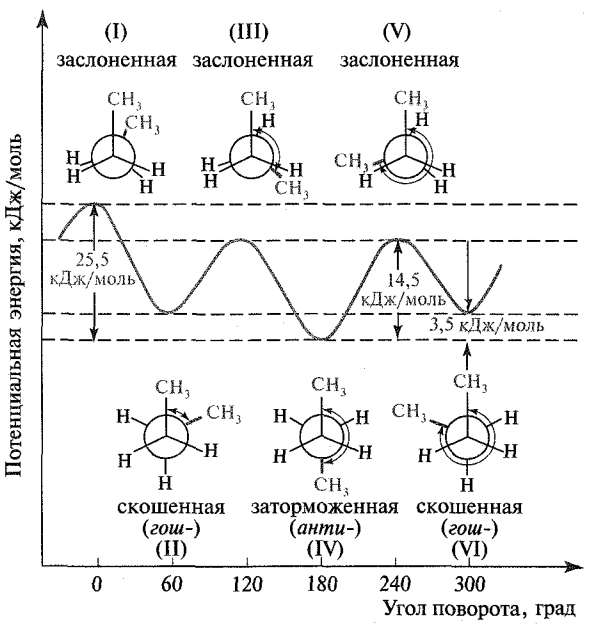
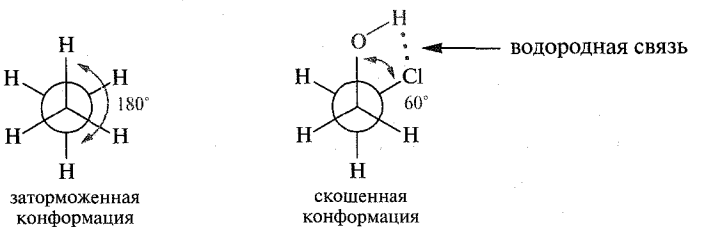


Рис. 3.5. Изменение потенциальной энергии в процессе конформационных превращений *н*-бутана

В отличие от других конформаций энергетически более выгодные конформации, лежащие в точках минимума энергетической кривой, принято называть *конформерами*. Разница в энергии конформеров бутана — заторможенного (IV) и скошенного (II) или (VI) — невелика. Поэтому они легко переходят друг в друга (в равновесии при обычных условиях находится 69% молекул бутана в *анти*-конформации и 31% в *гош*-конформации).

В некоторых случаях более выгодной оказывается не *анти*-, а *гош*-конформация за счет стабилизации ее внутримолекулярной водородной связью. Например, в 2-хлороэтаноле-1 $CH_2OH—CH_2Cl$ скошенная конформация становится более устойчивой вследствие образования водородной связи между атомом хлора и атомом водорода гидроксильной группы.



Стабилизирующая роль водородных связей, а также других видов взаимодействий особенно важна при формировании конформаций макромолекул.

В длинных цепях атомов углерода вращение возможно вокруг нескольких С—С-связей. Поэтому вся цепь может принимать разнообразные геометрические формы (рис. 3.6, *а*—*в*). По рентгено-

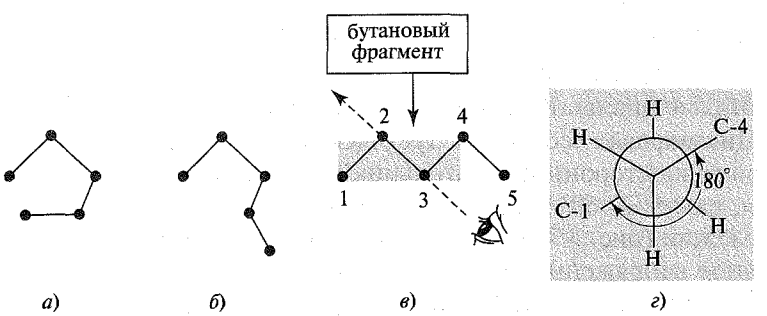


Рис. 3.6. Конформации открытой углеродной цепи:
а — клешневидная; *б* — нерегулярная; *в* — зигзагообразная;
г — *анти*-конформация бутанового фрагмента

графическим данным длинные цепи насыщенных углеводородов имеют зигзагообразную конформацию, в которой атомы углерода находятся по отношению друг к другу в *анти*-бутановой конформации (рис. 3.6, *г*). Например, длинноцепочечные пальмитиновая $C_{15}H_{31}COOH$ и стеариновая $C_{17}H_{35}COOH$ кислоты в зигзагообразной конформации входят в состав липидов клеточных мембран (см. 15.3).

В клешневидной конформации сближаются в пространстве атомы углерода, удаленные друг от друга в зигзагообразной конформации цепи. Такими сближенными оказываются, например, каждый первый и пятый или каждый первый и шестой атомы углеродной цепи. Между функциональными группами, находящимися у сближенных атомов углерода, может происходить взаимодействие, в результате которого будут получаться различные циклические производные.

Внутримолекулярные реакции образования циклических ангидридов, эфиров, амидов и других производных распространены довольно широко, что связано с выгодностью образования термодинамически устойчивых пяти- и шестичленных циклов.

Конформации циклических соединений. Для циклических соединений наряду с видами напряжения, имеющими место в соединениях с открытой цепью, характерен специфический вид напряжения — *угловое напряжение*, связанное с наличием замкнутой цепи.

Если считать циклы плоскими, то для многих из них валентные углы будут значительно отклоняться от нормального.

Напряжение, вызванное отклонением валентных углов между атомами углерода в цикле от нормального значения, называется угловым или байеровским (по имени автора теории напряжения циклов А. Байера).

Наибольший интерес представляет пространственное строение малых и обычных циклов.

Малые циклы. К ним относят циклопропан и циклобутан.

Циклопропан содержит трехчленный цикл, представляющий собой равносторонний треугольник с внутренними валентными углами, равными 60°. Все атомы водорода находятся в заслоненном положении (рис. 3.7, *а*, *б*). Но несмотря на сильные угловое и торсионное напряжения, система эта настолько жесткая, что поворот метиленовых групп вокруг σ-связей невозможен и поэтому у циклопропана нет конформаций.

Циклопропан — единственный плоский цикл, большое напряжение приводит к его неустойчивости. Ряд химических реакций с

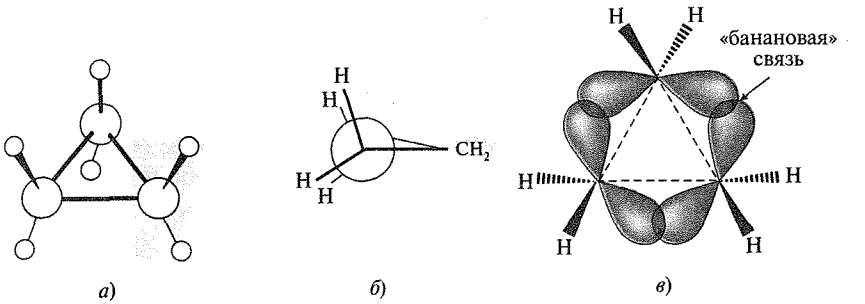


Рис. 3.7. Циклопропан:
а — шаростержневая модель; *б* — проекция Ньюмена; *в* — «банановые» связи

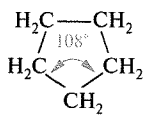
циклопропаном протекает с разрывом цикла, что согласуется с особенностями его электронного строения. Вследствие взаимного отталкивания орбиталей атомов углерода их максимальное перекрывание осуществляется не строго по прямой, соединяющей ядра связываемых атомов (рис. 3.7, *в*), а в некоторой степени приближается к боковому перекрыванию *p*-АО в этилене. Поэтому образующиеся связи С—С нельзя отнести к обычным σ-связям. Они являются промежуточными между σ- и π-связями, их называют «банановыми», или τ-связями.

Циклобутан содержит четырехчленный цикл с внутренними валентными углами, равными 90°. Этот цикл испытывает значительное угловое напряжение. Кроме того, все атомы водорода в нем находятся в заслоненном положении. Напряжение циклобутанового кольца несколько снижается за счет поворота метиленовых групп вокруг связи С—С и выведения из плоскости. Циклобутановое кольцо может принимать неплоскую, «сложенную» форму: один атом углерода при этом располагается выше или ниже плоскости, в которой находятся три других атома углерода. Энергетический барьер этих взаимных переходов очень невелик, поэтому циклобутан считают практически плоским.

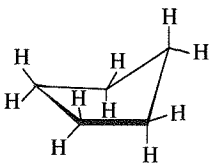
Напряженный четырехчленный цикл редко встречается в природных соединениях. Однако очень важная группа антибиотиков — пенициллины — содержит четырехчленный цикл с атомом азота (см. 16.4).

Обычные циклы. К ним принадлежат пяти-, шести- и семичленные циклы.

Циклопентан содержит пятичленный цикл в плоской форме (*а*) с валентными углами, равными 108°, что близко к нормальному значению. Поэтому в плоском циклопентане угловое напряжение практически отсутствует, но проявляется торсионное напряжение, которое снижается за счет перехода цикла в неплоскую конформацию *конверта* (*б*).



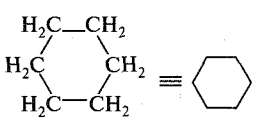
а)



б)

В этой конформации один из атомов углерода выходит из плоскости, в которой расположены остальные четыре атома. Выходящим из плоскости может оказаться любой из пяти атомов; цикл поэтому как бы находится в постоянном волнообразном движении. Пятичленный цикл устойчив.

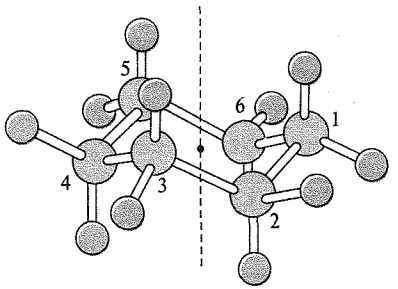
Циклогексан содержит шестичленный цикл, который не может быть плоским из-за наличия сильных углового и торсионного напряжений. Если цикл был бы плоским, то в нем внутренние валентные углы были бы равны 120°, и тогда все атомы водорода находились бы в невыгодном заслоненном положении.



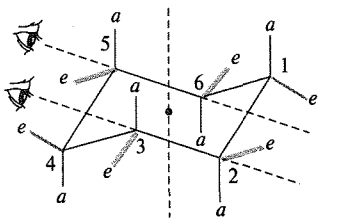
циклогексан

У циклогексана возникают менее напряженные неплоские конформации за счет частичного поворота вокруг σ-связей, среди которых более устойчивыми являются конформации *кресла* (рис. 3.8, *а*—*в*) и *ванны* (рис. 3.9, *а*—*в*). Конформации кресла обозначаются буквой С (от англ. *chair* — кресло), а конформации ванны — В (от англ. *bath* — ванна). Эти конформации свободны от углового напряжения, так как углы в них равны 109,5°.

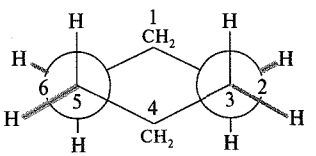
В кресловидной конформации циклогексана отсутствуют заслоненные положения атомов водорода и углерода: расположение атомов водорода у всех атомов углерода такое же, как в заторможенной конформации этана (*а*, *а'*), а атомов углерода — как в скошенной конформации бутана (*б*, *б'*).



а)

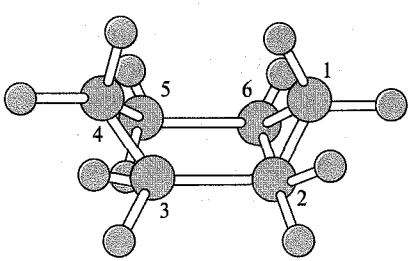


б)

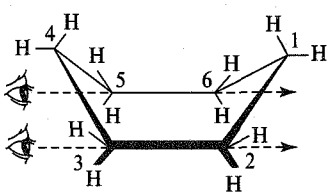


в)

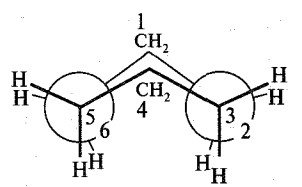
Рис. 3.8. Циклогексан в конформации кресла:
а — шаростержневая модель; *б* — аксиальные (*а*) и экваториальные (*е*) связи; *в* — проекция Ньюмена



а)



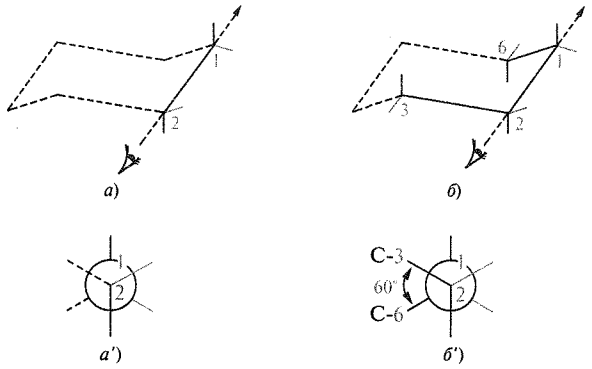
б)



в)

Рис. 3.9. Циклогексан в конформации ванны:
а — шаростержневая модель; *б* — положение связей С—Н; *в* — проекция Ньюмена

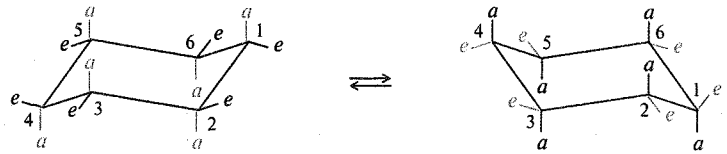
Отсутствием углового и торсионного напряжений, а также ван-дер-ваальсова напряжения объясняется относительно наименьшая энергия и большая устойчивость конформации кресла.



В конформации ванны у двух пар атомов углерода (С-2 и С-3, С-5 и С-6), лежащих в основании, атомы водорода находятся в заслоненном положении. Это приводит к тому, что энергия конформации ванны на 35 кДж/моль больше, чем конформации кресла. Отсюда понятно, почему при комнатной температуре 99,9% молекул циклогексана существуют в конформации кресла.

Шесть связей С—Н, параллельные оси симметрии кресловидной формы циклогексана, направленные попеременно вверх и вниз, называются *аксиальными* (символ *а*). Остальные шесть С—Н связей расположены под углом 109,5° к этой оси и также попеременно направлены вверх и вниз. Эти связи называются *экваториальными* (символ *е*). Таким образом, у каждого атома углерода одна связь с атомом водорода расположена аксиально и одна — экваториально (см. рис. 3.8, *б*).

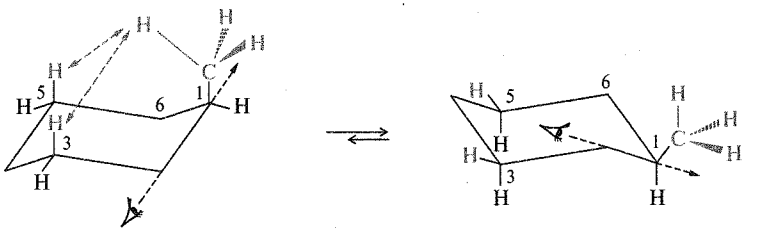
Для циклогексана возможны две энергетически одинаковые (вырожденные) конформации кресла. При переходе их друг в друга аксиальные связи превращаются в экваториальные и наоборот. Такой процесс называют *инверсией* цикла. Инверсия осуществляется быстро, и циклогексан представляет собой равновесную смесь двух кресловидных конформаций с одинаковой энергией.



В *монозамещенных производных циклогексана* заместитель в кресловидной конформации может занимать либо экваториальное, либо аксиальное положение. В результате инверсии цикла эти формы могут превращаться одна в другую, но они уже не будут энергетически равноценными. Равновесие сдвигается в сторону более выгодной формы с экваториальным расположением заместителя, называемой далее для краткости экваториальной формой.

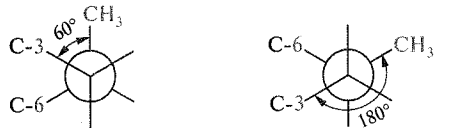
В экваториальной форме монозамещенного циклогексана, например метилциклогексана, бутановый фрагмент, в состав которого входит метильная группа, имеет заторможенную *анти*-конформацию.

При аксиальном положении метильной группы в этом же бутановом фрагменте осуществляется *гош*-конформация. В аксиальной форме метилциклогексана проявляется также так называемое 1,3-*диаксиальное взаимодействие*, т. е. взаимное отталкивание между сближенными в пространстве аксиальной группой CH_3 и аксиальными атомами водорода у каждого третьего по счету атома углерода. Все это приводит к увеличению энергии аксиальной формы на 7,5 кДж/моль. Поэтому в равновесной смеси резко преобладает (95%) экваториальный конформер.



аксиальное положение CH_3-группы

экваториальное положение CH_3-группы



гош-бутановая конформация

анти-бутановая конформация

Циклогексановое кольцо служит структурным фрагментом многих биологически активных соединений — миоинозита (см. 10.3.1), стрептомицина (см. 16.4), стероидов (см. 16.2) и др. В большинстве

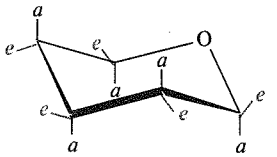
природных соединений оно имеет форму кресла и лишь в некоторых случаях, например в камфоре, — форму ванны (см. 16.1).

Гетероциклы. В природных соединениях часто встречаются пяти- и шестичленные циклы, содержащие гетероатомы. Гетероатомы, в частности кислород и азот, находятся в одинаковом с атомом углерода состоянии гибридизации и имеют небольшой объем, поэтому существенно не меняют конформационого строения аналогичного карбоцикла. Некоторые изменения происходят только в значениях длин связей и валентных углов.

Широкое распространение имеет насыщенный шестичленный гетероцикл с атомом кислорода — тетрагидропиран. Этот цикл присущ углеводам и называется *пиранозным*.

Пиранозный цикл существует в наименее напряженной конформации кресла и лишь в редких случаях — в конформации ванны.

тетрагидропиран



тетрагидропиран в конформации кресла

3.2.3. Элементы симметрии молекул

Стереохимические представления базируются на рассмотрении молекулы как геометрического тела в трехмерном пространстве. Такой подход обусловливает привлечение в стереохимию ряда геометрических понятий, в частности, элементов симметрии тел. Применение к молекуле органического соединения понятия симметрии геометрических фигур связано с наиболее важными элементами симметрии — осью и плоскостью.

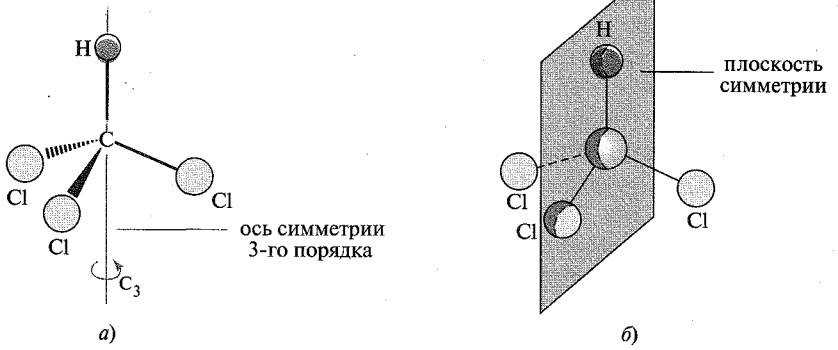


Рис. 3.10. Элементы симметрии молекулы

Ось симметрии. Если при вращении молекулы вокруг проходящей через нее оси на угол $360°/n$ она совмещается с первоначальной структурой n раз, то такая ось называется осью симметрии n-го порядка. Оси симметрии могут быть второго, третьего порядка и т. д. Чем выше порядок оси, тем симметричнее молекула. Молекула трихлорометана, например, имеет ось симметрии третьего порядка, совпадающую со связью C—H. Это означает, что при вращении молекулы $CHCl_3$ вокруг оси на 120° происходит трехкратное совпадение с исходной структурой (рис. 3.10, *а*).

Плоскость симметрии. Она является плоскостью, проходящей через молекулу или атом с его заместителями, лежащими в той же плоскости и делящей молекулу на две симметричные части. Например, в молекуле трихлорометана (хлороформа) плоскость симметрии проходит через фрагмент H—C—Cl (рис. 3.10, *б*). Существуют, однако, молекулы, не обладающие плоскостью симметрии, которые оказываются несовместимыми со своим зеркальным изображением. Это свойство называется *хиральностью*, а сами молекулы — *хиральными*.

Термин «хиральность» означает, что два предмета находятся в таком отношении друг к другу, как левая и правая руки (от греч. *cheir* — рука), т. е. представляют собой зеркальные изображения, не совпадающие при попытке совместить их в пространстве (рис. 3.11). В нашем окружении часто встречаются хиральные объекты: пара башмаков, пара перчаток, левая и правая винтовые лестницы и др. Наглядным примером несовместимости предмета и его зеркального изображения служит невозможность надеть на левую руку правую перчатку, соответствующую пространственному расположению правой руки. Таким образом, *хиральность* в первую очередь понятие геометрическое, а не химическое.

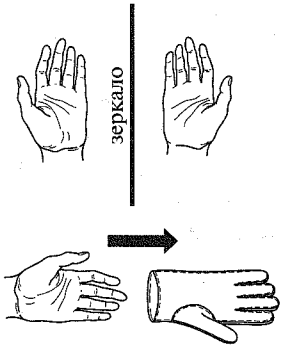


Рис. 3.11. Хиральные объекты

Чтобы установить, является ли молекула хиральной, необходимо построить ее модель и модель ее зеркального изображения (рис. 3.12, *а*) и выяснить, совмещаются ли они в пространстве. Если не совмещаются, — молекула хиральна (рис. 3.12, *б*),

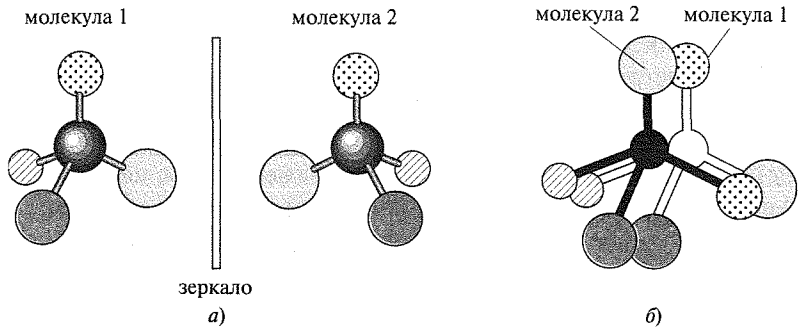


Рис. 3.12. Хиральные молекулы

если совмещаются, — ахиральна. Этот прием дает точный ответ, но он не всегда реален. При некотором навыке можно и без построения моделей на основе стереохимических формул делать вывод о наличии или отсутствии плоскости симметрии и, следовательно, определять, хиральна ли рассматриваемая молекула.

Простейший случай хиральности обусловлен наличием в молекуле *центра хиральности* (хирального центра), которым может служить атом углерода, азота, кремния, германия и др., содержащий четыре различных заместителя. Для органической химии наибольшее значение имеют соединения с хиральным атомом углерода. У такого атома отсутствуют элементы симметрии. В связи с этим его также называют асимметрическим.

Асимметрический атом углерода — атом, связанный с четырьмя различными атомами или группами (обозначается *C).

В большинстве случаев наличие хирального атома углерода в молекуле уже служит указанием на ее хиральность. Однако наличие центра хиральности не единственное и достаточное условие для проявления хиральности у молекулы в целом. В дальнейшем будут встречаться соединения, у которых, несмотря на наличие двух центров хиральности (асимметрических атомов углерода), молекула может обладать плоскостью симметрии и поэтому быть ахиральной (мезовинная кислота, цистин и др.).

Оптическая активность*. Хиральные соединения проявляют оптическую активность при пропускании через них плоскополяризованного света.

* Подробнее см. учебник: *Ремизов А. Н., Максина А. Г., Потапенко А. Я.* Медицинская и биологическая физика. 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Дрофа, 2003. — С. 365—375.

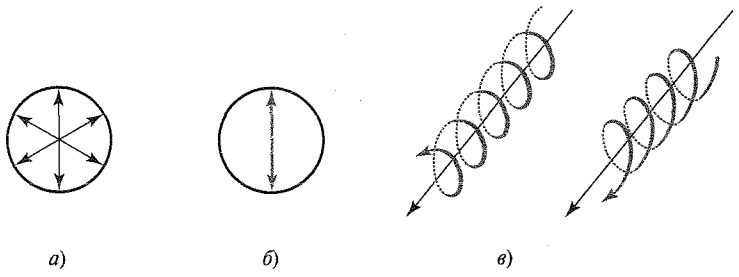


Рис. 3.13. Виды поляризации световой волны

После прохождения через поляризатор обычный свет (рис. 3.13, *а*) становится плоскополяризованным, т. е. вектор электрического поля колеблется только в одной плоскости (рис. 3.13, *б*). Эта плоскость называется плоскостью поляризации света.

Плоскополяризованный луч получается при сложении левого и правого циркулярно поляризованных лучей (рис. 3.13, *в*), которые можно сравнить с хиральными винтовыми лестницами.

Возникновение оптической активности у хирального соединения объясняется тем, что скорость распространения левого и правого циркулярно поляризованных компонентов плоскополяризованного света в оптически активной (хиральной) среде различна. При прохождении плоскополяризованного света через оптически активное вещество у составляющих его лучей возникает разность фаз. В результате на выходе из оптически активной среды плоскость поляризации света будет отклонена от своего первоначального положения на некоторый угол α.

Измерение оптической активности. Отклонение плоскости поляризации света может происходить по часовой стрелке, тогда вещество называется *правовращающим*, при отклонении против часовой стрелки — *левовращающим*.

Величина угла α зависит от природы вещества и растворителя, длины волны света и температуры. Значение угла α используют для расчета удельного вращения $[\alpha]$, характеризующего оптическую активность 1 г вещества в 1 мл раствора при длине поляриметрической трубки, равной 10 см. Удельное вращение является константой оптически активного вещества при определенных условиях измерения. Обычно измерение производится на поляриметре при облучении монохроматическим светом с длиной волны D-линии натрия (λ 589 нм) при 20 °C; удельное вращение обозначается $[\alpha]_D^{20}$.

Поляриметр состоит из двух призм, между которыми помещается поляриметрическая трубка с раствором оптически активного вещества (рис. 3.14). Одна из призм поляризует луч, исходящий от источника света *1*, и называется поляризатором *2*. Другая призма — анализатор *4* — пропускает через себя плоскополяризованный свет, выходящий из поляриметрической трубки *3*. Если вещество оптически неактивно, то при одинаковой ориентации двух призм свет через анализатор проходит полностью (рис. 3.14, *а*). Если после поляриметрической трубки плоскость поляризации света изменилась, то для полного

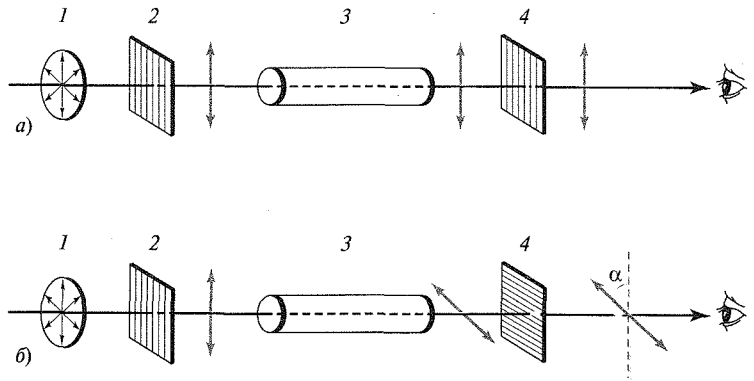


Рис. 3.14. Общая схема поляриметра

прохождения такого света нужно повернуть анализатор на угол α, который и соответствует углу вращения плоскости поляризации света оптически активным веществом (рис. 3.14, *б*).

3.2.4. Энантиомерия

Наиболее важным следствием хиральности молекул является существование их в виде пары пространственных изомеров — *энантиомеров,* представляющих несовместимые в пространстве зеркальные изображения (зеркальные антиподы). Энантиомерия возможна только у хиральных молекул.

Энантиомеры — стереоизомеры, молекулы которых относятся между собой как предмет и несовместимое с ним зеркальное отображение.

Энантиомеры одинаковы по физическим и химическим свойствам. Они имеют одинаковые температуры плавления и кипения, обладают одинаковой растворимостью, вступают с одинаковой скоростью в одни и те же реакции в обычных, ахиральных условиях. Отличить энантиомеры можно только с помощью «хирального» метода, используя воздействие на них какого-либо хирального фактора, например поляризованного света.

(!) Энантиомеры способны вращать плоскость поляризации света, т. е. обладают оптической активностью.

Отсюда происходит их другое исторически сложившееся название — *оптические изомеры.* Энантиомеры имеют одинаковые значения угла вращения α, но противоположные направления: один — левовращающий, другой — правовращающий. Правое вращение обозначают знаком (+), левое — знаком (−).

(!) Смесь равных количеств энантиомеров называется рацематом. Рацематы не обладают оптической активностью.

То, что рацематы оптически недеятельны, иногда обозначают знаком (±) перед названием соединения.

Различают два вида рацематов:

- *истинные,* представляющие собой молекулярные соединения двух энантиомеров;
- *рацемические смеси* — смешанные кристаллы энантиомеров.

Величину и знак угла вращения хиральных соединений нельзя предсказать; они определяются экспериментально с помощью приборов — *поляриметров* (при фиксированной длине волны) и *спектрополяриметров* (при переменных длинах волн).

Оптическая активность известна и в мире неорганических соединений (кварц, хлорат натрия и др.), где она, как правило, связана только с особенностями кристаллического строения и исчезает при растворении. У органических же соединений оптическая активность проявляется и в растворенном состоянии. Она обусловлена особенностями строения молекул.

Примером пары природных энантиомеров с одним центром хиральности может служить 2-гидроксипропановая (молочная) кислота $CH_3{}^*CH(OH)COOH$ (рис. 3.15). В молекуле этого соединения атом углерода С-2 является асимметрическим. Хиральность молекулы доказывается несовместимостью в пространстве тетраэдрических моделей «предмета» и его зеркального изображения.

Энантиомеры молочной кислоты представляют собой легкоплавкие призмы с т. пл. 53 °С. Они имеют равное по абсолютной величине, но противоположное по знаку вращение: −2,6 и +2,6° (2,5%-й водный раствор). Рацемическая молочная кислота оптически неактивна. Молочная кислота получается в процессе *молочнокислого брожения,* которое является результатом жизнедеятельности бактерий, перерабатывающих сахаристые вещества. В зависимости от вида бактерий образуется либо рацемическая, либо левовращающая молочная кислота. Правовращающая молочная кислота содержится в мышцах животных.

Проекционные формулы Фишера. Для изображения энантиомеров на плоскости используют проекционные формулы Фишера, называемые иногда просто проекциями Фишера. На плоскость бумаги проецируется тетраэдр. В зависимости от того, как он повернут в трехмерном пространстве и каким его видит наблюдатель, для

одного и того же соединения может быть получено несколько проекций. Поэтому руководствуются определенными правилами. Углеродную цепь располагают вертикально таким образом, чтобы вверху оказывалась старшая группа. Например, у гидроксикислот (см. рис. 3.15, *а*) принято располагать тетраэдр так, чтобы наверху была карбоксильная группа, а на горизонтальном ребре, повернутом к наблюдателю, — атом водорода и гидроксильная группа. Хиральный атом углерода, находящийся в центре тетраэдра, переносится на плоскость в точку пересечения горизонтальной и вертикальной линий и не обозначается символом. Расположенные по горизонтали заместители направлены к наблюдателю, а по вертикали — «уходят» от наблюдателя, т. е. находятся за плоскостью бумаги. На рис. 3.15, *б* показано изображение энантиомеров молочной кислоты в стандартных проекциях Фишера.

При пользовании проекциями Фишера необходимо знать, что следующие преобразования приводят к изменению стереохимического смысла, т. е. превращают ее в формулу антипода:

- перемена заместителей местами с нечетным числом перестановок;
- поворот всей формулы на 90° в плоскости бумаги;
- вращение формулы на 180° с выведением из плоскости бумаги.

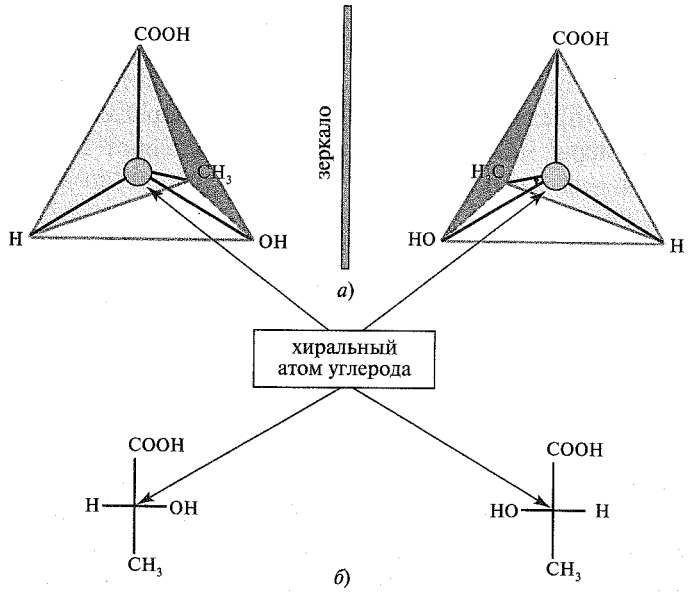


Рис. 3.15. Энантиомеры молочной кислоты

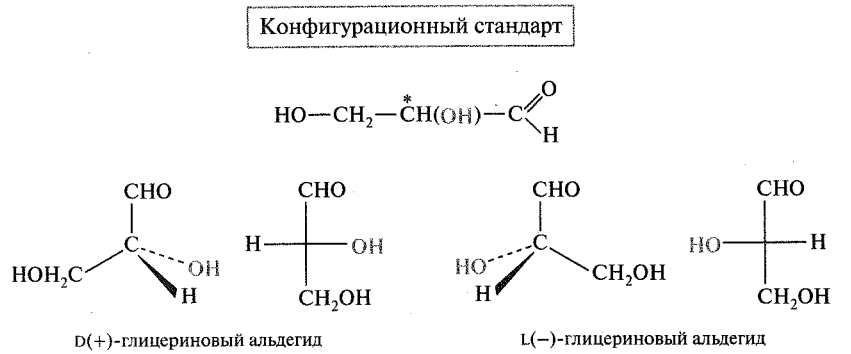
Конфигурация не меняется в результате:

- четного числа перестановок заместителей;
- вращения на 180° без выведения из плоскости бумаги.

Относительная и абсолютная конфигурация. Определение абсолютной конфигурации, т. е. истинного расположения в пространстве заместителей у хирального центра, стало возможным только с появлением высокоразрешающих физико-химических методов, в частности рентгеноструктурного анализа. Первым соединением, для которого в 1951 г. удалось определить абсолютную конфигурацию, была (+)-винная кислота.

Установление абсолютной конфигурации — трудоемкий процесс. После выяснения абсолютных конфигураций нескольких соединений появилась возможность характеризовать все остальные путем сравнения их конфигураций с конфигурациями эталонных (ключевых) соединений, т. е. определять относительные конфигурации.

Потребность в стандарте, с которым можно сравнивать конфигурацию исследуемого соединения, возникла задолго до появления реальной возможности установления абсолютной конфигурации. По предложению М. А. Розанова (1906) за конфигурационный стандарт был принят **глицериновый альдегид**. Его право- и левовращающим энантиомерам были приписаны определенные конфигурации, обозначенные как D(+)- и L(−)-глицериновые альдегиды.



Правильность произвольно приписанной (+)-глицериновому альдегиду конфигурации в дальнейшем была подтверждена экспериментально и приобрела силу абсолютной конфигурации.

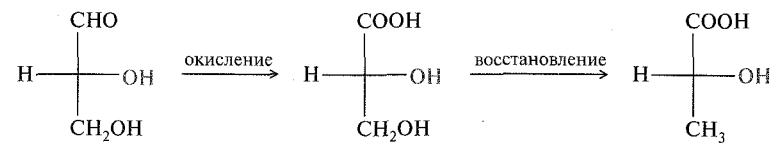
Буквы D и L стали символами стереохимической номенклатуры.

К D-стереохимическому ряду относят родственные D-глицериновому альдегиду соединения с аналогичной конфигурацией цент-

ра хиральности. У этих соединений функциональные группы (OH, NH_2, галогены) в стандартной проекции Фишера располагаются справа от вертикальной линии. К L-ряду относят соединения с противоположной конфигурацией центра хиральности. Например, входящие в состав белков α-аминокислоты в подавляющем большинстве относятся к L-ряду (см. 12.1.2). В их проекциях аминогруппа находится слева по аналогии с гидроксильной группой в L-глицериновом альдегиде.

α-аминокислота L-α-аминокислота

Сравнение конфигурации исследуемого соединения с глицериновым альдегидом производят путем серии химических превращений, не затрагивающих центр хиральности. Например, (–)-молочную кислоту можно получить из D(+)-глицеринового альдегида. Естественно, что конфигурация хирального атома углерода будет у нее одинаковой с исходным альдегидом, т. е. полученная (–)-молочная кислота будет принадлежать к D-ряду.



D(+)-глицериновый альдегид D(–)-молочная кислота

Знак вращения не имеет прямой связи с конфигурацией. Два соединения могут иметь одинаковую конфигурацию, но противоположные знаки вращения. Более того, для одного и того же соединения в зависимости от условий определения угла вращения (разные растворители, температура) могут получаться разные знаки.

***R,S*-номенклатура.** В стереохимических названиях D,L-система все чаще заменяется *R,S*-системой, основанной на непосредственном рассмотрении пространственной модели молекулы с учетом старшинства заместителей у центра хиральности. Старшинство заместителей определяется по атомному номеру элемента, связанного с центром хиральности. Модель молекулы располагают так, чтобы самый младший заместитель (обычно атом водорода) был наиболее удален от наблюдателя. Если старшинство трех других заместителей, лежащих в повернутом к наблюдателю основании тетраэдра, убывает по часовой стрелке, то такая конфигурация обозначается *R* (от лат. *rectus* — правый), против часовой стрелки — *S* (от лат. *sinister* — левый).

В тех случаях, когда атомные номера оказываются одинаковыми, для решения вопроса о старшинстве привлекают атомные номера элементов «второго слоя», т. е. тех элементов, которые сами непосредственно не связаны с цент-

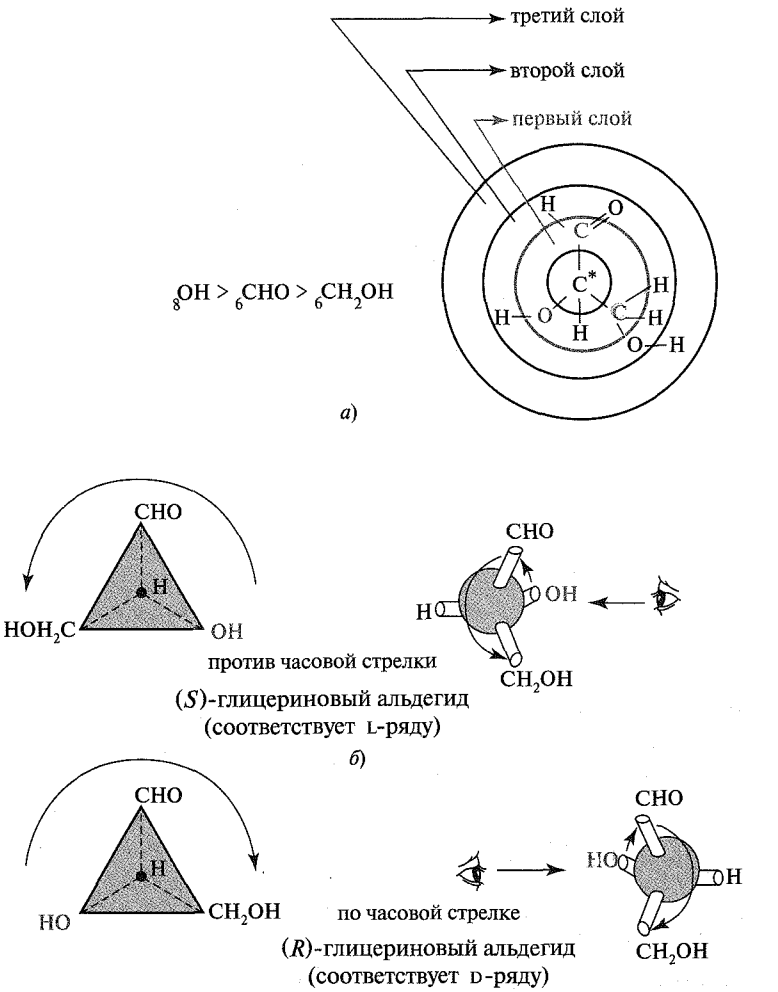


Рис. 3.16. *R,S*-Номенклатура энантиомеров глицеринового альдегида: *а* — последовательность старшинства заместителей у хирального атома углерода; *б, в* — направление падения старшинства заместителей

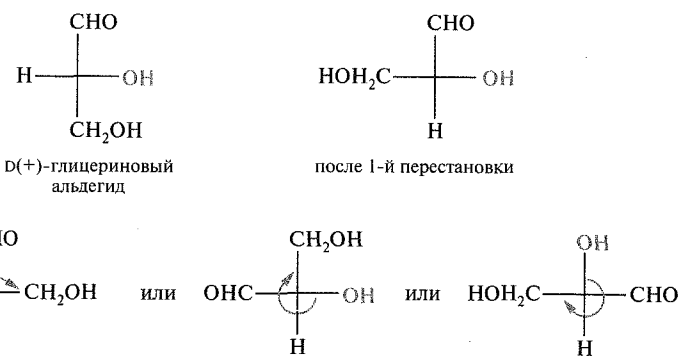
ром хиральности. Атом второго слоя, связанный двойной связью, учитывается дважды.

Для определения последовательности старшинства заместителей в глицериновом альдегиде необходимо привлекать атомы второго слоя, так как в двух функциональных группах — альдегидной и первичноспиртовой — с центром хиральности связан атом углерода. Обозначение конфигурации глицеринового альдегида по *R,S*-системе показано на рис. 3.16.

Разработаны более удобные приемы использования не моделей, а проекционных формул Фишера. Для этого их преобразуют таким образом, чтобы младший заместитель (обычно атом водорода) оказался внизу, и также определяют последовательность старшинства заместителей.

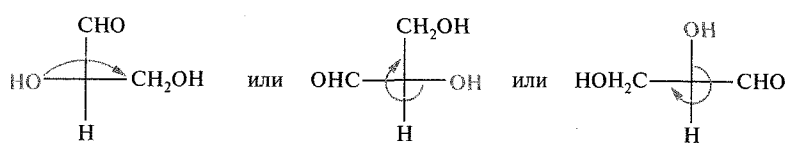
Преобразование формул Фишера производят путем четного числа перестановок заместителей у хирального атома углерода. Например, в D-глицериновом альдегиде производят первую перестановку с таким условием, чтобы атом водорода оказался внизу. Для этого меняют его местами с первичноспиртовой группой. При второй перестановке меняют местами две любые группы (более привычным является обмен групп, расположенных по горизонтали). Затем определяют направление падения старшинства заместителей. В данном случае оно происходит по часовой стрелке.

$_8OH > {}_6CHO > {}_6CH_2OH$



D(+)-глицериновый альдегид

после 1-й перестановки



после 2-й перестановки
R-конфигурация (по часовой стрелке)

3.2.5. Диастереомерия

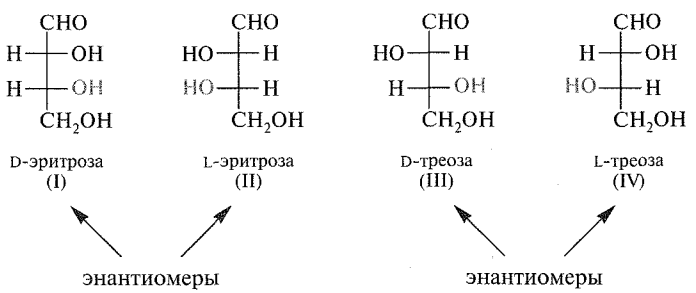
Стереоизомеры, не являющиеся энантиомерами, называют диастереомерами.

Понятия энантиомерии и диастереомерии — взаимоисключающие. В отличие от энантиомеров диастереомеры обладают заметным различием в физических и химических свойствах. Поэтому их можно отделить друг от друга с помощью обычных методов разделения органических веществ.

Понятие диастереомерии охватывает широкий круг стереоизомеров. Среди них следует выделить две важнейшие группы: σ-диастереомеры и π-диастереомеры.

σ-Диастереомеры. Многие биологически важные вещества содержат в молекуле более одного центра хиральности. Подсчет числа стереоизомеров для них производится по формуле 2^n, где n — число центров хиральности, в частности асимметрических атомов углерода (при этом число пар энантиомеров в 2 раза меньше). Например, при наличии двух асимметрических атомов соединение может существовать в виде четырех стереоизомеров (2^2), составляющих две пары энантиомеров. Каждая пара энантиомеров образует рацемат. Это соотношение стереоизомерных форм представлено ниже на примере представителей моносахаридов (см. 13.1.1).

Одним из простых моносахаридов является 2,3,4-тригидроксибутаналь $HOCH_2{}^*CHOH{}^*CHOH—CH=O$ — альдегид, содержащий несколько гидроксильных групп и два асимметрических атома углерода: С-2 и С-3. При наличии двух центров хиральности этот альдегид должен существовать в виде четырех стереоизомеров, представляющих собой две пары энантиомеров.



Энантиомеры (I) и (II) имеют одинаковые физические и химические свойства, но противоположные знаки вращения плоскости поляризации света. Аналогично энантиомеры (III) и (IV), имея одинаковые свойства, различаются только знаком угла вращения. D-эритроза (в виде фосфата) является важным промежуточным продуктом в обмене углеводов.

D-Эритроза (I) не является зеркальным изображением стереоизомеров (III) или (IV). Поэтому D-эритроза (I) и D-треоза (III), а также (I) и L-треоза (IV) представляют пары диастереомеров.

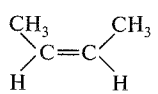
Такие диастереомеры называют σ-диастереомерами, так как в них заместители связаны с центром хиральности σ-связями. Пары

стереоизомеров (II) и (III) или (II) и (IV) по тем же причинам служат примерами σ-диастереомеров. Можно заметить, что у σ-диастереомеров конфигурации одного центра хиральности одинаковы, у другого — противоположны. С увеличением числа центров хиральности возрастает число σ-диастереомеров.

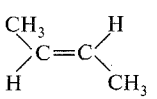
От названий эритрозы и треозы произошли терминологические приставки *эритро-* и *трео-*, употребляющиеся для обозначения относительного расположения одинаковых (или родственных) заместителей у двух хиральных атомов углерода. Если в проекционной формуле Фишера эти заместители находятся по одну сторону углеродной цепи, то такой стереоизомер называют *эритро*-формой, если по разные — то *трео*-формой.

π-Диастереомеры. К ним относят конфигурационные изомеры, содержащие π-связь. Этот вид диастереомерии характерен, в частности, для алкенов. Относительно плоскости π-связи одинаковые заместители у двух атомов углерода могут располагаться по одну (*цис*) или по разные (*транс*) стороны. Это приводит к существованию стереоизомеров, известных также под названием *цис-* и *транс*-изомеров.

Основная причина существования *цис-* и *транс*-изомеров заключается в невозможности вращения вокруг π-связи без ее нарушения.



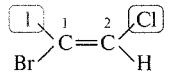
цис-бутен-2
(т. кип. +3,72 °С)



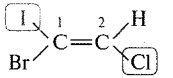
транс-бутен-2
(т. кип. +0,88 °С)

Цис- и *транс*-изомеры имеют одинаковую последовательность связывания атомов, но отличаются друг от друга пространственным расположением заместителей и потому являются стереоизомерами. В то же время их молекулы ахиральны (в них нет хиральных центров). Таким образом, *цис-* и *транс*-изомеры алкенов относительно друг друга являются диастереомерами и обладают разными свойствами.

***E,Z*-Номенклатура.** В общем случае, когда у атомов углерода, связанных двойной связью, имеется любой набор заместителей, используется *E,Z*-система обозначений, основанная на старшинстве заместителей, определяемой по атомному номеру. π-Диастереомер, у которого старшие заместители находятся по одну сторону плоскости двойной связи, обозначается *Z* (от нем. *zusammen* — вместе), по разные стороны — *E* (от нем. *entgegen* — напротив). Например, в молекуле 1-бромо-1-иодо-2-хлороэтена заместители по старшинству располагаются в ряд $_{53}I > {}_{35}Br > {}_{17}Cl$. Соответственно у атома С-1 старшим заместителем является атом иода, а у С-2 — атом хлора.



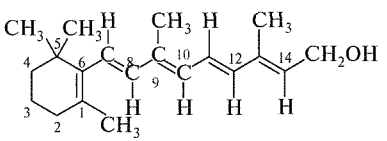
Z-изомер



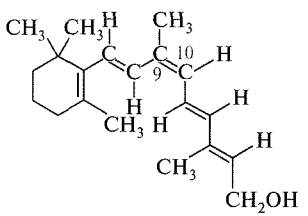
E-изомер

1-бромо-1-иодо-2-хлороэтен

π-Диастереомерия ретинола. π-Диастереомеры часто встречаются среди природных соединений, в частности сопряженных полиенов. В молекуле ретинола (витамин А) содержатся несколько двойных связей, и относительно каждой из них осуществляется *транс*-расположение углеводородных радикалов (*олл-транс*) (от англ. *all* — все, полностью). Витамин А принимает участие в процессе зрительного восприятия и особенно важен для обеспечения остроты зрения при слабой освещенности (см. 16.5). Его π-диастереомер — 9-*цис*-ретинол — значительно менее эффективен.



олл-транс-ретинол
(активность 100%)



цис-ретинол
(активность 22%)

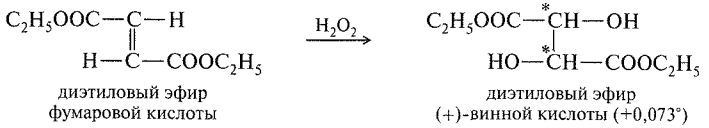
3.2.6. Рацематы

Полученные синтетическим путем органические соединения, содержащие центры хиральности, обычно не обладают оптической активностью. Это происходит потому, что в результате реакции образуются равные количества энантиомеров, т. е. получается рацемат. В обычных условиях химическим путем нельзя получить отдельный энантиомер в индивидуальном виде, так как обычные синтетические реакции не являются стереоселективными.

К *стереоселективным* относятся реакции, в результате которых образуется исключительно (или с наибольшим преобладанием) один из возможных стереоизомеров. Реакции, протекающие в организме и катализируемые ферментами, как правило, стереоселективны. Поэтому в результате таких реакций получаются, например, α-аминокислоты, принадлежащие только к L-ряду.

С помощью асимметрических синтезов можно моделировать биохимические процессы. В настоящее время разработано много путей *относительного* (частичного) асимметрического синтеза, идущего при участии природных оптически активных веществ, используемых, например, в качестве катализаторов, растворителей. Наибольший интерес представляет *абсолютный* асимметрический синтез, происходящий без участия органического оптически активного вещества, т. е. без факторов, зависящих от живой природы. Предпринято много попыток осуществить такие синтезы с использованием хиральных систем, например циркулярно поляризованного света, поверхностей кристаллов кварца (правой или левой модификаций) с нанесенными на них катализаторами. Такие синтезы обычно приводят к очень небольшому выходу оптически активного продукта. Но они важны принципиально, так как в конечном счете направлены на выяснение вопроса возникновения жизни на Земле.

Примером может служить гидроксилирование диэтилового эфира фумаровой кислоты водородпероксидом при освещении циркулярно поляризованным светом, в результате чего был получен эфир винной кислоты с преобладанием правовращающей формы.



диэтиловый эфир фумаровой кислоты

диэтиловый эфир (+)-винной кислоты (+0,073°)

Поскольку природные источники не могут удовлетворить потребность в оптически активных соединениях, то для получения энантиомеров используется метод расщепления рацематов, т. е. разделения энантиомеров, входящих в рацемическую смесь.

Существует несколько способов расщепления рацематов:

- механический;
- биохимический;
- химический.

Механический способ может быть использован в тех случаях, когда при кристаллизации рацемата из раствора каждый энантиомер кристаллизуется самостоятельно, и тогда возможно разделение путем отбора кристаллов по их форме. Этот почти не использующийся на практике способ всегда упоминается как исторически первый метод разделения виноградной кислоты (см. 10.3.6) на энантиомеры по форме кристаллов ее двойной натрий-аммониевой соли (Пастер Л., 1848).

Биохимический способ основан на использовании микроорганизмов, способных потреблять одну из энантиомерных форм. Л. Пастер таким образом расщепил рацемическую виноградную кислоту с помощью плесневого грибка *Penicillium glaucum*, который использует для своей жизнедеятельности лишь (+)-винную кислоту, оставляя нетронутым другой энантиомер.

Химический способ в настоящее время является основным способом разделения рацематов. Сущность его состоит в переводе обоих энантиомеров в диастереомеры с последующим их разделением. Таким образом, задача разделения энантиомеров превращается в задачу разделения диастереомеров, которая решается значительно легче, так как диастереомеры различаются по физическим свойствам. Чаще всего их разделяют путем кристаллизации, поскольку они имеют различную растворимость. Кроме этого, возможно разделение хроматографическими методами.

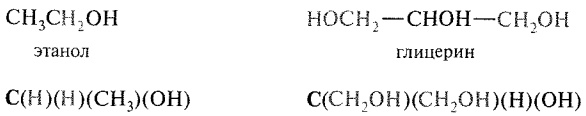
Диастереомеры образуются в результате взаимодействия рацемата с хиральным реагентом (природным оптически активным веществом). Наиболее часто при этом используется реакция солеобразования. Ниже в общем виде представлено разделение рацемических кислот.

Рацемические кислоты разделяют с помощью оптически активных оснований, а рацемические основания — с помощью оптически активных кислот. В качестве оснований обычно используют растительные алкалоиды — хинин и др. (см. 16.3), а оптически активных кислот — винную или яблочную (см. 10.3.6). Большое значение в последние годы приобретают методы расщепления рацематов на оптически активных сорбентах (аффинная хроматография, см. 17.1).

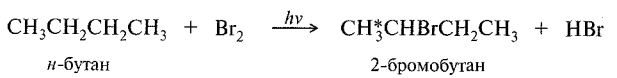
3.2.7. Энантиотопия и диастереотопия

Энантиотопия. Хиральная молекула, центром хиральности которой является атом углерода, может быть записана в общем виде Cabde, отражающем ее основную особенность: наличие у этого атома углерода четырех различных заместителей. Ближайшими предшественниками хиральных молекул являются так называемые *прохиральные* молекулы, которые содержат атом углерода с тремя раз-

личными заместителями и имеют общую формулу **C**aabd. Два одинаковых заместителя «а» могут быть атомами (например, атомы водорода в CH_2-группе молекулы этанола) или группами атомов (например, группы CH_2OH в молекуле глицерина).



При замене одного из двух одинаковых заместителей «а» на новый «е», отличающийся от имевшихся ранее, прохиральная молекула **C**aabd превращается в хиральную **C**abde. Примером служит превращение прохиральной молекулы *н*-бутана **C**(H)(H)(CH_3)(C_2H_5) (в скобках записаны заместители у С-2) путем его бромирования в хиральную молекулу 2-бромобутана ***C**(H)(Br)(CH_3)(C_2H_5).



В обычных условиях атомы водорода H_a и $H_б$ равноценны и замещение каждого из них на атом брома протекает с равной вероятностью (рис. 3.17), поэтому в результате реакции образуется рацемический 2-бромобутан.

Исходя из пространственной структуры молекулы *н*-бутана, можно сделать вывод о неэквивалентности атомов H_a и $H_б$ в связи с их различным расположением относительно плоскости, проходящей через атомы С-1, С-2 и С-3.

Если представить, что замещению подвергается расположенный перед плоскостью атом водорода H_a, то получится энантиомер (I);

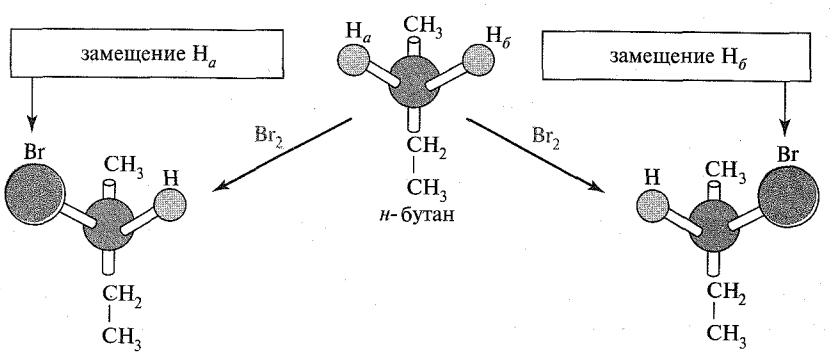
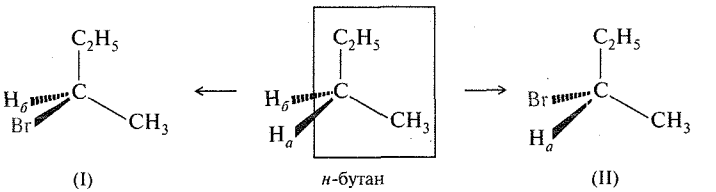


Рис. 3.17. Образование рацемата при бромировании *н*-бутана

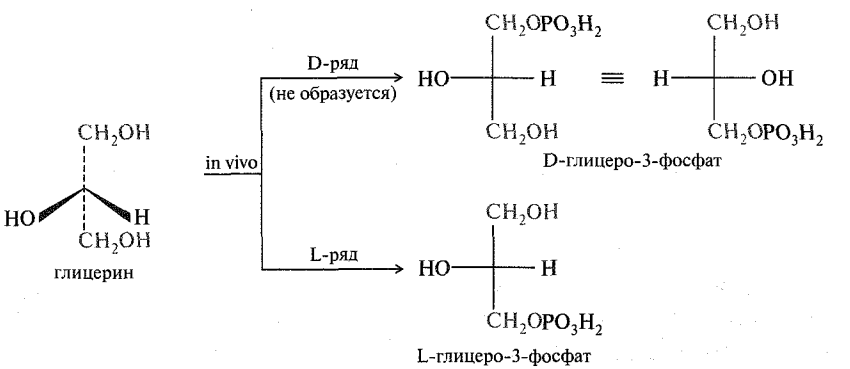
если замещаться будет расположенный за плоскостью $H_б$, то получится другой энантиомер (II).



Одинаковые атомы или группы в молекулах типа **C**aabd, замещение которых на новый заместитель приводит к получению энантиомеров, называются *энантиотопными*.

Энантиотопный атом (или группа), в результате замещения которого получается энантиомер *R*-конфигурации, обозначают *про-R*; при получении энантиомера *S*-конфигурации — *про-S*. В рассмотренном выше примере энантиомер 2-бромобутана (I) имеет *R*-конфигурацию и соответственно атом H_a в бутане обозначается *про-R*. Атом $H_б$ обозначают *про-S*, так как при его замещении на бром получается второй энантиомер — (*S*)-2-бромобутан (II).

В обычных, ахиральных условиях энантиотопные атомы или группы атомов ведут себя как равноценные (эквивалентные). Но в реакциях с хиральными реагентами они различимы. Особенно это проявляется в ферментативных реакциях, так как ферменты по сравнению с другими хиральными реагентами обладают чрезвычайно высокой избирательностью к энантиотопным атомам или группам. Например, фермент глицерокиназа способен превращать глицерин в монофосфат, используя АТФ (см. 14.3) в качестве источника фосфатной группы. При этом объектом для переноса фосфатной группы служит одна из двух химически идентичных первичноспиртовых групп. В результате реакции образуется только энантиомер, относящийся к L-ряду; D-энантиомер не образуется.



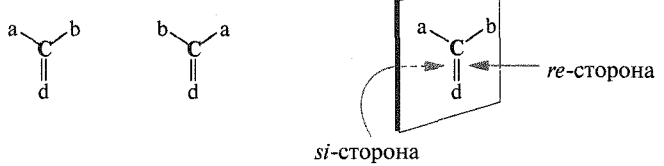
Глицерин изображают в проекции Фишера так, что ОН-группа при атоме С-2 находится слева, в том числе и у всех его производных.

Кроме прохиральных молекул с энантиотопными атомами или группами атомов существуют прохиральные молекулы с *энантиотопными поверхностями*, или *энантиотопными сторонами*. К ним относятся прохиральные молекулы общего вида abC=d с sp^2-гибридизованным атомом углерода, соединенным с тремя различными заместителями. Присоединение по двойной связи новой группы, отличающейся от уже имеющихся, приводит к образованию хиральной молекулы abCde.

Например, прохиральная молекула пировиноградной кислоты $CH_3C(O)COOH$, которую можно записать как $(CH_3)(COOH)C{=}O$, при восстановлении превращается в хиральную молекулу молочной кислоты $CH_3{}^*CH(OH)COOH$. При восстановлении in vitro с использованием ахиральных реагентов реакция протекает нестереоселективно: образуется равная смесь энантиомеров, т. е. рацемическая молочная кислота. Это означает, что ахиральный реагент воспринимает стороны двойной связи как эквивалентные и атакует двойную связь с равной вероятностью с двух сторон плоскости (см. 8.2).

При осуществлении этой реакции в организме фермент как хиральный реагент различает энантиотопные стороны двойной связи. Так, пировиноградная кислота in vivo восстанавливается только в L(+)-молочную кислоту (см. 14.3).

Энантиотопные стороны двойной связи обозначают с учетом старшинства заместителей. Если заместители имеют последовательность убывания старшинства a > b > d, то сторона поверхности, на которой эти группы расположены по часовой стрелке, обозначается *re*-сторона, против часовой стрелки — *si*-сторона.



Фермент различает неэквивалентность энантиотопных сторон двойной связи и вовлекает во взаимодействие определенным образом ориентированную молекулу (рис. 3.18). Поворот молекулы на

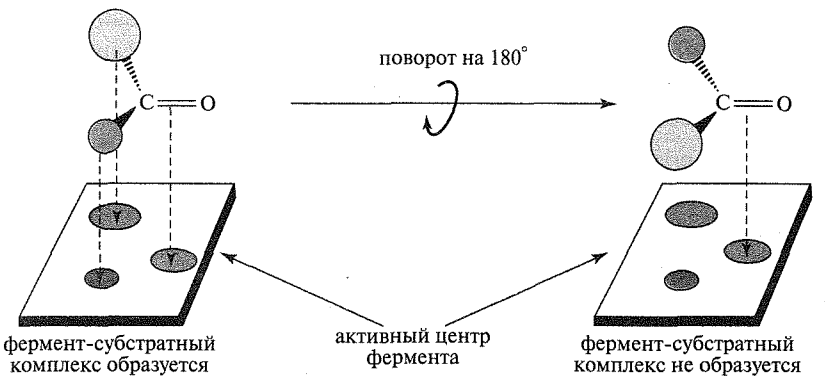
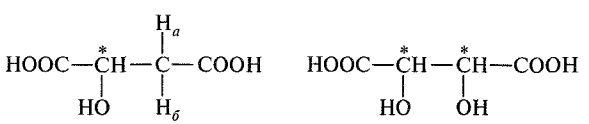


Рис. 3.18. Схема взаимодействия прохиральной молекулы с ферментом

180°, т. е. поворот ее другой стороной двойной связи к поверхности фермента, нарушает субстрат-ферментное взаимодействие.

Диастереотопия. К понятию энантиотопии близко примыкает понятие диастереотопии, которая проявляется в тех случаях, когда прохиральный центр содержится в молекуле, уже имеющей центр хиральности.

Одинаковые атомы или группы в хиральных молекулах, замещение которых приводит к получению диастереомеров, называются *диастереотопными*. Например, замена на гидроксильную группу одного из пространственно неэквивалентных атомов водорода при С-3, т. е. H_a или $H_б$, в любом из энантиомеров яблочной кислоты (атом С-2 которой является асимметрическим) ведет к одному из диастереомеров винной кислоты. Замещение другого атома водорода приводит к получению другого диастереомера. Таким образом, в молекуле яблочной кислоты атомы водорода H_a и $H_б$ при С-3 диастереотопны.



Явления энантиотопии и диастереотопии играют важную роль в понимании стереохимического результата биохимических реакций.

Связь пространственного строения соединений с их биологической активностью. В организме реакции протекают с участием биокатализаторов — ферментов. Ферменты построены из хиральных молекул α-аминокислот. Поэтому они могут играть роль хи-

ральных реагентов, чувствительных к хиральности взаимодействующих с ними субстратов. Таким образом, пространственное строение молекул связано со *стереоспецифичностью* биохимических процессов.

Стереоспецифичность процессов, протекающих в организме, состоит в том, что в реакцию вовлекаются определенные стереоизомеры и результатом реакции являются также стереохимически определенные продукты.

Стереоспецифичность лежит в основе проявления биологического действия одним из энантиомеров, в то время как другой энантиомер может быть неактивным, а иногда оказывать иное или даже противоположное действие.

Многие лекарственные вещества проявляют фармакологический эффект при взаимодействии с рецепторами клетки. Для этого необходимо, чтобы молекула лекарственного вещества имела такую конфигурацию, которая позволяла бы наиболее полно связываться с рецептором. Изменение конфигурации на противоположную, как правило, снижает степень связывания и ослабляет биологическое действие. Например, из двух энантиомеров адреналина наибольшую гормональную активность проявляет левовращающий

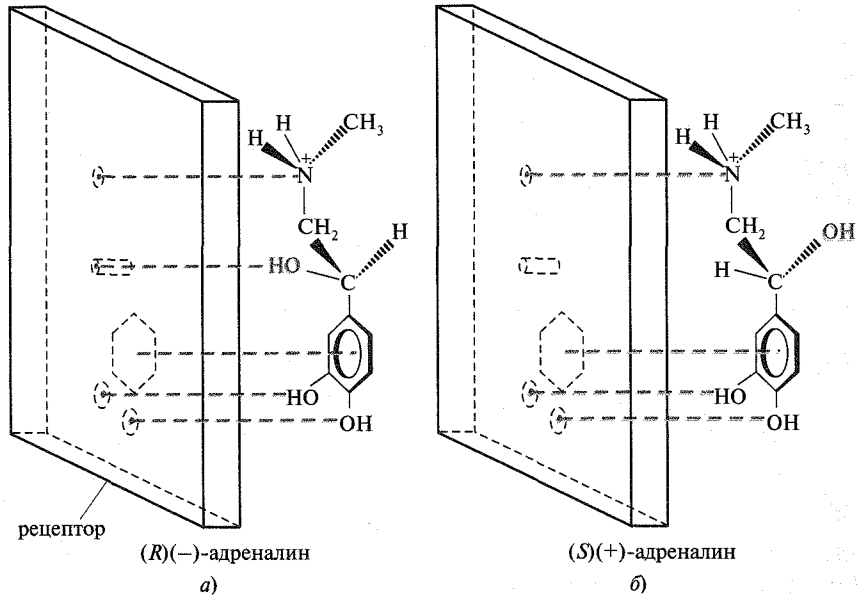
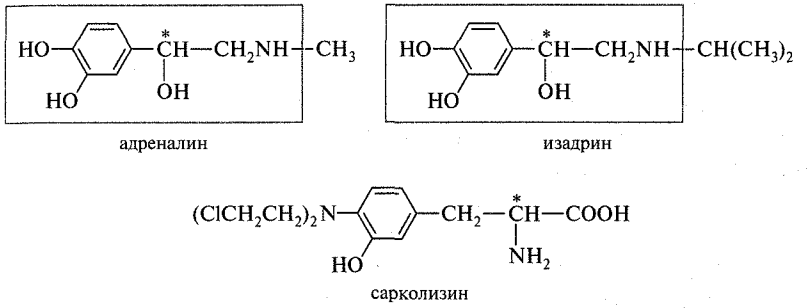


Рис. 3.19. Схема взаимодействия энантиомеров адреналина с рецептором

адреналин, являющийся (*R*)-изомером (рис. 3.19, *а*). У правовращающего энантиомера — (*S*)-адреналина — ОН-группа ориентирована в пространстве иначе и не взаимодействует с рецептором (рис. 3.19, *б*). Этот энантиомер адреналина способен связываться не с тремя, а только с двумя точками рецептора, что приводит к ослаблению фармакологического действия. Это подтверждается тем фактом, что пониженная активность (+)-адреналина сравнима с активностью, проявляемой дезоксиадреналином, не содержащим ОН-группы.

Аналогичная картина характерна для ряда лекарственных веществ, родственных по строению адреналину. (+)-Изопропиладреналин (изадрин) проявляет в 800 раз более сильное бронхорасширяющее действие, чем его левовращающий энантиомер. Лекарственное средство противоопухолевого действия — сарколизин — является левовращающим энантиомером; (+)-сарколизин не активен.



Таким образом, биологическое действие биорегуляторов (гормоны, витамины, антибиотики и др.) и лекарственных веществ связано с пространственным строением их молекул.

Глава 4
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИЙ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Знание теоретических закономерностей протекания реакций закладывает фундамент для обобщения разрозненных опытных данных, помогает увидеть сходство и отличие между разнообразными химическими, а также биохимическими реакциями, наконец, помогает управлять ходом того или иного процесса.

4.1. Понятие о механизме реакции

Химические реакции представляют собой процессы, сопровождающиеся изменением распределения электронов внешних оболочек атомов реагирующих веществ. Движущей силой химических реакций является стремление к образованию новых, обладающих меньшей свободной энергией, и, следовательно, более стабильных систем.

Большинство органических реакций включает несколько последовательных (элементарных) стадий. Детальное описание совокупности этих стадий называется механизмом. Механизм реакции — гипотеза, предлагаемая для объяснения экспериментальных данных. Он может уточняться и даже меняться с появлением новых фактов и углублением знаний.

Установление механизма органических реакций — сложная задача даже для описания сравнительно простых реакций. Для ее решения необходимо на современном уровне знаний иметь полное представление о промежуточных стадиях и промежуточных веществах (интермедиатах), природе взаимодействия реагирующих частиц, характере разрыва и образования связей, изменении энергии химической системы на всем пути ее перехода из исходного в конечное состояние. Механизм должен согласовываться со стереохимией и кинетикой процесса. Общая скорость сложной химической реакции определяется (лимитируется) скоростью ее наиболее медленной стадии, а скорость составляющих элементарных реакций — их *энергией активации* E_a. Последняя необходима для осуществления эффективного столкновения молекул, приводящего к взаимодействию. Ее можно определить, и как энергию, необходимую для достижения системой *переходного состояния*, иначе называемого *активированным комплексом*, превращение которого в продукты реакции происходит уже самопроизвольно.

Чем меньше энергия активации реакции, тем выше ее скорость.

В случае многоступенчатых процессов некоторые стадии включают образование *интермедиатов* — нестабильных промежуточных частиц. В качестве интермедиатов часто выступают органические ионы или радикалы. Их относительная устойчивость и, следовательно, вероятность образования растут с увеличением возможности рассредоточения, т. е. делокализации заряда или неспаренного электрона в данной частице.

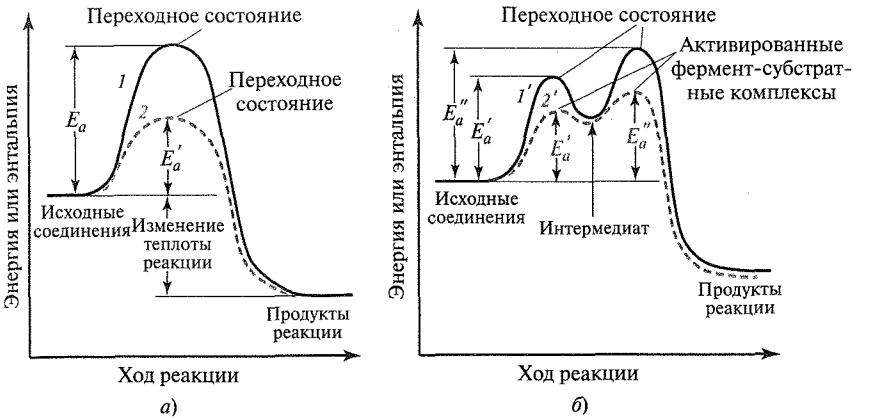


Рис. 4.1. Энергетические диаграммы одностадийной (*а*) и двухстадийной (*б*) реакций

Использование *катализатора* приводит к существенному понижению энергии активации и соответственно увеличению скорости химической реакции. Катализатор не влияет на положение равновесия между исходными и конечными продуктами, т. е. на изменение свободной энергии процесса. Для реакций in vivo особенно важен ферментативный катализ, который осуществляется при помощи ферментов (энзимов) — высокоспецифичных биокатализаторов белковой природы. На рис. 4.1 приведены примеры энергетических диаграмм для каталитических и некаталитических процессов.

В принципе все реакции обратимы, однако на практике многие из них рассматриваются как практически необратимые. Некоторые органические реакции могут приводить к образованию не одного, а нескольких изомерных соединений, скорость образования которых обычно бывает неодинаковой.

При проведении реакции в сравнительно *мягких условиях* в таких случаях практически полностью получается изомер, скорость образования которого наибольшая, т. е. имеет место *кинетически контролируемая реакция*.

В более *жестких условиях* (повышенная температура, достаточная длительность процесса) в качестве конечного продукта образуется изомер, отличающийся (по сравнению с остальными) большей термодинамической устойчивостью, т. е. осуществляется *термодинамически контролируемая реакция* (см. 6.3.2).

4.2. Типы реакций и реагентов

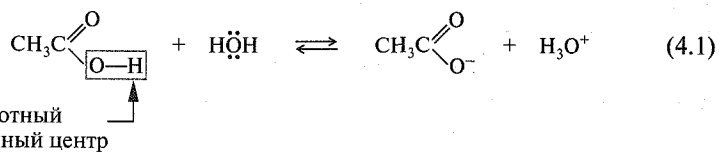
Способность вещества вступать в ту или иную химическую реакцию и реагировать с меньшей или большей скоростью называют его реакционной способностью.

Реакционная способность всегда должна рассматриваться только по отношению к конкретному реакционному партнеру. Само вещество при этом называют *субстратом*, а действующее на него соединение (реакционную частицу) — *реагентом*. Субстратом, как правило, называют то вещество, в котором у атома углерода происходит разрыв старой и образование новой связи. В биохимических процессах реагентами считают ферменты, а вещества, подвергающиеся их действию, — субстратами.

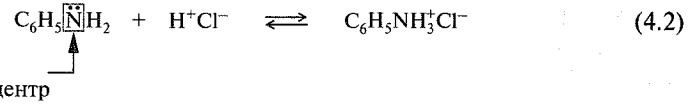
В ходе химического превращения обычно затрагивается не вся молекула, а только ее часть — реакционный центр.

Реакционный центр — это атом или группа атомов, непосредственно участвующие в данной химической реакции.

Субстрат Реагент



(4.1)



(4.2)

Органические реакции классифицируют следующими способами:

- по типу реагента и характеру изменения связей в субстрате;
- в соответствии с направлением (конечным результатом) реакций и их молекулярностью.

4.2.1. Типы реагентов и характер изменения связей в субстрате

Обычно используемые органические реагенты подразделяют на приведенные ниже основные типы.

Радикальные реагенты (радикалы) — это свободные атомы или частицы с неспаренным электроном (парамагнитные частицы).

Примеры радикальных реагентов — атомы галогенов $Cl^{\bullet}$, $Br^{\bullet}$, гидроксильные $HO^{\bullet}$, гидропероксильные $HOO^{\bullet}$, алкильные $R^{\bullet}$ радикалы.

Электрофильные реагенты (электрофилы) — частицы, образующие новую ковалентную связь за счет электронной пары реакционного партнера (обозначаются символом E^+ или E). Такие частицы могут нести положительный заряд — протон H^+, бром-катион Br^+, карбокатионы R_3C^+, ацилий-катионы $RC(O)^+$ или быть электронейтральными, как, например, триоксид серы SO_3 и хлорид алюминия $AlCl_3$.

Кислотные реагенты (кислоты) — частично или практически нацело ионизированные в водных растворах нейтральные молекулы (CH_3COOH, HCl) или положительно заряженные частицы (NH_4^+, H_3O^+), способные быть донором протона по отношению к реакционному партнеру.

Нуклеофильные реагенты (нуклеофилы) — частицы, образующие новую ковалентную связь с реакционным партнером, несущим частичный или полный положительный заряд, предоставляя для этого свою электронную пару (обозначаются символами Nu^- или Nu). Такие частицы могут быть отрицательно заряженными — гидрид-ион H^-, хлорид-ион Cl^-, гидроксид-ион HO^-, алкоксид-ион RO^-, карбанион R_3C^- или быть электронейтральными. В таком случае их нуклеофильность обусловлена наличием *n*- или π-электронов (NH_3, H_2O, $CH_2{=}CH_2$, C_6H_6).

Термин «нуклеофил» применяется к частице, реагирующей с любым электрофильным реакционным партнером за исключением протона H^+.

Основные реагенты (основания) — отрицательно заряженные частицы (HO^-, RO^-) или нейтральные молекулы (NH_3, H_2O), способные оторвать протон от кислотного реакционного центра (обозначаются символами B^- или B).

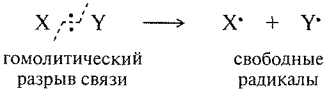
Окислители — нейтральные молекулы или ионы (O_2, Fe^{3+}, органические окислители), принимающие электроны или атомы водорода от органического субстрата (обозначаются символом [O]).

Восстановители — нейтральные молекулы или ионы (H_2, Fe^{2+}, H^-, органические восстановители), отдающие электроны или атомы водорода органическому субстрату (обозначаются символом [H]).

Характер изменения связей в реакционном центре субстрата под действием реагента может быть:

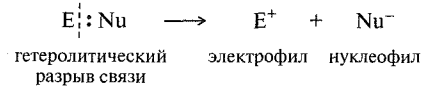
- гомолитическим;
- гетеролитическим;
- согласованным.

При *гомолитическом*, или *свободнорадикальном*, разрыве ковалентной связи (*гомолизе*) у каждого из ранее связанных атомов остается по одному электрону. В результате гомолиза связи в качестве промежуточных частиц образуются радикальные реагенты, как это показано ниже для молекулы X—Y (где X и Y обозначают атомы или группы атомов, связанные обычной ковалентной связью).



Гомолиз обычно протекает при облучении или высокой температуре, а также при проведении реакций в газовой фазе.

При *гетеролитическом разрыве* ковалентной связи (*гетеролизе*) электронную пару, связывающую атомы, забирает один из партнеров по связи. При этом образуются электрофильные и нуклеофильные частицы.



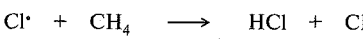
Гетеролиз ковалентной связи обычно имеет место при проведении реакций в полярных сольватирующих растворителях (например, воде, спиртах), причем образующиеся в качестве интермедиатов электрофильные и нуклеофильные частицы сольватируются растворителем.

В *синхронных* (*согласованных*) реакциях разрыв старых и образование новых связей происходит одновременно (согласованно) без участия радикальных или ионных частиц.

В соответствии с характером разрыва связи в субстрате и природой реагента различают реакции:

- радикальные;
- ионные;
- согласованные.

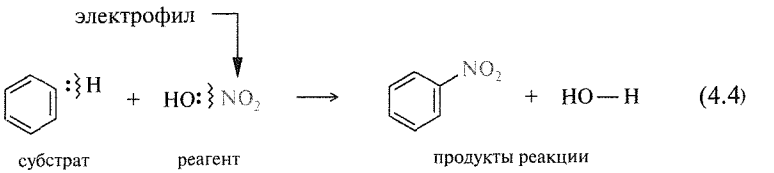
В *радикальных, или гомолитических, реакциях* (символ *R*) участвуют радикальные реагенты и происходит гомолитический разрыв ковалентной связи в субстрате. Ниже в качестве примера приведена одна из стадий свободнорадикального хлорирования метана.



(4.3)

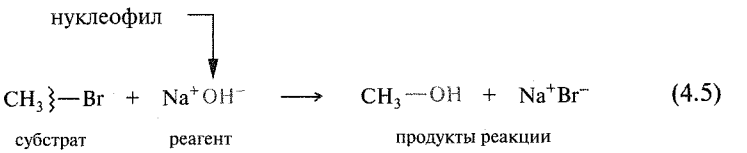
Ионные, или гетеролитические, реакции сопровождаются гетеролизом связи в субстрате. В зависимости от природы атакующего реагента они могут быть электрофильными (символ *E*, реакция (4.4) или нуклеофильными (символ *N*, реакция(4.5)).

Электрофильная реакция



(4.4)

Нуклеофильная реакция



(4.5)

В качестве промежуточных частиц в гетеролитических реакциях принимают участие карбокатионы R_3C^+ и карбанионы R_3C^-.

Синхронные (согласованные) реакции протекают при облучении или нагревании. В качестве примера может быть приведена реакция диенового синтеза (общий метод получения разнообразных циклических соединений).

(4.6)

Для согласованных реакций теряют смысл понятия реагента и субстрата.

4.2.2. Направление реакции

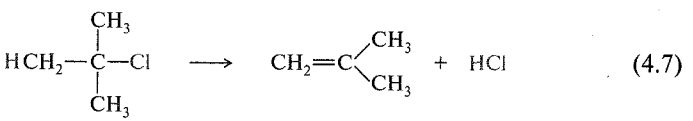
По направлению (конечному результату) органические реакции делят на несколько основных типов.

Реакции замещения (символ *S*). Примерами могут служить электрофильная реакция (4.4) и нуклеофильная реакция (4.5). Для

насыщенных углеводородов характерны процессы радикального замещения S_R (см. 6.1.1), для ароматических соединений — реакции электрофильного замещения S_E (реакция (4.4), см. также 6.3.1), для галогенопроизводных и спиртов — реакции нуклеофильного замещения S_N (реакция (4.5), см. также 7.5).

Реакции присоединения (символ *A*). К таким процессам относится приведенная выше реакция диенового синтеза (реакция (4.6)). Для ненасыщенных углеводородов характерны реакции электрофильного присоединения A_E (см. 6.2), для альдегидов и кетонов — реакции нуклеофильного присоединения A_N (см. 8.2).

Реакции отщепления, или **элиминирования** (символ *E*). Эти реакции по направлению обратны реакциям присоединения. Примером может служить дегидрохлорирование *трет*-бутилхлорида.

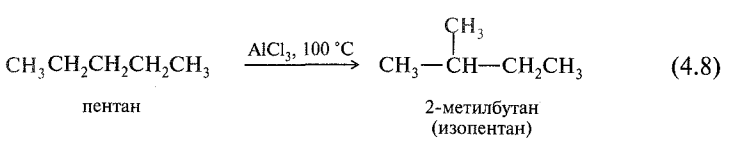


трет-бутилхлорид — 2-метилпропен (изобутилен) (4.7)

Как правило, реакции отщепления осуществляются как β-элиминирование, т. е. когда отщепляющиеся группы, как в приведенном выше примере, уходят от соседних атомов углерода.

Символы реакций и реагентов представляют собой начальные буквы английских терминов: *S* — *substitution* (замещение); *A* — *addition* (присоединение); *E* — *elimination* (отщепление); *R* — *radical* (радикал); *N* — *nucleophile* (нуклеофил); *E* — *electrophile* (электрофил).

Перегруппировки. В ходе перегруппировок происходит перемещение (миграция) атомов или групп от одного атома к другому.

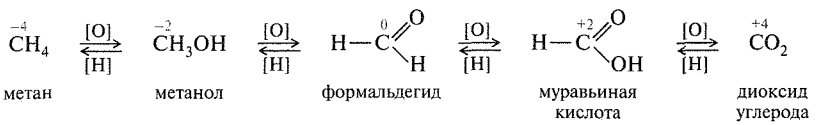


пентан — 2-метилбутан (изопентан) (4.8)

В более мягких условиях происходят взаимопревращения кетоенолов (см. 10.2.1) и другие так называемые «таутомерные» превращения (например, таутомерные превращения моносахаридов, см. 13.1.2).

Окислительно-восстановительные реакции. Процесс окисления включает переход электронов от органического субстрата к реагенту-окислителю, а процесс восстановления — передачу электронов от реагента к органическому субстрату.

В результате окислительно-восстановительных реакций меняется степень окисления атома углерода, являющегося реакционным центром. В качестве примера ниже приведен окислительно-восстановительный ряд последовательного окисления метана в диоксид углерода.



метан — метанол — формальдегид — муравьиная кислота — диоксид углерода

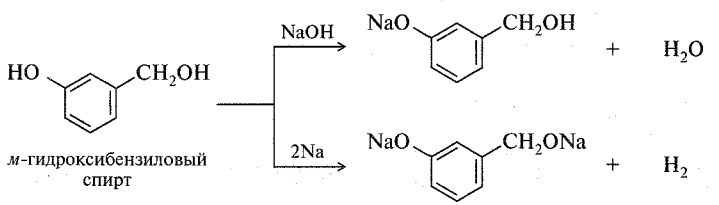
В окислительно-восстановительном процессе всегда участвует *окислитель* (соединение, принимающее электроны) и *восстановитель* (соединение, отдающее электроны окислителю).

Селективность (избирательность) химических превращений. Во многих случаях в субстрате присутствует несколько неравноценных реакционных центров. Реакции с участием таких субстратов могут тогда в принципе приводить к образованию изомерных продуктов. В зависимости от строения последних различают *хемоселективные, региоселективные* и *стереоселективные* процессы.

Органические соединения часто содержат несколько родственных функциональных групп (например, спиртовые и фенольные гидроксильные группы), которые могут участвовать в реакции одновременно или выборочно. Реакцию с выборочным участием функциональной группы считают *хемоселективной.*

Хемоселективность — предпочтительное протекание реакции по одной из родственных функциональных групп.

Например, из двух приведенных ниже реакций с участием *м*-гидроксибензилового спирта только его взаимодействие с гидроксидом натрия относится к хемоселективным процессам.



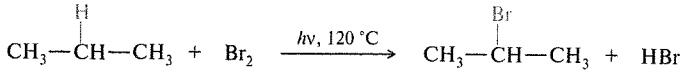
м-гидроксибензиловый спирт

В случае преимущественного образования одного из нескольких возможных структурных изомеров с различным положением

вводимой функциональной группы говорят о высокой *региоселективности* реакции.

Региоселективность — предпочтительное протекание реакции по одному из нескольких реакционных центров одинаковой химической природы.

Например, при бромировании пропана бромом при УФ-облучении в реакции преимущественно участвует один реакционный центр — группа CH вторичного атома углерода.

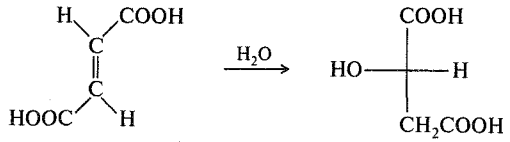


пропан — 2-бромопропан

Если в результате реакции образуется смесь стереоизомеров, то по отношению к такому процессу применяют понятие *стереоселективности.*

Стереоселективность — предпочтительное образование в реакции одного из нескольких возможных стереоизомеров.

Например, при катализируемом ферментом присоединении воды к фумаровой кислоте in vivo образуется только один из двух возможных в этой реакции стереоизомеров, а именно L-яблочная кислота (см. 10.3.6).



фумаровая кислота — L-яблочная кислота

Молекулярность реакции. По числу частиц, принимающих участие в стадии, определяющей скорость реакции, все процессы можно разделить на *диссоциативные* и *ассоциативные.* В диссоциативных (*мономолекулярных*) процессах в элементарном акте реакции участвует одна молекула (частица), а в ассоциативных (*бимолекулярных*) — две.

Мономолекулярными являются процессы распада молекулы на составные части, например реакция (4.7).

Примерами бимолекулярных процессов могут служить нуклеофильная реакция (4.5) и согласованная реакция (4.6).

Рассмотренные выше способы классификации часто сочетаются друг с другом. Так, реакция (4.5) — пример бимолекулярного

нуклеофильного замещения (символ S_N2), реакция (4.7) — мономолекулярного элиминирования (символ $E1$).

4.3. Факторы, определяющие реакционную способность

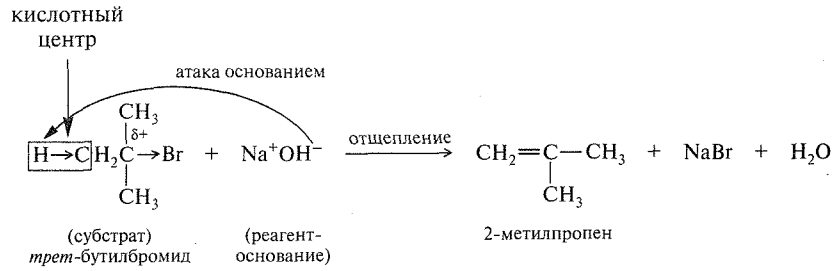
При прогнозировании направления конкретной химической реакции необходимо учитывать взаимодействие многих факторов и роль каждого из них. Эти факторы, определяющие реакционную способность органических соединений, можно разделить на две группы соответственно статическому (до вступления в реакцию) и динамическому (в процессе реакции) состояниям субстрата.

Статические факторы. Реакционная способность соединений существенно зависит от распределения в их молекулах электронной плотности, которое в свою очередь определяется электронными эффектами заместителей и наличием сопряженных и ароматических фрагментов (см. 2.3). Характерная для подавляющего большинства соединений неравномерность в распределении электронной плотности является причиной появления в молекуле реакционных центров, предопределяющих направление атаки тем или иным реагентом. Этот фактор принято называть *электронным* фактором.

Другим важным обстоятельством, влияющим на реакционную способность, является пространственное строение молекулы. Связанный с ним *пространственный* фактор заключается в том, что из-за относительно большого пространственного объема заместителей, окружающих реакционный центр, к нему может быть затруднен подход атакующей частицы. При этом реакция либо не будет осуществляться совсем, либо будет идти по иному направлению с участием другого, более доступного реакционного центра, если он имеется в молекуле.

Например, метилбромид реагирует с водным раствором гидроксида натрия с участием электрофильного центра; в случае *трет*-бутилбромида вследствие пространственных затруднений реакция идет не по электрофильному, а по кислотному центру.

(субстрат) метилбромид — (реагент-нуклеофил) — метанол



Динамические факторы. Многостадийные процессы обычно включают стадии промежуточного образования нестабильных интермедиатов, обладающих высокой реакционной способностью. Во многих случаях можно предположить образование не одного, а нескольких интермедиатов. Реакция предпочтительно будет проходить через стадию образования относительно более устойчивого (обладающего меньшей энергией) интермедиата. В свою очередь, относительная устойчивость интермедиатов, часто представляющих собой высокореакционноспособные промежуточные частицы — карбокатионы, карбанионы и свободные радикалы, — определяется возможностью делокализации в этих частицах электронной плотности.

Карбокатионы. К ним принадлежат ионы с положительным зарядом на атоме углерода, находящемся в состоянии sp^2-гибридизации и обладающем вакантной орбиталью. Три его sp^2-гибридные орбитали расположены в одной плоскости, а негибридизованная вакантная орбиталь — перпендикулярно этой плоскости (рис. 4.2).

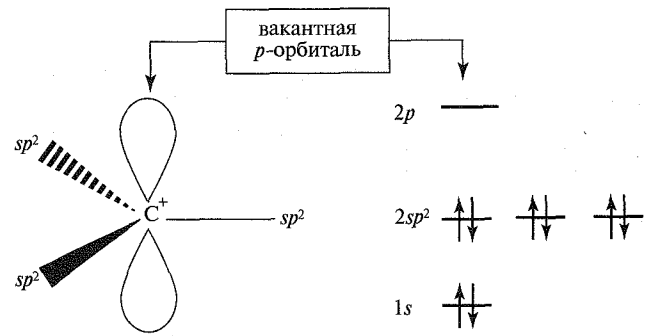
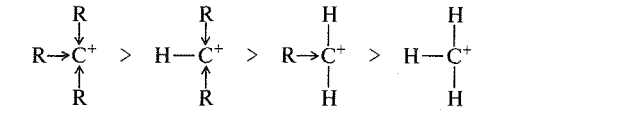


Рис. 4.2. Распределение валентных электронов по орбиталям в карбокатионе

В алкильных карбокатионах алкильные группы, обладающие $+I$-эффектом, способны понижать положительный заряд у соседнего атома углерода. Поэтому третичные карбокатионы стабильнее вторичных, а вторичные стабильнее первичных.

Увеличение относительной стабильности карбокатионов



Первичные карбокатионы (метильный, этильный) вследствие крайней неустойчивости являются короткоживущими частицами, и их не удается зафиксировать в растворах существующими методами. Наиболее устойчивым среди простых алкильных карбокатионов является *трет*-бутил-катион $(CH_3)_3C^+$.

Некоторые карбокатионы были выделены в виде солей с такими слабонуклеофильными анионами, как SbF_6^-, $AuCl_4^-$, ClO_4^- и др. Например, по данным рентгеноструктурного исследования* при −80 °C *трет*-бутильный катион в кристалле соли $(CH_3)_3C^+Sb_2F_{11}^-$ является практически плоским с углами C—C⁺—C, равными 120°. В соответствии с sp^2-гибридизацией несущего положительный заряд атома углерода, связи C⁺—C (0,144 нм) укорочены по сравнению с длиной обычной одинарной связи C—C (0,154 нм, см. табл. 2.3). Еще более короткое расстояние (0,141 нм) найдено для связи C⁺—C, включающей атом углерода бензольного кольца кумильного катиона в соли $C_6H_5(CH_3)_2C^+SbF_6^-$, исследованной при −124 °C.

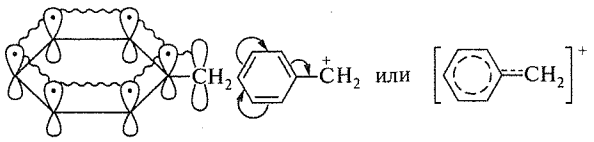
Особенностью строения в кристаллическом состоянии достаточно стабильных при комнатной температуре трифенилметильных катионов в солях $(C_6H_5)_3C^+X^-$ (X = SbF_6^-, $AuCl_4^-$, ClO_4^-) является пропеллерная форма катиона. При этом фенильные кольца оказываются выведенными из плоскости под углом ~30°.

Возможность делокализации заряда увеличивается, когда положительно заряженный атом углерода находится в сопряжении с двойной связью. Простейшим примером такого карбокатиона является рассмотренный ранее аллил-катион $CH_2{=}CH{-}CH_2^+$ (см. 2.3.1).

Устойчивость карбокатионов особенно повышается, если имеется возможность сопряжения вакантной орбитали атома углерода с π-электронами ароматического кольца. Например, делокализа-

* Авторы благодарят Российский Фонд Фундаментальных Исследований за возможность использования Кембриджского Банка Структурных Данных (грант № 02-07-90322).

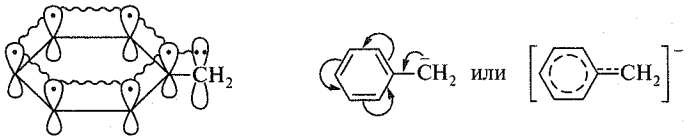
ция положительного заряда в бензил-катионе обусловливает его высокую относительную стабильность.



бензил-катион

Карбанионы. В анионах этого типа отрицательно заряженным является атом углерода. Простейшие алкильные карбанионы чрезвычайно реакционноспособны. Например, даже в растворах до сих пор не удается зафиксировать существование метил-, этил-, изопропил-карбанионов. Поэтому вопрос о гибридизации несущего неподеленную пару электронов атома углерода в таких частицах остается открытым (т. е. sp^2 или sp^3). В любом случае эта пара электронов обусловливает высокую основность и нуклеофильность карбанионов.

Более устойчивы по сравнению с алкильными такие карбанионы, у которых неподеленная пара электронов может вступать в сопряжение с двойной связью, находящейся в α-положении к карбанионному центру. Примерами служат карбанионы аллильного $CH_2{=}CH{-}CH_2^-$ и бензильного $C_6H_5CH_2^-$ типов. В том и другом случаях осуществляется p,π-сопряжение.



бензил-анион

Кроме делокализации отрицательного заряда за счет p,π-сопряжения, существует еще один фактор, определяющий устойчивость карбанионов. Он связан со степенью *s*-характера атома углерода, иными словами, с состоянием его гибридизации. Чем выше степень *s*-характера атома углерода, несущего отрицательный заряд, тем стабильнее соответствующий карбанион. Доля *s*-орбитали в гибридной орбитали атома углерода возрастает в ряду sp^3- < sp^2- < < *sp*-гибридизации. Поэтому *sp*-гибридизованный атом, как наиболее электроотрицательный, сильнее притягивает пару электронов, т. е. сильнее удерживает отрицательный заряд. Это сказывается на

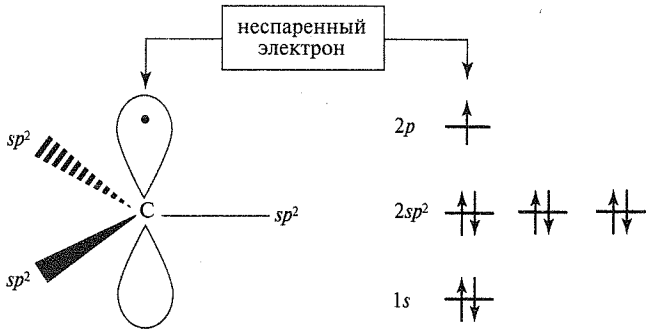


Рис. 4.3. Распределение валентных электронов по орбиталям в свободном радикале

проявлении кислотных свойств: ацетилен относительно более сильная CH-кислота, чем этилен (см. 5.1.1).

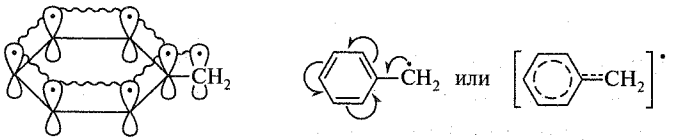
Свободные радикалы. Содержащийся в свободнорадикальных частицах атом углерода с неспаренным электроном находится в состоянии sp^2-гибридизации, и его три валентные связи лежат в одной плоскости. Неспаренный электрон занимает негибридизованную *p*-АО, расположенную перпендикулярно плоскости σ-связей (рис. 4.3).

Свободные радикалы отличаются высокой реакционной способностью, которая объясняется их стремлением достроить внешний электронный уровень до устойчивого октета.

Простые алкильные радикалы — короткоживущие частицы. Их относительная устойчивость соответствует ряду:

третичный > вторичный > первичный.

Стабильность свободных радикалов существенно возрастает, когда имеется возможность делокализации неспаренного электрона при участии π-электронов. Для систем с открытой цепью наиболее типичным примером является аллильный радикал (см. 2.3.1), а для систем с ароматическим циклом — бензильный радикал (одноэлектронные смещения обозначены стрелкой с одним острием).



бензильный радикал

Глава 5
КИСЛОТНЫЕ И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Важными аспектами реакционной способности органических соединений являются их кислотные и основные свойства. Эти свойства часто обусловливают существование большинства органических биомолекул в организме в ионном состоянии. Перенос протона, например, между атомами кислорода, азота и серы, наблюдается в ходе многих биохимических реакций. Большую роль в биохимических процессах играет также кислотный или основный катализ, осуществляемый с участием соответствующих ионогенных групп ферментов.

Для оценки кислотности и основности органических соединений наибольшее значение имеют две теории — теория Брёнстеда и теория Льюиса.

5.1. Кислотность и основность по Брёнстеду

По теории Брёнстеда (протолитической теории) кислотность и основность соединений связывается с переносом протона H^+.

$$\text{Кислота} \rightleftharpoons H^+ + \text{Основание}$$

Кислота и основание образуют *сопряженную кислотно-основную пару*, в которой чем сильнее кислота, тем слабее сопряженное ей основание, и напротив, чем сильнее основание, тем слабее сопряженная ему кислота. Например, хлороводородная кислота HCl сильнее, чем уксусная кислота CH_3COOH, и соответственно ацетат-ион CH_3COO^- будет более сильным основанием, чем хлорид-ион Cl^-.

Кислоты Брёнстеда (протонные кислоты) — нейтральные молекулы или ионы, способные отдавать протон (доноры протонов).

Основания Брёнстеда — нейтральные молекулы или ионы, способные присоединять протон (акцепторы протонов).

Кислотность и основность являются не абсолютными, а относительными свойствами соединений: кислотные свойства обнаруживаются лишь в присутствии основания; основные свойства — только в присутствии кислоты. В качестве растворителя при изучении кислотно-основных равновесий обычно используется вода. По отношению к воде как к кислоте или как основанию определяют кислотно-основные свойства соединений.

5.1.1. Кислоты Брёнстеда

Для слабых электролитов кислотность количественно оценивается константой равновесия K реакции переноса протона от кислоты к воде как основанию (протолитическая реакция).

$$\underset{\text{кислота}}{CH_3COOH} + \underset{\substack{\text{основание}\\(\text{избыток})}}{H_2O} \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{ацетат-ион}\\(\text{сопряженное}\\\text{основание})}}{CH_3COO^-} + \underset{\substack{\text{ион гидроксония}\\(\text{сопряженная}\\\text{кислота})}}{H_3O^+}$$

Используя значение константы равновесия этой реакции и учитывая, что концентрация воды практически постоянна, можно определить произведение $K[H_2O]$, называемое константой кислотности (обозначается K_a, где a — начальная буква от англ. *acid*—кислота).

$$K = \frac{[CH_3COO^-][H_3O^+]}{[H_2O][CH_3COOH]}; \qquad K_a = K[H_2O] = \frac{[CH_3COO^-][H_3O^+]}{[CH_3COOH]}.$$

Чем больше величина K_a, тем сильнее кислота. Для уксусной кислоты K_a равна $1{,}75 \cdot 10^{-5}$. Такие малые величины неудобны в практической работе, поэтому используют отрицательный логарифм $-\lg K_a = pK_a$ (например, для уксусной кислоты pK_a 4,75). Очевидно, что чем меньше значение pK_a, тем сильнее кислота.

В зависимости от природы элемента, с которым связан протон, кислоты Брёнстеда делятся на OH-кислоты (карбоновые кислоты, фенолы, спирты), SH-кислоты (тиолы), NH-кислоты (амины, амиды, имиды), CH-кислоты (углеводороды и их производные). Элемент и связанный с ним потенциально способный к отщеплению атом водорода называют *кислотным центром*. Выборочные данные для представителей основных классов органических соединений суммированы в табл. 5.1 (для сравнения в нее входят и наиболее известные неорганические кислоты). Из этих данных видно, что большинство органических соединений, за исключением карбоновых кислот, проявляют чрезвычайно низкую кислотность ($pK_a > 15$), которую обычно нельзя обнаружить с помощью индикаторов. Что касается природных органических соединений, то в них наиболее часто носителями кислотных свойств являются карбоксильная группа —COOH со слабыми кислотными свойствами и еще менее кислая протонированная аминогруппа $-NH_3^+$.

Для прогнозирования кислотности используют качественный подход, основанный на оценке стабильности сопряженных оснований (анионов).

(!) Чем стабильнее анион, тем сильнее сопряженная кислота.

Стабильность аниона определяется степенью делокализации отрицательного заряда. В общем случае она зависит от следующих основных факторов:

- природы атома в кислотном центре;
- возможности стабилизации аниона за счет сопряжения;
- характера связанного с кислотным центром органического радикала;
- влияния растворителя.

Эти факторы могут действовать в одинаковом или противоположном направлениях, и в каждом случае их нужно рассматривать в совокупности.

Однако зачастую бывает весьма затруднительно выбрать из их числа преобладающие в конкретной ситуации. Поэтому прогнозирование кислотных свойств соединений носит предположительный характер.

Природа атома в кислотном центре. Для делокализации отрицательного заряда наибольшее значение имеет электроотрицательность атома в кислотном центре.

В периодах периодической системы слева направо с увеличением порядкового номера растет электроотрицательность элементов, т. е. способность удерживать отрицательный заряд. В соответствии с этим фтороводородная кислота сильнее карбоновых кислот, а OH-кислоты значительно сильнее NH-кислот с одинаковыми радикалами у кислотного центра. В свою очередь NH-кислоты значительно сильнее CH-кислот, которые являются наиболее слабыми из всех кислот Брёнстеда (см. табл. 5.1).

Увеличение электроотрицательности элементов →

C N O F

Увеличение силы кислот →

CH-кислоты < NH-кислоты < OH-кислоты < HF

Поскольку на электроотрицательность атома влияет состояние его гибридизации (см. 2.2.1), то среди CH-кислот при переходе от алканов к алкенам и далее к алкинам кислотность возрастает.

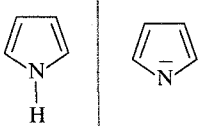
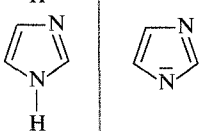
Увеличение электроотрицательности атомов углерода →

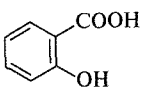
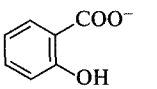
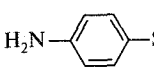
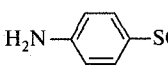
C_{sp^3} C_{sp^2} C_{sp}

Увеличение силы кислоты →

	$CH_3—CH_3$	$CH_2=CH_2$	$HC\equiv CH$
pK_a	42	36,5	25

Таблица 5.1. **Значения pK_a для различного типа брёнстедовских кислот в воде**

Кислота	Сопряженное основание	pK_a
Неорганические кислоты		
Сильные кислоты ($pK_a < 2$)		
HI	I^-	−11
HBr	Br^-	−9
HCl	Cl^-	−7
H_2SO_4	HSO_4^-	−3
Слабые кислоты ($pK_a \geqslant 2$)		
HSO_4^-	SO_4^{2-}	2,0
H_3PO_4	$H_2PO_4^-$	2,1
$H_2PO_4^-$	HPO_4^{2-}	7,2
HPO_4^{2-}	PO_4^{3-}	12,4
HF	F^-	3,4
H_2S	HS^-	7,0
HS^-	S^{2-}	14,9
H_2O	HO^-	15,7
H_2CO_3	HCO_3^-	6,4
HCO_3^-	CO_3^{2-}	10,3
Органические кислоты		
SH-кислоты		
C_2H_5SH	$C_2H_5S^-$	10,5
RSH	RS^-	10—11
C_6H_5SH	$C_6H_5S^-$	6,5
$CH_3C(O)SH$	$CH_3C(O)S^-$	3,4
NH-кислоты		
$CH_3C(O)NH_2$	$CH_3C(O)NH^-$	25
		16,5
		14,5

Кислота	Сопряженное основание	pK_a
Органические кислоты		
OH-кислоты		
ROH	RO^-	16—18
ArOH	ArO^-	8—11
HCOOH	$HCOO^-$	3,7
RCOOH	$RCOO^-$	4,7—4,9
$CH_2=CHCOOH$	$CH_2=CHCOO^-$	4,2
HOOCCOOH	$HOOCCOO^-$	1,2
$HOOCCH_2COOH$	$HOOCCH_2COO^-$	2,8
$CH_3CHOHCOOH$	$CH_3CHOHCOO^-$	3,9
C_6H_5COOH	$C_6H_5COO^-$	4,2
ArCOOH	$ArCOO^-$	3,5—4,5
		3,5
		3,2
$HOOCCH_2C(OH)(COOH)CH_2COOH$*		3,1
CH-кислоты		
Cl_3CH	Cl_3C^-	15,7
$CH_3COCH_2COOC_2H_5$	$CH_3COCHCOOC_2H_5$	10,7
CH_3COCH_3	$CH_3COCH_2^-$	20
$CH\equiv CH$	$CH\equiv C^-$	25
$CH_2=CH_2$	$CH_2=CH^-$	36,5
C_6H_6	$C_6H_5^-$	43
CH_4	CH_3^-	48

* Лимонная кислота, приведена первая константа диссоциации.

Так, этан и этилен не реагируют ни со щелочными металлами, ни с их гидроксидами. Ацетилен и его монозамещенные производные уже обладают некоторой кислотностью, которая проявляется при действии на них, например, металлическим натрием или амидом натрия.

$$\underset{\text{метилацетилен}}{CH_3{-}C{\equiv}CH} + \underset{\substack{\text{амид}\\\text{натрия}}}{NaNH_2} \longrightarrow \underset{\substack{\text{метилацетиленид}\\\text{натрия}}}{CH_3{-}C{\equiv}C{-}Na} + NH_3$$

Для неметаллов способность к диссоциации связи элемент—водород (т. е. кислотность) повышается в группах периодической системы сверху вниз, хотя электроотрицательность элемента, как правило, уменьшается. Такое повышение кислотности обычно объясняют возрастанием стабильности аниона за счет увеличения размера соответствующего атома, что в результате обеспечивает делокализацию заряда в большем объеме.

С этим связывают наибольшую кислотность иодоводородной кислоты HI в ряду галогеноводородных кислот, а также более высокую кислотность сероводорода и тиолов RSH по сравнению с водой и спиртами ROH.

Увеличение стабильности аниона и силы сопряженной кислоты

$RO^- < RS^-$ $\qquad$ $F^- < Cl^- < Br^- < I^-$

$ROH < RSH$ $\qquad$ $HF < HCl < HBr < HI$

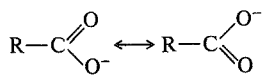
Поэтому в отличие от спиртов тиолы образуют соли (тиоляты) с водными растворами щелочей, а также оксидами, гидроксидами и солями тяжелых металлов.

$$\underset{\text{этантиол}}{C_2H_5SH} + NaOH \longrightarrow \underset{\substack{\text{этантиолят}\\\text{(этилсульфид) натрия}}}{C_2H_5SNa} + H_2O$$

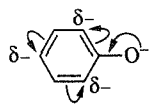
$$\underset{\text{этантиол}}{2C_2H_5SH} + HgO \longrightarrow \underset{\substack{\text{этантиолят ртути(II),}\\\text{диэтилсульфид ртути}}}{(C_2H_5S)_2Hg} + H_2O$$

Стабилизация аниона за счет сопряжения. Характерным примером действия этого фактора в группе OH-кислот является повышение кислотности карбоновых кислот RCOOH по сравнению со спиртами ROH. Это объясняется образованием при диссоциации карбоновых кислот ацилат-ионов $RCOO^-$ — одних из самых стабильных органических анионов.

В ацилат-ионе отрицательный заряд за счет p,π-сопряжения (см. 2.3.1) распределен поровну между двумя атомами кислорода и поэтому менее концентрирован, чем в алкоксид-ионе RO^-. В свою очередь фенолы по кислотности значительно превосходят алифатические спирты вследствие того, что у сопряженного основания фенола, феноксид-иона $C_6H_5O^-$, отрицательный заряд делокализован при участии атомов углерода бензольного кольца.

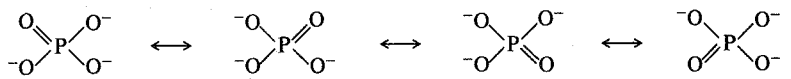


ацилат-ион



феноксид-ион

В неплоском фосфат-ионе p,π-сопряжение отсутствует. Однако этот анион является весьма стабильным и его сопряженная кислота (фосфорная кислота) достаточно сильной за счет образования p_π—d_π-связей с участием $3d$-орбиталей атома фосфора.



фосфат-ион

Влияние органического радикала, связанного с кислотным центром. При одинаковой природе атома в кислотном центре большое влияние на кислотность оказывает строение связанного с ним радикала. Независимо от механизма передачи электронного влияния заместителя в радикале (индуктивного или мезомерного), электроноакцепторные заместители способствуют делокализации отрицательного заряда, стабилизируют анионы и тем самым увеличивают кислотность. Электронодонорные заместители, напротив, ее понижают.

Например, последовательное введение в молекулу уксусной кислоты электроноакцепторных атомов хлора, проявляющих $-I$-эффект, резко повышает кислотность.

Увеличение кислотности

	CH_3COOH	$ClCH_2COOH$	$Cl_2CHCOOH$	Cl_3CCOOH
	уксусная кислота	монохлороуксусная кислота	дихлороуксусная кислота	трихлороуксусная кислота
pK_a	4,76	2,86	1,29	0,65

При перемещении галогена из α-положения в β-положение по отношению к карбоксильной группе и далее кислотность падает,

что связано с постепенным затуханием индуктивного эффекта галогена по мере его удаления от кислотного центра.

Уменьшение кислотности →

	$CH_3CH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{\vert}{C}}HCOOH$	$CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{\vert}{C}}HCH_2COOH$	$ClCH_2(CH_2)_2COOH$	$CH_3(CH_2)_2COOH$
	α-хлормасляная кислота	β-хлормасляная кислота	γ-хлормасляная кислота	масляная кислота
pK_a	2,84	4,06	4,52	4,80

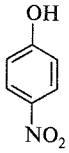
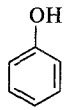
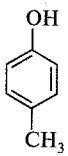
Электроноакцепторные заместители приводят к заметному увеличению кислотности даже СН-кислот: введение трех атомов хлора в молекулу метана (pK_a 48) вызывает изменение pK_a почти на 32 единицы — у хлороформа $CHCl_3$ pK_a 15,7.

В алифатических кислотах при переходе от первого представителя к последующим гомологам происходит незначительное уменьшение кислотности.

	HCOOH	CH_3COOH	$CH_3(CH_2)_nCOOH$	$n = 2—7$
pK_a	3,8	4,8	4,7—4,9	

В ароматическом ряду (как и в алифатическом) электронодонорные заместители уменьшают кислотность фенолов и ароматических кислот, а электроноакцепторные — увеличивают. Наибольшее влияние оказывают заместители, находящиеся в *орто-* и *пара*-положениях ароматического кольца. Например, *п*-нитрофенол проявляет более сильные кислотные свойства по сравнению с фенолом, в то время как последний незначительно кислее *п*-крезола.

Уменьшение кислотности →

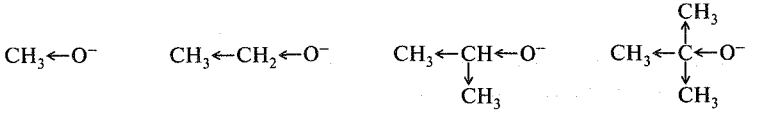
			
	п-нитрофенол	фенол	*п*-крезол
pK_a	7,1	10,0	10,2

Влияние растворителя. Стабильность аниона существенно зависит от сольватации его в растворе: чем более сольватирован ион, тем он устойчивее. В общем случае сольватация тем больше, чем

меньше размер иона и чем меньше делокализован в нем заряд. Как правило, сольватация иона означает образование водородных связей с окружающими молекулами растворителя. Поскольку растворителем в биологических условиях является вода, то далее будет рассматриваться только эффект гидратации.

Истинная («собственная») кислотность соединений может быть определена в газовой фазе, где исключено влияние растворителя. При этом порядок изменения собственной кислотности соединения и его кислотности в растворе может существенно различаться. Например, в ряду алифатических спиртов их собственная кислотность возрастает с увеличением длины и особенно разветвленности алкильного радикала. Это связано с увеличением стабильности соответствующих алкоксид-ионов (сопряженных оснований), в которых большей делокализации отрицательного заряда будет способствовать более длинный и более разветвленный углеводородный радикал (в данном случае несущий отрицательный заряд атом кислорода является электронодонорным по отношению к атому углерода, а алкильный радикал выступает в роли электроноакцепторной группы).

Увеличение стабильности сопряженных оснований →



В водном растворе этот порядок меняется на обратный, что может быть связано с лучшей гидратацией небольших по размеру ионов, например метоксид-иона CH_3O^-, и плохой гидратацией большого по объему *трет*-бутоксид-иона $(CH_3)_3CO^-$.

Увеличение кислотности в водном растворе ←

CH_3OH	CH_3CH_2OH	$(CH_3)_2CHOH$	$(CH_3)_3COH$
метиловый спирт	этиловый спирт	изопропиловый спирт	*трет*-бутиловый спирт

Увеличение собственной кислотности (газовая фаза) →

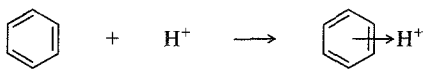
В газовой фазе спирты — более сильные кислоты, чем вода; в водном растворе — более слабые кислоты, чем вода (что хорошо известно по реакции гидролиза их солей — алкоголятов).

5.1.2. Основания Брёнстеда

Для образования ковалентной связи с протоном основания Брёнстеда должны предоставлять либо неподеленную пару электронов, либо электроны π-связи. В соответствии с этим основания Брёнстеда делятся на *n*-основания и π-основания.

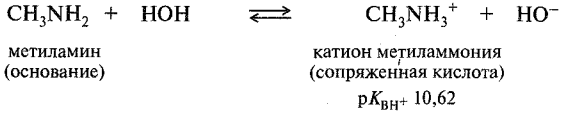
n-Основания могут быть нейтральными или отрицательно заряженными. Как правило, анионы обладают более сильно выраженным основным характером, чем нейтральные вещества. Отсюда амид-ион NH_2^-, алкоксид-ион RO^-, алкилсульфид-ион RS^-, гидроксид-ион HO^- по основности превосходят аммиак NH_3, спирт ROH, тиол RSH, воду H_2O соответственно.

В π-основаниях, к которым относятся алкены, алкадиены, арены, центром основности, т. е. местом присоединения протона, являются электроны π-связи. Это очень слабые основания, так как протонируемые пары электронов несвободны. Например, частичное перекрывание свободной *s*-орбитали протона с делокализованной π-системой бензольного кольца приводит к образованию короткоживущей частицы, называемой π-комплексом (π-аддуктом).



бензол — π-комплекс

Для количественной характеристики основности обычно используют величину pK_a сопряженной основанию B (от англ. *base* — основание) кислоты BH^+, обозначаемую как pK_{BH^+}. Так, мерой основности метиламина служит величина pK_a его сопряженной кислоты — иона метиламмония.



метиламин (основание) — катион метиламмония (сопряженная кислота)

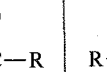
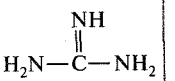
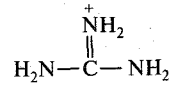
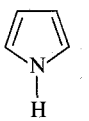
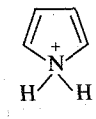
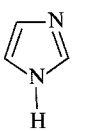
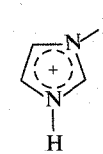
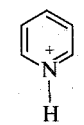
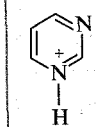
pK_{BH^+} 10,62

Чем больше pK_{BH^+}, тем сильнее основание. Данные по основности некоторых *n*-оснований (в виде значений pK_{BH^+} сопряженных им кислот) приведены в табл. 5.2.

Иногда для оценки основности используют величину pK_b, связанную с pK_a и pK_{H_2O} соотношением $pK_a + pK_b = pK_{H_2O} = 14$. Отсюда $pK_b = 14 - pK_a$. Тогда, если pK_{BH^+} катиона метиламмония равен 10,62, то величина pK_b для метиламина составляет 14 – 10,62 = 3,38.

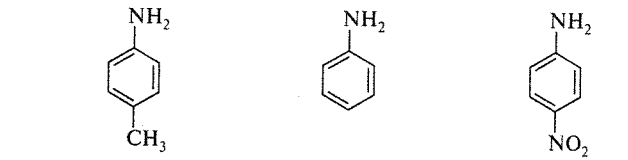
Влияние природы атома в основном центре и связанных с ним заместителей на основность противоположно рассмотренному ра-

Таблица 5.2. **Приближенные значения pK_{BH^+} для некоторых оснований Брёнстеда в воде**

Основание	Сопряженная кислота	pK_{BH^+}	Основание	Сопряженная кислота	pK_{BH^+}
H_2O	H_3O^+	–1,7	NH_3	NH_4^+	9,2
RCH_2OH	$RCH_2\overset{+}{O}H_2$	–2	CH_3NH_2	$CH_3NH_3^+$	10,6
ArOH	$Ar\overset{+}{O}H_2$	–6	$(CH_3)_2NH$	$(CH_3)_2NH_2^+$	10,7
		–6	$(CH_3)_3N$	$(CH_3)_3NH^+$	9,8
		–6,5	$C_6H_5NH_2$	$C_6H_5NH_3^+$	4,6
		–7			13,5
ROR		–3,5			–3,8
		–0,5			7,0
		0,1			5,2
RSH		–7			1,3

нее их влиянию на кислотность. Электронодонорные заместители увеличивают основность, электроноакцепторные — уменьшают.

Уменьшение основности



	n-толуидин	анилин	*n*-нитроанилин
pK_{BH^+}	5,1	4,6	1,0

Относительная сила оснований с одинаковыми радикалами и элементами одного периода в центре основности зависит от электроотрицательности этих элементов.

Чем больше электроотрицательность атома, тем прочнее удерживается его неподеленная пара электронов и тем меньше основность соединения.

Так, спирты и простые эфиры менее основны, чем амины.

Алифатические амины, являясь наиболее сильными из органических оснований, растворяются в разбавленных кислотах с образованием солей замещенного аммония.

$$R\ddot{N}H_2 + HCl \rightleftharpoons RNH_3^+Cl^-$$

амин — алкиламмонийхлорид

У спиртов и простых эфиров pK_{BH^+} лежит в диапазоне от –2 до –5, т. е. это чрезвычайно слабые основания, которые могут протонироваться только сильными кислотами.

$$R-\ddot{O}-H + H_2SO_4 \longrightarrow \left[R-\overset{+}{O}\begin{matrix}H\\H\end{matrix}\right]HSO_4^-$$

спирт — алкилоксонийгидросульфат

Образующиеся соли легко гидролизуются избытком воды до исходных соединений.

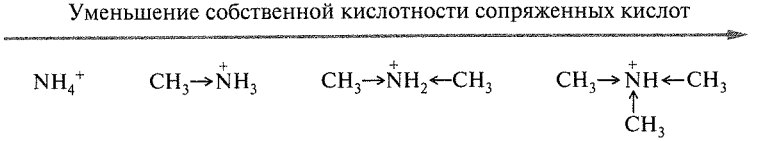
$$\left[R-\overset{+}{O}\begin{matrix}H\\H\end{matrix}\right]HSO_4^- + H_2O \longrightarrow ROH + H_3O^+HSO_4^-$$

Серосодержащие *n*-основания слабее кислородсодержащих.

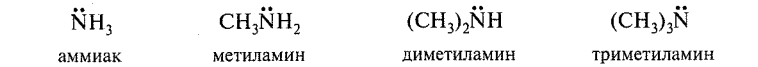
Заместители влияют на основность не только благодаря своим электронным эффектам, но и оказывая влияние на процесс взаимодействия с растворителем. Особенно важную роль играет уменьшение пространственных препятствий для гидратации в сопряженных кислотах BH^+. Эффект гидратации способствует делокализации положительного заряда и соответственно сказывается на понижении кислотности сопряженных кислот и увеличении силы оснований B.

Например, основность алифатических аминов, определенная в газовой фазе, возрастает по мере накопления у атома азота алкильных заместителей, что согласуется с усилением их стабилизирующего действия (за счет $+I$-эффекта) по отношению к катиону сопряженной кислоты.

Уменьшение собственной кислотности сопряженных кислот



Увеличение собственной основности



$\ddot{N}H_3$	$CH_3\ddot{N}H_2$	$(CH_3)_2\ddot{N}H$	$(CH_3)_3\ddot{N}$
аммиак	метиламин	диметиламин	триметиламин

В водном растворе катионы небольшого размера, а именно аммония, метиламмония и диметиламмония, хорошо гидратируются, и для них сохраняется такая же последовательность силы основности, как в газовой фазе. Гидратация катиона триметиламмония из-за пространственных препятствий резко снижается. Это приводит к тому, что основность триметиламина становится более низкой, чем, например, у диметиламина (их pK_{BH^+} равны 9,8 и 10,7 соответственно).

Некоторые органические соединения обладают одновременно и кислотными и основными свойствами, т. е. являются *амфотерными*. Это обусловливает возможность их межмолекулярной ассоциации за счет образования водородных связей (см. 2.2.3). Амфотерные соединения могут существовать в виде внутренних солей, например α-аминокислоты (см. 12.1.3) и ароматические аминосульфоновые кислоты (см. 10.4). Амфотерность — довольно распространенное явление среди биологически важных соединений.

5.2. Кислоты и основания Льюиса

Дж. Льюисом (1923) была предложена более общая теория кислот и оснований, опирающаяся на строение внешних электронных оболочек атомов. По теории Льюиса кислотные и основные свойства соединений определяются их способностью принимать или отдавать пару электронов с образованием связи.

Кислотами Льюиса могут быть атом, молекула или катион, обладающие вакантной орбиталью и способные принимать пару электронов с образованием ковалентной связи. Представителями кислот Льюиса служат галогениды элементов второй и третьей групп периодической системы (BF_3, $AlCl_3$, $FeCl_3$, $FeBr_3$, $ZnCl_2$ и др.), катионы металлов, протон. Кислоты Льюиса в гетеролитических реакциях участвуют как электрофильные реагенты (см. 4.2.1).

Кислоты Льюиса — акцепторы пары электронов.
Основания Льюиса — доноры пары электронов.

Основания Льюиса (атом, молекула или анион) должны обладать по крайней мере одной парой валентных электронов, которую они способны предоставить партнеру для образования ковалентной связи. Все основания Льюиса представляют собой нуклеофильные реагенты (см. 4.2.1). К основаниям Льюиса относятся амины RNH_2, спирты ROH, простые эфиры ROR, тиолы RSH, тиоэфиры RSR, соединения, содержащие π-связи или систему сопряженных π-связей, особенно если их донорность усилена электронодонорными заместителями.

Нетрудно заметить, что основания Льюиса тождественны основаниям Брёнстеда: те и другие — доноры пары электронов. Только основания Брёнстеда предоставляют эту пару электронов для связи с протоном и поэтому являются частным случаем оснований Льюиса. Зато кислотность по Льюису имеет новый смысл. Теорией Брёнстеда охватываются лишь протонные кислоты, тогда как кислоты Льюиса — это любые соединения со свободной орбиталью. Достоинством теории Льюиса является применимость ее к широкому кругу органических реакций. Например, приведенные ниже реакции можно рассматривать с точки зрения взаимодействия льюисовских кислот и оснований.

Основание Льюиса		Кислота Льюиса		
Br^-	+	$AlBr_3$	⇄	$AlBr_4^-$
бромид-ион		бромид алюминия		тетрабромоалюминат-ион
$R-\ddot{Cl}:$	+	$AlCl_3$	⇄	$R-\overset{+}{\ddot{Cl}}-\bar{A}lCl_3$
алкилгалогенид		хлорид алюминия		π-комплекс
$R-\ddot{O}-R$	+	BF_3	⇄	$\begin{matrix} R \\ R \end{matrix}\!\!>\!\overset{+}{O}-\bar{B}F_3$
простой эфир		трифторид бора		π-комплекс

Важным следствием теории Льюиса является то, что любое органическое соединение можно представить как кислотно-основный комплекс. К примеру, этилиодид можно рассматривать как комплекс, состоящий из этил-катиона $C_2H_5^+$ (кислота Льюиса) и иодид-иона I^- (основание Льюиса). Отсюда большинство реакций с этилиодидом можно классифицировать как обмен иодид-иона на другие основания Льюиса (HO^-, CN^-, RO^-, NH_2^-) или как обмен этил-катиона на другие кислоты Льюиса (Na^+, K^+, H^+).

Принцип жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО). В соответствии с принципом ЖМКО (Пирсон Р.) кислоты и основания Льюиса делятся на жесткие и мягкие (табл. 5.3).

Таблица 5.3. **Жесткие и мягкие кислоты и основания**

Основания		Кислоты	
жесткие	мягкие	жесткие	мягкие
H_2O, HO^- ROH, RO^- NH_3, NH_2^- RNH_2, RNH^- ROR, $RCOO^-$ Cl^-, F^-	RSR, RSH, RS^- H^-, I^- $R_2C{=}CR_2$ 	H^+, Na^+, K^+ Mg^{2+}, Ca^{2+}, Mn^{2+} Al^{3+}, $AlCl_3$ $R\overset{+}{C}{=}O$	Ag^+, Cu^+, Hg^{2+} I^+, Br^+
промежуточные		промежуточные	
Br^-, $C_6H_5NH_2$,		Cu^{2+}, Fe^{2+}, Zn^{2+}, R_3C^+, $C_6H_5^+$	

Жесткие основания. К ним относятся донорные частицы, обладающие высокой электроотрицательностью, низкой поляризуемостью, трудно окисляющиеся. Термин «жесткое основание» подчеркивает, что соединение прочно удерживает свои электроны, т. е. его молекулярная орбиталь, пара электронов которой передается акцептору, имеет низкий уровень энергии (расположена близко к ядру атома). Донорными атомами в жестких основаниях могут быть кислород, азот, фтор, хлор.

Мягкие основания. К ним относятся донорные частицы с низкой электроотрицательностью, высокой поляризуемостью, довольно легко окисляющиеся. Они слабо удерживают свои валентные электроны, так как их молекулярные орбитали, на которых находятся пары электронов, передаваемые акцепторам, обладают высоким уровнем энергии (электроны удалены от ядра атома). В качестве доноров электронов выступают атомы углерода, серы, иода.

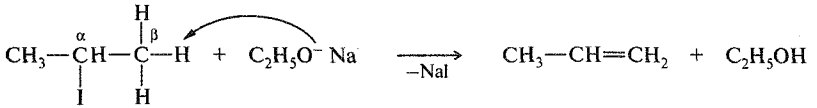
Жесткие кислоты. В эту группу входят кислоты Льюиса, в которых акцепторные атомы малы по размеру и, следовательно, обладают большим положительным зарядом, большой электроотрицательностью и низкой поляризуемостью. Молекулярная орбиталь жестких кислот, на которую переходят электроны донора, имеет низкий уровень энергии.

Мягкие кислоты. В эту группу входят кислоты Льюиса, содержащие акцепторные атомы большого размера с малым положительным зарядом, с небольшой электроотрицательностью и высокой поляризуемостью. Молекулярная орбиталь мягких кислот, принимающая электроны донора, имеет высокий уровень энергии.

Понятия «жесткие» и «мягкие» кислоты и основания не равноценны понятиям сильные и слабые кислоты и основания. Это две независимые характеристики кислот и оснований.

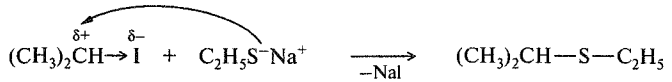
Суть принципа ЖМКО состоит в том, что жесткие кислоты преимущественно реагируют с жесткими основаниями, а мягкие кислоты — с мягкими основаниями. Это выражается в бóльших скоростях соответствующих реакций и образовании более устойчивых соединений, так как взаимодействие между орбиталями с близкими энергиями эффективнее, чем между орбиталями, существенно различающимися по энергии.

Принцип ЖМКО может быть проиллюстрирован на примере двух следующих реакций. При взаимодействии этилата натрия с изопропилиодидом этоксид-ион $C_2H_5O^-$ как жесткое основание будет преимущественно реагировать с жесткой кислотой, какой является протон в β-положении. Преобладающей будет реакция отщепления (изогнутой стрелкой здесь и далее показано направление атаки реагента).



изопропилиодид — этоксид натрия (этилат натрия) — пропен (пропилен) — этанол

При действии этантиолятом натрия этилсульфид-ион $C_2H_5S^-$, являясь мягким основанием, будет преимущественно атаковать тетраэдрический атом углерода как более мягкую кислоту. Основным направлением реакции будет замещение иодид-иона.



изопропилиодид — этилсульфид натрия (этантиолят натрия) — изопропилэтилсульфид

Принцип ЖМКО полезен в качестве теоретической основы для понимания различных взаимодействий органических соединений.

Значения pH некоторых жидких систем организма. Нормальное функционирование живых организмов возможно только в условиях определенного постоянства pH и других параметров их внутренней среды. Это постоянство поддерживается соответствующими буферными системами.

В организме человека pH различных жидкостей варьирует в достаточно широких пределах. Например, значение pH желудочного сока близко к 1, в то время как для плазмы крови оно составляет ~7,4. В табл. 5.4 приведены значения pH некоторых распространенных природных и искусственных систем, в том числе жидкостей и тканей организма человека.

Таблица 5.4. **Значения pH некоторых систем**

Система	pH	Система	pH
Жидкости и ткани организма		**Другие системы**	
Плазма крови	7,3—7,5	Морская вода	8,0
Слюна	6,5—7,0	Питьевая вода	6,5—8,0
Желудочный сок	1,0	Уксус	2,6—3,4
Кожа	5—7	Пиво	4,0—5,0
Молоко	6,6—7,4	Вина	2,8—3,8
Моча	4,8—7,5	Томатный сок	4,0—4,4
Кал	7,0—7,5	Яблочный сок	2,9—3,3
Печень	6,4—7,4	Апельсиновый сок	3,0—4,0
Поджелудочная железа	7,5—8,0	Лимонный сок	2,2—2,4
Желчь	5,5—8,5	Яйца	7,6—8,0

Часть II

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ КАК ХИМИЧЕСКАЯ ОСНОВА ИХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

Глава 6
РАДИКАЛЬНЫЕ И ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ УГЛЕВОДОРОДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Углеводороды обладают наиболее простым составом среди органических соединений. Они содержат только атомы углерода и водорода. Реакционная способность углеводородов зависит от степени их насыщенности.

Углеводородам наиболее характерны следующие реакции:

для *насыщенных* — реакции радикального замещения S_R;

для *ненасыщенных* — реакции электрофильного присоединения A_E;

для *ароматических* — реакции электрофильного замещения S_E.

Эти же реакции часто свойственны производным углеводородов, т. е. соединениям других классов, содержащим углеводородные фрагменты.

6.1. Радикальное замещение у насыщенного атома углерода

В насыщенных углеводородах — алканах и циклоалканах — имеются только sp^3-гибридизованные атомы углерода (табл. 6.1). Для этих соединений характерны неполярные $C_{sp^3}—C_{sp^3}$ и практически неполярные $C_{sp^3}—H$ σ-связи, обладающие достаточной прочностью и не склонные к гетеролитическому разрыву под действием электрофильных или нуклеофильных реагентов. В результате алканы инертны в большинстве гетеролитических реакций. Возможными для них являются *радикальные процессы*, в которых участвуют обладающие высокой энергией весьма реакционноспособные *радикальные частицы*. Аналогично ведут себя ненапряженные циклические насыщенные углеводороды, в частности циклоалканы с обычным, средним и большим размером цикла (см. табл. 6.1).

Таблица 6.1. **Насыщенные углеводороды**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Алканы C_nH_{2n+2}			
Метан	CH_4	−182,5	−162
Этан	CH_3CH_3	−183	−88,5
Пропан	$CH_3CH_2CH_3$	−187	−42
Бутан	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	−138	−0,5
2-Метилпропан	$(CH_3)_2CHCH_3$	−159	−12
Пентан	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	−130	36
Гексан	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	−95	69
Гептан	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	−91	98,5
Октан	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	−57	126
2,2,4-Триметилпентан	$(CH_3)_3CCH_2CH(CH_3)_2$	−107	99
Нонан	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	−51	151
Декан	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	−30	174
Эйкозан	$CH_3(CH_2)_{18}CH_3$	36	343
Циклоалканы			
Малые циклы **$C_3—C_4$**			
Циклопропан		−127	−33
Циклобутан		−50	12
Обычные циклы **$C_5—C_7$**			
Циклопентан		−94	50
Циклогексан		6,5	81
Циклогептан		−12	118
Средние циклы **$C_8—C_{11}$**			
Циклооктан		14	149
Высшие циклы **$> C_{11}$**			
Циклододекан		61	243

Существуют общие пути генерирования радикальных частиц:

- расщепление ковалентной связи за счет тепловой энергии (термолиз);
- расщепление связи за счет лучистой энергии (фотолиз);
- образование радикалов в окислительно-восстановительных процессах (химический путь).

Термолиз. При сильном нагревании (500 °С и выше) тепловой энергии оказывается достаточно для разрыва прочных связей С—С и С—Н. Поэтому большинство процессов при таких высоких температурах протекает по радикальному механизму. Например, хорошо знакомый из школьных учебников процесс промышленной переработки нефти путем термического расщепления насыщенных углеводородов нефти (крекинг) с получением смеси насыщенных и ненасыщенных углеводородов с меньшей длиной цепи.

$$C_nH_{2n+2} \xrightarrow{450-600\ ^\circ C} C_mH_{2m+2} + C_pH_{2p} \qquad (n = m + p)$$

Фотолиз. Облучение видимым или ультрафиолетовым светом часто используется для избирательного (селективного) расщепления относительно слабых связей. Образующиеся при этом радикальные частицы выступают в качестве инициаторов последующих превращений (см. 6.1.1).

Химический путь генерирования радикальных частиц. Многие окислительно-восстановительные процессы сопровождаются образованием свободных радикалов. Примером таких реакций является взаимодействие ионов металлов переменной валентности (Fe^{2+} и др.) с молекулярным кислородом и гидропероксидами (см. 6.1.2).

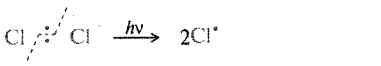
6.1.1. Галогенирование

Типичным примером процесса фотолиза может служить галогенирование насыщенных углеводородов при облучении. Эта реакция, протекающая по свободнорадикальному механизму замещения S_R, лежит в основе получения галогенопроизводных углеводородов, нашедших широкое применение в органическом синтезе и медицинской практике. Рассмотрим ее подробнее на примере монохлорирования метана.

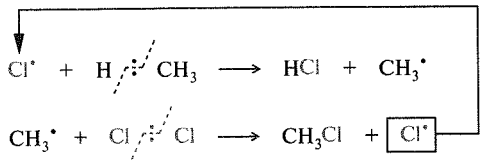
$$\underset{\text{метан}}{CH_4} + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} \underset{\text{хлорометан}}{CH_3Cl} + HCl$$

Приведенное уравнение отражает итог процесса, включающего несколько стадий.

Инициирование. Под действием УФ-света происходит гомолиз молекулы хлора с образованием радикалов хлора (атомарного хлора).



Рост цепи. Атом хлора атакует молекулу метана. Связь С—Н в данной молекуле разрывается гомолитически. При этом образуется метильный радикал $CH_3^{\bullet}$, далее реагирующий с молекулой хлора с образованием хлорометана и атома хлора, который продолжает процесс.



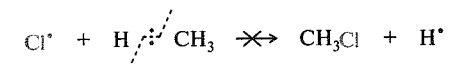
Такого рода процессы называют *цепными*, поскольку образовавшийся первоначально один радикал хлора может инициировать хлорирование многих молекул метана.

Центральную роль в стадии роста цепи играет метильный радикал $CH_3^{\bullet}$ — простейший органический свободный радикал. Он имеет практически плоское строение и чрезвычайно реакционноспособен. Его электронное строение представлено на рис. 4.3. Высокая реакционная способность органических свободных радикалов объясняется стремлением достроить внешний электронный уровень до устойчивого октета.

Обрыв цепи. Цепной процесс может завершиться в результате ряда реакций.

$$Cl^{\bullet} + Cl^{\bullet} \longrightarrow Cl_2; \qquad CH_3^{\bullet} + CH_3^{\bullet} \longrightarrow CH_3CH_3; \qquad CH_3^{\bullet} + Cl^{\bullet} \longrightarrow CH_3Cl$$

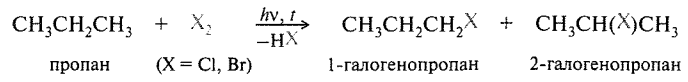
Отметим, что на стадии роста цепи происходит отрыв атома водорода от метана с образованием хлороводорода и метильного радикала, а не атака по атому углерода, приводящая к хлорометану и радикалу водорода.



Это обусловлено прежде всего большей пространственной доступностью атома водорода по сравнению с экранированным четырьмя заместителями атомом углерода.

Галогенирование алканов, содержащих неэквивалентные атомы водорода, приводит к смесям изомерных продуктов замещения.

Соотношение между ними зависит от природы реагента и субстрата, а также условий реакции. В качестве примера рассмотрим моногалогенирование пропана.



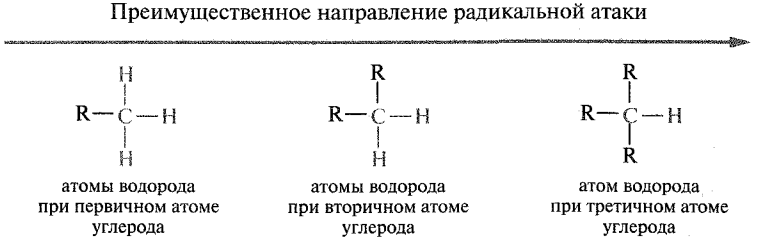
Если бы замещение атомов водорода при первичных и вторичном атомах углерода было равновероятным, то продукты реакции — 1-галогенопропан и 2-галогенопропан — должны были бы образоваться в статистическом соотношении, т. е. 3 : 1. Близкое к этому соотношение продуктов действительно наблюдается при хлорировании пропана в жестких условиях (500—600 °С). Таким образом, при высоких температурах радикал хлора настолько активен, что действует неизбирательно, отрывая водород от любой связи С—Н.

При проведении хлорирования в более мягких условиях (65—80 °С) образуется уже больше 2-хлоропропана (60%), чем 1-хлоропропана (40%), несмотря на наличие в молекуле пропана меньшего числа атомов водорода у вторичного атома углерода, чем у первичных.

Еще большую избирательность (селективность) проявляет менее реакционноспособный радикал брома (в силу его большей стабильности). Так, при бромировании пропана в относительно мягких условиях (120—130 °С) получается практически только 2-бромопропан (97%), т. е. реакция протекает с высокой *региоселективностью* (см. 4.2.2).

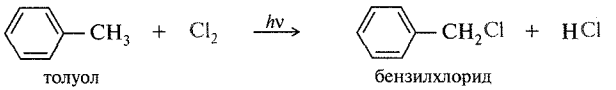
Более высокая селективность менее активного реагента (радикала брома) по сравнению с более активным реагентом (радикалом хлора) — общая закономерность в протекании органических реакций.

Таким образом, преимущественной радикальной атаке подвергаются атомы водорода не у первичного, а у вторичного атома углерода. Еще легче происходит отрыв атома водорода от третичного атома углерода.



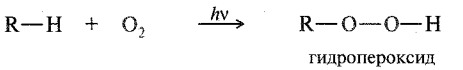
Это связывают с энергией разрыва соответствующей связи С—Н, которая составляет 414 кДж/моль в этане, 396 кДж/моль для группы CH_2 в пропане и 376 кДж/моль для группы СН в 2-метилпропане. Разница в энергии разрыва связи отражает различие в относительной стабильности алкильных радикалов: третичный > вторичный > первичный (см. 4.3). В результате соотношение между продуктами моногалогенирования будет отклоняться от статистического при расчете на одну связь С—Н в сторону увеличения содержания вторичного и еще более третичного галогенидов.

Особенно легко разрыв связи С—Н происходит в случае образования радикалов, стабилизированных путем делокализации неспаренного электрона в сопряженной системе, например радикалов аллильного $-CH=CH-CH^{\bullet}-$ и бензильного $C_6H_5CH^{\bullet}-$ типов (см. 2.3.1 и 4.3). Именно легкостью промежуточного образования бензильных радикалов объясняется способность толуола галогенироваться по метильной группе в мягких условиях.



6.1.2. Окисление кислородом

Один из важнейших радикальных процессов — взаимодействие органических соединений с молекулярным кислородом. Молекула кислорода представляет собой бирадикал $:\dot{O}—\dot{O}:$ и может реагировать с соединениями, содержащими связи С—Н, по радикальному механизму с образованием гидропероксидов или продуктов их дальнейших превращений.

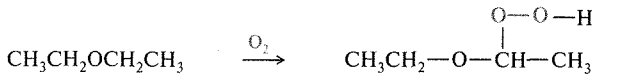


Производные пероксида водорода, в которых один или два атома водорода замещены на органический радикал, называют гидропероксидами и пероксидами соответственно.

Гидропероксиды	Пероксиды
$R—\ddot{O}—\ddot{O}—H$	$R—\ddot{O}—\ddot{O}—R'$

Если реакция окисления проходит под действием атмосферного кислорода, то она называется *автоокислением*. Пример авто-

окисления — образование гидропероксидов при стоянии на свету и на воздухе простых эфиров, в частности широко применяемого в медицинской практике диэтилового (серного) эфира. При этом кислород атакует в молекуле диэтилового эфира прежде всего связи С—Н при вторичном атоме углерода.

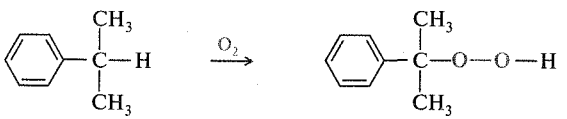


диэтиловый эфир — гидропероксид диэтилового эфира

Гидропероксиды и пероксиды способны легко взрываться. Поэтому перед употреблением эфира следует убедиться в отсутствии в нем гидропероксидов (проба с раствором иодида калия в разбавленной уксусной кислоте: появление желтой окраски свидетельствует о наличии гидропероксидов).

В реакциях с кислородом, как и при галогенировании, активны аллильные, бензильные и атомы водорода при третичном атоме углерода. Примером может служить образование гидропероксидов из циклогексена и изопропилбензола (одна из стадий промышленного получения фенола и ацетона).

циклогексен — 3-гидропероксициклогексен



изопропилбензол — гидропероксид изопропилбензола

Следствием автоокисления часто бывает порча пищевых продуктов при хранении.

Окисление органических соединений кислородом может происходить и в условиях организма. К таким процессам относится пероксидное окисление липидов (см. 15.4). Для протекания этих реакций важно начальное появление в системе свободных радикалов, которые могут возникать, в частности, за счет взаимодействия ионов металлов переменной валентности (Fe^{2+} и др.) либо с молекулярным кислородом, либо с гидропероксидами.

$$Fe^{2+} + O_2 + H^+ \longrightarrow Fe^{3+} + HO—O^{\bullet}$$

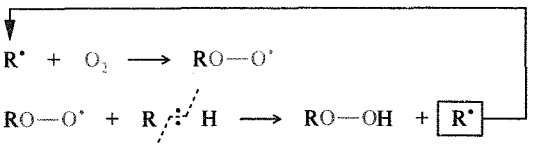
$$Fe^{2+} + RO—OH \longrightarrow Fe^{3+} + HO^- + RO^{\bullet}$$

Далее с участием образовавшихся радикальных частиц (обозначим их $X^{\bullet}$) следуют обычные стадии цепного процесса:

- инициирование

$$R{-}H + X^{\bullet} \longrightarrow HX + R^{\bullet}$$

- рост цепи



- обрыв цепи (один из возможных путей)

$$R^{\bullet} + RO—O^{\bullet} \longrightarrow RO—OR$$

Образующиеся in vivo пероксильные радикалы $RO—O^{\bullet}$ сравнительно малоактивны. Поэтому они реагируют довольно избирательно, атакуя, например, лишь связи С—Н в аллильном фрагменте и связи О—Н в некоторых фенолах. В последнем случае образуются малоактивные радикалы, не способные вступать в реакцию с новой молекулой RH, и цепной процесс прерывается.

$$ArOH + RO—O^{\bullet} \longrightarrow ArO^{\bullet} + RO—OH$$

Поэтому фенолы, в частности α-токоферол, играют в пероксидном окислении роль *антиоксидантов* (см. 16.5).

Большой вклад в изучение радикальных реакций внесли А. Н. Бах и Н. Н. Семенов.

Алексей Николаевич Бах (1856—1946) — академик, основатель школы советских биохимиков. Разработал теорию пероксидного окисления, имеющую важное значение в развитии представлений о химизме дыхания.

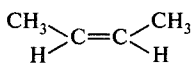
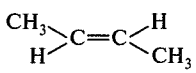
Николай Николаевич Семенов (1896—1986) — академик. За разработку теоретических основ цепных радикальных реакций удостоен Нобелевской премии (1956).

6.2. Электрофильное присоединение к ненасыщенным соединениям

Ненасыщенные углеводороды — алкены, циклоалкены, алкадиены и алкины (табл. 6.2) — проявляют способность к реакциям присоединения, так как содержат двойные или тройные связи. Бо-

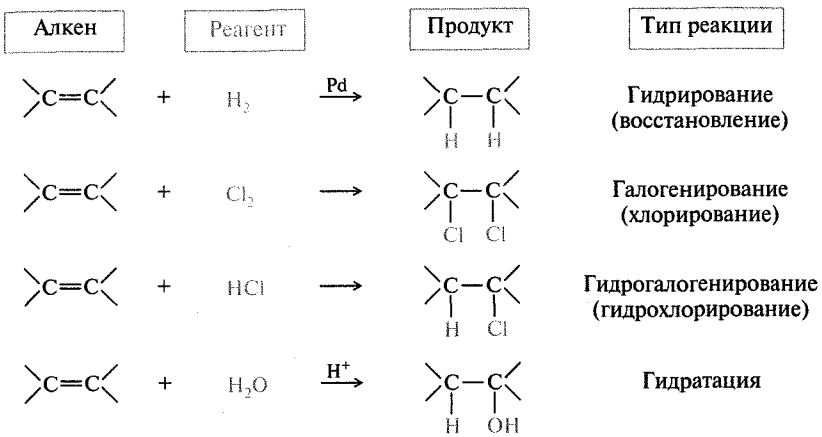
лее важной in vivo является двойная связь. Возникновение двойной связи и ее превращения характерны для многих биохимических процессов. В связи с этим большинство реакций далее будет рассмотрено на примере соединений с двойной связью.

Таблица 6.2. **Ненасыщенные углеводороды**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Алкены C_nH_{2n}			
Этен (этилен)	$CH_2{=}CH_2$	–169	–104
Пропен (пропилен)	$CH_2{=}CHCH_3$	–185	–48
Бутен-1 (бутилен)	$CH_2{=}CHCH_2CH_3$	–185	–6,5
цис-Бутен-2		–139	4
транс-Бутен-2		–106	1
2-Метилпропен (изобутилен)	$CH_2{=}C(CH_3)_2$	–141	–7
Пентен-1	$CH_2{=}CH(CH_2)_2CH_3$	–165	30
Гексен-1	$CH_2{=}CH(CH_2)_3CH_3$	–140	63,5
Алкадиены C_nH_{2n-2}			
с кумулированными двойными связями			
Аллен	$CH_2{=}C{=}CH_2$	–136	–34,5
с сопряженными двойными связями			
Бутадиен-1,3 (дивинил)	$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$	–109	–4,5
2-Метилбутадиен-1,3 (изопрен)	$CH_2{=}C(CH_3){-}CH{=}CH_2$	–146	34
Алкины C_nH_{2n-2}			
Ацетилен	$HC{\equiv}CH$	–84	–75
Пропин (метилацетилен)	$HC{\equiv}CCH_3$	–101,5	–22
Циклоалкены			
Циклопентен		–135	44
Циклопентадиен-1,3		–97	42
Циклогексен		–103,5	83

Типичные примеры реакций присоединения к алкенам приведены на схеме 6.1.

Схема 6.1. **Реакции присоединения к алкенам**



За счет электронов π-связи в молекулах алкенов имеется область повышенной электронной плотности (см. 2.2.1). Поэтому они представляют собой нуклеофилы и, следовательно, склонны подвергаться атаке электрофильным реагентом (рис. 6.1).

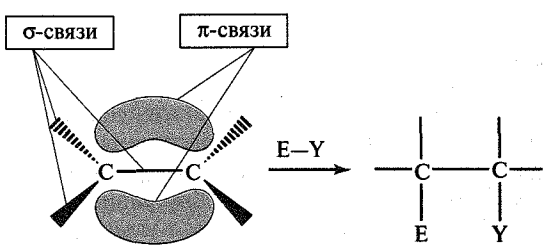


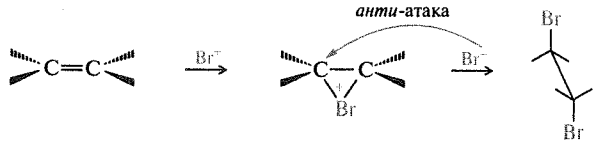
Рис. 6.1. Электрофильное присоединение с участием π-связи

6.2.1. Присоединение к алкенам и циклоалкенам

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

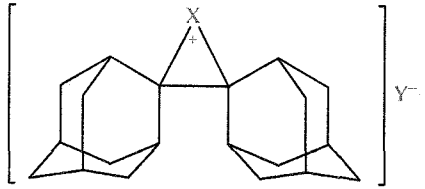
$$\underset{\text{этилен}}{CH_2{=}CH_2} + Br_2 \longrightarrow \underset{\text{1,2-дибромоэтан}}{Br{-}CH_2{-}CH_2{-}Br}$$

Еще легче проходит присоединение хлора. Эти реакции протекают по механизму электрофильного присоединения A_E. В молекуле галогена происходит гетеролитический разрыв связи. Образовавшийся галоген-катион атакует затем молекулу алкена. Имеются весомые аргументы в пользу образования при этом в качестве промежуточной частицы циклического трехчленного *галогенониевого иона,* как это показано ниже на примере присоединения брома.



циклический ион бромония

Некоторые галогенониевые соли могут быть выделены в индивидуальном виде, если пространственные препятствия затрудняют их раскрытие под действием нуклеофилов, как, например, при использовании диадамантилена в качестве алкена.

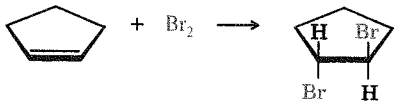


X = Br $Y^- = Br_3^-, CF_3SO_3^-$
X = I $Y^- = CF_3SO_3^-$

соль диадамантилиденгалогенония

По данным рентгеноструктурного исследования в кристаллическом состоянии бромониевые и иодониевые ионы в этих солях имеют фактически симметричное строение, т. е. атом галогена расположен на практически одинаковом расстоянии от атомов углерода, заметно превышающем длину соответствующей обычной ковалентной связи. Внутрициклическая связь C—C ближе к одинарной, а не двойной углерод-углеродной связи, а углы C—Hal—C (~40° в бромониевых и 36° в иодониевом ионах) гораздо меньше, чем в трехчленном циклопропане (60°, см. 3.2.2).

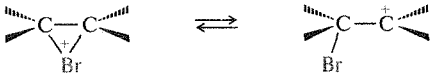
Нуклеофильная атака галогенониевого иона галогенид-ионом происходит со стороны, противоположной по отношению к уже имеющемуся в галогенониевом ионе атому галогена (*анти*-присоединение). Например, бромирование циклопентена протекает *стереоселективно* и приводит к *транс*-1,2-дибромоциклопентану.



циклопентен *транс*-1,2-дибромоциклопентан

Получение *транс*-изомера свидетельствует об *анти*-присоединении. В противном случае при *синхронном* присоединении недиссоциированной молекулы галогена, атомы галогена должны были бы атаковать π-связь с одной и той же стороны, т. е. происходило бы *син*-присоединение (от греч. *син* — вместе), а продуктом реакции был бы *цис*-1,2-дибромоциклопентан.

В некоторых реакциях алкенов с галогенами наблюдается одновременное образование продуктов как *анти*-, так и *син*-присоединения. Одной из причин этого может быть равновесие между галогенониевым ионом и карбокатионом.

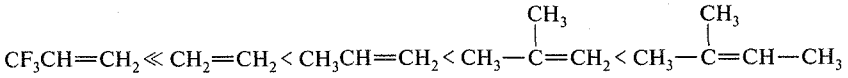


циклический ион бромония карбокатион

В карбокатионе несущий положительный заряд sp^2-гибридизованный атом углерода имеет плоское строение (см. 2.1.2) и поэтому атакуется галогенид-ионом с обеих сторон плоскости, что приводит к потере стереоселективности реакции.

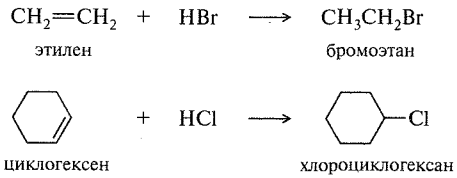
Скорость присоединения галогенов к алкенам существенно зависит от строения алкена. При введении в алкен метильных заместителей за счет их $+I$-эффекта увеличивается электронная плотность между атомами углерода, связанными двойной связью, и скорость реакции возрастает. Напротив, трифторометильная группа CF_3 вследствие отрицательного индуктивного эффекта понижает электронную плотность в алкене и тем самым затрудняет электрофильную атаку.

Увеличение скорости реакции алкенов с галогенами



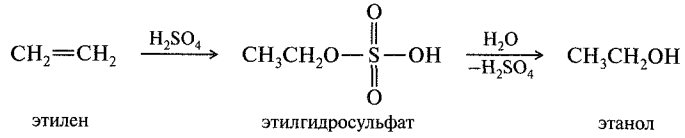
Присоединение галогеноводородов и родственных соединений. Алкены и циклоалкены в достаточно мягких условиях взаимодействуют с реагентами общего вида HX, способными к диссоциации на H^+ и X^-. К ним относятся галогеноводороды, серная кислота, вода (в присутствии минеральных кислот). Эту реакцию можно рассматривать как кислотно-основное взаимодействие, в котором ненасыщенное соединение выступает в роли основания, а реагент — как кислота Брёнстеда.

В случае галогеноводородов образуются галогенопроизводные алканов и циклоалканов.

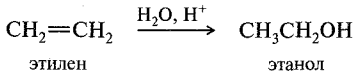


Легкость присоединения определяется силой кислоты. Так, реакционная способность галогеноводородов возрастает в ряду: HF < HCl < HBr <HI (см. табл. 5.1).

Алкены в реакции с концентрированной серной кислотой образуют гидросульфаты, в результате гидролиза которых получают спирты.



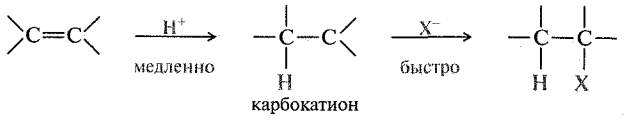
Гидратация. Без катализатора алкены не присоединяют воду. Гидратация двойной связи, однако, легко осуществима в присутствии каталитических количеств сильных кислот — серной, фосфорной и др. Этот процесс служит общим способом получения спиртов.



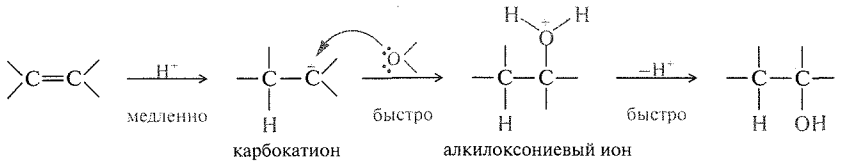
Механизм реакции. Присоединение к алкенам галогеноводородов и родственных соединений протекает по гетеролитическому электрофильному механизму A_E. Электрофильной частицей в данном процессе служит простейший электрофил — протон H^+.

В реакции выделяют две основные стадии:

- атака алкена протоном (электрофилом) с образованием карбокатиона — медленная стадия, определяющая скорость процесса в целом;
- атака образовавшегося карбокатиона нуклеофилом X^-, приводящая к конечному продукту, — быстрая стадия.



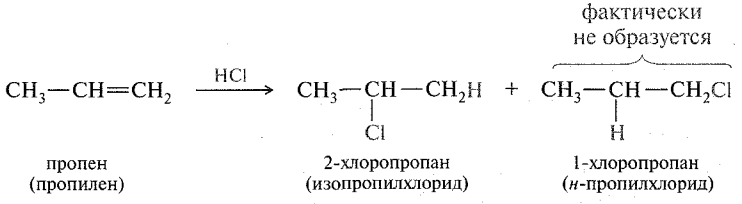
При гидратации алкенов в условиях кислотного катализа за двумя этими стадиями следует третья — быстрая стадия отщепления протона.



В случае несимметричных алкенов образуется, как правило, один из двух возможных структурных изомеров, т. е. реакция протекает региоселективно (см. 4.2.2). В. В. Марковников (1869) сформулировал закономерность, определяющую направление присоединения, которая вошла в мировую химию под названием *правила Марковникова.*

При взаимодействии реагентов типа HX с несимметричными алкенами водород присоединяется к атому углерода, связанному с максимальным числом атомов водорода, т. е. к наиболее «гидрогенизированному» атому углерода двойной связи.

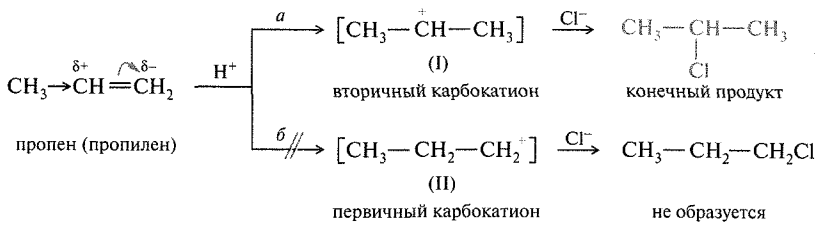
В соответствии с правилом Марковникова при гидрохлорировании пропена преимущественным продуктом реакции является 2-хлоропропан.



Владимир Васильевич Марковников (1837—1904) окончил Казанский университет, ученик А. М. Бутлерова. Его докторская диссертация «Материалы по вопросу о взаимном влиянии атомов в химических соединениях» (1869) имела большое значение для дальнейшего развития теории строения. С 1873 г. В. В. Марковников — профессор Московского университета, где он читал лекции по органической химии на медицинском факультете.

С учетом статического и динамического факторов (см. 4.3) данный результат может быть объяснен следующим образом. Метильная группа, связанная с sp^2-гибридизованным атомом углерода двойной связи, проявляет $+I$-эффект, т. е. является электронодонором. В результате в молекуле пропилена между связанными двойной связью атомами углерода электронная плотность повышена,

а π-связь поляризована. Это выражается в появлении частичных зарядов: на атоме углерода метиленовой группы $=CH_2$ возникают частичный отрицательный, а на атоме углерода метеновой группы $=CH$ — частичный положительный заряды. Таким образом, распределение электронной плотности в нереагирующей молекуле пропена, т. е. *статический фактор*, благоприятствует электрофильной атаке по концевой метиленовой группе (путь *а*), что приводит к вторичному карбокатиону (I). При атаке по метеновому атому углерода (путь *б*) должен был бы образоваться первичный карбокатион (II).

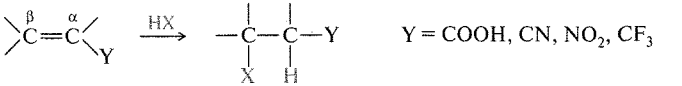


Динамический фактор определяется относительной устойчивостью изомерных карбокатионов (I) и (II), т. е. степенью частичной делокализации заряда в каждом из них. Известно, что алкильные группы за счет $+I$-эффекта способны уменьшать положительный заряд у соседнего атома углерода (см. 4.3). Поскольку во вторичном карбокатионе (I) алкильных групп больше, чем в первичном, то его образование является более выгодным. Таким образом, оценка относительной устойчивости промежуточных частиц также говорит в пользу образования вторичного карбокатиона (путь *б*).

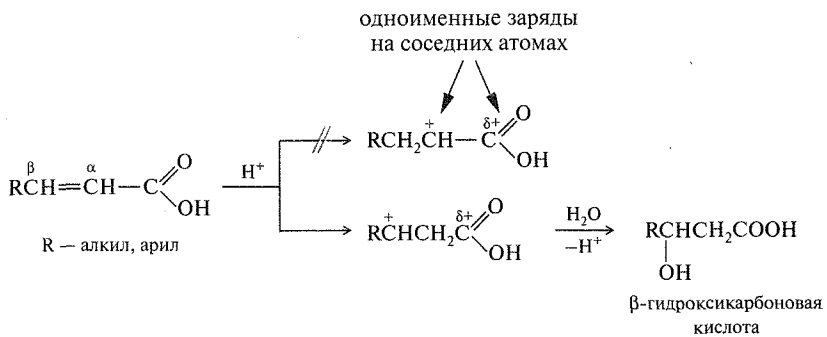
В рассмотренном примере оба фактора, статический и динамический, действуют согласованно. При несогласованном действии статического и динамического факторов последний играет решающую роль. В современной интерпретации региоселективность электрофильных реакций ненасыщенных соединений имеет следующее определение.

Направление присоединения реагентов типа HX к несимметричным алкенам определяется относительной устойчивостью промежуточно образующихся карбокатионов.

Особенности присоединения к производным алкенов. Классическое правило Марковникова можно без оговорок применять только к самим алкенам. В случае производных алкенов необходимо, учитывая механизм реакции, оценивать относительную стабильность изомерных интермедиатов. Так, при присоединении реагентов типа HX к алкенам с электроноакцепторными группами нуклеофил всегда оказывается у β-углеродного атома.

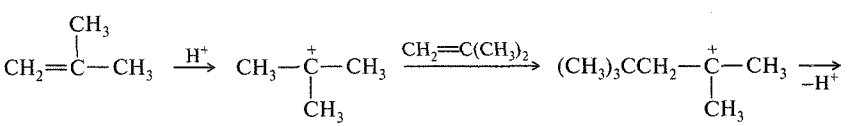


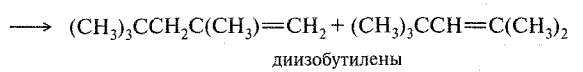
Это можно объяснить дестабилизацией карбокатиона с положительным зарядом на α-углеродном атоме за счет частичного положительного заряда связанного с ним атома, принадлежащего группе Y. Например, при гидратации α,β-ненасыщенных карбоновых кислот в сильно кислой среде образуются β-гидроксикарбоновые кислоты.



Гидратация α,β-ненасыщенных кислот in vivo (R — остаток жирной кислоты) приводит к β-гидроксикарбоновым кислотам. Эта реакция является частью процесса β-окисления высших жирных кислот в организме (см. 15.4).

Присоединение карбокатионов к алкенам. Карбокатион, образовавшийся из алкена в присутствии минеральной кислоты, может выступать в роли электрофила по отношению к другой молекуле алкена. Полученный в результате «димерный карбокатион» стабилизируется далее путем выброса протона, что приводит к продуктам димеризации алкена.

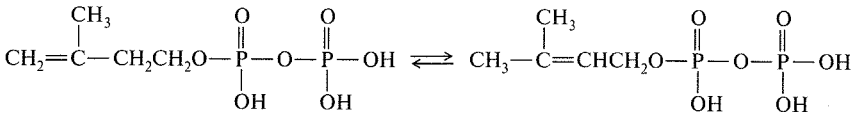




Описанный процесс протекает при обработке 2-метилпропена (изобутилена) 60%-м раствором серной кислоты при температуре

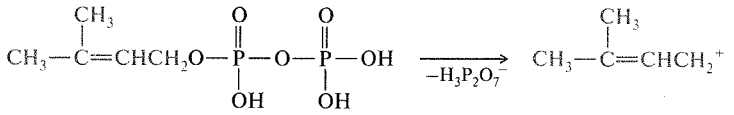
70 °C. В конечном счете получается смесь диизобутиленов, при гидрировании которой образуется 2,2,4-триметилпентан («изооктан»), широко применяемый в промышленности для повышения антидетонационной способности бензина.

Алкилирование алкенов карбокатионами в биохимических реакциях. В условиях организма 3-метилбутен-3-илдифосфат (3-изопентенилдифосфат) находится в равновесии с изомерным 3-метилбутен-2-илдифосфатом (2-изопентенилдифосфатом).



3-метилбутен-3-илдифосфат (3-изопентенилдифосфат) — 3-метилбутен-2-илдифосфат (2-изопентенилдифосфат)

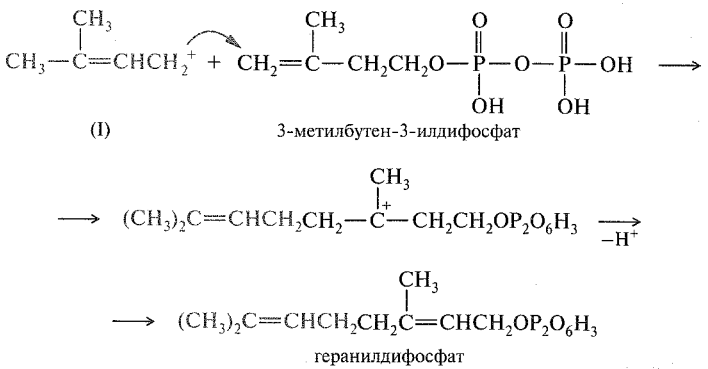
Последний может легко ионизироваться, образуя достаточно стабильные дифосфат-ион $H_3P_2O_7^-$ и карбокатион аллильного типа (I), который может играть роль алкилирующего агента.



(I)

Так, важной стадией наращивания углеродной цепи в биосинтезе терпенов и стероидов является присоединение этого карбокатиона к 3-метилбутен-3-илдифосфату, приводящее к предшественнику монотерпенов — геранилдифосфату (см. 16.2).

Путь биосинтеза геранилдифосфата



(I) 3-метилбутен-3-илдифосфат

геранилдифосфат

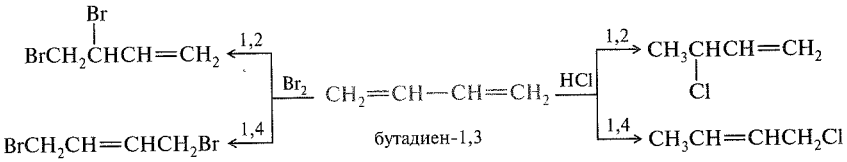
6.2.2. Присоединение к диенам, алкинам и малым циклам

Диеновые углеводороды. В зависимости от взаимного расположения двойных связей диены делят на соединения с кумулированными, сопряженными и изолированными кратными связями (см. табл. 6.2).

Кумулированные диены, простейшим представителем которых служит аллен $CH_2=C=CH_2$, относятся к достаточно редкому типу соединений с расположением двух двойных связей у одного атома углерода.

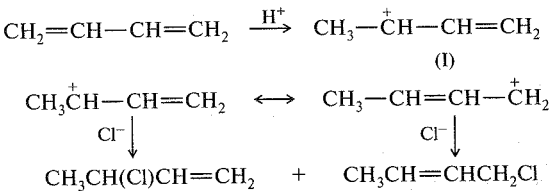
В диенах с *изолированными* двойными связями каждая из них ведет себя, подобно двойной связи в обычных алкенах.

Сопряженные диены обладают большей термодинамической стабильностью по сравнению с другими диенами (см. 2.3.1). Для сопряженных диенов характерна способность образовывать в реакциях присоединения наряду с обычными 1,2-аддуктами продукты 1,4-присоединения. Соотношение между ними в значительной степени зависит от условий эксперимента.



бутадиен-1,3

Особенность гетеролитического ступенчатого механизма этих реакций — образование достаточно стабильных карбокатионов, имеющих мезомерное строение (см. 2.3.1). Например, в реакции с участием хлороводорода атака протоном по атому углерода метиленовой группы приводит к карбокатиону аллильного типа (I), положительный заряд в котором рассредоточен между атомами углерода за счет участия π-электронов соседней двойной связи (*p*,π-сопряжение).

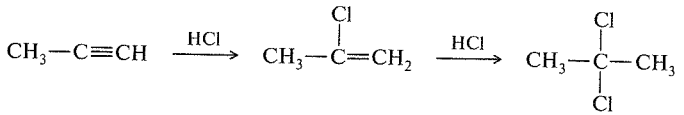


(I)

В результате последующей атаки хлорид-ионом мезомерного карбокатиона (I) в соответствии с двумя его граничными структурами получаются два изомерных продукта. Еще одним примером 1,4-присоединения к сопряженным диенам служит реакция диенового синтеза (см. 4.2.1, уравнение (4.6)).

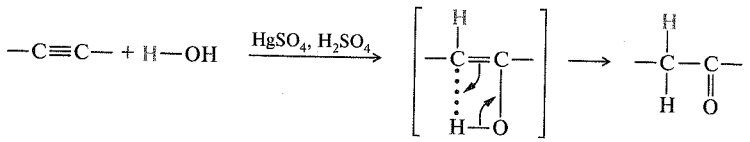
Алкины. Эти соединения (см. табл. 6.2) также активны в реакциях электрофильного присоединения. Механизм реакций в основном аналогичен механизмам соответствующих реакций алкенов, однако алкин в зависимости от условий может присоединять одну или две молекулы электрофильного реагента, тогда как алкен — только одну.

Соблюдение правила Марковникова



метилацетилен — 2-хлоропропен — 2,2-дихлоропропан

Аналогично протекает и гидратация алкинов. Она проходит в среде разбавленной серной кислоты в присутствии катализаторов, например сульфата ртути(II) (Кучеров М. Г., 1881). Предполагается, что реакция включает промежуточное образование неустойчивых виниловых спиртов, так называемых *енолов*, которые быстро изомеризуются в альдегиды или кетоны.



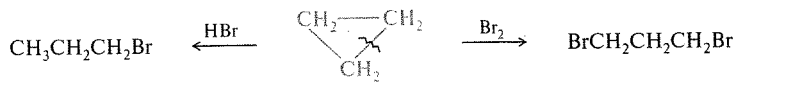
енол — альдегид или кетон

Гидратация замещенных ацетиленов всегда приводит к образованию кетона, а альдегид получается в единственном случае — при присоединении воды к незамещенному ацетилену.

В реакциях электрофильного присоединения алкины в общем менее активны, чем алкены. Так как *sp*-гибридизованные атомы углерода более электроотрицательны, чем этиленовые, они сильнее притягивают к себе π-электроны. Поэтому последние более компактно располагаются в пространстве около атомов углерода по сравнению с π-электронами двойной связи, и, следовательно, менее доступны для атаки электрофильной частицей.

Малые циклы. Соединения с напряженными трех- и четырехчленными циклами (см. табл. 6.1) по реакционной способности отличаются от насыщенных углеводородов и обычных циклоалканов и напоминают ненасыщенные соединения. Так, циклопропан уже

на холоду реагирует с галогенами и галогеноводородами с расщеплением трехчленного цикла.



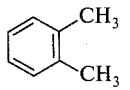
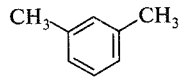
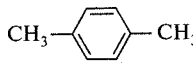
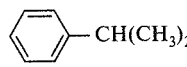
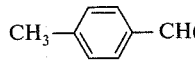
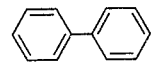
1-бромопропан — циклопропан — 1,3-дибромопропан

Циклобутан гораздо устойчивее циклопропана, но и для него известны реакции с раскрытием цикла.

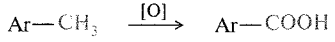
6.3. Электрофильное замещение в ароматических соединениях

Для ароматических соединений бензольного ряда, конденсированных и гетероциклических ароматических соединений (табл. 6.3) характерны реакции, не приводящие к нарушению ароматической системы, т. е. *реакции замещения*. Они не склонны вступать в реакции присоединения или окисления, ведущие к нарушению ароматичности.

Таблица 6.3. **Ароматические соединения бензольного ряда**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Бензол	C_6H_6	5,5	80
Толуол	$C_6H_5CH_3$	–95	111
Этилбензол	$C_6H_5C_2H_5$	–95	136
1,2-Диметилбензол (*о*-ксилол)		–25	144
1,3-Диметилбензол (*м*-ксилол)		–48	139
1,4-Диметилбензол (*п*-ксилол)		13	138
Изопропилбензол (кумол)		–96	152
п-Цимол		–67	177
Стирол	$C_6H_5CH{=}CH_2$	–31	145
Бифенил		70	255

По этой причине при окислении гомологов бензола, пиридина и других ароматических соединений в мягких условиях (например, при нагревании с перманганатом калия в щелочной среде или дихроматом калия в серной кислоте) окисляются только боковые углеводородные радикалы.



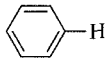
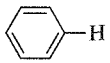
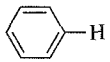
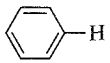
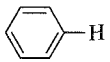
Более низкая токсичность толуола по сравнению с бензолом объясняется именно легкостью его окисления in vivo в бензойную кислоту.

Наиболее типичны для ароматических соединений реакции электрофильного замещения S_E.

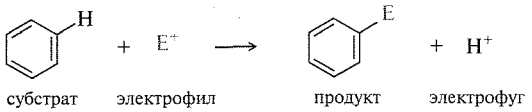
6.3.1. Электрофильное замещение в моноядерных аренах и их производных

Типичные примеры реакций электрофильного замещения в бензоле приведены на схеме 6.2.

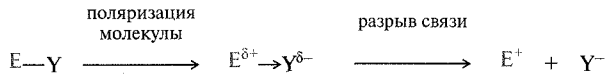
Схема 6.2. **Реакции электрофильного замещения в бензоле**

Субстрат	Реагент	Катализатор	Продукты	Тип реакции
	Br_2	$FeBr_3$	$C_6H_5Br + HBr$	Галогенирование
	HNO_3	H_2SO_4	$C_6H_5NO_2 + H_2O$	Нитрование
	H_2SO_4	—	$C_6H_5SO_3H + H_2O$	Сульфирование
	CH_3Cl	$AlCl_3$	$C_6H_5CH_3 + HCl$	Алкилирование
	$CH_3C(O)Cl$	$AlCl_3$	$C_6H_5C(O)CH_3 + HCl$	Ацилирование

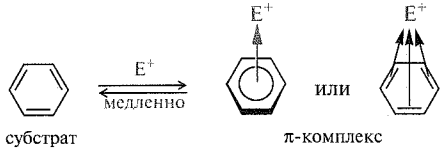
Механизм реакций электрофильного замещения. Наличие π-электронной плотности с двух сторон плоского ароматического цикла (см. 2.3.2) ведет к тому, что бензольное кольцо является нуклеофилом и в связи с этим склонно подвергаться электрофильной атаке. В общем виде реакции замещения протона в бензольном кольце на другие электрофилы могут быть представлены следующим образом.



Механизм таких реакций включает ряд общих стадий. Первичной стадией является *генерирование электрофильной частицы*. Она обычно образуется путем взаимодействия реагента EY с катализатором и может представлять собой либо электронодефицитную часть поляризованной молекулы реагента $E^{\delta+}—Y^{\delta-}$, либо частицу E^+ с полным положительным зарядом (после гетеролитического разрыва связи).

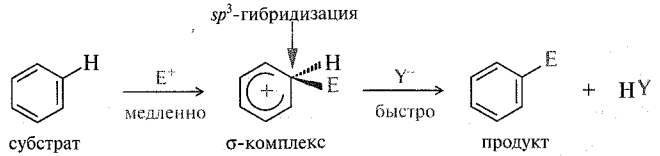


Предполагают, что электрофильная частица, атакуя ароматический субстрат, сначала образует нестойкий π-комплекс (π-аддукт), в котором она одновременно связана со всеми π-электронами ароматической системы.



В ряде случаев π-комплексы удалось обнаружить спектральными методами.

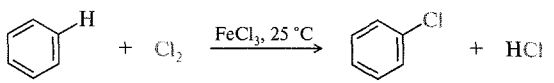
Наиболее важной является стадия *образования σ-комплекса* (обычно наиболее медленная стадия реакции). Электрофил «забирает» два электрона π-системы и образует σ-связь с одним из атомов углерода бензольного кольца.



В σ-комплексе ароматичность нарушена, поскольку один из атомов углерода кольца перешел в sp^3-гибридизованное состояние. Некоторые σ-комплексы удалось выделить в индивидуальном состоянии.

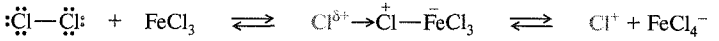
На последней (быстрой) стадии реакции происходит *отщепление протона от σ-комплекса*. Ароматическая система восстанавливается (недостающая до секстета пара электронов возвращается в бензольное ядро). Отщепляющийся протон связывается с нуклеофильной частью реагента.

Реакция галогенирования. Галогенирование бензола свободным хлором или бромом не происходит, в частности бензол не обесцвечивает бромную воду. Реакция проходит только в присутствии катализаторов — кислот Льюиса (см. 5.2).

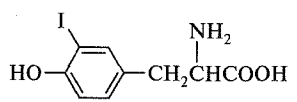


хлоробензол (90%)

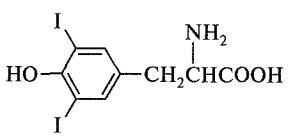
В качестве электрофила выступает либо комплекс галогена с кислотой Льюиса, в котором связь между атомами галогена сильно поляризована, либо катион галогена, образовавшийся в результате диссоциации данного комплекса.



Галогенирование in vivo. Примером служит реакция иодирования α-аминокислоты тирозина (см. 12.1.1) в ходе биосинтеза иодсодержащих гормонов щитовидной железы до 3-иодотирозина и далее до 3,5-дииодотирозина, возможно, протекающее по электрофильному механизму.

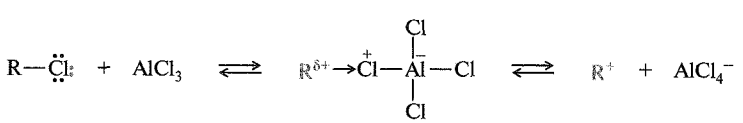


3-иодотирозин



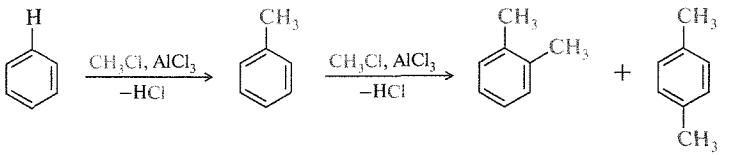
3,5-дииодотирозин

Реакции алкилирования и ацилирования. Ароматические соединения вступают в реакции алкилирования и ацилирования (реакции Фриделя—Крафтса, 1887) при участии комплексов алкил- или ацилгалогенида с кислотой Льюиса, например с $AlCl_3$, или свободных карбокатионов.



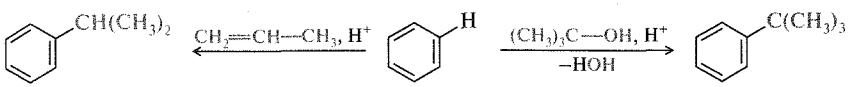
Реакция алкилирования представляет собой общий способ получения гомологов бензола — алкилбензолов.

Алкилирование часто не останавливается на стадии монозамещения и протекает дальше, поскольку введение первой алкильной группы в молекулу бензола активирует ее в реакциях электрофильного замещения.



толуол *o*-ксилол *n*-ксилол

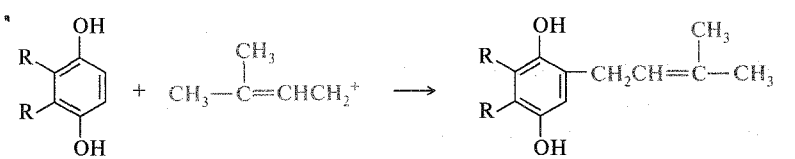
В реакциях алкилирования, помимо алкилгалогенидов, могут быть использованы и другие источники карбокатионов — алкены и спирты (в кислой среде).



изопропилбензол (кумол)

трет-бутилбензол

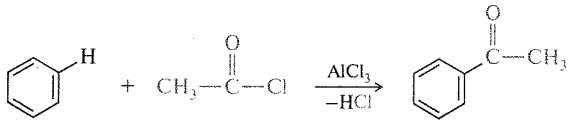
Алкилирование аренов карбокатионами в биохимических реакциях. Алкилирование ароматических субстратов может осуществляться в живых организмах. Например, при биосинтезе некоторых коферментов и жирорастворимых витаминов (см. 16.5) для введения боковой изопренильной группы в молекулу замещенного 1,4-дигидроксибензола (гидрохинона) в качестве источника электрофила — 3-метилбутен-2-ильного карбокатиона аллильного типа (I) — используется уже упоминавшийся 3-метилбутен-2-илдифосфат (см. 6.2.1).



(I)

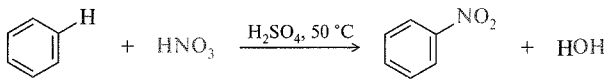
Реакция ацилирования служит общим методом получения кетонов ароматического ряда.

При ацилировании необходимо использовать достаточно большой избыток катализатора $AlCl_3$, поскольку он образует устойчивый комплекс с продуктами реакции.



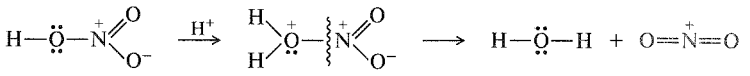
метилфенилкетон (ацетофенон, 70%)

Реакция нитрования. Бензол нитруется очень медленно даже концентрированной азотной кислотой. Скорость образования нитробензола резко увеличивается при добавлении концентрированной серной кислоты. Поэтому для нитрования обычно используют смесь кислот (нитрующую смесь), в которой соотношение концентрированных азотной и серной кислот равно 1 : 2.



нитробензол (85%)

Азотная кислота ведет себя как основание по отношению к более сильной серной кислоте. Она протонируется и расщепляется по связи N—O с образованием катиона нитроила (нитроний-катион) NO_2^+.

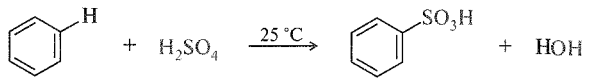


нитроил-катион

Другими источниками катионов нитроила служат ацетилнитрат $CH_3—CO—ONO_2$ и оксид азота(V) N_2O_5.

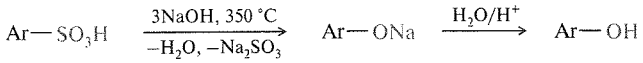
Нитробензол широко используется в промышленности в качестве исходного продукта для реакции Зинина (восстановления ароматических нитросоединений в ароматические амины).

Реакция сульфирования. Бензол сульфируют дымящей серной кислотой, содержащей избыток растворенного в ней оксида серы(VI) SO_3. Предполагают, что он и является сульфирующим агентом в этой реакции.



бензолсульфоновая кислота (55%)

Сульфирование бензола является *обратимой* реакцией. Сульфогруппа может удаляться из бензольного ядра, что широко используется в органическом синтезе. Так, наиболее общий способ получения фенолов основан на взаимодействии ароматических сульфоновых кислот со щелочами.



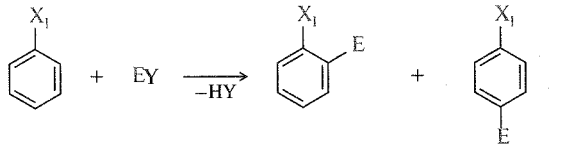
Ориентирующее действие заместителей в бензольном ядре. При взаимодействии бензола с электрофилом равновероятна атака любого из шести равноценных атомов углерода ароматического кольца, что всегда приводит к единственному монозамещенному продукту. В случае монозамещенного бензола возможно образование трех изомеров — продуктов *орто*-, *мета*- и *пара*-замещения. Соотношение между ними, а также реакционная способность монозамещенного бензола по сравнению с незамещенным бензолом определяется природой имеющегося заместителя.

По влиянию на реакции электрофильного замещения заместители делятся на две группы.

Заместители (ориентанты) I рода. К ним относятся алкильные группы, проявляющие $+I$-эффект по отношению к соседнему sp^2-гибридизованному атому углерода или карбокатионному центру, и проявляющие $+M$-эффект группы OH, OR, NH_2, NR_2, NH—CO—R, также обладающие электронодонорным характером по отношению к бензольному ядру.

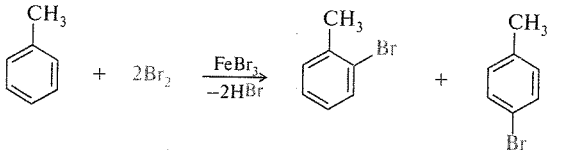
Заместители I рода облегчают электрофильное замещение по сравнению с незамещенным бензолом, т. е. являются активирующими, и направляют входящую группу в *орто*- и *пара*-положения.

Для соединений, содержащих заместители I рода (X_I), реакция электрофильного замещения может быть представлена в следующем виде:



монозамещенный бензол — продукт *орто*-замещения — продукт *пара*-замещения

Так, толуол бромируется с образованием смеси *орто*- и *пара*-изомеров.

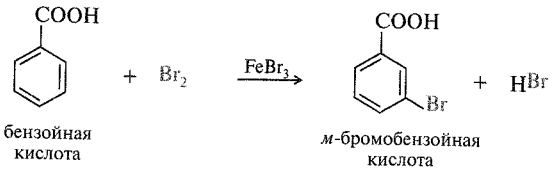


Заместители (ориентанты) II рода. К ним относятся группы NH_3^+, NR_3^+, NO_2, SO_3H, CN, CHO, COOH, проявляющие по отношению к бензольному ядру электроноакцепторный характер за счет отрицательных индуктивного или мезомерного эффектов.

Заместители II рода затрудняют электрофильное замещение по сравнению с незамещенным бензолом, т. е. являются дезактивирующими. Если в более жестких условиях реакция все же проходит, то входящая группа вступает в *мета*-положение.

Для соединений, содержащих заместители II рода (X_{II}), реакция электрофильного замещения может быть представлена в следующем виде:

Например, при бромировании бензойной кислоты получают *м*-бромобензойную кислоту.

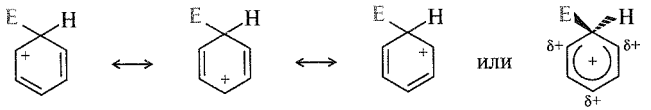


Правила ориентации не абсолютны. Речь идет лишь о предпочтительном направлении реакции, причем в условиях кинетического контроля.

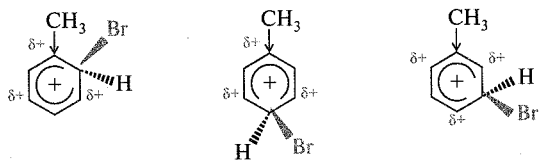
Влияние заместителей в реакциях электрофильного замещения. Заместители играют решающую роль как в распределении электронной плотности в нереагирующей молекуле субстрата (статический фактор), так и стабилизации промежуточно образующихся σ-комплексов (динамический фактор).

Статический фактор. За счет $+I$-эффекта CH_3-группы электронная плотность в бензольном кольце молекулы толуола повышена в особенности в *орто*- и *пара*-положениях. В случае бензойной кислоты влияние заместителя (COOH-группы) противоположно, что обусловливает возможность электрофильной атаки в *мета*-положении.

Динамический фактор. Еще более важным является стабилизирующее или дестабилизирующее действие заместителя на образующиеся в процессе реакции σ-комплексы. В σ-комплексе четыре оставшихся в бензольном кольце π-электрона распределены между пятью атомами углерода. При этом наибольший дефицит электронной плотности, как следует из рассмотрения граничных (предельных) структур (Iа—Iв), имеется в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к электрофилу E, что отражено в усредненной (гибридной) структуре (Iг).

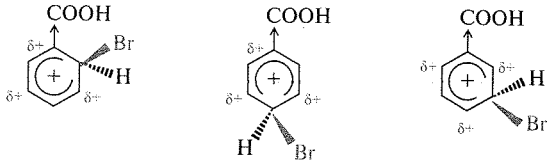


При бромировании толуола в σ-комплексах (IIа) и (IIб) частичные положительные заряды, возникающие в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к входящему электрофилу, в заметной степени компенсируются смещением электронной плотности за счет $+I$-эффекта метильной группы. При атаке электрофилом в *мета*-положение (σ-комплекс (IIв)) такой компенсации не происходит. Поэтому первые два σ-комплекса обладают меньшей энергией и их образование в ходе реакции более предпочтительно.



При бромировании бензойной кислоты образующиеся при атаке электрофилом в *орто*- или *пара*-положения σ-комплексы (IIIа) и (IIIб) крайне невыгодны, поскольку в них на соседних атомах углерода оказываются одноимен-

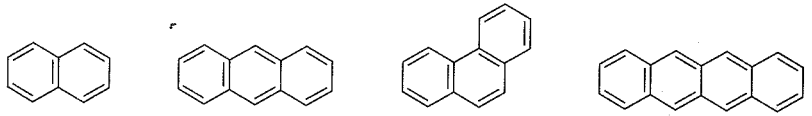
ные заряды. Поэтому более предпочтителен σ-комплекс (IIIв), получающийся при атаке электрофилом в *мета*-положение.



(IIIа) (IIIб) (IIIв)

6.3.2. Электрофильное замещение в конденсированных аренах

Полициклические конденсированные углеводороды содержатся в каменноугольной смоле (например, нафталин — до 6%), из которой их обычно и выделяют. Типичными представителями таких углеводородов служат нафталин, антрацен, фенантрен и нафтацен. Особенность их структуры — наличие общих сторон у шестичленных циклов, причем в антрацене и нафтацене циклы сочленены линейно, а в фенантрене — нелинейно.



нафталин
10 π-электронов
($n = 2$)
(энергия сопряжения 225 кДж/моль)

антрацен
14 π-электронов
($n = 3$)
(энергия сопряжения 351 кДж/моль)

фенантрен
14 π-электронов
($n = 3$)
(энергия сопряжения 384 кДж/моль)

нафтацен (тетрацен)
18 π-электронов
($n = 4$)

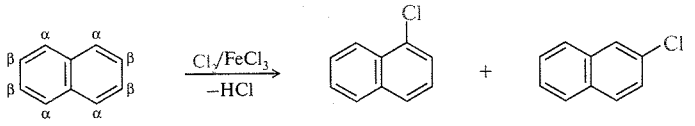
Эти соединения имеют плоский σ-скелет, так как все атомы углерода цикла находятся в состоянии sp^2-гибридизации; число π-электронов удовлетворяет правилу Хюккеля; π-электронное облако охватывает все атомы углерода циклов.

Свойственное бензолу полное выравнивание π-электронной плотности в таких полициклических соединениях невозможно и, поэтому они относительно менее термодинамически стабильны.

Реакции электрофильного замещения у этих соединений протекают в более мягких условиях, чем у бензола. Кроме того, они достаточно активны в реакциях присоединения и окисления.

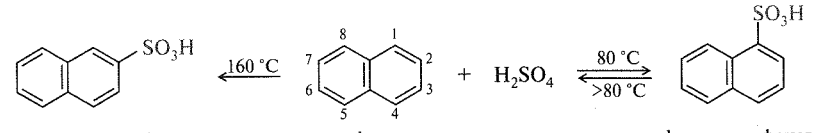
Нафталин представляет собой бесцветные блестящие пластинки (т. пл. 80 °С) с характерным запахом. В молекуле нафталина имеется четыре эквивалентных α- и β-положения. Монозамещение протекает обычно в условиях кинетического контроля, при

этом в относительно мягких условиях наблюдается преимущественное образование α-производных.



нафталин α-хлоронафталин (95%) β-хлоронафталин (5%)

При сульфировании нафталина в зависимости от условий реакции сульфогруппа вступает либо в α-, либо в β-положение.



β-нафталинсульфоновая кислота — нафталин — α-нафталинсульфоновая кислота

На рис. 6.2 приведена энергетическая диаграмма сульфирования нафталина. При температуре 80 °С реакция кинетически контролируема, в результате ее образуется α-нафталинсульфоновая кислота, при 160 °С — подчиняется термодинамическому контролю и приводит к образованию более стабильного β-изомера. α-Изомер

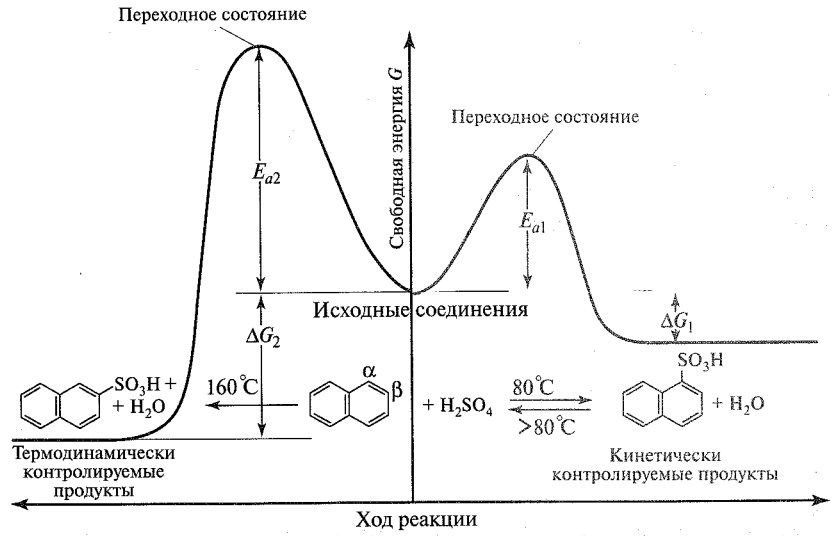
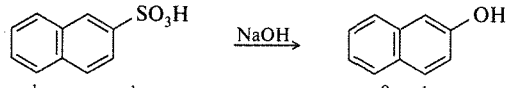


Рис. 6.2. Энергетическая диаграмма сульфирования нафталина (без учета механизма реакции)

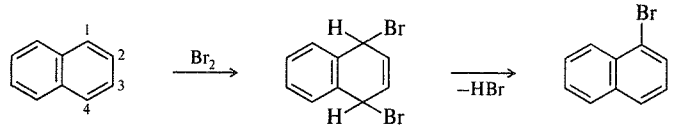
термодинамически менее стабилен вследствие взаимного отталкивания объемистой SO_3H-группы и атома водорода в положении 8 (пространственный эффект).

Замена сульфогруппы на гидроксильную в β-нафталинсульфоновой кислоте приводит к образованию β-нафтола, который используется в медицине как дезинфицирующее средство.



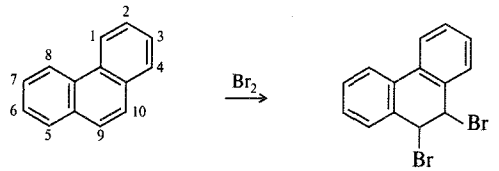
β-нафталинсульфоновая кислота — β-нафтол

Упрощенно можно принять, что в нафталине на одно из бензольных ядер приходится три π-связи, а на другое две. Поэтому он вступает в реакции, характерные для сопряженных диенов. Действительно, нафталин может присоединять бром в 1,4-положения, причем продукт присоединения легко отщепляет HBr, превращаясь в α-бромонафталин.



нафталин — α-бромонафталин

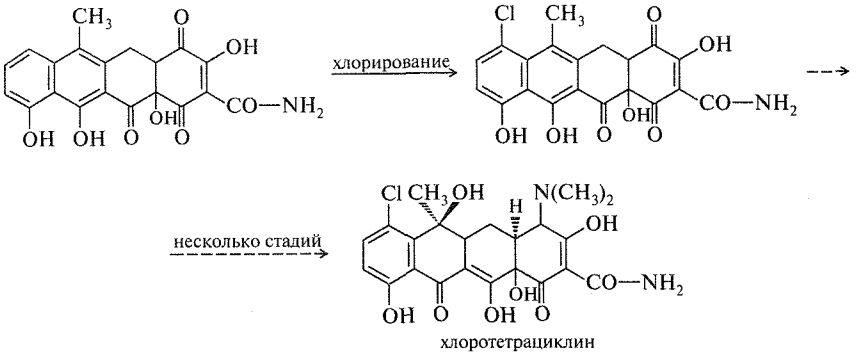
Антрацен кристаллизуется в виде бесцветных пластинок (т. пл. 217 °С), **фенантрен** — блестящих светлых листочков (т. пл. 100 °С). Электрофильное замещение у этих изомерных углеводородов протекает преимущественно по эквивалентным 9- и 10-положениям. Однако по сравнению с нафталином у этих соединений еще более возрастает тенденция к окислению и реакциям присоединения. Например, в фенантрене связь между 9-м и 10-м атомами по своей реакционной способности весьма напоминает двойную связь.



фенантрен — 9,10-дибромо-9,10-дигидрофенантрен

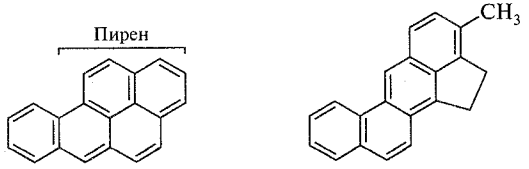
Структурные фрагменты конденсированных углеводородов в биологически активных веществах. Конденсированные углеводороды и их производные близки по структуре многим природным

биологически важным соединениям и поэтому широко используются в синтезе их аналогов — лекарственных средств. Например, структура фенантрена лежит в основе стероидов (см. 16.2) и алкалоидов ряда морфина (см. 16.3), нафтацена — тетрациклиновых антибиотиков (см. 16.4). Хлорирование полициклического ароматического соединения в ходе биосинтеза антибиотика тетрациклина служит аналогом реакции, осуществляемой в природных объектах.



хлоротетрациклин

Некоторые многоядерные конденсированные углеводороды обладают канцерогенными свойствами и интенсивно изучаются в связи с проблемами возникновения и профилактики рака, например бензопирен, обнаруженный в табачном дыме, и один из наиболее сильных канцерогенов метилхолантрен, который может образовываться из холестерина (см. 16.2).

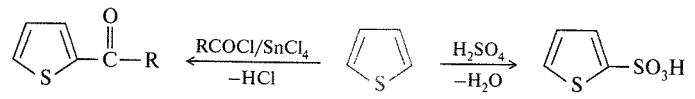


бензопирен — метилхолантрен

6.3.3. Электрофильное замещение в ароматических гетероциклических соединениях

Пиррол, фуран, тиофен и их производные относятся к «богатым электронами» так называемым π-избыточным системам (см. 2.3.2). Для них характерна большая легкость протекания реакций электрофильного замещения по сравнению с бензолом. Более реакционноспособными являются α-положения.

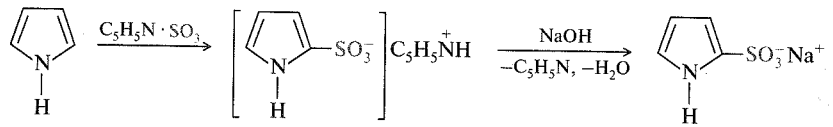
Пятичленные ароматические гетероциклические соединения легко галогенируются, алкилируются, ацилируются, сульфируются, нитруются.



кетоны ряда тиофена — тиофен — α-тиофенсульфоновая кислота

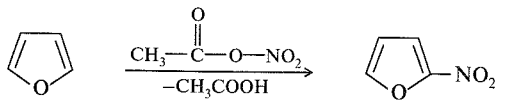
При выборе реагентов необходимо учитывать *ацидофобность*, т. е. нестабильность в сильнокислой среде пиррольных и фурановых ядер.

Пиррол сульфируют комплексами оксида серы(VI) с некоторыми основаниями, например пиридинсульфотриоксидом $C_5H_5N \cdot SO_3$. Продукт реакции обрабатывают разбавленной щелочью и выделяют α-пирролсульфоновую кислоту в виде натриевой соли. Таким образом кислая среда на всех стадиях процесса исключается.



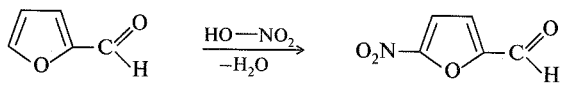
пиррол — α-пирролсульфонат натрия

Нитрование фурана осуществляют в мягких условиях при действии ацетилнитрата (ангидрида уксусной и азотной кислот).



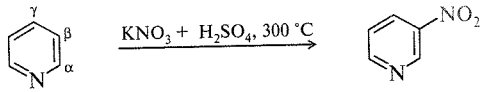
фуран — α-нитрофуран

При наличии электроноакцепторных заместителей (ориентанты II рода) в ядрах фурана и пиррола ацидофобность последних понижается, и реакции электрофильного замещения могут быть осуществлены с меньшими предосторожностями. Так, при прямом нитровании фурфурола получают 5-нитрофурфурол — исходное соединение для синтеза бактерицидных средств.



фурфурол (фуран-2-карбальдегид) — 5-нитрофурфурол

Пиридин и другие гетероциклические системы с пиридиновым атомом азота являются электронодефицитными (см. 2.3.2). Они гораздо труднее, чем бензол, вступают в реакции электрофильного замещения, при этом входящий электрофил занимает β-положение по отношению к атому азота.



пиридин — β-нитропиридин

Низкая реакционная способность пиридина обусловлена еще и тем, что в сильнокислых средах, в которых осуществляется электрофильное замещение, пиридин существует в протонированной форме в виде катиона пиридиния $C_5H_5NH^+$, что существенно затрудняет электрофильную атаку.

Глава 7
НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У НАСЫЩЕННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

Реакции нуклеофильного замещения характерны для насыщенных органических соединений, содержащих такие функциональные группы, как галоген, гидроксильную, тиольную группы и аминогруппу. Для сравнения в настоящей главе также рассмотрены соединения с этими же функциональными группами у ненасыщенного и ароматического атомов углерода — винил- и арилгалогениды, фенолы, ароматические амины и др.

7.1. Галогенопроизводные углеводородов

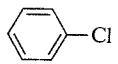
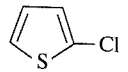
Галогенопроизводными углеводородов или галогеноуглеводородами называются производные углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода замещены на атомы галогена.

Моногалогенопроизводные R—Hal

R—F	R—Cl	R—Br	R—I
фториды	хлориды	бромиды	иодиды

Атомы галогена, если их несколько в молекуле, могут находиться как у разных, так и у одного атома углерода. Атомы галогена могут быть одинаковыми или различными. Это обусловливает разнообразие типов ди- и полигалогенопроизводных (табл. 7.1).

В зависимости от природы органического радикала галогенопроизводные могут принадлежать к *алифатическому, ароматическому* или *гетероциклическому* ряду.

Алифатические	Ароматические	Гетероциклические
CH_3CH_2Cl		
хлороэтан	хлоробензол	2-хлоротиофен

Алифатические галогенопроизводные в зависимости от строения углеводородного радикала могут быть первичными, вторичными и третичными (см. 1.2). В отличие от углеводородов их молекулы полярны: дипольный момент галогенопроизводных составляет 1,25—1,45 D. Полярность обусловлена более высокой электроотрицательностью атомов галогенов по сравнению с атомом углерода (см. 2.2.1). В силу высокой электроотрицательности атомы галогенов в галогенопроизводных прочно удерживают свои *n*-электроны и не проявляют основных свойств и склонности к образованию межмолекулярных водородных связей. В результате галогеноуглеводороды практически нерастворимы в воде.

Высокая полярность и поляризуемость связи углерод—галоген обусловливает возможность ее гетеролитического разрыва и высокую реакционную способность алкилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения (S_N) галогена. Поэтому галогенопроизводные широко используются в качестве субстратов в реакциях, ведущих к получению различных классов органических соединений.

Взаимодействие алкилгалогенидов с водным раствором щелочи лежит в основе общего метода синтеза *спиртов*.

$$R{-}Cl + NaOH \longrightarrow \underset{\text{спирты}}{R{-}OH} + NaCl \qquad (7.1)$$

Аналогичным образом при действии на алкилгалогениды гидросульфидов щелочных металлов могут быть синтезированы *тиолы*.

$$R{-}Br + NaSH \longrightarrow \underset{\text{тиолы}}{R{-}SH} + NaBr \qquad (7.2)$$

Таблица 7.1. **Галогенопроизводные углеводородов**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Моногалогенопроизводные			
Хлорометан (метилхлорид)	CH_3Cl	–97	–24
Бромометан (метилбромид)	CH_3Br	–94	4
Иодометан (метилиодид)	CH_3I	–66	42,5
Хлороэтан (этилхлорид)	CH_3CH_2Cl	–139	13
Бромоэтан (этилбромид)	CH_3CH_2Br	–119	38
1-Хлоропропан (пропилхлорид)	$CH_3CH_2CH_2Cl$	–123	47
2-Хлоропропан (изопропилхлорид)	$CH_3CH(Cl)CH_3$	–117	36
Хлороэтилен (винилхлорид)	$CH_2{=}CHCl$	–154	–13
1-Хлоропропен-2 (аллилхлорид)	$CH_2{=}CHCH_2Cl$	–136	45
2-Хлоробутадиен-1,3 (хлоропрен)	$CH_2{=}C(Cl)CH{=}CH_2$	–130	59
Хлоробензол	C_6H_5Cl	–46	132
Бензилхлорид	$C_6H_5CH_2Cl$	–41	179
Дигалогенопройводные			
Дихлорометан	CH_2Cl_2	–96,5	40
1,2-Дихлороэтан	$ClCH_2CH_2Cl$	–35	84
Тригалогенопроизводные			
Трихлорометан (хлороформ)	$CHCl_3$	–63,5	62
Трииодометан (иодоформ)	CHI_3	123	218
Трихлороэтилен	$CCl_2{=}CHCl$	–73	87
Тетра- и полигалогенопроизводные			
Тетрахлорометан	CCl_4	–23	76,5
Тетрахлороэтилен	$CCl_2{=}CCl_2$	–19	121
Тетрафтороэтилен	$CF_2{=}CF_2$	–131	–76
2-Бромо-1,1,1-трифторо-2-хлороэтан (фторотан)	$CF_3CH(Cl)Br$		50

Реакция алкилгалогенидов с алкоксидами щелочных металлов используется для получения *простых эфиров* симметричного и несимметричного строения.

$$R{-}Cl + NaOR \longrightarrow \underset{\text{простые эфиры (симметричные)}}{R{-}OR} + NaCl \qquad (7.3)$$

$$R{-}Cl + NaOR' \longrightarrow \underset{\text{простые эфиры (несимметричные)}}{R{-}OR'} + NaCl \qquad (7.4)$$

Реакции алкилгалогенидов с серо- и азотсодержащими нуклеофилами, приводящие к *сульфидам*, *дисульфидам* и *аминам*, рассмотрены в разделах 7.3 и 7.4 соответственно.

В отличие от алкилгалогенидов в арилгалогенидах ArX и винилгалогенидах $CH_2{=}CH{-}X$ атом галогена X прочно связан с sp^2-гибридизованным атомом углерода и с трудом поддается замещению.

Медико-биологическое значение галогенопроизводных. Галогенопроизводные широко используются в органическом синтезе; некоторые из них нашли применение в медицине.

Введение галогена в алифатический углеводород оказывает сильное влияние на физиологическую активность соединения.

Этилхлорид — газ, легко сжижающийся при температуре 12 °С в бесцветную жидкость; применяется как местноанестезирующее (обезболивающее) средство. Действие обусловлено быстрым испарением этилхлорида, вызывающим сильное охлаждение.

Хлороформ — средство для ингаляционного наркоза; его преимущества — невоспламеняемость и быстрое действие. Относительно токсичен.

Иодоформ — антисептическое (обеззараживающее) средство. Используется наружно в виде присыпок и мазей.

Фторотан — одно из эффективных средств для общего наркоза.

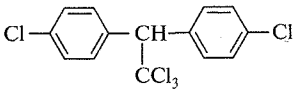
Трихлороэтилен — мощное наркотическое средство, особенно при необходимости кратковременного наркоза.

Тетрафтороэтилен при полимеризации образует достаточно инертный полимер — *тефлон*, широко применяющийся, в том числе для изделий медицинской техники.

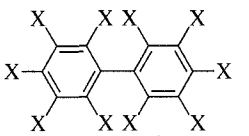
Перфтороуглеводороды — продукты исчерпывающего фторирования углеводородов — обладают способностью растворять и переносить кислород по кровяному руслу, что весьма ценно при больших кровопотерях. Это свойство позволяет рассматривать перфтороуглеводороды в качестве химической основы для создания кровезаменителей (перфторан, или так называемая «голубая кровь»).

Введение хлора в ароматическое ядро увеличивает токсичность соединения, а введение галогена в боковую цепь рядом с ароматическим кольцом приводит к появлению слезоточивых свойств, например в случае бензилгалогенидов (лакриматоры).

Полигалогенопроизводные нашли применение в качестве инсектицидов, т. е. химических средств для уничтожения насекомых — вредителей сельскохозяйственных культур. Наибольшую известность получили 4,4'-дихлородифенилтрихлороэтан (ДДТ) и 1,2,3,4,5,6-гексахлороциклогексан (гексахлоран).

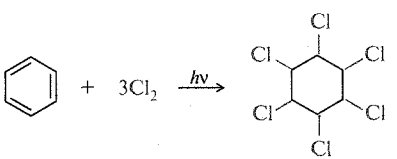


ДДТ

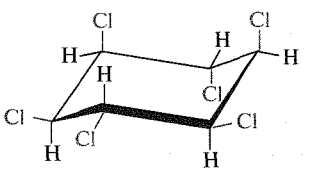


«арохлоры» (X = Cl, H)

Гексахлоран является антиметаболитом витаминоподобного вещества миоинозита (см. 10.3.1), входящего в состав липидов. Он образуется в виде смеси стереоизомеров при хлорировании бензола под действием УФ-облучения.



гексахлоран (смесь стереоизомеров)



γ-гексахлороциклогексан

Эта реакция является достаточно редким примером процесса, сопровождающегося нарушением ароматической системы бензольного кольца. Наибольшую активность проявляет один из стереоизомеров гексахлорана, так называемый γ-изомер, у которого три соседних атома хлора занимают экваториальные, а три других — аксиальные положения.

Важное значение имеют полихлорированные бифенилы («арохлоры»).

Практическое использование полигалогенопроизводных сопряжено с экологической опасностью, так как большинство из них довольно устойчивы, медленно разлагаются в природных условиях и способны накапливаться в живых организмах. В связи с этим их применение стараются ограничить. В частности, у нас и в других странах использование ДДТ запрещено.

7.2. Соединения с гидроксильной группой и их производные

Производные алифатических углеводородов, в которых один или несколько атомов водорода замещены на гидроксильную группу, называют спиртами; аналогичные производные моноядерных ароматических углеводородов называют фенолами, соответствующие производные нафталина — нафтолами.

В зависимости от числа гидроксильных групп спирты и фенолы бывают одно-, двух-, трехатомными и т. д. Спирты, содержащие две или более гидроксильных групп, называют *многоатомными*.

7.2.1. Одноатомные спирты и фенолы

Одноатомные спирты и фенолы имеют следующие общие формулы.

Спирты	Фенолы
R—ÖH	Ar—ÖH

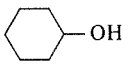
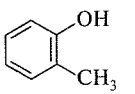
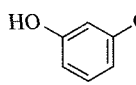
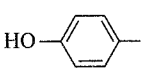
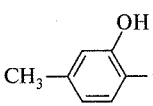
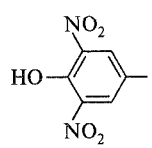
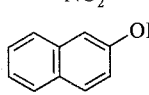
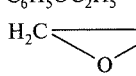
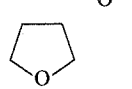
В зависимости от строения углеводородного радикала спирты могут быть первичными, вторичными и третичными (см. 1.2).

Спирты имеют аномально высокие температуры кипения (табл. 7.2), что является следствием их ассоциации за счет межмолекулярных водородных связей (см. 2.2.3).

Таблица 7.2. **Одноатомные спирты, фенолы и простые эфиры**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Насыщенные одноатомные спирты			
Метанол	CH_3OH	–94	64,5
Этанол	CH_3CH_2OH	–115	78
Пропанол-1 (*н*-пропиловый)	$CH_3CH_2CH_2OH$	–127	97
Пропанол-2 (изопропиловый)	$CH_3CH(OH)CH_3$	–89,5	82,5
Бутанол-1 (*н*-бутиловый)	$CH_3(CH_2)_2CH_2OH$	–80	118
2-Метилпропанол-1 (изобутиловый)	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	–108	108
Бутанол-2 (*втор*-бутиловый)	$CH_3CH(OH)CH_2CH_3$	–114	99,5
2-Метилпропанол-2 (*трет*-бутиловый)	$(CH_3)_3COH$	25,5	83
н-Пентиловый (амиловый)	$CH_3(CH_2)_3CH_2OH$	–78,5	138
Цетиловый	$CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$	49	178*

Продолжение табл. 7.2

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Циклогексанол		24	161,5
Бензиловый	$C_6H_5CH_2OH$	–15	205
Ненасыщенные одноатомные спирты			
Аллиловый	$CH_2{=}CHCH_2OH$	–129	97
Коричный	$C_6H_5CH{=}CHCH_2OH$	33	257,5
Пропаргиловый	$HC{\equiv}CCH_2OH$	–48	115
Одноатомные фенолы			
Фенол	C_6H_5OH	41	182
2-Метилфенол (*о*-крезол)		31	191
3-Метилфенол (*м*-крезол)		11	201
4-Метилфенол (*п*-крезол)		32	202
Тимол		51	232
2,4,6-Тринитрофенол (пикриновая кислота)		122	195**
β-Нафтол		122	295
Простые эфиры			
Диэтиловый	$C_2H_5OC_2H_5$	–116	36
Фенилэтиловый (фенетол)	$C_6H_5OC_2H_5$	–29,5	172
Этиленоксид (эпоксиэтан)		–112	11
Тетрагидрофуран		–108	65
Бутилвиниловый	$CH_2{=}CHOC_4H_9$	–113	94

* При давлении 12 мм рт. ст.
** При давлении 2 мм рт. ст.

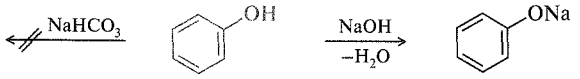
За счет образования водородных связей с молекулами воды спирты хорошо в ней растворимы. Низшие спирты (метанол, этанол, пропанол-1) смешиваются с водой в любых соотношениях. С увеличением молекулярной массы растворимость спиртов уменьшается.

Одноатомные спирты — нейтральные вещества. В их присутствии содержание ионов водорода в воде практически не изменяется. Путем взаимодействия спиртов со щелочами приготовить растворы алкоксидов щелочных металлов заметной концентрации не удается. Поэтому последние получают реакцией спиртов со щелочными металлами.

$$2C_2H_5OH + 2Na \longrightarrow 2C_2H_5ONa + H_2$$

этоксид натрия

Фенолы в отличие от спиртов проявляют слабые кислотные свойства (см. табл. 5.1). Так, 0,1 М водный раствор фенола имеет pH 5,4. Обладая низкой кислотностью, фенолы образуют соли только с сильными основаниями, например гидроксидом натрия, а со слабыми основаниями, например водородкарбонатом натрия $NaHCO_3$, в реакцию не вступают.



фенол — фенолят (феноксид) натрия

Для обнаружения фенолов используется качественная реакция с хлоридом железа(III). Одноатомные фенолы дают устойчивое сине-фиолетовое окрашивание, что связано с образованием комплексных соединений железа.

Неподеленная пара электронов атома кислорода обусловливает слабые основные свойства спиртов, и они образуют оксониевые соли с сильными минеральными кислотами (см. 5.1.2).

Связь C—O в спиртах полярная (0,7 D) и способна к гетеролитическому разрыву. Нуклеофильное замещение гидроксильной группы в спиртах, в частности, на галоген, может быть осуществлено при действии на спирты галогеноводородов в присутствии кислотных катализаторов (например, серной кислоты).

$$R{-}OH + HCl \xrightarrow{H^+} R{-}Cl + H_2O \qquad (7.5)$$

алкилгалогениды

В отличие от спиртов фенолы в этих условиях арилгалогенидов не образуют.

7.2.2. Простые эфиры

Производные спиртов или фенолов, в которых атом водорода гидроксильной группы замещен на углеводородный радикал, называют простыми эфирами.

Простые эфиры

$$R{-}\ddot{O}{-}R'$$

Простые эфиры практически не смешиваются с водой, хорошо растворяют многие органические вещества и поэтому часто используются как растворители, но они весьма огнеопасны. В частности, диэтиловый эфир может воспламеняться, если рядом находится открытый огонь или просто сильно нагретый предмет.

Простые эфиры — слабые нейтральные *n*-основания (см. 5.1.2). Они растворяются в концентрированных минеральных кислотах за счет образования нестойких оксониевых солей, легко гидролизующихся избытком воды.

$$CH_3CH_2{-}\ddot{O}{-}CH_2CH_3 + H_2SO_4 \rightleftharpoons \left[\begin{matrix}CH_3CH_2\\CH_3CH_2\end{matrix}\!\!>\!\overset{+}{O}{-}H\right]HSO_4^-$$

диэтилоксонийгидросульфат

$$\left[\begin{matrix}CH_3CH_2\\CH_3CH_2\end{matrix}\!\!>\!\overset{+}{O}{-}H\right]HSO_4^- + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + HSO_4^- + CH_3CH_2OCH_2CH_3$$

Простые эфиры — малореакционноспособные вещества, инертные к щелочам, большинству кислот и другим реагентам.

Простые эфиры алифатического ряда в обычных условиях не гидролизуются. Расщепление эфирной связи в этих соединениях по реакции нуклеофильного замещения происходит лишь в жестких условиях, например при взаимодействии простых эфиров с концентрированной бромоводородной или иодоводородной кислотой при нагревании.

$$CH_3{-}OC_6H_5 + HBr \xrightarrow{H^+} CH_3{-}Br + C_6H_5OH \qquad (7.6)$$

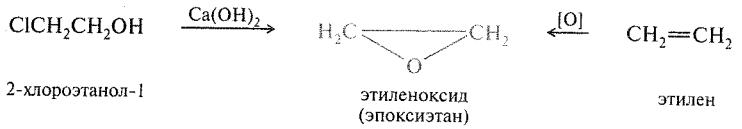
метилфениловый эфир — метилбромид — фенол

К простым эфирам относятся также *виниловые эфиры* и *эпоксиды*.

Виниловые эфиры $CH_2{=}CH{-}OR$ — производные неустойчивого енола — винилового спирта $CH_2{=}CH{-}OH$. Структурные фрагменты виниловых эфиров встречаются в некоторых природ-

ных соединениях, в частности в сложных липидах *плазмалогенах* (см. 15.3).

Эпоксиды, или *оксираны,* — трехчленные циклические простые эфиры. Относятся к гетероциклическим соединениям. Простейший из них — **этиленоксид** — образуется при дегидрохлорировании 2-хлороэтанола-1 под действием оснований или окислении этилена в специальных условиях (см. 9.1.2).



Предполагают, что эпоксиды образуются в качестве промежуточных продуктов ферментативного окисления кислородом двойных углерод-углеродных связей. Этот процесс в итоге приводит к введению гидроксильной группы в природные соединения (см. 9.1.3).

Медико-биологическое значение соединений с гидроксильной группой. Введение гидроксильной группы в молекулу повышает растворимость вещества в воде и увеличивает его физиологическую активность (токсическое и наркотическое действие). Растворимость возрастает с удлинением углеродной цепи, проходя через максимум при C_6—C_8, с ее разветвлением, а также при переходе от первичных спиртов к вторичным и третичным. Введение галогенов или кратных связей в молекулу спирта усиливает его наркотическое действие.

Метиловый спирт является сильным ядом; в пищеварительном тракте образует формальдегид и муравьиную кислоту. Используется как сырье для промышленного органического синтеза.

Этиловый спирт действует опьяняюще, а в больших дозах вызывает состояние, близкое к наркозу; используется для приготовления настоек и в качестве обеззараживающего средства.

Бутиловые и амиловые спирты известны как основные компоненты сивушных масел.

Аллиловый спирт получается в качестве промежуточного продукта в промышленном синтезе глицерина.

Фенолы в организме образуются в результате метаболизма аминокислот, содержащих ароматическое ядро. Введение гидроксильной группы в ароматическое ядро приводит к появлению антисептических свойств. Поэтому многие фенолы и β-нафтол оказывают бактерицидное действие и применяются как дезинфицирующие средства.

Фенол, или карболовая кислота, была первым антисептиком, введенным в хирургию. Токсичен и может вызвать ожог кожи. Широко используется для производства пластмасс, лекарственных средств, красителей, взрывчатых веществ.

Крезолы применяются как дезинфицирующие средства.

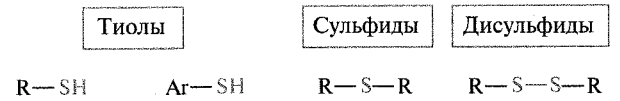
Тимол содержится во многих эфирных маслах и применяется как антисептическое и противоглистное средство.

Диэтиловый эфир нашел наибольшее применение в медицине из соединений класса простых эфиров. Он используется для ингаляционного наркоза, растираний и приготовления настоек и экстрактов, а также как растворитель веществ животного и растительного происхождения. При хранении на воздухе диэтиловый эфир легко образует взрывчатый гидропероксид (см. 6.1.2).

Бутилвиниловый эфир используется для получения полимера, применяемого в качестве ранозаживляющего средства под названием винилин («бальзам Шостаковского»).

7.3. Тиолы и их производные

Серосодержащие аналоги спиртов или фенолов называют тиолами, серосодержащие аналоги простых эфиров и органических пероксидов называют сульфидами и дисульфидами соответственно.



Тиолы и сульфиды можно также рассматривать как производные сероводорода H_2S, у которого один или оба атома водорода замещены на органический радикал (табл. 7.3).

Таблица 7.3. **Тиолы, сульфиды и дисульфиды**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Метантиол	CH_3SH	−123	6
Этантиол	CH_3CH_2SH	−144	35
Тиофенол	C_6H_5SH	−15	169
Диметилсульфид	CH_3SCH_3	−83	38
Диметилдисульфид	CH_3SSCH_3	−85	108

Тиолы и их производные обладают крайне неприятным запахом. На этом свойстве основано использование низших тиолов в качестве пахучей добавки к природному газу, не имеющему собственного запаха.

Тиолы обладают большей кислотностью, чем соответствующие спирты, поскольку алкилсульфид-ионы стабильнее алкоксид-ионов вследствие большего атомного радиуса серы по сравнению с кислородом и, следовательно, более эффективной делокализации отрицательного заряда на атоме серы (см. 5.1.1, табл. 5.1). Однако спирты более склонны к образованию межмолекулярных водородных связей. Это объясняется более высокой полярностью связи O—H, в то время как связь S—H практически неполярна из-за близких значений электроотрицательности серы и водорода (см. 2.2.1).

В соответствии с достаточно высокой кислотностью тиолы при обработке водным раствором щелочи превращаются в *соли*.

$$\underset{\text{этантиол}}{CH_3CH_2SH} + NaOH \longrightarrow \underset{\text{этантиолят натрия}}{CH_3CH_2SNa} + H_2O$$

Взаимодействие щелочных солей алкилтиолов с алкилгалогенидами приводит к *диалкилсульфидам*.

$$RSNa + R'—Br \longrightarrow \underset{\text{диалкилсульфиды}}{R—S—R'} + NaBr \qquad (7.7)$$

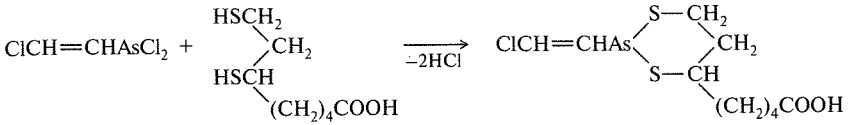
Диалкилсульфиды практически не обладают основными свойствами и не реагируют с кислотами. Однако в реакциях с алкилгалогенидами, например с метилиодидом, они выступают в качестве нуклеофилов, образуя *сульфониевые соли*.

$$R—\ddot{S}—R + CH_3—I \longrightarrow \underset{\text{диалкилметилсульфонийиодид}}{\left[CH_3—\overset{+}{S}\begin{matrix}R\\R\end{matrix}\right]I^-} \qquad (7.8)$$

При действии солей тяжелых металлов, в частности ртути или свинца, тиолы образуют труднорастворимые *соли алкилтиолов*.

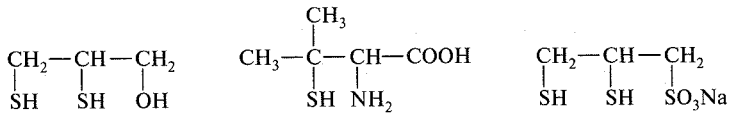
$$\underset{\text{метантиол}}{2CH_3SH} + \underset{\substack{\text{ацетат}\\\text{свинца(II)}}}{Pb(OCOCH_3)_2} \longrightarrow \underset{\substack{\text{метантиолят}\\\text{свинца(II)}}}{Pb(SCH_3)_2} + 2H_2O$$

Тиоловые антидоты. Тяжелые металлы — ртуть, мышьяк, свинец, кадмий, сурьма и другие могут выступать в роли так называемых *тиоловых ядов* в связи со способностью реагировать с тиольными группами ферментов и тем самым инактивировать последние. В частности, действие известного в годы Первой мировой войны отравляющего вещества люизита связано с ингибированием кофактора оксидазных ферментов — дигидролипоевой кислоты (см. 9.3).



люизит дигидролипоевая кислота

Основываясь на такой схеме отравляющего действия, был проведен поиск противоядий (антидотов) среди веществ с двумя близко расположенными тиольными группами (или тиольной и аминогруппами). Одним из первых антидотов был 2,3-димеркаптопропанол-1, получивший название *британского антилюизита* (БАЛ). Это вещество способно связывать не только молекулы люизита, но и высвобождать дигидролипоевую кислоту из циклического соединения с люизитом.



БАЛ пеницилламин унитиол

На образовании прочных комплексов с ионами тяжелых металлов основано использование и других поли- и гетерофункциональных тиолов, в частности 2-амино-3-меркапто-3-метилбутановой кислоты (пеницилламин) и 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия (унитиол) в качестве противоядий при отравлении соединениями тяжелых металлов.

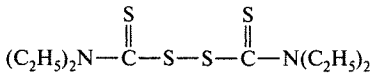
Тиолы при действии даже слабых окислителей легко превращаются в *дисульфиды*.

$$\underset{\text{тиолы}}{2RSH} \xrightarrow{[O]} \underset{\text{диалкилдисульфиды}}{R—S—S—R} + H_2O$$

В отличие от их кислородных аналогов (пероксидов) дисульфиды не обладают взрывчатыми свойствами.

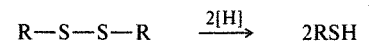
Дисульфидная группа присутствует в тетураме (антабус) — одном из эффективных препаратов, применяемых при лечении алкоголизма. Дейст-

вие тетурама основано на его способности задерживать окисление этанола на уровне ацетальдегида (видимо, блокируя фермент ацетальдегидоксидазу). В результате ацетальдегид, накапливаясь в организме, вызывает крайне неприятные ощущения.



тетурам

При действии восстановителей дисульфиды могут быть превращены в *тиолы*.



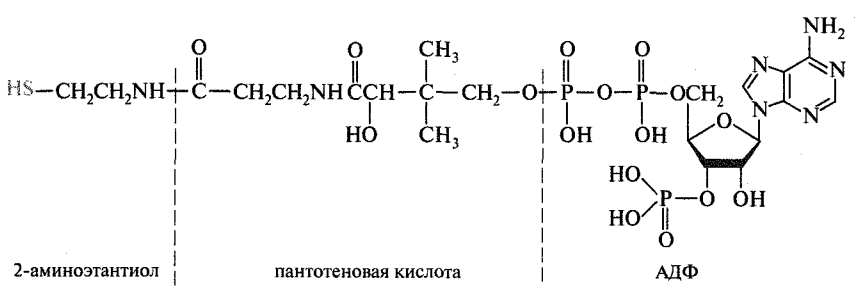
диалкилдисульфиды — тиолы

Обратимая реакция окисления тиолов в дисульфиды играет важную роль в протекающих в организме процессах.

Тиольная функция присутствует в α-аминокислоте цистеине, входящей в состав белков (см. 12.1.1).

Кофермент А. Самым распространенным представителем тиолов в организме является кофермент А (кофермент ацилирования), обычно обозначаемый как CoASH, чтобы показать, что он функционирует в качестве тиола. В его состав входят три компонента — 2-аминоэтантиол, пантотеновая кислота (см. 12.2.2) и фосфорилированный по положению 3 рибозы аденозиндифосфат (АДФ, см. 14.3). Пантотеновая кислота образует, с одной стороны, амидную связь с 2-аминоэтантиолом, а с другой — сложноэфирную связь с остатком АДФ.

Кофермент А (CoASH)



2-аминоэтантиол — пантотеновая кислота — АДФ

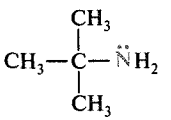
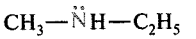
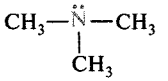
Кофермент А играет важную роль в процессах обмена веществ, в частности активирует карбоновые кислоты, превращая их в реакционноспособные эфиры тиолов (см. 8.3.2).

7.4. Амины

Производные аммиака, в котором один, два или три атома водорода замещены на органические радикалы, называются аминами.

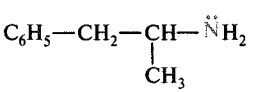
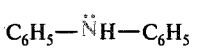
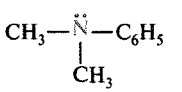
В зависимости от числа замещенных атомов водорода различают первичные, вторичные и третичные амины (табл. 7.4).

Обратим внимание на иное использование этих понятий в применении к аминам, где они означают число атомов углерода, с которыми непосредственно связан атом азота.

Первичный амин	Вторичный амин	Третичный амин
		
трет-бутиламин	метилэтиламин	триметиламин

Существуют и соли четырехзамещенного аммония, например хлорид тетраметиламмония $(CH_3)_4N^+Cl^-$. Соответствующее ему основание — гидроксид тетраметиламмония $(CH_3)_4N^+OH^-$ — представляет собой сильное основание, аналогичное гидроксидам щелочных металлов, так как связь с гидроксильной группой здесь ионная.

В зависимости от природы органических радикалов амины могут относиться к *алифатическому*, *ароматическому* или *гетероциклическому* ряду, а также могут быть смешанными.

Алифатический амин	Ароматический амин	Смешанный жирно-ароматический амин
		
1-фенилпропанамин-2 (фенамин, первичный амин) стимулятор ЦНС	дифениламин (вторичный амин)	*N,N*-диметиланилин (третичный амин)

Атом азота в алифатических аминах имеет *пирамидальное* строение. Соединения с тремя различными заместителями у атома азота хиральны, однако вследствие чрезвычайно легкой инверсии (об-

ращения конфигурации) энантиомеры у аминов обычно не могут быть выделены в индивидуальном состоянии.

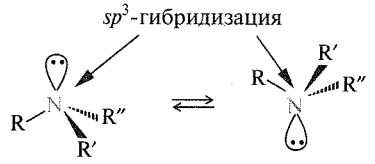
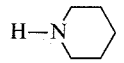
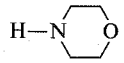
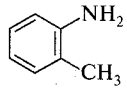
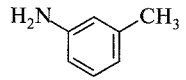
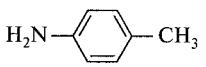


Таблица 7.4. **Амины**

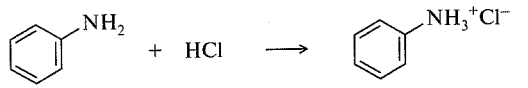
Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Алифатические			
Метиламин	CH_3NH_2	–92	–6
Этиламин	$CH_3CH_2NH_2$	–80	17
Бензиламин	$C_6H_5CH_2NH_2$		185
Диметиламин	$(CH_3)_2NH$	–92	7,5
Диэтиламин	$(C_2H_5)_2NH$	–48	55
Триметиламин	$(CH_3)_3N$	–117	3
Триэтиламин	$(C_2H_5)_3N$	–115	89
Пиперидин		–9	106
Морфолин		–6	129
Гидроксид тетраметиламмония	$(CH_3)_4N^+OH^-$	135	
Ароматические			
Анилин	$C_6H_5NH_2$	–6	184
2-Аминотолуол (*о*-толуидин)		–13	200
3-Аминотолуол (*м*-толуидин)		–30	203
4-Аминотолуол (*п*-толуидин)		44	200
Дифениламин	$(C_6H_5)_2NH$	53	302
Трифениламин	$(C_6H_5)_3N$	127	365
Смешанные			
N-Метиланилин	$C_6H_5NHCH_3$	–57	196
N,N-Диметиланилин	$C_6H_5N(CH_3)_2$	3	194

В ароматических аминах атом азота имеет *плоское* строение, что, видимо, связано с сопряжением неподеленной пары электронов атома азота с π-электронами бензольного кольца (*p*,π-сопряжение) (см. 2.3.2).

Амины достаточно полярны. Первичные и вторичные амины образуют межмолекулярные водородные связи. За счет водородных связей с водой низшие амины хорошо в ней растворимы.

Способность к межмолекулярной ассоциации аминов выражена в гораздо меньшей степени, чем у более полярных гидроксилсодержащих соединений.

За счет наличия неподеленной пары электронов у атома азота амины являются слабыми основаниями (см. 5.1.2, табл. 5.2). Большинство из них образует соли с кислотами.

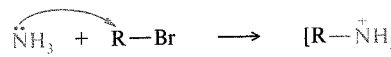


анилин (фениламин) — анилинийхлорид (фениламмонийхлорид)

Аммиак и амины участвуют в реакциях нуклеофильного замещения в качестве реагентов-нуклеофилов. Так, при действии избытка аммиака алкилгалогениды превращаются в *первичные амины* (реакция (7.9)).

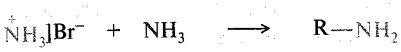
$$2NH_3 + R{-}Br \longrightarrow \underset{\text{первичный амин}}{R{-}NH_2} + NH_4Br \qquad (7.9)$$

На первой стадии этого превращения аммиак действует как нуклеофил, замещая галоген в алкилгалогениде с образованием алкиламмониевой соли (реакция (7.9а)).



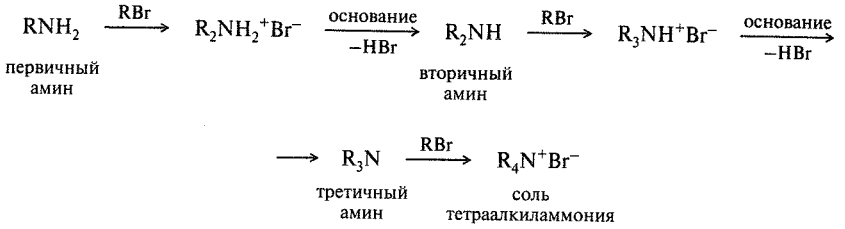
алкиламмонийбромид (7.9 а)

На второй стадии (реакция (7.9 б)) аммиак выступает в роли основания, отщепляя галогеноводород от алкиламмониевой соли, что и приводит в результате к образованию первичного амина.

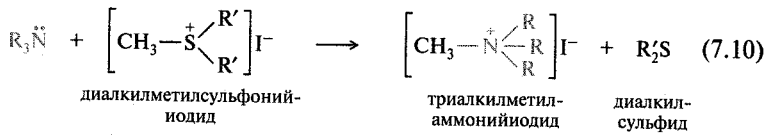


(7.9 б)

Полученный по реакции (7.9) первичный амин при избытке алкилгалогенида превращается затем во *вторичный* и далее *третичный* амины и, наконец, в *соль тетраалкилзамещенного аммония.*

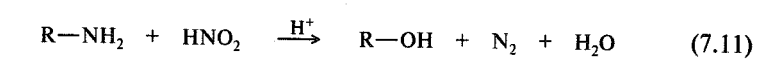


Все эти реакции могут рассматриваться как реакции *алкилирования* аммиака и аминов алкилгалогенидами. В качестве алкилирующих средств по отношению к аминам могут использоваться также алкилсульфониевые соли. При этом к атому азота амина переносится, прежде всего, метильная группа, если она присутствует в сульфониевой соли (реакция (7.10)).



(7.10)

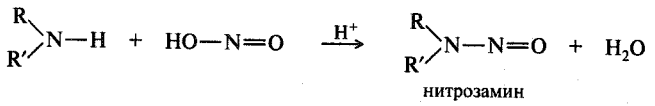
Важным превращением первичных аминов является удаление из их молекулы аминогруппы — реакция *дезаминирования.* В лабораторных условиях для этих целей используется азотистая кислота HNO_2 в кислой среде. Первичный амин при этом превращается в *спирт* (реакция (7.11)).



(7.11)

Первичные ароматические амины реагируют аналогично, образуя *фенолы.*

Действие азотистой кислоты на вторичные амины приводит к *нитрозаминам.*



Нитрозамины относятся к сильным канцерогенам. Они рассматриваются как вещества, способствующие возникновению рака. Дело в том, что нитраты, содержащиеся в растениях, могут в организме восстанавливаться в нитриты и реагировать в желудке с вторичными аминами, входящими в состав пищевых

продуктов или лекарственных веществ, по уравнению, аналогичному приведенному выше, с образованием нитрозаминов.

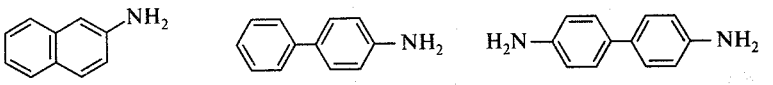
Медико-биологическое значение аминов. В организме так называемые *биогенные* амины образуются путем декарбоксилирования α-аминокислот (см. 12.1.5).

Анилин и другие ароматические амины нашли широкое применение в качестве полупродуктов в производстве красителей, взрывчатых веществ и лекарственных средств, в частности сульфаниламидных препаратов (см. 10.4).

Многие амины довольно токсичны. Анилин и другие ароматические амины являются кровяными и нервными ядами. Легко проникают в организм человека через кожу или при вдыхании паров.

Анилин оказывает жаропонижающее действие, однако не применяется в медицине из-за своей токсичности.

Предполагавшаяся ранее сильная канцерогенность анилина в дальнейшем не нашла подтверждения. Более опасными оказались аминопроизводные нафталина и бифенила, такие, как 2-нафтиламин, 4-аминобифенил и бензидин, вызывающие раковые опухоли у человека.

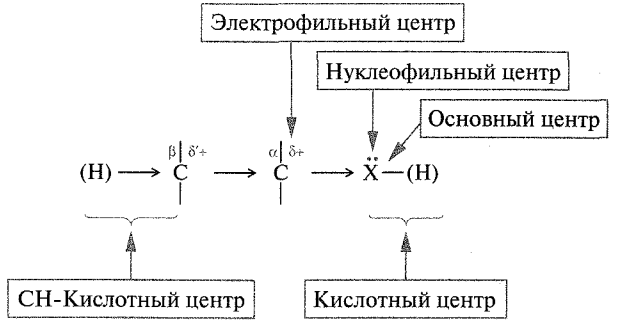


Многие природные биологически активные вещества содержат аминогруппу. Наиболее известны среди них нуклеиновые кислоты (см. 14.2), алкалоиды (см. 16.3), антибиотики (см. 16.4) и витамины (см. 16.5). В основе физиологического действия аминов лежит их способность к образованию водородных, ковалентных или ионных связей с активным центром рецептора. Отметим, что аминогруппа в наиболее активных соединениях при физиологических значениях pH чаще всего протонирована.

7.5. Общие закономерности реакций нуклеофильного замещения

В галогенопроизводных, спиртах, тиолах и аминах алифатического ряда sp^3-гибридизованный атом углерода связан одинарной σ-связью с гетероатомом функциональной группы. Гетероатомы —

элементы с более высокой электроотрицательностью, чем углерод, и электроны σ-связи смещены в их направлении. К тому же гетероатом имеет по крайней мере одну пару *n*-электронов. Схематически распределение электронной плотности в рассматриваемых монофункциональных производных углеводородов с учетом передачи электронного влияния электроноакцепторного гетероатома по σ-связям можно представить следующим образом (атомы водорода, указанные в скобках, могут отсутствовать или быть замещены на органические радикалы).

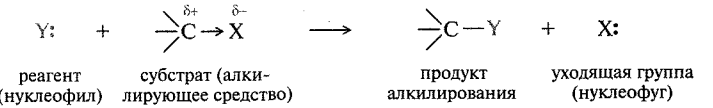


Показанное распределение электронной плотности обусловливает реакционную способность этих соединений. В их молекулах имеется основный центр и может присутствовать кислотный центр, которые определяют их кислотно-основные свойства. Наличие электрофильного центра предопределяет возможность нуклеофильной атаки. Поэтому данные соединения являются потенциальными субстратами в *реакциях нуклеофильного замещения* S_N. В то же время спирты, тиолы и амины в таких реакциях сами могут быть нуклеофильными реагентами (см. 4.2.1) либо за счет присутствия в их молекулах нуклеофильного центра, либо в результате образования анионов за счет разрыва связи гетероатом—водород.

Наконец, наличие в некоторых соединениях слабого CH-кислотного центра приводит к тому, что при действии сильных оснований эти соединения могут быть субстратами в *реакциях отщепления E*. Все это свидетельствует о широком диапазоне реакционной способности рассматриваемых веществ. Основное внимание в настоящем разделе будет уделено реакциям нуклеофильного замещения.

В ходе реакции нуклеофильного замещения атакующий реагент (нуклеофил) отдает субстрату свою пару электронов, за счет которой образуется связь между атомом углерода субстрата и нуклеофилом, а уходящая группа (нуклеофуг) отщепляется со своей парой

электронов. Данный процесс можно рассматривать также как *алкилирование* нуклеофила.



В приведенном уравнении реакции намеренно не обозначены заряды: нуклеофил и нуклеофуг могут быть заряжены отрицательно или быть нейтральными, а субстрат и продукт — либо нейтральными, либо заряженными положительно. Конкретные примеры реакций нуклеофильного замещения рассмотрены выше (реакции (7.1)—(7.11)). В суммарном виде в схеме 7.1 приведены реакционные частицы, непосредственно принимающие участие собственно в стадии нуклеофильного замещения некоторых реакций алкилирования.

Схема 7.1. **Реакции алкилирования как реакции нуклеофильного замещения S_N**

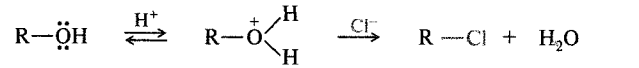
Нуклеофил		Субстрат		Продукт		Нуклеофуг	
HO^-	+	R—Cl	⟶	R—OH	+	Cl^-	(7.1)
HS^-	+	R—Br	⟶	R—SH	+	Br^-	(7.2)
RO^-	+	R′—Cl	⟶	R′—OR	+	Cl^-	(7.4)
Cl^-	+	$R—\overset{+}{O}H_2$	⟶	R—Cl	+	H_2O	(7.5)
Br^-	+	$CH_3—\overset{+}{O}(H)C_6H_5$	⟶	$CH_3—Br$	+	C_6H_5OH	(7.6)
RS^-	+	R′—Br	⟶	R′—SR	+	Br^-	(7.7)
R—S—R	+	$CH_3—I$	⟶	$CH_3—\overset{+}{S}R_2'$	+	I^-	(7.8)
NH_3	+	R—Br	⟶	$R—\overset{+}{N}H_3$	+	Br^-	(7.9a)
R_3N	+	$CH_3—\overset{+}{S}R_2'$	⟶	$CH_3—\overset{+}{N}R_3$	+	R′SR′	(7.10)

Для успешного осуществления реакции нуклеофильного замещения необходимо, чтобы уходящая группа (нуклеофуг) была более стабильной и имела меньшую энергию по сравнению с атакующим нуклеофилом.

Лучшие уходящие группы — наиболее слабые основания (а соответствующие им сопряженные кислоты — наиболее сильные). К хорошим уходящим группам относятся галогенид-ионы (реакции (7.1)—(7.4), (7.7)—(7.9)).

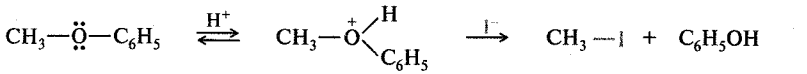
В отличие от галогенид-ионов сильные основания, например гидроксид-ион HO^-, алкоксид-ион RO^-, амид-ион NH_2^-, являются плохими уходящими группами. Поэтому их прямое нуклеофильное замещение осуществить не удается. В таких случаях используют общий прием, заключающийся в преобразовании плохой уходящей группы в хорошую уходящую группу. Для этого обычно переводят в субстрате уходящую группу (нуклеофуг) в ониевую, чтобы в дальнейшем она отщепилась в виде нейтральной молекулы.

В случае спиртов превращение в ониевую (оксониевую) группу достигается проведением реакции в условиях кислотного катализа (реакция (7.5)).



плохая уходящая группа — промежуточный ион алкилоксония — хорошая уходящая группа

Уходящей группой в данной реакции является молекула воды, а в качестве субстрата выступает протонированная по кислороду молекула спирта. Аналогично проходит процесс расщепления простой эфирной связи галогеноводородными кислотами (реакция (7.6)). Уходящей группой здесь является молекула фенола (или спирта в случае диалкиловых эфиров).



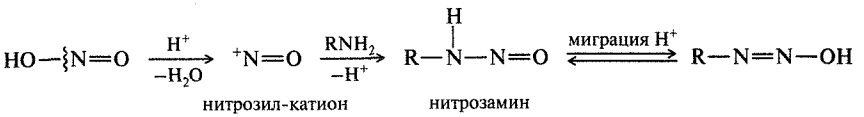
плохая уходящая группа — промежуточный ион метилфенилоксония — хорошая уходящая группа

В ряде случаев такие ониевые ионы удается фиксировать спектральными методами; строение некоторых из них установлено рентгеноструктурным исследованием. Оксониевый катион в кристалле метилоксониевой соли $[CH_3\overset{+}{O}H_2]^+AsF_6^-$ неплоский, с двумя углами $C-\overset{+}{O}-H$, равными 109,25°, и углом $H-\overset{+}{O}-H$ 99,3°. Сумма этих углов составляет 317,8°, что весьма далеко от значения 360°, соответствующего sp^2-гибридизации атома кислорода. В то же время в триэтилоксониевом катионе соли $[(C_2H_5)_3O]^+SbCl_6^-$ гибридизацию оксониевого атома кислорода можно рассматривать как промежуточную между sp^3 и sp^2 на основании суммы трех углов $C-\overset{+}{O}-C$ (345,2°, среднее значение угла ~115°). При sp^3-гибридизации атома кислорода сумма этих углов должна была бы составить $109,5 \cdot 3 = 328,5°$.

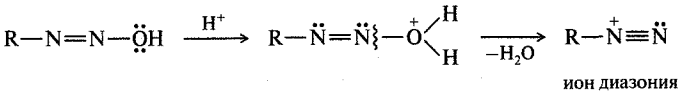
При метилировании аминов *S*-метилсульфониевыми солями (реакция (7.10)) ониевая группировка уже присутствует в сульфониевой соли.

Группы NH_2, NHR, NR_2 представляют собой чрезвычайно плохие уходящие группы. Их замещение даже после превращения в ониевые ионы обычно осуществить не удается. Однако нуклеофильное замещение группы NH_2, например на группу OH, в первичных ароматических аминах может быть осуществлено путем их взаимодействия с азотистой кислотой (реакция (7.11)).

Механизм реакции дезаминирования (реакция (7.11)) сложен. Первичный амин первоначально превращается в ион диазония, уходящей группой в котором является молекула азота — одна из лучших уходящих групп.

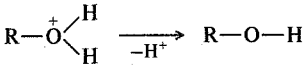


нитрозил-катион — нитрозамин



ион диазония

субстрат — нуклеофил — протонированный спирт — уходящая группа

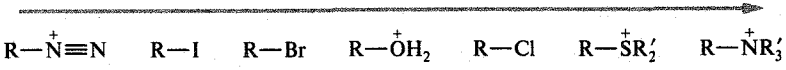


спирт

Цветом выделена стадия, представляющая собственно реакцию нуклеофильного замещения. Отметим, что в ионе диазония, т. е. в субстрате, претерпевающем нуклеофильное замещение, с углеродным реакционным центром связан опять-таки ониевый атом (в данном случае атом азота).

Ниже представлен примерный порядок понижения способности уходящих групп (нуклеофугов) замещаться в реакциях нуклеофильного замещения.

Уменьшение способности к замещению в реакциях S_N



Оценить относительную силу нуклеофилов и нуклеофугную способность уходящих групп в реакциях алкилирования (реакции (7.1)—(7.10)) и тем самым предсказать их направление можно на основании величины кислотности сопряженных им кислот (см. табл. 5.1 и 5.2).

Нуклеофильность можно определить как способность к взаимодействию с атомом углерода, несущим частичный или полный положительный заряд (т. е. как сродство к углероду). В первом приближении нуклеофильность изменяется параллельно основности (см. 5.1.2).

Несущий отрицательный заряд нуклеофил всегда сильнее своей сопряженной кислоты (нейтральной молекулы).

$$HO^- > H_2O \qquad F^- > HF \qquad HS^- > H_2S$$

В периодах периодической системы нуклеофильность и основность изменяются параллельно, увеличиваясь с уменьшением электроотрицательности элемента, т. е. его способности притягивать электроны.

Увеличение основности и нуклеофильности →

$$F^- < HO^- < NH_2^-$$

Увеличение основности и нуклеофильности →

$$HF < H_2O < NH_3$$

Так, в ряду нейтральных нуклеофилов наиболее сильными являются амины (реакции (7.7)—(7.9)). Спирты, вода и особенно фенолы обладают гораздо более низкой нуклеофильностью и в качестве нуклеофилов используются в реакциях нуклеофильного замещения обычно в виде соответствующих анионов (реакции (7.1) и (7.4)).

Однако нуклеофильность не всегда изменяется параллельно основности. Например, в группах периодической системы сверху вниз основность ослабевает, в то время как нуклеофильность возрастает. Так, тиолят-ионы RS^- в соответствии с предсказаниями теории ЖМКО (см. 5.2) более нуклеофильны (но менее основны), чем алкоголят-ионы RO^-, а для галогенид-ионов обычный порядок нуклеофильности следующий:

$$I^- > Br^- > Cl^- > F^-$$

Это связывают с тем, что в меньших по размеру нуклеофилах заряд более сконцентрирован и поэтому они лучше сольватированы молекулами растворителя, которые препятствуют взаимодействию нуклеофила с субстратом. В результате тиосоединения более активны в реакциях с алкилгалогенидами и способны в ряде случаев выступать в качестве нуклеофильных реагентов по отношению к кислородсодержащим субстратам.

Более детальное рассмотрение влияния различных факторов на протекание реакций нуклеофильного замещения невозможно без учета тонких особенностей их механизма.

7.6. Механизм реакций нуклеофильного замещения

Нуклеофильное замещение может протекать по двум основным механизмам:

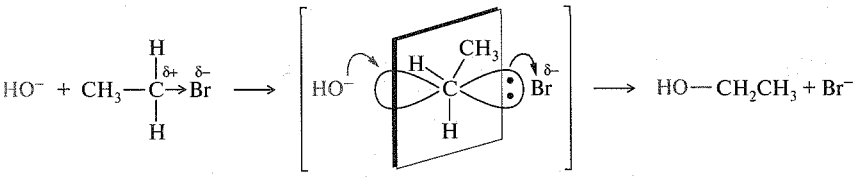
- бимолекулярному (ассоциативному);
- мономолекулярному (диссоциативному).

При бимолекулярном механизме атакующая частица постепенно вытесняет уходящую группу. Образование новой и разрыв старой связи происходят одновременно (синхронно). При мономолекулярном механизме сначала происходит медленная ионизация связи углерод—гетероатом в субстрате, а затем быстрая атака реагентом по атому углерода в образовавшейся положительно заряженной частице.

Бимолекулярное нуклеофильное замещение S_N2. По этому механизму обычно происходит образование спирта при обработке первичного алкилгалогенида водным раствором гидроксида натрия средней концентрации.

$$CH_3CH_2—Br + NaOH \longrightarrow CH_3CH_2—OH + NaBr$$

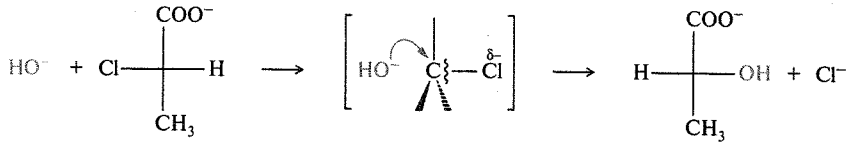
Атакующая нуклеофильная частица — гидроксид-ион HO^- — постепенно вытесняет уходящую группу — бромид-ион Br^-. Скорость реакции зависит от концентрации как субстрата C_2H_5Br, так и реагента NaOH. Образование новой связи C—O и разрыв старой связи C—Br происходят одновременно. Процесс является синхронным и включает переходное состояние, отрицательный заряд в котором распределяется между атакующей и уходящей группами.



переходное состояние

В переходном состоянии центральный атом углерода sp^2-гибридизован; три его нереагирующие связи лежат в одной плоскости, а входящая гидроксильная группа и уходящий атом брома расположены на прямой, перпендикулярной этой плоскости. Нуклеофильная атака осуществляется с тыла, и если реакционным центром в субстрате является асимметрический атом углерода, то у него происходит обращение конфигурации. Например, при реакции L-2-хлоропропионата с водным раствором щелочи, протекающей по S_N2-механизму, образуется D-2-гидроксипропионат — соедине-

ние с конфигурацией, противоположной конфигурации исходного галогенида.

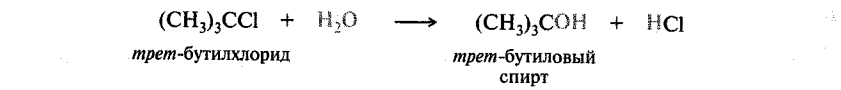


L-2-хлоропропионат

D-2-гидроксипропионат (D-лактат)

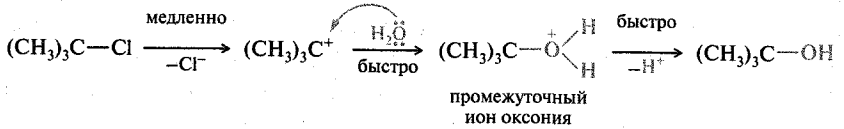
По S_N2-механизму протекают описанные выше реакции алкилирования (реакции (7.1)—(7.10)) с участием первичных и вторичных субстратов, а также ферментативные реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода в организме.

Мономолекулярное нуклеофильное замещение S_N1. По этому механизму происходит нуклеофильное замещение в третичных алкилгалогенидах и спиртах. Реакция типа S_N1 не является синхронным процессом и состоит из двух основных стадий. В первой стадии, определяющей скорость процесса в целом, участвует только молекула субстрата, которая относительно медленно диссоциирует (под воздействием среды) с образованием карбокатиона и уходящей группы. Поэтому скорость реакции не зависит от концентрации нуклеофила. В последующей стадии нуклеофил быстро атакует карбокатион, образуя конечный продукт. Примером может служить гидролиз *трет*-бутилхлорида избытком воды.



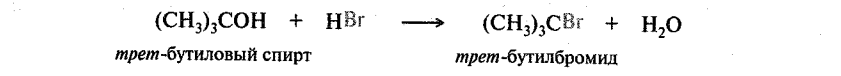
трет-бутилхлорид

трет-бутиловый спирт



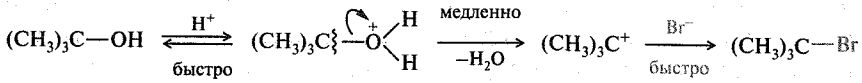
промежуточный ион оксония

По аналогичному механизму происходит обратная реакция — замена гидроксильной группы на галоген, например, при взаимодействии *трет*-бутилового спирта с концентрированной бромоводородной кислотой. Однако в этом случае, как и в реакции типа S_N2, нуклеофильному замещению предшествует быстрое протонирование спирта, необходимое для превращения плохой уходящей группы HO^- в хорошую уходящую группу — молекулу воды.



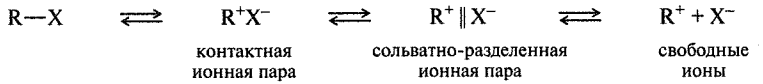
трет-бутиловый спирт

трет-бутилбромид



В случае оптически активных веществ при S_N1-процессах обычно наблюдается *рацемизация*. Карбокатион имеет плоскую конфигурацию, поэтому может быть атакован нуклеофилом с одинаковой вероятностью с обеих сторон плоскости, в которой лежат три σ-связи sp^2-гибридизованного атома углерода, что приводит к образованию равных количеств двух энантиомеров.

В ряде случаев при реализации S_N1-механизма предполагается, что конечные продукты образуются не из свободных карбокатионов, а из так называемых *ионных пар*. При этом различают контактные (тесные) и сольватно-разделенные (рыхлые) ионные пары.



контактная ионная пара

сольватно-разделенная ионная пара

свободные ионы

Реакционная способность R^+ в контактной и сольватно-разделенной ионных парах отличается от реакционной способности свободного карбокатиона, что отражается, например, на стереохимическом результате реакции.

Протеканию реакций по механизму S_N1 способствуют пространственные затруднения при реакционном центре (препятствующие подходу нуклеофила с противоположной стороны в S_N2-процессе), увеличение сольватирующей способности растворителя, а также стабилизация образующегося карбокатиона за счет электронных факторов. С учетом последнего обстоятельства способность соединений R—X вступать в S_N1-реакцию в случае одной и той же уходящей группы X соответствует ряду стабильности образующихся из них карбокатионов (см. 4.3).

Особенно высокая относительная стабильность карбокатионов аллильного и бензильного типов связана с участием соседней π-системы в делокализации положительного заряда (см. 4.3).

Способность насыщенных соединений типа R—X участвовать в реакциях нуклеофильного замещения по механизму S_N1 или S_N2 существенно зависит от строения радикала R. Обычно объемистые заместители затрудняют подход нуклеофила к реакционному центру. При переходе от метильных производных к субстратам с первичными, вторичными и третичными радикалами скорость реакций S_N2 уменьшается. Поэтому в реакции алкилирования (реакция (7.10)) происходит, прежде всего, перенос метильной группы.

Таким образом, субстраты с *третичными* радикалами реагируют по S_N1, а с *первичными* — по S_N2-механизму. Соединения с *вторичными* радикалами могут реагировать по любому механизму в зависимости от природы нуклеофила, уходящей группы и растворителя.

Сильный нуклеофил благоприятствует протеканию реакций по механизму S_N2, а растворитель, обладающий хорошей сольватирующей способностью (например, вода или водный раствор му-

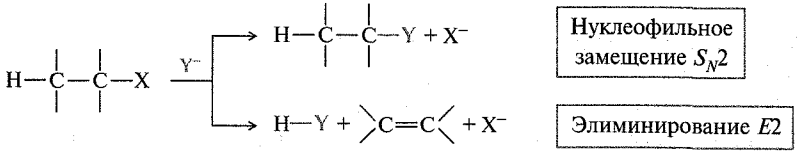
равьиной кислоты) — по механизму S_N1, так как стабилизирует промежуточные карбокатионы за счет сольватации.

Межфазный катализ. При экспериментальном осуществлении реакций нуклеофильного замещения иногда вызывает затруднение подбор растворителя, одинаково хорошо растворяющего и субстрат и реагент. Например, при получении спиртов из галогенопроизводных углеводородов субстрат, как правило, нерастворим в воде, тогда как реагент — гидроксид натрия — напротив, хорошо растворяется в воде и не растворяется в органических растворителях. В итоге субстрат и реагент практически не смешиваются, и реакция идет крайне медленно.

В ряде подобных случаев скорость таких реакций удается существенно увеличить, используя так называемый *межфазный катализ*. Функция катализатора заключается в переносе аниона-нуклеофила в органическую фазу. Катализаторами могут служить, например, четвертичные аммониевые соли $R_4N^+X^-$. Ионы R_4N^+ с достаточно большими группами R плохо сольватированы в воде и предпочтительно растворяются в органическом растворителе, увлекая за собой анионы-нуклеофилы.

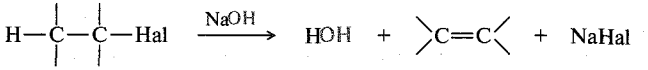
7.7. Реакция отщепления

Наличие слабого СН-кислотного центра в монофункциональных производных углеводородов типа H—C—C—X (где X — галоген, OH, NR_3^+ и т. п. группы) предопределяет возможность его атаки основанием. Поскольку каждый нуклеофил в то же время является и основанием, в субстратах, содержащих β-водородные атомы, с реакцией нуклеофильного замещения конкурирует реакция отщепления (элиминирования).

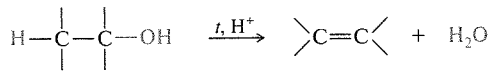


В определенных условиях такая реакция может стать основной и служить методом получения алкенов. Наиболее часто для этого используется отщепление галогеноводородов от алкилгалогенидов и воды от спирта.

Дегидрогалогенирование алкилгалогенидов проводят под действием сильных оснований — концентрированного раствора гидроксида щелочного металла в спирте (спиртовая щелочь) или алкоксида (алкоголята) щелочного металла.



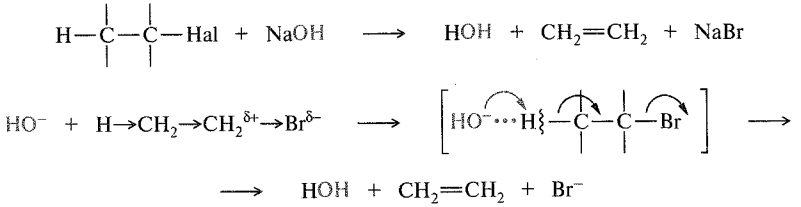
Дегидратация спиртов проводится при нагревании их в сильнокислой среде, например в присутствии концентрированных серной или фосфорной кислот.



Элиминирование легче проходит от третичных алкилгалогенидов и спиртов. В случае вторичных и особенно первичных производных реакция протекает в значительно более жестких условиях.

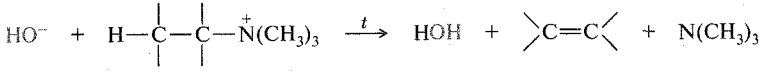
Реакции отщепления могут протекать как по мономолекулярному, так и по бимолекулярному механизму.

Бимолекулярное отщепление (элиминирование) *E2*. С процессами S_N2-типа часто конкурирует реакция элиминирования *E2*. Протеканию реакции отщепления благоприятствуют повышенная температура и использование нуклеофилов, являющихся сильными основаниями. Такие нуклеофилы способны атаковать не только электронодефицитный атом углерода субстрата, связанный с электрофильным центром, но и СН-кислотный центр, находящийся у соседнего атома углерода, на котором за счет $-I$-эффекта гетероатома возникает частичный положительный заряд (слабый СН-кислотный центр). Примером *E2*-процесса служит образование этилена из этилбромида при действии концентрированной щелочью или спиртовым раствором алкоксида щелочного металла при нагревании.



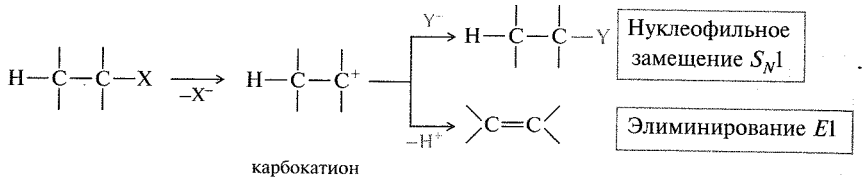
Реакция элиминирования *E2* становится преобладающей при взаимодействии вторичных, а тем более третичных алкилгалогенидов с нуклеофилами — сильными основаниями.

Элиминирование *E2* может сопровождать протекающее через ониевые интермедиаты нуклеофильное замещение в спиртах, тиолах, аминах и их производных. В частности, один из общих методов получения алкенов основан на расщеплении при нагревании четвертичных аммониевых оснований (гофмановский распад).



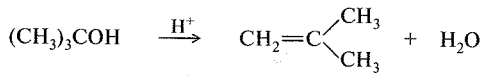
Мономолекулярное отщепление (элиминирование) *E*1. Многим процессам S_N1-замещения обычно сопутствуют реакции элиминирования *E*1. Это обусловлено возможностью стабилизации возникающего промежуточного карбокатиона (сильной СН-кислоты) иным путем — элиминированием протона от соседнего атома углерода. Реакции элиминирования *E*1 обычно протекают при повышении температуры.

(!) Процессы S_N1 и *E*1 имеют общую стадию образования карбокатиона.

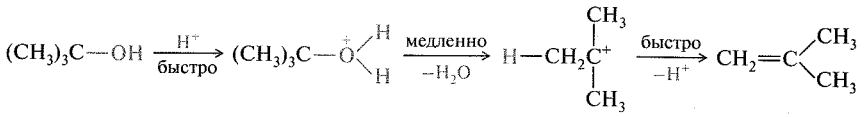


карбокатион

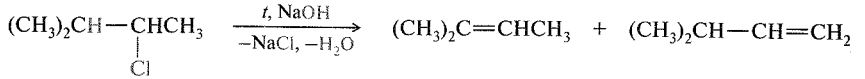
По механизму *E*1 протекает отщепление воды от третичных спиртов в сильнокислой среде (например, в присутствии серной или фосфорной кислоты).



трет-бутиловый спирт — 2-метилпропен (изобутилен)



(!) В реакциях отщепления галогеноводорода от алкилгалогенида или воды от спирта наблюдается преимущественное отщепление протона от атома углерода, содержащего минимальное число атомов водорода, т. е. от *наименее гидрогенизированного атома углерода* (правило Зайцева).

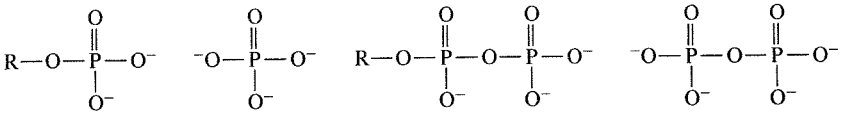


3-метил-2-хлоробутан — 2-метилбутен-2 — 3-метилбутен-1

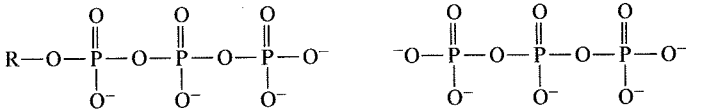
Правилу Зайцева подчиняются реакции отщепления, протекающие по *E*2 и *E*1 механизмам.

7.8. Биологически важные реакции нуклеофильного замещения

Замещение спиртовой группы в организме осуществляется, как правило, после ее превращения в эфиры фосфорной, дифосфорной (пирофосфорной) или трифосфорной кислот, поскольку анионы этих кислот являются весьма легко уходящими группами, что связано с высокой стабильностью фосфат-ионов (см. 5.1.1).



эфир фосфорной кислоты — фосфат-ион (уходящая группа) — эфир дифосфорной (пирофосфорной) кислоты — дифосфат-ион (уходящая группа)

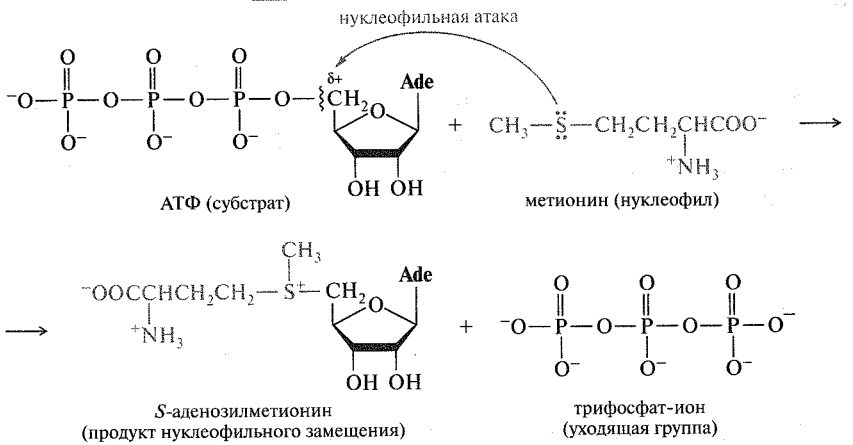


эфир трифосфорной кислоты — трифосфат-ион (уходящая группа)

Эфиры фосфорных кислот и фосфат-ионы приведены выше в ионизированной форме, т. е. в том состоянии, в котором они преимущественно существуют в физиологических условиях.

Примером замещения спиртовой группы (после ее превращения в трифосфатную группу) на сульфониевую может служить синтез *S*-аденозилметионина (SAM) из аминокислоты метионина (см. 12.1.1) и АТФ (см. 14.3).

Синтез *S*-аденозилметионина



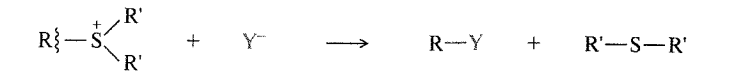
АТФ (субстрат) — метионин (нуклеофил)

S-аденозилметионин (продукт нуклеофильного замещения) — трифосфат-ион (уходящая группа)

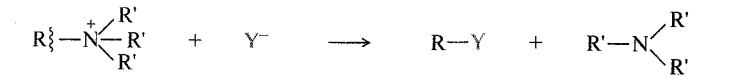
где **Ade** — остаток аденина, см. 14.1.

В ходе этой реакции осуществляется нуклеофильное замещение кислорода на серу.

Замещение серо- и азотсодержащих групп по схеме нуклеофильного замещения проходит после превращения их в соответствующие ониевые группировки (производные сульфония и аммония соответственно).

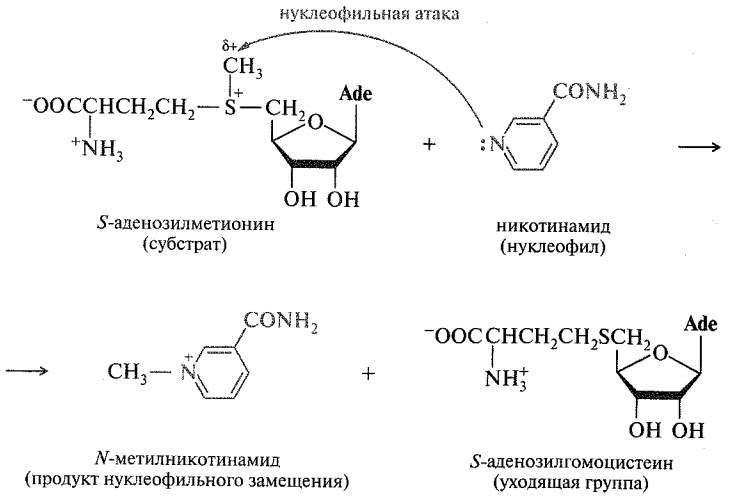


триалкилсульфоний (субстрат) — нуклеофил — продукт нуклеофильного замещения — диалкилсульфид (уходящая группа)



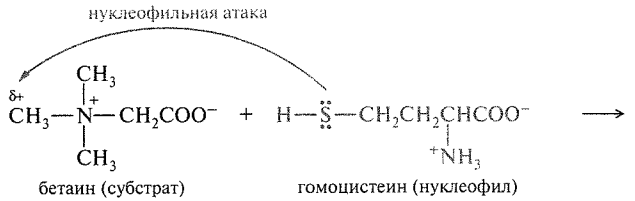
тетраалкиламмоний (субстрат) — нуклеофил — продукт нуклеофильного замещения — триалкиламин (уходящая группа)

Эти реакции имеют чрезвычайно важное биологическое значение. Так, биологическое метилирование часто осуществляется при помощи *S*-метилсульфониевых солей. Наиболее универсальным донором метильных групп в организме является уже упоминавшийся *S*-аденозилметионин (SAM). С его участием проходит метилирование аминов, например коламина, норадреналина (см. 10.3.5). В приведенном ниже примере с помощью *S*-аденозилметионина метилируется пиридиновый атом азота в никотинамиде.

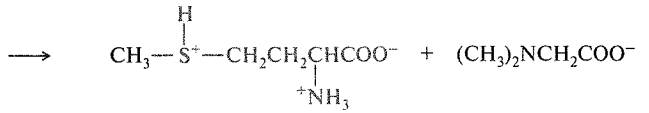


S-аденозилметионин (субстрат) — никотинамид (нуклеофил) — *N*-метилникотинамид (продукт нуклеофильного замещения) — *S*-аденозилгомоцистеин (уходящая группа)

Один из путей биосинтеза аминокислоты метионина, в свою очередь, включает перенос метильной группы от четвертичного атома азота бетаина — продукта окисления холина (см. 10.3.5).



бетаин (субстрат) — гомоцистеин (нуклеофил)

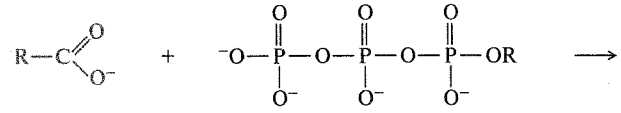


протонированный метионин (продукт нуклеофильного замещения) — анион диметилглицина (уходящая группа)

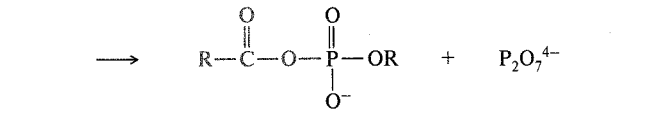
Далее протонированный метионин, отщепляя протон, превращается в метионин (см. 12.1.1).

Ацилат-ион $RCOO^-$ вследствие мезомерной стабилизации проявляет свойства слабого нуклеофила. Однако в физиологических условиях (pH 7,3—7,4) он обладает достаточно высокой реакционной способностью и превосходит такие более сильные (в иных условиях) нуклеофилы, как RNH_2 и HO^-, поскольку в нейтральных условиях последние обычно полностью протонированы.

Примером нуклеофильной реакции с участием ацилат-иона in vivo может служить образование замещенных ацилфосфатов в результате расщепления связи P—O в нуклеотиде АТФ (см. 14.3) под действием ацилат-иона (нуклеофильное замещение у атома фосфора).



ацилат-ион — АТФ



замещенный ацилфосфат — дифосфат-ион (уходящая группа)

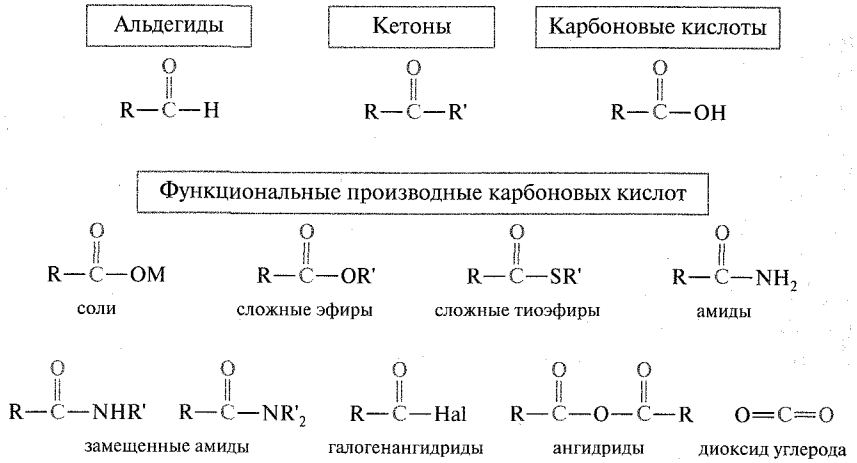
Глава 8
НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Для соединений, содержащих карбонильную группу >C=O, характерны следующие типы реакций:

- нуклеофильного присоединения A_N для альдегидов и кетонов;
- нуклеофильного замещения S_N для карбоновых кислот и их функциональных производных.

Для сравнения в настоящей главе рассмотрены азотные аналоги альдегидов и кетонов — имины, т. е. соединения, содержащие группу >C=N—, в которой, как и в карбонильных соединениях, атом углерода sp^2-гибридизован.

В зависимости от характера связанных с карбонильной группой заместителей карбонильные соединения делят на следующие классы: *альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты и их функциональные производные.*



Альдегидами называются соединения, в которых карбонильная группа связана с органическим радикалом и атомом водорода; кетонами — карбонильные соединения с двумя органическими радикалами.

Группу —C(O)H, входящую в состав альдегидов, в целом называют *альдегидной*, соответственно группу —C(O)— в кетонах — *кетонной*, или *кетогруппой*.

В карбоновых кислотах карбонильная группа входит в состав карбоксильной группы —COOH, т. е. всегда связана с гидроксильной группой.

Карбоновыми кислотами называются соединения, функциональной группой в которых является карбоксильная группа —COOH.

Наиболее важными функциональными производными карбоновых кислот являются *соли, сложные эфиры* и *сложные тиоэфиры, амиды, галогенангидриды, ангидриды.*

Функциональные производные карбоновых кислот содержат модифицированную карбоксильную группу, а при гидролизе образуют карбоновую кислоту.

По этому принципу к функциональным производным карбоновых кислот можно отнести и нитрилы R—C≡N.

В настоящей главе рассматривается также оксид углерода(IV) O=C=O как простейший представитель соединений, содержащих карбонильную группу.

8.1. Общая характеристика реакционной способности

Тригональный sp^2-гибридизованный атом углерода карбонильной группы образует три σ-связи, лежащие в одной плоскости, и π-связь с атомом кислорода за счет негибридизованной *p*-орбитали. Вследствие различия в электроотрицательности атомов углерода и кислорода π-связь между ними сильно поляризована (рис. 8.1).

В результате на атоме углерода карбонильной группы возникает эффективный положительный заряд δ+, а на атоме кислорода — отрицательный заряд δ–. Поскольку атом углерода электронодефицитен, то он представляет собой удобный центр для нуклео-

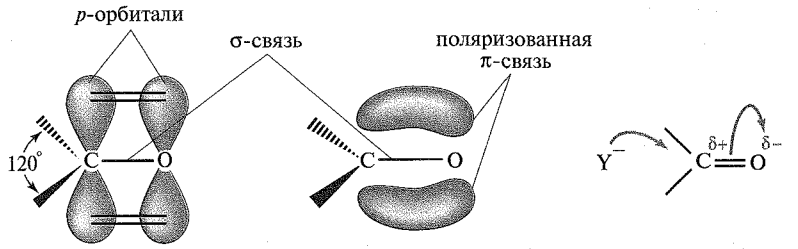
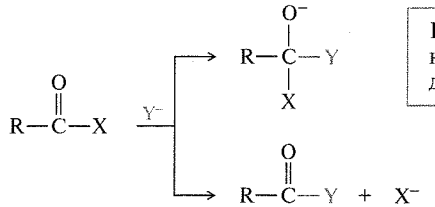


Рис. 8.1. Строение карбонильной группы, определяющее ее взаимодействие с нуклеофильными реагентами

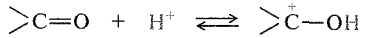
фильной атаки. Эта атака в зависимости от природы заместителя X в карбонильном соединении R—CO—X приводит к различным результатам — присоединению по двойной связи C=O (нуклеофильное присоединение, X = H или R) или замещению X на Y (нуклеофильное замещение, X = OH, OR, NH_2, Hal и др.).



Реакции нуклеофильного присоединения (A_N) — характерны для альдегидов и кетонов (R = H или R)

Реакции нуклеофильного замещения (S_N) — характерны для карбоновых кислот и их функциональных производных

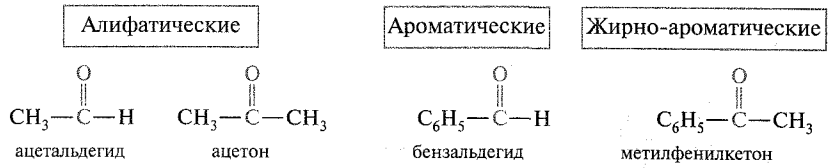
В кислой среде активность карбонильной группы, как правило, увеличивается, поскольку вследствие протонирования атома кислорода на атоме углерода возникает полный положительный заряд.



Кислотный катализ используют обычно в тех случаях, когда атакующий нуклеофил обладает низкой активностью.

8.2. Нуклеофильное присоединение

Реакции нуклеофильного присоединения характерны для альдегидов и кетонов (табл. 8.1). В зависимости от природы органических радикалов альдегиды и кетоны могут принадлежать к *алифатическому* (жирному) или *ароматическому* ряду. Кетоны бывают *смешанными*.



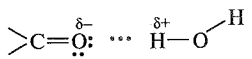
Альдегиды и кетоны — полярные соединения, у которых в жидкой фазе имеет место диполь-дипольное взаимодействие молекул друг с другом. Поэтому альдегиды и кетоны имеют более высокие температуры кипения, чем неполярные соединения, например углеводороды с близкой молекулярной массой. Однако в отличие от

Таблица 8.1. **Альдегиды и кетоны**

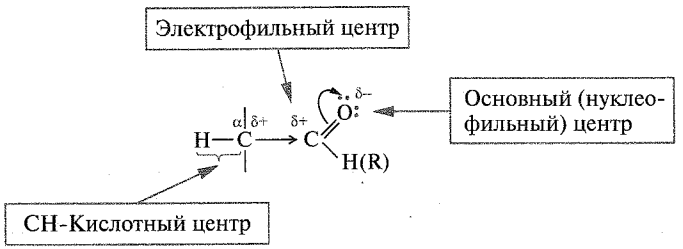
Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Альдегиды			
Метаналь (муравьиный альдегид, формальдегид)	HC(O)H	—92	—21
Этаналь (уксусный альдегид, ацетальдегид)	$CH_3C(O)H$	—121	20
Пропаналь (пропионовый альдегид)	$CH_3CH_2C(O)H$	—81	49
Бутаналь (*н*-масляный альдегид)	$CH_3CH_2CH_2C(O)H$	—99	76
Пропеналь (акролеин)	$CH_2{=}CHC(O)H$	—88	55
Бутен-2-аль (кротоновый альдегид)	$CH_3CH{=}CHC(O)H$	—69	104
Бензальдегид	$C_6H_5C(O)H$	—26	178
Кетоны			
Пропанон (ацетон)	$CH_3C(O)CH_3$	—94	56
Бутанон-2 (метилэтилкетон)	$CH_3C(O)CH_2CH_3$	—86	80
Ацетофенон (метилфенилкетон)	$CH_3C(O)C_6H_5$	21	204

спиртов и карбоновых кислот, в их молекулах отсутствуют связанные с атомами кислорода высоко подвижные атомы водорода. В связи с этим альдегиды и кетоны не ассоциированы за счет образования водородных связей.

Как соединения, склонные к образованию водородной связи, альдегиды и кетоны могут взаимодействовать с молекулами воды и поэтому хорошо в ней растворяются (особенно первые члены гомологического ряда).



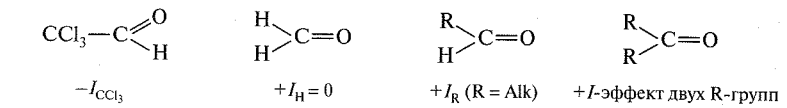
Схематически распределение электронной плотности в альдегидах и кетонах с учетом передачи электронного влияния электронодефицитного атома углерода карбонильной группы по σ-связям представлено ниже (атом водорода может быть замещен на органический радикал, указанный в скобках).



Наличие в молекуле альдегида или кетона электрофильного центра — атома углерода карбонильной группы — предопределяет возможность нуклеофильной атаки. Местом электрофильной атаки служит основный (нуклеофильный) центр — атом кислорода карбонильной группы. Кроме того, в альдегидах и кетонах имеется слабый СН-кислотный центр, атом водорода которого обладает определенной протонной подвижностью и может, в частности, подвергаться атаке основанием.

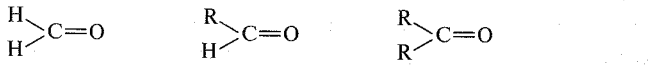
Легкость нуклеофильной атаки по атому углерода карбонильной группы альдегида или кетона зависит от величины эффективного положительного заряда на атоме углерода, его пространственной доступности и кислотно-основных свойств среды. С учетом электронных эффектов групп, связанных с карбонильным атомом углерода, величина δ+ на нем в альдегидах и кетонах убывает в следующем ряду.

Уменьшение δ+ на карбонильном атоме углерода

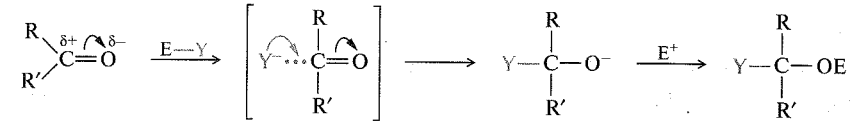


Пространственная доступность карбонильного атома углерода уменьшается при замене водорода на более объемистые органические радикалы. Поэтому альдегиды более реакционноспособны, чем кетоны.

Увеличение пространственной затрудненности для нуклеофильной атаки

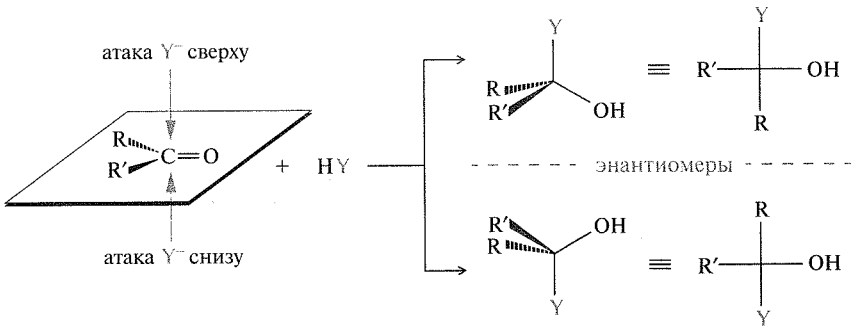


Общая схема реакций нуклеофильного присоединения A_N к карбонильной группе включает нуклеофильную атаку по карбонильному атому углерода, за которой следует присоединение электрофила к атому кислорода.



Процесс напоминает бимолекулярное замещение S_N2, но с тем отличием, что принимающий пару электронов атом кислорода не является здесь уходящей группой, а остается в молекуле субстрата.

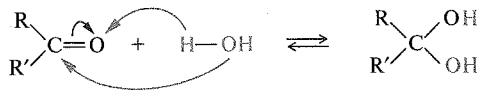
Карбонильный атом углерода имеет плоскую конфигурацию, поэтому нуклеофильная атака равновероятна с обеих сторон плоскости.



В тех случаях, когда карбонильный атом углерода является прохиральным центром (см. 3.2.7) и в результате реакции возникает хиральный атом углерода, энантиомеры образуются в равных количествах, т. е. получается рацемическая смесь. Следовательно, в обычных условиях, вне организма, эта реакция протекает *нестереоселективно.*

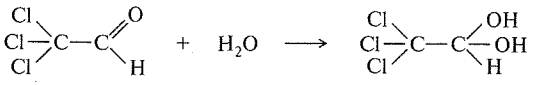
По приведенному выше механизму осуществляется ряд важных реакций альдегидов и кетонов.

Присоединение воды. Присоединение воды к карбонильной группе — *гидратация* — обратимая реакция. Степень гидратации альдегида или кетона в водном растворе зависит от строения субстрата. Продукт гидратации, как правило, в свободном виде выделить с помощью перегонки не удается, так как он разлагается на исходные компоненты. Формальдегид в водном растворе гидратирован более чем на 99,9%, ацетальдегид — приблизительно наполовину, ацетон практически не гидратирован.



Положение равновесия реакции гидратации указанных соединений можно объяснить с учетом пространственного фактора. Так, образование гидрата ацетона невыгодно, поскольку при этом возрастает стерическое отталкивание между объемистыми заместителями за счет уменьшения угла между ними от ~120 до ~109,5°.

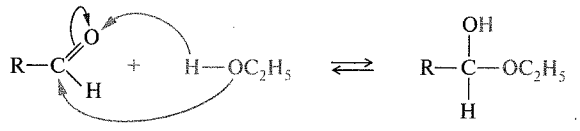
Трихлороуксусный альдегид (хлораль) гидратирован полностью. Наличие электроноакцепторной трихлорометильной группы настолько стабилизирует хлоральгидрат, что это кристаллическое вещество отщепляет воду только при перегонке в присутствии водоотнимающих веществ (H_2SO_4 и др.).



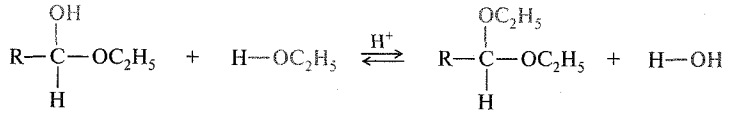
хлораль — хлоральгидрат

Другой стабильный гидрат — нингидрин — используется в качестве реактива для обнаружения α-аминокислот (см. 12.1.4).

Присоединение спиртов. Спирты при взаимодействии с альдегидами легко образуют *полуацетали*. При обработке полуацеталей избытком спирта в кислой среде могут быть получены *ацетали* (реакция напоминает синтез простых эфиров из спиртов).

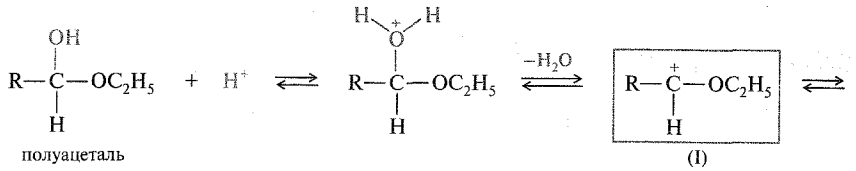


альдегид — полуацеталь

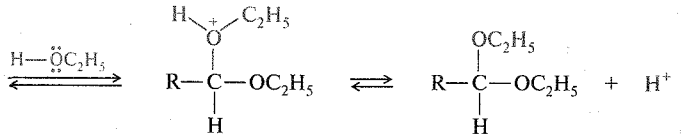


полуацеталь — ацеталь

Роль кислотного катализа при превращении полуацеталя в ацеталь становится ясной из приведенной ниже схемы механизма реакции. Центральное место в схеме занимает образование карбокатиона (I), стабилизированного за счет участия пары электронов соседнего атома кислорода (+*M*-эффект C_2H_5O-группы).



полуацеталь — (I)

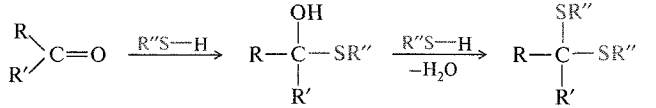


ацеталь

Реакции образования полуацеталей и ацеталей обратимы, поэтому ацетали и полуацетали легко гидролизуются избытком воды в кислой среде. В щелочной среде полуацетали устойчивы, так как алкоксид-ион является более трудно уходящей группой, чем гидроксид-ион. Кетоны в аналогичных условиях кеталей не образуют.

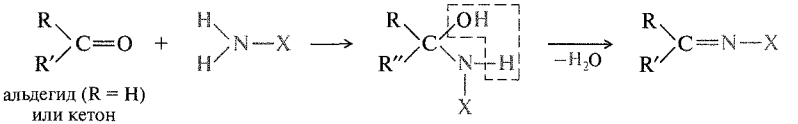
Следует отметить, что образование ацеталей часто используется в органическом синтезе как временная защита альдегидной группы.

Присоединение тиолов. Тиолы активнее спиртов в реакциях с альдегидами и кетонами. Они образуют соответствующие тиоаналоги — *полутиоацетали* и *дитиоацетали*.



альдегид (R = H) или кетон — полутиоацеталь — дитиоацеталь

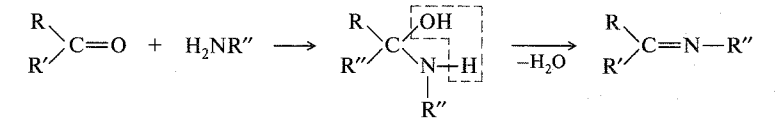
Присоединение аминов и их производных. Амины и другие азотсодержащие соединения общего вида NH_2X реагируют с альдегидами и кетонами в две стадии. Сначала образуются продукты нуклеофильного присоединения, которые затем вследствие неустойчивости отщепляют воду. Поэтому данный процесс в целом классифицируют как реакцию *присоединения—отщепления*.



альдегид (R = H) или кетон

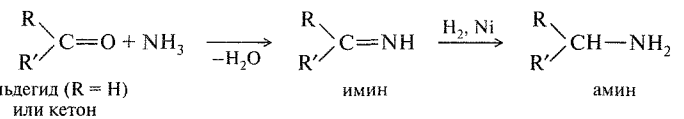
Амины и их производные реагируют с альдегидами и кетонами с образованием разнообразных соединений. В случае первичных аминов получаются *имины* (их называют также основаниями Шиффа).

Имины — промежуточные продукты во многих ферментативных процессах, например биосинтезе α-аминокислот в организме (см. 12.1.4). Получение иминов протекает через стадию образования *карбиноламинов*, которые в некоторых случаях относительно устойчивы, например при взаимодействии формальдегида с α-аминокислотами (см. 12.1.4).



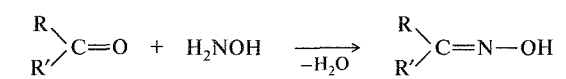
альдегид (R = H) или кетон — первичный амин — карбиноламин — имин

Имины являются промежуточными продуктами в общем способе получения аминов из альдегидов и кетонов путем *восстановительного аминирования*. Этот способ заключается в восстановлении смеси карбонильного соединения с аммиаком (или амином). Процесс протекает по схеме присоединения—отщепления с образованием имина, который затем восстанавливается в амин. Восстановительное аминирование осуществляется в организме в ходе синтеза α-аминокислот (см. 12.1.5).

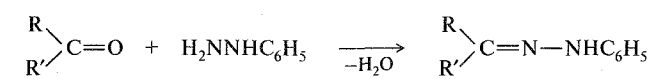


альдегид (R = H) или кетон — имин — амин

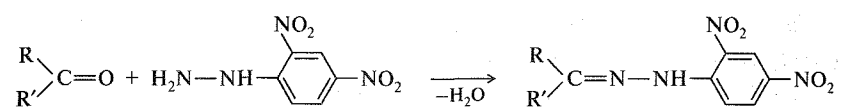
При взаимодействии альдегидов и кетонов с гидроксиламином получаются *оксимы*, с производными гидразина — *гидразоны*. Эти реакции могут быть использованы для выделения альдегидов и кетонов из реакционной смеси и их идентификации, поскольку образующиеся производные, как правило, представляют собой кристаллические вещества с четкими температурами плавления.



альдегид (R = H) или кетон — гидроксиламин — оксим



альдегид (R = H) или кетон — фенилгидразин — фенилгидразон

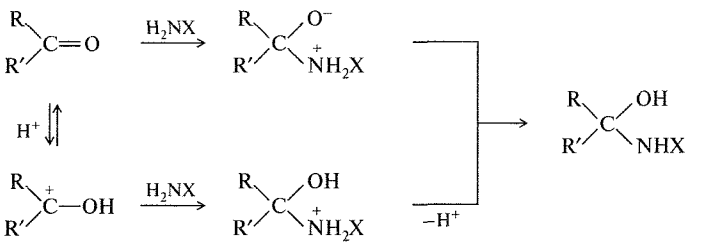


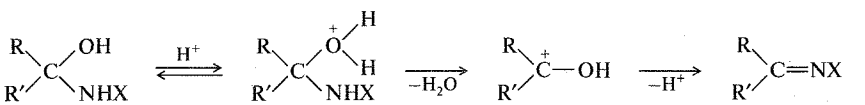
альдегид (R = H) или кетон — 2,4-динитрофенилгидразин — 2,4-динитрофенилгидразон

Основания Шиффа и другие подобные соединения легко гидролизуются водными растворами минеральных кислот с образованием исходных продуктов.

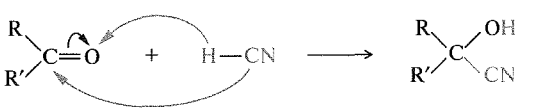
В большинстве случаев для реакций альдегидов и кетонов с азотистыми основаниями необходим кислотный катализ, ускоряющий дегидратацию продукта присоединения. Однако если слишком повысить кислотность среды, то реакция замедлится в результате превращения азотистого основания в нереакционноспособную сопряженную кислоту XNH_3^+. Поэтому оптимальным обычно является проведение процесса при pH, близком pK_a этой сопряженной

кислоты, т. е. в условиях, когда приблизительно половина азотистого основания остается в непротонированной форме. В случае низкоосновных азотистых оснований за счет кислотного катализа также происходит протонирование карбонильной группы субстрата, что повышает электрофильность карбонильного атома углерода и тем самым способствует его реакции с этими слабыми нуклеофилами.





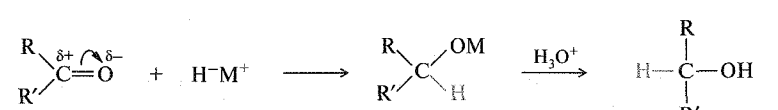
Присоединение циановодородной кислоты. В присутствии следов щелочи циановодородная кислота присоединяется к альдегидам и кетонам с образованием α-*гидроксинитрилов* (цианогидринов).



альдегид (R = H) или кетон — α-гидроксинитрил

Эта реакция лежит в основе специфических методов получения α-гидрокси- и α-аминокислот.

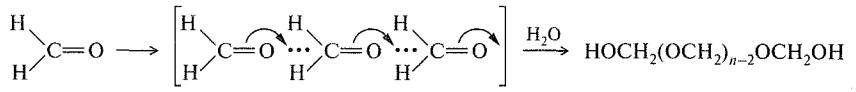
Присоединение гидридов металлов. Восстановление альдегидов и кетонов осуществляют с помощью комплексных гидридов металлов $LiAlH_4$, KBH_4. Реакция включает нуклеофильную атаку карбонильного атома углерода гидрид-ионом. При последующем гидролизе образовавшегося алкоголята получается первичный или вторичный спирт.



альдегид (R = H) или кетон — комплексный гидрид металла — первичный или вторичный спирт

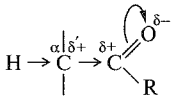
Реакции полимеризации. Эти реакции характерны в основном для альдегидов. При нагревании с минеральными кислотами полимеры альдегидов распадаются на исходные продукты.

Образование полимеров можно рассматривать как результат нуклеофильной атаки атомом кислорода одной молекулы альдегида карбонильного атома углерода другой молекулы. Так, при стоянии 40%-го водного раствора формальдегида, называемого формалином, в виде белого осадка образуется полимер формальдегида — параформ.



формальдегид — параформ ($n = 7—8$)

Реакции конденсации. Наличие в молекуле альдегида или кетона слабого СН-кислотного центра приводит к тому, что α-водородные атомы этих карбонильных соединений обладают некоторой протонной подвижностью.



альдегид (R = H) или кетон

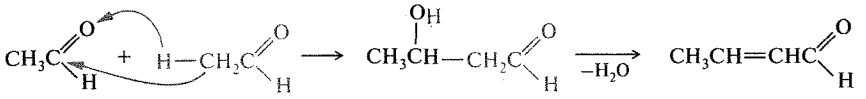
В частности, под действием оснований такие протоны могут отщепляться с образованием соответствующих карбанионов. Последние играют роль нуклеофилов по отношению к карбонильным субстратам. Таким образом, оказываются возможными реакции, в которых одна молекула карбонильного соединения (метиленовая компонента) присоединяется к карбонильной группе другого карбонильного соединения (карбонильная компонента). Такие процессы относятся к реакциям конденсации.

> Конденсацией называется реакция, приводящая к усложнению углеродного скелета и возникновению новой углеродной связи, причем из двух или более относительно простых молекул образуется новая, более сложная молекула.

Иногда в результате реакции конденсации выделяется молекула воды или другого вещества.

In vitro реакции конденсации альдегидов и кетонов проходят в присутствии каталитических количеств кислот или щелочей. Так, ацетальдегид на холоду при действии разбавленных растворов щелочей превращается в *альдоль;* при проведении реакции в более

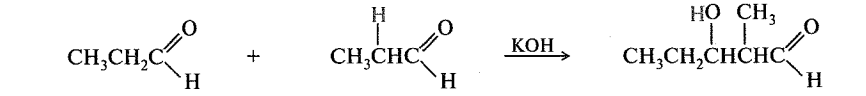
жестких условиях альдоль дегидратируется с образованием *кротонового альдегида.*



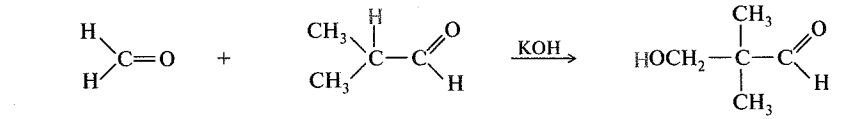
уксусный альдегид — альдоль (3-гидроксибутаналь) — кротоновый альдегид (бутен-2-аль)

Поэтому конденсацию альдегидов или кетонов, протекающую по первому типу, называют *альдольной конденсацией*, или *альдольным присоединением*, а по второму типу — *кротоновой конденсацией.* Использование в качестве катализаторов кислот и проведение реакции в более жестких условиях способствуют образованию продуктов кротоновой конденсации.

Некоторые примеры реакций альдольного присоединения приведены ниже.



пропионовый альдегид (карбонильная компонента) — пропионовый альдегид (метиленовая компонента) — 3-гидрокси-2-метилпентаналь, 60%

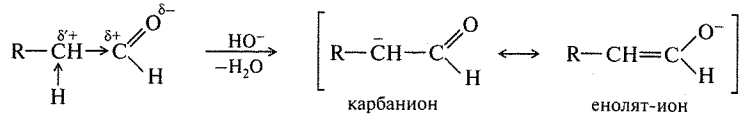


формальдегид (карбонильная компонента) — 3-метилпропаналь (метиленовая компонента) — 3-гидрокси-2,2-диметилпропаналь, 50%

Реакции альдольного присоединения обратимы. Обратный процесс называется *альдольным расщеплением* (ретроальдольный распад). В условиях организма осуществляются оба процесса, например, альдольная конденсация пировиноградной кислоты и *N*-ацетил-D-маннозамина с получением нейраминовой кислоты (см. 13.1.4); сшивание цепей тропоколлагена с образованием коллагена (см. 12.3); альдольное расщепление серина на глицин и формальдегид (см. 12.1.5) и 1,6-дифосфата D-фруктозы на фосфат дигидроксиацетона и 3-фосфат D-глицеринового альдегида (см. 13.1.5).

Рассмотрим механизм альдольной конденсации в щелочной среде. На первой стадии реакции гидроксид-ион отрывает из α-положения протон, имеющий повышенную подвижность (СН-кис-

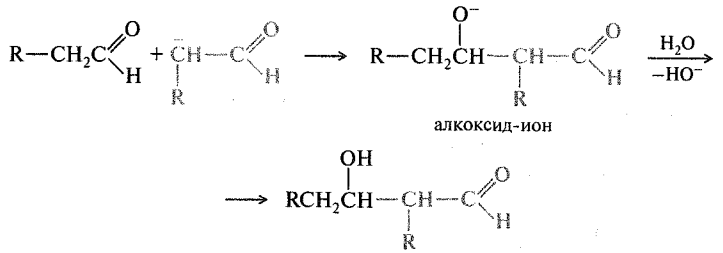
лотность) за счет электроноакцепторного влияния карбонильной группы.



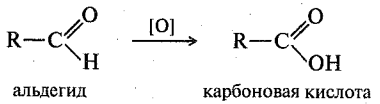
Другая причина легкого отщепления протона заключается в образовании *карбаниона*, стабилизированного путем смещения электронной плотности к кислороду. Этот ион, имеющий мезомерное строение (см. 2.3.1), можно называть и *енолят-ионом* в соответствии с его второй граничной структурой.

Следующая стадия реакции — нуклеофильное присоединение мезомерного иона к карбонильной группе другой молекулы карбонильного соединения с образованием аниона альдоля. Мезомерный ион на этой стадии реагирует по атому углерода, а не по атому кислорода в соответствии с принципом ЖМКО (см. 5.2), так как относительно мягкий электрофильный центр (атом углерода карбонильной группы) предпочтительно связывается с относительно более мягким нуклеофильным центром — атомом углерода мезомерного иона, а не более жестким атомом кислорода.

Анион альдоля, являясь алкоксид-ионом, т. е. более сильным основанием, чем гидроксид-ион, отрывает далее протон от воды.



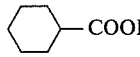
Важным свойством альдегидов, отличающим их от кетонов, является способность альдегидов чрезвычайно легко окисляться в карбоновые кислоты (см. 9.1.1).



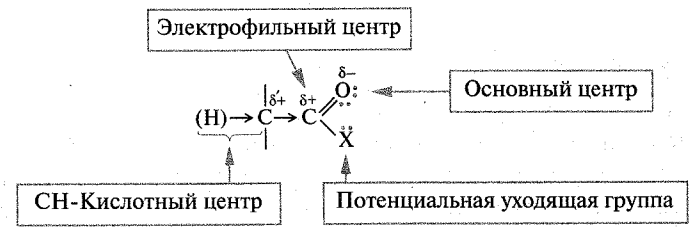
8.3. Нуклеофильное замещение

Реакции нуклеофильного замещения характерны для карбоновых кислот и их функциональных производных (табл. 8.2). В дополнение к электрофильному, основному и слабому СН-кислотному центрам, имеющимся в альдегидах и кетонах, в молекулах карбоновых кислот и их функциональных производных присутствует также связанный с атомом углерода карбонильной группы заместитель X (потенциальная уходящая группа, нуклеофуг), способный уходить в виде аниона X^- или сопряженной кислоты HX.

Таблица 8.2. **Карбоновые кислоты и некоторые их функциональные производные**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Монокарбоновые насыщенные кислоты			
Метановая (муравьиная)	HCOOH	8	100,5
Этановая (уксусная)	CH_3COOH	17	118
Пропановая (пропионовая)	CH_3CH_2COOH	−22	141
Бутановая (масляная)	$CH_3(CH_2)_2COOH$	−6	164
Пентановая (валериановая)	$CH_3(CH_2)_3COOH$	−34	187
3-Метилбутановая (изовалериановая)	$(CH_3)_2CHCH_2COOH$	−29	177
Гексановая (капроновая)	$CH_3(CH_2)_4COOH$	−3	205
Циклогексанкарбоновая		31	233
Фенилуксусная	$C_6H_5CH_2COOH$	77	269
Бензойная	C_6H_5COOH	122	249
Галогенангидриды и ангидриды			
Ацетилхлорид	$CH_3C(O)Cl$	−112	52
Ацетилбромид	$CH_3C(O)Br$	−96,5	77
Бензоилхлорид	$C_6H_5C(O)Cl$	−1	197
Уксусный ангидрид	$(CH_3CO)_2O$	−73	140
Эфиры, амиды и нитрилы			
Этилацетат	$CH_3C(O)OC_2H_5$	−84	77
Метилбензоат	$C_6H_5C(O)OCH_3$	−12,5	200
Формамид	$HC(O)NH_2$	2,5	195*
Ацетамид	$CH_3C(O)NH_2$	81	222
Бензамид	$C_6H_5C(O)NH_2$	130	290
Ацетонитрил	CH_3CN	−44	82
Бензонитрил	C_6H_5CN	−13	191

* При давлении 10 мм рт. ст.

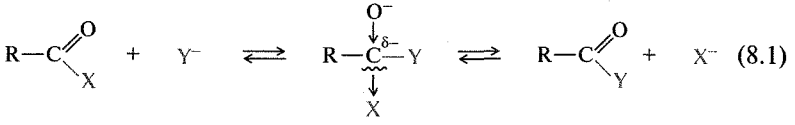


В результате такие соединения способны вступать в реакции нуклеофильного замещения S_N нуклеофуга X на нуклеофил Y.

Схема механизма таких реакций включает образование нестабильного продукта присоединения нуклеофила к атому углерода карбонильной группы. Этот механизм называют *тетраэдрическим*, поскольку в ходе его реализации тригональный sp^2-гибридизованный атом углерода карбонильной группы превращается в тетраэдрический sp^3-гибридизованный атом углерода в нестабильном продукте присоединения.

За счет $+I$-эффекта отрицательно заряженного атома кислорода на атоме углерода в продукте присоединения возникает частичный отрицательный заряд δ–, что облегчает отщепление уходящей группы X.

Тетраэдрический механизм

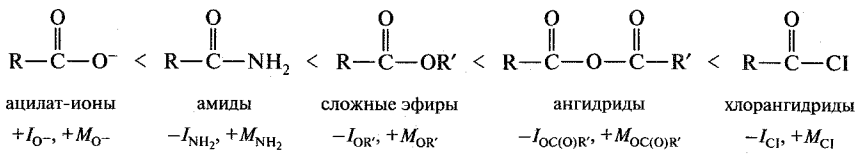


(8.1)

субстрат — реагент (нуклеофил) — нестабильный продукт присоединения — продукт нуклеофильного замещения — уходящая группа (нуклеофуг)

По такому механизму реакция протекает при наличии достаточно сильного нуклеофила Y и хорошей уходящей группы X, например в случае щелочного гидролиза сложных эфиров и других функциональных производных карбоновых кислот. Легкость нуклеофильной атаки зависит от величины эффективного положительного заряда карбонильной группы. В функциональных производных карбоновых кислот R—CO—X он увеличивается с ростом $-I$-эффекта заместителя X и уменьшается с усилением его $+M$-эффекта. В результате действия этих эффектов величина заряда и, следовательно, способность подвергаться нуклеофильной атаке в рассматриваемых соединениях возрастают в следующем ряду.

Увеличение δ+ на карбонильном атоме углерода

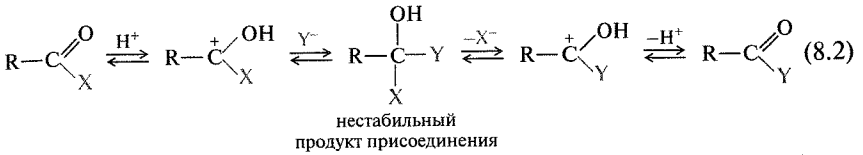


ацилат-ионы	амиды	сложные эфиры	ангидриды	хлорангидриды
$+I_{O^-}, +M_{O^-}$	$-I_{NH_2}, +M_{NH_2}$	$-I_{OR'}, +M_{OR'}$	$-I_{OC(O)R'}, +M_{OC(O)R'}$	$-I_{Cl}, +M_{Cl}$

В общем, производные карбоновых кислот по сравнению с альдегидами и кетонами труднее подвергаются нуклеофильной атаке, так как электрофильность карбонильного атома углерода обычно

снижается за счет $+M$-эффекта функционального заместителя X, связанного с атомом углерода карбонильной группы. По этой причине в нуклеофильных реакциях производных карбоновых кислот часто оказывается необходимым кислотный катализ — протонирование атома кислорода карбонильной группы ведет к появлению полного положительного заряда на атоме углерода, что облегчает атаку нуклеофилом.

В итоге механизм катализируемой кислотой реакции (8.2) по сравнению с механизмом некатализируемой реакции (8.1) включает предварительную стадию протонирования и заключительную стадию депротонирования.

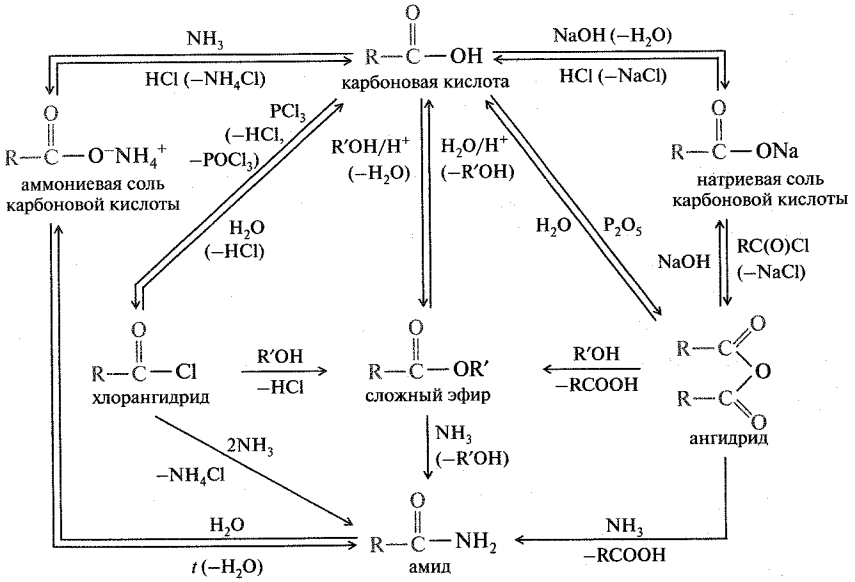


(8.2)

нестабильный продукт присоединения

Типичные реакции получения и взаимопревращений функциональных производных карбоновых кислот приведены на схеме 8.1. Большая часть этих превращений представляет собой реакции *ацилирования*, т. е. введения ацильной группы RCO в молекулу вместо атома водорода.

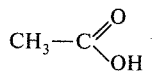
Схема 8.1. **Взаимопревращения карбоновых кислот и их функциональных производных**



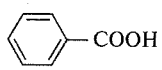
8.3.1. Карбоновые кислоты и их соли

В зависимости от природы органического радикала карбоновые кислоты R—COOH могут быть *алифатическими, ароматическими* или *гетероциклическими.*

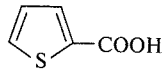
Алифатические | Ароматические | Гетероциклические



уксусная кислота



бензойная кислота



2-тиофенкарбоновая кислота

В карбоксильной группе присутствуют три полярные ковалентные связи: две связи между атомом углерода и атомами кислорода и связь O—H. Карбоновые кислоты полярны, их группы O—H и C=O могут принимать участие в образовании водородных связей (см. 2.2.3).

За счет таких связей с молекулами воды низшие карбоновые кислоты (C_1—C_4) в ней неограниченно растворимы. В молекулах карбоновых кислот можно выделить гидрофильную часть (карбоксильную группу —COOH) и гидрофобную часть (органический радикал R); с увеличением последней растворимость в воде уменьшается. Высшие карбоновые кислоты алифатического ряда (начиная с C_{10}) практически в воде нерастворимы.

карбоновая кислота

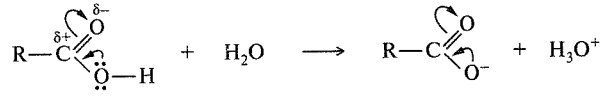
димер муравьиной кислоты

В отличие от спиртов межмолекулярная ассоциация карбоновых кислот имеет регулярный характер: жидкие карбоновые кислоты образуют димеры. В парах и водных растворах димеры распадаются на мономеры.

Увеличение способности к ассоциации при переходе от альдегидов к спиртам и далее кислотам можно проследить по изменению температур кипения соединений этих классов с близкой молекулярной массой.

	Альдегид	Спирт	Кислота
	$CH_3CH_2C(=O)H$	$CH_3CH_2CH_2OH$	$CH_3C(=O)OH$
Молекулярная масса	58	60	60
Т. кип.,°C	49	97	118

Карбоновые кислоты — типичные слабые электролиты. Значения pK_a для кислот алифатического ряда составляют 4,7—4,9. Они обладают более высокой кислотностью, чем спирты и фенолы (см. табл. 5.1). Основная причина состоит в образовании при диссоциации кислоты высоко стабильного ацилат-иона $R—COO^-$, связи и заряды в котором выравнены (см. 2.3.1).



карбоновая кислота ацилат-ион

Кислотность карбоновых кислот RCOOH зависит от природы радикала R. В свою очередь влияние радикала R на карбонильный атом углерода можно оценить по значению кислотности соответствующей карбоновой кислоты.

Увеличение кислотности

$CH_3—COOH < H—COOH < ClCH_2—COOH < Cl_2CH—COOH < Cl_3C—COOH$

$+I$-эффект	$I_H = 0$	$-I$-эффект

Таким образом, карбоновые кислоты отличаются от спиртов и фенолов более высокой кислотностью; от альдегидов и кетонов их отличает пониженная способность к реакциям присоединения к карбонильной группе, что является следствием $+M$-эффекта группы OH.

При нейтрализации кислот щелочами, карбонатами и гидрокарбонатами образуются соли карбоновых кислот со щелочными металлами. В водных растворах они в значительной степени гидролизованы, в связи с чем эти растворы имеют щелочную реакцию.

$$R—COOH + NaOH \rightleftharpoons R—COONa + H_2O$$

Нуклеофильные свойства ацилат-ионов in vivo рассмотрены ранее в разделе 7.8.

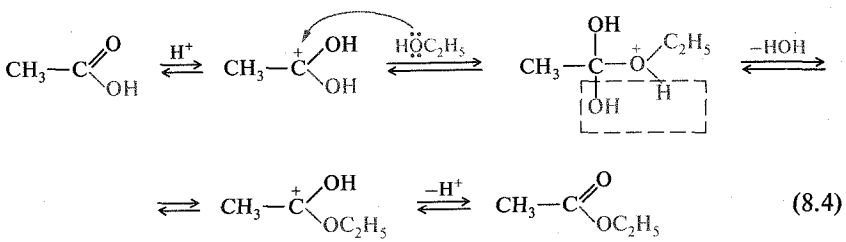
Реакция этерификации. Взаимодействие карбоновых кислот со спиртами, приводящее к образованию сложных эфиров, т. е. реакция *этерификации* — наиболее важный процесс из приведенных на схеме 8.1 превращений карбоновых кислот и их функциональных производных.

Реакция этерификации в отсутствие катализаторов протекает чрезвычайно медленно вследствие уже упоминавшейся низкой

способности карбонильной группы в карбоновых кислотах подвергаться нуклеофильной атаке (за счет $+M$-эффекта группы OH, понижающего эффективный положительный заряд на атоме углерода). Однако в присутствии минеральных кислот (серной, хлороводородной) реакция существенно ускоряется.

$$\underset{\text{уксусная кислота}}{CH_3COOH} + \underset{\text{этанол}}{C_2H_5OH} \overset{H^+}{\rightleftharpoons} \underset{\text{этилацетат}}{CH_3COOC_2H_5} + H_2O \qquad (8.3)$$

Процесс этерификации обратим. Сдвиг равновесия вправо осуществляется путем удаления из реакционной смеси одного из конечных продуктов. Ниже приведен механизм этой реакции.



(8.4)

Образование сложного эфира из карбоновой кислоты и спирта термодинамически невыгодный процесс (в зависимости от условий и структуры реагентов $\Delta G°$ лежит в пределах от +10 до +30 кДж/моль). Для «активации» карбоновой кислоты (помимо сдвига равновесия за счет отгонки воды) может быть использовано предварительное превращение ее в ангидрид или хлорангидрид (см. 8.3.4), что ведет к замене трудно уходящей группы HO^- на более легко уходящие группы $R—COO^-$ или Cl^-. В организме «активация» карбоновой кислоты осуществляется путем ее превращения в сложные тиоэфиры (см. 8.3.2) и ацилфосфаты (см. 8.3.4).

8.3.2. Сложные эфиры и сложные тиоэфиры

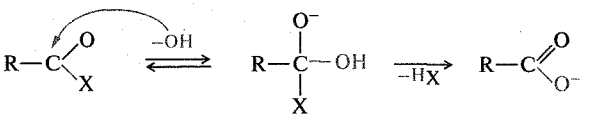
Сложные эфиры RCOOR′ и сложные тиоэфиры RCOSR′ — наиболее распространенные в природе производные карбоновых кислот. Многие лекарственные средства содержат в своем составе сложноэфирные группы.

Гидролиз. Сложные эфиры могут подвергаться гидролизу (в отличие от реакции этерификации) как в кислой, так и в щелочной средах. Схема гидролиза в кислой среде и его механизм представлены в приведенных выше реакциях (8.3) и (8.4) (как реакции, протекающие справа налево).

Гидролиз в щелочной среде необратим и требует эквимолекулярного количества щелочи.

$$\underset{\text{этилацетат}}{CH_3COOC_2H_5} + NaOH \longrightarrow \underset{\text{ацетат натрия}}{CH_3COONa} + C_2H_5OH$$

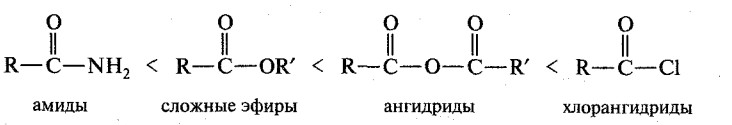
Приведенная ниже схема механизма справедлива для щелочного гидролиза не только сложных эфиров, но также тиоэфиров, галогенангидридов, ангидридов и амидов карбоновых кислот. Причиной необратимости гидролиза в щелочной среде является образование стабильного мезомерного ацилат-иона (см. 2.3.1).



X = Cl, OC(O)R', OR', SR', NR'_2

Способность к гидролизу зависит от эффективного положительного заряда на карбонильном атоме углерода соединения RCO—X, величина которого определяется природой заместителя X, т. е. совместным действием его $-I$- и $+M$-эффектов. Поэтому по легкости гидролиза функциональные производные карбоновых кислот в соответствии со своей ацилирующей способностью располагаются в следующий ряд.

Увеличение способности к гидролизу и ацилирующему действию



амиды — сложные эфиры — ангидриды — хлорангидриды

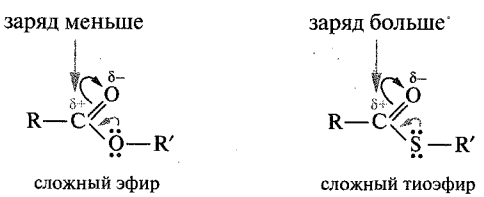
Биологическое значение тиоэфиров карбоновых кислот. Наиболее распространенным представителем этих веществ в организме является ацетилкофермент А (кофермент ацетилирования) — тиоэфир уксусной кислоты и кофермента А (см. 7.3). Ацетилкофермент А in vivo служит переносчиком ацетильной группы на нуклеофильные субстраты.

$$\underset{\text{ацетилкофермент А}}{CH_3—C(=O)—SCoA} + Y^- \xrightarrow{H^+} CH_3—C(=O)—Y + HSCoA$$

Этим путем, в частности, осуществляется ацетилирование гидроксилсодержащих соединений.

Например, с участием ацетилкофермента А протекает превращение холина в ацетилхолин (см. 10.3.5).

Ацильные производные кофермента А выбраны природой в качестве переносчиков ацильных групп не случайно. По сравнению с обычными сложными эфирами тиоэфиры карбоновых кислот, к которым относятся ацильные производные кофермента А, обладают большей способностью к нуклеофильному замещению. Это обусловлено, с одной стороны, меньшим (по сравнению с RO-группой) $+M$-эффектом RS-группы. Взаимодействие между вакантной $2p$-АО углерода и $3p$-АО серы менее эффективно, чем соответствующее взаимодействие с $2p$-электронами атома кислорода, находящимися на том же электронном уровне и поэтому более близкими по энергии. В результате эффективный частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода в тиоэфирах выше, чем в сложных эфирах.

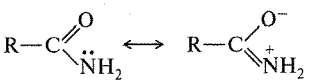


С другой стороны, тиолы кислее спиртов, т. е. алкилсульфид-ионы стабильнее алкоксид-ионов и, следовательно, являются более легко уходящими группами.

8.3.3. Амиды, гидразиды и нитрилы

Амиды карбоновых кислот в зависимости от степени замещения у атома азота могут быть первичными $RCONH_2$, вторичными RCONHR′ и третичными RCONR′R".

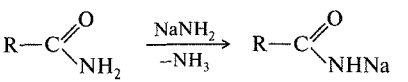
За счет взаимодействия неподеленной пары электронов атома азота с π-электронами поляризованной двойной связи карбонильной группы (см. 2.3.1) связь C—N в амидах имеет частично двойной характер (подробнее см. 12.3).



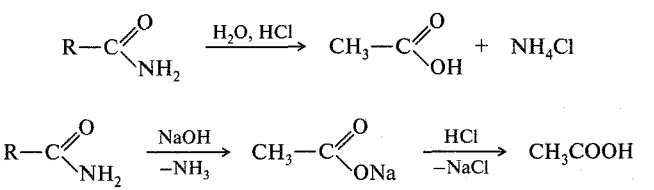
Поэтому свободное вращение вокруг данной связи заторможено и амидная группировка имеет строение, близкое к плоскому, что важно для структуры пептидов и белков.

Другим следствием образования p,π-сопряженной системы является понижение основности амидов по сравнению с аминами. Амиды образуют непрочные, легко гидролизующиеся соли только с очень сильными кислотами.

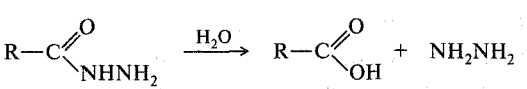
Амиды проявляют амфотерные свойства. Они могут реагировать с сильными основаниями, например амидом натрия, образуя соответствующие соли.



По сравнению с другими производными карбоновых кислот амиды наименее склонны к реакциям нуклеофильного замещения. Это справедливо и в отношении их гидролиза, который осуществляется в достаточно жестких условиях (многочасовое кипячение с концентрированными водными растворами кислот или щелочей).

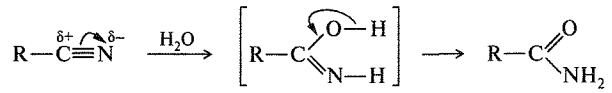


Гидразиды карбоновых кислот $RCONHNH_2$ можно рассматривать как аналоги амидов, содержащие вместо аминогруппы остаток гидразина. Многие гидразиды являются лекарственными средствами. Гидролиз гидразидов, как и гидролиз амидов, протекает в достаточно жестких условиях в кислой и щелочной средах.



Нитрилы R—C≡N можно представить как производные карбоновых кислот, в которых атом кислорода карбонильной группы и гидроксильная группа замещены на трехвалентный атом азота.

Гидратация нитрилов проходит в кислой или щелочной среде. Ее можно представить как нуклеофильное присоединение воды к поляризованной тройной связи нитрила с образованием промежуточного *иминола*, который далее изомеризуется в амид.



нитрил иминол амид

Нитрилы представляют собой еще более слабые основания, чем амиды. Они практически лишены основных свойств, поскольку атом азота в нитрилах находится в *sp*-гибридизованном состоянии и, следовательно, более электроотрицателен, чем атом азота в других азотистых основаниях. Поэтому он сильнее удерживает ответственную за основность свободную пару электронов.

8.3.4. Ангидриды, галогенангидриды

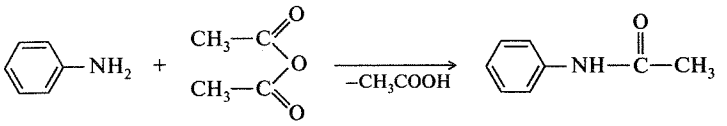
Ангидриды карбоновых кислот могут содержать остатки одинаковых кислот RCO—O—COR′ или быть смешанными RCO—O—COR′. Простые ангидриды можно рассматривать как продукты, образованные за счет отщепления молекулы воды от двух молекул кислоты; смешанные ангидриды — как продукты отщепления молекулы воды от молекул двух разных карбоновых кислот. Существуют также смешанные ангидриды карбоновых и минеральных кислот. Из них наиболее важны галогенангидриды R—CO—Hal и ацилфосфаты R—CO—OP(O)(OH)$_2$.

Галогенангидриды — наиболее активные ацилирующие реагенты среди производных карбоновых кислот. Так, ацетилхлорид легко гидролизуется водой (ацетилирует воду) с выделением теплоты и образованием уксусной кислоты.

ацетилхлорид

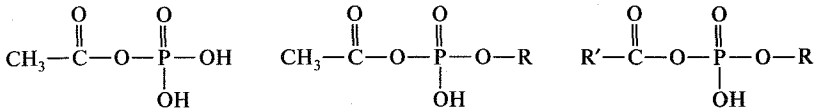
Реакции с участием галогенангидридов практически необратимы. Для связывания выделяющегося галогеноводорода иногда добавляют основание, например пиридин.

Ангидриды карбоновых кислот также могут быть использованы как ацилирующие средства. Примером служит синтез ацетанилида (*N*-фенилацетамида) — одного из первых жаропонижающих средств, известного под названием а н т и ф е б р и н.



анилин уксусный ангидрид ацетанилид (антифебрин)

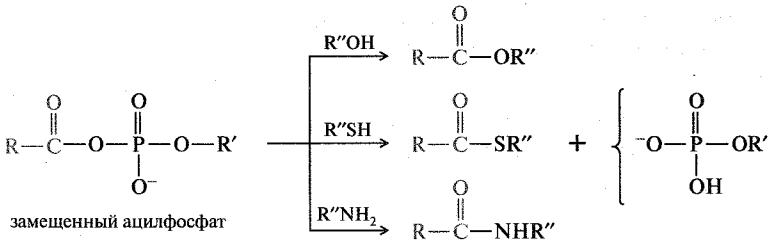
Перенос ацильных групп. Ацилфосфаты играют важную роль в биохимических процессах как переносчики ацильных групп, например *ацетилфосфат* и родственные соединения — *замещенный ацетилфосфат* и *замещенные ацилфосфаты*.



ацетилфосфат замещенный ацетилфосфат замещенный ацилфосфат

где R — остаток нуклеозида аденозина, R′ — радикал карбоновой кислоты.

Замещенные ацилфосфаты являются метаболитами, с участием которых в организме осуществляется перенос ацильных остатков к гидроксильным, тиольным и аминогруппам различных соединений.

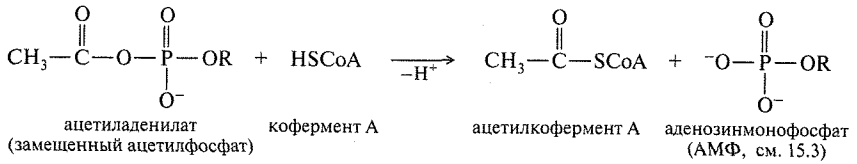


замещенный ацилфосфат

Приведенные реакции нуклеофильного замещения у sp^2-гибридизованного карбонильного атома углерода проходят легко, так как фосфатные группы являются хорошими уходящими группами (см. 5.1.1).

В качестве примера можно привести один из путей образования ацетилкофермента А, а именно взаимодействие кофермента А с аце-

тиладенилатом (см. 14.3), представляющим собой замещенный ацетилфосфат.

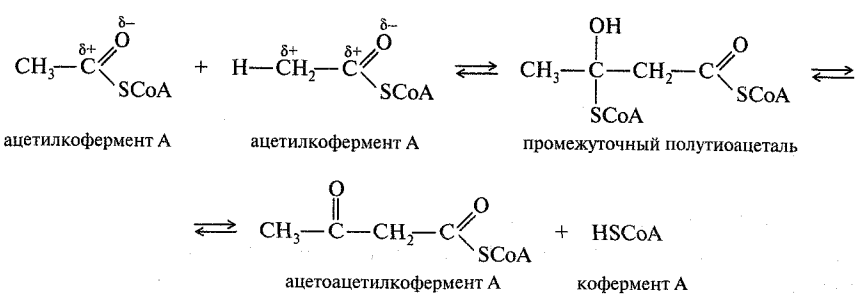


8.4. Реакции конденсации с участием ацетилкофермента А

Реакции конденсации, в основе которых лежит способность одного карбонильного соединения присоединяться к карбонильной группе этого же или другого карбонильного соединения, характерны не только для альдегидов и кетонов (см. 8.2), но и для производных карбоновых кислот, в частности сложных эфиров и тиоэфиров. Такие реакции имеют большое биологическое значение. С их помощью в организме происходит образование новых связей углерод—углерод.

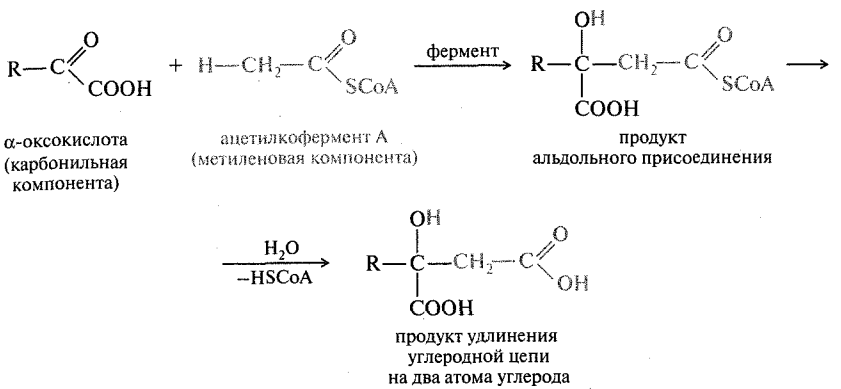
Непременными участниками реакций по типу альдольного присоединения in vivo являются тиоэфиры карбоновых кислот — производные кофермента А. В тиоэфирах, по сравнению с обычными эфирами, вследствие большого эффективного положительного заряда на карбонильном атоме углерода нуклеофильное замещение у этого атома осуществляется легче (см. 8.3.2). По той же причине α-водородные атомы в тиоэфирах более подвижны и более активны в реакциях конденсации.

Так, при конденсации ацетилкофермента А по типу альдольного присоединения из двух молекул ацетилкофермента А образуются ацетоацетилкофермент А и кофермент А.



Приведенная схема реакции включает первоначальное образование нестойкого полутиоацеталя, который далее претерпевает распад до карбонильного соединения и тиола, так как процесс присоединения тиолов к группе C=O обратим (см. 8.2). Весь процесс в целом может рассматриваться как нуклеофильное замещение у карбонильного атома углерода по тетраэдрическому механизму.

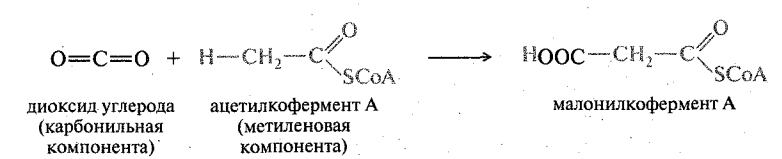
Другая важная реакция с участием ацетилкофермента А — его взаимодействие с α-оксокислотами, приводящее к образованию β-гидроксикислот. В этом случае роль «карбонильной» и «метиленовой» компонент реакции играет не одно, а разные вещества.



Последующий гидролиз тиоэфирной функции обеспечивает необратимость процесса в целом. Этим путем происходит образование лимонной кислоты в цикле трикарбоновых кислот (см. 10.3.6).

Еще один пример биологически важного процесса — образование малонилкофермента А при действии на ацетилкофермент А диоксида углерода. Последний в данном случае играет роль карбонильной компоненты.

Рассмотренная реакция по направлению обратна реакции декарбоксилирования карбоновых кислот.



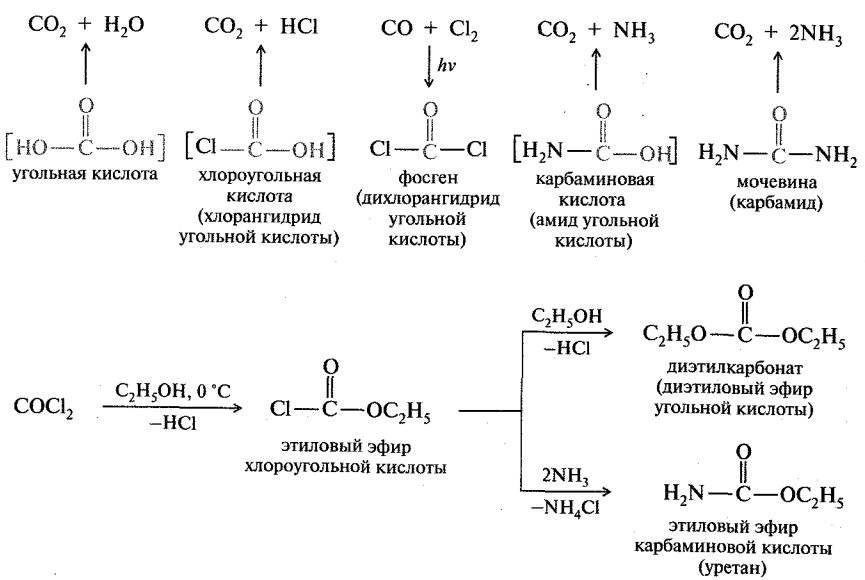
Таким образом, важной функцией тиоэфиров в организме является их использование для создания новых углерод-углеродных связей.

8.5. Функциональные производные угольной и сульфоновых кислот

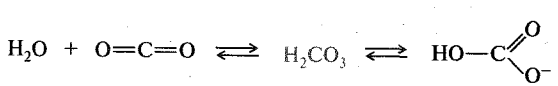
Производные угольной кислоты. Угольная кислота HOC(O)OH занимает особое место среди соединений углерода. Она не имеет гомологов, и любое замещение в ней ведет к получению функционального производного. Формально ее можно рассматривать одновременно как гидроксикислоту (гидроксимуравьиная) и как двухосновную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

Угольная кислота и ее производные выполняют важные функции в организме, используются в синтетической практике, некоторые из них применяются в качестве лекарственных средств. На схеме 8.2 приведены наиболее важные производные угольной кислоты и их реакции.

Схема 8.2. **Основные производные угольной кислоты (в квадратных скобках приведены формулы нестабильных соединений)**



Угольная кислота как индивидуальное соединение существует только в водном растворе. Попытка выделить кислоту из раствора приводит к ее разложению на диоксид углерода и воду.



угольная кислота

В водном растворе H_2CO_3 заметно диссоциирована. Угольная кислота и гидрокарбонат-ион HCO_3^- составляют буферную систему, играющую определяющую роль в поддержании постоянного значения концентрации ионов водорода в крови.

Диоксид углерода (углекислый газ) CO_2 — участник многих важных реакций карбоксилирования и декарбоксилирования in vivo и in vitro.

Карбоксилирование возможно в тех случаях, когда в реакцию с диоксидом углерода вступают соединения с частичным отрицательным зарядом на атоме углерода.

Реакция диоксида углерода с ацетилкоферментом А, приводящая in vivo к образованию малонилкофермента А, рассмотрена в разделе 8.4.

Подобно самой угольной кислоте, в свободном виде не известны и некоторые ее производные: **хлороугольная (хлоромуравьиная)** кислота ClCOOH и **карбаминовая кислота (моноамид)** H_2NCOOH. Однако их сложные эфиры вполне стабильные соединения.

Для синтеза производных угольной кислоты может быть использован ее дихлорангидрид — **фосген** $COCl_2$, легко образующийся при взаимодействии монооксида углерода с хлором на свету. Фосген — чрезвычайно ядовитый газ (т. кип. 8 °C). В первую мировую войну он применялся в качестве боевого отравляющего вещества.

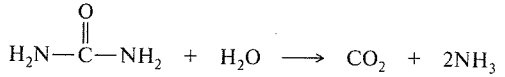
Некоторые эфиры хлороугольной кислоты, в частности бензиловый (карбобензоксихлорид) $C_6H_5CH_2—OC(O)Cl$ и *трет*-бутиловый (*трет*-бутоксикарбонилхлорид) $(CH_3)_3C—OC(O)Cl$, широко применяются в синтезе пептидов (см. 12.1.4).

Этиловый эфир хлоромуравьиной кислоты при реакции с аммиаком образует этиловый эфир карбаминовой кислоты $H_2NCOOC_2H_5$. Эфиры карбаминовой кислоты имеют общее название — *уретаны*.

Мочевина (карбамид) $H_2NC(O)NH_2$ — диамид угольной кислоты — важнейший азотсодержащий конечный продукт обмена веществ у человека (с мочой выделяется около 20—30 г мочевины в сутки). В промышленности мочевину получают из аммиака и диоксида углерода при повышенном давлении и температуре (180—230 °C, 150—200 атм).

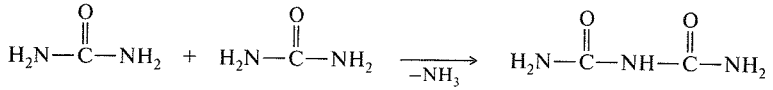
Мочевина обладает основными свойствами и образует соли с одним эквивалентом кислоты (протонирование происходит по атому кислорода). Некоторые из солей, например оксалат и нитрат, плохо растворимы в воде.

Кислоты и щелочи при нагревании вызывают гидролиз мочевины; ферментативно она гидролизуется под действием уреазы.



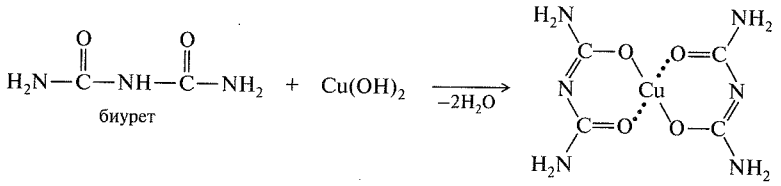
мочевина

При медленном нагревании до температуры 150—160 °С мочевина разлагается с выделением аммиака и образованием **биурета.**



биурет

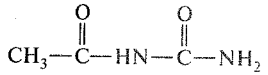
При взаимодействии биурета в щелочных растворах с ионами меди(II) наблюдается характерное фиолетовое окрашивание, обусловленное образованием хелатного комплекса (*биуретовая реакция*).



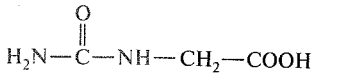
биурет

Остаток биурета в хелатном комплексе имеет имидную структуру.

Важными производными карбоновых кислот, содержащими остаток мочевины в качестве заместителя, являются *уреиды*. По аналогии с амидами кислот и аминокислотами различают *уреиды кислот* и *уреидокислоты*.



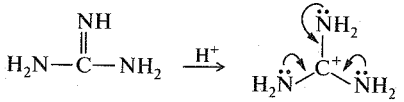
уреид уксусной кислоты (уреид кислоты)



уреидоуксусная кислота (уреидокислота)

Широкое распространение в качестве лекарственных средств, действующих на центральную нервную систему, получили циклические уреиды малоновой кислоты — *барбитураты* (см. 11.4).

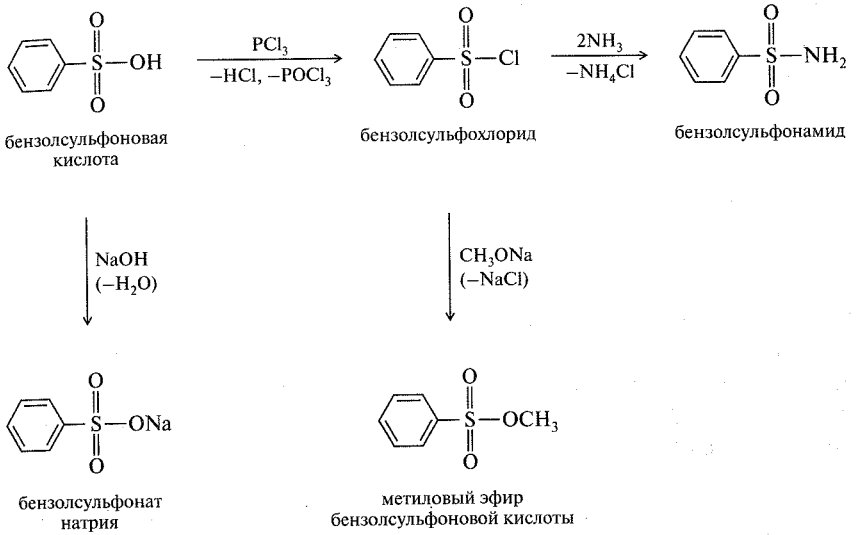
Иминомочевина (гуанидин) — азотистое производное мочевины — является сильным основанием, поскольку ее сопряженная кислота — катион гуанидиния — стабилизирован за счет сопряжения.



гуанидин — катион гуанидиния

Производные сульфоновых кислот. Сульфоновые кислоты (сульфокислоты) RSO_3H можно рассматривать как производные углеводородов, в которых атом водорода замещен на сульфогруппу $—SO_3H$. Наиболее известны сульфокислоты ароматического ряда; их простейшим представителем является бензолсульфоновая кислота $C_6H_5SO_3H$. Подобно серной, сульфоновые кислоты обладают высокой кислотностью (вытесняют хлороводород из растворов хлорида натрия).

Сульфоновые кислоты, как и карбоновые кислоты, образуют функциональные производные — соли, эфиры, амиды, галогенангидриды и т. д.



бензолсульфоновая кислота — бензолсульфохлорид — бензолсульфонамид

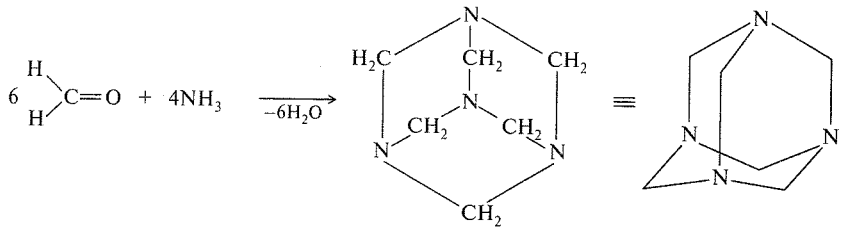
бензолсульфонат натрия — метиловый эфир бензолсульфоновой кислоты

Большое значение в медицинской .практике приобрели амиды **сульфаниловой (*п*-аминобензолсульфоновой)** кислоты — сульфаниламидные средства (см. 10.4).

Медико-биологическое значение соединений с карбонильной группой. *Альдегиды и кетоны.* Альдегидная группа обусловливает наркотическое действие и дезинфицирующие свойства соединений.

Муравьиный альдегид (формальдегид) обладает способностью свертывать белки. Его 40%-й водный раствор, называемый ф о р м а л и н о м, применяется в медицине как дезинфицирующее средство и консервант анатомических препаратов.

Взаимодействие аммиака с альдегидами и кетонами осложняется возможной циклизацией первоначальных продуктов присоединения. Так, в случае формальдегида, как показал А. М. Бутлеров, образуется гексаметилентетрамин — у р о т р о п и н.



гексаметилентетрамин (уротропин)

Гексаметилентетрамин используется в качестве дезинфицирующего средства при воспалении мочевых путей. Его действие основано на способности в кислой среде за счет обратимости приведенной выше реакции расщепляться с выделением формальдегида (поэтому, если моча не имеет кислой реакции, препарат оказывается неэффективным).

Хлоральгидрат $CCl_3CH(OH)_2$ применяется в медицине как успокаивающее и снотворное средство. В основе его фармакологического эффекта лежит специфическое действие на организм альдегидной группы. Наличие атомов галогена усиливает ее действие, а гидратация карбонильной группы снижает токсичность вещества в целом.

Карбоновые кислоты и их производные. Карбоновые кислоты и их эфиры широко распространены в природе. Большинство простых липидов (см. 15.2) относится к сложным эфирам. Запах плодов, цветов и ягод в значительной степени обусловлен веществами сложноэфирной природы.

Присутствие карбоксильной группы в молекуле сложного вещества увеличивает его растворимость в воде. Особенно хорошо растворимы соли карбоновых кислот со щелочными металлами.

Муравьиная кислота содержится в крапиве и выделениях муравьев; оказывает раздражающее действие на кожу, может вызвать ожоги.

Уксусная кислота — продукт *уксуснокислого брожения* сахаров. В медицине применяется в виде солей. Ацетат калия CH_3COOK — умеренное диуретическое средство; ацетат свинца(II) $(CH_3COO)_2Pb \cdot 3H_2O$ — вяжущее средство, применяется при воспалительном заболевании кожи и слизистых оболочек. Уксусная кислота используется для консервирования пищевых продуктов.

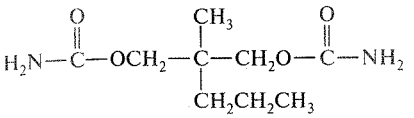
Масляная кислота имеет неприятный запах, содержится в прогоркшем масле и поте.

Изовалериановая кислота находится в корнях валерианы; входит в состав валидола, настоек валерианы. Оказывает успокаивающее действие.

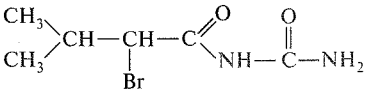
Бензоат натрия C_6H_5COONa — отхаркивающее и слабо дезинфицирующее средство.

Большое медико-биологическое значение имеют производные угольной кислоты — *уретаны, уреидо-* и *гуанидинопроизводные.*

Уретаны — эфиры карбаминовой кислоты H_2NCOOR — оказывают психотропное действие. Некоторые из них применяются при нервно-психических заболеваниях, проявляют снотворное действие. В частности, м е п р о т а н (м е п р о б а м а т) используется как транквилизатор.



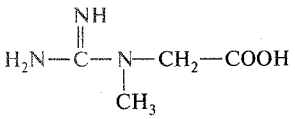
мепротан (мепробамат), дикарбамат
2-метил-2-пропилпропандиола-1,3



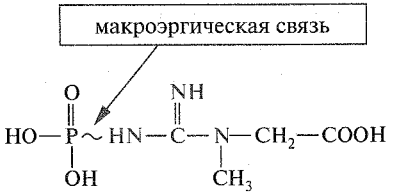
уреид α-бромоизовалериановой кислоты
(бромурал, бромизовал)

Уреиды кислот $R—CO—NHCONH_2$ также применяются в медицине. В частности, уреид α-бромоизовалериановой кислоты (б р о м у р а л, б р о м и з о в а л) используется как мягкое снотворное средство. Его эффект обусловлен сочетанием известных своим угнетающим действием на центральную нервную систему брома и остатка изовалериановой кислоты.

Остаток гуанидина входит в состав α-аминокислоты — аргинина (см. 12.1.1), а также нуклеинового основания — гуанина (см. 14.1) и молекулы креатина.



креатин



креатинфосфат

Креатин в виде фосфата содержится в мышечной ткани позвоночных. Он относится к так называемым макроэргическим веществам, при реакциях которых высвобождается необходимая орга-

низму энергия (см. 14.3). В креатинфосфате макроэргической является связь P~N; ее гидролиз протекает с выделением значительного количества энергии.

Глава 9
ОКИСЛЕНИЕ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Окислительно-восстановительные реакции занимают большое место в органической химии. Важнейшее значение они имеют и для процессов жизнедеятельности. С их помощью организм удовлетворяет свои энергетические потребности, поскольку при окислении органических веществ происходит высвобождение энергии. Эти реакции служат для превращения пищи в компоненты клетки.

Окисление органических соединений — процесс удаления из них водорода с образованием кратной межуглеродной связи или связи между атомом углерода и гетероатомом, более электроотрицательным, чем водород, например атомом кислорода, азота или серы и т. д.

Процесс окисления включает переход электронов от органического субстрата к реагенту — окислителю.

Восстановление — процесс, обратный окислению, — сопровождается образованием новых связей с водородом и включает перенос электронов к органическому субстрату.

В окислительно-восстановительных процессах меняется степень окисления атома углерода (см. 4.2.2).

Степень окисления атома углерода в одноуглеродных соединениях

Увеличение степени окисления

−4	−2	0	+2	+4
CH_4	CH_3Cl CH_3OH CH_3NH_2	H_2CCl_2 $H_2C{=}O$ $H_2C{=}NH$	$HCCl_3$ HCOOH $HC{\equiv}N$	CCl_4 CO_2

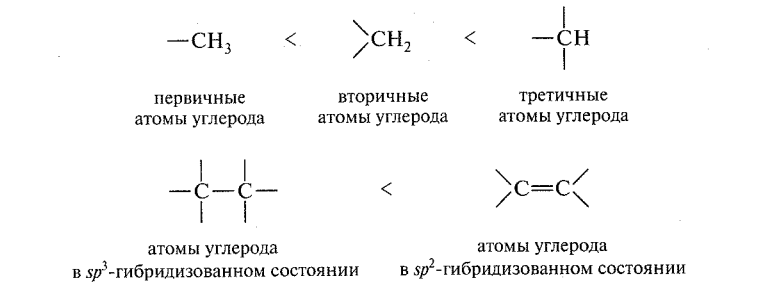
9.1. Окисление

Окислители представляют собой соединения, обладающие высоким сродством к электрону. Окислителями могут служить кислород, пероксиды, азотная кислота, галогены, гипогалогениты, хлорная кислота, соединения металлов в высших степенях окисления (например, оксид марганца(IV), оксид свинца(II), перманганат калия, хромовая кислота).

(!) Окисление органического субстрата протекает тем легче, чем сильнее его тенденция к отдаче электронов.

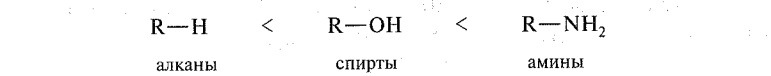
Склонность к окислению увеличивается от первичного к третичному атому углерода и при изменении типа его гибридизации от sp^3 к sp^2.

Увеличение способности к окислению



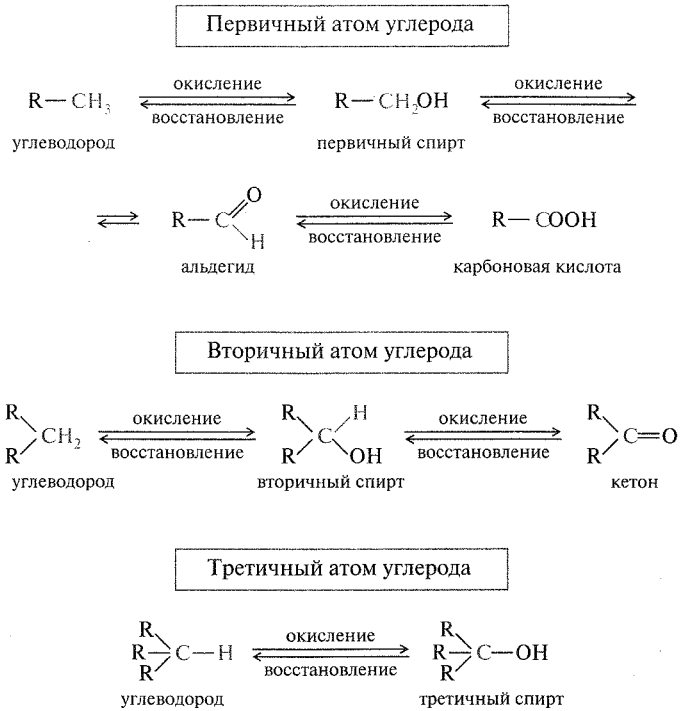
Органические субстраты по способности к окислению можно расположить в следующий ряд.

Увеличение способности к окислению



9.1.1. Окисление связей C—H

При сгорании углеводородов происходит их полное окисление с образованием диоксида углерода и воды. При неполном окислении получается набор разных соединений. Ниже показана последовательность основных процессов окисления и восстановления углеводородов и их кислородсодержащих производных.



Насыщенные углеводороды. Это наиболее трудно окисляющиеся органические соединения. Для их окисления необходимы жесткие условия (например, горячая хромовая смесь); более мягкие окислители в обычных условиях на них не действуют.

Промежуточные продукты окисления насыщенных углеводородов — *первичные, вторичные спирты* и *альдегиды* — окисляются легче исходных углеводородов. Последующему окислению, как правило, подвергается уже начавший окисляться атом углерода. Конечные продукты неполного окисления углеводородов — *карбоновые кислоты, кетоны* и *третичные спирты* — требуют для своего окисления гораздо более жестких условий, необходимых для разрыва связей углерод—углерод.

Важными промежуточными продуктами окисления связей С—Н в мягких условиях, в частности в условиях организма, являются *гидропероксиды* R—O—O—H. Способность связи С—Н к окислению увеличивается, если она расположена рядом с двойной связью или ароматическим кольцом. Ранее были описаны свободнорадикальные S_R цепные реакции аллильных и бензильных соединений с молекулярным кислородом, ведущие к гидропероксидам или продуктам их превращений (X$^{\bullet}$ — инициатор радикального процесса, см. 6.1.2).

$$R{-}H + O_2 \xrightarrow{X^{\bullet}} R{-}O{-}O{-}H \qquad (S_R)$$

гидропероксид

Другие пути образования гидропероксидов — электрофильное присоединение A_E гидропероксида водорода к ненасыщенным соединениям и реакции нуклеофильного замещения S_N с участием в качестве нуклеофилов гидропероксидов щелочных металлов или водородпероксида.

$$(CH_3)_2C{=}CHCH_3 + H_2O_2 \xrightarrow{H^+} (CH_3)_2\overset{\displaystyle O{-}OH}{\overset{|}{C}}{-}CH_2CH_3 \qquad (A_E)$$

$$R{-}Cl + Na{-}O{-}OH \longrightarrow R{-}O{-}OH + NaCl \qquad (S_N)$$

$$(CH_3)_3COH + H_2O_2 \xrightarrow{H^+} (CH_3)_3C{-}O{-}OH + H_2O \qquad (S_N)$$

Окисление с участием молекулярного кислорода в организме. Основная химическая функция кислорода in vivo — участие в окислительно-восстановительных процессах. Процесс утилизации молекулярного кислорода в дыхательной цепи является эффективным способом генерации энергии в аэробных организмах. Этот процесс сопровождается образованием в качестве побочных продуктов так называемых *активных форм кислорода* (АФК). Источником АФК являются многие нормальные метаболические процессы.

В основном состоянии молекула кислорода O_2 парамагнитна и представляет собой стабильное соединение, существующее в виде бирадикала с двумя неспаренными электронами на π*-антисвязывающей (разрыхляющей) молекулярной орбитали.

При *полном восстановлении* в биологических системах молекула кислорода превращается в две молекулы воды.

$$O_2 + 4e^- + 4H^+ \longrightarrow 2H_2O$$

При *неполном восстановлении* возникают активные формы кислорода. Эти процессы могут быть представлены в следующем общем виде:

- супероксидный анион-радикал $O_2 + e^- \longrightarrow O_2^{\bullet-}$
- гидропероксильный радикал $O_2 + e^- + H^+ \longrightarrow HOO^{\bullet}$
- водородпероксид $O_2 + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$
- гидроксильный радикал $O_2 + 3e^- + 3H^+ \longrightarrow HO^{\bullet} + H_2O$

АФК — это группа высокоактивных свободнорадикальных частиц и нейтральных молекул:

радикальные частицы

- супероксидный анион-радикал $O_2^{\cdot-}$
- гидроксильный радикал $HO^{\cdot}$
- гидропероксильный радикал $HOO^{\cdot}$

нейтральные молекулы

- водородпероксид H_2O_2
- гипохлорная кислота HOCl

АФК образуются в организме разными путями. Установлено, что ~1—3% дыхательного кислорода расходуется на образование супероксидных анион-радикалов. В организме АФК выполняют ряд позитивных функций, связанных с их включением в продуцирование энергии, фагоцитоз, регулирование клеточного роста и межклеточной сигнализации, а также в синтез биологически важных соединений. К примеру, клетки фагоцитов генерируют существенное количество супероксидных анион-радикалов как часть естественного защитного механизма против инфекций чужеродными организмами.

Однако в случае избыточного продуцирования АФК могут выступать в роли повреждающих частиц, атакующих липиды в клеточных мембранах, белки тканей и энзимов, полисахариды и ДНК. С этими оксидативными повреждениями, так называемым *оксидативным стрессом*, связывают процессы старения и ряд дегенеративных заболеваний (сердечно-сосудистые, атеросклероз, гипертония, катаракта и др.). Супероксидный анион-радикал сравнительно малоактивен и основным повреждающим агентом в биологических системах является высокореакционноспособный гидроксильный радикал $HO^{\cdot}$. Гидропероксильный радикал $HOO^{\cdot}$ также активен и легко проникает в гидрофобные области мембраны.

Окислительная способность АФК возрастает в следующем порядке:

$$O_2^{\cdot-} < HOO^{\cdot} < H_2O_2 < HO^{\cdot}$$

Несмотря на сравнительно невысокую активность, супероксидный анион-радикал может играть роль инициирующего фактора в развитии свободнорадикальных реакций. При взаимодействии его с водородпероксидом образуется очень агрессивный гидроксильный радикал.

$$O_2^{\cdot-} + H_2O_2 \longrightarrow HO^{\cdot} + HO^- + O_2$$

Немаловажную роль в продуцировании АФК играют металлы переменной валентности — ионы железа(II) и меди(I), которые

всегда присутствуют в клетке. Для инициирования реакции достаточно даже следовых количеств этих металлов.

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow HO^{\cdot} + HO^- + Fe^{3+}$$

Наиболее изученным процессом с участием АФК является пероксидное окисление липидов. Важно отметить, что особую значимость имеют липиды мембранного аппарата клетки. Мишенью для атаки со стороны АФК являются структурные фрагменты ненасыщенных высших жирных кислот в фосфолипидах (см. 15.3).

При атаке самым активным гидроксильным радикалом $HO^{\cdot}$ молекулы липида LH происходит гомолитический разрыв связи C—H в аллильном положении, а образующийся радикал аллильного типа $L^{\cdot}$ мгновенно реагирует с находящимся в среде окисления молекулярным кислородом с образованием липидпероксильного радикала $LOO^{\cdot}$. С этого момента начинается *цепной* каскад реакций пероксидации липидов, поскольку происходит постоянное образование аллильных липидных радикалов $L^{\cdot}$, возобновляющих этот процесс.

$$LH + HO^{\cdot} \longrightarrow H_2O + L^{\cdot}$$

$$L^{\cdot} + O_2 \longrightarrow LOO^{\cdot}$$

$$LOO^{\cdot} + LH \longrightarrow LOOH + L^{\cdot}$$

Липидные гидропероксиды LOOH — неустойчивые соединения и могут спонтанно или при участии ионов металлов переменной валентности разлагаться с образованием липидоксильных радикалов $LO^{\cdot}$, способных инициировать дальнейшее окисление липидного субстрата. Такой лавинообразный процесс пероксидного окисления липидов представляет собой грозную опасность разрушения мембранных структур клеток.

Клетки и ткани организма обладают эволюционно развитым механизмом антиоксидантной защиты от избытка АФК. С помощью фермента супероксиддисмутазы происходит превращение супероксидного анион-радикала в водородпероксид и кислород.

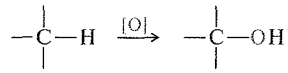
$$2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

Избыток водородпероксида может удаляться с помощью фермента каталазы, ускоряющего его разложение до кислорода и воды.

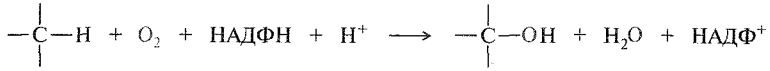
$$2H_2O_2 \xrightarrow{\text{каталаза}} 2H_2O + O_2$$

Иногда вследствие неполной эффективности эндогенных защитных систем возникает необходимость в дополнительном введении в организм *антиоксидантов* (см. 16.5) для уменьшения кумулятивных эффектов от оксидантных повреждений.

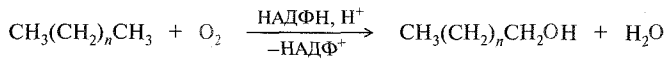
Ферментативное гидроксилирование соединений со связью С—Н. Эта реакция может служить примером окислительно-восстановительных процессов с участием кислорода и играет важную роль в метаболизме органических веществ. Формальным результатом процесса является внедрение одного атома кислорода по связи С—Н.



Окисление осуществляется молекулярным кислородом. При этом один атом кислорода входит в состав вводимой в субстрат гидроксильной группы, а другой восстанавливается с образованием молекулы воды. В связи с этим требуется участие в реакции восстанавливающего агента, например кофермента НАДН или НАДФН (см. 14.3).

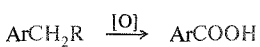


Примером может служить гидроксилирование метильных групп в алканах.

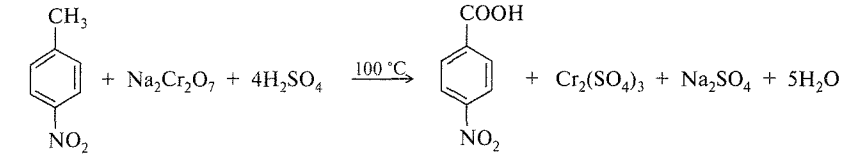


Гидроксилированию могут также подвергаться концевые CH_3-группы углеводородных радикалов жирных кислот, *N*-алкильные заместители во вторичных и третичных аминах, атомы углерода ароматических колец.

Гомологи бензола и ароматических гетероциклов. Неразветвленные и разветвленные углеводородные радикалы в этих соединениях обычно окисляются в кислоты, хотя иногда удается, подбирая нужные условия, получать спирты и альдегиды.

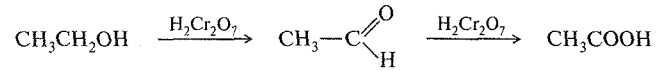


При синтезе ароматических кислот в качестве окислителей обычно применяют хромовую кислоту или щелочной раствор перманганата калия.



n-нитротолуол — *n*-нитробензойная кислота

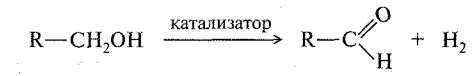
Спирты. По сравнению с углеводородами первичные и вторичные спирты окисляются в более мягких условиях. При окислении первичных спиртов необходимо быстро удалять альдегид из реакционной смеси для предотвращения его дальнейшего окисления в карбоновую кислоту.



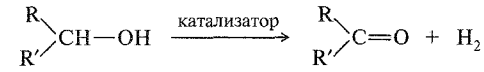
этиловый спирт — уксусный альдегид — уксусная кислота

Особым случаем окисления является *дегидрирование*, когда субстрат теряет два атома водорода, что эквивалентно потере двух протонов и двух электронов ($2H^+$ и $2e^-$) или протона и гидрид-иона (H^+ и H^-).

Дегидрирование спиртов служит промышленным способом получения альдегидов и кетонов. В качестве катализаторов применяют металлическую медь или смесь оксидов меди и хрома. Процесс ведут при высоких температурах (330—350 °С).



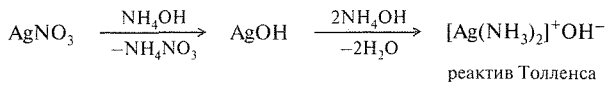
первичный спирт — альдегид

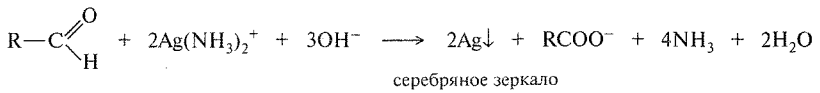


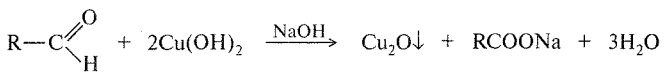
вторичный спирт — кетон

Альдегиды. Эти соединения являются наиболее легко окисляющимися. Их превращение в карбоновые кислоты осуществляется под действием большинства окислителей, включая кислород воздуха. Даже такие слабые окислители, как гидроксид серебра в аммиачном растворе (реактив Толленса, см. 13.1.5) или щелочной раствор тартратного комплекса меди(II) (реактив Фелинга, см. 10.3.6), легко восстанавливаются альдегидами. Обе эти реакции

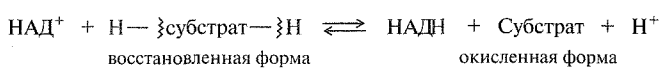
часто используют как качественные для обнаружения альдегидной группы (см. 13.1.5).



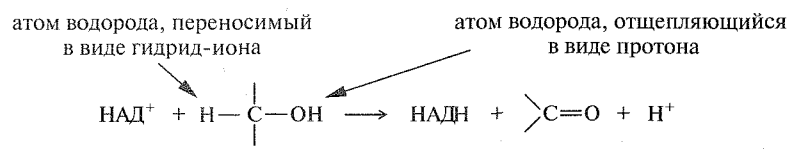




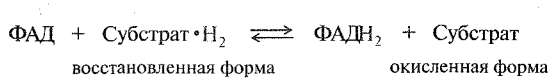
Окислительно-восстановительные процессы в организме. Одним из участников этих процессов является кофермент НАД (см. 14.3), окисленная форма которого служит *акцептором гидрид-иона* при биологическом дегидрировании, превращаясь при этом в восстановленную форму НАДН.



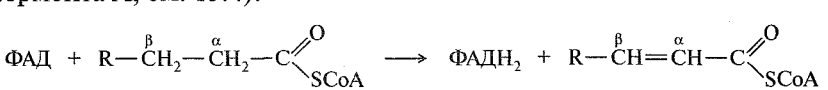
Например, с участием $НАД^+$ осуществляется одна из наиболее универсальных реакций биологического окисления — дегидрирование спирта в альдегид или кетон.



Другой важный участник процессов дегидрирования in vivo — кофермент ФАД (см. 14.3), являющийся *акцептором двух атомов водорода* и превращающийся в восстановленную форму $ФАДН_2$.



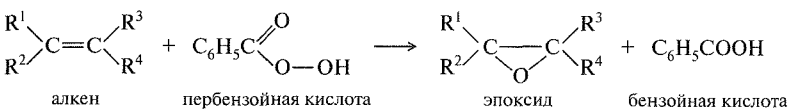
Примером реакции с участием ФАД может служить α,β-дегидрирование насыщенных жирных кислот (в виде производных кофермента А, см. 15.4).



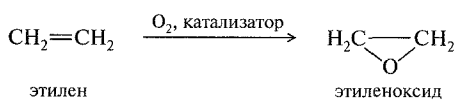
9.1.2. Окисление связей C=C

В зависимости от условий окисление двойных углерод-углеродных связей может приводить к эпоксидам, 1,2-диолам (гликолям) или карбонильным соединениям — продуктам расщепления двойной связи.

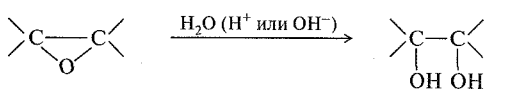
Эпоксиды являются первичными продуктами окисления связей C=C в мягких условиях. Они образуются при обработке алкенов пероксидными соединениями, например пербензойной кислотой.



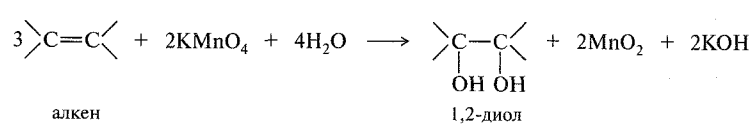
В промышленности эпоксиды, в частности этиленоксид, получают при взаимодействии алкенов с кислородом воздуха в присутствии серебряного катализатора при нагревании.



1,2-*Диолы* (гликоли) могут быть получены в результате кислого или щелочного гидролиза эпоксидов.

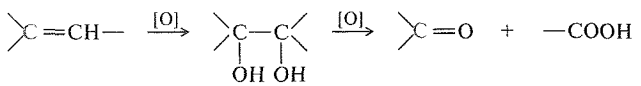


Непосредственно из алкенов 1,2-диолы образуются под действием водного раствора перманганата калия на холоду (реакция Вагнера).



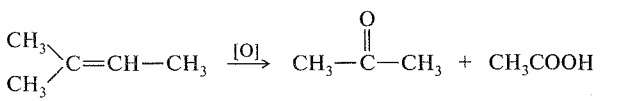
При этом фиолетовая окраска раствора перманганата калия превращается в буро-коричневую окраску оксида марганца(IV). Данная реакция может быть использована как качественная для обнаружения алкенов, а также отличия их от спиртов, поскольку спирты в таких условиях не окисляются.

Карбонильные соединения образуются при окислении алкенов, а также 1,2-диолов в более жестких условиях, необходимых для расщепления углерод-углеродной связи.



алкен — 1,2-диол — кетон — карбоновая кислота

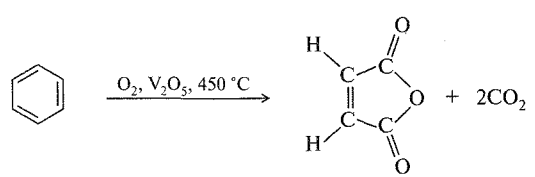
Ненасыщенный атом углерода, связанный с двумя органическими радикалами, превращается при этом в карбонильную группу кетона, в то время как =CH-группа окисляется в карбоксильную.



2-метилбутен-2 — ацетон — уксусная кислота

9.1.3. Окисление ароматических соединений

Способность ароматических углеводородов к окислению заметно увеличивается при переходе от бензола к нафталину и далее к антрацену. Так, бензол окисляется в малеиновый ангидрид в чрезвычайно жестких условиях.

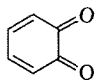


бензол — малеиновый ангидрид

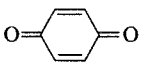
Электронодонорные заместители облегчают окисление ароматического кольца, электроноакцепторные — оказывают противоположное действие.

Среди продуктов окисления ароматических углеводородов особый интерес представляют *хиноны*.

Хиноны содержат своеобразную систему сопряженных связей, называемую *хиноидной* группировкой. Она состоит из двух двойных связей в цикле и двух карбонильных групп. **1,2-Бензохинон** (*о*-бензохинон) и **1,4-бензохинон** (*п*-бензохинон) — простейшие представители хинонов.



1,2-бензохинон



1,4-бензохинон (хинон)

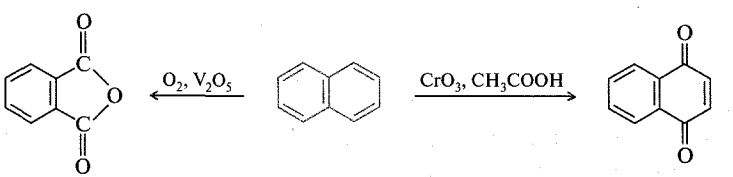
Наиболее общий метод синтеза хинонов заключается в окислении *орто*- или *пара*-дигидроксиаренов или аминофенолов.

гидрохинон — 1,4-бензохинон — *п*-аминофенол

Окисление гидрохинона в хинон in vivo проходит с участием водородпероксида под действием фермента пероксидазы.

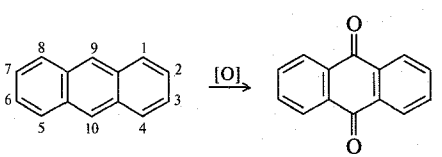
гидрохинон — хинон

При окислении нафталина в зависимости от условий получают либо **фталевый ангидрид**, либо **1,4-нафтохинон**.



фталевый ангидрид — нафталин — 1,4-нафтохинон

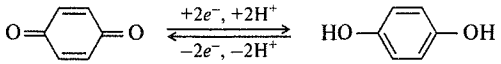
Антрацен легко окисляется в **9,10-антрахинон** при взаимодействии с азотной кислотой.



антрацен — 9,10-антрахинон

Фрагмент *о*-хинона содержится в составе окисленной формы флавоноидов (см. 16.5).

Хиноны. Широко распространены в природе и играют роль стимуляторов роста, антибиотиков, а также участвуют в окислительно-восстановительных процессах, сопровождающих дыхание. Наиболее важны 1,4-хиноны, обычно называемые просто хинонами. Хиноны — сильные окислители. Принимая два электрона и два протона, они восстанавливаются в соответствующие гидрохиноны.

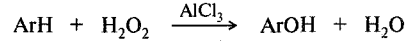


хинон — гидрохинон

Окислительно-восстановительные свойства системы *хинон—гидрохинон* играют важную роль в организме. По отношению к большинству органических субстратов эта система выполняет роль окислителя. Принимая электроны от субстрата, замещенный хинон in vivo превращается в соответствующий гидрохинон, который, в свою очередь, передавая электроны (через цитохромную систему) кислороду, снова окисляется в хинон. Таким образом, система хинон—гидрохинон участвует в процессе переноса электронов от субстрата к кислороду.

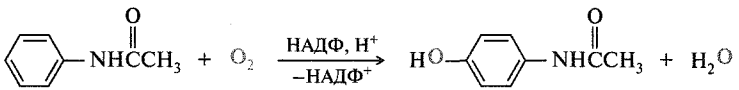
Ферментативное гидроксилирование ароматических соединений. Эта реакция играет важную роль в метаболизме.

Ароматическое гидроксилирование in vitro осуществляется как реакция электрофильного замещения S_E при взаимодействии аренов с водородпероксидом в присутствии электрофильных катализаторов — хлорида алюминия или фтороводорода.



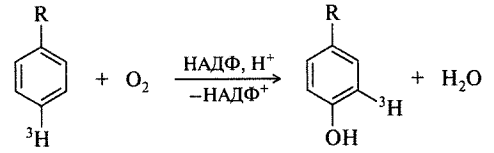
В качестве электрофильной частицы в этих реакциях предполагается участие гидроксильного катиона HO^+.

Гидроксилирование ароматических соединений in vivo проходит за счет молекулярного кислорода и требует, как и в рассмотренном ранее случае гидроксилирования алифатических соединений, участия восстановителя — кофермента НАДФН. Примером использования реакции гидроксилирования для детоксикации в печени весьма токсичного ацетанилида может служить его превращение в *п*-гидроксиацетанилид.



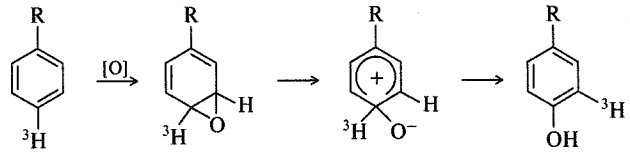
ацетанилид — *п*-гидроксиацетанилид

Особенностью ферментативного ароматического гидроксилирования является внутримолекулярная миграция атома водорода (или другого замещаемого атома), которая сопровождает введение гидроксильной группы в ароматическое кольцо. В приведенном ниже примере гидроксилирования аминокислоты фенилаланина в тирозин (см. 12.1.1) гидроксильная группа входит в *пара*-положение бензольного кольца, вызывая перемещение атома трития ^3H в соседнее положение.



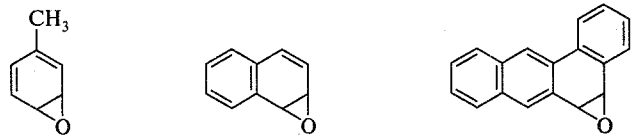
фенилаланин (R = $CH_2CH(NH_2)COOH$) — тирозин

С учетом этого результата предлагаемый механизм процесса включает промежуточное образование эпоксида (ареноксида), который затем превращается в σ-комплекс, перегруппировывающийся далее в конечный продукт реакции.



ареноксид — σ-комплекс

Следует отметить, что ареноксиды, например толуол-3,4-оксид, нафталин-1,2-оксид, предполагаются в качестве возможных интермедиатов в метаболизме органических соединений. Некоторые из ареноксидов, например эпоксид бензантрацена, рассматриваются как соединения либо сами вызывающие рак, либо как предшественники «действительных» канцерогенов.

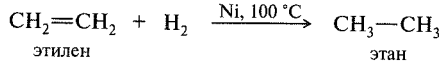


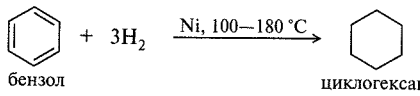
толуол-3,4-оксид — нафталин-1,2-оксид — эпоксид бензантрацена (бензантрацен-5,6-оксид)

9.2. Восстановление

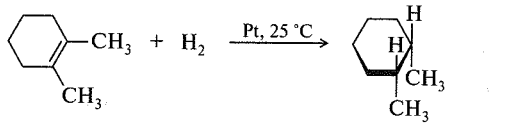
Для восстановления органических соединений могут быть использованы практически все восстановители. Чаще всего применяются водород в присутствии гетерогенных катализаторов, гидриды металлов и активные металлы (Na или Zn).

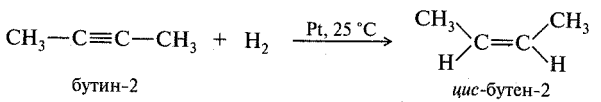
Наиболее общий способ восстановления ненасыщенных углерод-углеродных связей — каталитическое гидрирование. Алкены, алкины, ароматические углеводороды и их производные присоединяют водород в присутствии тонкоизмельченных металлов (никеля, платины, палладия) или оксидов металлов. Условия реакции зависят от природы субстратов и катализаторов.



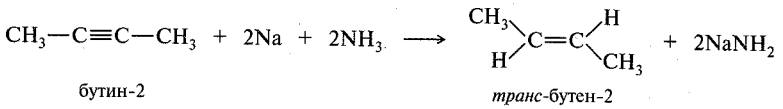


Каталитическое гидрирование алкенов и алкинов протекает как *цис*-присоединение.



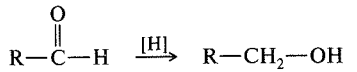


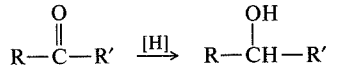
В отличие от этого при восстановлении алкинов металлическим литием или натрием в жидком аммиаке при низких температурах получается *транс*-алкен.

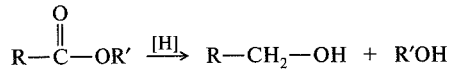


Восстановление нафталина протекает ступенчато. При действии на нафталин водорода в момент выделения образуется сначала 1,4-дигидронафталин, затем **тетралин** (1,2,3,4-тетрагидронафталин). В условиях каталитического гидрирования тетралин превращается в **декалин** (декагидронафталин), существующий в виде двух стереоизомеров с *цис*- и *транс*-сочленением циклогексановых колец (см. 16.2).

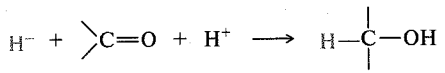
Восстановление карбонильных соединений — альдегидов, кетонов, сложных эфиров — приводит к соответствующим спиртам.



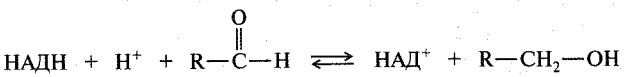




Восстановление карбонильных соединений с помощью комплексных гидридов металлов рассмотрено ранее (см. 8.2). По сходной схеме осуществляется восстановление карбонильной группы в организме.

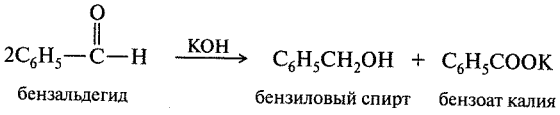


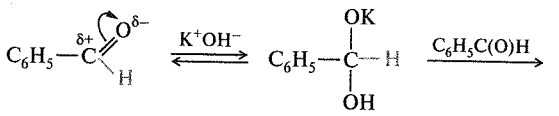
Одним из участников ферментативных процессов восстановления является производное 1,4-дигидропиридина — НАДН, образующееся при восстановлении $НАД^+$ в рассмотренных ранее окислительно-восстановительных реакциях. Например, при участии НАДН происходит in vivo превращение альдегидов в спирты (см. 14.3).

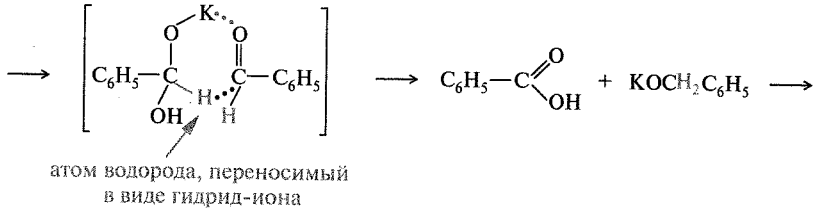


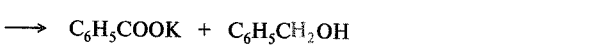
Окислительно-восстановительные реакции альдегидов. Стадия переноса водорода в виде гидрид-иона — главное звено в механизме процесса диспропорционирования (дисмутации) альдегидов, в результате которого одна

молекула альдегида окисляется за счет восстановления другой его молекулы. Этот процесс характерен для альдегидов, не имеющих α-водородных атомов, и известен как реакция Канниццаро—Тищенко.

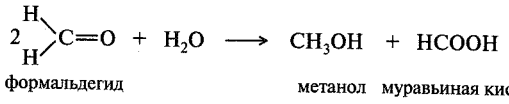








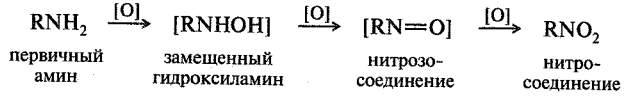
Формальдегид может диспропорционировать даже в водных растворах, в результате при длительном хранении они приобретают кислую реакцию.



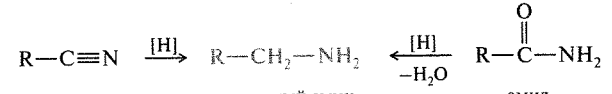
Другой причиной образования муравьиной кислоты при хранении формальдегида может быть окисление его кислородом воздуха, особенно легко протекающее на свету.

9.3. Окисление и восстановление азот- и серосодержащих соединений

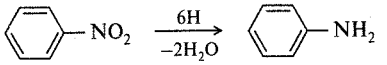
Амины окисляются достаточно легко. Конечными продуктами при окислении первичных аминов RNH_2 являются нитросоединения RNO_2. Для выделения промежуточных продуктов окисления — производных гидроксиламина RNHOH и нитрозосоединений RN=O — используют специальные приемы.



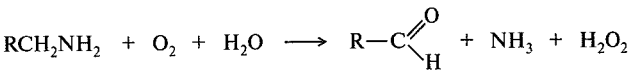
Исчерпывающее восстановление различных азотсодержащих соединений приводит к аминам. В частности, при восстановлении нитрилов и амидов карбоновых кислот образуются первичные амины.



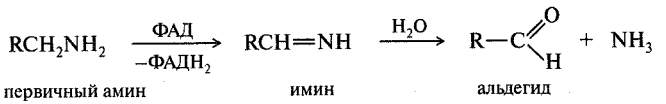
Восстановление ароматических нитросоединений — известная реакция Зинина (1842), положившая начало анилинокрасочной промышленности.



Окисление азотсодержащих соединений в организме. Этот процесс лежит в основе удаления избытка биогенных аминов. Суммарная реакция представляет собой *окислительное дезаминирование.*



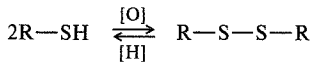
Первая стадия процесса представляет собой дегидрирование амина в имин под действием кофермента ФАД; далее при гидролизе имина образуются альдегид и аммиак.



Восстановленный кофермент $ФАДH_2$ окисляется далее кислородом с образованием водородпероксида и регенерацией кофермента ФАД.

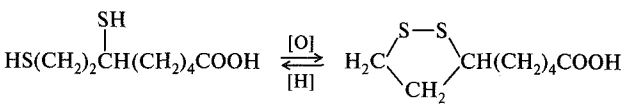
Тиолы при окислении образуют ряд продуктов последовательного окисления — *сульфеновые, сульфиновые* и *сульфоновые* кислоты. В этом состоит их отличие от спиртов, у которых окислению подвергается атом углерода.

Использование мягких окислителей (водородпероксид, кислород воздуха) приводит к *дисульфидам*. Реакция окисления тиолов и обратный ей процесс восстановления имеют важное значение в биологических системах.



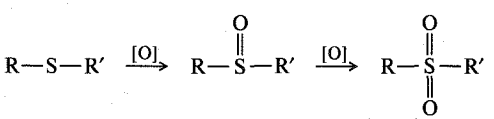
тиол дисульфид

Примером дисульфида, участвующего в биохимическом окислении, может служить **липоевая кислота**. Ее восстановленная форма — **дигидролипоевая кислота** — представляет собой дитиол. Особенностью строения липоевой кислоты является наличие достаточно напряженного пятичленного кольца, включающего дисульфидную группировку.



дигидролипоевая кислота (дитиол) липоевая кислота (дисульфид)

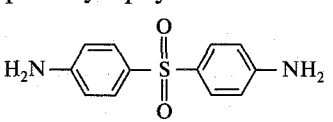
Сульфиды, как и тиолы, окисляются достаточно легко. Первичными продуктами окисления являются *сульфоксиды*, которые далее могут быть окислены в *сульфоны*.



сульфид сульфоксид сульфон

Диметилсульфоксид (ДМСО) $CH_3S(O)CH_3$ — простейший представитель сульфоксидов, побочный продукт при производстве бумаги, нашел применение в качестве диполярного апротонного растворителя. Диметилсульфоксид относительно нетоксичен, оказывает противовоспалительное, жаропонижающее действие и обладает поразительно высокой транспортирующей способностью, значительно ускоряя проникновение через кожу различных лекарственных соединений.

***n,n'*-Диаминодифенилсульфон** (ДДС) — представитель сульфонов ароматического ряда; проявляет антибактериальное действие на микобактерии лепры и туберкулеза.



n,n'-диаминодифенилсульфон (ДДС)

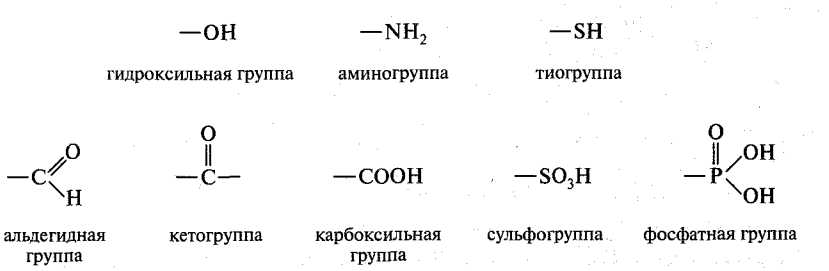
Глава 10
ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

На основе описанных ранее электронного и пространственного строения и реакционной способности важнейших функциональных производных органических соединений в настоящей главе рассмотрено строение и свойства органических веществ, участвующих в метаболизме. Подавляющее большинство этих веществ принадлежит к полифункциональным или гетерофункциональным соединениям (см. 1.1).

Полифункциональные соединения — это соединения, в молекулах которых присутствуют две или более одинаковых функциональных групп; гетерофункциональными называют соединения, в молекулах которых имеются различные функциональные группы.

10.1. Классификация

В соединениях, участвующих в процессах жизнедеятельности, наиболее часто встречаются следующие функциональные группы.

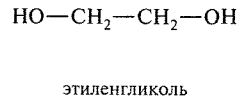


гидроксильная группа аминогруппа тиогруппа

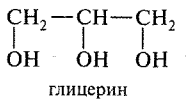
альдегидная группа кетогруппа карбоксильная группа сульфогруппа фосфатная группа

Полифункциональные соединения. Из соединений с несколькими одинаковыми функциональными группами наиболее широко представлены в природных объектах соединения с гидроксильными группами — многоатомные спирты и многоатомные фенолы. Чаще всего встречаются простейший двухатомный спирт **этиленгликоль**,

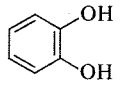
простейший трехатомный спирт **глицерин** и двухатомные фенолы — **пирокатехин, резорцин** и **гидрохинон**.



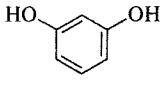
этиленгликоль



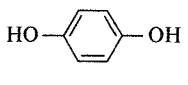
глицерин



пирокатехин



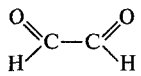
резорцин



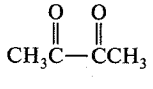
гидрохинон

Соединения с несколькими аминогруппами встречаются гораздо реже. Их простейший представитель — **этилендиамин** $H_2NCH_2CH_2NH_2$.

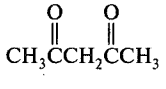
К поликарбонильным относится ряд классов соединений, поскольку карбонильная группа входит в состав альдегидов, кетонов, карбоновых кислот и других соединений. Наиболее распространены дикарбонильные соединения. Ниже приведены простейшие алифатические дикарбонильные соединения — **глиоксаль** (этандиаль), **диацетил** (бутандион), **ацетилацетон** (пентандион-2,4), **щавелевая** (этандиовая) **кислота**.



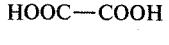
глиоксаль



диацетил



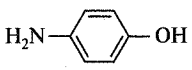
ацетилацетон



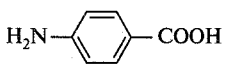
щавелевая кислота

Гетерофункциональные соединения. Из соединений с двумя различными функциональными группами в природных объектах широко представлены аминоспирты, гидрокси-, амино- и оксокислоты. Наиболее часто встречающиеся сочетания функциональных групп в биологически важных соединениях алифатического ряда приведены в табл. 10.1.

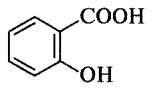
В ароматическом ряду основу важных природных биологически активных соединений и синтетических лекарственных средств составляют ***п*-аминофенол, *п*-аминобензойная, салициловая** и **сульфаниловая кислоты.**



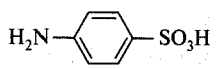
п-аминофенол



п-аминобензойная кислота



салициловая кислота



сульфаниловая кислота

Таблица 10.1. **Наиболее распространенные сочетания функциональных групп в биологически важных алифатических соединениях**

Классы соединений	Функциональные группы		Представители	
			формула	тривиальное название
Ненасыщенные кислоты	>C=C<	—COOH	CH_2=CHCOOH	Акриловая кислота
Аминоспирты	—OH	—NH_2	$HOCH_2CH_2NH_2$	Коламин
Гидроксикислоты	—OH	—COOH	$HOCH_2COOH$	Гликолевая кислота
Аминокислоты	—NH_2	—COOH	$CH_3CH(NH_2)COOH$	Аланин
Гидроксикарбонильные соединения	—OH	—C(O)H	$HOCH_2CH(OH)C(O)H$	Глицериновый альдегид
Оксокислоты	>C=O	—COOH	$CH_3C(O)COOH$	Пировиноградная кислота

Для сравнения в настоящую главу включены сведения о β-галогеноаминах и β-галогеносульфидах, а также галогенокарбоновых кислотах. Имеющие особую биологическую важность α-аминокислоты описаны в главе 12.

Полигетерофункциональные соединения. В данной главе описаны двухосновные и трехосновные гидроксикислоты. Полигидроксиальдегиды и полигидроксикетоны (углеводы) рассматриваются в главе 13.

Сведения о своеобразных ненасыщенных кетонах — хинонах — изложены ранее (см. 9.1.2).

10.2. Общая характеристика реакционной способности

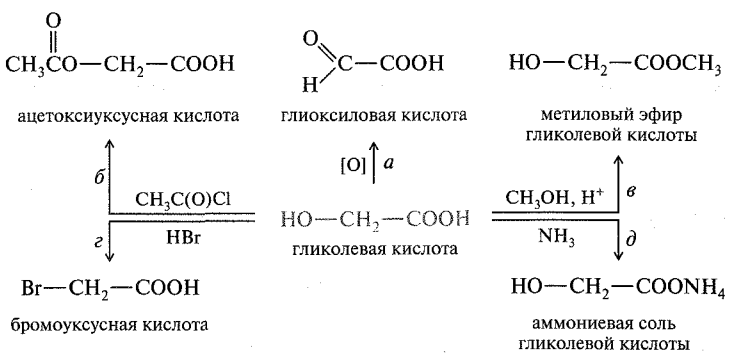
Поли- и гетерофункциональные соединения могут проявлять свойства, присущие монофункциональным соединениям, т. е. способность вступать в реакции по каждой функциональной группе. Поэтому наблюдается определенное сходство в поведении монофункциональных и полигетерофункциональных соединений.

Например, обе функциональные группы в гидрокси- и аминокислотах в ряде реакций сохраняют свои характерные свойства. Так, за счет карбоксильной группы —COOH эти соединения проявляют кислотный характер, способность к декарбоксилирова-

нию, образуют функциональные производные. В гидроксикислотах гидроксильная ОН-группа может быть замещена на галоген, окислена в карбонильную группу, превращена в простую или сложную эфирные группы. В аминокислотах NH_2-группа может алкилироваться, замещаться на ОН-группу при действии азотистой кислотой и т. д.

Некоторые из этих реакций приведены на примере превращений гликолевой кислоты:

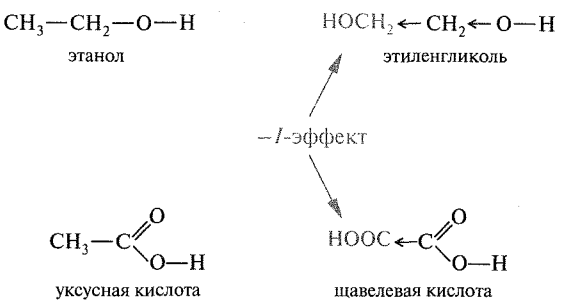
- окисление (путь *а*);
- образование сложных эфиров по ОН- и СООН-группам (путь *б* и путь *в*);
- замещение ОН-группы на галоген (путь *г*);
- получение аммониевой соли (путь *д*).



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 некоторых 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.

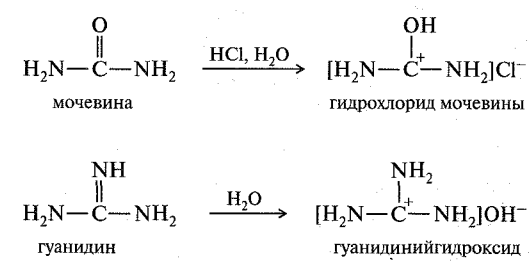
10.2.1. Кислотно-основные свойства

Кислотность. С накоплением кислотных групп повышаются кислотные свойства соединений. Так, этиленгликоль проявляет более сильные кислотные свойства, чем этанол, а щавелевая кислота сильнее уксусной, что связано с $-I$-эффектом групп $-CH_2OH$ и $-COOH$.



Наличие дополнительного электроноакцепторного заместителя, например, в алифатических спиртах и кислотах, повышает их кислотность. Наиболее отчетливо влияние заместителя проявляется при близком расположении его к кислотному центру. В связи с этим кислотность галогено-, гидрокси-, оксо- и дикарбоновых кислот выше, чем соответствующих незамещенных кислот (см. также 5.1.1).

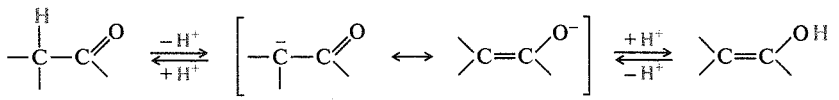
Основность. С накоплением аминогрупп в молекуле, как правило, основность повышается. Так, **ацетамид** проявляет нейтральный характер и не реагирует с разбавленными минеральными кислотами, **мочевина** образует с ними достаточно устойчивые соли, а **гуанидин** в водном растворе ионизирован практически полностью.



Амфотерность. Гетерофункциональные соединения, содержащие одновременно кислотные и основные функциональные группы, например аминокислоты, проявляют *амфотерные* свойства, т. е. способность взаимодействовать как с кислотами, так и с основаниями. При их отсутствии (в нейтральных водных растворах или кристаллическом состоянии) аминокислоты существуют преиму-

щественно в форме внутренних солей (диполярных ионов), как это показано на примере γ-аминомасляной кислоты, что повышает их растворимость в воде.

Кето-енольная таутомерия. Определенная протонная подвижность атома водорода у α-атома углерода в монокарбонильных соединениях (слабого СН-кислотного центра) проявляется в их способности к реакциям конденсации (см. 8.2 и 8.4). Представим, что по каким-либо причинам подвижность такого атома водорода возросла настолько, что он оказался способным отщепиться в виде протона H^+. Это должно привести к образованию мезомерного иона, отрицательный заряд которого рассредоточен между атомами углерода и кислорода. Обратное присоединение протона к этому иону в соответствии с его двумя граничными структурами может приводить либо к исходному карбонильному соединению, либо к енолу.



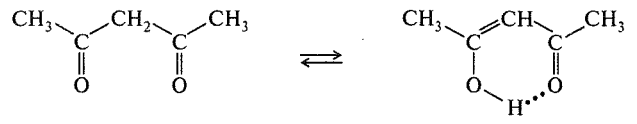
Поэтому, в принципе, карбонильное соединение в *кетонной форме* может существовать в равновесии с изомером — *енольной формой.* Такой вид изомерии называют *таутомерией,* а изомеры, находящиеся в состоянии подвижного равновесия, — *таутомерами.*

> Таутомерия — равновесная динамическая изомерия. Сущность ее 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 называется *прототропной таутомерией,* в частности, *кето-енольной таутомерией.*

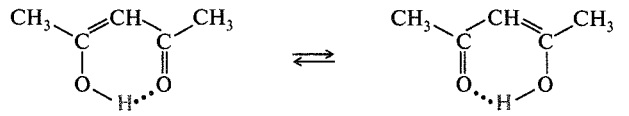
В монокарбонильных соединениях (альдегидах, кетонах, сложных эфирах) равновесие практически полностью смещено в сторону кетонной формы. Например, содержание енольной формы в ацетоне составляет всего 0,00025%.

При наличии второй электроноакцепторной группы у α-атома углерода (например, нитрогруппы $-NO_2$, карбонильной группы $>C=O$) содержание енольной формы резко возрастает. Так, в 1,3-дикарбонильном соединении ацетилацетоне енольная форма преобладает.



кетонная форма ацетилацетона (15%) ⇌ енольная форма ацетилацетона (85%)

Дополнительными факторами, стабилизирующими енольную форму ацетилацетона, являются сопряжение со второй π-связью и образование внутримолекулярной водородной связи. Интересно отметить, что в енольной форме ацетилацетона реализуется, кроме того, динамический процесс иного типа — быстрая миграция водорода между атомами кислорода.

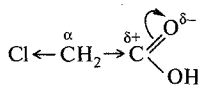


Многие реакции, включающие образование и превращения карбонильных соединений in vivo, как будет показано в дальнейшем, протекают через промежуточные енольные формы или производные этих форм.

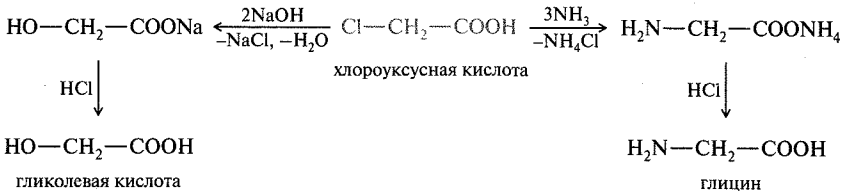
10.2.2. Влияние гетерофункционального заместителя на реакционный центр

Нуклеофильное замещение. Наличие дополнительной функциональной группы способствует поляризации связи углерод—гетероатом и увеличивает ее реакционную способность. Например, α-галогенокарбоновые кислоты обладают повышенной реакционной способностью в реакциях нуклеофильного замещения по сравнению с обычными алкилгалогенидами. Это связано с влиянием электроноакцепторной карбоксильной группы —COOH, что ведет

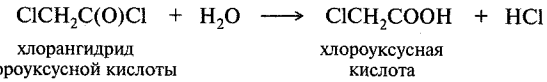
к увеличению на α-атоме углерода эффективного положительного заряда. В результате нуклеофильное замещение галогена в α-галогенокарбоновых кислотах облегчается.



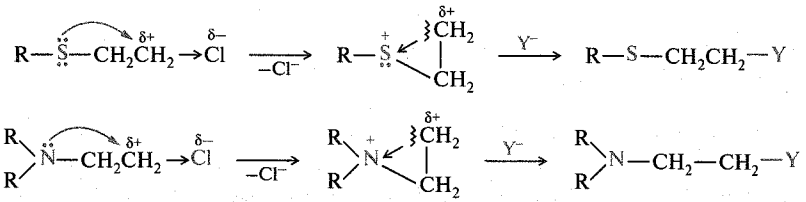
Так, α-галогенокарбоновые кислоты взаимодействуют с избытком аммиака с образованием α-аминокислот, а с водным раствором гидроксида натрия — α-гидроксикарбоновых кислот (в виде солей).



Однако подвижность галогена в α-положении к карбоксильной группе гораздо ниже, чем в галогенангидридах кислот, о чем свидетельствует следующая реакция.

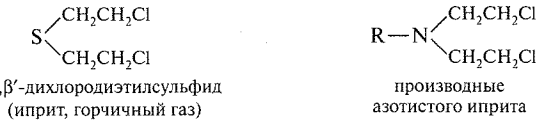


Алкилирование как химическая основа действия некоторых противоопухолевых средств. Соединения с β-хлороэтилтио- $ClCH_2CH_2S$— и β-хлороэтиламиногруппой $ClCH_2CH_2N<$ в реакциях нуклеофильного замещения сначала претерпевают «внутреннее» нуклеофильное замещение и образуют трехчленные циклы, которые далее расщепляются под действием внешних нуклеофилов.



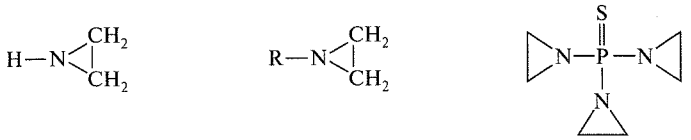
Способность к легкому раскрытию трехчленных циклов делает их сильными алкилирующими агентами, следствием чего являются их важные биологические свойства. Соединения типа иприта высокотоксичны и оказывают кожно-нарывное действие; менее

токсичные производные азотистого иприта применяются в качестве противоопухолевых средств.



В основе действия этих веществ лежит их способность сшивать компоненты клетки, алкилируя ДНК.

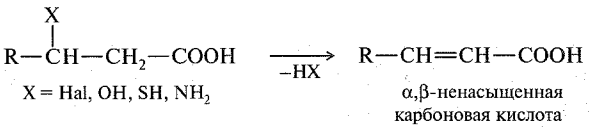
Незаряженные трехчленные гетероциклы, производные этиленимина, также обладают высокой алкилирующей способностью и проявляют противоопухолевую активность. Наиболее известен среди них т и о ф о с ф а м и д.



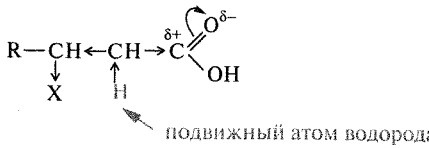
Синтезировано значительное число производных этиленимина, содержащих в качестве радикала R остаток биогенной молекулы (аминокислот, нуклеиновых оснований и т. д.), повышающий избирательное действие противоопухолевого средства.

Элиминирование. Реакции элиминирования в монофункциональных соединениях осуществляются в достаточно жестких условиях. Например, дегидробромирование этилбромида требует наличия спиртовой щелочи, дегидратация этанола *внутримолекулярная* (с образованием этилена) или *межмолекулярная* (с образованием диэтилового эфира) протекает при достаточно высоких температурах в присутствии специальных катализаторов.

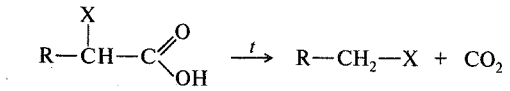
В отличие от этого реакции элиминирования галогеноводородов, аммиака, воды, сероводорода в β-гетерофункциональных соединениях общего типа $RCH(X)CH_2Y$ (где X — галоген, NH_2, OH, SH, а Y — электроноакцепторная группа, например, –COOH) протекают в гораздо более мягких условиях.



Это объясняется высокой протонной подвижностью α-атома водорода, обусловленной электронным влиянием двух электроноакцепторных групп (X и COOH).

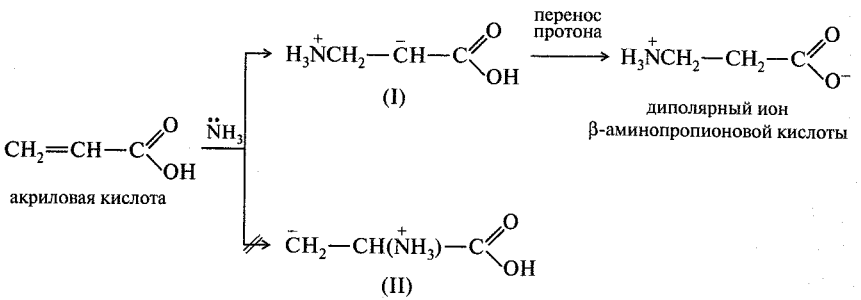


Декарбоксилирование. Эта реакция — одна из наиболее важных реакций карбоновых кислот. Незамещенные монокарбоновые кислоты декарбоксилируются чрезвычайно трудно. Реакция протекает легче при наличии у α-атома углерода электроноакцепторной группы (NO_2, CCl_3, C(O)—R и т. д.), поляризующей связь C—COOH этого атома с карбоксильной группой.



Большое значение имеет ферментативное декарбоксилирование α- и β-оксокислот, а также α-аминокислот в организме (см. 12.1.5).

Присоединение к алкенам. В некоторых реакциях алкенов с электроноакцепторными заместителями наблюдается нуклеофильное присоединение достаточно сильных нуклеофилов по двойной связи. Примером может служить взаимодействие акриловой кислоты с аммиаком.

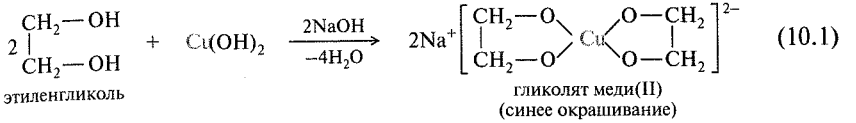


Реакция проходит региоселективно против правила Марковникова. Это объясняется лучшей делокализацией отрицательного заряда в промежуточном карбанионе (I) за счет сопряжения с

π-электронами карбонильной группы по сравнению с изомерным карбанионом (II), в котором такая делокализация невозможна.

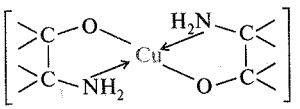
10.2.3. Специфические реакции

Хелатообразование. Поли- и гетерофункциональные соединения, содержащие одновалентные функциональные группы, такие, как OH- или NH_2-группы, у соседних атомов углерода, при взаимодействии с гидроксидами тяжелых металлов, например гидроксидом меди(II), образуют внутрикомплексные, так называемые *хелатные*, соединения. Такие соединения обычно хорошо растворимы в воде и интенсивно окрашены, поэтому реакция используется как качественная. Примером может служить образование гликолята меди(II) (реакция (10.1)).

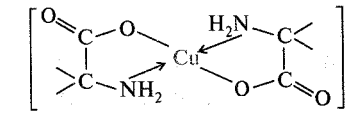


(10.1)

Аналогичные внутрикомплексные соединения образуются в случае α-аминоспиртов, α-аминокислот и других соединений.



внутрикомплексное соединение меди(II) с α-аминоспиртом

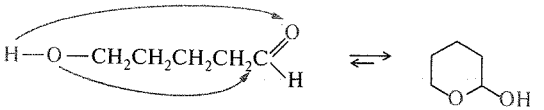


внутрикомплексная соль меди(II) с α-аминокислотой

Внутримолекулярная циклизация. Молекулы многих полиили гетерофункциональных соединений могут принимать в пространстве клешневидные конформации, в которых различные функциональные группы оказываются сближенными (см. 3.2.2). Вследствие этого между ними может осуществляться взаимодействие с образованием циклических продуктов. Особенно легко внутримолекулярная циклизация протекает в тех случаях, когда она приводит к термодинамически устойчивым пяти- и шестичленным циклам.

Например, если альдегидная и гидроксильная группы находятся в одной молекуле, то они могут за счет внутримолекулярной реакции образовывать *циклический полуацеталь*. Особенно стабильны пяти- и шестичленные циклические полуацетали. Например,

δ-гидроксивалериановый альдегид существует практически только в циклической полуацетальной форме (реакция (10.2)).



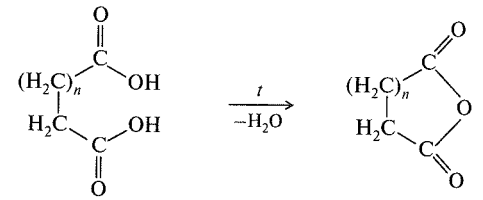
(10.2)

δ-гидроксивалериановый альдегид

циклическая форма δ-гидроксивалерианового альдегида

Образование циклических полуацеталей имеет большое значение в химии углеводов (см. 13.1.1).

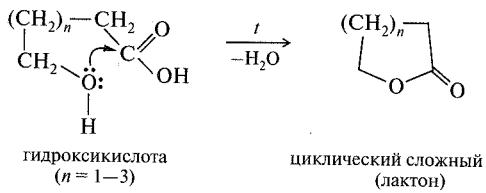
Особенно распространены реакции образования циклических ангидридов (реакция (10.3)), эфиров (реакция (10.4)), амидов (реакция (10.5)) и других производных.



(10.3)

дикарбоновая кислота (n = 1—2)

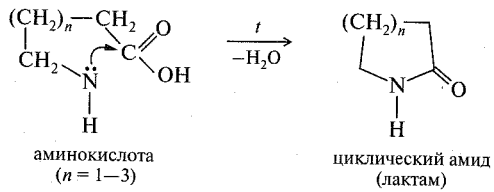
циклический ангидрид



(10.4)

гидроксикислота (n = 1—3)

циклический сложный эфир (лактон)

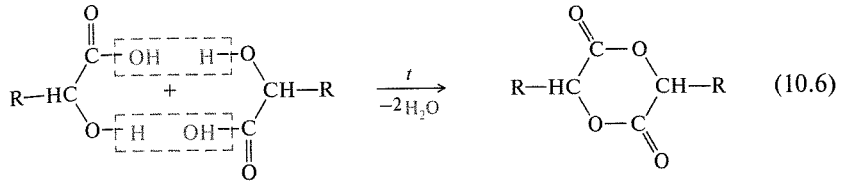


(10.5)

аминокислота (n = 1—3)

циклический амид (лактам)

Межмолекулярная циклизация. Если функциональные группы в молекуле би- или гетерофункционального соединения находятся у соседних атомов углерода, то это не благоприятствует реакциям внутримолекулярного элиминирования или внутримолекулярной циклизации (поскольку должно приводить к напряженным и поэтому термодинамически нестабильным трех- или четырехчленным циклам). В таких случаях возможны реакции межмолекулярной циклизации. Примером может служить образование *лактидов* из α-гидроксикислот (реакция (10.6)) и *дикетопиперазинов* из α-аминокислот (реакция(10.7)).

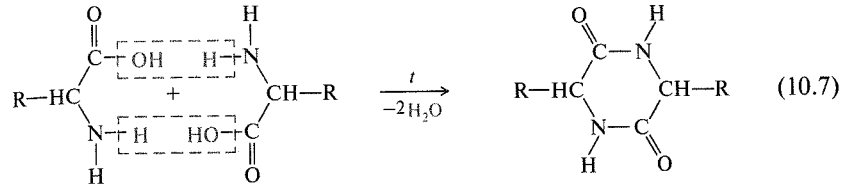


(10.6)

α-гидроксикислота

α-гидроксикислота

лактид



(10.7)

α-аминокислота

α-аминокйслота

дикетопиперазин

Лактиды и дикетопиперазины представляют собой соответственно циклические сложные эфиры или амиды; в условиях кислотного или основного катализа они способны к гидролизу, ведущему к исходным α-гидрокси- или α-аминокислотам.

Реакции межмолекулярной дегидратации этиленгликоля, приводящие к диоксану и макроциклическим полиэфирам, рассмотрены ниже (см. 10.3.1).

10.3. Биологически важные классы поли- и гетерофункциональных соединений

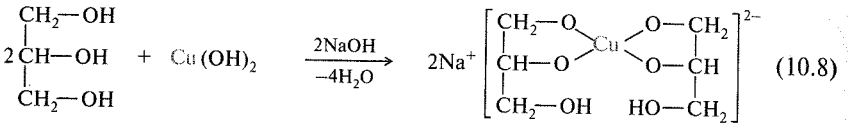
10.3.1. Многоатомные спирты

В соответствии с числом гидроксильных групп, входящих в состав спиртов, различают одноатомные, двухатомные спирты и т. д. Двухатомные спирты, т. е. спирты, содержащие две гидроксильные группы, имеют общее название *диолы* или *гликоли*. Трехатомные спирты называют *триолами* или *глицеринами*, спирты с бóльшим числом гидроксильных групп носят общее название *полиолы*.

Многоатомные спирты обладают большей кислотностью по сравнению с одноатомными, что является следствием $-I$-эффекта одной гидроксильной группы по отношению к другой (см. 10.2.1).

Многоатомные спирты по свойствам в значительной степени напоминают одноатомные и могут быть первичными, вторичными и третичными, причем в реакции могут вступать одна или несколько гидроксильных групп.

Многоатомные спирты образуют с гидроксидами некоторых тяжелых металлов в щелочной среде хелатные соединения, имеющие характерное окрашивание. В частности, при взаимодействии с гидроксидом меди(II) возникает интенсивно синее окрашивание, как показано на примере этиленгликоля (реакция (10.1)) и глицерина (реакция(10.8)).



(10.8)

глицерин

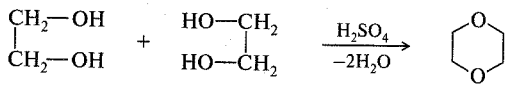
глицерат меди(II)
(синее окрашивание)

Реакция может быть использована как качественная. Она характерна для многоатомных спиртов с открытой цепью и некоторых циклических спиртов, в которых гидроксильные группы располагаются в одной плоскости.

Простейшие и наиболее важные представители диолов и триолов — этиленгликоль и глицерин соответственно (см. 10.1).

Этиленгликоль — это простейший представитель двухатомных спиртов. Этиленгликоль (этандиол-1,2, т. пл. −16 °С, т. кип. 197 °С) — токсичная высококипящая жидкость. Используется в технике для приготовления антифризов — жидкостей с низкой температурой замерзания, применяющихся для охлаждения двигателей внутреннего сгорания, особенно в зимнее время.

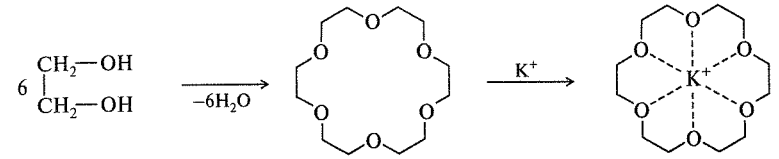
При дегидратации этиленгликоля в зависимости от условий получают различные соединения, среди которых обычно отсутствует этиленоксид — предполагаемый продукт внутримолекулярного отщепления воды. Нагревание этиленгликоля с разбавленной серной кислотой приводит к межмолекулярному отщеплению двух молекул воды и образованию диоксана.



этиленгликоль этиленгликоль 1,4-диоксан (диоксан)

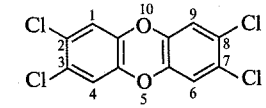
Дегидратация этиленгликоля в специальных условиях приводит к макроциклическим полиэфирам, так называемым краун-эфирам.

Краун-эфиры весьма перспективные комплексообразователи, своеобразные ловушки катионов. В определенной степени они моделируют действие некоторых веществ (например, антибиотика пептидной природы валиномицина), облегчающих транспорт ионов через клеточные мембраны. Примером может служить полиэфир **18-краун-6**, образующий прочный комплекс с ионом калия.



этиленгликоль 18-краун-6 комплекс полиэфира 18-краун-6 с ионом калия

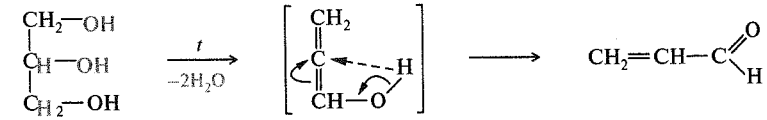
Диоксан (т. кип. 101 °С) известен как хороший растворитель, смешивается с водой и углеводородами, весьма токсичен. Еще более токсичны его хлоросодержащие дибензопроизводные. Печальную известность получил 2,3,7,8-тетрахлородибензо-*п*-диоксин (или просто диоксин), вызывающий в чрезвычайно низких концентрациях тяжелые заболевания иммунной и кроветворной систем. Попадание диоксина в почву, происходящее при использовании некоторых гербицидов (в которых он содержится в виде незначительной примеси) представляет серьезную экологическую проблему.



диоксин

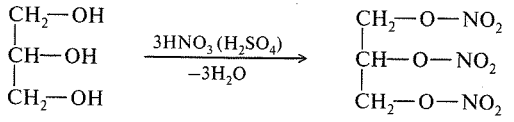
Глицерин (т. пл. 17 °С, т. кип. 290 °С) — трехатомный спирт (пропантриол-1,2,3) представляет собой нетоксичную вязкую бесцветную жидкость сладкого вкуса; широко распространен в природе; входит в состав большинства липидов (см. 15.2 и 15.3). Применяется как компонент мазей для смягчения кожи.

Глицерин при нагревании образует простейший α,β-ненасыщенный альдегид — **акролеин**, оказывающий слезоточивое действие.



глицерин акролеин

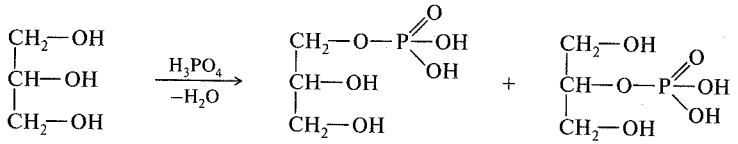
Важное значение имеют некоторые сложные эфиры глицерина. Тринитрат глицерина, или нитроглицерин, получается при действии на глицерин азотной кислотой в присутствии серной кислоты.



глицерин — тринитрат глицерина

Тринитрат глицерина взрывчат и относительно ядовит, однако в малых концентрациях (в виде 1%-го раствора в этаноле) применяется как сосудорасширяющее средство.

В результате действия фосфорной кислоты на глицерин получают смесь **α-глицерофосфата** и **β-глицерофосфата**.



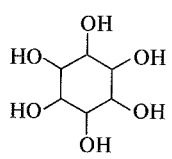
глицерин — α-глицерофосфат — β-глицерофосфат

Глицерофосфаты применяются как общеукрепляющие средства. Они являются структурными элементами фосфолипидов (см. 15.3). Сложные эфиры глицерина и высших карбоновых кислот (жиры, масла) рассмотрены в главе 15.

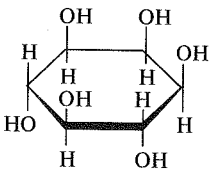
Примерами многоатомных спиртов высшей атомности служат *пентиты* и *гекситы,* т. е. соответственно пяти- и шестиатомные спирты с открытой цепью. Накопление гидроксильных групп в молекуле ведет к появлению сладкого вкуса.

Представители пентитов и гекситов — **ксилит** и **сорбит** (см. 13.1.5) — заменители сахара для больных диабетом.

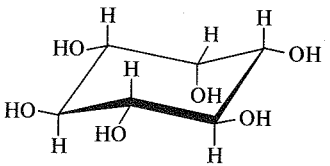
Примерами циклических спиртов служат **инозиты** — шестиатомные спирты циклогексанового ряда. В связи с наличием нескольких асимметрических атомов углерода инозиты существуют в виде стереоизомеров, наиболее важным из которых является **мезоинозит**, или **миоинозит**.



инозиты



мезоинозит
(один из стереоизомеров инозита)



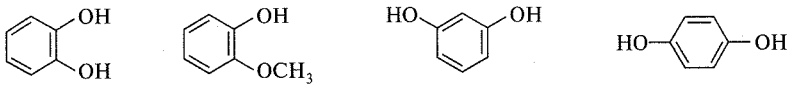
наиболее стабильная конформация мезоинозита

В приведенной справа наиболее стабильной кресловидной конформации мезоинозита пять из шести его гидроксильных групп находятся в экваториальном положении.

Мезоинозит относится к витаминоподобным соединениям (витамины группы В) и является структурным компонентом сложных липидов (см. 15.3). В растениях широко распространена **фитиновая кислота**, представляющая собой гексафосфат мезоинозита. Ее кальциевая или смешанная кальций-магниевая соль, называемая фитином, стимулирует кроветворение, улучшает нервную деятельность при заболеваниях, связанных с недостатком фосфора в организме.

10.3.2. Двухатомные фенолы

Двухатомные фенолы — пирокатехин, резорцин, гидрохинон — входят в состав многих природных соединений. Все они дают характерное окрашивание с хлоридом железа(III).



пирокатехин — гваякол — резорцин — гидрохинон

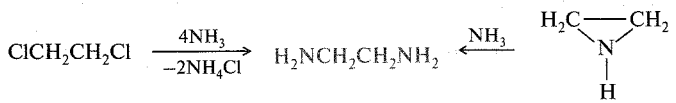
Пирокатехин (*о*-дигидроксибензол), называемый также *катехолом,* является структурным элементом многих биологически активных веществ, в частности *катехоламинов* (см. 10.3.5). Монометиловый эфир пирокатехина — **гваякол** — применяется как лекарственное средство при катаре верхних дыхательных путей.

Резорцин (*м*-дигидроксибензол) используется при лечении кожных заболеваний в составе примочек или мазей.

Гидрохинон (*п*-дигидроксибензол) применяется как проявитель в фотографии. В организме восстановительная способность замещенного гидрохинонового фрагмента делает его участником важного процесса транспорта электронов от окисляемого субстрата к кислороду. Сама гидрохиноновая группировка окисляется при этом в хиноидную (см. 9.1.2).

10.3.3. Диамины

Простейшим диамином является **этилендиамин**. Он образуется при аммонолизе 1,2-дихлороэтана или этиленимина.



1,2-дихлороэтан — этилендиамин (этандиамин-1,2) — этиленимин

Тетраметилендиамин, или **путресцин** $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ и пентаметилендиамин, или **кадаверин** $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ длительное время считали трупными ядами, т. е. соединениями, образующимися при декарбоксилировании диаминокислот и обусловливающими ядовитость гниющих белков. В настоящее время выяснено, что ядовитые свойства белкам при гниении придают другие вещества.

10.3.4. Дикарбоновые и ненасыщенные карбоновые кислоты

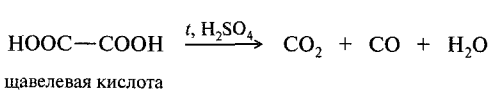
Карбоновые кислоты, содержащие в своем составе одну карбоксильную группу, называют одноосновными, две — двухосновными и т. д. В настоящем разделе будут рассмотрены основные представители дикарбоновых и ненасыщенных карбоновых кислот алифатического и ароматического рядов (табл. 10.2).

Дикарбоновые кислоты. К ним относят соединения с двумя карбоксильными группами. Это белые кристаллические вещества, обладающие более кислым характером, чем монокарбоновые кислоты (см. 10.2.1).

Дикарбоновые кислоты образуют два ряда функциональных производных — по одной и по двум карбоксильным группам; получить их можно общими для карбоновых кислот методами.

Щавелевая кислота HOOC—COOH — простейшая двухосновная кислота. Ее соли называют *оксалатами*. Некоторые из них трудно растворимы и часто образуют камни в почках и мочевом пузыре (оксалатные камни). К таким солям относится оксалат кальция.

При нагревании с серной кислотой щавелевая кислота разлагается.



Малоновая кислота $HOOC—CH_2—COOH$ и ее производные по метиленовой группе легко декарбоксилируются при нагревании выше 100 °С.

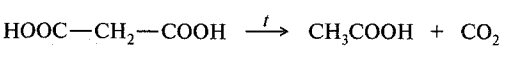
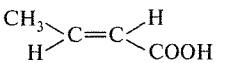
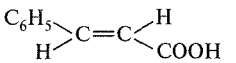
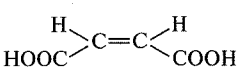
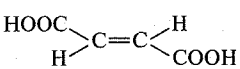
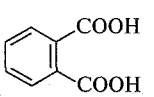
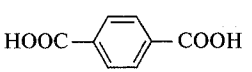
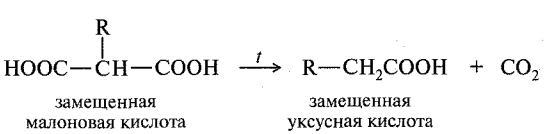


Таблица 10.2. **Дикарбоновые и ненасыщенные карбоновые кислоты**

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °С	т. кип., °С
Ненасыщенные одноосновные кислоты			
Акриловая (пропеновая)	$CH_2=CHCOOH$	12	141
Кротоновая (*транс*-бутен-2-овая)		71	185
Коричная (*транс*-3-фенилпропеновая)		135	300
Насыщенные двухосновные кислоты			
Щавелевая (этандиовая)	HOOC—COOH	189	
Малоновая (пропандиовая)	$HOOCCH_2COOH$	136*	
Янтарная (бутандиовая)	$HOOCCH_2CH_2COOH$	186	
Глутаровая (пентандиовая)	$HOOCCH_2CH_2CH_2COOH$	98	303*
Ненасыщенные двухосновные и ароматические кислоты			
Малеиновая (*цис*-бутендиовая)		140	
Фумаровая (*транс*-бутендиовая)		296*	
Фталевая (бензол-1,2-дикарбоновая)		200*	
Терефталевая (бензол-1,4-дикарбоновая)		427*	

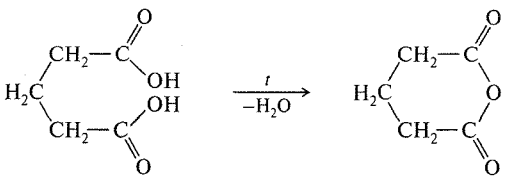
* Плавится или кипит с разложением.

Эта реакция лежит в основе общего способа получения замещенных производных уксусной кислоты.

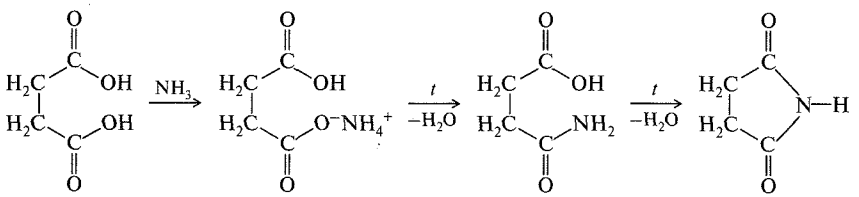


Янтарная кислота $HOOC(CH_2)_2COOH$ при нагревании легко отщепляет воду с образованием пятичленного циклического ангид-

рида (см. также реакцию (10.3)), а при обработке аммиаком и последующем нагревании образует циклический амид — *сукцинимид*. Аналогично ведет себя и ее гомолог — **глутаровая кислота**, образуя соответствующие циклические шестичленные производные.



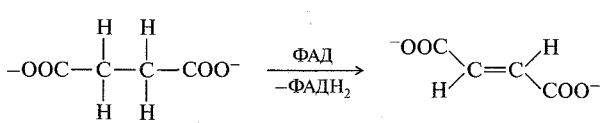
глутаровая кислота — глутаровый ангидрид



янтарная кислота — сукцинимид (имид янтарной кислоты)

Янтарная кислота в заметном количестве находится в янтаре — отсюда она и получила свое название. Некоторые ее производные, например **сукцинимид** (имид) и соли — *сукцинаты*, называют с учетом латинского названия янтаря — *succinium*.

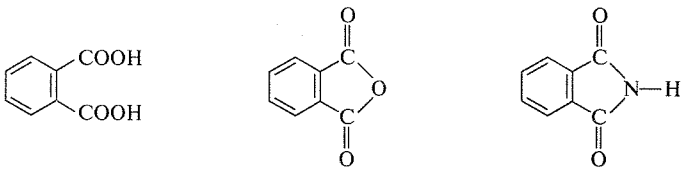
Окисление (дегидрирование) янтарной кислоты в фумаровую, катализируемое ферментом сукцинатдегидрогеназой, осуществляется с участием кофермента ФАД (см. 9.1.1, 14.3). Реакция протекает стереоспецифично с образованием фумаровой кислоты (в ионной форме — фумарат).



сукцинат — фумарат

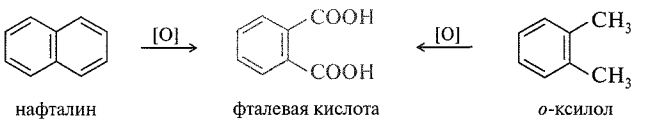
Заметим, что в условиях организма в реакции принимают участие анионы этих кислот — сукцинат и фумарат соответственно.

Фталевая кислота — представитель ароматических дикарбоновых кислот; легко отщепляет воду, образуя **фталевый ангидрид**, который при действии аммиака дает соответствующий имид — **фталимид**.



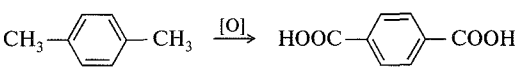
фталевая кислота — фталевый ангидрид — фталимид

Фталевая кислота получается при окислении нафталина, *о*-ксилола или другого *о*-диалкилзамещенного бензола.



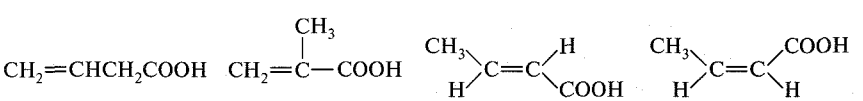
нафталин — фталевая кислота — *о*-ксилол

При окислении *п*-ксилола образуется **терефталевая кислота** — основа для производства синтетического волокна л а в с а н.



п-ксилол — терефталевая кислота

Ненасыщенные карбоновые кислоты. Простейший представитель монокарбоновых кислот с двойной связью — **акриловая** кислота $CH_2{=}CHCOOH$. На один атом углерода больше содержат ее четыре ближайших гомолога. При этом **винилуксусная** и **метакриловая** кислоты являются структурными изомерами, **винилуксусная**, **кротоновая** или **изокротоновая** — изомерами положения двойной связи, в то же время кротоновая и изокротоновая по отношению друг к другу — π-диастереомерами.



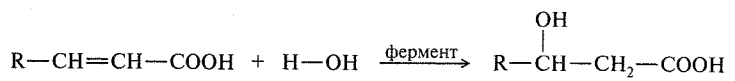
винилуксусная кислота — метакриловая кислота — кротоновая кислота (*транс*) — изокротоновая кислота (*цис*)

Вследствие электроноакцепторного влияния карбонильной группы присоединение к α,β-ненасыщенным кислотам галогеноводородов, воды в кислой среде, аммиака протекает против прави-

ла Марковникова, так что функциональная группа оказывается в β-положении по отношению к карбоксильной группе (см. 6.2.1 и 10.2.2).

акриловая кислота — β-хлоропропионовая кислота

Аналогичным образом при гидратации α,β-ненасыщенных кислот в организме, которая происходит на одной из стадий процесса β-окисления жирных кислот (см. 15.4), образуются β-гидроксикислоты.



α,β-ненасыщенная кислота — β-гидроксикислота

Характерной особенностью акриловой и метакриловой кислот является склонность к полимеризации. При полимеризации эфиров или нитрилов этих кислот получают ценные полимеры. В частности, *полиакрилонитрил* — основа волокна *нитрон,* используемого для производства лечебного белья.

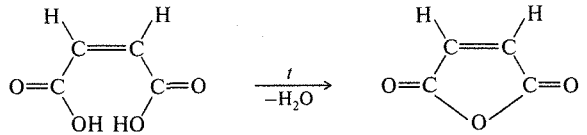
Представителями ненасыщенных дикарбоновых кислот с одной двойной связью служат π-диастереомерные малеиновая и фумаровая кислоты.

малеиновая кислота — фумаровая кислота

Малеиновая кислота является менее стабильным *цис*-изомером по сравнению с *транс*-изомером — фумаровой кислотой. Под действием некоторых веществ, например следов воды или азотистой кислоты, она переходит в термодинамически более стабильную фумаровую кислоту. Обратный переход осуществляется при нагревании или УФ-облучении, т. е. требует энергии извне.

Обе кислоты проявляют сходные химические свойства: вступают в реакции, характерные для соединений с двойной связью (обесцвечивание бромной воды, водного раствора перманганата калия) и соединений с карбоксильными группами (образуют два ряда производных — кислые и средние соли, эфиры и т. д.). Однако только одна из кислот, а именно малеиновая, в относительно

мягких условиях претерпевает *внутримолекулярную дегидратацию* с образованием циклического ангидрида.



малеиновая кислота — малеиновый ангидрид

В фумаровой кислоте вследствие удаленности карбоксильных групп друг от друга в пространстве образование циклического ангидрида невозможно. Таким образом, в случае малеиновой и фумаровой кислот химическим путем удается установить, какая из изомерных кислот является *цис-*, а какая *транс*-изомером. На примере этих кислот была впервые изучена *цис-транс*-изомерия этиленовых соединений.

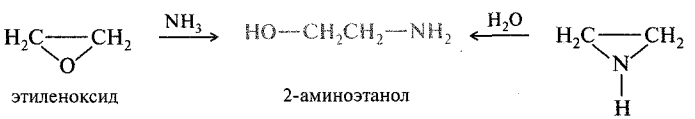
Фумаровая кислота достаточно широко распространена в природе и участвует в обменных процессах, протекающих в организме. В частности, она является промежуточным соединением в цикле трикарбоновых кислот (см. 10.3.6).

10.3.5. Аминоспирты

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

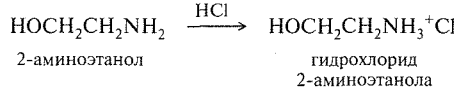
У одного атома углерода эти группы удерживаются непрочно — происходит отщепление аммиака с образованием карбонильного соединения или воды с образованием имина. Поэтому простейшим представителем аминоспиртов является 2-аминоэтанол — соединение, в котором две функциональные группы расположены у соседних атомов углерода.

2-Аминоэтанол (β-этаноламин) — представляет собой вязкую жидкость с высокой температурой кипения (171 °С). 2-Аминоэтанол называют также *коламином*, известным как структурный компонент сложных липидов (см. 15.3). 2-Аминоэтанол образуется путем размыкания напряженных трехчленных циклов этиленоксида и этиленимина аммиаком или водой соответственно (реакции нуклеофильного замещения).

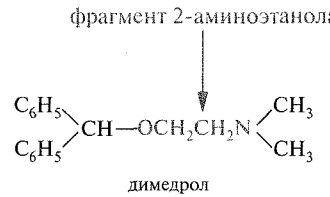


этиленоксид — 2-аминоэтанол — этиленимин

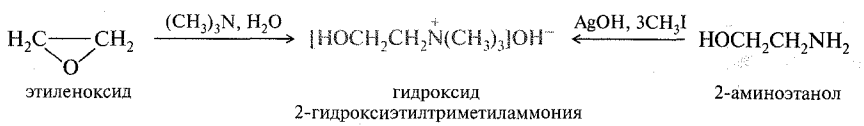
С сильными кислотами 2-аминоэтанол образует устойчивые соли.



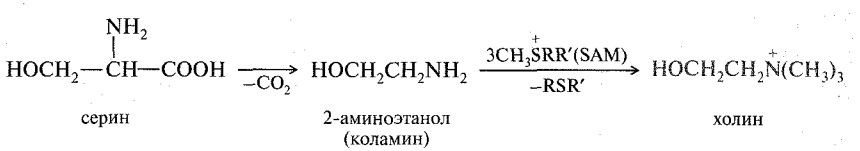
Производное 2-аминоэтанола — д и м е д р о л — оказывает противоаллергическое и слабое снотворное действие. Обычно применяется в виде гидрохлорида.



При действии на этиленоксид триметиламином или при исчерпывающем метилировании 2-аминоэтанола образуется гидроксид 2-гидроксиэтилтриметиламмония. Его катион называют *холином*.

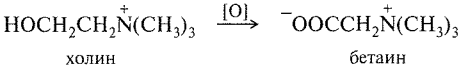


Холин (триметил-2-гидроксиэтиламмоний) — известен как структурный элемент сложных липидов (см. 15.3). Имеет большое значение как витаминоподобное вещество, регулирующее жировой обмен. В организме холин может образовываться из аминокислоты серина. При этом сначала в результате декарбоксилирования серина получается 2-аминоэтанол (коламин), который затем подвергается исчерпывающему метилированию при участии *S*-аденозилметионина (SAM) (см. 7.8 и 14.3).



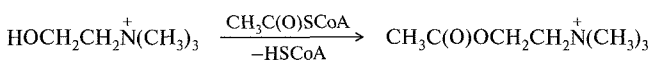
Продукт внутримолекулярной дегидратации холина — **нейрин** $CH_2{=}CH\overset{+}{N}(CH_3)_3$ — образуется при гниении белков и обладает довольно высокой токсичностью.

В результате окисления свободного холина in vivo образуется диполярный ион **бетаин**, который может служить источником метильных групп в реакциях трансметилирования (см. 7.8).

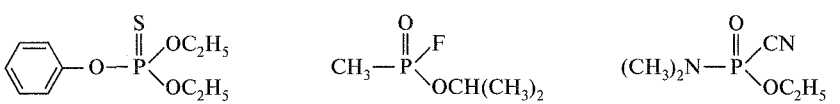


Биологическая роль сложных эфиров холина. Замещенные фосфаты холина являются структурной основой фосфолипидов — важнейшего строительного материала клеточных мембран (см. 15.3).

Сложный эфир холина и уксусной кислоты — ацетилхолин — наиболее распространенный посредник при передаче нервного возбуждения в нервных тканях (нейромедиатор). Он образуется в организме при ацетилировании холина с помощью ацетилкофермента А (см. 8.3.2).



При ингибировании ацетилхолинэстеразы ацетилхолин накапливается в организме, что приводит к непрерывной передаче нервных импульсов и соответственно непрерывному сокращению мышечной ткани. На этом основано действие инсектицидов (химических средств уничтожения насекомых), например т и о ф о с а, и нервно-паралитических ядов — з а р и н а, т а б у н а — фосфорорганических соединений, которые, реагируя с остатком серина, содержащимся в активном центре ацетилхолинэстеразы, ингибируют действие этого фермента.

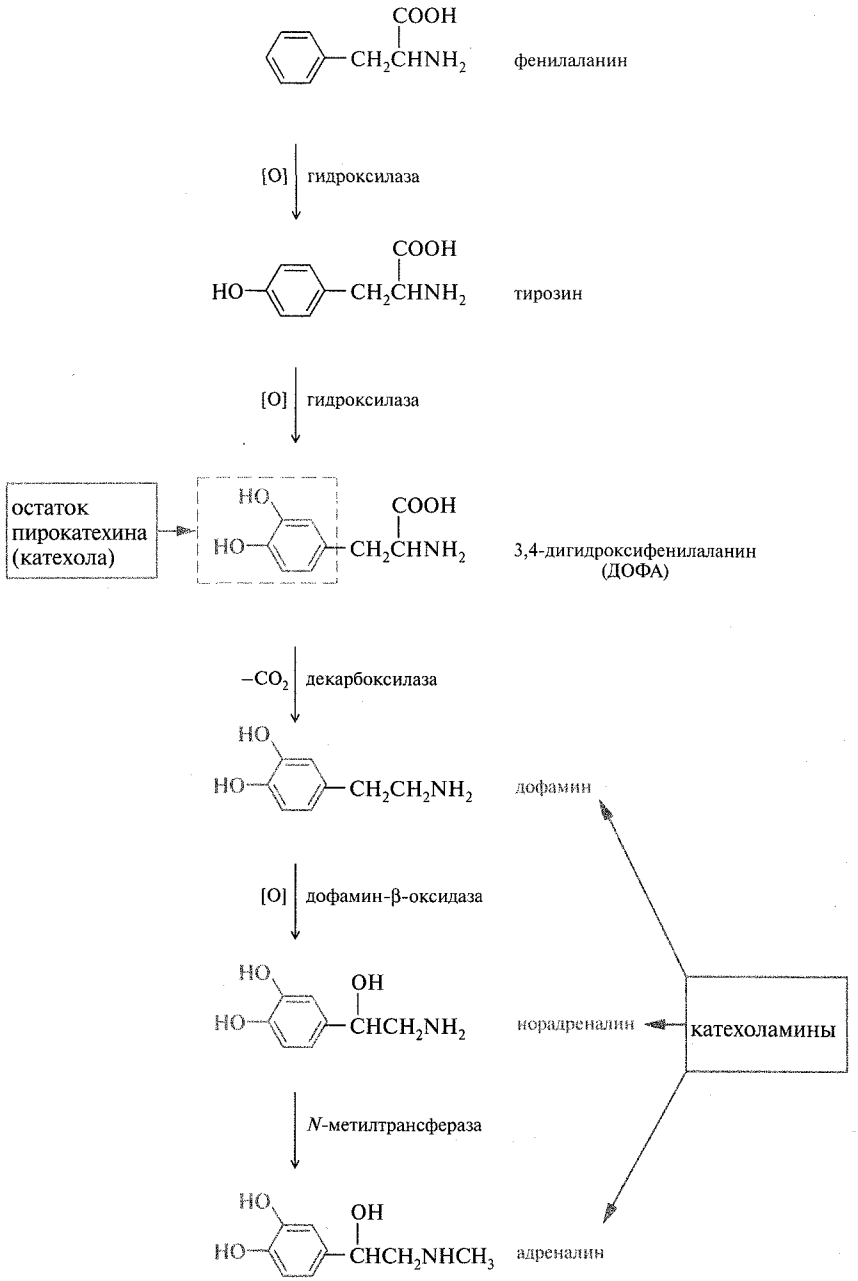


В медицинской практике используется ряд производных холина.

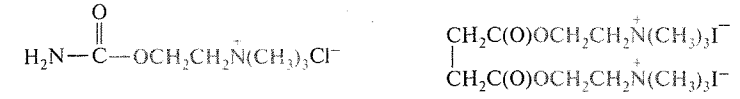
Ацетилхолинхлорид $[CH_3C(O)OCH_2CH_2N(CH_3)_3]^+Cl^-$ применяется в качестве сосудорасширяющего средства.

Карбамоилхолинхлорид (к а р б а х о л и н) — сложный эфир холина и карбаминовой кислоты (см. 8.5), не гидролизуется холинэстеразой и поэтому активнее холина и обладает более продолжительным действием.

Схема 10.1. **Принципиальный путь биосинтеза катехоламинов**



Сукцинилхолиниодид (д и т и л и н) — сложный эфир холина и янтарной кислоты, оказывает мышечно-расслабляющий эффект.



карбамоилхолинхлорид (карбахолин) — сукцинилхолиниодид (дитилин)

Важную роль в организме играют аминоспирты, содержащие в качестве структурного фрагмента остаток пирокатехина. Они носят общее название *катехоламинов*. К этой группе относятся представители *биогенных аминов,* т. е. аминов, образующихся в организме в результате процессов метаболизма. Принципиальный путь биосинтеза катехоламинов, исходя из незаменимой α-аминокислоты фенилаланина (см. 12.1), приведен на схеме 10.1. К катехоламинам относятся **дофамин**, **норадреналин** и **адреналин**, выполняющие, как и ацетилхолин, роль нейромедиаторов.

Адреналин является гормоном мозгового вещества надпочечников, а норадреналин и дофамин — его предшественниками.

Адреналин участвует в регуляции сердечной деятельности, обмена углеводов. При физиологических стрессах он выделяется в кровь («гормон страха»). Активность адреналина связана с конфигурацией хирального центра, определяющей взаимодействие с рецептором (см. 3.2.7 и рис. 3.19).

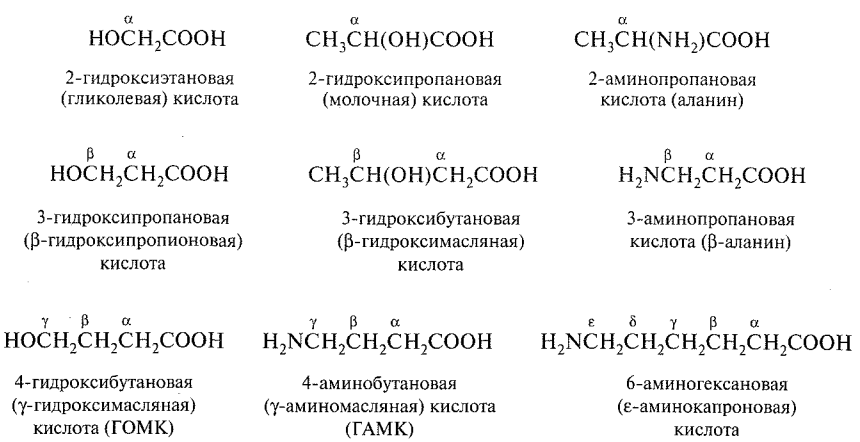
Подобно пирокатехину, катехоламины с раствором хлорида железа(III) $FeCl_3$ дают изумрудно-зеленое окрашивание, переходящее в вишнево-красное при добавлении раствора аммиака, что может служить качественной реакцией на эти соединения.

Структурно близки катехоламинам некоторые природные и синтетические биологически активные вещества, применяемые в качестве лекарственных средств. Примером служит алкалоид эфедрин (см. 16.3.2).

10.3.6. Гидрокси- и аминокислоты

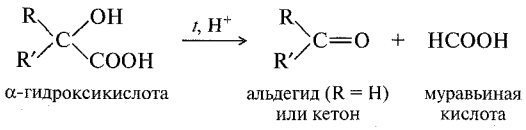
Гидроксикислотами называют соединения, содержащие в молекуле одновременно гидроксильную и карбоксильную группы; аминокислоты содержат в молекуле аминогруппу и карбоксильную группу.

В зависимости от расположения гидрокси- или аминогруппы по отношению к карбоксильной группе различают α-, β-, γ- и т. д. гидроксикислоты или аминокислоты.



α-Гидрокси- и α-аминокислоты. При нагревании эти соединения претерпевают *межмолекулярную дегидратацию* с образованием шестичленных кислород- и азотсодержащих гетероциклов — лактидов и дикетопиперазинов соответственно (см. 10.2.3).

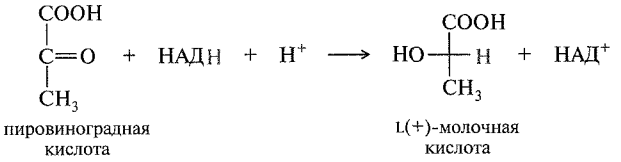
Особое свойство α-гидроксикислот заключается в способности разлагаться при нагревании в присутствии минеральных кислот с образованием карбонильных соединений и муравьиной кислоты.



Гликолевая кислота $HOCH_2COOH$ — простейший представитель гидроксикислот. Встречается в овощах и фруктах, например свекле и винограде.

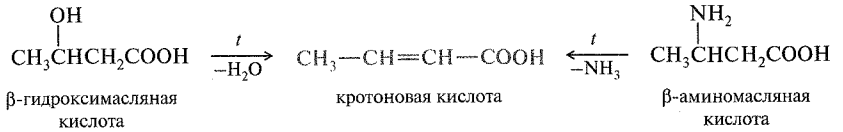
Молочная кислота $CH_3CH(OH)COOH$ — одна из важнейших гидроксикислот. Известна как продукт *молочнокислого брожения* лактозы, содержащейся в молоке, и других углеводов, входящих в состав овощей и плодов. Кислое молоко, кефир, кислая капуста, моченые яблоки, соленые огурцы, помидоры и т. д. содержат в значительном количестве молочную кислоту, которая образуется в результате жизнедеятельности молочнокислых бактерий. Ее соли называют *лактатами*.

Молочная кислота содержит асимметрический атом углерода и поэтому может существовать в виде двух энантиомерных форм (см. 3.2.4). В организме L(+)-молочная кислота, называемая также *мясомолочной* кислотой, является одним из продуктов превращения глюкозы (гликолиза). Она накапливается в мышцах при интенсивной работе, вследствие чего в них возникает характерная боль. Причина накопления молочной кислоты — недостаток кислорода, что вызывает восстановление пировиноградной кислоты в молочную с участием кофермента НАДН.

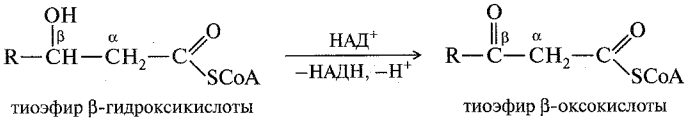


Во время отдыха запасы кислорода возобновляются и молочная кислота окисляется снова в пировиноградную кислоту.

β-Гидрокси- и β-аминокислоты. Характерным общим свойством этих гетерофункциональных соединений является способность к *внутримолекулярному элиминированию* воды или соответственно аммиака с образованием α,β-ненасыщенных кислот (см. 10.2.2). Например, при нагревании β-гидроксимасляной и β-аминомасляной кислот образуется кротоновая кислота.



Важной стадией в метаболизме жирных кислот (см. 15.4) является окисление β-гидроксикислот в виде производных кофермента А в соответствующие производные β-оксокислот при участии кофермента $НАД^+$ (см. 9.1 и 14.3).

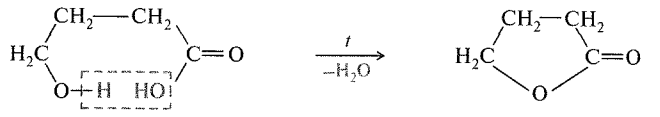


β-Гидроксимасляная кислота $CH_3CH(OH)CH_2COOH$ как промежуточный продукт β-окисления жирных кислот накапливается в организме у больных сахарным диабетом, являясь, в свою очередь, предшественником ацетоуксусной кислоты (см. 10.3.7).

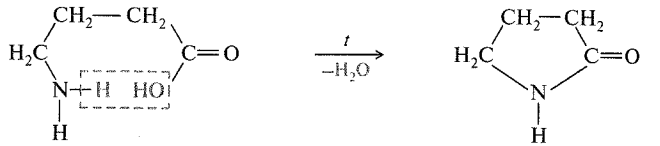
β-Аминопропионовая кислота $H_2NCH_2CH_2COOH$ (β-аланин) входит в состав пантотеновой кислоты — компонента кофермента А (см. 7.3 и 8.3.2).

γ-Гидрокси- и γ-аминокислоты. Эти кислоты, как и кислоты с более удаленным расположением функциональных групп, при нагревании претерпевают *внутримолекулярную дегидратацию* с образованием соответствующих циклических соединений. Из гидроксикислот при этом получаются сложные внутренние циклические эфиры — *лактоны*, из аминокислот — внутренние циклические амиды — *лактамы*.

Легкость протекания таких реакций еще раз демонстрирует повышенную термодинамическую устойчивость пяти- и шестичленных циклических соединений. Лактоны и лактамы в кислой или щелочной средах гидролизуются с образованием исходных гидрокси- или аминокислот.

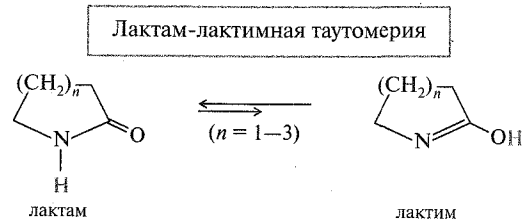


γ-гидроксимасляная кислота — γ-бутиролактон



γ-аминомасляная кислота — γ-бутиролактам (пирролидон-2)

Незамещенные по атому азота лактамы являются простейшими соединениями, для которых принципиально возможна *лактам-лактимная таутомерия* — динамическое равновесие между лактамной и лактимной формами.



лактам — лактим

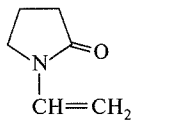
Лактим-лактамная таутомерия особенно важна для ароматических гетероциклов с гетероатомами азота — азотистых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот (см. главу 14).

γ-Гидроксимасляная кислота (ГОМК) $HOCH_2CH_2CH_2COOH$ оказывает наркотическое действие, практически нетоксична. Применяется в виде натриевой соли $HOCH_2CH_2CH_2COONa$ (γ-гидроксибутират натрия) как снотворное средство, а также в анестезиологии в качестве неингаляционного наркотического средства при операциях.

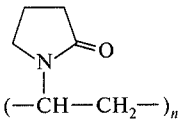
γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) $H_2NCH_2CH_2CH_2COOH$ принимает участие в обменных процессах, происходящих в головном мозге, является нейромедиатором. В медицинской практике под названием г а м м а л о н, или а м и н а л о н, применяется при лечении нервно-психических заболеваний.

Структура ГАМК лежит в основе транквилизатора ф е н и б у т а $HCl \cdot H_2NCH_2CH(C_6H_5)CH_2COOH$ — гидрохлорида γ-амино-β-фенилмасляной кислоты.

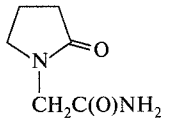
Важное значение для медицины имеют производные «циклической формы ГАМК» — ее лактама (γ-бутиролактам, или пирролидон-2). В частности, полимер 1-винилпирролидона-2 — п о л и в и н и л п и р р о л и д о н — эффективный заменитель плазмы крови.



1-винилпирролидон-2



поливинилпирролидон



пирацетам

Амид (1-пирролидон-2-ил)уксусной кислоты является представителем ноотропных средств — п и р а ц е т а м, или н о о т р о п и л.

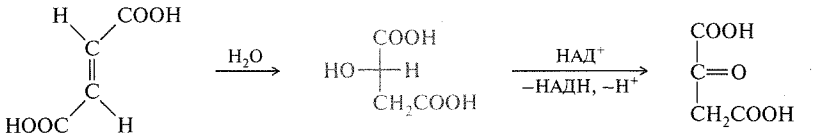
ε-Аминокапроновая кислота $H_2N(CH_2)_5COOH$ оказывает кровоостанавливающее действие.

Многоосновные гидроксикислоты. Важное значение имеют полигетерофункциональные соединения, содержащие гидрокси-, амино- и карбоксильные группы. В частности, многоосновные гидроксикислоты играют большую роль в биохимических процессах. Наиболее распространены в природе яблочная, лимонная и винные кислоты.

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

Яблочная кислота $HOOCCH(OH)CH_2COOH$ относится к дикарбоновым кислотам. В значительных количествах содержится в незрелых яблоках, рябине, фруктовых соках. В цикле Кребса L-яблоч-

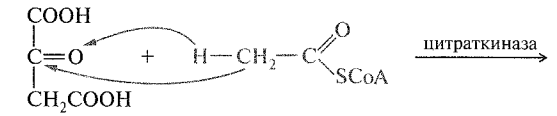
ная кислота образуется при гидратации фумаровой кислоты и далее окисляется коферментом НАД$^+$ в щавелевоуксусную кислоту.



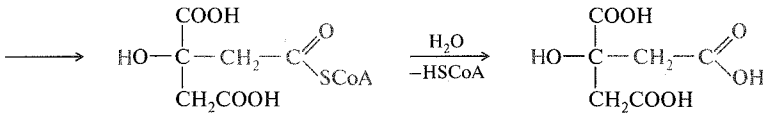
фумаровая кислота — L-яблочная кислота — щавелевоуксусная кислота

Лимонная кислота (2-*гидроксипропан*-1,2,3-*трикарбоновая кислота*) $HOOCCH_2C(OH)(COOH)CH_2COOH$ в больших количествах содержится в плодах цитрусовых растений (лимоны, апельсины), а также винограде, крыжовнике. Она относится к трикарбоновым кислотам. Соли лимонной кислоты называются *цитратами*.

Биосинтез лимонной кислоты в цикле трикарбоновых кислот происходит по типу альдольной конденсации из щавелевоуксусной кислоты и ацетилкофермента А (см. 8.3.2).

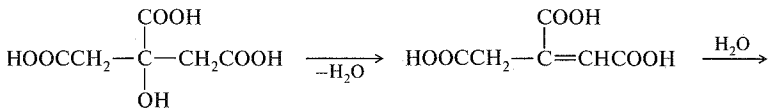


щавелевоуксусная кислота — ацетилкофермент А

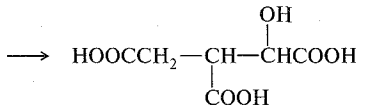


продукт альдольного присоединения — лимонная кислота

При последующей дегидратации лимонной кислоты как β-гидроксикарбоновой кислоты получается *цис*-аконитовая кислота, которая далее гидратируется с образованием изолимонной кислоты.

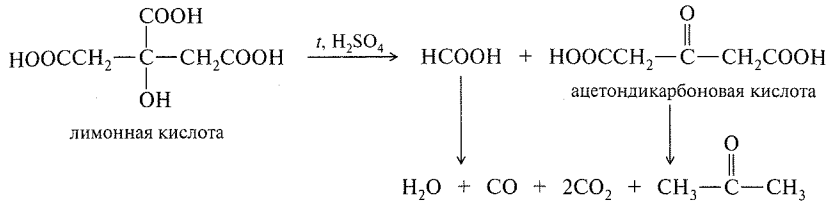


лимонная кислота — *цис*-аконитовая кислота



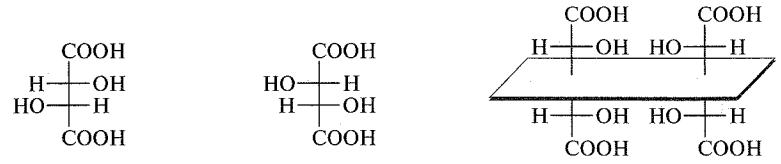
изолимонная кислота

Разложение лимонной кислоты при нагревании в присутствии серной кислоты происходит по типу разложения α-гидроксикарбоновых кислот. Получающиеся при этом муравьиная и ацетондикарбоновая кислоты в результате последующих превращений образуют конечные продукты — воду, монооксид углерода, диоксид углерода и ацетон.



лимонная кислота

Винные кислоты соответствуют общей структурной формуле HOOC*CH(OH)*CH(OH)COOH, т. е. представляют собой α,α′-дигидроксиянтарные кислоты. Они содержат два асимметрических атома углерода и поэтому должны были бы существовать в виде четырех стереоизомеров (см. 3.2.5). Известны, однако, только три: оптические антиподы D(+)-винная (т. пл. 170 °C, $[\alpha]_D^{20}$ +12°) и L(−)-винная кислоты (т. пл. 170 °C, $[\alpha]_D^{20}$ −12°) и их диастереомер — оптически неактивная мезовинная кислота (т. пл. 140 °C).



D(+)-винная кислота — L(−)-винная кислота — мезовинная кислота

При отнесении энантиомеров винной кислоты к D- или L-ряду руководствуются «гидроксикислотным ключом», по которому принимается во внимание конфигурация «верхнего» хирального атома углерода.

D(+)-Винная кислота, или обыкновенная винная кислота, в медицине известна под названием виннокаменной кислоты. Она получена К. Шееле (1769) из винного камня — осадка, выпадающего при брожении виноградного сока.

D(+)-Винная кислота содержится во многих растениях, в частности винограде, рябине. Соли винной кислоты называют *тартратами*. Кислая калиевая соль трудно растворима в воде. Она осаждается в винных бочках в виде так называемого винного камня. При нейтрализации этой соли гидроксидом натрия образуется сме-

шанная калиево-натриевая соль винной кислоты — *сегнетова соль*. При действии на сегнетову соль гидроксида меди(II) в щелочной среде получают *жидкость Фелинга* — реактив для обнаружения альдегидной группы (см. 9.1.1 и 13.1.5).

L(−)-Винная кислота имеет одинаковые свойства с D(+)-винной кислотой, но противоположные знак вращения и форму кристаллов. Таким образом, D(+)- и L(−)-винные кислоты представляют собой пару энантиомеров (см. 3.2.4).

Виноградная кислота (т. пл. 205 °C) образуется при смешении равных количеств право- и левовращающей винных кислот. Она не обладает оптической активностью, отличается по физическим свойствам от энантиомеров и представляет собой рацемат (см. 3.2.6). Виноградная кислота образуется при продолжительном нагревании с водой любой из оптически активных винных кислот. Если такое нагревание проводить в присутствии щелочи, то получается мезовинная кислота.

Мезовинная кислота — типичный пример молекулы, содержащей центры хиральности, но в целом являющейся ахиральной из-за наличия плоскости симметрии. Мезовинная кислота не обладает оптической активностью; она представляет собой как бы «внутренний» рацемат: два идентичных центра хиральности имеют различные конфигурации.

Действительно, два стереоизомера, которые должны были бы составить вторую пару энантиомеров винных кислот, оказываются идентичными: их проекционные формулы совпадают при разрешенном повороте одной из них на 180° в плоскости бумаги и соответствуют одному и тому же соединению — мезовинной кислоте (мезоформе винной кислоты). Это объясняется тем, что оба центра хиральности в молекуле винной кислоты имеют одинаковый набор заместителей, за счет чего у молекулы в целом появляется плоскость симметрии. В свою очередь, это ведет к снижению числа реально существующих стереоизомеров по сравнению с расчетным.

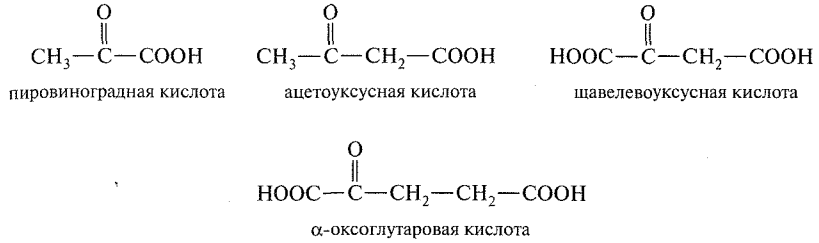
10.3.7. Оксокислоты

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

В соответствии с этим различают альдегидокислоты и кетонокислоты. Простейшей *альдегидокислотой* является **глиоксиловая кислота** HOOC—CHO. Она содержится в недозрелых фруктах, но

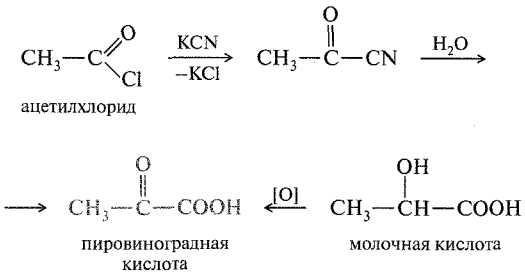
по мере созревания ее количество уменьшается. Глиоксиловая кислота обычно существует в виде гидрата $HOOC—CH(OH)_2$. Электроноакцепторная карбоксильная группа в глиоксиловой кислоте, подобно трихлорометильной группе хлораля (см. 8.2), создает значительный дефицит электронной плотности на соседнем атоме углерода, в результате чего две гидроксильные группы при нем удерживаются достаточно прочно.

Важную роль в биохимических процессах играют *кетонокислоты* — пировиноградная, ацетоуксусная, щавелевоуксусная и α-оксоглутаровая кислоты.



α-Кетонокислоты — пировиноградная, щавелевоуксусная и α-оксоглутаровая — участвуют в цикле трикарбоновых кислот. При переаминировании α-кетонокислоты образуют соответствующие α-аминокислоты (см. 12.1.5).

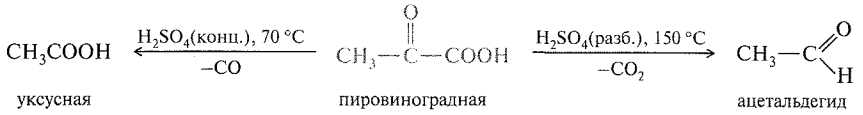
Пировиноградная кислота $CH_3C(O)COOH$ (т. пл. 14 °C, т. кип. 165 °C) — одно из центральных соединений в цикле трикарбоновых кислот. Она является также одним из промежуточных продуктов *молочнокислого* и *спиртового брожения* углеводов. Может быть получена при взаимодействии ацетилхлорида с цианидом калия с последующим гидролизом образующегося кетононитрила или путем окисления молочной кислоты.



Своим названием пировиноградная кислота обязана тому, что впервые была выделена при пиролизе виноградной кислоты. Ее со-

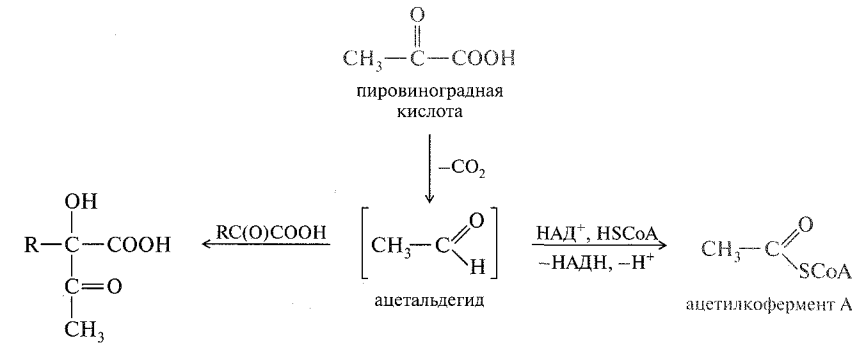
ли называют *пируватами*. Восстановление пировиноградной кислоты в молочную описано ранее (см. 10.3.6).

Пировиноградная кислота легко декарбоксилируется при нагревании с разбавленной и декарбонилируется — с концентрированной серной кислотой.

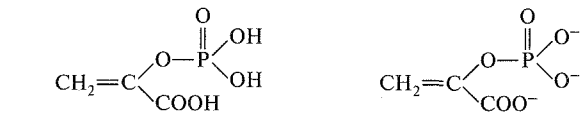


уксусная кислота — пировиноградная кислота — ацетальдегид

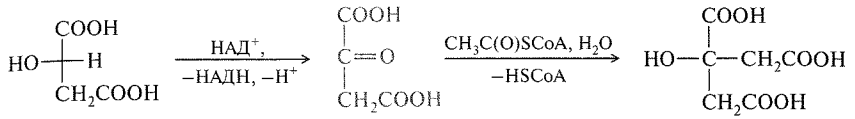
Декарбоксилирование пировиноградной кислоты in vivo протекает в присутствии фермента декарбоксилазы и соответствующего кофермента. Получающийся при этом ацетальдегид, не теряя связи с коферментом («активный ацетальдегид»), может присоединяться к α-кетонокислотам, образуя α-ацето-α-гидроксикислоты, являющиеся предшественниками некоторых α-аминокислот, или окисляться в присутствии кофермента А в ацетилкофермент А.



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



Щавелевоуксусная кислота $HOOCC(O)CH_2COOH$ одновременно является α- и β-кетонокислотой. Она образуется в цикле трикарбоновых кислот при окислении яблочной кислоты.

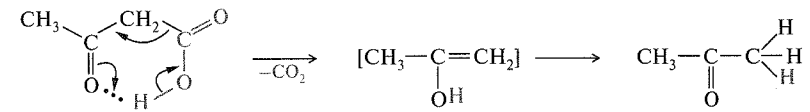


L-яблочная кислота — щавелевоуксусная кислота — лимонная кислота

Далее щавелевоуксусная кислота при конденсации с ацетилкоферментом А превращается в лимонную кислоту (см. 10.3.6).

α-Оксоглутаровая кислота $HOOCC(O)CH_2CH_2COOH$ (т. пл. 110 °С) может быть отнесена и к α- и к γ-кетонокислотам. Она участвует в цикле трикарбоновых кислот и служит предшественником важных аминокислот — глутаминовой и через нее γ-аминомасляной.

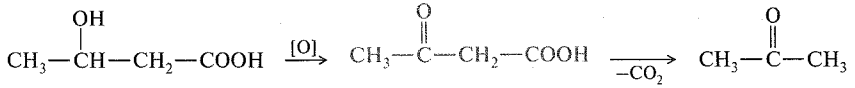
Ацетоуксусная кислота $CH_3C(O)CH_2COOH$ — представитель β-кетонокислот. В свободном состоянии представляет сиропообразную жидкость, уже при комнатной температуре медленно выделяющую диоксид углерода. Получающийся при этом ацетон образуется первоначально в енольной форме.



ацетоуксусная кислота — ацетон

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

Ацетоновые тела



β-гидроксимасляная кислота — ацетоуксусная кислота — ацетон

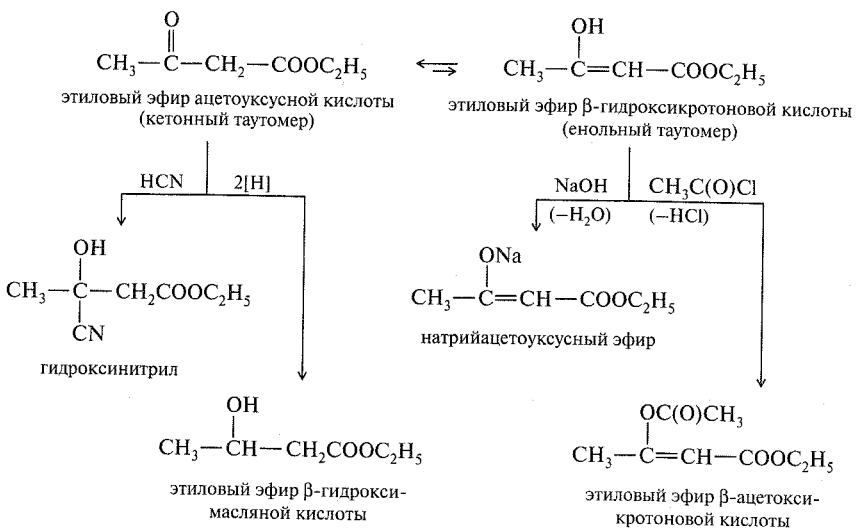
Большое теоретическое значение в связи с вопросами таутомерии и двойственной реакционной способности имеет этиловый

эфир ацетоуксусной кислоты $CH_3C(O)CH_2COOC_2H_5$, так называемый ацетоуксусный эфир.

Ацетоуксусный эфир — бесцветная жидкость (т. кип. 181 °С) с приятным фруктовым запахом. Впервые синтезирован более 100 лет назад, и его строение долгое время было предметом острых дискуссий. Основная трудность заключалась в том, что в результате его химических превращений получались два ряда производных — ацетоуксусной и β-гидроксикротоновой кислот, т. е. ацетоуксусный эфир оказался веществом, проявляющим *двойственную реакционную способность.*

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

Специальные исследования показали, что ацетоуксусный эфир представляет смесь двух изомеров — кетона (92,5%) и енола (7,5%), находящихся в *таутомерном равновесии.* Это еще один пример *кето-енольной таутомерии,* описанной ранее на примере ацетилацетона (см. 10.2.1).



При действии на ацетоуксусный эфир какого-либо реагента в реакцию вступает один из таутомеров. Поскольку второй таутомер за счет равновесия восполняет убыль реагирующего таутомера,

то таутомерная смесь реагирует в данном направлении как одно целое.

Скорость установления таутомерного равновесия может быть оценена на основании изучения взаимодействия ацетоуксусного эфира с бромом в присутствии хлорида железа(III). Ацетоуксусный эфир, как енол, дает с хлоридом железа характерное фиолетовое окрашивание. Если к этому окрашенному раствору прибавить по каплям бром, то енольный таутомер, присоединяя бром по двойной связи, переходит в бромопроизводное и окраска исчезает. Однако через некоторое время окраска вновь появляется, так как нарушенное равновесие восстанавливается и кетонный таутомер частично переходит в енольную форму. Опыт можно повторить несколько раз, пока все взятое количество ацетоуксусного эфира не прореагирует с бромом.

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

10.4. 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 обязательно 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.

Последние десятилетия характеризуются появлением множества новых лекарственных средств и препаратов. Вместе с тем большое значение продолжают сохранять некоторые группы известных ранее лекарственных средств, в частности таких, структурную основу которых составляет бензольное ядро.

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

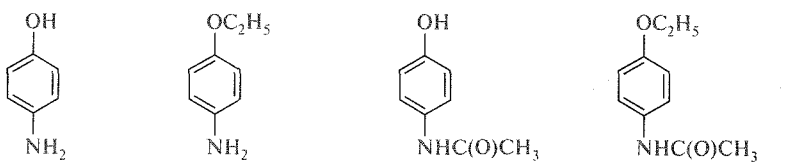
Монофункциональные производные бензола в большинстве случаев также обладают выраженными токсическими свойствами. Фенол, анилин, галогенопроизводные ароматического ряда служат исходными или промежуточными продуктами крупнотоннажной химической промышленности. В связи с этим необходимо учитывать их токсическое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

Бензойная кислота. Среди монофункциональных производных бензола важное место занимает бензойная кислота, применяемая в виде натриевой соли как отхаркивающее средство.

Бензойная кислота в свободном виде встречается в некоторых смолах и бальзамах, а также в клюкве, бруснике, но чаще содержится в связанном виде, например, в виде *N*-бензоильного производного аминоуксусной кислоты $C_6H_5CONHCH_2COOH$, называемого *гиппуровой кислотой*. Гиппуровая кислота образуется в печени из бензойной и аминоуксусной (глицин) кислот и выводится с мочой. В клинической практике по количеству гиппуровой кислоты в моче больных (после приема бензоата натрия) судят об эффективности обезвреживающей функции печени.

***п*-Аминофенол и его производные.** Как гетерофункциональное соединение *п*-аминофенол может образовывать производные по каждой функциональной группе в отдельности и одновременно по двум функциональным группам. *п*-Аминофенол ядовит. Интерес для медицины представляют его производные — парацетамол и фенацетин, оказывающие анальгетическое (обезболивающее) и жаропонижающее действие.

Парацетамол является *N*-ацетильным производным *п*-аминофенола. Фенацетин получается при ацетилировании этилового эфира *п*-аминофенола, называемого фенетидином.



п-аминофенол | этиловый эфир *п*-аминофенола (фенетидин) | *п*-ацетамидофенол (парацетамол) | этиловый эфир *п*-ацетамидофенола (фенацетин)

***п*-Аминобензойная кислота (ПАБК) и ее производные.** Эфиры ароматических аминокислот обладают общим свойством — способностью в той или иной степени вызывать местную анестезию, т. е. потерю чувствительности. Особенно заметно это свойство выражено у *пара*-производных. В медицине используют анестезин (этиловый эфир ПАБК) и новокаин (β-диэтиламиноэтиловый эфир ПАБК). Новокаин применяют в виде соли (гидрохлорида), что связано с необходимостью повышения его растворимости в воде.

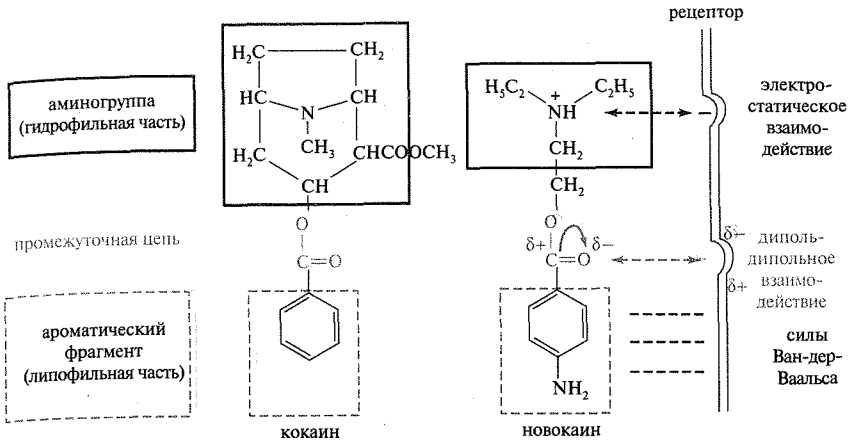


Рис. 10.1. Сравнительная схема взаимодействия структурных фрагментов кокаина и новокаина с рецептором

анестезин | новокаин

Анестезин и новокаин несколько уступают по силе анестезирующего действия кокаину (см. 16.3.1), широко употреблявшемуся ранее в медицинской практике. Однако замена кокаина на новокаин имела особо важное значение в связи с выведением из практики вещества, при хроническом применении которого развивается лекарственная зависимость (кокаинизм).

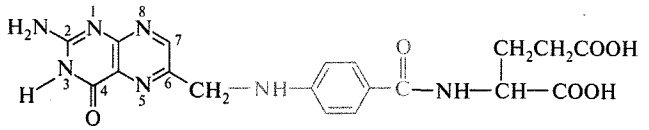
В основе структуры новокаина лежат те же фрагменты, что и в структуре кокаина. «План» построения молекул этих соединений и схема взаимодействия с рецептором клетки схематично показаны на рис. 10.1.

Фолиевая кислота. Название кислоты связано с выделением ее из листьев шпината (от лат. *folium* — лист). Фолиевая кислота играет важную роль в метаболизме нуклеиновых кислот и белков;

в организме человека не синтезируется. *п*-Аминобензойная кислота, являющаяся фактором роста микроорганизмов, участвует в биосинтезе фолиевой кислоты.

Фолиевая кислота (витамин B_c) включает три структурных фрагмента — ядро птеридина (см. 11.5), *п*-аминобензойную и L-глутаминовую кислоты (см. 12.1.1, табл. 12.1). Обе функциональные группы *п*-аминобензойной кислоты участвуют в образовании связей с двумя другими компонентами.

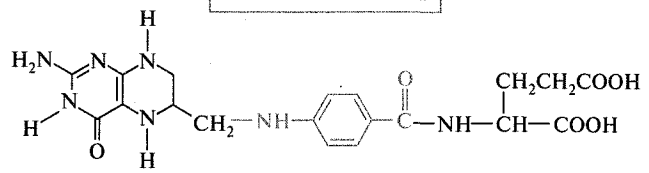
Фолиевая кислота



птеридиновый фрагмент | *п*-аминобензойная кислота | L-глутаминовая кислота

Важную роль в организме выполняет фолиновая (тетрагидрофолиевая) кислота. Она является коферментом, переносящим одноуглеродные фрагменты, например формильную, гидроксильную группы.

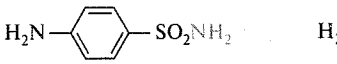
Фолиновая кислота



Сульфаниловая кислота и ее производные. Сульфаниловая кислота (*п*-аминобензолсульфоновая кислота) легко получается при сульфировании анилина, существует она в виде диполярного иона.

Амид сульфаниловой кислоты (сульфаниламид), известный под названием стрептоцид, является родоначальником группы лекарственных средств, обладающих антибактериальной активностью и называемых *сульфаниламидами* или *сульфонамидами*.

Впервые сульфаниламид был синтезирован в 1908 г. и широко использовался в качестве промежуточного вещества в производстве красителей. Антибактериальная активность его была обнаружена лишь в 1935 г.

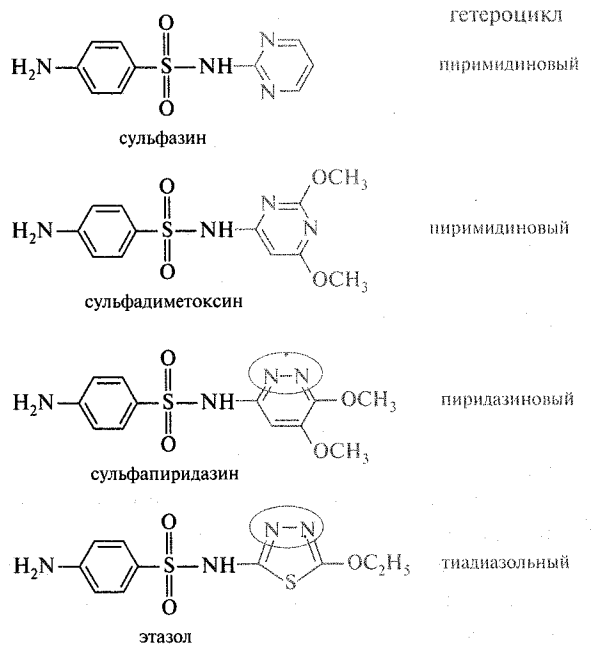


сульфаниламид (стрептоцид) | замещенный сульфаниламид

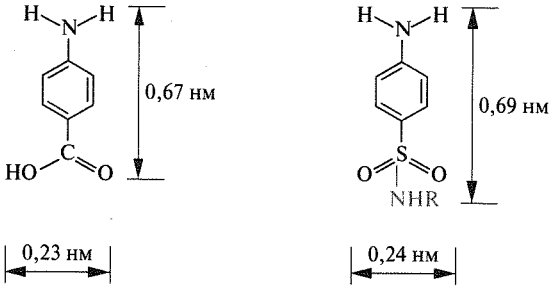
Все сульфаниламиды обязательно содержат *сульфамидную* (*сульфонамидную*) группу $-SO_2NH_2$. Замена ее на другие группы приводит к потере антибактериальной активности. Установлено, что аминогруппа в *пара*-положении всегда должна оставаться незамещенной, а в бензольное кольцо нельзя вводить дополнительные заместители, так как они снижают антибактериальную активность соединения.

В поиске более эффективных антибактериальных средств было синтезировано свыше 5000 производных сульфаниламида. Однако лишь некоторые из них нашли практическое применение. Наибольшую активность проявляют те производные, у которых радикал R имеет гетероциклическую природу. Многие сульфаниламиды содержат пиримидиновый, пиридазиновый и другие гетероциклы (см. 11.4).

Некоторые сульфаниламидные лекарственные средства



Антибактериальное действие сульфаниламидов основано на том, что они являются *антиметаболитами* по отношению к *п*-аминобензойной кислоте, участвующей в биосинтезе фолиевой кислоты в микроорганизмах. Амид сульфаниловой кислоты имеет структурное сходство с *п*-аминобензойной кислотой.



п-аминобензойная кислота — сульфаниламид

При наличии в бактериальной среде сульфаниламидов они конкурируют с *п*-аминобензойной кислотой на стадии образования птероевой кислоты и связываются с птеридиновым фрагментом. Наличие сульфамидной группы препятствует дальнейшему взаимодействию с глутаминовой кислотой, и биосинтез фолиевой кислоты прекращается, что ведет к гибели бактерий. Избирательность антибактериального действия сульфаниламидов основана на том, что фолиевая кислота в человеческом организме не синтезируется. Таким образом, сульфаниламиды блокируют метаболические реакции, существенные для определенных бактерий (пневмококки, стрептококки и др.), и в то же время не влияют на организм человека.

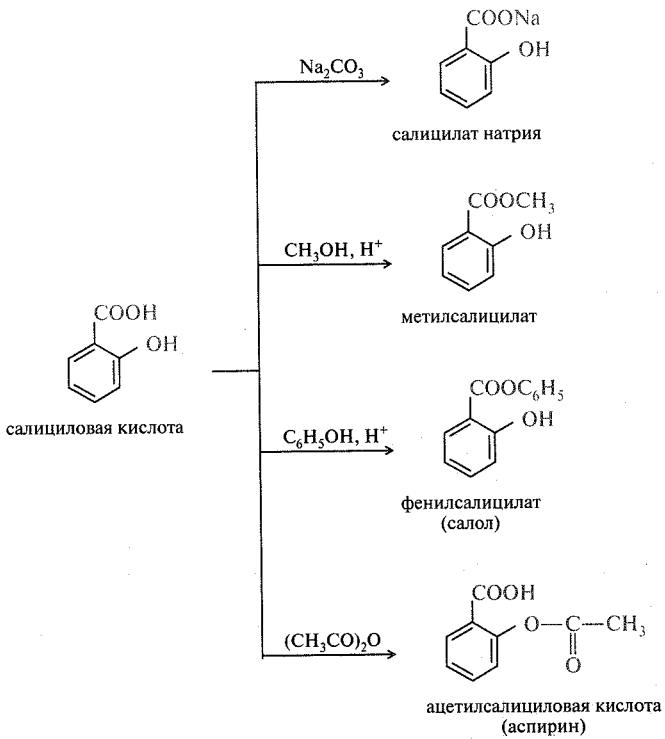
Салициловая кислота и ее производные. Салициловая кислота относится к группе фенолокислот. Как соединение с *орто*-расположением функциональных групп, она легко декарбоксилируется при нагревании с образованием фенола.

Салициловая кислота растворима в воде, дает интенсивное окрашивание с хлоридом железа(III), на чем основано качественное обнаружение фенольной гидроксильной группы. Салициловая кислота проявляет антиревматическое, жаропонижающее и антигрибковое действие, но как сильная кислота (pK_a 2,98) вызывает раздражение пищеварительного тракта и поэтому применяется только наружно. Внутрь применяют ее производные — соли или эфиры.

Салициловая кислота способна образовывать производные по каждой функциональной группе. Практическое значение имеют

салицилат натрия, сложные эфиры по карбоксильной группе — *метилсалицилат, фенилсалицилат* (с а л о л), а также гидроксильной группе — *ацетилсалициловая кислота* (а с п и р и н).

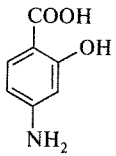
Некоторые производные салициловой кислоты как лекарственные средства



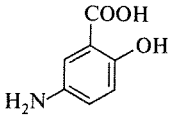
Перечисленные производные (кроме салола) оказывают анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Метилсалицилат из-за раздражающего действия используется наружно в составе мазей. Салол применяется как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях и примечателен тем, что в кислой среде желудка не гидролизуется, а распадается только в кишечнике, поэтому используется также в качестве материала для защитных оболочек некоторых лекарственных средств, которые не стабильны в кислой среде желудка.

Салициловая кислота впервые была получена путем окисления салицилового альдегида, содержащегося в растении таволге (род *Spireae*). Отсюда и ее первоначальное название — спировая кислота, с которым связано название аспирин (начальная буква «а» обозначает ацетил). Ацетилсалициловая кислота в природе не найдена.

Из других производных салициловой кислоты большое значение имеет ***п*-аминосалициловая кислота** (ПАСК) как противотуберкулезное средство. ПАСК является антагонистом *п*-аминобензойной кислоты, необходимой для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов. Другие изомеры таким действием не обладают. *м*-Аминосалициловая кислота является высокотоксичным веществом.



п-аминосалициловая
(4-амино-2-гидроксибензойная) кислота



м-аминосалициловая
(5-амино-2-гидроксибензойная) кислота

Глава 11
БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Гетероциклическими называют циклические органические соединения, в состав цикла которых, помимо атомов углерода, входят один или несколько атомов других элементов (гетероатомов).

Гетероциклические соединения (гетероциклы) классифицируют, используя следующие классификационные признаки:

- природу гетероатома;
- число гетероатомов;
- размер цикла;
- степень насыщенности.

В зависимости от природы гетероатома различают, в частности, азот-, кислород-, серосодержащие гетероциклические соединения. Гетероциклы с этими гетероатомами наиболее важны с учетом их биологической роли.

По числу гетероатомов гетероциклические соединения подразделяют на гетероциклы с одним, двумя гетероатомами и более. При этом сами гетероатомы могут быть как одинаковыми, так и различными.

Размер цикла может быть разным, начиная с трехчленного. 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. Причина этого заключается в одинаковой гибридизации атомов C, O, N, S и сравнительно небольших объемах указанных гетероатомов, близких к объему группы CH_2. Поэтому замена группировки $—CH_2—$ или $—CH=$ в цикле на такой гетероатом практически не изменяет геометрию молекулы и не сказывается на напряжении цикла (см. 3.2.2).

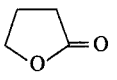
Гетероциклические соединения могут быть насыщенными, ненасыщенными и ароматическими.

Насыщенные гетероциклы. Примерами насыщенных гетероциклов служат рассмотренные ранее циклические простые эфиры и имины, лактоны и лактамы, а также циклические ангидриды.

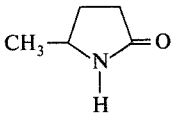
этиленоксид

этиленимин

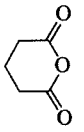
тетрагидрофуран



γ-бутиролактон



γ-валеролактам



глутаровый ангидрид

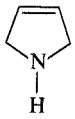
Трехчленные циклы в этиленоксиде и этиленимине напряжены, как и в циклопропане. Поэтому в большинстве случаев их реакции протекают с раскрытием цикла (см. 10.3.5). Насыщенные гетероциклы с большим размером цикла по своим свойствам напоминают соответствующие ациклические соединения с гетероатомами.

Например, лактоны, как и сложные эфиры, легко подвергаются нуклеофильной атаке, что приводит к раскрытию цикла. Так, с водными растворами гидроксидов щелочных металлов лактоны образуют соли гидроксикислот, с аммиаком и аминами — амиды соответствующих гидроксикислот, с галогеноводородными кислотами — галогенокарбоновые кислоты. Лактамы по сравнению с лактонами гидролизуются труднее (до аминокарбоновых кислот).

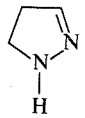
Циклические ангидриды легко гидролизуются водой до дикарбоновых кислот, а со спиртами и аминами в мягких условиях образуют моноэфиры и моноамиды.

Ненасыщенные гетероциклы. Такими гетероциклами, например, являются **3-пирролин** (дигидропиррол) и **пиразолин** (дигидропиразол) — продукты неполного гидрирования пиррола и пиразола соответственно. По свойствам эти соединения заметно отличаются от их аналогов с открытой цепью и, как правило, неустойчивы.

Ненасыщенные шестичленные гетероциклы с атомом кислорода — α-пиран и γ-пиран — характеризуются высокой реакционной способностью и нестабильностью.



3-пирролин

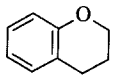


пиразолин

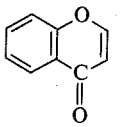
α-пиран

γ-пиран

Сами α- и γ-пираны в свободном виде в природе не обнаружены. Но в качестве фрагментов они входят в состав конденсированных с бензольным кольцом систем, являющихся базовой структурой важных групп природных соединений. Так, гетероциклическая система хромана лежит в основе токоферолов — витаминов Е, а карбонилсодержащая система хромона является фрагментом структуры флавоноидов (см. 16.5).



хроман

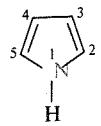


хромон

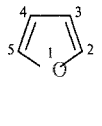
Ароматические гетероциклы. Эти соединения содержат включающую гетероатомы сопряженную систему, удовлетворяющую критериям ароматичности (см. 2.3.2). Для них характерны реакции электрофильного замещения, общие закономерности которых рассмотрены ранее (см. 6.3.3).

Именно ароматические гетероциклические соединения широко распространены в природе и поэтому им уделено основное внимание в данной главе. Наиболее важные гетероциклы, лежащие в основе многих природных биологически активных веществ и лекарственных средств, приведены ниже.

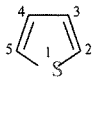
Наиболее важные гетероциклы



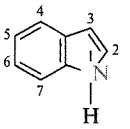
пиррол



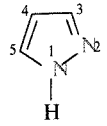
фуран



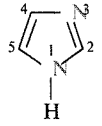
тиофен



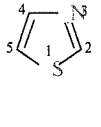
индол



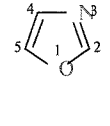
пиразол



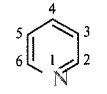
имидазол



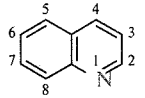
тиазол



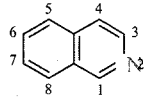
оксазол



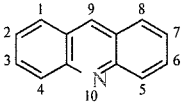
пиридин



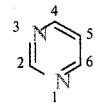
хинолин



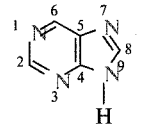
изохинолин



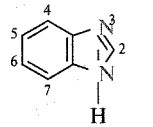
акридин



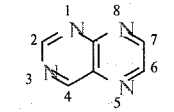
пиримидин



пурин



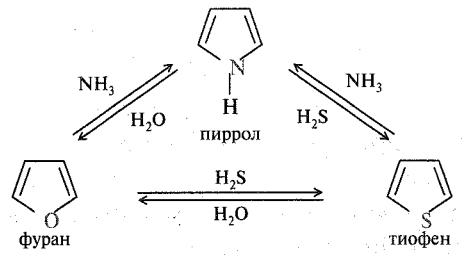
бензимидазол



птеридин

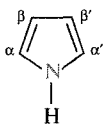
11.1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

В эту группу входят пятичленные ароматические гетероциклы — пиррол, фуран и тиофен. Все три гетероцикла генетически связаны друг с другом. Как показал Ю. К. Юрьев, переходы между ними осуществляются при температуре около 400 °С в присутствии оксида алюминия (катализатор).



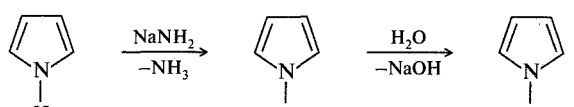
Пиррол, фуран и тиофен относятся к так называемым *π-избыточным* гетероциклам, т. е. соединениям с повышенной электронной плотностью внутри кольца. Поэтому они обладают повышенной склонностью вступать в реакции электрофильного замещения по сравнению с бензолом и легко окисляются.

Пиррол. Этот представитель азотсодержащих гетероциклических соединений с одним гетероатомом азота наиболее важен среди пятичленных ароматических гетероциклов. Пиррол представляет собой бесцветную жидкость (т. кип. 131 °С), практически нерастворимую в воде, быстро темнеющую на воздухе. В пирроле и других гетероциклических соединениях атомы углерода, находящиеся рядом с гетероатомом, обозначают буквой α, а более удаленные — β.



пиррол

Ароматичность пиррола, как и бензола, обусловлена наличием плоской шестиэлектронной π-системы: по одному электрону от четырех sp^2-гибридизованных атомов углерода и еще два *n*-электрона sp^2-гибридизованного, *пиррольного*, атома азота (см. 2.3.2). Эта неподеленная пара электронов является частью ароматического секстета и поэтому не проявляет склонности к связыванию протона. В результате пиррол практически лишен основных свойств. Напротив, при взаимодействии с натрием, калием, амидом натрия NH-группа пиррола проявляет кислотный характер. Получающиеся соли — пирролнатрий или пирролкалий — разлагаются водой, образуя исходный пиррол и гидроксид щелочного металла.

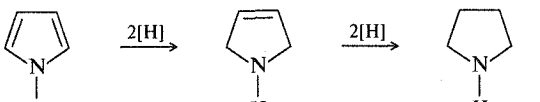


пиррол — пирролнатрий — пиррол

Пиррол является *ацидофобным*, т. е. не выдерживающим присутствия кислот, соединением. Обработка пиррола минеральными кислотами приводит к образованию темной густой смолы.

Ацидофобность пиррола учитывается при выборе реагентов для реакций электрофильного замещения, так как большинство электрофильных реагентов представляет собой кислоты или потенциальные кислоты. Обычно электрофильное замещение в пирроле осуществляют, проводя реакции в щелочной среде или используя комплексы электрофильных реагентов с основаниями, такими, как пиридин (см. 6.3.3). Наибольшую реакционную способность в пирроле проявляет α-положение. Если оно занято, то заместитель вступает в β-положение.

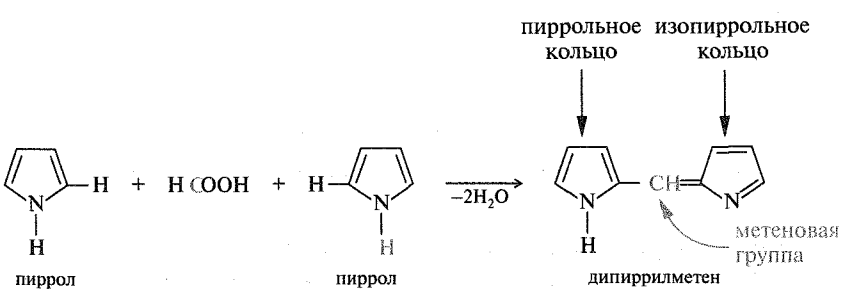
Восстановление пиррола требует применения достаточно сильных восстановителей и протекает ступенчато.



пиррол — 3-пирролин — пирролидин

Конечный продукт восстановления **пирролидин** (циклический вторичный амин) обладает сильными основными свойствами. Его ядро входит в состав ряда природных соединений, лекарственных средств, некоторых алкалоидов (см. 16.3), α-аминокислот пролина и гидроксипролина (см. 12.1.1), а также производных пирролидона-2 — лактама γ-аминомасляной кислоты (см. 10.3.6).

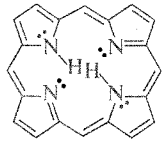
Тетрапиррольные соединения. Важную группу азотсодержащих природных веществ составляют так называемые *тетрапиррольные соединения*, т. е. соединения, в состав которых входят четыре пиррольных кольца. Тетрапиррольные соединения содержат два дипиррилметеновых фрагмента, состоящих из двух пиррольных колец, разделенных метеновой группой =CH—, причем одно из пиррольных колец находится в «изоформе». Дипиррилметены образуются in vitro в результате конденсации двух молекул пиррола с муравьиной кислотой.



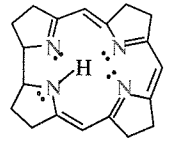
пиррол — пиррол — дипиррилметен

Представителями макроциклических тетрапиррольных соединений, содержащих дипиррилметеновые фрагменты, могут служить порфин и коррин.

Тетрапиррольные соединения с дипиррилметеновым фрагментом



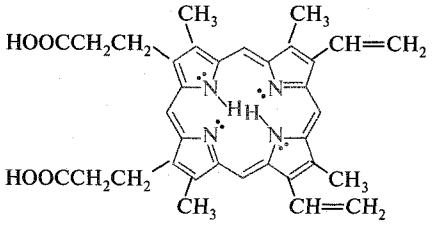
порфин



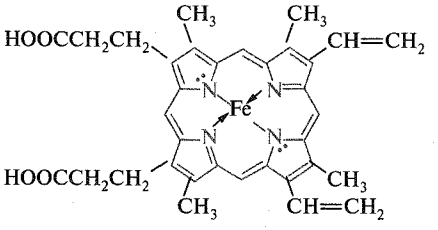
коррин

Плоский макроцикл порфина представляет собой сопряженную ароматическую систему из 26 π-электронов (11 двойных связей и две неподеленные пары электронов пиррольных атомов азота). Большая энергия сопряжения (840 кДж/моль) свидетельствует о высокой стабильности порфина.

Порфины, частично или полностью замещенные в пиррольных циклах, называются *порфиринами*. Часть заместителей в порфиринах содержит кратные связи, способные вступать в сопряжение с ароматической системой макроцикла и тем самым увеличивать область делокализации π-электронного облака. Примером порфирина может служить входящий в состав гемоглобина крови протопорфирин, пиррольные ядра которого в качестве заместителей содержат метильные, винильные и β-карбоксиэтильные группы.



протопорфирин



гем

Хотя формула протопорфирина записана с обозначением двойных связей, в действительности π-электроны в порфиновом ядре делокализованы. Порфиновое ядро имеет симметричную структуру. Два атома водорода NH-связей могут переходить к атомам азота других колец, что сопровождается соответствующим перераспределением двойных связей.

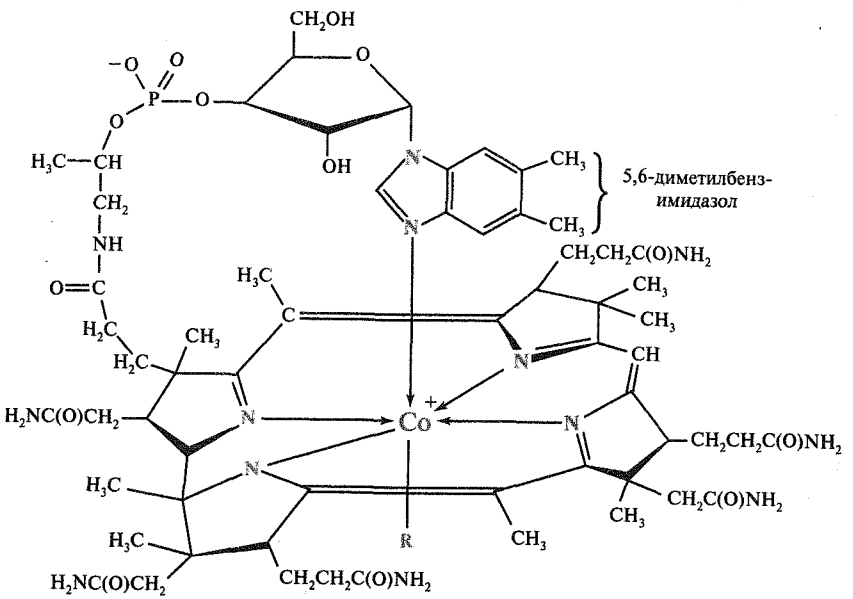
Порфирины в природе находятся в виде комплексов с ионами металлов. Комплекс порфирина с ионом магния является основой молекулы хлорофилла. Комплекс с ионом железа служит простетической группой гемопротеинов, к которым относятся кислородпереносящие белки, в частности гемоглобин (см. 12.3), цитохромы и некоторые ферменты. Производные порфиринов, содержащие ион двухвалентного железа, называют *гемами*. Примером может служить протогем (чаще называемый гемом) — простетическая группа гемоглобина. Четыре атома азота пиррольных колец в геме образуют плоский квадрат, в центре которого находится атом железа.

Цитохромы выполняют функции переносчиков электронов от окисляемого субстрата к кислороду. В цитохроме *c*, строение которого изучено достаточно хорошо, атом железа, как и в гемоглобине, находится в центре порфиринового кольца, а пятым и шестым лигандами служат атом азота аминокислоты гистидина и атом серы аминокислоты метионина, входящих в состав полипептидной цепи белковой части цитохрома.

Витамин B_{12} близок по структуре порфириновым комплексам металлов. Он необходим для нормального кроветворения. В цианкобаламине — наиболее доступной форме витамина (рис. 11.1) — атом кобальта связан с четырьмя лежащими в одной плоскости атомами азота пиррольных или изопиррольных ядер, входящих в состав корриновой гетероциклической системы, а пятым и шестым аксиальными лигандами служат цианид-ион и атом азота гетероцикла 4,5-диметилбензимидазола соответственно. В других формах витамина B_{12} цианид-ион может быть замещен другими анионами, например гидроксигруппой (оксикобаламин), метильной группой (метилкобаламин).

В одной из коферментных форм витамина B_{12}, кобамамиде, с атомом кобальта связан остаток нуклеозида —5′-дезоксиаденозина (см. 14.1). Кобамамид принимает участие во многих важных биохимических превращениях, в частности рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды (см. 14.1).

Другая коферментная форма витамина B_{12} — метилкобаламин — участвует в процессе переноса метильных групп, например при синтезе метионина из гомоцистеина (см. 7.8). Кобамамид и метилкобаламин являются редкими примерами металлоорганических соединений в организме со связью углерод—металл.



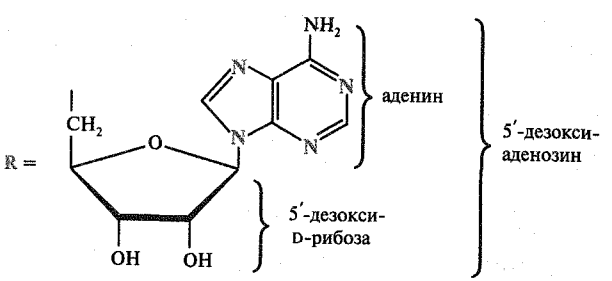
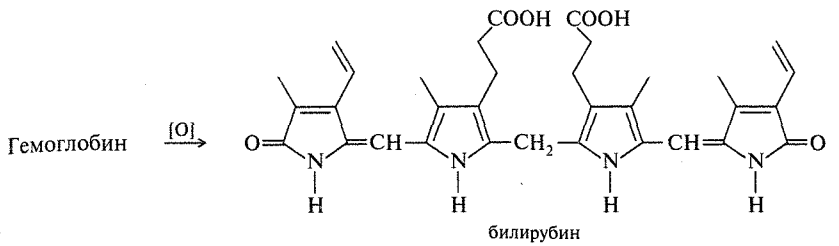


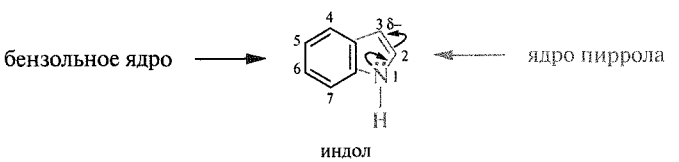
Рис. 11.1. Витамин B_{12}

При биологическом окислении гемоглобина и других гемсодержащих белков образуются окрашенные вещества, содержащие линейную тетрапиррольную систему, так называемые *билирубиноиды*. Их наиболее важный представитель — билирубин — имеет оранжевую окраску.



Билирубин и билирубиноиды являются пигментами желчи, часть которых выделяется с мочой, придавая ей характерный желтый оттенок. При желтухе, в результате чрезмерного разрушения гемсодержащих белков, в крови постепенно накапливаются пигменты желчи, что сопровождается пожелтением кожи.

Индол (бензопиррол) представляет собой конденсированное гетероциклическое соединение, в состав которого входят бензольное и пиррольное ядра, имеющие общее сочленение.



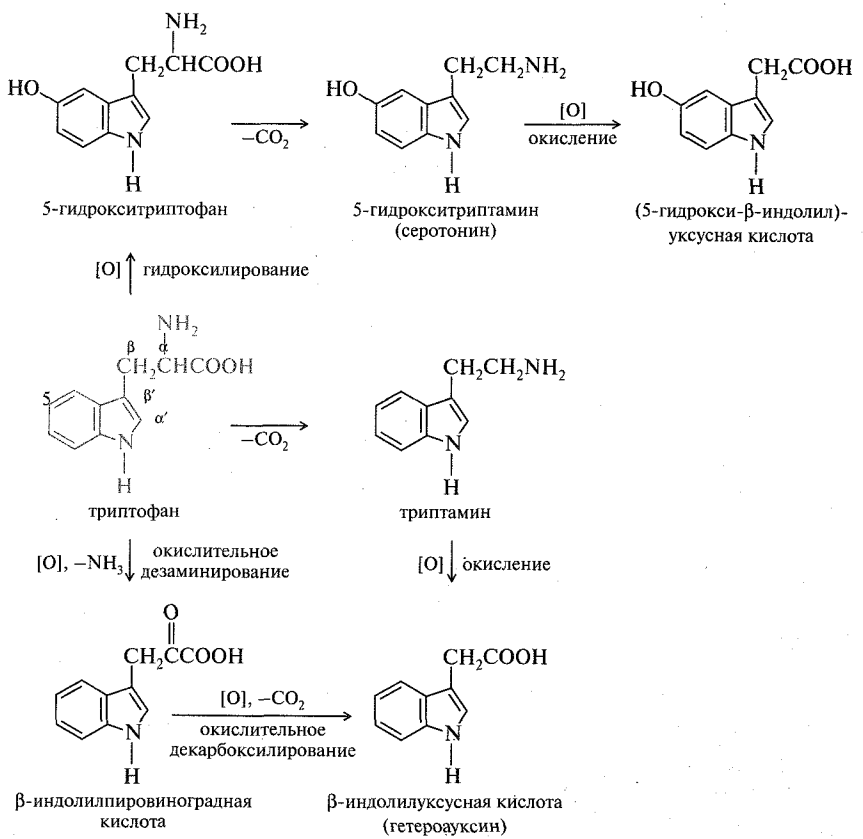
Индол ароматичен. Подобно нафталину, его обобществленная π-система содержит 10 электронов ($4n + 2$, где $n = 2$). По свойствам индол напоминает пиррол. Он практически не обладает основными свойствами, проявляет ацидофобность, в некоторых реакциях ведет себя как слабая NH-кислота, быстро темнеет на воздухе из-за окисления. Активно вступает в реакции электрофильного замещения, причем наиболее реакционноспособным оказывается β-положение (положение 3) пиррольного ядра индола.

Биологически активные производные индола. В первую очередь к ним относятся триптофан и продукты его метаболических превращений.

Триптофан — α-амино-β-(β′-индолил)пропионовая кислота — входит в состав полипептидов растительных и животных организ-

мов. Важным направлением в метаболизме триптофана является гидроксилирование, в результате чего получается 5-гидрокситриптофан, который далее подвергается декарбоксилированию с образованием 5-гидрокситриптамина (серотонина) (схема 11.1). Серотонин играет заметную роль в процессах жизнедеятельности. Предполагается, что серотонин является одним из нейромедиаторов головного мозга. Нарушение его нормального обмена в организме ведет к шизофрении. В норме серотонин окисляется в (5-гидрокси-β-индолил)уксусную кислоту и выводится с мочой. Другой путь метаболизма триптофана — превращение его в β-индолилуксусную кислоту — гетероауксин — либо путем окислительного дезаминирования через β-индолилпировиноградную кислоту с последующим декарбоксилированием (главный путь), либо через токсичный биогенный амин — триптамин.

Схема 11.1. **Пути метаболизма триптофана**

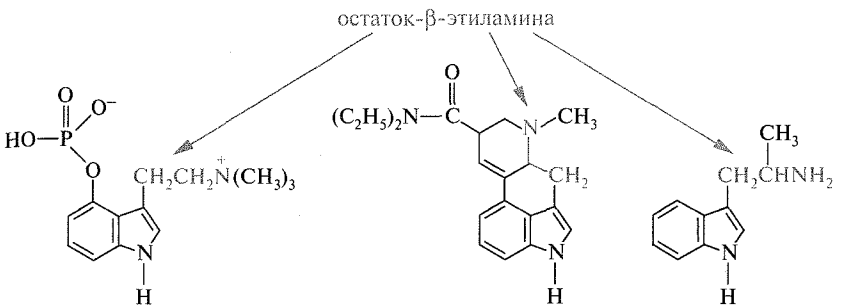


Гетероауксин в растительном мире является гормоном роста и применяется в сельском хозяйстве для стимуляции роста растений.

Приведенные на схеме 11.1 превращения не исчерпывают весь цикл метаболических превращений триптофана. В частности, еще одно важное направление его метаболизма состоит в окислительном распаде по связи C-2—C-3, приводящем к *о*-аминофенолу, *о*-аминобензойной кислоте и другим соединениям.

Некоторые низшие растения синтезируют родственные серотонину вещества, при введении которых в организм человека наблюдается резкое нарушение психической деятельности. Так, в грибах *Psilocybe aztecorum* содержится псилоцибин — вещество, вызывающее зрительные галлюцинации.

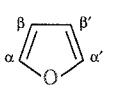
Другой галлюциноген, диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), получают из лизергиновой кислоты, выделяемой из спорыньи (грибка, поражающего злаковые растения). ЛСД — антагонист серотонина, его применение нарушает концентрацию серотонина в мозге, что и ведет к отклонению от нормального психического состояния.



Синтетическое лекарственное средство индольного ряда — α-метилтриптамин (индопан) — соединение, оказывающее антидепрессивное и психоактивирующее действие.

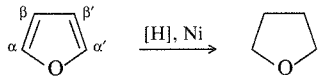
Общим структурным элементом серотонина и других описанных в настоящем разделе психоактивирующих веществ является связанный с ядром индола остаток β-этиламина. Сочетание его с ароматическим ядром характерно для соединений с психоактивирующим действием и ранее встречалось в структуре фенамина (см. 7.4).

Фуран. Этот пятичленный кислородсодержащий гетероцикл и его производные напоминают соединения пиррольного ряда.



фуран

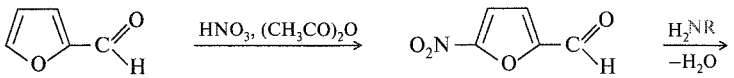
Фуран ацидофобен и, подобно пирролу, при действии минеральных кислот подвергается полимеризации с раскрытием цикла, что сопровождается смолообразованием. При действии подходящих электрофильных реагентов фуран легко вступает в реакции электрофильного замещения — нитруется ацетилнитратом в пиридине и сульфируется пиридинсульфотриоксидом (см. 6.3.3). Заместитель при этом вступает в α-положение. Фуран может присоединять водород в присутствии никелевого катализатора с образованием **тетрагидрофурана**. Последний широко используется в качестве растворителя, а также исходного соединения для получения 1,4-дибромобутана, а через него динитрила гександиовой кислоты в производстве нейлона.



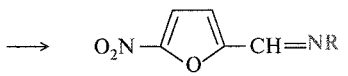
фуран тетрагидрофуран

Медико-биологическое значение производных фурана. Фуран-2-карбальдегид, называемый фурфуролом, получается в промышленности в больших количествах путем переработки растительного сырья, содержащего природные полисахариды. Электроноакцепторная альдегидная группа понижает электронную плотность в ядре фурана, что приводит к его заметной стабилизации и позволяет осуществить ряд химических превращений, не затрагивая фурановое кольцо.

Фурфурол по химическим свойствам в значительной степени напоминает бензальдегид. Он легко восстанавливается в соответствующий спирт, легко окисляется, образует основания Шиффа и т. д. Из фурфурола получают 5-нитропроизводные фуранового ряда, обладающие сильными бактерицидными свойствами. Для этого фурфурол нитруют азотной кислотой в присутствии уксусного ангидрида (защищающего альдегидную группу от окисления), а затем, используя реакцию с NH_2-содержащими соединениями, синтезируют соответствующие иминопроизводные (основания Шиффа).

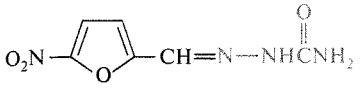


фурфурол 5-нитрофурфурол

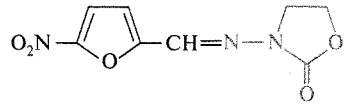


общая структура
5-нитрофурановых производных,
обладающих бактерицидным действием

Наиболее часто используемые лекарственные средства этого типа — фурацилин и фуразолидон. Они эффективны при гнойно-воспалительных процессах, вызываемых микроорганизмами (дизентерии, брюшном тифе и т. д.).

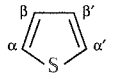


фурацилин



фуразолидон

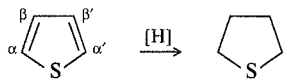
Тиофен. Из рассматриваемых пятичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом тиофен наиболее близок к бензолу по химическим и физическим свойствам (т. кип. тиофена 84 °С, бензола 80 °С). Тиофен содержится в каменноугольной смоле.



тиофен

В реакциях электрофильного замещения тиофен менее активен, чем пиррол и фуран, и гораздо более стоек к действию минеральных кислот. Так, тиофен сульфируется непосредственно серной кислотой с образованием тиофен-2-сульфокислоты; легко нитруется, давая 2-нитротиофен; ацилируется в присутствии кислот Льюиса, что ведет к получению α-тиенилкетонов (см. 6.3.3).

Восстановление тиофена приводит к тетрагидротиофену.

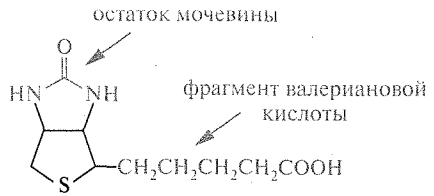


тиофен тетрагидротиофен

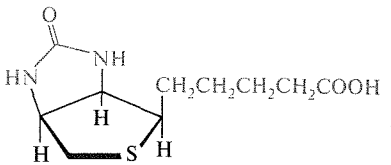
Медико-биологическое значение производных тиофена. Производные тиофена входят в состав ихтиоловой мази, оказывающей противовоспалительное, антисептическое и местное обезболивающее действие.

Биотин (витамин Н) является производным тетрагидротиофена. Отсутствие биотина в пище приводит к нарушению обмена

белков и жиров в организме и ведет к кожным заболеваниям. Молекула биотина представляет бициклическую систему, в которой тетрагидротиофеновое кольцо конденсировано с мочевиной и в качестве бокового радикала содержит фрагмент валериановой кислоты.



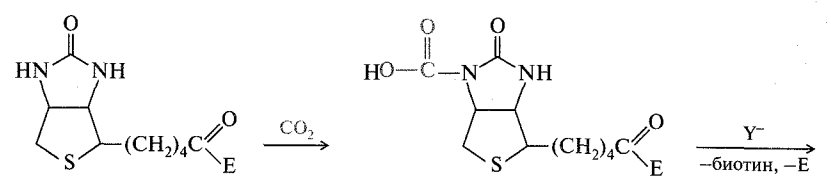
биотин



пространственная конфигурация биотина

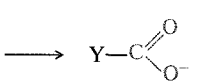
В молекуле биотина три центра хиральности, поэтому для него возможно существование восьми стереоизомеров, причем биологическую активность проявляет только один из них — обнаруженный в природе (+)-биотин, в котором все три атома водорода, связанные с хиральными центрами, находятся в *цис*-положении относительно друг друга.

Биотин принимает участие в реакциях переноса карбоксильных групп in vivo. Примером служит образование малонил-CoA из ацетил-CoA и диоксида углерода (см. 8.4). При этом на первой стадии процесса происходит образование карбоксибиотина, который подвергается далее нуклеофильной атаке и передает нуклеофилу карбоксильную группу.



биотин, фиксированный на ферменте E

карбоксибиотин, фиксированный на ферменте E



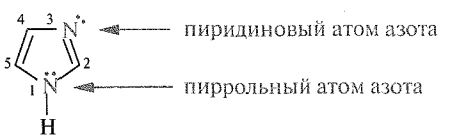
продукт *карбоксилирования*

11.2. Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами

При наличии нескольких гетероатомов в пятичленном цикле с сопряженными двойными связями электронная плотность в кольце распределена неравномерно, что отражается на химических свойствах этих соединений и определяет направление электрофильной и нуклеофильной атак. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами более стабильны; для них характерна меньшая активность в реакциях электрофильного замещения по сравнению с пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом. Они проявляют способность к таутомерным превращениям и склонны к образованию межмолекулярных водородных связей. Гетероатомы в рассматриваемых пятичленных циклах могут быть одинаковыми или различными.

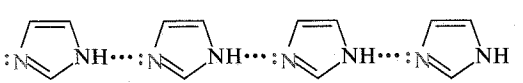
Представителями соединений *с двумя одинаковыми гетероатомами* являются имидазол и пиразол.

Имидазол. Это достаточно высокоплавкое и высококипящее вещество (т. пл. 90 °C, т. кип. 256 °C) представляет собой пятичленный гетероцикл с двумя атомами азота, находящимися в 1-м и 3-м положениях кольца. Один из этих атомов аналогичен атому азота в пирроле и ответствен за слабокислотные свойства имидазола, другой похож на пиридиновый атом азота (см. 2.3.2) и обусловливает слабоосновные свойства имидазола. Таким образом, имидазол является *амфотерным* соединением; он способен образовывать соли с сильными кислотами и щелочными металлами.



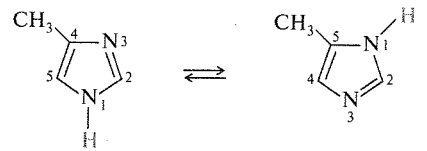
имидазол

Наличие в молекуле имидазола NH-кислотной группировки и основного атома азота —N= служит причиной образования межмолекулярных ассоциатов за счет водородных связей.



Следствием такой ассоциации является быстрый межмолекулярный водородный обмен, который приводит к прототропной

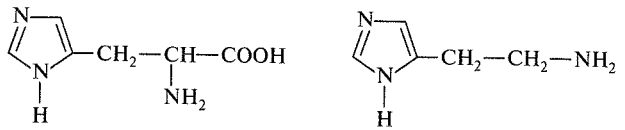
таутомерии — *таутомерии азолов* — у некоторых гетероциклов (в частности, имидазола, пиразола и их производных).



4-метилимидазол 5-метилимидазол

Переход атома водорода осуществляется настолько быстро (приблизительно 10 раз в секунду), что выделить индивидуальные 4- или 5-монозамещенные имидазолы не представляется возможным («быстрая» таутомерия). Поэтому для приведенных выше соединений используют обозначение 4(5)-метилимидазол, указывающее, что метильная группа занимает положение 4 в одном и положение 5 в другом таутомере.

Медико-биологическое значение производных имидазола. Важными представителями этой группы производных являются гистидин и продукт его декарбоксилирования — гистамин (см. 12.1.5). Гистидин — α-амино-β-[4(5)-имидазолил]пропионовая кислота — входит в состав многих белков, в том числе глобина. В гемоглобине за счет пиридинового атома азота имидазольного фрагмента этой кислоты белок глобин связывается с атомом железа гема (см. 11.1 и 12.3).

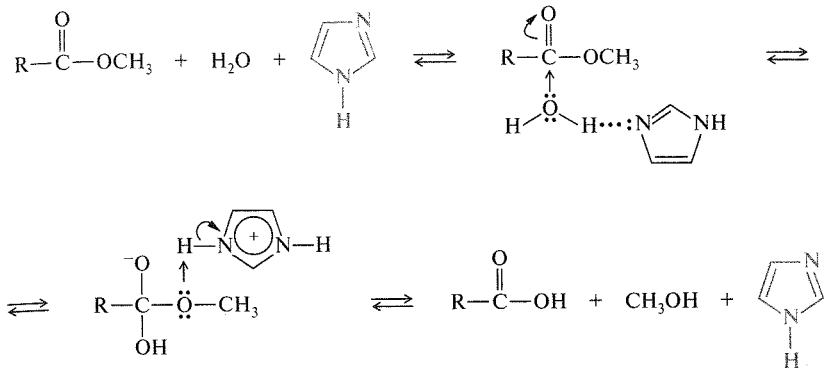


гистидин гистамин

Особенностями строения имидазольного кольца объясняется важная роль гистидина в некоторых ферментативных реакциях, в частности, его способность осуществлять кислотный (за счет пиррольной NH-группы) и основный (за счет пиридинового атома азота) катализ.

Являясь одновременно и донорами, и акцепторами протонов, имидазол и его производные обладают уникальной способностью катализировать реакции нуклеофильного замещения в функциональных производных карбоновых кислот. В приведенном примере гидролиза сложного эфира имидазол, образуя водородную связь с молекулой воды, повышает ее нуклеофильную активность. Кроме того, переход протона в тетраэдрическом интермедиате от имидазолий-катиона к атому кислорода спиртового остатка способствует отщеплению хорошо уходящей группы — молекулы спирта.

Имидазол как катализатор гидролиза сложных эфиров

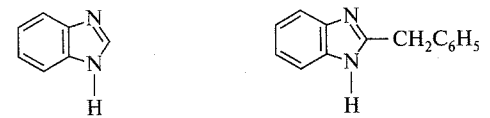


тетраэдрический интермедиат

Это свойство имидазола играет важную роль в механизме действия гидролитических ферментов, содержащих остаток аминокислоты гистидина в активном центре ферментов, расщепляющих пептидные связи в белках.

Имидазольные циклы встречаются в составе некоторых алкалоидов (см. 16.3).

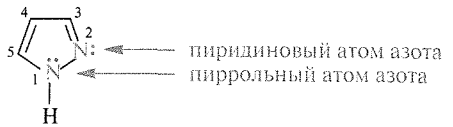
Конденсированный гетероцикл — бензимидазол — входит в состав ряда природных веществ, в частности витамина B_{12} (см. рис. 11.1), а также лекарственных средств, например дибазола (2-бензилбензимидазола), понижающего артериальное давление.



бензимидазол 2-бензилбензимидазол (дибазол)

Пиразол. Это соединение (т. пл. 69 °С, т. кип. 187 °С) — изомер имидазола. Атомы азота в цикле пиразола расположены рядом. В химическом поведении этих двух изомерных пятичленных гете-

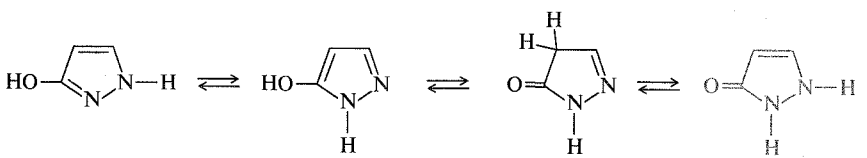
роциклов имеется много общего. Подобно имидазолу пиразол амфотерен и склонен к образованию ассоциатов. Для монозамещенных производных пиразола также характерна прототропная таутомерия (таутомерия азолов, см. 11.2).



пиразол

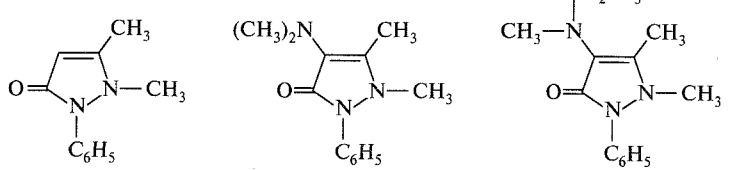
Производные пиразола в природе не обнаружены. Наиболее известным производным пиразола является пиразолон-5, для которого практически обнаружены четыре изомерные формы — две гидрокси- и две оксо-формы, между которыми имеет место таутомерное равновесие.

Пиразолон-5



гидроксиформы — оксоформы

На основе пиразолона-5 созданы известные лекарственные средства — а н т и п и р и н, а м и д о п и р и н, а н а л ь г и н. Они являются производными оксоформы, которая выделена цветом.



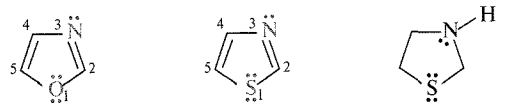
антипирин, 2,3-диметил-1-фенил-пиразолон-5

амидопирин, 2,3-диметил-1-фенил-4-диметиламинопиразолон-5

анальгин

Антипирин является одним из первых синтетических жаропонижающих, болеутоляющих и успокаивающих средств. До недавнего времени использовался и амидопирин. Анальгин, по активности и быстроте действия превосходящий амидопирин и антипирин, является сульфопроизводным амидопирина.

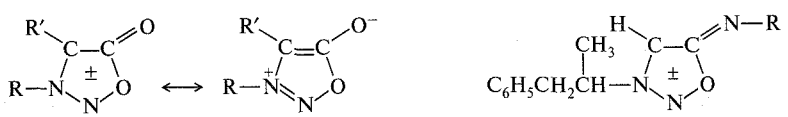
Оксазол и тиазол. Эти соединения являются представителями пятичленных гетероциклических соединений с *двумя различными гетероатомами*. Их можно рассматривать как аналоги имидазола, содержащие вместо NH-группы соответственно атом кислорода или серы. Оксазол и тиазол — слабые основания, с трудом вступающие в реакции электрофильного замещения.



оксазол — тиазол — тиазолидин

Тиазольный цикл входит в состав витамина B_1 (тиамина) и кофермента кокарбоксилазы (см. 11.4). Цикл полностью гидрированного тиазола — **тиазолидин** — является структурным фрагментом антибиотиков пенициллинов (см. 16.4).

Особую группу пятичленных гетероциклов с тремя гетероатомами составляют производные 1,2,3-оксадиазола — *сидноны*. Они относятся к так называемым мезоионным соединениям, строение которых не может быть удовлетворительно описано при помощи обычных валентных связей и изображается как промежуточное между несколькими ионными формулами.

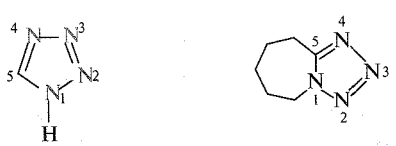


сидноны

R = C(O)NHC$_6$H$_5$ — сиднокарб
R = H — сиднофен

Некоторые сидноны нашли применение в медицинской практике в качестве психостимулирующих средств. К ним относятся производные сиднонимина — **сиднофен** и **сиднокарб**.

Тетразол. Это соединение является наиболее известным представителем гетероциклов с *четырьмя гетероатомами азота*. Производное тетразола — 1,5-пентаметилентетразол (к о р а з о л) — применяется в медицинской практике как стимулятор центральной нервной системы.

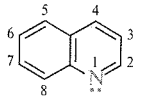


тетразол — 1,5-пентаметилентетразол (коразол)

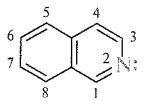
11.3. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Из шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом наиболее важны соединения с атомом азота —пиридин, хинолин, изохинолин и акридин.

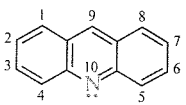
пиридин



хинолин



изохинолин

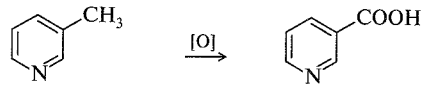


акридин

Пиридин и его гомологи. Пиридин C_5H_5N представляет собой бесцветную жидкость (т. кип. 115 °С), хорошо смешивающуюся с водой и органическими растворителями; имеет характерный неприятный запах; весьма ядовит. Вдыхание его паров может привести к тяжелому поражению нервной системы. В небольших количествах пиридин и его гомологи присутствуют в каменноугольной смоле.

Пиридин — ароматическое гетероциклическое соединение (см. 2.3.2), обладающее основными свойствами. Если в пирроле атом азота предоставляет пару *p*-электронов для образования ароматического секстета и тем самым повышает электронную плотность в цикле, то в пиридине sp^2-гибридизованный атом азота, напротив, проявляет электроноакцепторный характер. Атом азота более электроотрицателен, чем атом углерода. Поэтому замена группы =CH— в бензоле на изоэлектронный атом азота приводит к тому, что система пиридина по сравнению с бензолом оказывается электронодефицитной. В результате пиридин труднее вступает в реакции электрофильного замещения (см. 6.3.3), труднее окисляется, но легче гидрируется.

Гомологи пиридина легко окисляются в соответствующие пиридинкарбоновые кислоты, при этом пиридиновый цикл не затрагивается. Важное значение имеет окисление изомерных метилпиридинов, *пиколинов*. Так, **β-пиколин** превращается в β-пиридинкарбоновую, **никотиновую**, кислоту.



β-метилпиридин (β-пиколин)

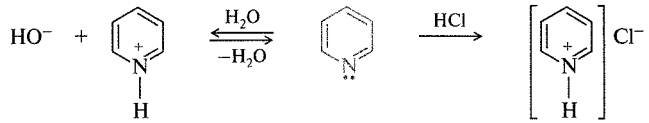
β-пиридинкарбоновая (никотиновая) кислота (витамин PP)

В пиридине неподеленная пара электронов атома азота не принимает участия в образовании π-электронного секстета и, следовательно, ответственна за проявление его основных свойств. Водные

растворы пиридина окрашивают лакмус в синий цвет; при действии минеральных кислот образуются кристаллические пиридиниевые соли.

С кислотами Льюиса пиридин образует донорно-акцепторные комплексы, примером которых может служить комплекс с триоксидом серы пиридинсульфотриоксид — $C_5H_5N \cdot SO_3$, применяемый для сульфирования пятичленных гетероциклов (см. 6.3.3).

Основность пиридина значительно меньше основности алифатических аминов. Это связано с тем, что неподеленная пара электронов атома азота занимает sp^2-гибридную орбиталь. Атом азота в пиридине более электроотрицателен, чем sp^3-гибридизованный атом азота в обычных аминах и, следовательно, прочнее удерживает свою электронную пару.

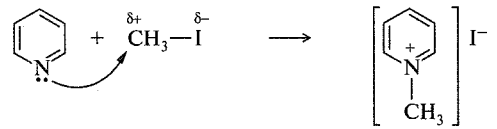


пиридиний-катион

пиридин

пиридинийхлорид

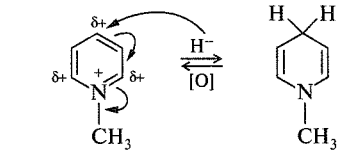
Атом азота в пиридине проявляет нуклеофильные свойства, например в реакциях с алкилгалогенидами. При этом получают четвертичные алкилпиридиниевые соли.



пиридин

N-метилпиридинийиодид

В таких солях за счет положительно заряженного атома азота гетероциклическое кольцо пиридина становится еще более электронодефицитным и поэтому более восприимчивым к нуклеофильной атаке. В частности, действие сильного нуклеофила гидрид-иона на *N*-метилпиридиний-катион приводит к его восстановлению в **1,4-дигидро-*N*-метилпиридин**.



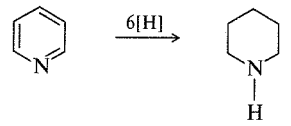
N-метилпиридиний-катион

1,4-дигидро-*N*-метилпиридин

В 1,4-дигидро-*N*-метилпиридине ароматичность нарушена, поэтому его молекула нестабильна и стремится за счет обратной реак-

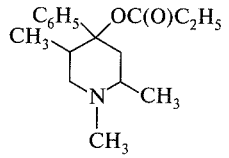
ции окисления вновь перейти в ароматическое состояние. Эти реакции окисления—восстановления моделируют действие важного кофермента НАД$^+$, в состав которого входит замещенный катион пиридиния (см. 14.3).

Восстановление пиридина протекает в более мягких условиях, чем восстановление бензола. Так, пиридин легко гидрируется водородом, образующимся при взаимодействии натрия с этанолом или водородом в присутствии никелевого катализатора. В результате получается гексагидропиридин — **пиперидин**.



пиридин пиперидин

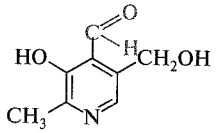
Пиперидиновое кольцо входит в состав одного из наиболее эффективных анестетиков — п р о м е д о л а.



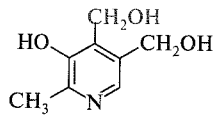
промедол

Пиперидиновое и пиридиновое ядра встречаются во многих алкалоидах (см. 16.3). Важные производные пиридина — некоторые витамины группы В, выступающие в роли структурных элементов коферментов. Ниже приведены различные формы витамина B_6, участвующие в виде фосфатов в важной реакции переаминирования (трансаминирования), ведущей к получению α-аминокислот (см. 12.1.5).

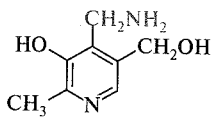
Различные формы витамина B_6 и его коферментные формы



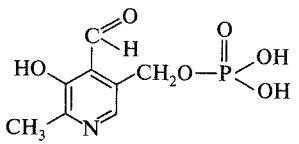
пиридоксаль



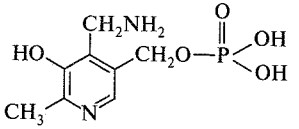
пиридоксол (пиридоксин)



пиридоксамин

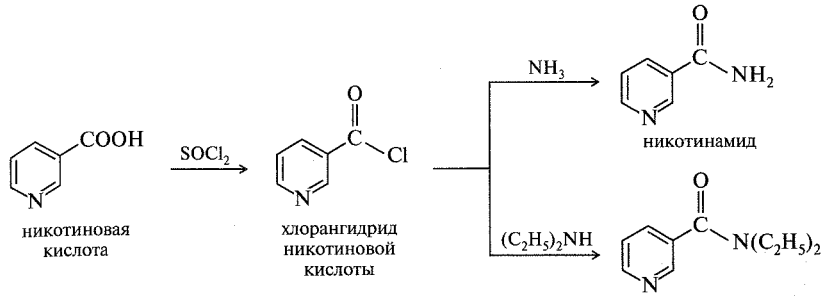


пиридоксальфосфат



пиридоксаминфосфат

Никотиновая и изоникотиновая кислоты и их производные. Никотиновая кислота и ее амид — никотинамид — известны как две формы витамина РР, применяющегося в медицине для лечения пеллагры. Никотинамид является составной частью ферментных систем, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме, а диэтиламид никотиновой кислоты — к о р д и а м и н — служит эффективным стимулятором центральной нервной системы. Они могут быть получены из никотиновой кислоты обычными методами.



никотиновая кислота

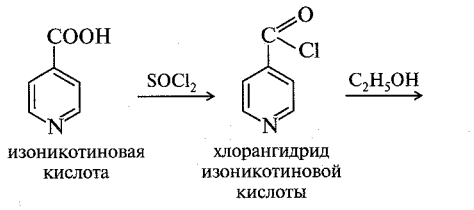
хлорангидрид никотиновой кислоты

никотинамид

диэтиламид никотиновой кислоты (кордиамин)

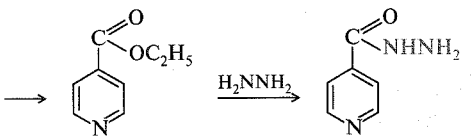
Изоникотиновая кислота (γ-пиридинкарбоновая) получается при окислении γ-пиколина. Она служит исходным соединением в синтезе противотуберкулезных средств — т у б а з и д а (и з о н и а з и д) и ф т и в а з и д а.

Гидразид изоникотиновой кислоты (тубазид) получают путем последовательной обработки изоникотиновой кислоты тионилхлоридом, этанолом и затем гидразином. Тубазид довольно токсичен.



изоникотиновая кислота

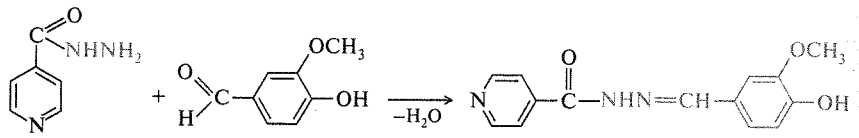
хлорангидрид изоникотиновой кислоты



этиловый эфир изоникотиновой кислоты

гидразид изоникотиновой кислоты (тубазид)

Для снижения токсичности тубазид обрабатывают ароматическим альдегидом ванилином, что приводит к соответствующему гидразону — фтивазиду.

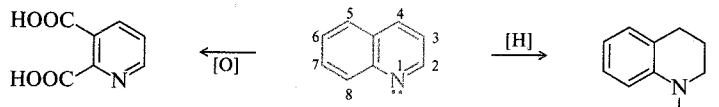


тубазид | 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид (ванилин) | фтивазид

Хинолин. Представляет собой конденсированное гетероциклическое соединение, в состав которого входят бензольное и пиридиновое ядра, имеющие общее сочленение.

Хинолин по свойствам подобен пиридину: проявляет основный характер, при действии алкилгалогенидов образует четвертичные хинолиниевые соли.

При восстановлении хинолина получают **тетрагидрохинолин**, т. е. гидрируется пиридиновое кольцо. При окислении разрушается бензольное кольцо, что приводит к 2,3-пиридиндикарбоновой, **хинолиновой**, кислоте.



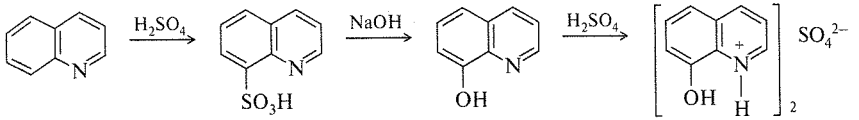
2,3-пиридиндикарбоновая (хинолиновая) кислота | хинолин | тетрагидрохинолин

Эти реакции демонстрируют различную реакционную способность бензольного и пиридинового ядер.

Реакции электрофильного замещения в хинолине осуществляются труднее, чем в бензоле (но легче, чем в пиридине), причем преимущественно в положения 5 и 8 бензольного кольца.

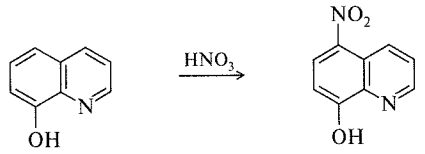
Медико-биологическое значение производных хинолина. Ядро хинолина входит в состав некоторых алкалоидов (см. 16.3) и лекарственных средств. Так, при сульфировании хинолина получают 8-хинолинсульфоновую кислоту, которую путем сплавления со

щелочью переводят в 8-гидроксихинолин (о к с и н). В виде сульфата его применяют как антисептическое средство.



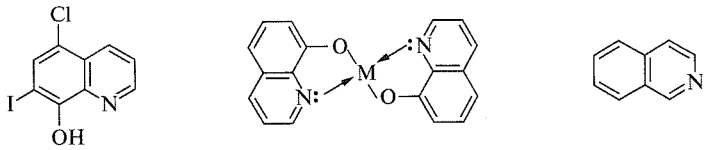
хинолин | 8-хинолинсульфоновая кислота | 8-гидроксихинолин (оксин) | 8-гидроксихинолиний-сульфат (хинозол)

Бактерицидным действием обладает 8-гидрокси-5-нитрохинолин (5-НОК) — продукт нитрования 8-гидроксихинолина.



8-гидроксихинолин | 8-гидрокси-5-нитрохинолин

Сильное действие на микроорганизмы, вызывающие кишечные инфекции, оказывает другое производное 8-гидроксихинолина — 8-гидрокси-7-иод-5-хлорохинолин (э н т е р о с е п т о л). В основе биологического действия соединений 8-гидроксихинолинового ряда лежит их способность к образованию прочных хелатных комплексов с ионами некоторых металлов. Таким образом происходит «связывание» микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности кишечных бактерий.

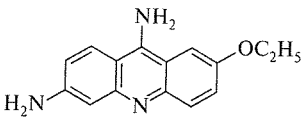


8-гидрокси-7-иодо-5-хлорохинолин (энтеросептол) | хелат 8-гидроксихинолина с ионом двухвалентного металла | изохинолин

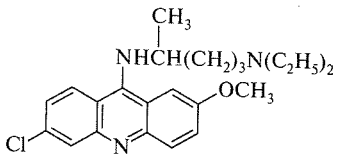
Изохинолин — изомер хинолина — мало отличается от него по свойствам. Ядро изохинолина входит в состав алкалоидов морфина и папаверина (см. 16.3.1).

Акридин и его производные относительно токсичны, некоторые из них оказывают сильное бактерицидное действие. Примером служит э т а к р и д и н (риванол), использующийся для дезинфекции.

Большую роль в борьбе с малярией сыграл акрихин, который в настоящее время имеет лишь историческое значение.



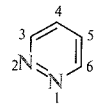
этакридин (риванол)



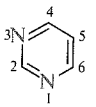
акрихин

11.4. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

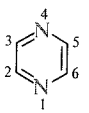
Наиболее характерными представителями шестичленных гетероциклов с *двумя одинаковыми гетероатомами* (атомами азота) являются пиридазин, пиримидин и пиразин, имеющие общее название *диазины*.



пиридазин, 1,2-диазин



пиримидин, 1,3-диазин

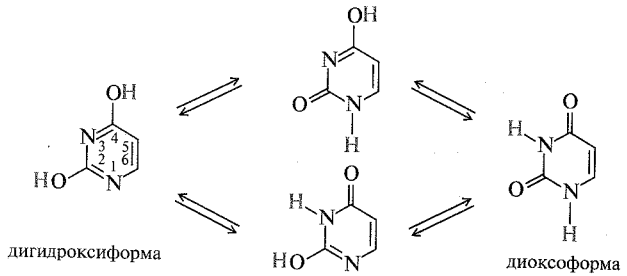


пиразин, 1,4-диазин

Введение второго атома азота в шестичленное кольцо еще больше понижает активность гетероциклического ядра (по сравнению с пиридином) в реакциях электрофильного замещения. Основность диазинов при этом также уменьшается. Диазины образуют соли только с одним эквивалентом сильной кислоты и практически инертны в реакциях электрофильного замещения.

Особенно важны гидрокси- и аминопроизводные пиримидина — **урацил** (2,4-дигидроксипиримидин), **тимин** (2,4-дигидрокси-5-метилпиримидин) и **цитозин** (4-амино-2-гидроксипиримидин) — компоненты нуклеиновых кислот (см. 14.1). Для урацила и тимина характерна *лактим-лактамная* таутомерия.

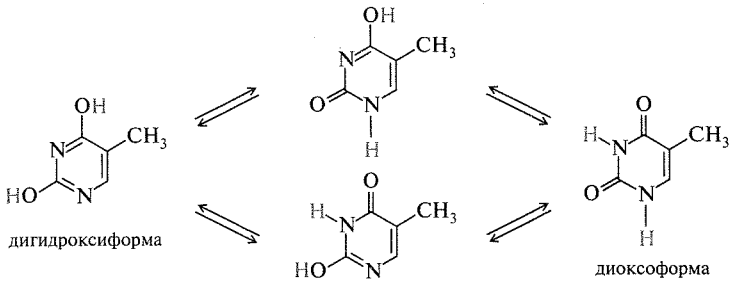
Урацил



дигидроксиформа

диоксоформа

Тимин



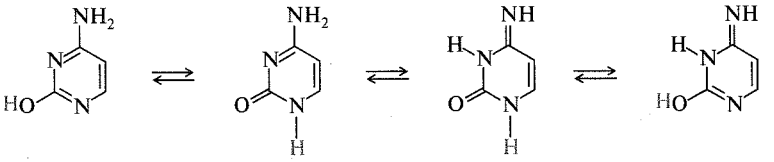
дигидроксиформа

диоксоформа

Обычно лактамная форма в равновесии преобладает. В лактимной форме, т. е. гидроксиформе, пиримидиновое ядро обладает ароматичностью. Однако и в лактамной форме ароматичность не нарушается, так как ароматическая система образуется за счет участия в сопряжении неподеленной пары электронов «амидного» атома азота. Разрыв сопряжения в кольце отсутствует.

В случае аминопроизводных пиримидина может иметь место также *енамино-иминная* таутомерия. В частности, для цитозина помимо лактамной и лактимной форм в принципе возможны и иминные формы, но преобладающими являются енаминные формы.

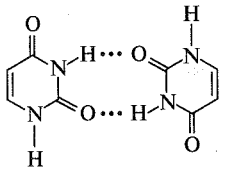
Цитозин



енаминные формы

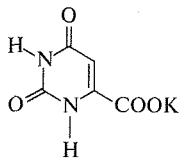
иминные формы

Урацил, тимин, цитозин — твердые высокоплавкие вещества, растворимые в воде и нерастворимые в неполярных органических растворителях. Для них характерно наличие прочных межмолекулярных водородных связей.

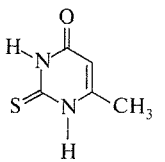


Такого рода ассоциация играет важную роль в формировании структуры нуклеиновых кислот (см. 14.2).

Производные пиримидина как лекарственные средства. Многие гидрокси-, амино- и тиопроизводные пиримидина нашли применение в медицине. Так, калиевая соль урацил-6-карбоновой, оротовой, кислоты — стимулятор обменных процессов, а метилтиоурацил применяется при лечении заболеваний, связанных с нарушением функции щитовидной железы.



оротат калия

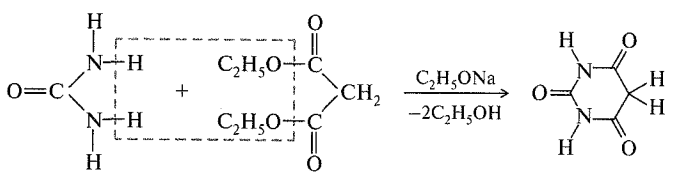


метилтиоурацил

Производные пиримидина входят в состав ряда алкалоидов (см. 16.3) и сульфаниламидов (см. 10.4).

Присутствие гидроксильных групп придает соответствующим производным пиримидина кислотные свойства. Особенно сильные кислотные свойства проявляет 2,4,6-тригидроксипиримидин — барбитуровая кислота.

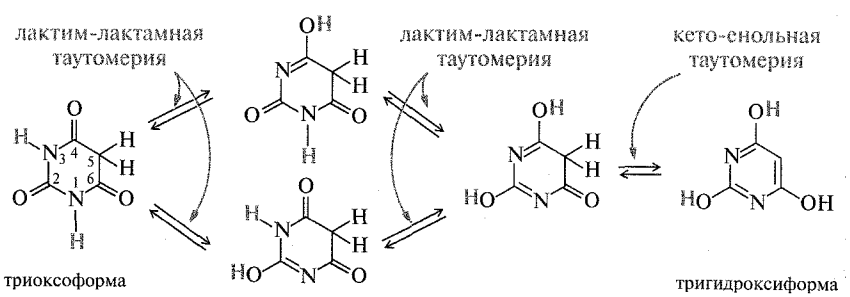
Барбитуровая кислота представляет собой циклический уреид малоновой кислоты. Она может быть получена при взаимодействии малонового эфира с мочевиной в присутствии этоксида натрия.



мочевина малоновый эфир барбитуровая кислота

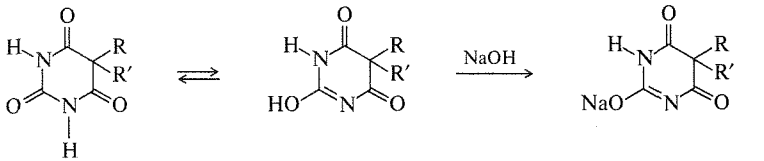
Для барбитуровой кислоты характерны два типа таутомерии — лактим-лактамная и кето-енольная. Ниже приведены несколько из различных возможных таутомерных форм барбитуровой кислоты.

Таутомерные формы барбитуровой кислоты



триоксоформа тригидроксиформа

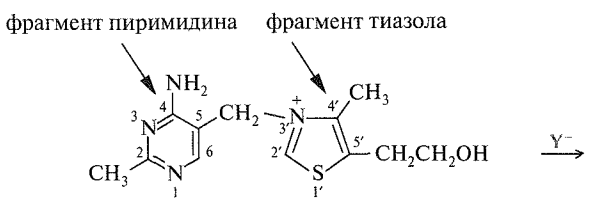
Большую роль в качестве снотворных и противосудорожных средств играют 5,5-дизамещенные производные барбитуровой кислоты, так называемые барбитураты. Их получают аналогично барбитуровой кислоте, используя дизамещенные эфиры малоновой кислоты. Для барбитуратов возможна только лактим-лактамная таутомерия. Они легко образуют водорастворимые соли с одним эквивалентом щелочи.



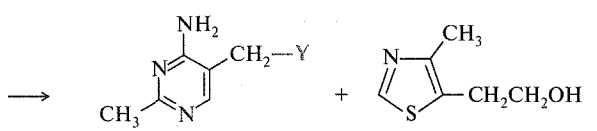
лактамная форма лактимная форма натриевая соль барбитурата

Примерами барбитуратов служат 5,5-диэтилбарбитуровая кислота, барбитал (веронал) $R=R'=C_2H_5$; ее натриевая соль, барбитал-натрий; 5-фенил-5-этилбарбитуровая кислота, фенобарбитал (люминал) $R=C_2H_5$, $R'=C_6H_5$.

Тиамин (витамин B_1) — один из важнейших витаминов — содержит два гетероциклических кольца — пиримидиновое и тиазольное, связанные метиленовой группой.



тиамин (витамин B_1)



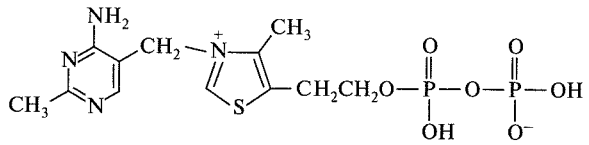
продукты разрушения тиамина

Тиазольный атом азота имеет положительный заряд (аммониевый азот), и выделенный из природных источников или синтезированный витамин B_1 обычно представляет собой четырехзамещенную аммониевую соль (тиаминхлорид или тиаминбромид). При нагревании в нейтральной и еще легче в щелочной среде тиамин быстро разрушается. Это объясняется склонностью мостикового атома углерода подвергаться нуклеофильной атаке вследствие электроноакцепторного влияния соседнего положительно заряженного атома азота.

Недостаток витамина B_1 в пище приводит к тяжелому заболеванию, известному на Востоке под названием «бери-бери». Это заболевание в XIX в. особенно часто поражало японских рыбаков, чей рацион питания на судах состоял главным образом из очищенного риса.

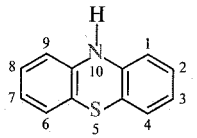
Потребность в витамине B_1 связана с тем, что он входит в структуру кофермента кокарбоксилазы, принимающего участие в декарбоксилировании α-оксокислот и синтезе ацетилкофермента А. Кокарбоксилаза представляет собой сложный эфир тиамина и дифосфорной (пирофосфорной) кислоты, т. е. тиаминдифосфат.

Кокарбоксилаза

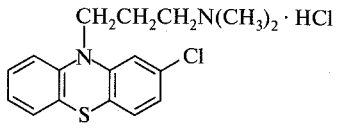


тиаминдифосфат (кокарбоксилаза)

Представителем шестичленных гетероциклических соединений с *двумя различными гетероатомами* (атомами азота и серы) служит **фенотиазин**.



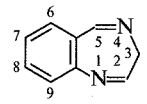
фенотиазин



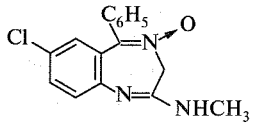
аминазин

Важное значение имеют 2,10-дизамещенные производные фенотиазина, составляющие большую группу лекарственных средств психотропного действия. Один из них — гидрохлорид 2-хлоро-10-(3′-диметиламинопропил)фенотиазина — а м и н а з и н — широко применяется как успокаивающее средство.

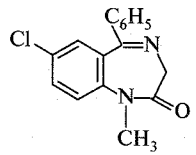
Диазепины. Диазепинами называют семичленные гетероциклы с двумя гетероатомами азота. Наиболее изучены из них 1,4-бензодиазепины, среди которых найдены эффективные психотропные средства.



1,4-бензодиазепин



элениум



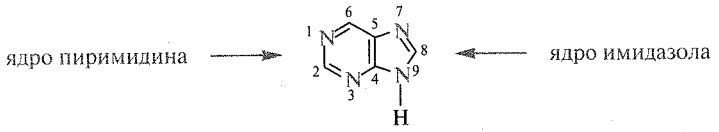
диазепам

2-Метиламино-4-оксо-5-фенил-7-хлоро-1,4-бензодиазепин известен в фармакологии под названиями э л е н и у м, или л и б р и у м. Он оказывает успокаивающее (транквилизирующее) действие. Другим примером служит 1-метил-2-оксо-5-фенил-7-хлоро-1,4-бензодиазепин — д и а з е п а м, использующийся при лечении различных психических расстройств.

11.5. Бициклические гетероциклы

Из бициклических гетероциклов наиболее распространены в природе соединения *пуринового* и *птеридинового* рядов.

Пурин. Бициклическая (пуриновая) структура этого соединения образована за счет конденсированных ядер пиримидина и имидазола. Пуриновая система ароматична. Она включает 8 π-электронов двойных связей и неподеленную пару электронов атома азота в положении 9, что соответствует правилу Хюккеля ($4n + 2$, где $n = 2$).



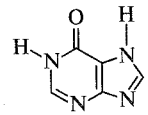
пурин

Пурин (т. пл. 216 °С) устойчив к действию окислителей, хорошо растворим в воде, амфотерен, образует соли не только с сильными кислотами, но (благодаря наличию NH-группы) и со щелочными металлами.

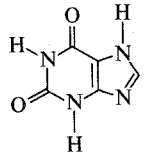
Наиболее важны гидроксипурины и аминопурины, принимающие активное участие в процессах жизнедеятельности.

Гидроксипурины. 6-Гидроксипурин (6-оксопурин), или **гипоксантин**, а также 2,6-дигидроксипурин (2,6-диоксопурин), или **ксантин** и 2,6,8-тригидроксипурин (2,6,8-триоксопурин), или **мочевая** кислота — образуются в организме при метаболизме нуклеиновых кислот. Ниже они изображены в лактамной форме, в которой находятся в кристаллическом состоянии.

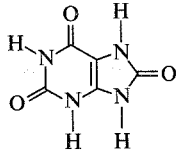
Гидроксипурины



гипоксантин



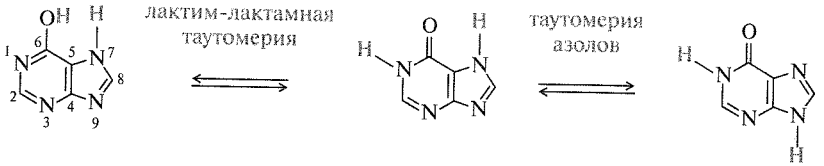
ксантин



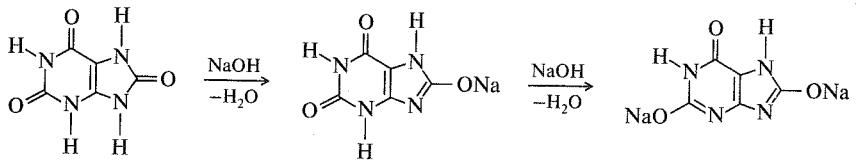
мочевая кислота

У гидроксипуринов возможна как лактим-лактамная таутомерия, так и таутомерия азолов, т. е. миграция атома водорода между атомами азота в положениях 7 и 9 имидазольного кольца, по аналогии с имидазолом (см. 11.2). Возможности таких таутомерных превращений проиллюстрированы ниже на примере гипоксантина.

Гипоксантин



Мочевая кислота — конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Она выделяется с мочой в количестве 0,5—1 г в сутки. Мочевая кислота двухосновна, плохо растворима в воде, но легко растворяется в щелочах, образуя соли с одним или двумя эквивалентами щелочи (приведено вероятное строение солей).



мочевая кислота

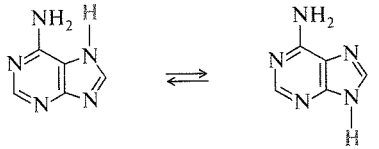
Соли мочевой кислоты называют *уратами*. При некоторых нарушениях в организме они откладываются в суставах, например при подагре, а также в виде почечных камней.

В результате нагревания мочевой кислоты с азотной кислотой с последующим добавлением аммиака к охлажденной реакционной смеси появляется интенсивное фиолетовое окрашивание. Это используется для качественного обнаружения соединений, содержащих пуриновое ядро (мурексидная реакция).

По химическому поведению ксантин и гипоксантин в значительной степени аналогичны мочевой кислоте. Они амфотерны и образуют соли с кислотами и щелочами. *N*-Метилзамещенные производные ксантина относятся к алкалоидам (см. 16.3.1).

Аминопурины. Наиболее важны 6-аминопурин, или **аденин**, и 2-амино-6-гидроксипурин, или **гуанин**, являющиеся обязательными компонентами нуклеиновых кислот (см. 14.1). Аденин также входит в состав некоторых коферментов (см. 14.3). Для аденина возможна азольная прототропная таутомерия за счет миграции атома водорода между *N*-7 и *N*-9.

Аденин

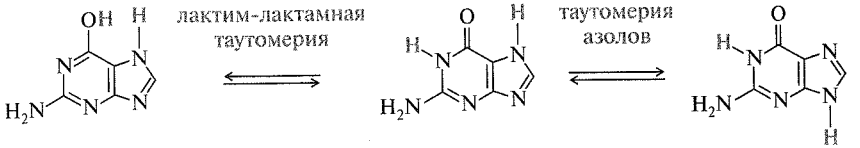


таутомерные формы аденина

В водных растворах 7*H*-таутомер преобладает в 2,5 раза, возможно, вследствие образования внутримолекулярной водородной связи между атомом водорода NH-группы и атомом азота аминогруппы.

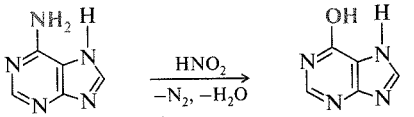
Для гуанина возможна также лактим-лактамная таутомерия.

Гуанин



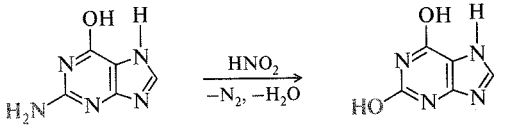
таутомерные формы гуанина

При действии азотистой кислоты HNO_2 на аденин происходит его дезаминирование с образованием гипоксантина.



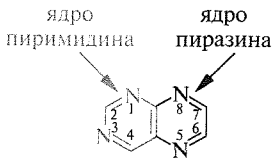
аденин гипоксантин

Аналогичная реакция в случае гуанина приводит к ксантину.

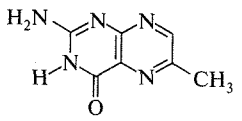


гуанин ксантин

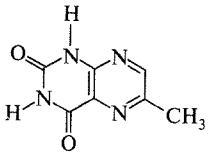
Птеридин. Бициклическая структура птеридина образована конденсированными ядрами пиримидина и пиразина.



птеридин



2-амино-6-метил-4-оксоптеридин
(фрагмент фолиевой кислоты)



2,4-диоксоптеридин
(фрагмент рибофлавина)

Птеридиновая система ароматична, устойчива к действию окислителей, проявляет основные свойства.

В природе довольно широко распространены гидрокси- и аминоптеридины. В частности, остаток 2-амино-6-метил-4-оксоптеридина входит в состав фолиевой кислоты (см. 10.4), а фрагмент 2,4-диоксоптеридина присутствует в важнейшем витамине — рибофлавине, являющемся фактором роста живых организмов (витамин B_2, см. 14.3).

Часть III

БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Важную группу органических веществ составляют *высокомолекулярные соединения* (полимеры). Молекулярная масса их больших молекул (макромолекул) достигает нескольких десятков тысяч и даже миллионов. Основными реакциями, ведущими к их получению, служат реакции полимеризации и поликонденсации.

Современная промышленность производит разнообразные и широко применяющиеся полимеры — полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид, капрон и т. д. Такие полимеры называют *синтетическими*.

Синтетические полимеры используют в медицине для изготовления протезов сосудов, суставов, сердечных клапанов, хрусталиков глаза, различных тканей. Синтетические волокна применяются в качестве шовного материала в хирургической практике. Созданы специальные полимеры, из которых изготавливаются аппаратура для переливания крови, различные катетеры и медицинские трубки. В химии синтетических высокомолекулярных соединений как самостоятельное направление все большее развитие получает химия медицинских полимеров.

В отличие от синтетических высокомолекулярные соединения живой природы называют *биологическими* полимерами или *биополимерами*. Перечень их не так велик — это белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты, сложные липиды. Биополимеры образуются в процессе биосинтеза в клетках и являются важнейшими составными частями всех живых организмов.

В последние десятилетия достигнуты успехи в установлении пространственного строения биополимеров, с которым связаны их биологические функции. Активно развивается направление по изучению сложных образований, состоящих из макромолекул разных типов, так называемых смешанных биополимеров. В их состав входят углеводные и белковые, углеводные и липидные, белковые и липидные и другие сочетания биополимеров. Изучение их структу-

ры необходимо для познания важнейших биологических процессов. Например, смешанные биополимеры, состоящие из углеводных и белковых компонентов (гликопротеины), играют важную роль в создании иммунитета, участвуют в процессе свертывания крови и определяют ее группу. Строение сложных структурных образований можно установить только современными высокоразрешающими физико-химическими методами исследования (см. главу 17).

Биологические функции биополимеров изучаются в ряде дисциплин медико-биологического профиля и особенно в биохимии. Основная задача настоящего курса — изучение строения и химических свойств этих соединений.

Глава 12
α-АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

Белки как основа всего живого были издавна в центре внимания естественных наук. Более чем двухсотлетняя история химии белка наполнена непрерывным совершенствованием экспериментальных методов и богата различными теоретическими концепциями. Среди ученых многих стран, внесших большой вклад в развитие химии белка (Э. Фишер, Т. Курциус, М. Бергман, Ф. Сенгер, П. Эдман и др.), достойное место занимают наши соотечественники — А. Я. Данилевский, Н. Д. Зелинский, В. С. Садиков, Д. Л. Талмуд и др.

Николай Дмитриевич Зелинский (1861—1953) — академик, выдающийся химик-органик, его имя носит Институт органической химии РАН. Труды Н. Д. Зелинского по химии углеводородов и нефти имели большое значение для становления химической промышленности. Н. Д. Зелинский создал общий метод синтеза α-аминокислот (реакция Зелинского—Стадникова).

Химия белка — особая область, которая никогда не была только «химической», а всегда соединяла в себе идеи и методы биологии, медицины, химии и физики. 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). Названию *белки*, наиболее принятому в отечественной литературе, соответствует термин *протеины* (от греч. *proteios* — первый).

В зависимости от 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.). Долгое время пептиды считали «осколками» белков, образующимися в организме. Начиная с середины XX в., когда было расшифровано строение, а затем синтезирован первый пептидный гормон — окситоцин, химия пептидов приобрела самостоятельное значение. Большой интерес вызывает группа пептидов головного мозга — *нейропептидов*. Они влияют на процессы обучения и запоминания, регулируют сон, обладают обезболивающей функцией; прослеживается связь некоторых нервно-психических заболеваний, например шизофрении, с содержанием тех или иных пептидов в мозге.

В настоящее время достигнуты большие успехи в изучении соотнесения структуры и функций белков, механизма их участия в важнейших процессах жизнедеятельности организма, понимании молекулярных основ патогенеза многих болезней.

К числу актуальных проблем современности относится *химический синтез* белка. Получение синтетическим путем аналогов природных пептидов и белков может способствовать выяснению механизмов действия этих соединений в клетке, установлению взаимосвязи их активности с пространственным строением, созданию новых лекарственных средств.

Проблема химического синтеза белка, кроме того, тесно связана с задачей синтеза полноценных продуктов питания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), питание более половины населения нашей планеты не может быть признано удовлетворительным из-за недостатка белков. Темпы развития сельскохозяйственного производства не позволяют полностью удовлетворять потребность человечества в белках. Одним из путей решения этой проблемы является создание искусственного пищевого белка. В этой области ведутся широкие исследования, в результате которых возникло и развивается производство кормовых дрожжей на основе углеводородов нефти и отходов промышленности. Полученная белковая масса используется как корм в живот-

новодстве. В создание искусственной белковой пищи внес большой вклад А. Н. Несмеянов.

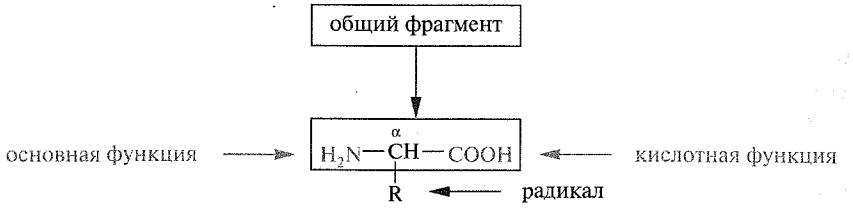
Александр Николаевич Несмеянов (1899—1980) — академик, выдающийся химик-органик, основатель новой области химии — элементоорганической химии, инициатор исследований в области искусственной пищи.

12.1. α-Аминокислоты

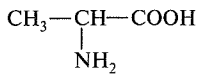
12.1.1. Классификация

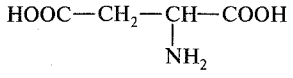
Многообразные пептиды и белки состоят из остатков α-аминокислот. Общее число встречающихся в природе аминокислот достигает 100, однако некоторые из них обнаружены лишь в определенном сообществе организмов или даже в одном их виде. Известны 20 наиболее важных α-аминокислот, постоянно встречающихся во всех белках (табл. 12.1).

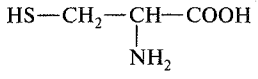
α-Аминокислоты — гетерофункциональные соединения, молекулы которых содержат одновременно аминогруппу и карбоксильную группу у одного и того же атома углерода.



Названия α-аминокислот могут быть построены по заместительной номенклатуре, но чаще используются их тривиальные названия.

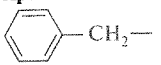
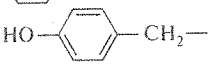
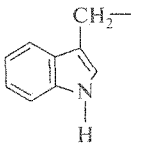
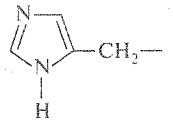
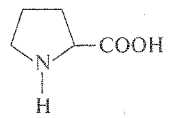

2-аминопропановая (α-аминопропионовая) кислота, α-аланин


2-аминобутандиовая (аминоянтарная) кислота, аспарагиновая кислота


2-амино-3-меркаптопропановая кислота, цистеин

Тривиальные названия α-аминокислот обычно связаны с источниками выделения. Серин входит в состав фиброина шелка (от лат. *serieus* — шелковистый); тирозин впервые выделен из сыра (от греч. *tyros* — сыр); глутамин —

Таблица 12.1. **Важнейшие α-аминокислоты**

Строение R	Название	Сокращенное обозначение аминокислотного остатка*
Алифатические		
H—	Глицин	Gly
CH_3—	Аланин	Ala
$(CH_3)_2CH$—	Валин**	Val
$(CH_3)_2CH—CH_2$—	Лейцин**	Leu
$CH_3—CH_2—CH(CH_3)$—	Изолейцин**	Ile
Содержащие* OH-*группу		
$HO—CH_2$—	Серин	Ser
$CH_3—CH(OH)$—	Треонин**	Thr
Содержащие* COOH-*группу		
$HOOC—CH_2$—	Аспарагиновая	Asp
$HOOC—CH_2—CH_2$—	Глутаминовая	Glu
Содержащие* $CONH_2$-*группу		
$H_2N—C(O)—CH_2$—	Аспарагин	Asn
$H_2N—C(O)—CH_2—CH_2$—	Глутамин	Gln
Содержащие* NH_2-*группу		
$H_2N—(CH_2)_3—CH_2$—	Лизин**	Lys
$H_2N—C(=NH)—NH—(CH_2)_2—CH_2$—	Аргинин	Arg
Серосодержащие		
$HS—CH_2$—	Цистеин	Cys
$CH_3—S—CH_2—CH_2$—	Метионин**	Met
Ароматические		
	Фенилаланин**	Phe
	Тирозин	Tyr
Гетероциклические		
	Триптофан**	Trp
	Гистидин	His
 (полная формула)	Пролин	Pro

* Для записи аминокислотных остатков в макромолекулах пептидов и белков используют трехбуквенные сокращения их тривиальных названий.

** Незаменимые α-аминокислоты.

из злаковой клейковины (от лат. *gluten* — клей); цистин — из камней мочевого пузыря (от греч. *kystys* — пузырь); аспарагиновая кислота — из ростков спаржи (от лат. *asparagus* — спаржа).

α-Аминокислоты — кристаллические вещества, растворимые в воде. Многие из них обладают сладким вкусом. Это свойство нашло отражение в названии первого гомолога в ряду α-аминокислот — **глицина**, явившегося также первой α-аминокислотой, обнаруженной в природном материале.

В 1820 г. А. Браконно после кипячения в воде различных тканей (кожа, сухожилия, хрящи) выделил из растворов «зернистые кристаллы» вещества, названного за сладкий вкус гликоколом, который впоследствии стал именоваться глицином.

Медико-биологическое значение α-аминокислот. 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 называют *незаменимыми* (см. табл. 12.1).

К незаменимым α-аминокислотам относятся:

валин	лизин	фенилаланин
лейцин	треонин	триптофан
изолейцин	метионин	

При некоторых, чаще всего врожденных, заболеваниях перечень незаменимых кислот расширяется. Например, при *фенилкетонурии* человеческий организм не синтезирует еще одну α-аминокислоту — тирозин, которая в организме здоровых людей получается при гидроксилировании фенилаланина.

α-Аминокислоты занимают ключевое положение в азотистом обмене. Многие из них используются в медицинской практике в качестве лекарственных средств. Так, глицин улучшает метаболические процессы в тканях мозга, оказывает положительное действие при мышечной дистрофии. Глутаминовая кислота применяется для лечения заболеваний центральной нервной системы, метионин и гистидин — лечения и предупреждения заболеваний печени, цистеин — глазных болезней и т. п.

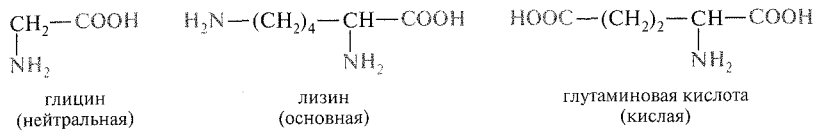
α-Аминокислоты классифицируют несколькими способами в зависимости от признака, положенного в основу их деления на группы.

Одним из классификационных признаков служит химическая природа радикала R. По этому признаку α-аминокислоты делятся на алифатические, ароматические и гетероциклические (см. табл. 12.1).

Алифатические α-аминокислоты. Они составляют наиболее многочисленную группу. Внутри этой группы их подразделяют с привлечением дополнительных классификационных признаков.

В зависимости от числа карбоксильных групп и аминогрупп в молекуле выделяют:

- нейтральные α-аминокислоты — одна NH_2 и одна COOH группы;
- основные α-аминокислоты — две NH_2 и одна COOH группы;
- кислые α-аминокислоты — одна NH_2 и две COOH группы.

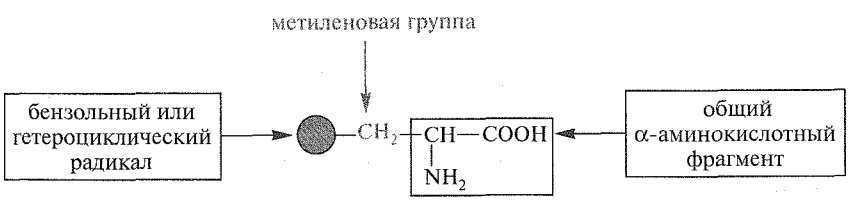


Заметим, что в группе алифатических нейтральных α-аминокислот число атомов углерода в цепи не бывает выше шести. При этом не существует α-аминокислоты с четырьмя атомами углерода в цепи, а α-аминокислоты с пятью и шестью атомами углерода имеют только разветвленное строение (валин, лейцин, изолейцин).

В алифатическом радикале могут содержаться «дополнительные» функциональные группы:

- гидроксильная — серин, треонин;
- карбоксильная — аспарагиновая и глутаминовая кислоты;
- тиольная — цистеин;
- амидная — аспарагин, глутамин.

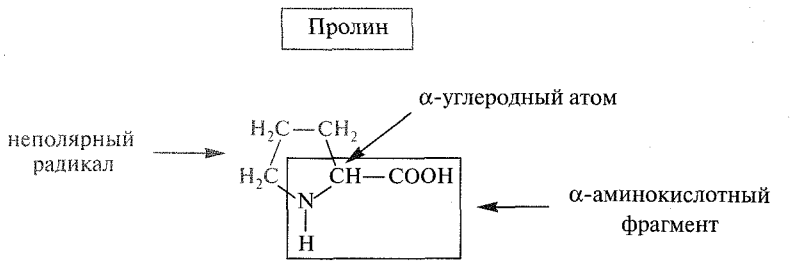
Ароматические и гетероциклические α-аминокислоты. Эти аминокислоты построены таким образом, что бензольные и гетероциклические кольца в них отделены от общего α-аминокислотного фрагмента метиленовой группой $—CH_2—$.



Разделяющее метиленовое звено играет важную роль при формировании пространственной структуры белковой макромолекулы, в состав которой входят ароматические или гетероциклические α-аминокислоты. За счет наличия метиленовой группы расширяется возможность вращения плоских циклических систем и таким образом уменьшаются затруднения в их пространственном размещении.

Ароматические и гетероциклические α-аминокислоты можно рассматривать как β-замещенные производные аланина.

К группе гетероциклических α-аминокислот относят также **пролин**, в котором α-аминокислотный фрагмент включен в пирролидиновый цикл.



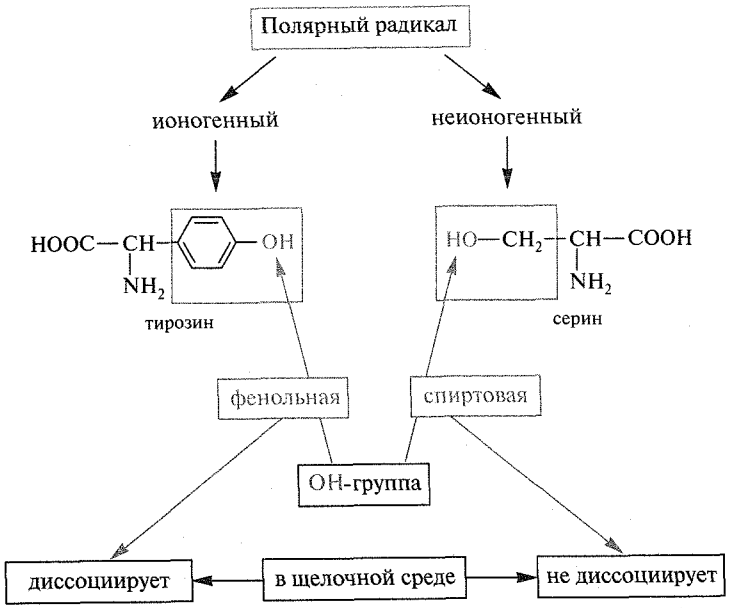
В химии α-аминокислот большое внимание уделяется строению и свойствам «боковых» радикалов R, которые играют важную роль в формировании структуры белков и выполнении ими биологических функций. Большое значение имеют такие характеристики, как полярность «боковых» радикалов, наличие в радикалах функциональных групп и способность этих функциональных групп к ионизации.

В зависимости от характера бокового радикала выделяют две группы:

- α-аминокислоты с *неполярными* (гидрофобными) радикалами;
- α-аминокислоты с *полярными* (гидрофильными) радикалами.

К первой группе относятся α-аминокислоты с алифатическими боковыми радикалами — аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин — и ароматическими боковыми радикалами — фенилаланин, триптофан.

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).

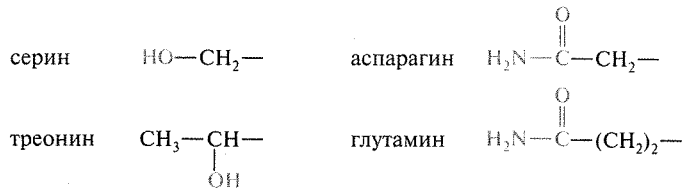


Полярные α-аминокислоты с ионогенными группами в радикалах в определенных условиях могут находиться в ионном (анионном или катионном) состоянии.

Анионы		Катионы	
Аспарагиновая кислота	$^{-}OOC-CH_2-$	Лизин	$H_3\overset{+}{N}-(CH_2)_4-$
Глутаминовая кислота	$^{-}OOC-CH_2-CH_2-$	Аргинин	$H_2N=C(NH_2)-NH-(CH_2)_3-$
Тирозин	$^{-}O-C_6H_4-CH_2-$	Гистидин	$C_3H_2N_2H-CH_2-$
Цистеин	$^{-}S-CH_2-$		

В белках ионогенные группы радикалов, как правило, располагаются на поверхности макромолекул и обусловливают ионные (электростатические) взаимодействия (см. 12.3). В роли полярных неионогенных групп в радикалах часто выступают спиртовые гид-

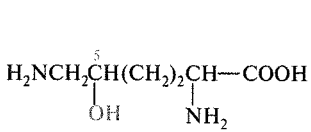
роксильные группы, например в серине и треонине, или амидные группы, например в аспарагине и глутамине.



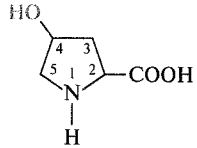
Полярные неионогенные радикалы могут располагаться как на поверхности, так и внутри белковых макромолекул. Они участвуют в образовании водородных связей с другими полярными группами.

Модифицированные α-аминокислоты. Некоторые α-аминокислоты, находясь в составе белков, могут вступать в определенные химические реакции, приводящие к изменению строения радикала, т. е. подвергаться *химической модификации*. Как правило, химическая модификация радикалов аминокислотных остатков в составе белков сводится к тем или иным окислительным превращениям.

Гидроксилирование. В результате этого процесса в боковой радикал вводится гидроксильная группа, как это характерно, например, для лизиновых и пролиновых остатков в молекуле коллагена (см. 12.3).



5-гидроксилизин



4-гидроксипролин

Ферментативное гидроксилирование остатка пролина происходит с участием аскорбиновой кислоты (витамина С), играющей роль кофермента.

Окисление тиольных групп. Этот процесс лежит в основе взаимопревращений цистеиновых и цистиновых остатков, обеспечивающих ряд окислительно-восстановительных процессов в клетке.

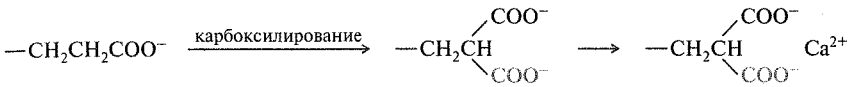
Цистеин, как и все тиолы (см. 7.3), легко окисляется с образованием дисульфида — цистина. Дисульфидная связь в цистине легко восстанавливается с образованием цистеина.

цистеин цистин

Благодаря способности тиольной группы к легкому окислению, цистеин выполняет защитную функцию при воздействии на организм веществ с высокой окислительной способностью. Кроме того, он был первым лекарственным средством, проявляющим противолучевое действие. В эксперименте на крысах показано, что применение цистеина для лечения острой лучевой болезни приводит к повышению выживаемости животных, а введение его перед облучением уменьшает степень лучевого поражения. Цистеин используется в фармацевтической практике в качестве стабилизатора лекарственных препаратов.

Превращение цистеина в цистин приводит к образованию в белках дисульфидных связей (см. 12.3).

Карбоксилирование. Этот вид модификации имеет большое значение для свертывания крови. Карбоксильная группа, введенная в радикал остатка глутаминовой кислоты в составе белка протромбина, обусловливает связывание ионов Ca^{2+} и тем самым предотвращает превращение протромбина в тромбин. Карбоксилирование происходит с участием кофермента, в роли которого выступает витамин К (см. 16.5).

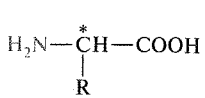


12.1.2. Стереоизомерия

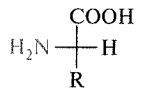
Принцип построения α-аминокислот, т. е. нахождение у одного и того же атома углерода двух различных функциональных групп, радикала и атома водорода, уже сам по себе предопределяет хиральность α-атома углерода. Исключение составляет простейшая α-аминокислота глицин H_2NCH_2COOH, не имеющая углеводородного радикала R и соответственно центра хиральности.

Относительная конфигурация α-аминокислот определяется, как и у гидроксикислот, по конфигурационному стандарту — глицериновому альдегиду — с использованием «гидроксикислотного» ключа. Расположение в стандартной проекционной формуле Фишера аминогруппы слева (подобно OH-группе в L-глицериновом альдегиде) соответствует L-конфигурации, справа — D-конфигурации хирального атома углерода (см. 3.2.4). По *R,S*-системе обозначений α-углеродный атом у всех α-аминокислот L-ряда имеет *S*-, а у D-ряда — *R*-конфигурацию (исключение составляет цистеин).

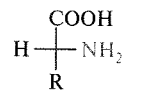
Большинство α-аминокислот содержит в молекуле один асимметрический атом углерода и существует в виде двух оптически активных энантиомеров и одного оптически неактивного рацемата. Почти все природные α-аминокислоты принадлежат к L-ряду.



α-аминокислота

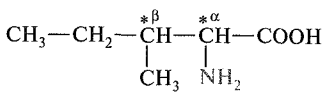


L-α-аминокислота

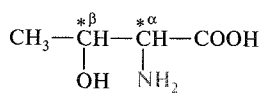


D-α-аминокислота

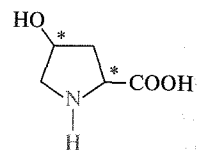
α-Аминокислоты — изолейцин, треонин, 4-гидроксипролин — содержат в молекуле по два центра хиральности.



изолейцин



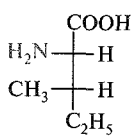
треонин



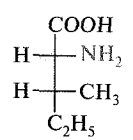
4-гидроксипролин

Эти аминокислоты могут существовать в виде четырех диастереомеров, представляющих собой две пары энантиомеров, каждая из которых образует рацемат. Из этих четырех стереоизомеров для построения белков человеческого организма используется только один.

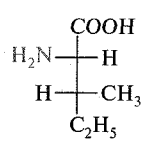
В состав белков входит L-изолейцин с *S*-конфигурацией обоих асимметрических атомов углерода C-α и C-β. Другая пара энантиомеров, L-изомер которой не является структурным элементом белков, называется L-аллоизолейцин и D-изолейцин соответственно.



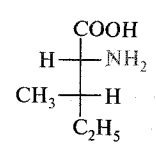
L-изолейцин



D-изолейцин

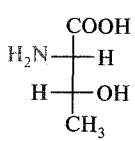


L-аллоизолейцин

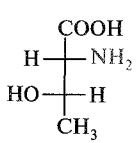


D-аллоизолейцин

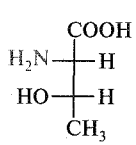
У входящего в состав белков L-треонина атом C-α имеет *S*-, а C-β — *R*-конфигурацию.



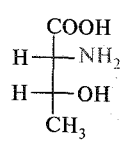
L-треонин



D-треонин

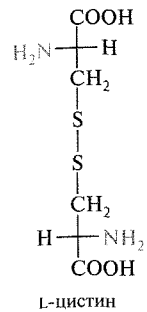


L-аллотреонин

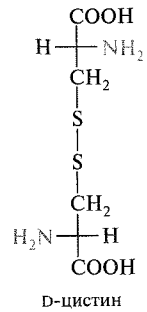


D-аллотреонин

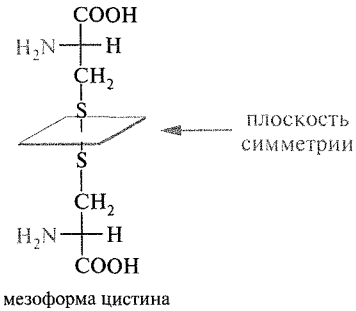
Два центра хиральности содержатся и в молекуле цистина, но число стереоизомеров у него равно не четырем, а трем из-за наличия плоскости симметрии. Мезоформа цистина оптически неактивна (подобно мезоформе винной кислоты, см. 10.3.6).



L-цистин



D-цистин



мезоформа цистина

α-Аминокислоты L- и D-стереохимических рядов. Использование для построения белков человеческого организма только одного вида стереоизомеров α-аминокислот, а именно L-энантиомеров, имеет важнейшее значение для формирования пространственной структуры белков. С этим непосредственно связана стереоспецифичность действия ферментов. Макромолекулы ферментов, построенные из α-аминокислот, т. е. хирального материала, в целом являются хиральными и поэтому вступают во взаимодействие только с теми субстратами, которые также имеют определенную конфигурацию.

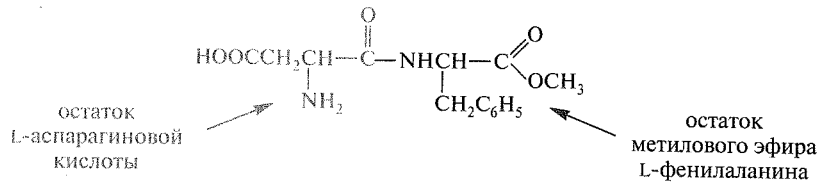
α-Аминокислоты D-ряда называют иногда «неприродными», так как они не используются для построения белков человеческого организма. Однако D-α-аминокислоты встречаются в составе пептидов, продуцируемых микроорганизмами, например в антибиотиках (грамицидин, актиномицин, полимиксин), а также в составе биополимеров клеточной стенки бактерий, например, остаток D-глутаминовой кислоты — в оболочке бактерий сибирской язвы. Против этого вида бактерий бессильны расщепляющие ферменты человека и животных.

α-Аминокислоты, относящиеся к разным стереохимическим рядам, различаются по вкусу. Так, D-глутаминовая кислота безвкусна, а L-глутаминовая кислота имеет вкус мяса. Поэтому L-глутаминовую кислоту, получаемую путем гидролиза клейковины пшеницы, применяют в виде глутамата натрия в качестве вкусовой добавки к пищевым концентратам. Сладкий вкус имеют, как правило, α-аминокислоты D-ряда: валин, лейцин, треонин, метионин,

аспарагиновая кислота, тирозин, триптофан, гистидин. В то же время их энантиомеры либо безвкусны, либо обладают горьким вкусом. Из изомеров L-ряда сладким вкусом обладают лишь аланин, серин и пролин. В этом отношении α-аминокислоты привлекают внимание как возможные заменители сладких веществ углеводной природы в связи с проблемой диабета.

В настоящее время в промышленном масштабе выпускается дипептид аспартам, обладающий почти в 200 раз более сладким вкусом, чем сахароза. Аспартам состоит из остатков L-аспарагиновой кислоты и метилового эфира L-фенилаланина.

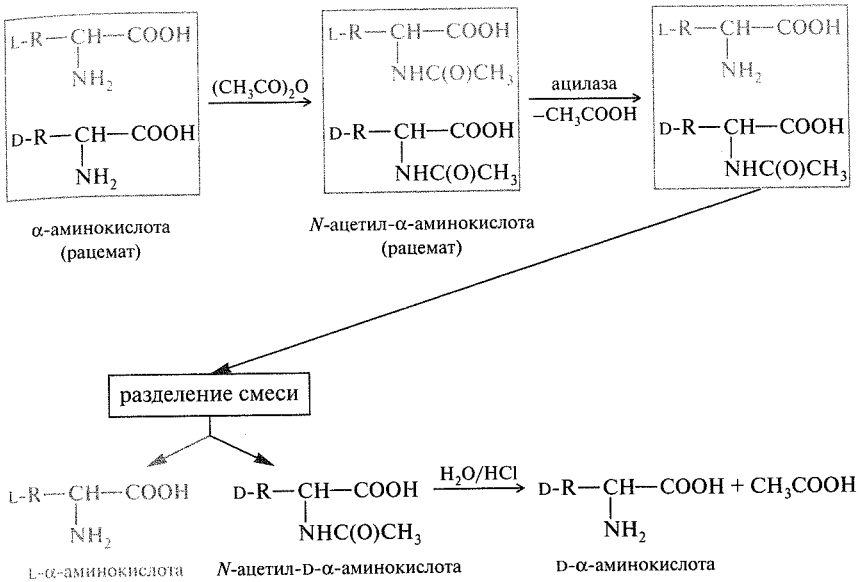
Аспартам



Расщепление рацематов. Источником получения α-аминокислот L-ряда служат белки, которые подвергают для этого гидролитическому расщеплению. Синтетическим путем, например аммонолизом α-галогенокарбоновых кислот (см. 10.2.2), получаются только рацемические α-аминокислоты. В связи с большой потребностью в отдельных энантиомерах (для синтеза белков, лекарственных веществ и т. п.) разработаны химические методы расщепления синтетических рацемических α-аминокислот. Более предпочтительным является ферментативный способ расщепления с использованием ферментов ацилаз, способных гидролизовать *N*-ацетил-L-α-аминокислоты.

Смесь энантиомеров ацетилируют уксусным ангидридом и получают смесь *N*-ацетилпроизводных α-аминокислоты, которую обрабатывают ферментом, выделенным из животного сырья (например, почек свиньи). При этом гидролизуются производные аминокислоты только L-ряда. Свободная аминокислота отличается от ацетилированной растворимостью: кислота растворяется как в кислотах, так и щелочах, а *N*-ацетил-α-аминокислота — только в щелочах. После отделения L-α-аминокислоты, с помощью кислотного гидролиза можно получить свободную D-α-аминокислоту.

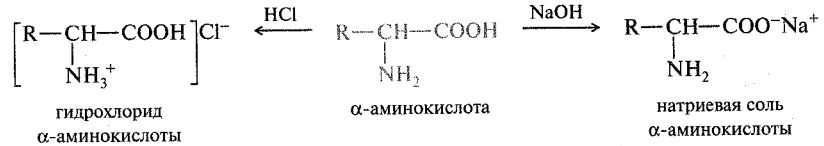
Ферментативный способ разделения рацемической α-аминокислоты на энантиомеры



В настоящее время для разделения рацемических смесей используют хроматографию на хиральных сорбентах.

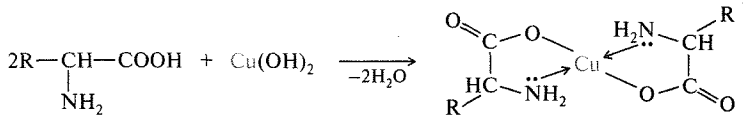
12.1.3. Кислотно-основные свойства

Амфотерность α-аминокислот обусловлена наличием в их молекулах функциональных групп кислотного (COOH) и основного (NH_2) характера. Поэтому α-аминокислоты образуют соли как со щелочами, так и с кислотами.



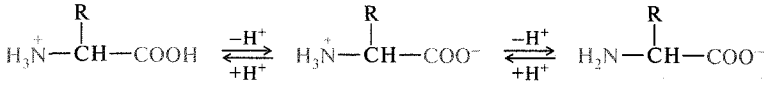
С катионами тяжелых металлов α-аминокислоты, как бифункциональные соединения, образуют внутрикомплексные соли, например, со свежеприготовленным гидроксидом меди(II) в мягких условиях получаются хорошо кристаллизующиеся хелатные соли

меди(II) синего цвета (один из неспецифических способов обнаружения α-аминокислот).



α-аминокислота — внутрикомплексная соль меди(II) с α-аминокислотой

В твердом состоянии α-аминокислоты существуют в виде диполярных ионов; в водном растворе — в виде равновесной смеси диполярного иона, катионной и анионной форм (обычно используемая запись строения α-аминокислоты в неионизированном виде служит лишь для удобства). Положение равновесия зависит от pH среды. Общим для всех α-аминокислот является преобладание катионных форм в сильнокислых (pH 1—2) и анионных — в сильнощелочных (pH 13—14) средах.



катионная форма — диполярный ион — анионная форма

pH 1,0 сильнокислая среда ⟵ pH 7,0 ⟶ сильнощелочная среда pH 11,0

Ионное строение обусловливает некоторые особенности α-аминокислот: высокую температуру плавления (выше 200 °С), нелетучесть, растворимость в воде и нерастворимость в неполярных органических растворителях. Способность α-аминокислот растворяться в воде является важным фактором обеспечения их биологического функционирования — с ней связаны всасываемость α-аминокислот, их транспорт в организме и т. п.

Полностью протонированная α-аминокислота (катионная форма) с позиций теории Брёнстеда является двухосновной кислотой, содержащей две кислотные группы: недиссоциированную карбоксильную группу и протонированную аминогруппу, характеризующиеся соответствующими значениями pK_a.

Отдавая один протон, такая двухосновная кислота превращается в слабую одноосновную кислоту — диполярный ион с одной кислотной NH_3^+-группой. Депротонирование диполярного иона приводит к получению анионной формы α-аминокислоты — ацилат-иону, являющемуся основанием Брёнстеда. Значения pK_a, характеризующие кислотные свойства карбоксильной группы α-аминокислот, обычно лежат в интервале от 1 до 3; значения pK_a, характеризующие кислотность аммониевой группы, — от 9 до 10 (табл. 12.2).

Таблица 12.2. **Кислотно-основные свойства важнейших α-аминокислот**

Кислота	pK_a			pI
	—COOH	$—NH_3^+$	ионогенных групп в радикале	
Аланин	2,3	9,7		6,0
Аргинин	2,2	9,0	12,5	10,8
Аспарагин	2,0	8,8		5,4
Аспарагиновая	2,1	9,8	3,9	3,0
Валин	2,3	9,6		6,0
Глицин	2,3	9,6		6,0
Глутамин	2,2	9,1		5,7
Глутаминовая	2,2	9,7	4,3	3,2
Гистидин	1,8	9,2	6,0	7,6
Изолейцин	2,4	9,7		6,1
Лейцин	2,4	9,6		6,0
Лизин	2,2	9,0	10,45	9,8
Метионин	2,3	9,2		5,8
Пролин	2,0	10,6		6,3
Серин	2,2	9,2		5,7
Тирозин	2,2	9,1	10,1	5,7
Треонин	2,6	10,4		5,6
Триптофан	2,4	9,4		5,9
Фенилаланин	1,8	9,1		5,5
Цистеин	1,7	10,8	8,3	5,0

Положение равновесия, т. е. соотношение различных форм аминокислоты, в водном растворе при определенных значениях pH существенно зависит от строения радикала, главным образом наличия в нем ионогенных групп, играющих роль дополнительных кислотных и основных центров.

Значение pH, при котором концентрация диполярных ионов максимальна, а минимальные концентрации катионных и анионных форм α-аминокислоты равны, называется *изоэлектрической точкой* (p*I*). Значение p*I* в общем случае вычисляется по формуле

$$pI = \frac{pK_{a_n} + pK_{a_{n+1}}}{2},$$

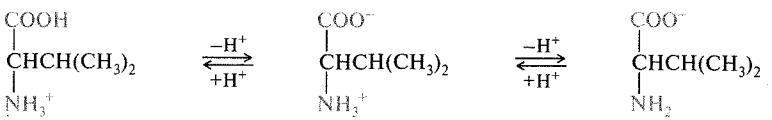
где n — максимальное число положительных зарядов в полностью протонированной α-аминокислоте.

У глутаминовой кислоты $n = 1$ и $pI = 1/2(2{,}2 + 4{,}3) = 3{,}2$; у валина $n = 1$ и $pI = 1/2(2{,}3 + 9{,}6) = 5{,}95$; у лизина $n = 2$ и $pI = 1/2(9{,}0 + 10{,}5) = 9{,}8$.

В изоэлектрической точке суммарный заряд молекулы α-аминокислоты равен 0. Диполярные ионы не перемещаются в электрическом поле. При зна-

чениях pH среды ниже значения p*I* катион α-аминокислоты (аммониевая форма) движется к катоду; при pH выше, чем p*I*, ацилат-ион α-аминокислоты перемещается к аноду. На этом основано разделение α-аминокислот методом электрофореза (см. 17.1).

Нейтральные α-аминокислоты. Эти аминокислоты имеют значения p*I* несколько ниже 7 (5,5—6,3) вследствие большей способности к ионизации карбоксильной группы под влиянием $-I$-эффекта NH_2-группы. Например, у валина изоэлектрическая точка находится при pH ~6.

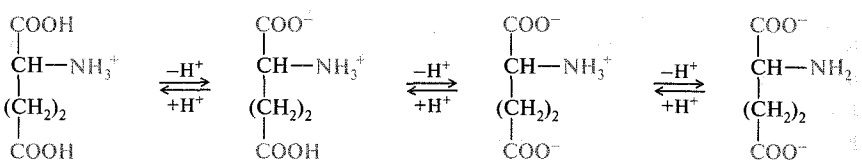


pK_{a_1} 2,3 COOH-группы pK_{a_2} 9,6 NH_3^+-группы

катион — диполярный ион — анион

p*I* 6,0

Кислые α-аминокислоты. Они имеют в радикале дополнительную карбоксильную группу и в сильнокислой среде находятся в полностью протонированной форме. Эти аминокислоты являются трехосновными кислотами (по Брёнстеду) и характеризуются тремя значениями pK_a, как это видно на примере глутаминовой кислоты (p*I* 3,2).



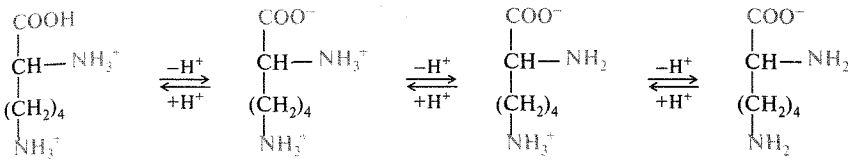
pK_{a_1} 2,2 — α-COOH-группы; pK_{a_2} 4,3 — COOH-группы в радикале; pK_{a_3} 9,7 — NH_3^+-группы

катион — диполярный ион — анион — дианион

p*I* 3,2

У кислых α-аминокислот (аспарагиновой и глутаминовой) изоэлектрическая точка находится при pH много ниже 7 (см. табл. 12.2). В организме при физиологических значениях pH (например, pH крови 7,3—7,5, см. табл. 5.4) эти кислоты находятся в анионной форме, так как у них ионизированы обе карбоксильные группы.

Основные α-аминокислоты. У основных аминокислот изоэлектрические точки находятся в области pH выше 7. В сильнокислой среде эти соединения представляют собой трехосновные кислоты, этапы ионизации которых показаны на примере лизина (p*I* 9,8).



pK_{a_1} 2,2 COOH-группы; pK_{a_2} 9,0 α-NH_3^+-группы; pK_{a_3} 10,5 NH_3^+-группы в радикале

дикатион — катион — диполярный ион — анион

p*I* 9,8

В организме основные α-аминокислоты находятся в виде катионов, т. е. у них протонированы обе аминогруппы.

Содержащиеся в радикалах α-аминокислот другие ионогенные группы способны к ионизации при различных значениях pH. Например, фенольная гидроксильная группа в тирозине ионизирована при pH 10,1; тиольная группа в цистеине — при pH 8,1—8,3 и т. д. В целом ни одна α-аминокислота in vivo не находится в своей изоэлектрической точке и не попадает в состояние, отвечающее наименьшей растворимости в воде, т. е. α-аминокислоты в организме находятся в ионной форме.

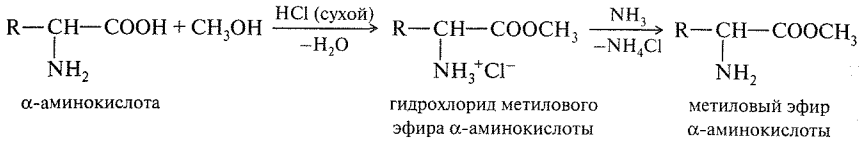
Кислотно-основные свойства α-аминокислот обусловливают их разделение и идентификацию методом ионообменной хроматографии (см. 17.1).

12.1.4. Химические свойства

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. В настоящем разделе рассматриваются реакции, имеющие практическое значение для идентификации и анализа α-аминокислот, а также реакции, используемые в химическом синтезе пептидов.

Образование эфиров. При этерификации α-аминокислот спиртами в присутствии кислотного катализатора (газообразный HCl) с хорошим выходом получаются сложные эфиры в виде гидрохлоридов. Для выделения свободных эфиров реакционную смесь

обрабатывают газообразным аммиаком (все реактивы должны быть безводными во избежание гидролиза эфиров).

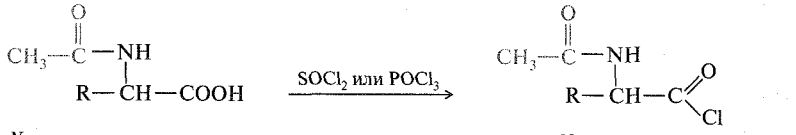


α-аминокислота | гидрохлорид метилового эфира α-аминокислоты | метиловый эфир α-аминокислоты

Сложные эфиры α-аминокислот не имеют диполярного строения, поэтому, в отличие от исходных кислот, они растворяются в органических растворителях и обладают летучестью. Так, глицин — кристаллическое вещество с высокой температурой плавления (292 °С), а его метиловый эфир — жидкость с температурой кипения 130 °С. Впервые перегонка метиловых эфиров α-аминокислот была произведена Э. Фишером (1901). С этого момента *эфирный метод* вошел в практику разделения α-аминокислот, что открыло путь к анализу белковых гидролизатов. Анализ эфиров α-аминокислот проводят с помощью газожидкостной хроматографии (см. 17.1).

Эмиль Фишер (1852—1919) — крупнейший немецкий ученый, основоположник химии природных соединений. Особенно известен фундаментальными работами в области углеводов. Э. Фишер внес существенный вклад в химию белков. В его работах получили развитие многие стереохимические представления. В 1901 г. ему была присуждена Нобелевская премия (вторая в области химии).

Образование галогенангидридов. При действии на α-аминокислоты с защищенной аминогруппой оксид-дихлоридом серы (тионилхлоридом) $SOCl_2$ или оксид-трихлоридом фосфора $POCl_3$ образуются хлорангидриды защищенных α-аминокислот.

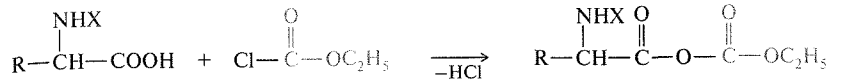


N-ацетил-α-аминокислота | хлорангидрид *N*-ацетил-α-аминокислоты

Перевод в галогенангидриды использовался в синтезе пептидов как способ активации карбоксильной группы α-аминокислот. Однако из-за большой реакционной способности галогенангидридов селективность реакции ацилирования с их участием была невысокой (образовывалось много побочных продуктов), поэтому более подходящим способом активации явилось превращение кислоты в ангидрид. Ангидриды по сравнению с галогенангидридами облада-

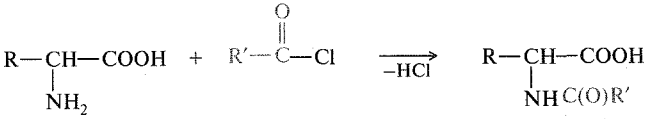
ют несколько меньшей ацилирующей способностью, но большей избирательностью.

В синтезе пептидов используют смешанный ангидрид α-аминокислоты и этилформиата, образующийся при взаимодействии защищенной по аминогруппе α-аминокислоты с этилхлороформиатом.



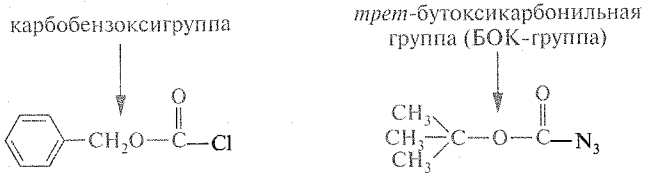
защищенная α-аминокислота | этилхлороформиат | смешанный ангидрид

Образование *N*-ацильных производных. При ацилировании аминокислот галогенангидридами или ангидридами получаются соединения, которые можно рассматривать либо как *N*-ацильные производные, либо как *N*-замещенные амиды.



N-Ацилпроизводные гидролизуются с образованием исходной α-аминокислоты. Поэтому реакция ацилирования широко используется для защиты аминогруппы.

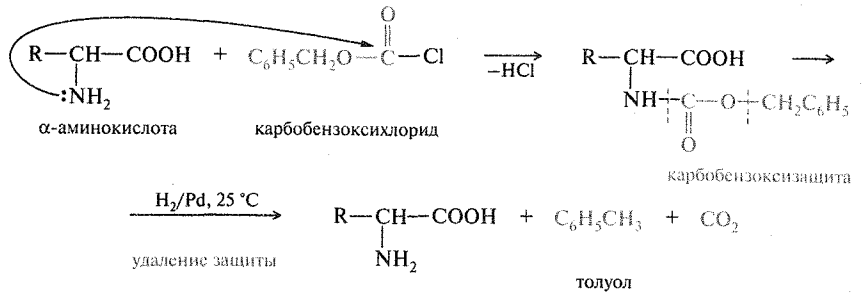
Защита аминогруппы α-аминокислот имеет важное значение в синтезе пептидов. Однако общепринятый способ удаления защитной группы с помощью гидролиза в кислой среде неприемлем из-за опасности одновременного расщепления пептидной связи в молекуле синтезируемого пептида. Это вызывает необходимость использования специальных методов. Широко распространены приемы *карбобензоксизащиты*, а также использования в качестве защитной *трет-бутоксикарбонильной* (БОК) группы, где ацилирующими реагентами служат карбобензоксихлорид (бензиловый эфир хлоромуравьиной кислоты) и *трет*-бутоксикарбоксазид соответственно.



карбобензоксихлорид | *трет*-бутоксикарбоксазид

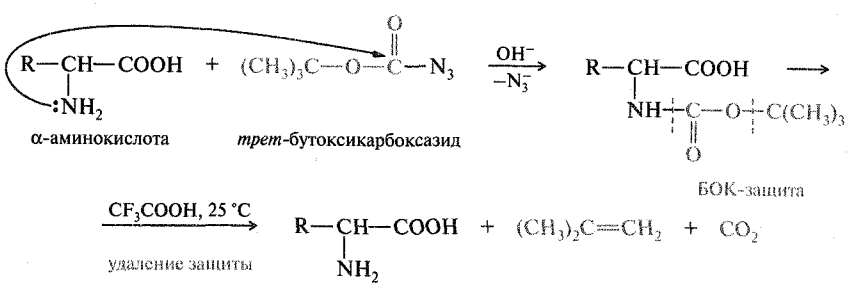
Защитная карбобензоксигруппа (бензилоксикарбонильная группа) удаляется без нарушения пептидных связей при каталитическом гидрогенолизе, т. е. действии водорода в присутствии палладиевого катализатора при обычной

температуре. Кроме того, удаление этой защитной группы можно провести смесью бромоводородной и трифтороуксусной кислот без нагревания.

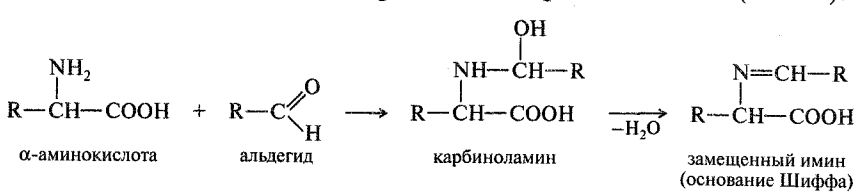


Легкость расщепления связей при гидрогенолизе обусловлена термодинамической устойчивостью образующейся промежуточной частицы — бензильного катиона (см. 4.3). Этот же принцип, т. е. легкость отщепления защитной группы за счет образования термодинамически устойчивой промежуточной частицы, использован и в случае *трет*-бутоксикарбоксазида.

Защитная *трет*-бутоксикарбонильная группа (БОК-группа) отщепляется без нагревания при действии трифтороуксусной кислоты. В качестве промежуточной частицы образуется относительно устойчивый *трет*-бутилкатион, который затем превращается в 2-метилпропен (изобутилен).

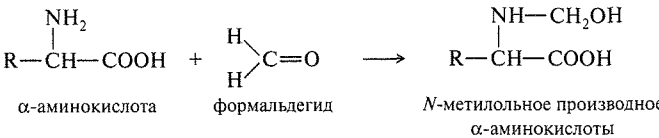


Образование оснований Шиффа. При взаимодействии α-аминокислот с альдегидами образуются замещенные имины (основания Шиффа) через стадию образования карбиноламинов (см. 8.2).



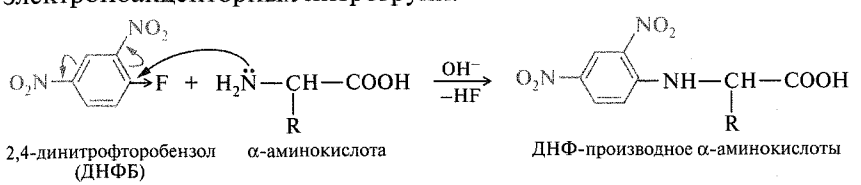
Реакция с формальдегидом лежит в основе количественного определения α-аминокислот методом *формольного титрования* (метод Сёренсена).

Амфотерный характер α-аминокислот не позволяет непосредственно проводить титрование их щелочью в аналитических целях. При взаимодействии α-аминокислот с формальдегидом получаются относительно устойчивые *карбиноламины* — *N*-метилольные производные, свободную карбоксильную группу которых затем титруют щелочью.

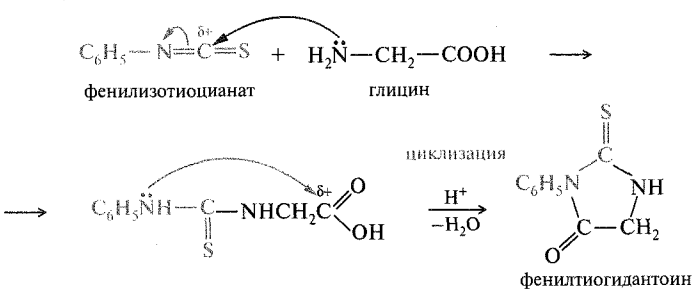


Образование ДНФ-производных. α-Аминокислоты образуют с 2,4-динитрофторобензолом (ДНФБ) окрашенные в желтый цвет динитрофенильные производные (ДНФ-производные), растворимые в органических растворителях. Они экстрагируются из реакционной смеси органическими растворителями и используются для идентификации методом тонкослойной хроматографии (см. 17.1). Для всех α-аминокислот известны R_f их ДНФ-производных.

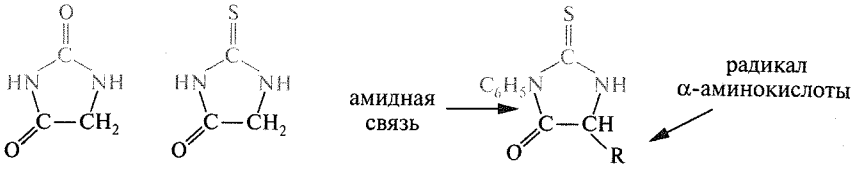
Взаимодействие α-аминокислот с ДНФБ представляет собой реакцию нуклеофильного замещения в бензольном кольце. Такое замещение становится возможным за счет влияния двух сильных электроноакцепторных нитрогрупп.



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



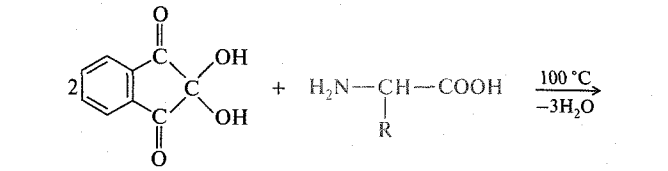
Циклические соединения получаются с количественным выходом и представляют собой фенильные производные тиогидантоина, поэтому для них принято название *фенилтиогидантоиновых* производных (ФТГ-производных) α-аминокислот. ФТГ-производные различаются строением радикала R.



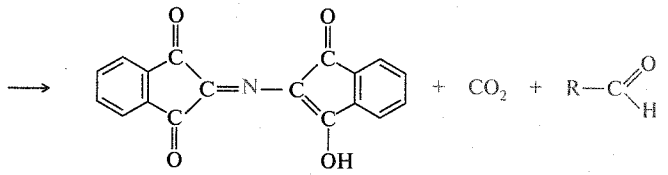
гидантоин тиогидантоин ФТГ-производное α-аминокислоты

Качественные реакции. Особенность химии аминокислот и белков заключается в использовании многочисленных качественных (как правило, цветных) реакций, составлявших ранее основу химического анализа. В настоящее время, когда исследование проводится с помощью физико-химических методов, многие качественные реакции продолжают применяться для обнаружения α-аминокислот в хроматографическом анализе.

Общая качественная реакция α-аминокислот — реакция с нингидрином. Продукт *нингидринной* реакции имеет сине-фиолетовый цвет, что используется для визуального обнаружения аминокислот на хроматограммах (на бумаге, в тонком слое), а также спектрофотометрического определения с помощью аминокислотных анализаторов (продукт поглощает свет в области 550—570 нм).



нингидрин α-аминокислота



продукт реакции сине-фиолетового цвета альдегид

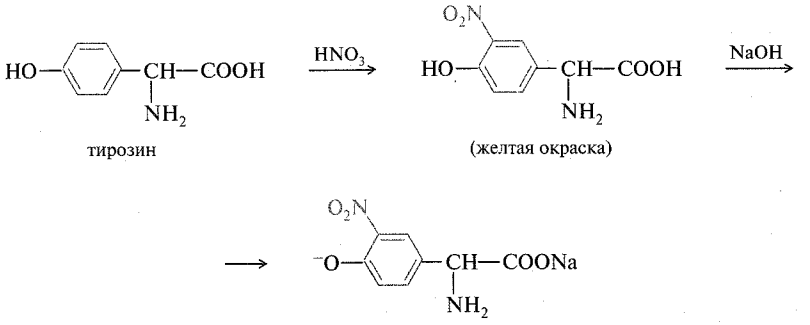
Для обнаружения пептидных связей в пептидах и белках служит *биуретовая* реакция (см. 8.5), в которую вступают все пептиды и белки, содержащие по крайней мере две такие связи.

Существует также ряд частных реакций, позволяющих обнаруживать отдельные α-аминокислоты или группы родственных α-аминокислот.

Триптофан обнаруживают при помощи реакции с *п*-диметиламинобензальдегидом в среде серной кислоты по появляющемуся красно-фиолетовому окрашиванию (реакция Эрлиха). Эта реакция используется для количественного анализа триптофана в продуктах расщепления белков.

Цистеин обнаруживается с помощью нескольких качественных реакций, основанных на реакционной способности содержащейся в нем меркаптогруппы. Например, при нагревании раствора белка с ацетатом свинца $(CH_3COO)_2Pb$ в щелочной среде образуется черный осадок сульфида свинца PbS, что указывает на присутствие в белках цистеина.

Для обнаружения ароматических и гетероциклических α-аминокислот используется *ксантопротеиновая* реакция (реакция на фенилаланин, тирозин, гистидин, триптофан). Например, при действии концентрированной азотной кислотой на тирозин образуется нитросоединение, окрашенное в желтый цвет. При добавлении к нему щелочи окраска становится оранжевой в связи с ионизацией фенольной гидроксильной группы и увеличением вклада аниона в сопряжение.



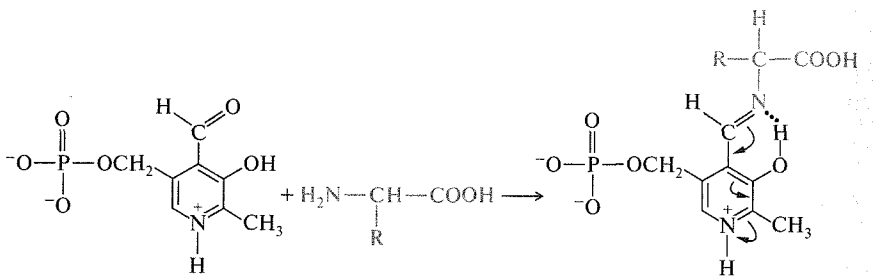
тирозин (желтая окраска)

(оранжевая окраска)

12.1.5. Биологически важные химические реакции

Ряд важных химических превращений α-аминокислот, осуществляемых в организме под действием различных ферментов, имеют общий механизм, обусловленный участием одного и того же кофермента — *пиридоксальфосфата* (см. 11.3). Пиридоксальфосфат прочно связан с ферментом ковалентной связью.

Пиридоксальфосфат и α-аминокислота образуют *альдимин* I путем взаимодействия альдегидной группы кофермента и аминогруппы α-аминокислоты.



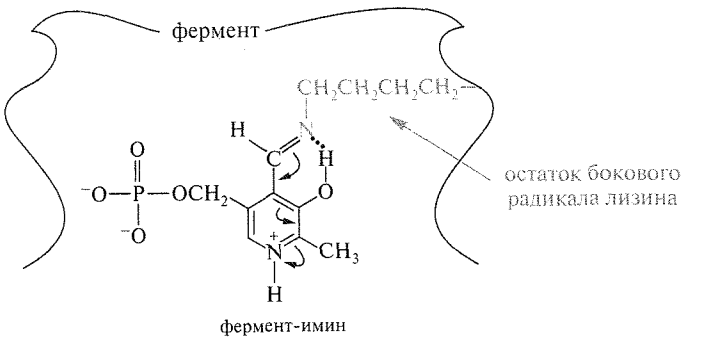
пиридоксальфосфат α-аминокислота *альдимин* I

В *альдимине* I электронная плотность сопряженной системы смещена к протонированному пиридиновому атому азота, за счет чего возникает сильная поляризация связей α-углеродного атома аминокислоты. В зависимости от того, какая из этих трех связей будет принимать участие в дальнейшей реакции (что определяется природой фермента), в конечном счете могут осуществляться процессы трансаминирования, декарбоксилирования, элиминирования, рацемизации, альдольного расщепления и др. Общность этих существенно различающихся по конечному результату процессов заключается в том, что каждый из них реализуется через стадию образования *альдимина* I.

В действительности α-аминокислота взаимодействует с комплексом ковалентно связанных между собой кофермента и фермента. Пиридоксальфосфат за счет альдегидной группы образует альдиминную связь с аминогруппой бокового радикала лизинового остатка в активном центре фермента. Кроме того, кофермент связан с ферментом и другими связями (фосфатная группа, протонированный пиридиновый атом азота и др.).

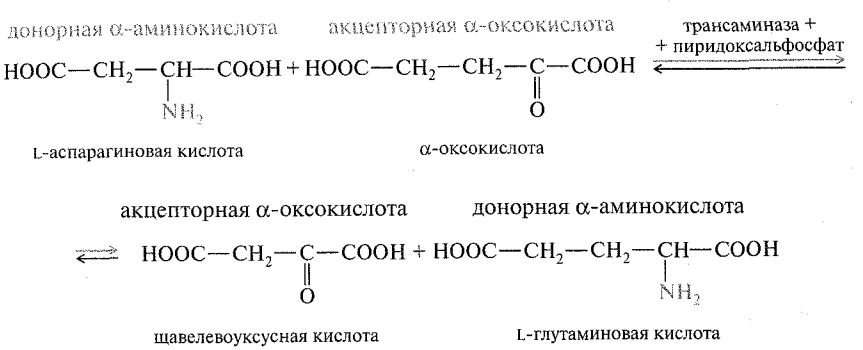
Образовавшийся комплекс, назовем его для краткости фермент-имин, обладает довольно высокой реакционной способностью по отношению к α-аминокислоте, что связано с большей электрофильностью атома углерода иминной группы по сравнению с альдегидной. Это объясняется более выраженной

способностью атома азота иминной группы к протонированию по сравнению с атомом кислорода.



фермент-имин

Трансаминирование. Это основной путь биосинтеза α-аминокислот из α-оксокислот. Донором аминогруппы служит α-аминокислота, имеющаяся в клетках в достаточном количестве или избытке, а ее акцептором — α-оксокислота. α-Аминокислота при этом превращается в α-оксокислоту, а α-оксокислота — в α-аминокислоту с соответствующим строением радикалов. В итоге трансаминирование представляет собой обратимый процесс взаимообмена амино- и оксогрупп. Пример такой реакции — получение L-глутаминовой кислоты из α-оксоглутаровой кислоты. Донорной α-аминокислотой может служить, например, L-аспарагиновая кислота.



L-аспарагиновая кислота α-оксокислота

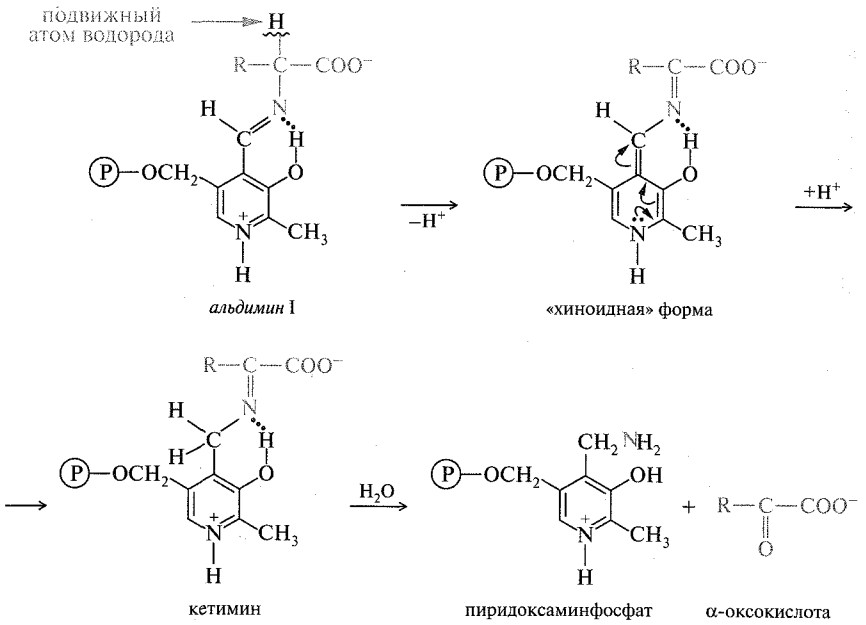
щавелевоуксусная кислота L-глутаминовая кислота

Перенос аминогруппы. Процесс происходит с участием ферментов трансаминаз и кофермента пиридоксальфосфата. Пиридоксальфосфат выполняет функцию переносчика аминогруппы от донорной α-аминокислоты к акцепторной α-оксокислоте с промежуточным переходом в форму пиридоксаминфосфата, т. е. пиридоксальфосфат ведет себя как акцептор, а пиридоксаминфосфат — как донор аминогрупп.

Процесс трансаминирования происходит путем последующего превращения *альдимина* I с участием полярной связи между α-углеродным атомом и атомом водорода. Наличие CH-кислотного центра и соответственно подвижного атома водорода создает условия для протекания ряда прототропных таутомерных превращений.

Альдимин I, отщепляя протон H^+, переходит в промежуточную «хиноидную» форму, в которой за счет присоединения протона восстанавливается ароматичность и образуется кетимин. При гидролизе кетимина получаются пиридоксаминфосфат и α-оксокислота (в схемах остаток фосфорной кислоты PO_3^{2-} обозначен знаком Ⓟ).

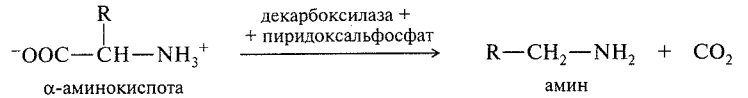
Трансаминирование α-аминокислот в организме



Пиридоксаминфосфат способен взаимодействовать в обратном направлении с акцепторной α-оксокислотой, в результате чего получается α-аминокислота и «возвращается» пиридоксальфосфат.

Реакция трансаминирования является связующим звеном между процессами метаболизма белков (α-аминокислоты) и углеводов (α-оксокислоты). С помощью этой реакции устраняется избыток отдельных α-аминокислот, и таким образом регулируется содержание α-аминокислот в клетках.

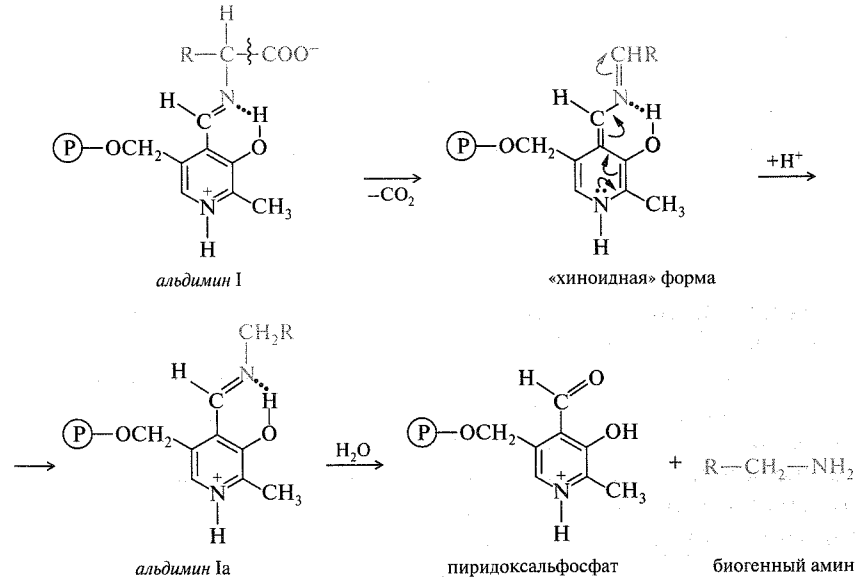
Декарбоксилирование. Процесс декарбоксилирования α-аминокислот ведет к образованию биогенных аминов.



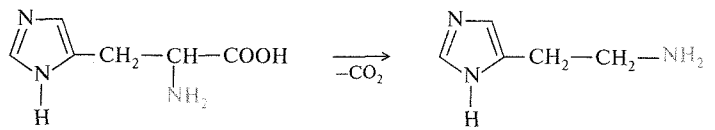
α-Аминокислоты содержат в α-положении к карбоксильной группе электроноакцепторную аминогруппу (точнее, протонированную аминогруппу NH_3^+), в связи с чем способны к декарбоксилированию. В лабораторных условиях эта реакция протекает при нагревании α-аминокислот в присутствии поглотителей диоксида углерода, например гидроксида бария $Ba(OH)_2$.

Декарбоксилирование в организме. Процесс происходит с участием ферментов декарбоксилаз и кофермента пиридоксальфосфата. Эта реакция осуществляется за счет разрыва в *альдимине* I полярной связи между α-углеродным атомом и карбоксилатной группой. Промежуточная «хиноидная» форма за счет присоединения протона превращается в *альдимин* Ia, в результате гидролиза которого получаются пиридоксальфосфат и амин.

Декарбоксилирование α-аминокислот в организме



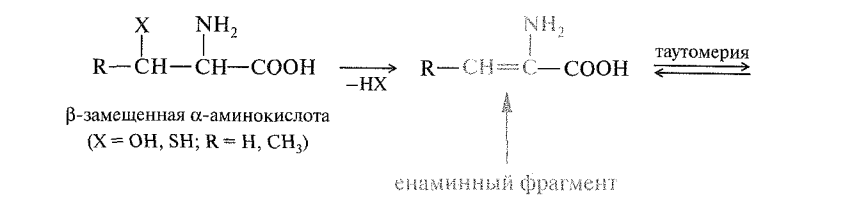
Биогенные амины в организме выполняют важные биологические функции. Например, получающийся при декарбоксилировании гистидина биогенный амин гистамин обладает широким спектром биологического действия и участвует в регуляции жизненно важных функций организма.



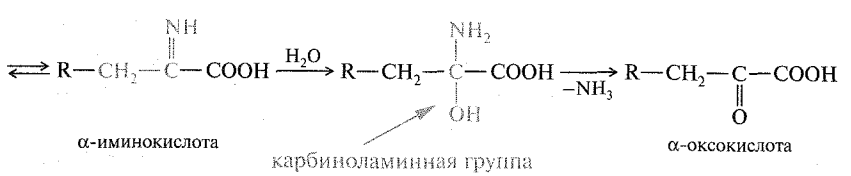
гистидин — гистамин

γ-Аминомасляная кислота (ГАМК), образующаяся при декарбоксилировании глутаминовой кислоты, является нейромедиатором (см. 10.3.6). Большое биологическое значение имеет декарбоксилирование многих природных α-аминокислот — серина, цистеина, лизина, триптофана, аспарагиновой кислоты и др.

Элиминирование. Данный процесс характерен для α-аминокислот, у которых в боковом радикале в β-положении к карбоксильной группе содержатся электроноакцепторные функциональные группы, например гидроксильная или тиольная. Их отщепление приводит к промежуточным реакционноспособным α-енаминокислотам, легко переходящим в таутомерные α-иминокислоты (аналогия с кето-енольной таутомерией). α-Иминокислоты в результате реакции гидратации по иминной группе и последующего отщепления молекулы аммиака превращаются в α-оксокислоты.

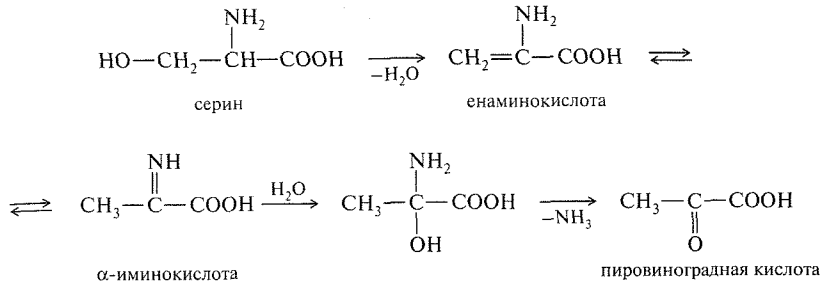


β-замещенная α-аминокислота (X = OH, SH; R = H, CH_3) — енаминный фрагмент



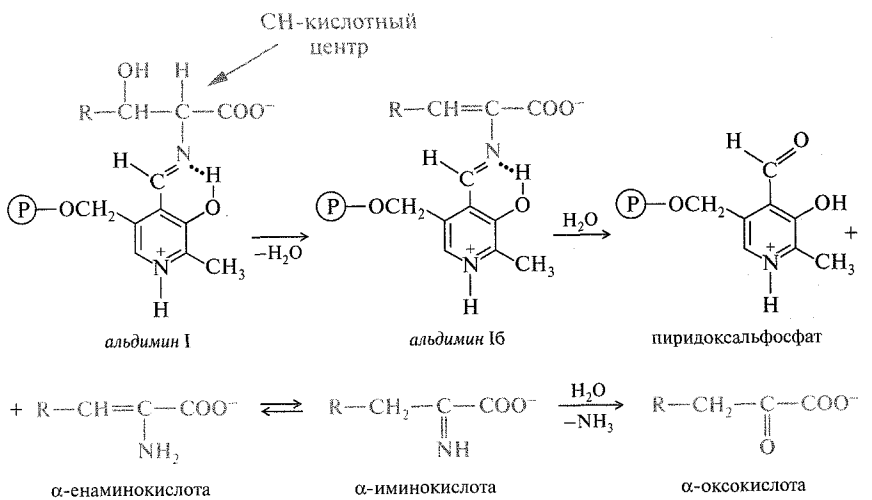
α-иминокислота — карбиноламинная группа — α-оксокислота

Такой тип превращений называют *элиминирование—гидратация*. Примером служит получение пировиноградной кислоты из серина.



серин — енаминокислота — α-иминокислота — пировиноградная кислота

Этот процесс основан на том, что в *альдимине* I за счет наличия CH-кислотного центра может происходить элиминирование в радикале α-аминокислоты с образованием промежуточного *альдимина* Iб, при гидролизе которого отщепляется α-енаминокислота, находящаяся в таутомерном равновесии с α-иминокислотой. В результате гидратации α-иминокислоты и последующего отщепления молекулы аммиака получается α-оксокислота.

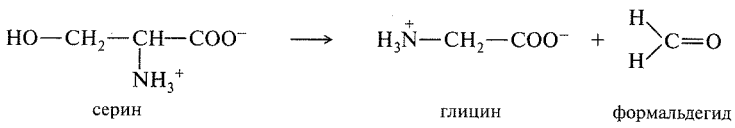


альдимин I — *альдимин* Iб — пиридоксальфосфат

α-енаминокислота — α-иминокислота — α-оксокислота

Альдольное расщепление. Данный процесс имеет место в случае α-аминокислот, у которых в β-положении содержится гидроксильная группа. Например, серин расщепляется с образованием глицина и формальдегида (последний не выделяется в свободном виде, а сразу связывается с другим коферментом — тетрагидрофолиевой кислотой). Эта реакция имеет большое значение как источник одноуглеродного фрагмента (в виде гидроксиметильной

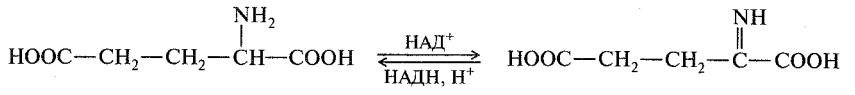
группы), включающегося далее в синтез многих соединений, в том числе метионина и пуриновых нуклеотидов.

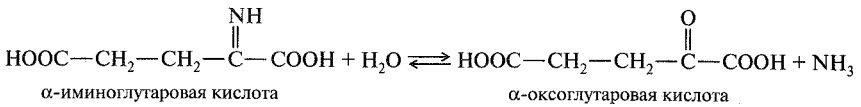


В основе этой реакции лежит расщепление в *альдимине* I связи между α- и β-углеродными атомами в радикале аминокислотного остатка.

α-Аминокислоты являются активными участниками разнообразных метаболических реакций, протекающих с участием многих коферментов. Например, они могут превращаться в α-оксокислоты не только через трансаминирование, но и путем окислительного дезаминирования.

Окислительное дезаминирование. Процесс может осуществляться с участием ферментов дегидрогеназ и кофермента $НАД^+$ или $НАДФ^+$ (см. 14.3). Например, при окислительном дезаминировании L-глутаминовой кислоты образуется α-оксоглутаровая кислота. На первой стадии реакции осуществляется дегидрирование (окисление) глутаминовой кислоты до α-иминоглутаровой кислоты. На второй стадии происходит гидролиз, в результате которого получаются α-оксоглутаровая кислота и аммиак. Стадия гидролиза протекает без участия фермента. Образующийся аммиак включается в цикл мочевины.

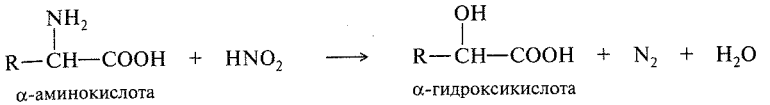




В обратном направлении протекает реакция восстановительного аминирования α-оксокислот. Например, всегда содержащаяся в клетках α-оксоглутаровая кислота (как продукт метаболизма углеводов) превращается этим путем в L-глутаминовую кислоту.

В лабораторных условиях дезаминирование осуществляется азотистой кислотой (см. 7.4). При этом образуется соответствующая α-гидроксикислота и выделяется газообразный азот, по объему

которого судят о количестве вступившей в реакцию α-аминокислоты (метод Ван-Слайка).



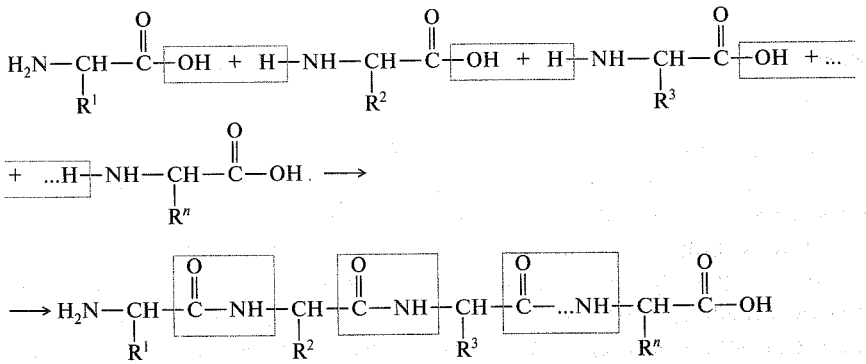
Наряду с общими для всех или подавляющего большинства α-аминокислот химическими превращениями в организме протекает множество реакций, связанных с участием отдельных α-аминокислот, например гидроксилирование фенилаланина (см. 9.1.3), процесс трансметилирования с участием метионина (см. 7.8) и т. д.

12.2. Первичная структура пептидов и белков

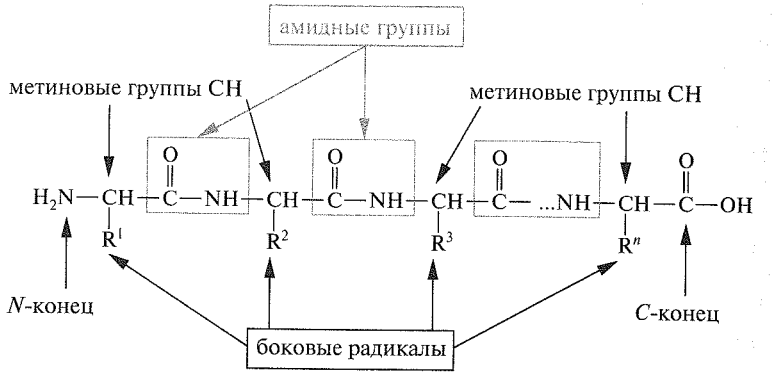
Пептиды и белки представляют собой соединения, построенные из остатков α-аминокислот. Условно считают, что пептиды содержат в молекуле до 100 (что соответствует молекулярной массе до 10 000), а белки — свыше 100 аминокислотных остатков (молекулярная масса от 10 000 до нескольких миллионов).

В свою очередь, в группе пептидов принято различать олигопептиды (низкомолекулярные пептиды), содержащие в цепи не более 10 аминокислотных остатков, и полипептиды, в состав цепи которых входит до 100 аминокислотных остатков. Для макромолекул с числом аминокислотных остатков, приближающимся или немного превышающим 100, понятия полипептидов и белков практически не разграничиваются и часто являются синонимами.

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



Конструкция полиамидной цепи одинакова для всего многообразия пептидов и белков. Эта цепь имеет неразветвленное строение и состоит из чередующихся амидных (CONH) и метиновых (CH) групп. Один конец цепи, на котором находится аминокислота со свободной NH_2-группой, называют *N*-концом, другой, на котором находится аминокислота со свободной COOH-группой, — *C*-концом. Пептидные и белковые цепи принято записывать с *N*-конца.



12.2.1. Состав и аминокислотная последовательность

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 гидролизатов в основном хроматографическими методами. В настоящее время такой анализ осуществляется с помощью аминокислотных анализаторов.

Амидные связи способны гидролизоваться как в кислой, так и щелочной средах (см. 8.3.3). Пептиды и белки гидролизуются с образованием либо более коротких цепей — это так называемый *частичный гидролиз*, либо смеси α-аминокислот при *полном гидролизе*. Щелочной гидролиз практически не используется из-за неустойчивости многих α-аминокислот в этих условиях. Обычно гидролиз осуществляют в кислой среде. Любые пептиды и белки полностью

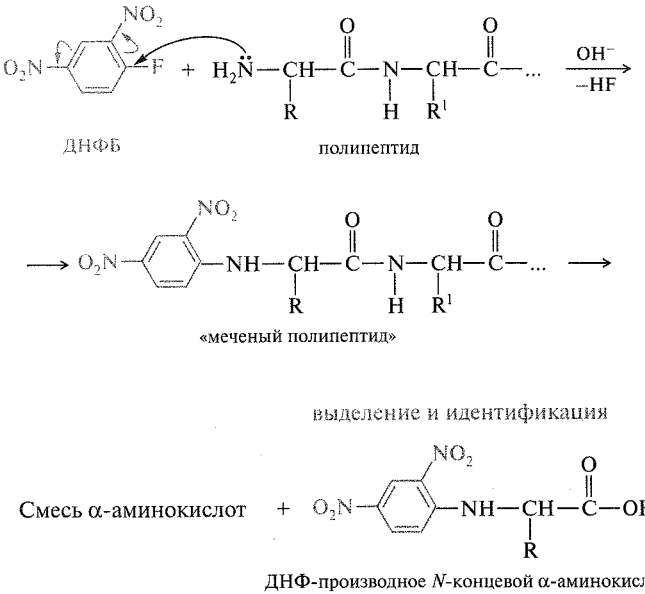
гидролизуются при нагревании в запаянной ампуле (в вакууме или атмосфере азота) с ~20%-й хлороводородной кислотой при нагревании до температуры 110 °C в течение 24 ч. Некоторые α-аминокислоты могут претерпевать изменения и в кислой среде, например в этих условиях триптофан полностью разрушается.

Первичная структура пептидов и белков — это аминокислотная последовательность, т. е. порядок чередования α-аминокислотных остатков.

Первичная структура определяется путем последовательного отщепления α-аминокислот с какого-либо конца цепи и их идентификации.

Довольно хорошо разработаны химические способы отщепления α-аминокислот с *N*-конца.

Метод динитрофенилирования. Это исторически первый способ отщепления и идентификации *N*-концевой α-аминокислоты в виде ДНФ-производного (см. 12.1.4), предложенный Ф. Сенгером.

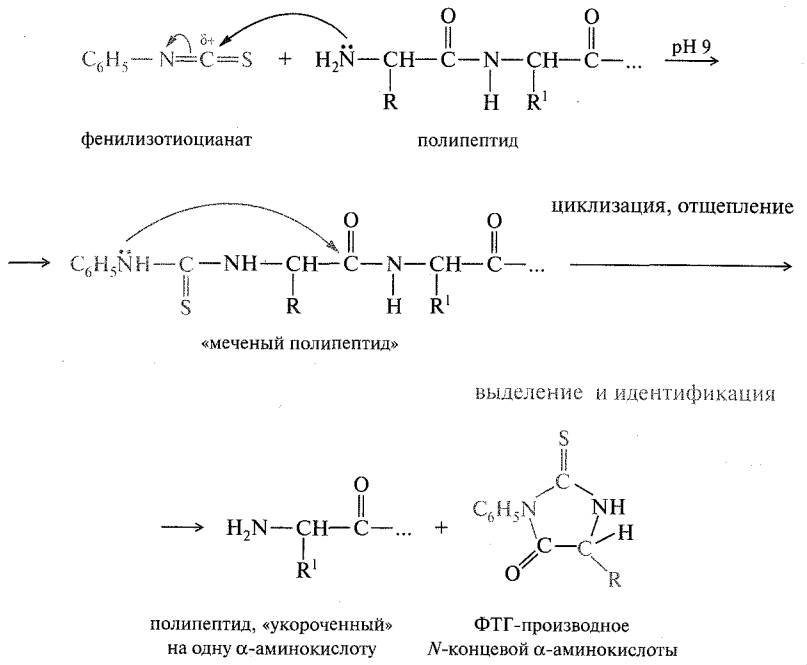


Метод Эдмана. Метод заключается во взаимодействии *N*-концевой α-аминокислоты с фенилизотиоцианатом в щелочной среде. При дальнейшей обработке слабой кислотой без нагревания происходит отщепление от цепи «меченой» концевой ФТГ-аминокис-

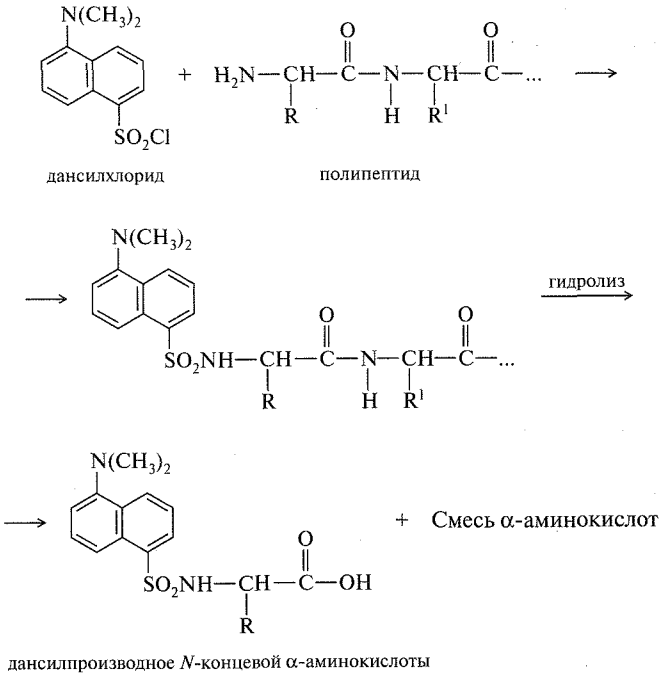
лоты (см. 12.1.4). ФТГ-аминокислота идентифицируется методами тонкослойной или газожидкостной хроматографии (см. 17.1).

Преимущество метода Эдмана состоит в том, что при отщеплении каждой концевой α-аминокислоты остальная часть пептидной молекулы не разрушается и операции по отщеплению можно повторять.

Метод Эдмана оказался пригодным для воспроизведения в автоматическом приборе — *секвенаторе* (от англ. *sequence* — последовательность), с помощью которого можно осуществить 40—50 стадий отщепления. Полученное на каждой стадии ФТГ-производное идентифицируется хроматографическим путем.



Дансильный метод. Основан на получении производных *N*-концевой α-аминокислоты при обработке дансилхлоридом (5-диметиламинонафталин-1-сульфонилхлорид) и последующем отщеплении при гидролизе разбавленной хлороводородной кислотой (105 °С, 12—16 ч). Дансилпроизводные α-аминокислот (ДНС-аминокислоты) обладают интенсивной флуоресценцией, позволяющей обнаруживать их содержание даже в ничтожно малых количествах.



Дансильный метод — один из самых высокочувствительных, так как для идентификации ДНС-аминокислот используется высокоэффективная жидкостная хроматография (см. 17.1) с флуоресцентным детектированием.

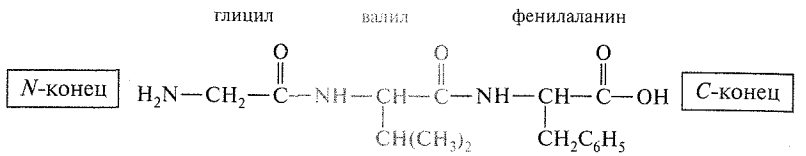
По мере совершенствования экспериментальных методов и внедрения автоматических приборов быстро возрастает число пептидов и белков с установленной первичной структурой.

12.2.2. Строение и синтез пептидов

Пептиды по сравнению с белками являются более удобными объектами для физико-химического исследования, и поэтому для многих из них установлена структура и разработаны методы синтеза. Названия пептидов строятся путем последовательного перечисления аминокислотных остатков, начиная с *N*-конца, с добавлением суффикса ***-ил***, кроме последней *C*-концевой аминокислоты, для которой сохраняется ее полное название. Другими словами, названия α-аминокислот, вступивших в образование пептидной связи за счет «своей» COOH-группы, оканчиваются в названии пептида на ***-ил***:

аланил, валил и т. п. (для остатков аспаргиновой кислоты используется название *аспартил*).

Трипептид

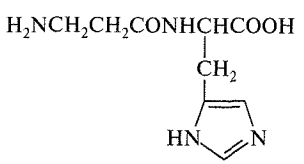


глицилвалилфенилаланин

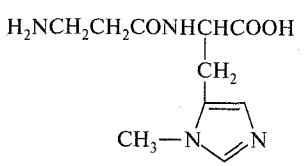
Gly-Val-Phe
(сокращенная запись)

Пептиды содержатся во всех видах организмов. В отличие от белков они имеют более разнородный аминокислотный состав, в частности, довольно часто включают аминокислоты D-ряда. В структурном отношении они также более разнообразны: содержат циклические фрагменты, разветвленные цепи и т. д. Пептидную природу имеют многие антибиотики (см. 16.4), гормоны, нейропептиды, токсины.

Дипептиды. Представителями самых маленьких пептидов являются содержащиеся в мышцах животных и человека карнозин (β-аланил-L-гистидин) и ансерин (β-аланил-*N*-метил-L-гистидин). В их состав входит остаток необычной аминокислоты — β-аланина (структурный изомер α-аланина).



карнозин



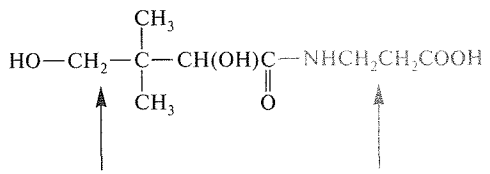
ансерин

Высказано предположение, что эти пептиды могут выполнять буферные функции при физиологических значениях pH за счет наличия имидазольного кольца (остаток гистидина) с pK_a ~6.

Остаток β-аланина входит в состав пантотеновой кислоты (витамина B_3), являющейся структурным элементом кофермента А (см. 7.3). Другой структурный элемент пантотеновой кислоты —

остаток пантоевой кислоты — синтезируется из валина, превращающегося в результате трансаминирования в соответствующую α-оксокислоту, которая затем формилируется, а оксогруппа в ней восстанавливается в спиртовую.

Пантотеновая кислота

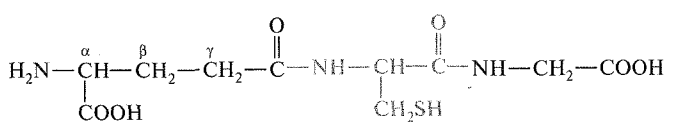


Способностью к синтезу пантотеновой кислоты наделены только растения и бактерии, но не животные.

Дипептид аспартам, как производное L-аспарагиновой кислоты и вещество, обладающее сладким вкусом, упоминался ранее (см. 12.1.2).

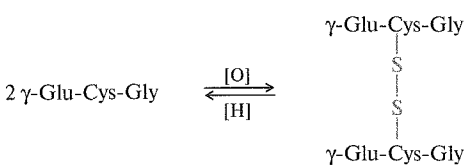
Трипептиды и тетрапептиды. Один из наиболее распространенных представителей трипептидов — глутатион — содержится во всех растениях, животных и бактериях.

Глутатион



γ-глутамилцистеинилглицин (γ-Glu-Cys-Gly)

Наличие остатка цистеина в составе глутатиона обусловливает возможность существования последнего как в восстановленной, так и окисленной формах.



Глутатион участвует в ряде окислительно-восстановительных процессов. Он выполняет функцию протектора белков, т. е. веще-

ства, предохраняющего белки со свободными тиольными группами —SH от окисления с образованием дисульфидных связей —S—S—. Это касается тех белков, для которых такой процесс нежелателен. Глутатион в этих случаях принимает на себя действие окислителя и таким образом «защищает» белок. При окислении глутатиона происходит межмолекулярное сшивание двух трипептидных фрагментов за счет дисульфидной связи. Процесс обратим.

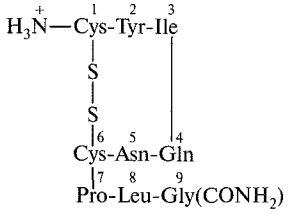
Примером тетрапептида может служить тафцин — регулятор иммунной системы.

Thr-Lys-Pro-Arg

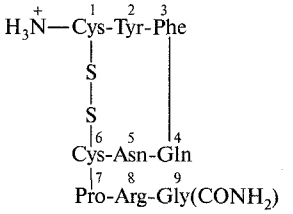
тафцин

Пептидные гормоны. Большое значение имеет группа пептидов, проявляющих гормональное действие, т. е. регулирующих химические реакции в организме. Многие из них детально изучены, некоторые открыты совсем недавно.

В 1953 г. В. Дю Виньо установил строение двух гормонов — окситоцина и вазопрессина, выделяемых задней долей гипофиза. Оба гормона содержат по 9 аминокислотных остатков, т. е. являются нонапептидами. Окситоцин и вазопрессин имеют близкую первичную структуру и различаются только двумя остатками α-аминокислот: вместо изолейцина (3) и лейцина (8) в окситоцине вазопрессин содержит остатки фенилаланина (3) и аргинина (8). Оба пептида содержат одну дисульфидную связь, и на конце вместо свободной COOH-группы — амидную $CONH_2$.



окситоцин



вазопрессин

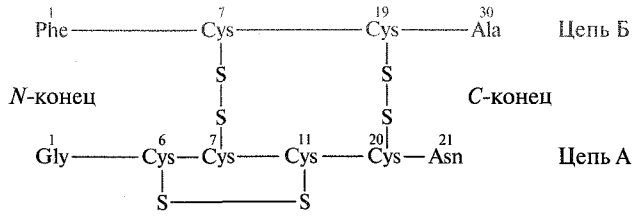
Небольшого различия в аминокислотной последовательности оказывается достаточно для специфического биологического действия каждого из этих гормонов. Окситоцин встречается только у женских особей. Он вызывает сокращение гладкой мускулатуры, особенно мускулатуры матки, и применяется в гинекологии и акушерстве в ветеринарной практике. Вазопрессин содержится и в женском, и в мужском организмах. Он регулирует минеральный обмен

и баланс жидкости (антидиуретический гормон). Установлено, что вазопрессин относится к числу мощных стимуляторов запоминания.

Ответственный за контроль метаболизма углеводов, жиров и белков гормон инсулин вырабатывается поджелудочной железой. С недостатком инсулина в организме связаны серьезные нарушения углеводного обмена (сахарный диабет). Молекулярная масса инсулина 5727, молекулярная формула $C_{259}H_{377}N_{65}O_{75}S_6$. Для того чтобы эту молекулярную формулу «превратить» в формулу строения, потребовались годы напряженного труда: в 1943 г. Ф. Сенгер приступил к расшифровке строения инсулина и лишь через 10 лет получил ответ.

Фредерик Сенгер — крупнейший исследователь белков и нуклеиновых кислот; автор стратегического плана определения аминокислотной последовательности в белках («блочного» метода). За установление строения инсулина в 1958 г. удостоен Нобелевской премии. В 1980 г. ему вторично присуждена Нобелевская премия за работы, связанные с расшифровкой генетического кода.

Инсулин состоит из двух пептидных цепей А и Б. Цепь А содержит 21, а цепь Б — 30 аминокислотных остатков. Эти цепи соединены двумя дисульфидными мостиками. Кроме того, в цепи А имеется дисульфидная связь между Cys-6 и Cys-11, вызывающая образование петли.



Видовая специфичность инсулинов связана с изменениями на участке 8—10 цепи А. Например, в инсулине человека на этом участке имеется последовательность аминокислотных остатков Thr-Ser-Ile, в инсулине быка — Ala-Ser-Val, барана — Ala-Gly-Val, лошади — Thr-Gly-Ile.

Нейропептиды. К ним относятся пептиды, содержащиеся в головном мозге. Первые два представителя нейропептидов, названные энкефалинами, были выделены из мозга животных в 1975 г. Оба являются пентапептидами, отличающимися только *C*-концевой α-аминокислотой, что нашло отражение в их названиях. Эти

пептиды оказывают обезболивающее действие и используются как лекарственные средства.

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met — метионин-энкефалин

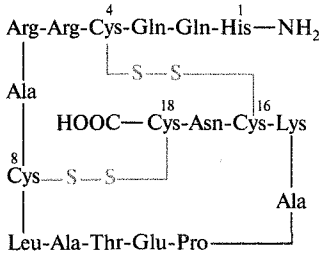
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu — лейцин-энкефалин

К нейропептидам относится также так называемый пептид дельта-сна (нонапептид), проявляющий антистрессовый эффект.

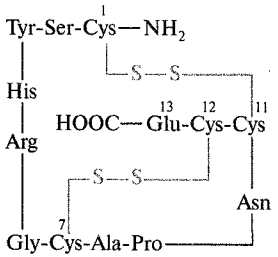
Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Gly — пептид дельта-сна

Пептидные токсины. Пептидно-белковую природу имеют многие токсичные вещества, например токсины ядовитых грибов, пчел, змей, скорпионов.

Пептид апамин является токсичным компонентом яда пчел и оказывает сильное действие на центральную нервную систему. Апамин содержит 18 аминокислотных остатков. Это один из низкомолекулярных нейротоксинов. Наименьшую молекулярную массу имеют нейротоксины из морского моллюска — конотоксины, состоящие из 13—15 аминокислотных остатков. Конотоксины обладают очень высокой токсичностью.



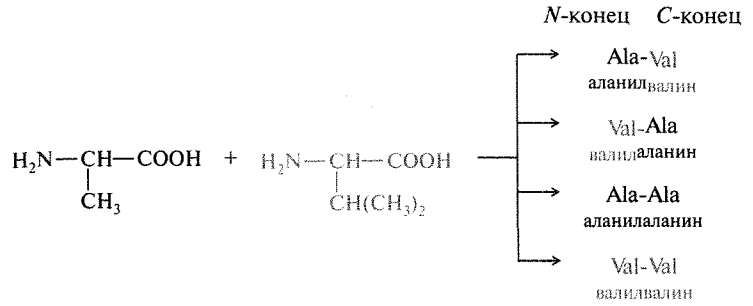
апамин



конотоксин

Изучение строения и физиологического действия токсинов представляет интерес не только с позиции поиска путей их обезвреживания, но и для выяснения принципов строения с целью моделирования аналоговых лекарственных средств.

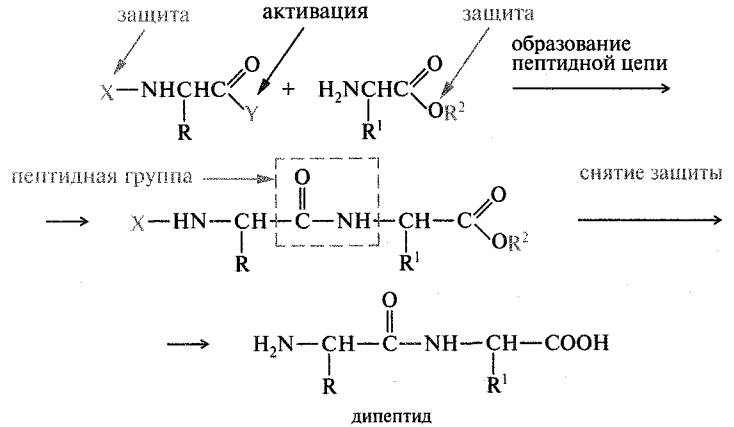
Расшифровка первичной структуры многих пептидов послужила стимулом для развития работ по их синтезу. Сложность синтеза пептидной макромолекулы связана с необходимостью обеспечения строго определенной последовательности аминокислот. Учитывая бифункциональность аминокислот, даже в простейшем случае сочетания двух компонентов, например аланина и валина, можно получить четыре пептида.



Три аминокислотных остатка могут дать 6 трипептидов, четыре — 20 тетрапептидов, двадцать — около 10^{14} пептидов, т. е. практически бесконечное количество сочетаний. Именно этим обусловлено многообразие пептидов и белков.

Легко представить трудности, возникающие при необходимости соединения в заданной последовательности нескольких сотен аминокислот. В настоящее время разработана стратегия синтеза пептидов, заключающаяся в использовании на соответствующих этапах защиты (блокирования) одних и активации других функциональных групп. Активными должны быть функциональные группы, образующие амидную связь, т. е. карбоксильная группа одной аминокислоты и аминогруппа другой аминокислоты.

Аминогруппу «будущей» *N*-концевой аминокислоты *защищают* ацильным радикалом (см. 12.1.4), а ее карбоксильную группу *активируют* путем перевода в смешанный ангидрид (см. 12.1.4). В «будущей» *C*-концевой аминокислоте *защищают* карбоксильную группу путем превращения ее в сложноэфирную (см. 8.3.2). Принципиальная схема синтеза пептидов может быть представлена в следующем виде:

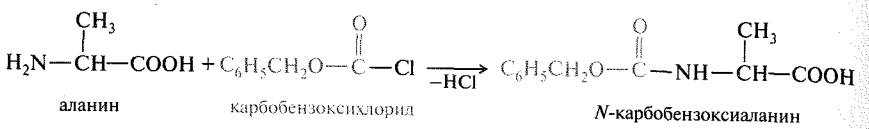


В качестве примера приведена последовательность экспериментальных операций в синтезе дипептида аланилвалина.

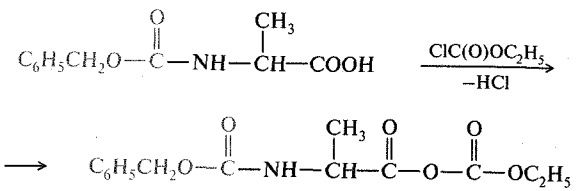
Синтез дипептида аланилвалина

защита группы NH_2

N-концевая аминокислота

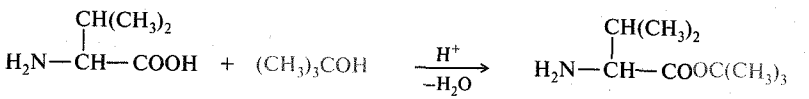


активация группы COOH

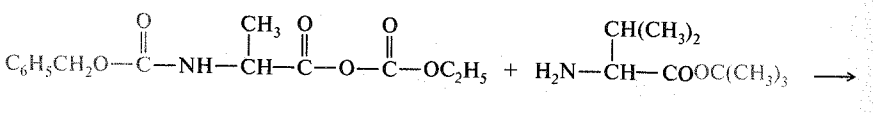


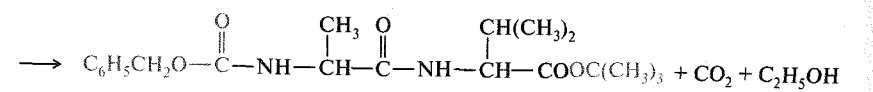
защита группы COOH

C-концевая аминокислота

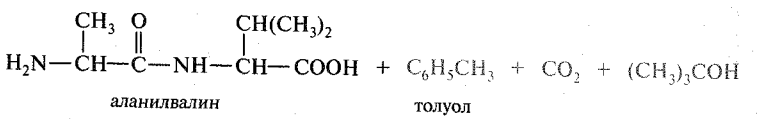


образование пептидной связи





удаление защиты H_2/Pd удаление защиты H_2O/OH^-



Первым примером синтеза биологически активных пептидов послужило воссоздание полной структуры двух гормонов — окситоцина и вазопрессина (1953—1955). Крупным успехом был синтез инсулина, осуществленный в нескольких странах (1963—1965).

12.3. Пространственное строение полипептидов и белков

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.

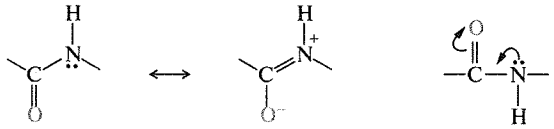
Вторичная структура закрепляется, как правило, с помощью водородных связей между пептидными группами, довольно близко расположенными в цепи α-аминокислотных остатков. Ее основные виды — α-спираль и β-структура. Третичная структура стабилизируется не только водородными связями, но и другими видами взаимодействий, 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 обусловливают характер стабилизации более высокоорганизованных структур. При этом существенную роль играет важнейшее звено первичной структуры — пептидная группа.

Строение пептидной группы. В пептидной (амидной) группе —CONH— атом углерода находится в состоянии sp^2-гибридизации. Неподеленная пара электронов атома азота вступает в сопряжение с π-электронами двойной связи C=O. С позиций электронного строения пептидная группа представляет собой трехцентровую *p*,π-сопряженную систему (см. 2.3.1), электронная плотность в которой смещена в сторону более электроотрицательного атома кис-

лорода. Атомы C, O и N, образующие сопряженную систему, находятся в одной плоскости. Распределение электронной плотности в амидной группе можно представить с помощью граничных структур (I) и (II) или смещения электронной плотности в результате $+M$- и $-M$-эффектов групп —NH и C=O соответственно (III).



(I) (II) (III)

В результате сопряжения происходит некоторое выравнивание длин связей. Двойная связь C=O удлиняется до 0,124 нм против обычной длины 0,121 нм, а связь C—N становится короче — 0,132 нм по сравнению с 0,147 нм в обычном случае (рис. 12.1). Наличие плоской сопряженной системы в пептидной группе является причиной затруднения вращения вокруг связи C—N (барьер вращения составляет 63—84 кДж/моль). Таким образом, электронное строение предопределяет достаточно жесткую *плоскую* структуру пептидной группы.

Как видно из рис. 12.1, α-углеродные атомы аминокислотных остатков располагаются в плоскости пептидной группы по разные стороны от связи C—N, т. е. в более выгодном *транс*-положении: боковые радикалы R аминокислотных остатков в этом случае будут наиболее удалены друг от друга в пространстве.

Полипептидная цепь имеет удивительно однотипное строение и может быть представлена в виде ряда расположенных под углом друг к другу плоскостей пептидных групп, соединенных между собой через α-углеродные атомы связями C_α—N и C_α—C_{sp^2} (рис. 12.2). Вращение вокруг этих одинарных связей весьма ограничено вследствие затруднений в пространственном размещении боковых радикалов аминокислотных остатков. Таким образом, электронное и пространственное строение пептидной группы во многом предопределяет структуру полипептидной цепи в целом.

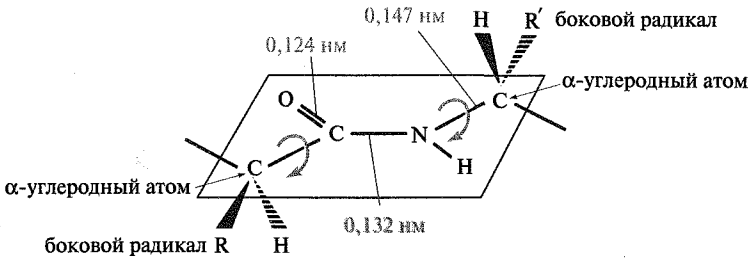


Рис. 12.1. Плоскостное расположение пептидной группы —CONH— и α-углеродных атомов аминокислотных остатков

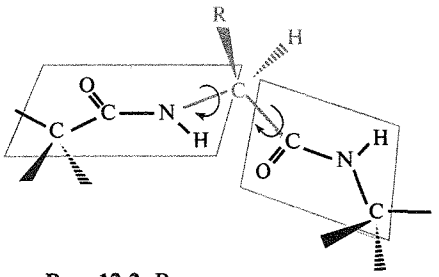


Рис. 12.2. Взаимное положение плоскостей пептидных групп в полипептидной цепи

Вторичная структура. Учитывая различные виды ограничений вращения вокруг σ-связей, Л. Полинг и Р. Кори (1950) расчетным путем показали, что для полипептидной цепи одной из наиболее выгодных конформаций является расположение в пространстве в виде правозакрученной спирали, названной ими α-*спиралью* (рис. 12.3, *а*).

Пространственное расположение α-спирализованной полипептидной цепи можно представить, вообразив, что она обвивает некий цилиндр (рис. 12.3, *б*). На один виток спирали в среднем приходится 3,6 аминокислотных остатков, шаг спирали составляет 0,54 нм, диаметр — 0,5 нм. Плоскости двух соседних пептидных групп располагаются при этом под углом 108°, а боковые радикалы

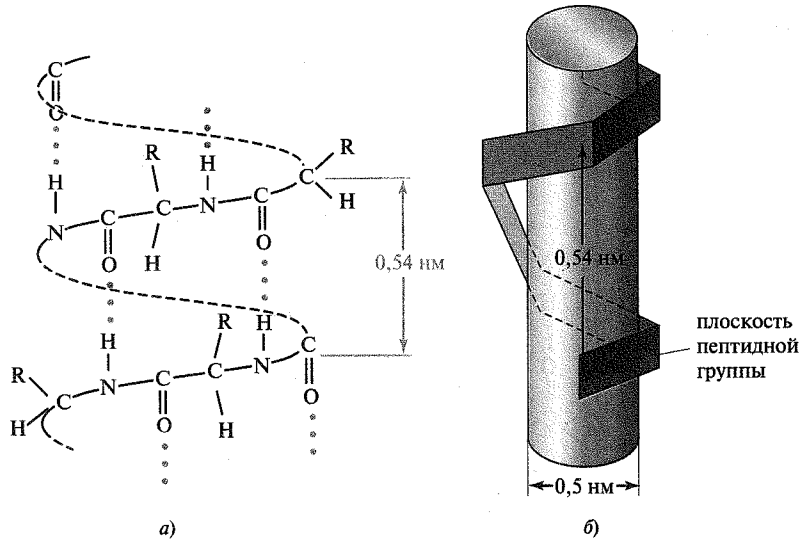
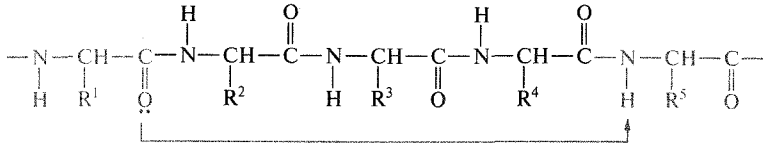


Рис. 12.3. α-Спиральная конформация полипептидной цепи

α-аминокислот находятся на наружной стороне спирали, т. е. направлены как бы от поверхности цилиндра.

Основную роль в закреплении такой конформации цепи играют водородные связи, которые в α-спирали образуются между карбонильным атомом кислорода каждого первого и атомом водорода NH-группы каждого пятого α-аминокислотных остатков.



Водородные связи направлены почти параллельно оси α-спирали. Они удерживают цепь в закрученном состоянии.

Обычно белковые цепи спирализованы не полностью, а лишь частично. В таких белках, как миоглобин и гемоглобин, содержатся довольно длинные α-спиральные участки, например, цепь миоглобина спирализована на 75%. Во многих же других белках доля спиральных участков в цепи может быть небольшой.

Другим видом вторичной структуры полипептидов и белков является β-*структура*, называемая также *складчатым листом*, или *складчатым слоем*. В складчатые листы укладываются вытянутые полипептидные цепи, связываемые множеством водородных связей между пептидными группами этих цепей (рис. 12.4).

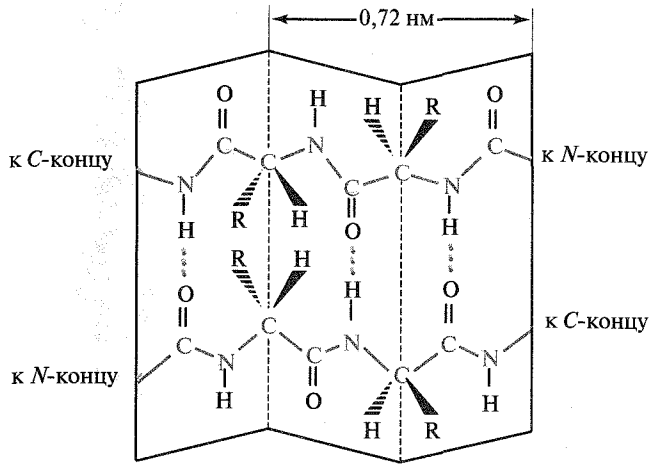
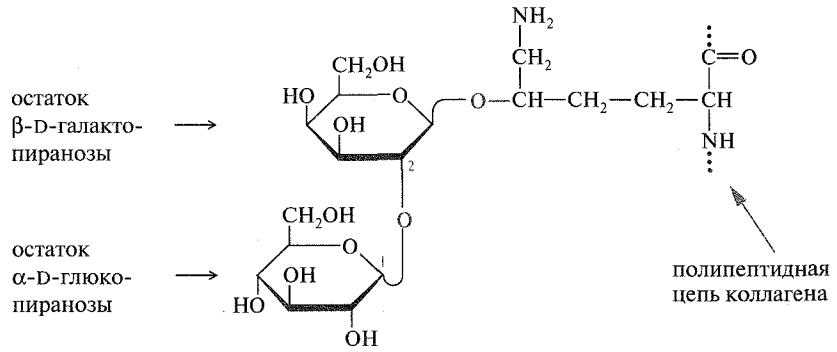


Рис. 12.4. Вторичная структура полипептидной цепи в виде складчатого листа (β-структура)

Во многих белках одновременно содержатся α-спиральные и β-складчатые структуры. В отличие от α-спирали складчатые листы условно считают плоскими. Однако складчатые листы могут быть и закрученными. Например, β-фиброин шелка содержит очень длинные скрученные ленты β-складчатого листа.

Структура коллагена. Коллаген — один из самых распространенных белков человеческого организма, на его долю приходится до 30% от общего количества белка. Коллаген представляет собой волокнистый, нерастворимый в воде белок. Вместе с другими компонентами он образует коллагеновые волокна, составляющие основную массу соединительной ткани организма.

Полипептид, лежащий в основе коллагена, называется тропоколлагеном. Тропоколлаген имеет необычную первичную структуру. Как правило, белки имеют гетерогенный состав, однако в редких случаях может преобладать какая-нибудь одна α-аминокислота. Так, в тропоколлагене треть аминокислотного состава приходится на долю самой «маленькой» α-аминокислоты — глицина, и 20—22% — на долю пролина. Содержащиеся в небольшом количестве остатки 4-гидроксипролина и 5-гидроксилизина получаются при гидроксилировании полипептидных цепей. С участием OH-группы 5-гидроксилизинового остатка осуществляется связь коллагена с дисахаридными фрагментами, состоящими из глюкозы и галактозы, связанных редко встречающейся α-1,2-гликозидной связью.

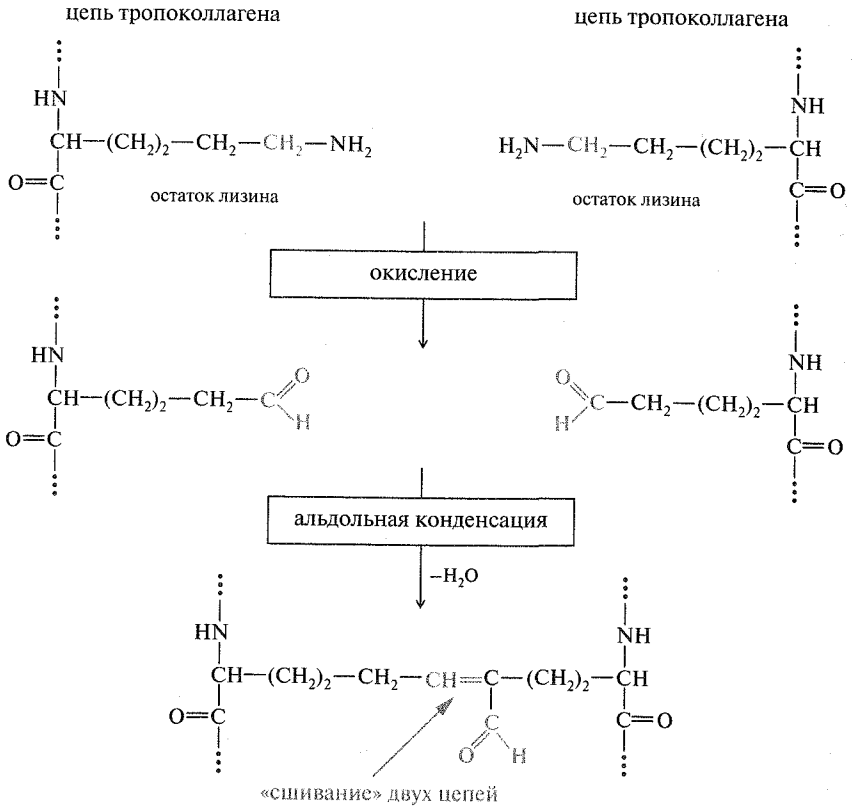


Почти вся цепь тропоколлагена построена из последовательности триплетов —Gly—Pro—HyPro— (HyPro — остаток 4-гидроксипролина). Единичная полипептидная цепь включает примерно 1000 аминокислотных остатков и имеет форму сильно вытянутой спирали.

Три параллельно вытянутые единичные спирали скручиваются в суперспираль, стабилизированную водородными связями между NH-группами глициновых остатков и карбонильными группами пролиновых и гидроксипролиновых остатков. Внутрь спирали погружены только атомы водорода глициновых остатков, и туда не может поместиться никакой другой радикал. Радикалы других α-аминокислот расположены на внешней стороне суперспирали.

Ступенчато уложенные в длину тропоколлагеновые единицы образуют коллагеновое волокно. Тропоколлагеновые молекулы соединяются между собой ковалентными связями, в образовании которых участвуют остатки лизина. Боковые радикалы лизиновых остатков сначала окисляются в альдегиды, между которыми затем происходит реакция альдольной конденсации с последующим вы-

Схема 12.1. **«Сшивание» тропоколлагеновых цепей в коллагене**



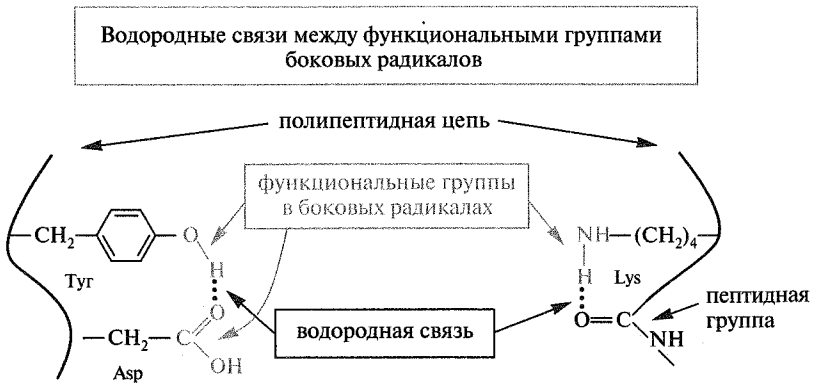
делением молекулы воды, ведущая к «сшиванию» пептидных цепей (схема 12.1).

Нарушения в синтезе коллагена ведут к ослаблению костной и зубной тканей и соответственно вызывают некоторые заболевания (цинга). Обычно это связано с недостатком витамина С, играющего роль кофермента в гидроксилировании пролинового остатка.

Коллаген имеет большое значение в медицинской практике. На основе этого биополимера разработаны новые пластические материалы — коллагеновые пленки, губки, предназначенные для закрытия кровоточащих поверхностей, донорских участков кожи, лечения трофических язв, ожогов, ран. Он используется для получения биосовместимых материалов, которые, выполнив функцию временного каркаса, замещаются затем собственными тканями организма.

Третичная структура. Полипептидная цепь, включающая элементы той или иной вторичной структуры, способна вся целиком укладываться определенным образом в пространстве, т. е. приобретает третичную структуру. При этом во взаимодействие вступают боковые радикалы α-аминокислотных остатков, находящиеся в линейной полипептидной цепи на значительном удалении друг от друга, но сближенные в пространстве за счет изгибов цепи.

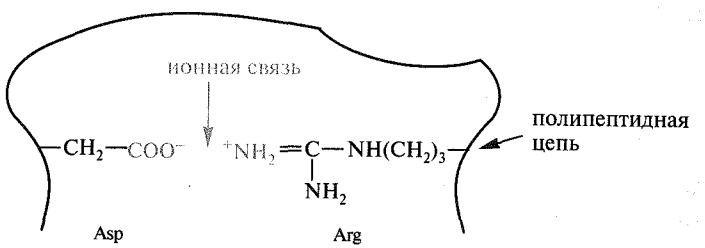
Большую роль в стабилизации третичной структуры играют *водородные связи*. Они могут возникать между функциональными группами боковых радикалов, а также между ними и пептидными группами.



В формировании третичной структуры важную роль играют ионное (электростатическое) и гидрофобное взаимодействия, а также дисульфидные связи.

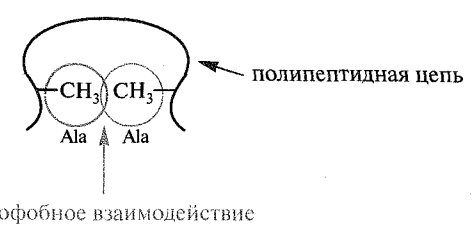
Ионное (электростатическое) *взаимодействие* может возникать между ионогенными радикалами аминокислотных звеньев. К их числу прежде всего принадлежат аминокислоты, имеющие в радикале дополнительные карбоксильные группы (аспарагиновая, глутаминовая кислоты) и аминогруппы (лизин, аргинин). Энергия таких связей может достигать 42 кДж/моль. Однако число их в белковой молекуле невелико.

Ионное взаимодействие между ионогенными боковыми радикалами



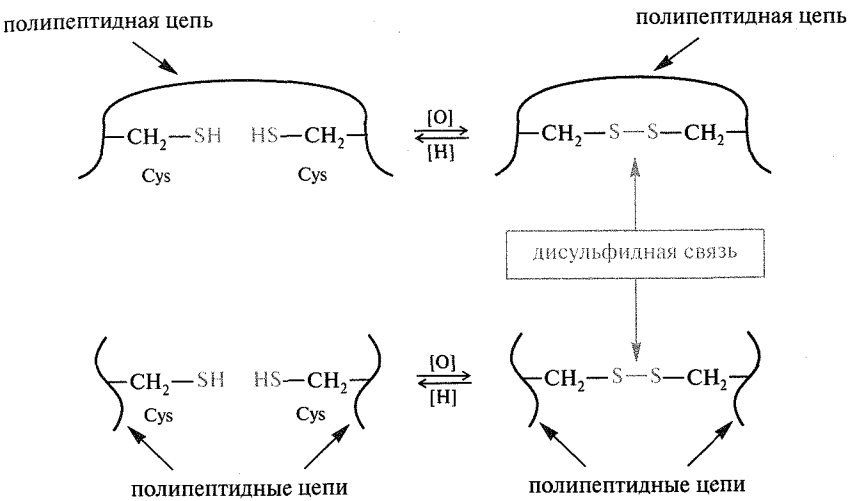
Гидрофобное взаимодействие обусловлено ван-дер-ваальсовыми силами притяжения между неполярными радикалами аминокислотных остатков. У глобулярных белков большая часть гидрофобных групп расположена внутри глобулы белка, а на внешней поверхности находятся преимущественно полярные группы.

Гидрофобное взаимодействие между неполярными радикалами



Большое значение для создания третичной структуры имеет ковалентная *дисульфидная связь*, образующаяся между цистеиновыми остатками одной и той же или разных белковых цепей.

Дисульфидные связи

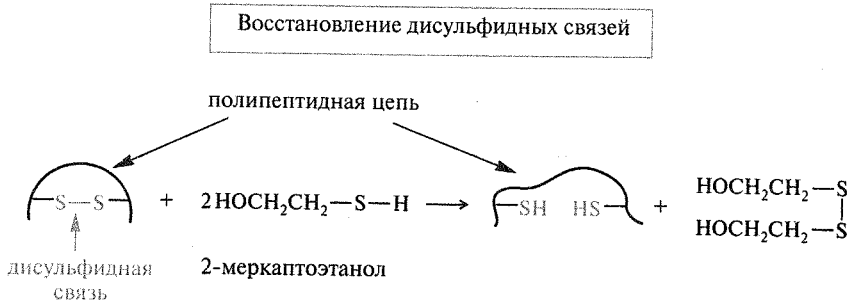


Дисульфидная связь содержится в очень многих пептидах и белках (окситоцин, вазопрессин, инсулин, лизоцим и др.). Кератин (белок волос и шерсти) содержит особенно много цистеиновых звеньев, способных при окислении образовывать дисульфидные связи.

Денатурация. Пространственная структура белков способна нарушаться под влиянием ряда факторов — повышенной температуры, изменения pH среды, облучения УФ-светом или рентгеновскими лучами, механическом воздействии (например, сильном перемешивании растворов).

Разрушение природной (нативной) макроструктуры белка называется *денатурацией*. Первичная структура белка при денатурации сохраняется. Денатурация может быть обратимой, так называемая *ренатурация*, если она приводит к легко восстанавливаемому изменению в структуре. Необратимая денатурация часто происходит при тепловом воздействии (например, свертывание яичного альбумина при варке яиц). У денатурированных белков снижается растворимость, а главное — исчезает биологическая активность.

При денатурации водородные связи легко разрушаются под действием некоторых реагентов, например мочевины; гидрофобные связи — при внесении в раствор поверхностно-активных веществ; дисульфидные связи — в присутствии восстановителей, например 2-меркаптоэтанола.



На примере рибонуклеазы (фермента, гидролизующего РНК) было показано, что дисульфидные связи могут восстанавливаться под действием избытка 2-меркаптоэтанола в водном растворе мочевины (рис. 12.5, *а*). Денатурированная полипептидная цепь рибонуклеазы теряет при этом ферментативную активность. После отмывания от реагентов денатурированная цепь рибонуклеазы постепенно окисляется кислородом воздуха и возвращается к исходной пространственной структуре (рис. 12.5, *б*). При этом у ренатурированной цепи рибонуклеазы почти полностью восстанавливается ферментативная активность.

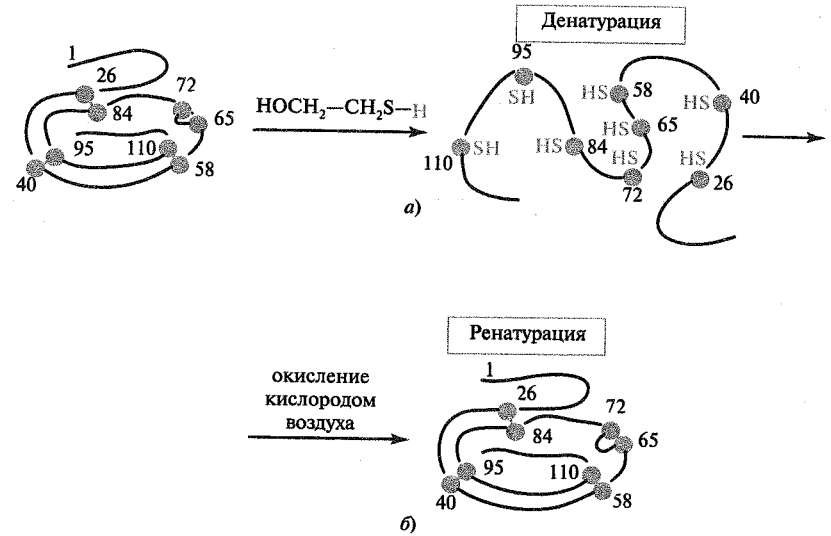


Рис. 12.5. Денатурация (*а*) и ренатурация (*б*) рибонуклеазы

Четвертичная структура. Несколько отдельных полипептидных цепей способны укладываться в более сложные образования, называемые также комплексами или агрегатами. При этом каждая цепь, сохраняя характерную для нее первичную, вторичную и третичную структуры, выступает в роли субъединицы комплекса с более высоким уровнем пространственной организации — четвертичной структурой (рис. 12.6). Такой комплекс представляет собой единое целое и выполняет биологическую функцию, несвойственную отдельно взятым субъединицам. Четвертичная структура закрепляется за счет водородных связей и гидрофобных взаимодействий между субъединичными полипептидными цепями.

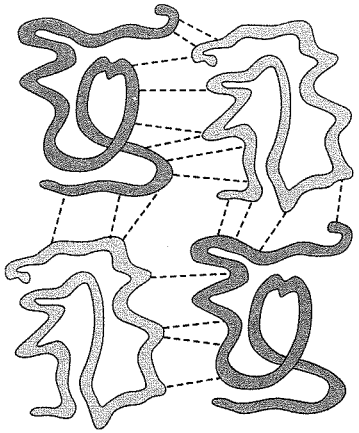


Рис. 12.6. Построение четвертичной структуры белков из отдельных субъединиц

Определение четвертичной структуры белковых агрегатов возможно только с помощью высокоразрешающих физико-химических методов (рентгенография, электронная микроскопия). Четвертичная структура характерна лишь для некоторых белков, например гемоглобина.

Главная функция гемоглобина (основного компонента эритроцитов) состоит в переносе кислорода из легких к тканям организма (транспортная функция). Его четвертичная структура представляет собой образование из четырех полипептидных цепей (субъединиц), каждая из которых содержит гем (см. 11.1). Гемоглобин относится к глобулярным белкам: общий объем его молекулы в пространстве близок к сфере с диаметром 5,5 нм.

Гем расположен в углублении, имеющемся в каждой из четырех субъединиц гемоглобина, в так называемом *гемовом кармане*. Во внутреннюю, гидрофобную часть кармана, гем погружен неполярными винильными радикалами, а гидрофильные пропионатные боковые радикалы, направленные к поверхности, находятся в непосредственной близости с положительно заряженными аминогруппами лизинового и аргининового остатков. Пиррольные кольца гема и неполярные радикалы аминокислотных остатков, выстилающих карман, связаны силами гидрофобного взаимодействия.

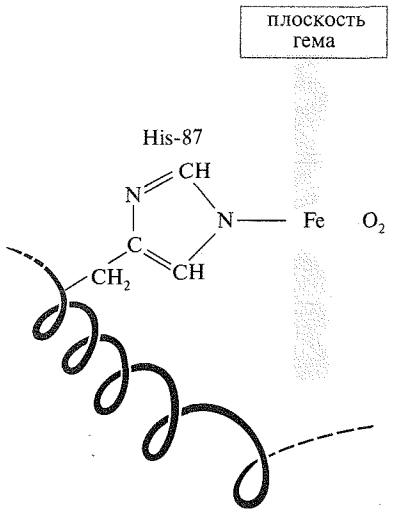


Рис. 12.7. Связь гема с гистидиновым остатком белковой β-цепи гемоглобина

Атом железа гема имеет октаэдрическую конфигурацию, т. е. железо здесь шестикоординационное. Ион Fe^{2+} находится в центре плоского порфинового квадрата и связан с четырьмя атомами азота пиррольных колец (см. 11.1). Пятым лигандом является остаток гистидина в белковой цепи гемоглобина, с атомом азота которого осуществляется координационная связь атома железа. Шестое координационное место (по другую сторону плоскости порфинового цикла) в отсутствие кислорода занимает молекула воды. При взаимодействии попавшего в легкие кислорода с гемоглобином происходит замещение молекулы воды на кислород, приводящее к образованию оксигемоглобина (рис. 12.7). Необычным является то, что в этом комплексе Fe^{2+} не окисляется в Fe^{3+}. Это объясняется тем, что в гемовом кармане молекула O_2 находится в гидрофобном окружении.

Помимо кислорода молекулу воды в гемоглобине могут замещать другие лиганды. В частности, действие монооксида углерода как дыхательного яда связано с тем, что он гораздо прочнее связывается с ионом Fe^{2+}, чем кислород, и таким образом блокирует гемоглобин.

Ввиду многообразия пептидов и белков существует несколько подходов к их классификации. Их можно классифицировать по биологическим функциям, составу, пространственному строению. Важнейшие биологические функции белков перечислены в начале данной главы.

По составу белки подразделяются на простые и сложные. При гидролизе простых белков в качестве продуктов расщепления получаются только α-аминокислоты. Сложные белки наряду с собственно белковой частью, состоящей из α-аминокислот, содержат органическую или неорганическую части непептидной природы, называемые *простетическими группами*. Примерами сложных белков могут служить транспортные белки миоглобин и гемоглобин, в

которых белковая часть — глобин — соединена с простетической группой — гемом. По типу простетической группы их относят к *гемопротеинам*. *Фосфопротеины* содержат остаток фосфорной кислоты, *металлопротеины* — ионы металла.

Смешанные биополимеры представляют собой также сложные белки. В зависимости от природы простетической группы их подразделяют на гликопротеины (содержат углеводную часть), липопротеины (липидную часть), нуклеопротеины (нуклеиновые кислоты).

По пространственной структуре белки делятся на два больших класса — *глобулярные* и *фибриллярные*. Такое деление сложилось исторически и продолжает использоваться в настоящее время.

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 (яичный белок), глобин (белковая часть гемоглобина), 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 (волосы, роговая ткань), β-фиброин шелка, миоинозин (мускульная ткань), коллаген (соединительная ткань).

В организме белки редко встречаются в «чистом» виде. В основном они входят в состав сложных образований с высоким уровнем организации, включающих в качестве субъединиц другие биополимеры и различные органические и неорганические группировки.

Глава 13
УГЛЕВОДЫ

Углеводы входят в состав клеток и тканей всех растительных и животных организмов и по массе составляют основную часть органического вещества на Земле. В живой природе они имеют большое значение как источники энергии в метаболических процессах (в растениях — крахмал, в животных организмах — гликоген); структурные компоненты клеточных стенок растений (целлюлоза), бактерий (мурамин), грибов (хитин); составные элементы жизненно важных веществ (нуклеиновые кислоты, коферменты, витамины). Некоторые углеводы и их производные используются как лекарственные средства.

Углеводы служат основным ингредиентом пищи млекопитающих. Общеизвестный их представитель — глюкоза — содержится в растительных соках, плодах, фруктах и особенно винограде (отсюда ее название — виноградный сахар). Глюкоза 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. Животные организмы не способны синтезировать углеводы и получают их из растительных источников. В самом общем виде фотосинтез может быть представлен как процесс *восстановления* диоксида углерода с использованием солнечной энергии. Эта энергия высвобождается в животных организмах в результате метаболизма углеводов, заключающегося с химической точки зрения в их *окислении*.

Фотосинтез: $xCO_2 + yH_2O + \text{Солнечная энергия} \longrightarrow \underset{\text{углеводы}}{C_x(H_2O)_y} + xO_2$

Метаболизм: $\underset{\text{углеводы}}{C_x(H_2O)_y} + xO_2 \longrightarrow xCO_2 + yH_2O + \text{Энергия}$

Углеводы можно рассматривать как своеобразное химическое «депо» энергии. Часть выделяющейся при метаболизме углеводов энергии превращается в теплоту, а часть — в новую химическую форму, запасаемую в АТФ (см. 14.3) и затем расходуемую в процессах жизнедеятельности (сокращение мышечных волокон, передача нервного импульса и др.).

По способности к гидролизу углеводы делятся на простые — *моносахариды* и сложные — *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. Среди них выделяют группу *олигосахаридов*, имеющих относительно небольшую молекулярную массу и содержащих от 2 до 10 моносахаридных остатков.

Составная часть приведенных выше названий — сахариды — связана с ранее широко употреблявшимся общим названием углеводов — сахара.

Современная химия углеводов пополнилась большой группой углеводсодержащих смешанных биополимеров. К ним принадлежат углевод-белковые (гликопротеины, протеогликаны) и углевод-липидные (гликолипиды) биополимеры.

13.1. Моносахариды

13.1.1. Строение и стереоизомерия

Моносахариды — твердые вещества, легко растворимые в воде, плохо — в спирте и совсем нерастворимые в эфире. Водные растворы имеют нейтральную реакцию на лакмус. Большинство моносахаридов обладает сладким вкусом. В свободном виде в природе встречается преимущественно глюкоза. Она же является структурной единицей многих полисахаридов. Другие моносахариды в свободном состоянии встречаются редко и в основном известны как компоненты олиго- и полисахаридов.

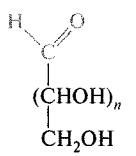
Моносахариды могут существовать как в открытой (оксоформе), так и циклических формах. В растворе эти изомерные формы находятся в динамическом равновесии.

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*. Для них характерно наличие неразветвленной углеродной цепи.

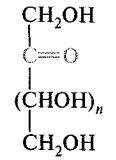
Моносахариды классифицируют с учетом двух признаков:

- природы карбонильной группы;
- длины углеродной цепи.

Моносахариды, содержащие альдегидную группу, называются *альдозами*, кетонную группу (обычно в положении 2) — *кетозами* (суффикс ***-оза*** характерен для названий всех моносахаридов: глюкоза, галактоза, фруктоза). Строение альдоз и кетоз в общем виде можно представить следующим образом.



альдозы
$n = 1—8$



кетозы
$n = 1—7$

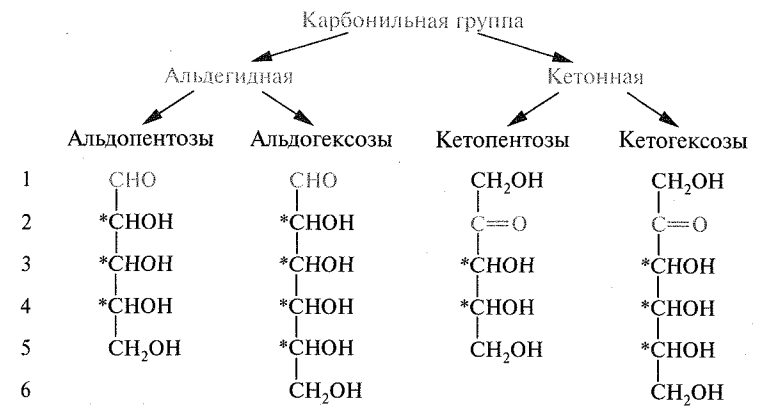
В зависимости от длины углеродной цепи (3—10 атомов) моносахариды делятся на триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы и т. д. Наиболее распространены пентозы и гексозы.

Стереоизомерия. Молекулы моносахаридов содержат несколько центров хиральности, что служит причиной существования большого числа стереоизомеров, соответствующих одной и той же структур-

ной формуле. Например, в альдогексозе имеются четыре хиральных атома углерода $HOCH_2(*CHOH)_4CHO$ и ей соответствуют 16 стереоизомеров (2^4), т. е. 8 пар энантиомеров.

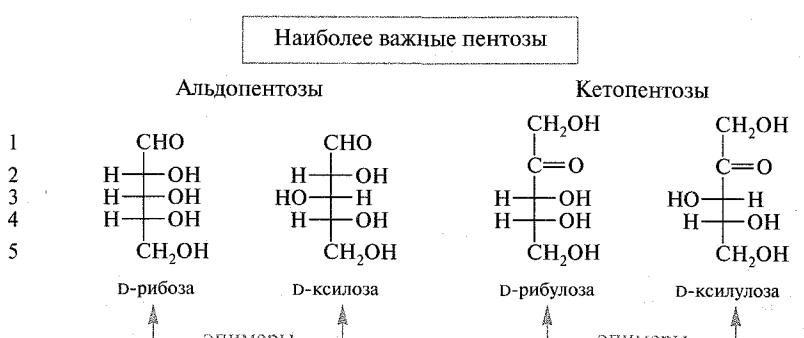
Кетогексозы $HOCH_2(*CHOH)_3C(O)CH_2OH$ содержат по сравнению с соответствующими альдозами на один хиральный атом углерода меньше, поэтому число стереоизомеров (2^3) уменьшается до 8 (4 пары энантиомеров).

Открытые (незамкнутые) формы моносахаридов изображают в виде проекционных формул Фишера (см. 3.2.4). Углеродная цепь в них записывается вертикально. У альдоз наверху помещают альдегидную группу, у кетоз — соседнюю с карбонильной первично-спиртовую группу. С этих групп начинают нумерацию цепи.

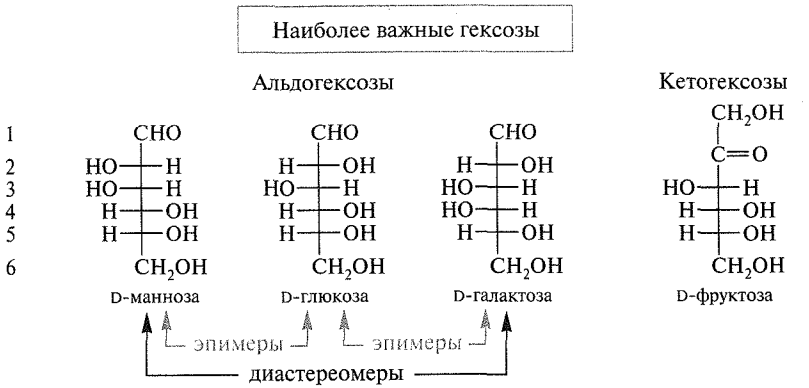


К часто встречающимся альдопентозам относятся D-рибоза и D-ксилоза, к кетопентозам — D-рибулоза и D-ксилулоза.

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 глюкозы).



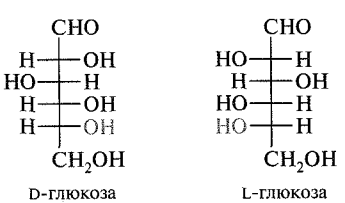
Наиболее широко распространенными в природе являются альдогексозы — D-глюкоза, D-галактоза, D-манноза, а кетогексозы часто бывают представлены D-фруктозой.



Относительная конфигурация моносахаридов определяется по конфигурационному стандарту — глицериновому альдегиду (см. 3.2.4). С конфигурацией его хирального центра сравнивается конфигурация наиболее удаленного от карбонильной группы («концевого») асимметрического атома углерода, имеющего наибольший номер. В альдопентозах таким атомом будет С-4, в альдогексозах — С-5, в кетогексозах — С-4 и т. п. При совпадении конфигурации этого атома углерода с конфигурацией D-глицеринового альдегида моносахарид в целом относят к D-ряду. И наоборот, при совпадении с конфигурацией L-глицеринового альдегида считают, что моносахарид принадлежит к L-ряду.

Семейство альдоз формально можно произвести от родоначального соединения — *глицеринового альдегида* (альдотриозы), а семейство кетоз — от *дигидроксиацетона* $HOCH_2C(O)CH_2OH$ (кетотриозы) путем последовательного наращивания цепи на один атом углерода. Подавляющее большинство природных моносахаридов принадлежит к D-ряду. На схеме 13.1 показано генетическое родство альдоз D-ряда с D-глицериновым альдегидом.

Каждой альдозе D-ряда соответствует энантиомер L-ряда с противоположной конфигурацией всех центров хиральности.



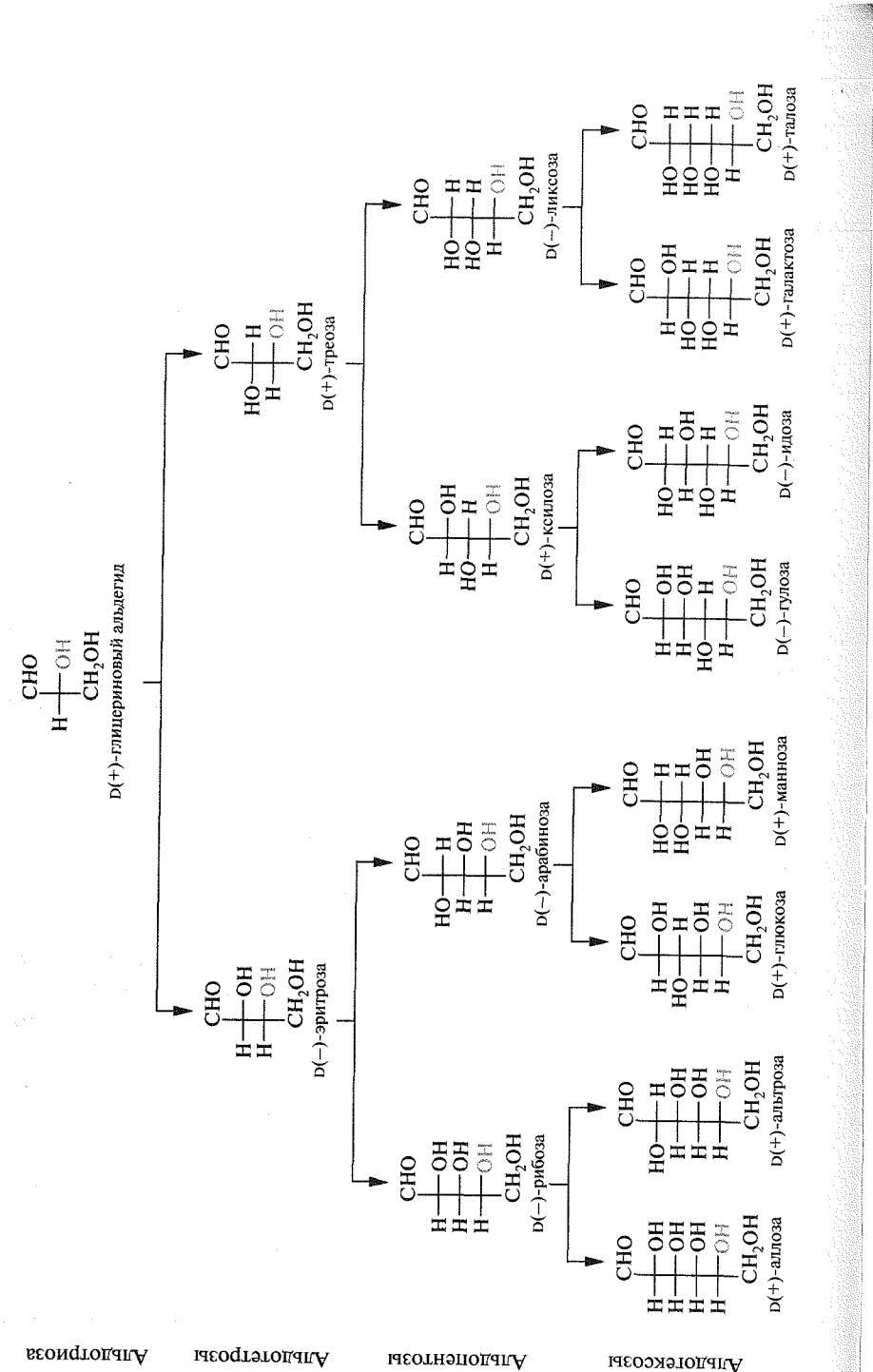


Схема 13.1. **Семейство D-альдоз**

Знак вращения плоскости поляризации света моносахаридами непосредственно нельзя связать с их принадлежностью к D- или L-рядам, он определяется экспериментально. Так, среди альдопентоз и альдогексоз D-стереохимического ряда имеются как лево-, так и правовращающие соединения (см. схему 13.1).

D,L-Система обозначений для моносахаридов не вполне универсальна, так как основывается на конфигурации одного из многих центров хиральности. Однако она продолжает использоваться в химии углеводов и лишь в редких случаях заменяется *R,S*-номенклатурой (см. 3.2.4). Например, D-глюкоза получает название (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-*пентагидроксигексаналь*.

Как видно из схемы 13.1, восемь стереоизомеров D-альдогексоз имеют одинаковое химическое строение, но отличаются конфигурацией одного или нескольких асимметрических атомов углерода, т. е. являются *диастереомерами*. Соответственно альдопентозы имеют четыре диастереомера.

Диастереомеры моносахаридов, 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 С-4, т. е. являются эпимерами по С-4. Аналогично D-глюкоза и D-манноза — эпимеры по С-2.

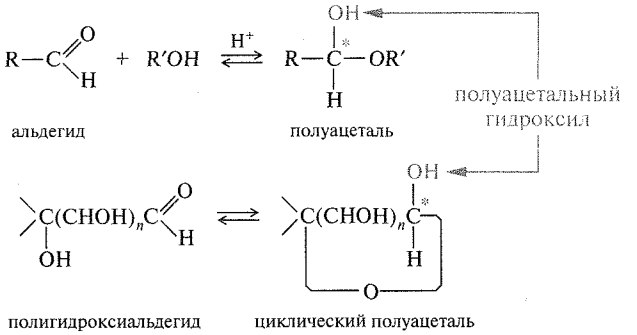
Циклические формы. Впервые предположение о циклическом строении глюкозы было высказано нашим соотечественником А. А. Колли (1870), а затем развито немецким ученым Б. Толленсом (1883).

Циклические формы моносахаридов по химической природе являются *циклическими полуацеталями*. Если обычные полуацетали образуются при взаимодействии молекул двух соединений — спирта и альдегида, то циклические полуацетали получаются за счет взаимодействия аналогичных функциональных групп, принадлежащих молекуле одного соединения — полигидроксиальдегида, в частности, моносахарида.

Следует обратить внимание, что в этих реакциях из прохирального центра, а им является атом углерода карбонильной группы, возникает хиральный центр — атом углерода, с которым связана полуацетальная гидроксильная группа.

Полуацетальную гидроксильную группу в химии углеводов называют гликозидной. По свойствам она значительно отли-

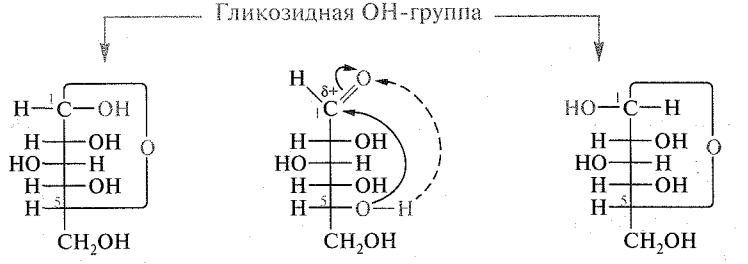
чается от спиртовых (гликозных) гидроксильных групп моносахарида.



В результате внутримолекулярного взаимодействия образуются термодинамически более устойчивые пятичленные — *фуранозные* — и шестичленные — *пиранозные* — циклы.

Названия циклов происходят от названий родственных гетероциклических соединений — фурана и пирана.

Образование этих циклов связано со способностью углеродных цепей моносахаридов принимать достаточно выгодную клешневидную конформацию (см. 3.2.2). Вследствие этого в пространстве оказываются сближенными альдегидная (или кетонная) и гидроксильная при С-4 (или при С-5) группы, т. е. те функциональные группы, за счет 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 моноса харида указывается размер цикла в виде «окончания» -***пираноза*** или -***фураноза***.

Если в циклизации участвует у альдогексоз гидроксильная группа при С-4, а у кетогексоз — при С-5, то получаются полуацетали с пятичленным фуранозным циклом.

В циклической форме возникает дополнительный центр хиральности — атом углерода, ранее входивший в состав карбонильной группы. Этот атом называют *аномерным*, а два соответствующих стереоизомера — α- и β-*аномерами*.

У α-аномера конфигурация аномерного центра одинакова с конфигурацией «концевого» хирального центра, определяющего принадлежность к D- или L-ряду, а у β-аномера — противоположна.

Таким образом, в формулах Фишера циклическая форма моносахаридов D-ряда в α-аномере гликозидная гидроксильная группа находится справа, а в β-аномере — слева от углеродной цепи.

Аномерные атомы углерода в α- и β-формах имеют противоположные конфигурации. Но в целом α- и β-аномеры из-за наличия еще нескольких центров хиральности являются не энантиомерами, а диастереомерами (рис. 13.1). Поэтому они различаются по свойствам, например, α-аномер D-глюкопиранозы — кристаллическое вещество с т. пл. 146 °С и удельным вращением +112°, а β-аномер — с т. пл. 150 °С и удельным вращением +19°. Аномеры представляют собой частный случай эпимеров.

Различные конфигурации аномерного атома углерода возникают вследствие того, что альдегидная группа из-за поворота вокруг σ-связи С-1—С-2 обращается к атакующему реагенту (гидроксильной группе) как *re*-, так и *si*-стороной (см. 3.2.7). В данном случае нуклеофильный реагент ахирален и не обладает избирательностью, т. е. не различает энантиотопные стороны двойной связи, поэтому он атакует электрофильный атом углерода карбонильной группы с

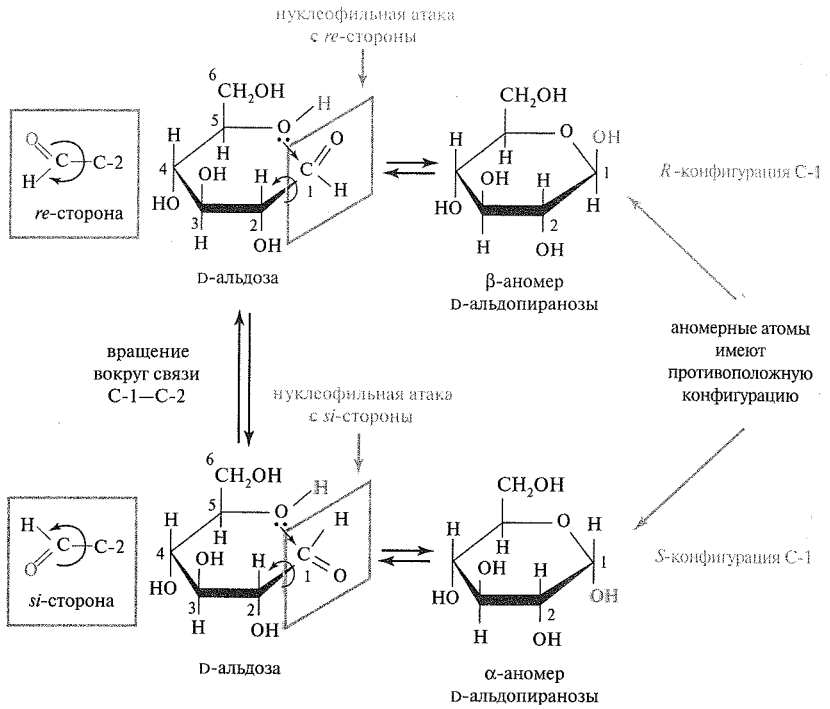


Рис. 13.1. Образование α- и β-аномеров альдогексоз на примере D-глюкозы

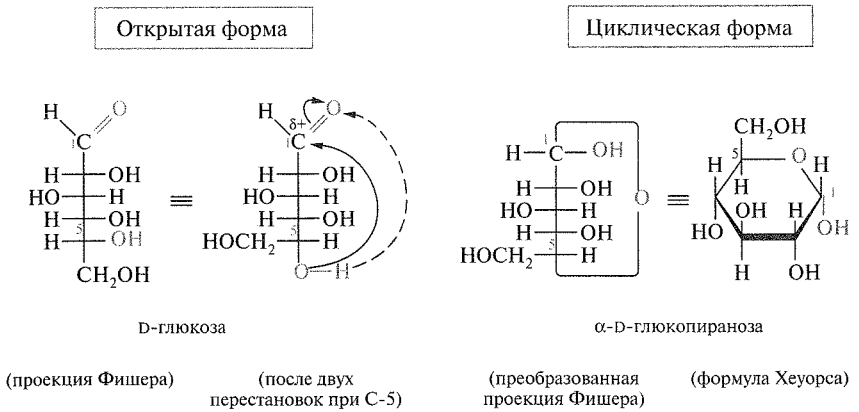
любой стороны двойной связи (см. рис. 13.1). В результате образуются полуацетали с *R*- и *S*-конфигурациями аномерного атома углерода. Другими словами, основная причина одновременного образования α- и β-аномеров состоит в нестереоселективности протекающей вне организма реакции.

Формулы Хеуорса. Для циклических форм моносахаридов приняты перспективные формулы Хеуорса, в которых циклы изображаются в виде плоских многоугольников, лежащих перпендикулярно плоскости рисунка. Атом кислорода располагается в пиранозном цикле в дальнем правом углу, в фуранозном — за плоскостью цикла. Символы атомов углерода в циклах не пишутся.

пиранозный цикл

фуранозный цикл

При написании формул Хеуорса руководствуются следующими правилами. В фишеровской проекционной формуле моносахарида производят две перестановки заместителей при том асимметрическом атоме углерода, гидроксильная группа которого принимает участие в образовании оксидного цикла (что не меняет конфигурации этого атома углерода). Перестановки производят с условием, чтобы данная гидроксильная группа оказалась внизу, т. е. на одной проекционной линии с атомами углерода. Затем замыкают оксидный цикл.

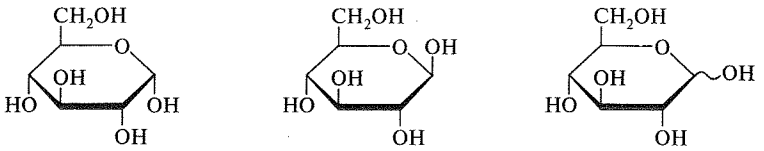


От преобразованной таким образом проекционной формулы Фишера переходят к формуле Хеуорса. Заместители, находящиеся слева от углеродной цепи в фишеровской проекции, в формуле Хеуорса располагают над плоскостью цикла; заместители, расположенные справа, — под плоскостью. Описанные этапы перехода приведены на примере пиранозной формы одного из двух аномеров D-глюкозы.

У альдогексоз D-ряда в пиранозной форме (и у альдопентоз D-ряда в фуранозной форме) группа CH_2OH всегда располагается над плоскостью цикла, что служит формальным признаком D-ряда. Гликозидная гидроксильная группа у α-аномеров альдоз D-ряда оказывается под плоскостью, у β-аномеров — над плоскостью.

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

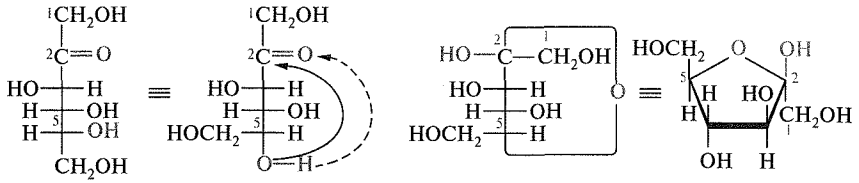
D-Глюкопираноза



α-аномер | β-аномер | (без уточнения конфигурации аномерного центра)

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

Открытая форма | Циклическая форма



D-фруктоза (проекция Фишера) | (после двух перестановок при С-5) | β-D-фруктофураноза (преобразованная проекция Фишера) | (формула Хеуорса)

13.1.2. 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). α-D-Глюкопираноза значительно растворима в воде, чем β-D-глюкопираноза. Они различаются величиной угла удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$: у α-аномера +112°, у β-аномера +19°. У свежеприготовленного раствора каждого аномера при стоянии наблюдается постепенное изменение удельного вращения до достижения одинакового для того и другого раствора угла вращения +52,5°.

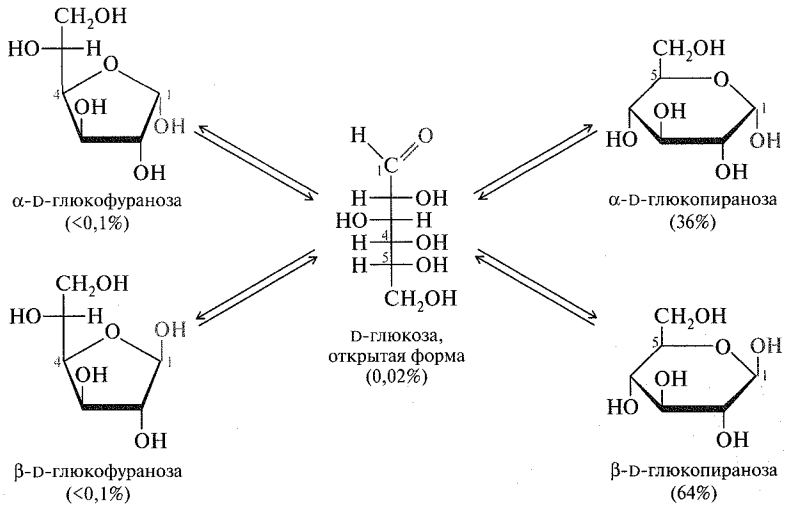
Изменение во времени угла вращения плоскости поляризации света растворами углеводов называется мутаротацией.

Химическая сущность мутаротации состоит в способности моносахаридов (или моносахаридных звеньев в составе олиго- и полисахаридов) к существованию в виде равновесной смеси таутомеров — открытой и циклических форм. Такой вид таутомерии называется *цикло-оксо-таутомерией* (ранее еще называли кольчато-цепной).

В растворах установление равновесия между четырьмя циклическими таутомерами моносахаридов протекает через открытую форму — оксоформу. Взаимопревращение α- и β-аномеров друг в друга через промежуточную оксоформу называется *аномеризацией*.

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

Схема таутомерных превращений D-глюкозы

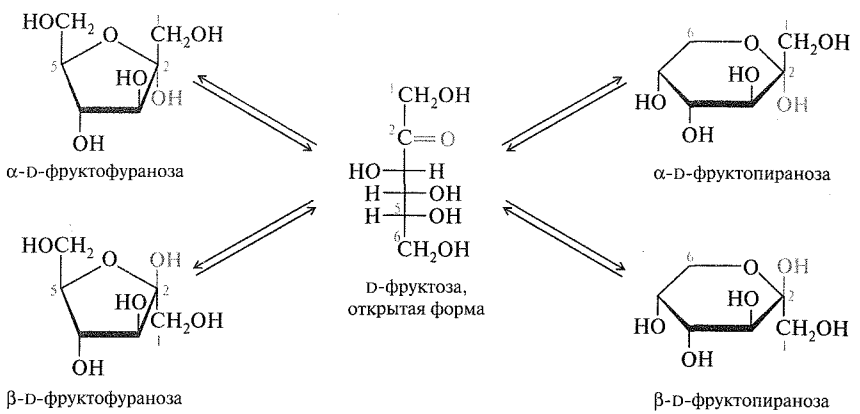


α-D-глюкофураноза (<0,1%) | α-D-глюкопираноза (36%) | D-глюкоза, открытая форма (0,02%) | β-D-глюкофураноза (<0,1%) | β-D-глюкопираноза (64%)

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. Это обусловлено сдвигом равновесия в сторону открытой формы по мере ее расходования в соответствующей реакции. Таутомерия лежит в основе множественности химических свойств моносахаридов.

Аналогичные таутомерные превращения происходят в растворах со всеми моносахаридами и большинством известных дисахаридов. Ниже приведена схема таутомерных превращений важнейшего представителя кетогексоз — D-фруктозы, содержащейся во фруктах, меде и входящей в состав сахарозы (см. 13.2).

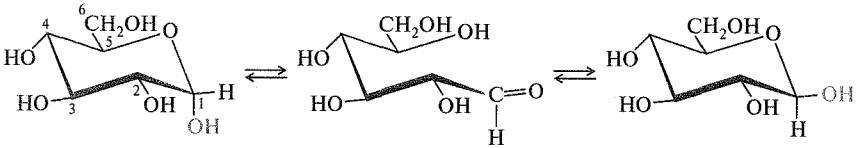
Схема таутомерных превращений D-фруктозы



13.1.3. Конформации

Методом рентгеноструктурного анализа установлено, что из двух кресловидных конформаций пиранозного цикла (см. 3.2.2) в D-глюкопиранозе осуществляется та, в которой все большие по объему заместители, например первичноспиртовая и гидроксильная группы, занимают экваториальные положения. При этом полуацетальная группа у β-аномера находится в экваториальном, у α-аномера — в аксиальном положениях. Таким образом, у β-аномера все заместители находятся в более выгодном экваториальном положении, в связи с чем он преобладает в смеси таутомеров D-глюкозы.

Конформационные формулы таутамеров D-глюкозы



Аномеры образуются не в равных количествах, а с преобладанием термодинамически более устойчивого диастереомера. Предпочтительность образования того или другого аномера во многом определяется их конформационным строением.

Конформационное строение D-глюкопиранозы проливает свет на уникальность этого моносахарида. β-D-Глюкопираноза — моносахарид с полным экваториальным расположением заместителей. Обусловленная этим высокая термодинамическая устойчивость — основная причина широкой распространенности ее в природе.

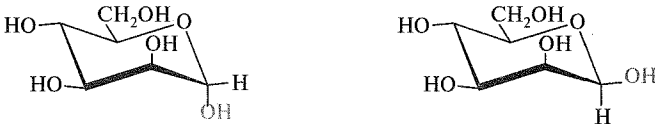
У D-галактопиранозы OH-группа при C-4 находится в аксиальном положении. Соотношение α- и β-аномеров приблизительно такое же, как у D-глюкопиранозы.

Соотношение α- и β-аномеров D-галактопиранозы

У D-маннопиранозы OH-группа при C-2 занимает аксиальное положение и в смеси таутомеров преобладает α-аномер. У β-аномера в пространстве должны быть сближены орбитали с электронными парами трех атомов кислорода (циклического и гидроксильных групп при C-1 и C-2). Возникающее отталкивание электронов делает β-форму невыгодной. В α-аномере гидроксильные группы при C-1 и C-2 находятся в наибольшем удалении друг от друга, чем и объясняется его преобладание. Интересно заметить, что α-D-маннопираноза имеет сладкий, а ее β-аномер — горький вкус.

Конформационное строение моносахаридов обусловливает формирование пространственного строения длинных полисахаридных цепей, т. е. вторичную структуру.

Соотношение α- и β-аномеров D-маннопиранозы

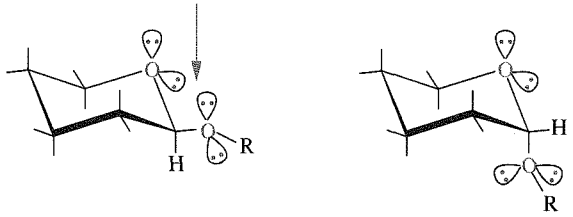


Наличие в пиранозном цикле атома кислорода определяет ряд дополнительных факторов, влияющих на устойчивость аномеров. Например, при замещении в молекуле D-глюкопиранозы полуацетальной гидроксильной группы на алкоксильную более выгодной может стать α-аномерная форма. Стремление RO-группы занять не экваториальное, а аксиальное положение в данном случае связано с так называемым *аномерным эффектом*.

Аномерный эффект проявляется как результат отталкивания между сближенными в пространстве электронными парами двух атомов кислорода — циклического и входящего в состав алкоксильного заместителя.

Аномерный эффект

электронное отталкивание



аномерный эффект в β-аномере

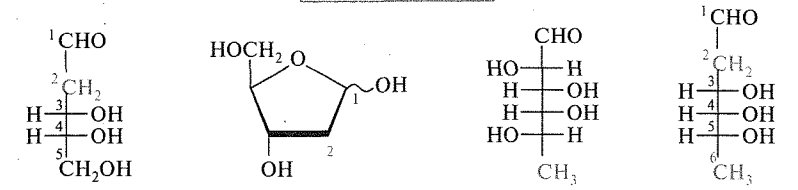
отсутствие аномерного эффекта в α-аномере

13.1.4. Производные моносахаридов

К производным моносахаридов относят соединения, имеющие моносахаридную природу и содержащие вместо одной или нескольких гидроксильных групп (а также в дополнение к ним) атом водорода или другие функциональные группы, чаще всего аминогруппу или карбоксильную группу. Такие производные называют *дезоксисахарами*. В названия этих производных наряду с наименованием моносахарида вводят (в алфавитном порядке) приставку ***дезокси-*** и название «нового» заместителя (за исключением атома водорода).

Дезоксисахара. Большое значение имеют производные, у которых одна или две ОН-группы заменены на атом водорода, например, 2-дезокси-D-рибоза — структурный компонент нуклеиновых кислот; 6-дезоксигалактоза (фукоза) в виде L-стереоизомера входит в состав многих олигосахаридов животного происхождения. В природных сердечных гликозидах (см. 16.2), применяемых в кардиологии, содержатся остатки 2,6-дидезоксисахаров, например дигитоксозы (сердечные гликозиды наперстянки).

Дезоксисахара



2-дезокси-D-рибоза

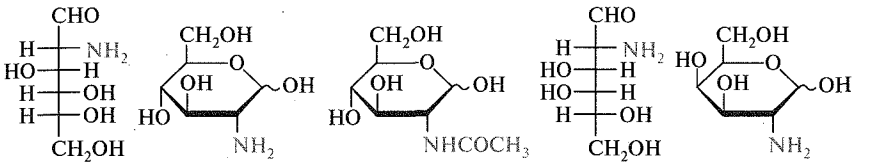
2-дезокси-D-рибофураноза

L-фукоза

дигитоксоза

Аминосахара. Эти производные, содержащие вместо гидроксильной аминогруппу (чаще всего при С-2), обладают основными свойствами и образуют с кислотами хорошо кристаллизующиеся соли. Важнейшими представителями аминосахаров служат 2-аминоаналоги D-глюкозы и D-галактозы. Аминогруппа в них может быть ацилирована остатками уксусной, иногда серной кислот.

Аминосахара



D-глюкозамин (2-амино-2-дезокси-D-глюкопираноза)

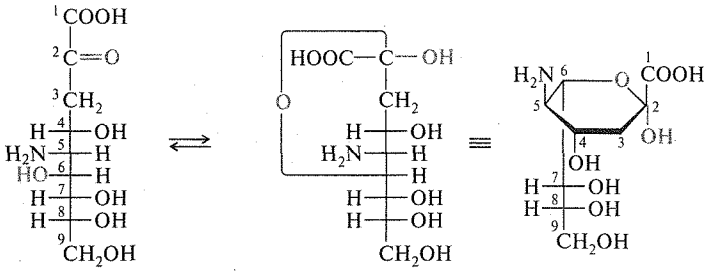
N-ацетил-D-глюкозамин (2-ацетамидо-2-дезокси-D-глюкопираноза)

D-галактозамин (2-амино-2-дезокси-D-галактопираноза)

Нейраминовая и сиаловые кислоты. В свободном состоянии эти соединения содержатся в спинномозговой жидкости. Углеродная цепь нейраминовой кислоты состоит из 9 атомов углерода, содержит кетонную группу рядом с карбоксильной, т. е. ее основой является *нонулозоновая* кислота. В ней в положении 3 гидроксильная группа заменена на атом водорода, а в положении 5 — на аминогруппу.

Названием *сиаловые кислоты* обозначается группа различных *N*- и *O*-ацилированных производных нейраминовой кислоты. Ацилирование происходит, как правило, ацетильным $CH_3C(O)$— или гидроксиацетильным $HOCH_2C(O)$— радикалами (остатками соответственно уксусной и гликолевой кислот).

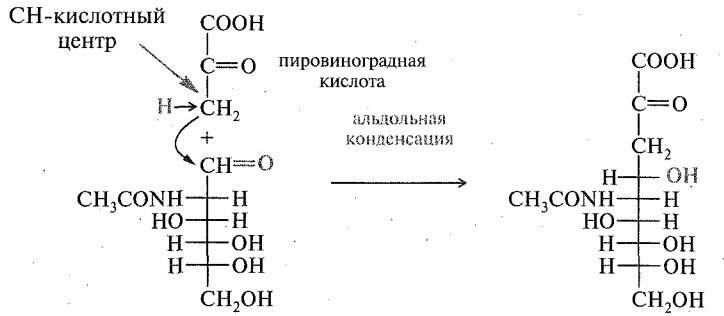
Нейраминовая кислота



открытая форма — циклическая форма

N-Ацетилнейраминовая кислота получается ферментативным путем в результате альдольной конденсации пировиноградной кислоты и *N*-ацетил-D-маннозамина.

Синтез *N*-ацетилнейраминовой кислоты



N-ацетил-D-маннозамин — *N*-ацетилнейраминовая кислота

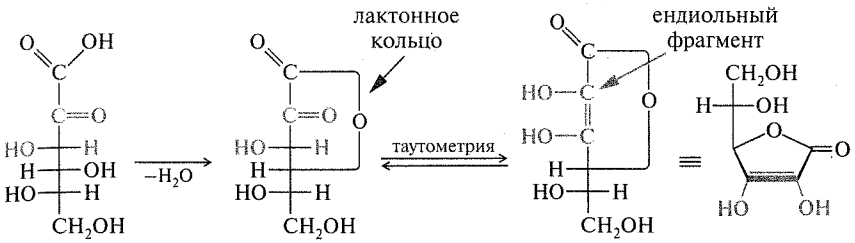
Сиаловые кислоты представляют собой бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде, нерастворимые в неполярных органических растворителях. Они служат компонентами специфических веществ крови и тканей; входят в состав ганглиозидов мозга, участвующих в проведении нервных импульсов.

Аскорбиновая кислота (витамин С). По структуре аскорбиновая кислота близка к моносахаридам. Она содержится во фруктах, особенно цитрусовых, ягодах (шиповник, черная смородина), овощах, молоке. Недостаток аскорбиновой кислоты в пище вызывает раз-

личные заболевания, в частности цингу. Аскорбиновая кислота относится к водорастворимым витаминам. В большом масштабе она производится в промышленности из D-глюкозы.

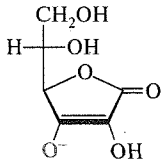
Аскорбиновая кислота относится к L-стереохимическому ряду и представляет собой γ-лактон.

L-Аскорбиновая кислота



2-оксо-L-гулоновая кислота — γ-лактон 2-оксо-L-гулоновой кислоты (аскорбиновая кислота)

Аскорбиновая кислота проявляет довольно сильные кислотные свойства (pK_a 4,2), обусловленные диссоциацией одной из ОН-групп ендиольного фрагмента. При образовании солей γ-лактонное кольцо не размыкается.



аскорбат-ион

Аскорбиновая кислота обладает сильными восстановительными свойствами. Образующаяся при ее окислении **дегидроаскорбиновая кислота** легко восстанавливается в аскорбиновую.

аскорбиновая кислота — дегидроаскорбиновая кислота

Этот процесс осуществляется в мягких условиях и обеспечивает некоторые окислительно-восстановительные реакции в организме, например окисление α-аминокислоты пролина.

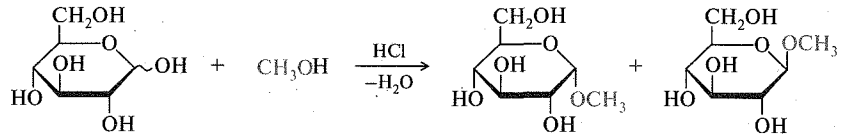
13.1.5. Химические свойства

Гликозиды. При взаимодействии моносахаридов с гидроксилсодержащими соединениями (спиртами, фенолами и др.) в условиях кислотного катализа образуются производные циклической формы только по гликозидной ОН-группе — циклические ацетали, называемые *гликозидами*.

В зависимости от размера оксидного цикла гликозиды делятся на *пиранозиды* и *фуранозиды*. Ацетали глюкозы называют глюкозидами, рибозы — рибозидами, фруктозы — фруктозидами и т. п. (суффикс ***-оза*** заменяется на ***-озид***).

(!) Растворы гликозидов не мутаротируют.

Способ получения гликозидов с низшими спиртами (этанол, метанол) состоит в нагревании моносахарида в соответствующем спирте, насыщенном газообразным хлороводородом (катализатор). При этом соответственно получаются этил- или метилгликозиды. В названии гликозидов указываются сначала наименование введенного радикала, затем конфигурация аномерного центра и название углеводного остатка с суффиксом ***-озид***.

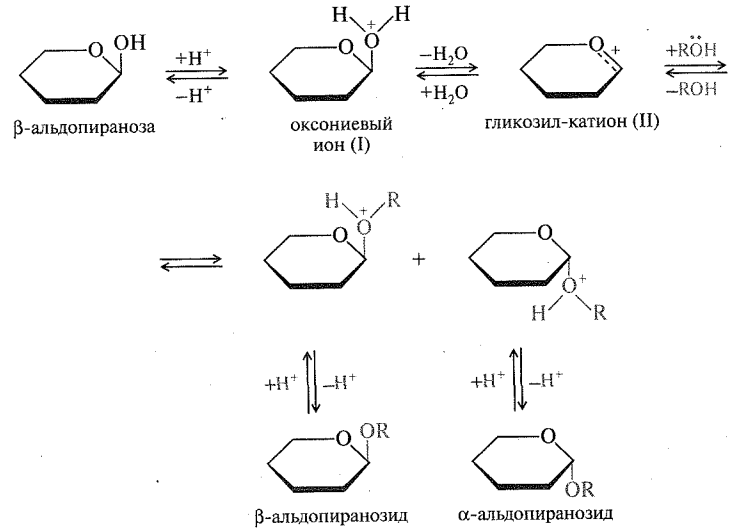


Превращение моносахарида в гликозид — сложный процесс, протекающий через ряд последовательных реакций. Вследствие таутомерии и обратимости реакции образования гликозида в растворе в равновесии в общем случае могут находиться таутомерные формы исходного моносахарида и соответственно четыре диастереомерных гликозида (α- и β-аномеры фуранозидов и пиранозидов).

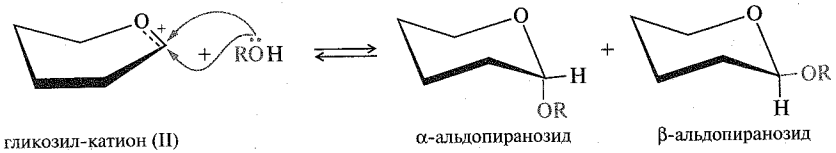
Механизм реакции в общих чертах аналогичен получению ациклических ацеталей (см. 8.2). Под действием кислотного катализатора происходит протонирование гликозидной гидроксильной группы (параллельно протекающее протонирование оксидного кислорода может привести только к ускорению таутомерного превращения циклической формы в открытую). Образовавшийся алкилоксониевый ион (I) далее отщепляет молекулу воды и превращается в гликозил-катион (II), в котором положительный заряд делокализован за счет участия циклического атома кислорода. Плоский sp^2-гибридизованный атом

углерода в гликозил-катионе (II) атакуется нуклеофильным реагентом (молекулой спирта) с двух сторон, в результате чего получаются α- и β-гликозиды.

Схема механизма образования гликозидов



Предполагается, что гликозил-катион (II) имеет конформацию *полукресла*, в которой пиранозное кольцо «уплощено»: 4 из 6 атомов цикла (С-1, С-2, С-5 и атом кислорода) лежат в одной плоскости. Это создает условия для атаки нуклеофильным реагентом с двух сторон плоскости.



(!) Как и все ацетали, гликозиды легко гидролизуются разбавленными кислотами, но проявляют устойчивость к гидролизу в слабощелочной среде.

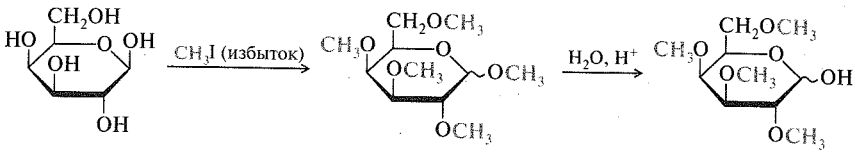
Более напряженные пятичленные гетероциклы фуранозидов расщепляются гидролитическим путем быстрее пиранозидов. Гидролиз гликозидов в кислой среде приводит к соответствующим спиртам и моносахаридам и представляет собой реакцию, обратную их образованию.

Для гидролитического расщепления гликозидов широко применяется ферментативный гидролиз, преимущество которого заключается в его специфичности. Например, фермент α-глюкозидаза из дрожжей расщепляет только α-глюкозидную связь; β-глюкозидаза из миндаля — только β-глюкозидную связь. На этом основании ферментативный гидролиз часто применяется в целях установления конфигурации аномерного атома углерода. Гидролиз гликозидов лежит в основе гидролитического расщепления полисахаридов, осуществляемого в организме, а также используется во многих промышленных процессах.

Молекулу гликозида формально можно представить состоящей из двух частей: *углеводной* и *агликоновой*. В роли гидроксилсодержащих агликонов могут выступать и сами моносахариды. Гликозиды, образованные с OH-содержащими агликонами, называют *O-гликозидами*. В свою очередь, гликозиды, образованные с NH-содержащими агликонами (например, аминами), называют *N-гликозидами*. К ним принадлежат нуклеозиды, имеющие важное значение в химии нуклеиновых кислот (см. 14.1). Известны примеры *S-гликозидов* (тиогликозидов), например содержащийся в горчице синигрин, при гидролизе которого получают горчичное масло (действующее вещество горчичников).

Простые эфиры. Эти производные получаются при взаимодействии спиртовых гидроксильных групп моносахаридов с алкилгалогенидами (метилиодид, этилиодид и т. д.). Одновременно в реакцию вступает и гликозидная гидроксильная группа, образуя гликозид. Простые эфиры не гидролизуются, а гликозидная связь легко подвергается гидролитическому расщеплению в кислой среде.

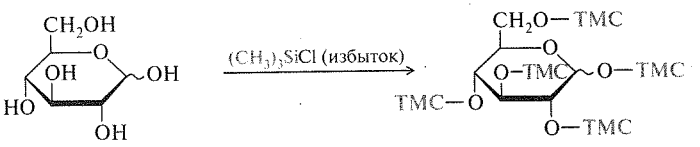
Образование простых эфиров моносахаридов



β-D-галактопираноза — метил-2,3,4,6-тетра-*O*-метил-D-галактопиранозид — 2,3,4,6-тетра-*O*-метил-D-галактопираноза

Большое практическое значение имеют триметилсилиловые эфиры моносахаридов (ТМС-эфиры). Моносахариды — нелетучие соединения, поэтому для анализа методами ГЖХ (см. 17.1) или масс-спектрометрии (см. 17.3.5) их

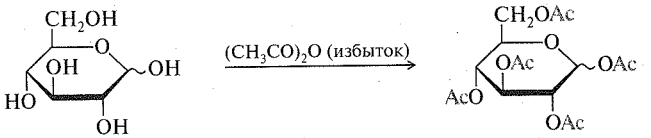
необходимо перевести в летучие производные, например ТМС-эфиры, путем взаимодействия с триметилхлоросиланом $(CH_3)_3SiCl$.



D-глюкопираноза — ТМС-эфир D-глюкопиранозы

где ТМС = $Si(CH_3)_3$.

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

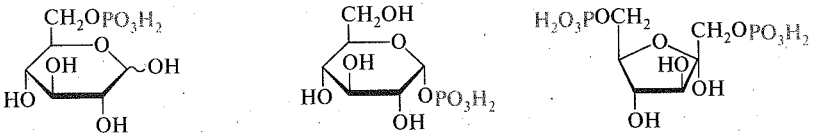


D-глюкопираноза — 1,2,3,4,6-пента-*O*-ацетил-D-глюкопираноза (пентаацетилглюкоза)

где Ac = $COCH_3$.

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. К ним прежде всего относятся фосфаты D-глюкозы: 1-фосфат D-глюкозы получается при гидролизе гликогена (см. 12.3.1) с помощью фермента фосфорилазы; 6-фосфат глюкозы образуется на первой стадии гликолиза, т. е. катаболизма глюкозы в организме. Далее 6-фосфат глюкозы изомеризуется в 6-фосфат D-фруктозы, который фосфорилируется в свою очередь с помощью АТФ до 1,6-дифосфата D-фруктозы.

Фосфаты моносахаридов

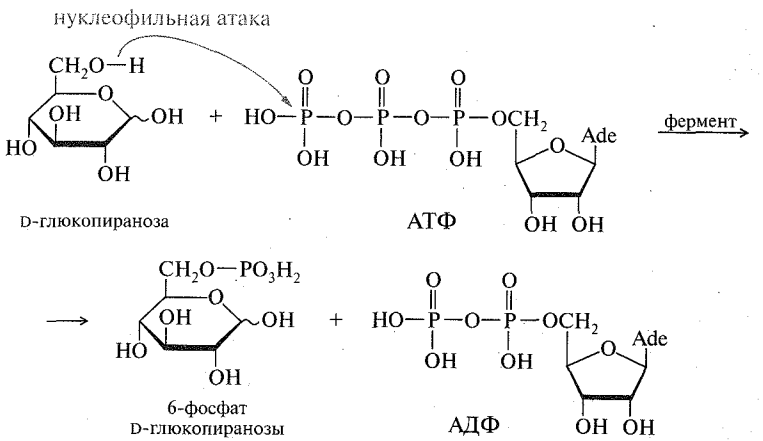


6-фосфат D-глюкопиранозы — 1-фосфат α-D-глюкопиранозы — 1,6-дифосфат α-D-фруктофуранозы

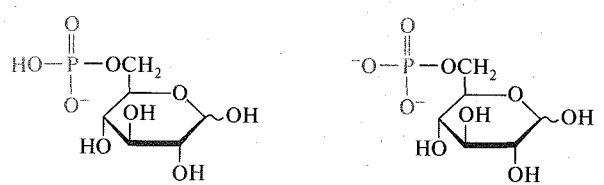
Фосфаты D-рибозы и 2-дезокси-D-рибозы служат структурными элементами нуклеиновых кислот и ряда коферментов (см. главу 14).

Эфиры серной кислоты — сульфаты — входят в состав полисахаридов соединительной ткани (см. 13.3.2).

Участие фосфатов моносахаридов в биохимических процессах. Один из важных метаболических процессов — *гликолиз* — начинается с реакции фосфорилирования глюкозы с помощью АТФ (см. 14.3) в присутствии фермента глюкокиназы, обеспечивающего избирательное взаимодействие с участием только первичноспиртовой группы. При этом происходит нуклеофильное замещение у атома фосфора с образованием хорошей уходящей группы, в роли которой выступает молекула АДФ.

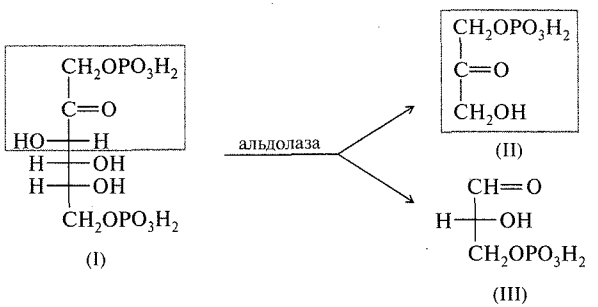


В полностью протонированной форме 6-фосфат D-глюкозы может существовать в средах с pH ниже 6 (его pK_{a1} 0,94, pK_{a2} 6,11). В организме, где в живых клетках поддерживается pH, равным 7, это соединение находится преимущественно в форме дианиона.

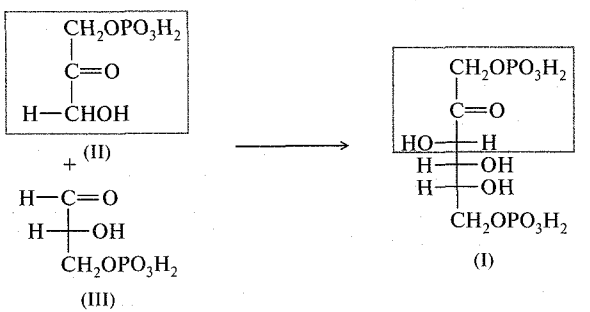


В животных организмах 1,6-дифосфат D-фруктозы (I) подвергается альдольному расщеплению, т. е. реакции, обратной альдольной конденсации. Расщепление происходит под действием фермента

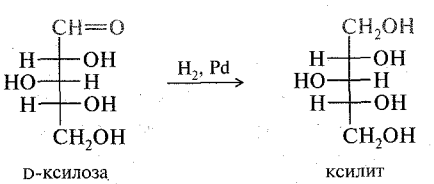
альдолазы и в результате образуются фосфаты двух триоз — фосфат дигидроксиацетона (II) и 3-фосфат D-глицеринового альдегида (III). Эти соединения вовлекаются в дальнейшие превращения.



Интересно, что в растениях 1,6-дифосфат фруктозы (I) образуется на одной из стадий фотосинтеза в результате реакции альдольной конденсации фосфата дигидроксиацетона (II) и 3-фосфата глицеринового альдегида (III).



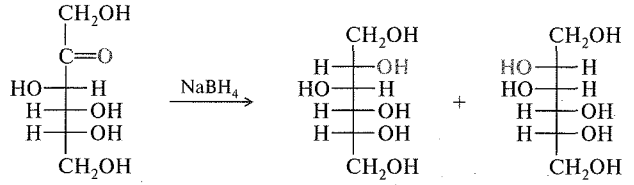
Восстановление. При восстановлении моносахаридов (их альдегидной или кетонной групп) образуются многоатомные спирты (полиолы), называемые *альдитами*. Эти кристаллические, легко растворимые в воде вещества обладают сладким вкусом и часто используются как заменители сахара при сахарном диабете (ксилит, сорбит).



Восстановление моносахаридов проводят водородом в присутствии металлических катализаторов (палладий, никель).

Шестиатомные спирты — **глюцит** (сорбит), **дульцит** и **маннит** — получаются при восстановлении соответственно глюкозы, галактозы и маннозы. Восстановление глюкозы в сорбит является одной из стадий промышленного синтеза аскорбиновой кислоты.

При восстановлении альдоз получается лишь один полиол, кетоз — смесь двух полиолов, например при восстановлении D-фруктозы борогидридом натрия $NaBH_4$ образуются D-глюцит (сорбит) и D-маннит.

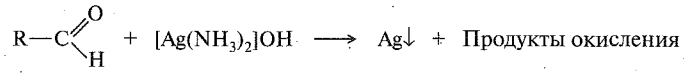


D-фруктоза D-глюцит D-маннит

Окисление. Реакции окисления используют в структурных исследованиях и биохимических анализах для обнаружения моносахаридов, в частности глюкозы, в биологических жидкостях (моча, кровь). В зависимости от условий окисления образуются различные продукты.

Окисление в щелочной среде. Альдозы в связи с наличием альдегидной группы способны восстанавливать в щелочной среде катионы металлов (серебра, меди). Такие реакции возможны за счет таутомерного перехода в альдегидную форму, например реакция «серебряного зеркала» с реактивом Толленса (см. 8.1). Кетозы тоже способны восстанавливать катионы металлов, так как они в щелочной среде изомеризуются в альдозы.

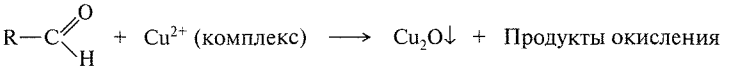
Моносахариды в щелочной среде неустойчивы, поэтому при их окислении получается смесь продуктов.



альдоза гидроксид диамминсеребра (реактив Толленса)

Моносахариды окисляются реактивом Бенедикта и реактивом Фелинга (фелингова жидкость), содержащими катионы меди(II). Различие между этими реактивами в том, что в фелинговой жидкости для стабилизации катионов меди(II) используют раствор калиево-натриевой соли винной кислоты (тартрат-ионы) (см. 10.3.6),

а в реактиве Бенедикта — соли лимонной кислоты (цитрат-ионы) (см. 9.3.6). Принцип действия реактивов одинаков и основан на восстановлении двухвалентной меди в одновалентную с осаждением оксида меди(I) Cu_2O (красно-кирпичный цвет).

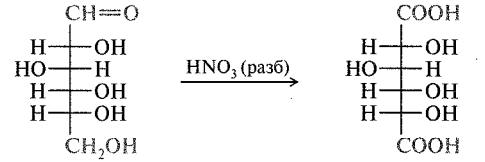


альдоза реактив Бенедикта или Фелинга (голубой цвет) (красно-кирпичный цвет)

Реактивы Толленса, Бенедикта или Фелинга используются как качественные тесты для обнаружения альдоз и кетоз. Моносахариды и их производные (как и любые углеводы вообще), вступающие в реакции с этими реактивами, называют *восстанавливающими*. Гликозиды не проявляют восстановительной способности и не дают положительной пробы с этими реактивами.

Окисление в нейтральной и кислой средах. Окисление альдоз без деструкции (разрушения) углеродного скелета проводят в нейтральной или кислой среде и получают различные кислоты.

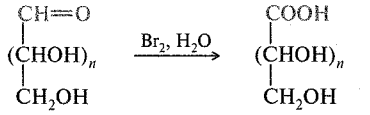
С помощью сильного окислителя — разбавленной азотной кислоты — концевые группы альдоз (альдегидная и первичноспиртовая) одновременно окисляются в карбоксильные группы, образуя *альдаровые* кислоты (называемые также сахарными). D-Глюкоза превращается при этом в **D-глюкаровую кислоту.**



D-глюкоза D-глюкаровая кислота

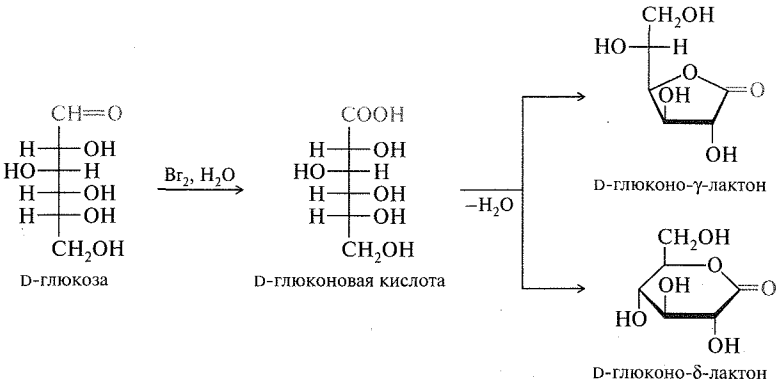
Получающаяся из D-галактозы **галактаровая (слизевая) кислота** трудно растворима в воде, что используется для обнаружения галактозы методом окисления ее азотной кислотой.

Мягкими окислителями (бромная вода) можно окислить альдегидную группу в карбоксильную, не затрагивая других групп. При этом получаются *альдоновые* кислоты.



альдоза альдоновая кислота

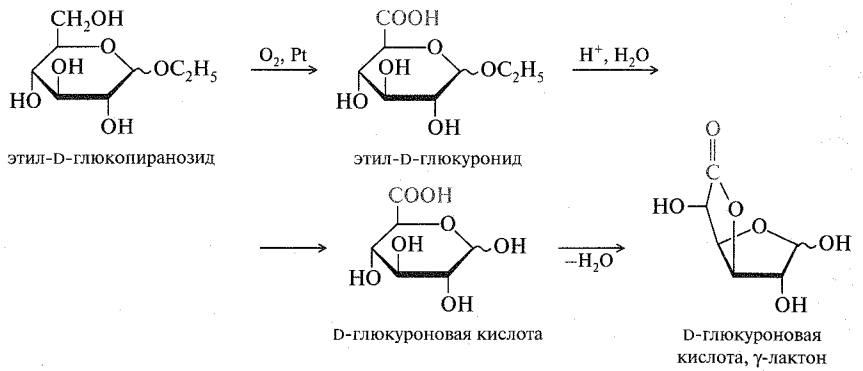
Альдоновые кислоты, являясь гидроксикислотами, выделяются в виде γ- или δ-лактонов (см. 10.2.3). При окислении D-глюкозы бромной водой с высоким выходом получается D-глюконовая кислота, легко отщепляющая молекулу воды с образованием лактонов. В медицине используется кальциевая соль этой кислоты (глюконат кальция).



D-глюкоза — D-глюконовая кислота — D-глюконо-γ-лактон; D-глюконо-δ-лактон

При окислении первичноспиртовой группы без затрагивания весьма склонной к окислению альдегидной группы получаются *уроновые* кислоты, синтез которых представляет собой сложную задачу. Обычно окислению подвергают моносахарид с защищенной альдегидной группой, например в виде гликозида. Уроновые кислоты, как и альдоновые, легко образуют лактоны.

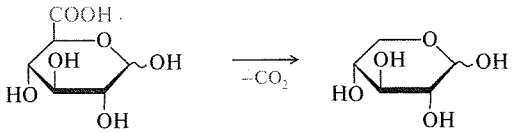
Схема синтеза D-глюкуроновой кислоты



этил-D-глюкопиранозид — этил-D-глюкуронид — D-глюкуроновая кислота — D-глюкуроновая кислота, γ-лактон

Уроновые кислоты при нагревании их солей с металлами (никель, магний) подвергаются декарбоксилированию. При этом из

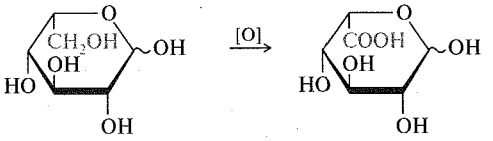
гексуроновых кислот образуются пентозы. В организме за счет ферментативной реакции декарбоксилирования D-глюкуроновой кислоты получается D-ксилоза.



D-глюкуроновая кислота — D-ксилопираноза

Приведенная реакция демонстрирует генетическую связь пентоз с гексозами, являющимися продуктами фотосинтеза.

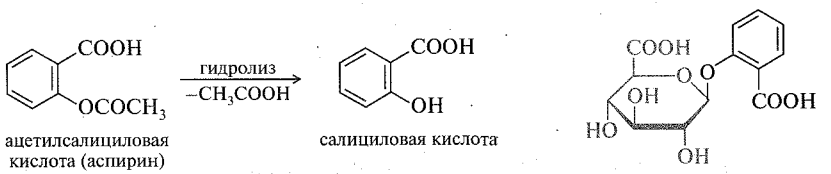
Уроновые кислоты — компоненты растительных и бактериальных полисахаридов. Пектиновые вещества плодов и ягод представляют собой продукты поликонденсации D-галактуроновой кислоты (см. 13.3.1); D-глюкуроновая и L-идуроновая кислоты являются структурными единицами гепарина (см. 13.3.2).



L-идоза — L-идуроновая кислота

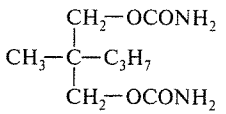
Уроновые кислоты выполняют в организме важную функцию: они образуют с лекарственными веществами, их метаболитами, токсичными веществами водорастворимые гликозиды и выводят их из организма с мочой. Образование гликозидов глюкуроновой кислоты — глюкуронидов является частным случаем биосинтетического процесса *конъюгации*, т. е. процесса взаимодействия лекарственных веществ или их метаболитов с биогенными веществами.

O-Глюкурониды

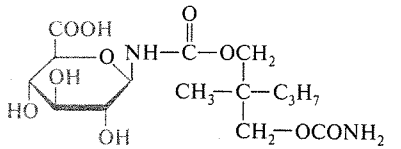


ацетилсалициловая кислота (аспирин) — салициловая кислота — выведение салициловой кислоты в форме *O*-глюкуронида

N-Глюкурониды



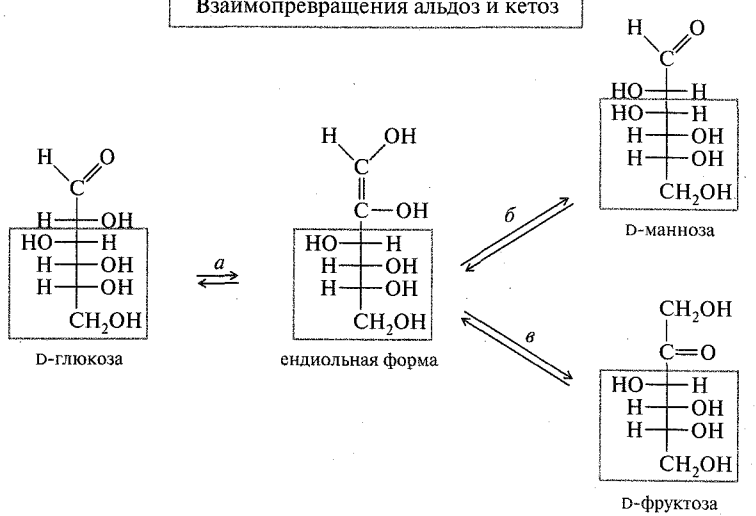
мепротан (транквилизатор)



выведение мепротана в форме *N*-глюкуронида

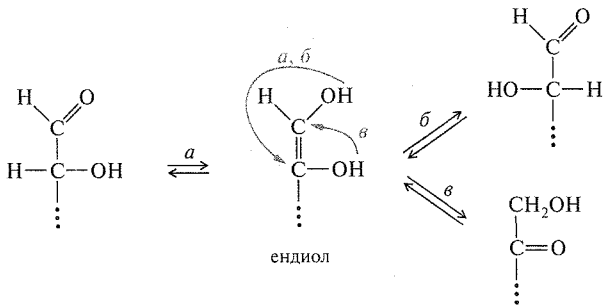
Взаимные превращения альдоз и кетоз. В разбавленных растворах щелочей при комнатной температуре происходит изомеризация моносахаридов, т. е. получение из одного моносахарида равновесной смеси моносахаридов, различающихся конфигурациями атомов С-1 и С-2. Так, водный раствор D-глюкозы после добавления к нему известковой воды (водный раствор извести $Ca(OH)_2$, обладающий щелочными свойствами) через пять дней имеет состав: D-глюкозы — 63,5%, D-маннозы — 2,5% и D-фруктозы — 31%.

Взаимопревращения альдоз и кетоз



D-глюкоза — ендиольная форма — D-манноза — D-фруктоза

В слабощелочной среде катализируется кето-енольное превращение D-глюкозы в ендиольную форму: атом водорода при С-2 обладает повышенной подвижностью за счет соседства с двумя электроноакцепторными группами — альдегидной и гидроксильной. При обратном переходе ендиольной формы в кетоформу в соответствии с тремя вариантами такого перехода образуется смесь альдоз (пути *а*, *б*) и кетозы (путь *в*).

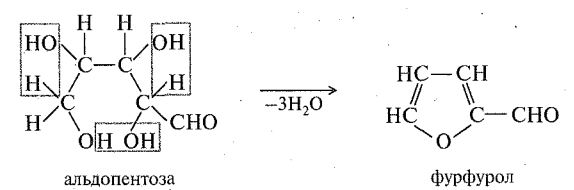


ендиол

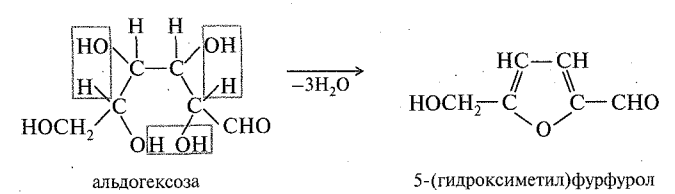
Способностью альдоз и кетоз к взаимному переходу друг в друга в слабощелочной среде объясняются некоторые необычные свойства фруктозы, в частности способность к положительным пробам с реактивом Толленса и фелинговой жидкостью.

Превращение 6-фосфата D-глюкопиранозы в 6-фосфат D-фруктозы протекает в организме под действием фермента фосфоглюкоизомеразы и является одной из стадий катаболизма глюкозы.

Дегидратация. При нагревании с минеральными кислотами, например хлороводородной кислотой, происходит дегидратация моносахаридов (отщепление трех молекул воды). Альдопентозы при этом образуют фурфурол; альдо- и кетогексозы — 5-(гидроксиметил)фурфурол.



альдопентоза — фурфурол



альдогексоза — 5-(гидроксиметил)фурфурол

Фурфурол и 5-(гидроксиметил)фурфурол способны вступать в реакции конденсации с фенолами (α-нафтол, резорцин, флороглюцин) и ароматическими аминами (анилин, дифениламин) с образованием окрашенных продуктов. Фурфурол дает красное окрашивание с анилином (качественная реакция

на пентозы); 5-(гидроксиметил)фурфурол — красное окрашивание с резорцином (реакция Селиванова на фруктозу).

Некоторые цветные качественные реакции используются в количественном анализе, а также хроматографии для обнаружения моносахаридов.

13.2. Дисахариды

Природные дисахариды (биозы) состоят из двух одинаковых или разных моносахаридных остатков и представляют собой *O*-гликозиды (полные ацетали), в которых один из моносахаридных остатков выполняет роль агликона. С гликозидной природой связана способность дисахаридов гидролизоваться в кислой (но не в щелочной) среде с образованием моносахаридов.

$C_{12}H_{22}O_{11}$ {

Мальтоза	+	H_2O	⟶	D-Глюкоза	+	D-Глюкоза
Целлобиоза	+	H_2O	⟶	D-Глюкоза	+	D-Глюкоза
Лактоза	+	H_2O	⟶	D-Глюкоза	+	D-Галактоза
Сахароза	+	H_2O	⟶	D-Глюкоза	+	D-Фруктоза

Существуют два типа связывания моносахаридных остатков в природных дисахаридах:

- за счет полуацетальной (гликозидной) ОН-группы одного и любой спиртовой ОН-группы другого моносахарида (группа восстанавливающих дисахаридов);
- за счет полуацетальных (гликозидных) ОН-групп обоих моносахаридов (группа невосстанавливающих дисахаридов).

Дисахариды вступают во многие реакции, характерные для моносахаридов, например, образуют простые и сложные эфиры, окисляются в гликобионовые кислоты и др.

Восстанавливающие дисахариды. В этих дисахаридах один из моносахаридных остатков участвует в образовании гликозидной связи за счет гидроксильной группы чаще всего при С-4 или С-6, реже при С-3. В дисахариде имеется свободная полуацетальная гидроксильная группа, вследствие чего сохраняется способность к раскрытию цикла.

(!) Восстановительные свойства таких дисахаридов и мутаротация их свежеприготовленных растворов обусловлены возможностью осуществления цикло-оксо-таутомерии.

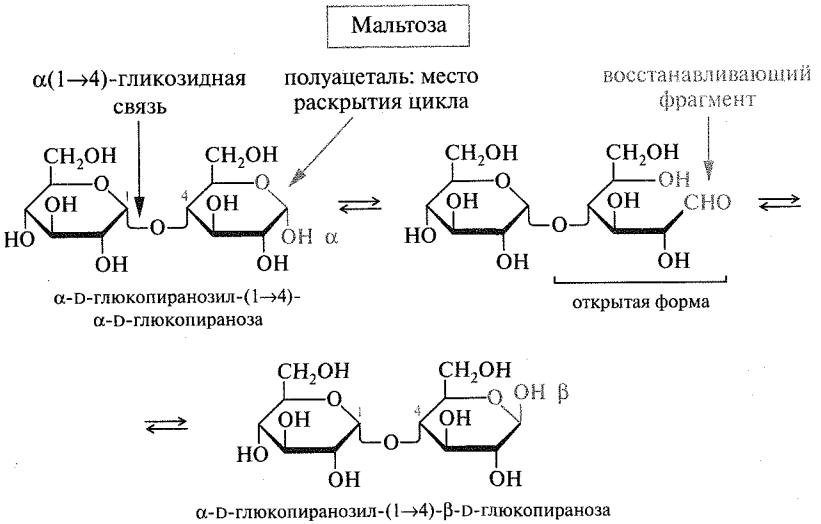
Представителями восстанавливающих дисахаридов являются мальтоза, целлобиоза, лактоза.

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*, т. е. проросших, а затем высушенных и измельченных зернах хлебных злаков. Мальтоза имеет в 3 раза менее сладкий вкус, чем сахароза.

В мальтозе остатки двух молекул D-глюкопиранозы связаны α(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- (α-мальтоза), так и β-конфигурацию (β-мальтоза). Молекула глюкозы, поставляющая для связи полуацетальную гидроксильную группу, рассматривается как заместитель при С-4 второй молекулы глюкозы.

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

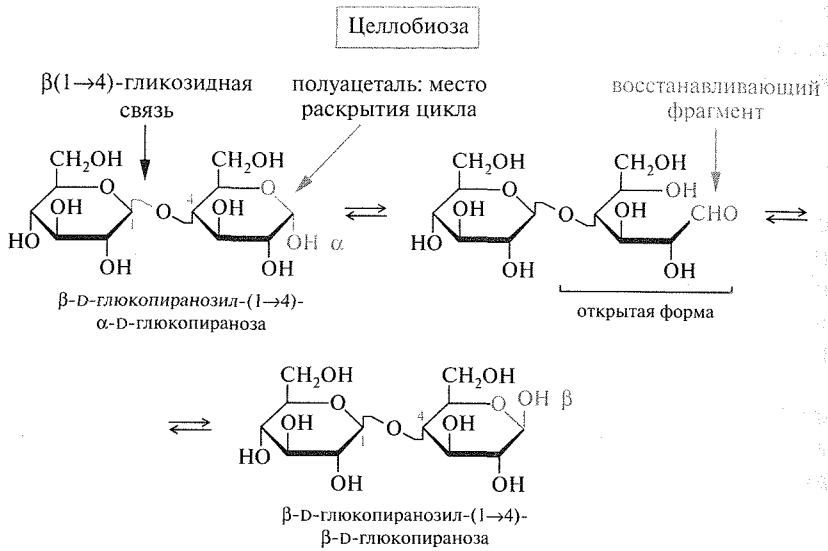


Мальтоза восстанавливает реактив Фелинга, растворы ее мутаротируют.

Целлобиоза. Этот дисахарид получается при неполном гидролизе полисахарида целлюлозы.

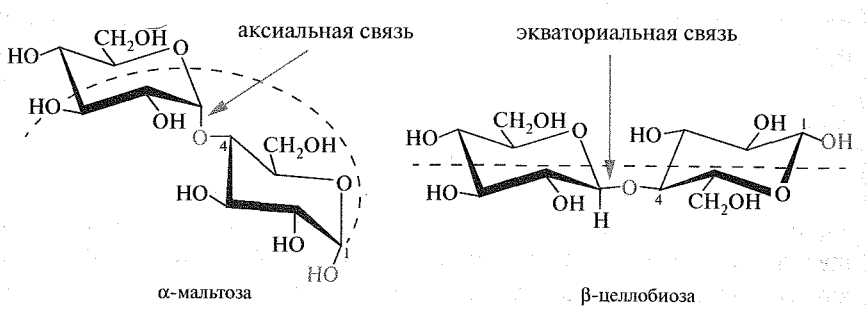
В целлобиозе остатки двух молекул D-глюкопиранозы связаны β(1→4)-гликозидной связью.

Отличие целлобиозы от мальтозы состоит в том, что аномерный атом углерода, участвующий в образовании гликозидной связи, имеет β-конфигурацию. Растворы целлобиозы мутаротируют.



В организме человека мальтоза расщепляется ферментом α-глюкозидазой (мальтазой), который не активен по отношению к целлобиозе. Целлобиоза расщепляется ферментом β-глюкозидазой, который в человеческом организме отсутствует. Поэтому целлобиоза и соответствующий полисахарид целлюлоза не могут перерабатываться и служить источниками питания для человека. В то же время жвачные животные могут питаться целлюлозой (клетчаткой) трав, поскольку находящиеся в их пищеварительном тракте бактерии содержат β-глюкозидазу.

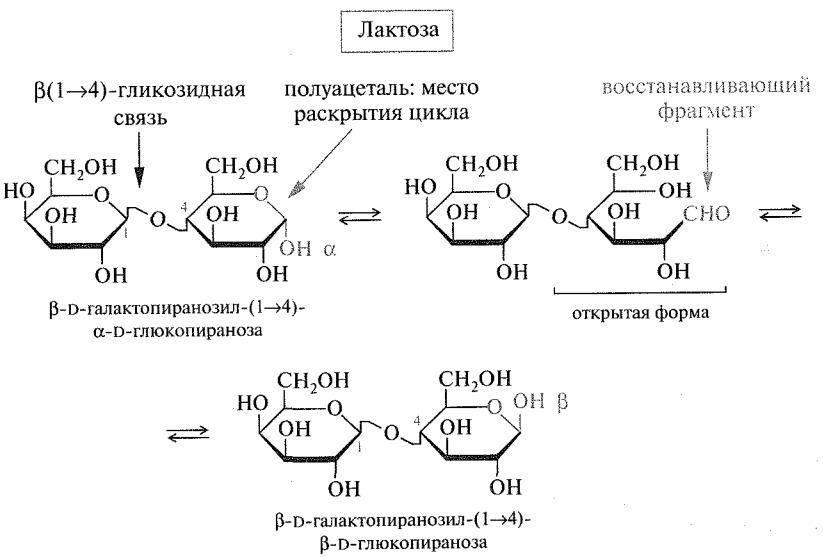
Конфигурационное различие между мальтозой и целлобиозой влечет за собой и конформационное отличие: α-гликозидная связь в мальтозе расположена аксиально, а β-гликозидная связь в целлобиозе — экваториально. Конформационное состояние дисахаридов служит первопричиной линейного строения целлюлозы, в состав которой входит целлобиоза, и клубкообразного строения амилозы (крахмал), построенной из мальтозных единиц.



Лактоза. Содержится в молоке (4—5%) и получается в сыроваренной промышленности из молочной сыворотки после отделения творога (отсюда ее название *молочный сахар*).

Лактоза построена из остатков D-галактопиранозы и D-глюкопиранозы, связанных β(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- (α-лактоза), так и β-конфигурацию (β-лактоза).

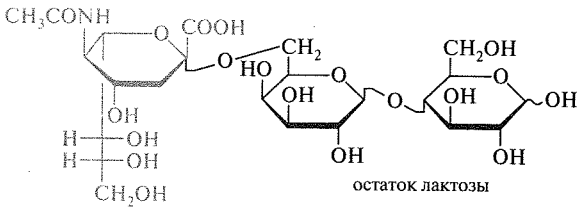


Растворы лактозы мутаротируют и дают положительные пробы с реактивами Толленса или Фелинга.

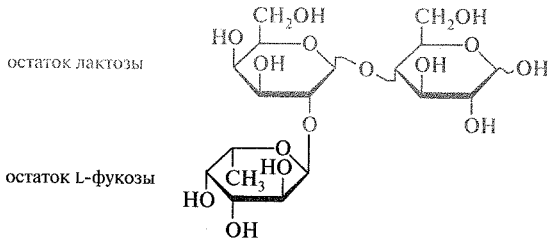
Медико-биологическое значение лактозы. Лактоза применяется в фармацевтической практике при изготовлении порошков и таблеток, так как она менее гигроскопична, чем сахар, а также как питательное средство для грудных детей. Лактоза имеет в 4—5 раз менее сладкий вкус, чем сахароза.

Содержание лактозы в женском молоке достигает 8%. Из женского молока выделено более 10 олигосахаридов, структурным фрагментом которых служит лактоза. Эти олигосахариды делят на две группы. К первой принадлежат три-, тетра- и пентасахариды, соединенные с остатком сиаловой кислоты. Как показано ниже на

простейшем примере, остаток сиаловой кислоты присоединен к лактозе в положении 6 галактозного остатка.



Ко второй группе относят олигосахариды, содержащие остаток фукозы, присоединенный к лактозе. Простейшим примером служит трисахарид, в котором остаток L-фукозы в α-форме образует гликозидную связь с гидроксильной группой в положении 2 галактозного остатка лактозы



Такие олигосахариды имеют большое значение для формирования кишечной флоры новорожденных. Некоторые из них подавляют рост кишечных болезнетворных бактерий. С их действием связывают целебные свойства грудного молока. Сиалосодержащие олигосахариды активны против столбняка и холеры.

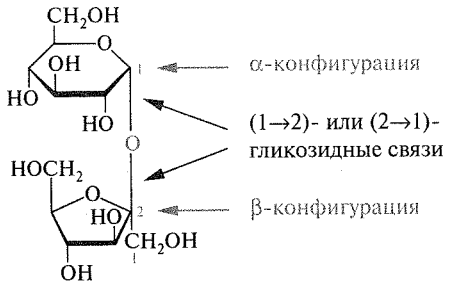
Невосстанавливающие дисахариды. К этой группе принадлежит небольшое число дисахаридов, важнейшим их которых является сахароза.

Сахароза. Источником этого дисахарида служат сахарный тростник, сахарная свекла (до 28% от сухого вещества), соки растений и плодов.

Сахароза построена из остатков D-глюкопиранозы и D-фруктофуранозы, связанных гликозидной связью между гидроксильными группами при аномерных атомах углерода.

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

Сахароза



α-D-глюкопиранозил-(1→2)-β-D-фруктофуранозид

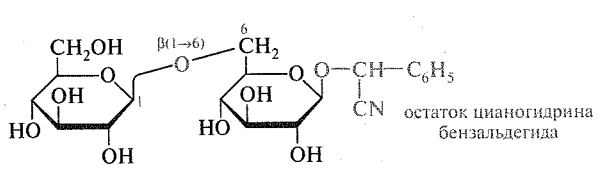
В невосстанавливающих дисахаридах «вторая» молекула моносахарида в названии получает характерный для гликозидов суффикс ***-озид***, например «фруктофуранозид» в сахарозе.

Биозные фрагменты природных гликозидов. В природных гликозидах часто встречается остаток генциобиозы.

Генциобиоза состоит из остатков двух молекул D-глюкопиранозы, связанных между собой β(1→6)-связью.

Например, генциобиоза входит в состав амигдалина — представителя группы *цианогенных гликозидов* растительного происхождения, содержащих в связанной форме циановодородную кислоту. Агликоном амигдалина является гидроксинитрил (цианогидрин) бензальдегида. Под действием фермента β-глюкозидазы амигдалин гидролизуется с выделением циановодородной кислоты, чем объясняется его отравляющее действие. Цианогенные гликозиды содержатся в плодах косточковых (миндаль, абрикосы, персики, вишня).

Амигдалин



остаток генциобиозы

Амигдалин был выделен из горького миндаля, содержится также в ядрышках абрикосовых косточек (в 100 г ядрышек — около 1 г амигдалина, что составляет смертельную дозу).

Кроме циановодородной кислоты, в виде гликозидов бывают связаны и другие токсины высших растений. Например, в растениях рода астрагала содержится β-гликозид 3-нитропропанола — мизеротоксин, являющийся причиной падежа скота. Образующийся в результате его гидролиза 3-нитропропанол $HOCH_2CH_2CH_2NO_2$ поражает в головном мозге центры, ответственные за дыхание и мышечное сокращение.

13.3. Полисахариды

Полисахариды (полиозы) — высокомолекулярные углеводы. По химической природе они являются полигликозидами (полиацеталями).

Каждое звено моносахарида связано гликозидными связями с предыдущим и последующим звеньями. При этом для связи с последующим звеном предоставляется полуацетальная (гликозидная) гидроксильная группа, а с предыдущим — спиртовая гидроксильная группа, чаще всего при С-4 или С-6.

(!) В полисахаридах растительного происхождения в основном осуществляются (1→4)- и (1→6)-гликозидные связи, а в полисахаридах животного и бактериального происхождения дополнительно имеются также (1→3)- и (1→2)-гликозидные связи.

На конце полисахаридной цепи находится остаток *восстанавливающего* моносахарида. Поскольку доля концевого остатка относительно всей макромолекулы весьма невелика, то полисахариды проявляют очень слабые восстановительные свойства.

Гликозидная природа полисахаридов обусловливает их способность к гидролизу в кислой среде и высокую устойчивость в щелочной среде. *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 характерный для высокомолекулярных веществ более высокий уровень структурной организации макромолекул. Наряду с первичной структурой, т. е. определенной последовательностью мономерных остатков, важную роль играет вторичная структура, определяемая пространственным расположением макромолекулярной цепи.

Полисахаридные цепи могут быть разветвленными или неразветвленными (линейными).

Полисахариды делятся на группы:

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

Для полисахаридов используется общее название *гликаны*. Гликаны могут быть гексозанами или пентозанами, т. е. состоять соответственно из гексоз или пентоз. В зависимости от природы моносахарида различают глюканы, маннаны, галактаны и т. п.

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, однако они играют важную биологическую роль. Гетерополисахариды в организме связаны с белками и образуют сложные надмолекулярные комплексы.

13.3.1. Гомополисахариды

Крахмал. Этот гомополисахарид представляет собой смесь двух полисахаридов, построенных из D-глюкопиранозных остатков: **амилозы** (10—20%) и **амилопектина** (80—90%). Он 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 за счет содержащейся в нем влаги (10—20%) происходит гидролитическое расщепление макромолекулярной цепи на более мелкие осколки и образуется смесь полисахаридов, называемых *декстринами*. Декстрины растворяются в воде лучше, чем крахмал.

$$\underset{\text{крахмал}}{(C_6H_{10}O_5)_n} \xrightarrow{\text{гидролиз}} \underset{\text{декстрины}}{(C_6H_{10}O_5)_m}, \quad \text{где } m < n$$

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

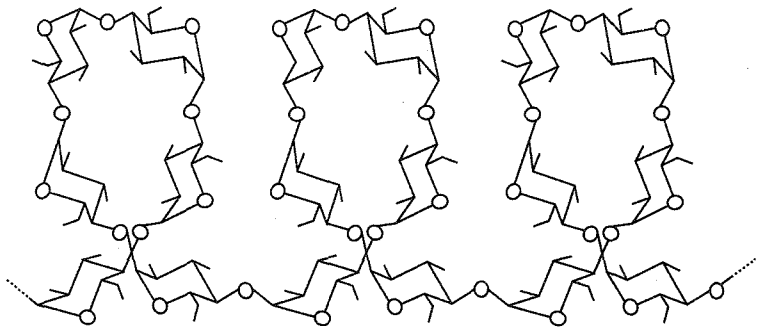
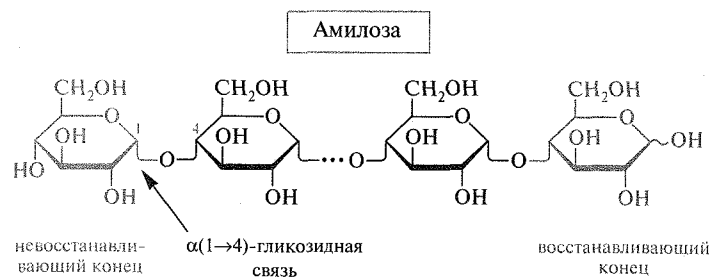


Рис. 13.2. Спиралевидная цепь амилозы

В амилозе D-глюкопиранозные остатки связаны α(1→4)-гликозидными связями, т. е. дисахаридным фрагментом амилозы является мальтоза.

Цепь амилозы неразветвленная, включает 200—1000 глюкозных остатков, молекулярная масса 160 000.



По данным рентгеноструктурного анализа макромолекула амилозы свернута в спираль (рис. 13.2). 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 обнаружения как крахмала, так и иода (иодкрахмальная проба).

Амилопектин в отличие от амилозы имеет разветвленное строение (рис. 13.3).

В основной цепи амилопектина D-глюкопиранозные остатки связаны α(1→4)-гликозидными связями, а в точках разветвления — α(1→6)-гликозидными связями. Между точками разветвления располагаются 20—25 глюкозных остатков.

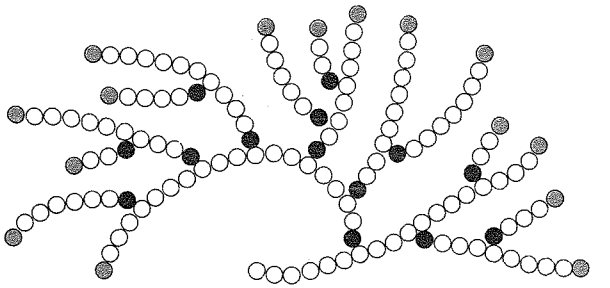
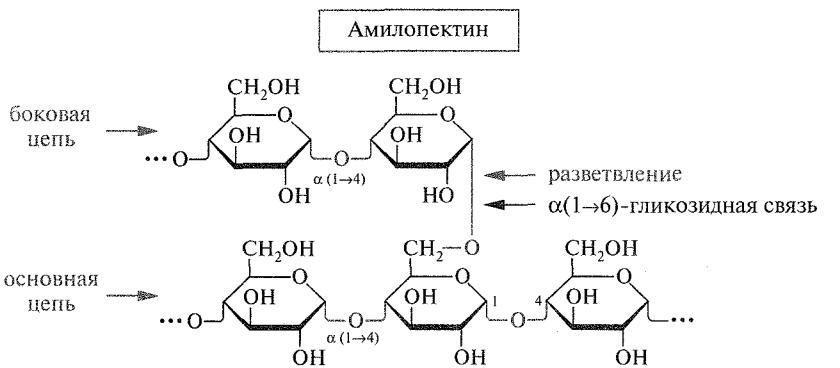


Рис. 13.3. Разветвленная макромолекула амилопектина

Молекулярная масса амилопектина достигает 1—6 млн.



Гидролиз крахмала в пищеварительном тракте происходит под действием ферментов, расщепляющих α(1→4)- и α(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 подобен амилопектину, но имеет еще большее разветвление цепей. Обычно между точками разветвления содержатся 10—12 глюкозных звеньев, иногда даже 6. Условно можно сказать, что разветвленность макромолекулы гликогена вдвое больше, чем амилопектина. Сильное разветвление способствует выполнению гликогеном энергетической функции, так как только при наличии большого числа концевых остатков можно обеспечить быстрое отщепление нужного количества глюкозы.

Молекулярная масса гликогена необычайно велика. Измерения у гликогена, выделенного с предосторожностями во избежание

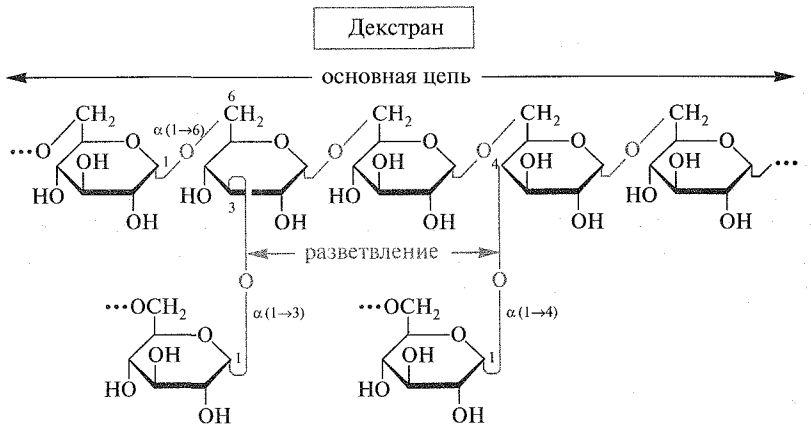
расщепления макромолекулы, показали, что она равна 100 млн. Такой размер макромолекул содействует выполнению функции резервного углевода. Так, макромолекула гликогена из-за большого размера не проходит через мембрану и остается внутри клетки, пока не возникнет потребность в энергии.

Гидролиз гликогена в кислой среде протекает очень легко с количественным выходом глюкозы. Это используется в анализе тканей на содержание гликогена: горячей щелочью из тканей извлекают гликоген, осаждают его спиртом, гидролизуют в кислой среде и определяют количество образовавшейся глюкозы.

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

Декстраны. Эти полисахариды имеют бактериальное происхождение. В промышленности их получают микробиологическим путем при действии микроорганизмов *Leuconostoc mesenteroides* на растворы сахарозы. Макромолекулы декстранов сильно разветвлены.

Декстраны построены из α-D-глюкопиранозных остатков, связанных в основной цепи α(1→6)-гликозидными связями, а в местах разветвления — α(1→4)-, α(1→3)- и реже α(1→2)-гликозидными связями.

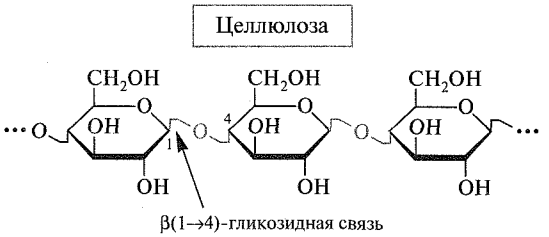


Декстраны используются как заменители плазмы крови, однако большая молекулярная масса природных декстранов (несколько миллионов) делает их непригодными для приготовления инъекционных растворов вследствие плохой растворимости. В связи с этим молекулярную массу снижают до 50—100 тыс. с помощью кислотного гидролиза или ультразвука и получают «клинические декстраны», например препарат п о л и г л ю к и н. Декстраны обладают антигенными свойствами. Можно отметить, что декстраны, синтезируемые обитающими на поверхности зубов бактериями, являются компонентами налета на зубах.

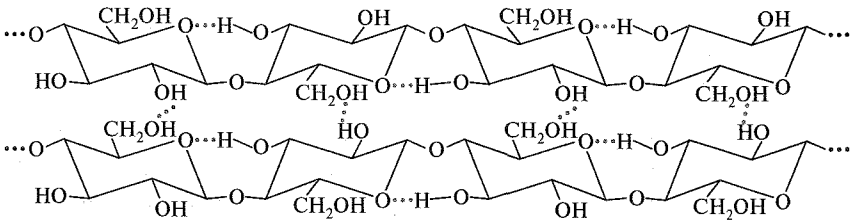
Целлюлоза. Этот полисахарид, называемый также *клетчаткой*, является наиболее распространенным растительным полисахаридом. Целлюлоза обладает большой механической прочностью и выполняет роль опорного материала растений. Древесина содержит 50—70% целлюлозы; хлопок представляет собой почти чистую целлюлозу.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

Целлюлоза построена из остатков D-глюкопиранозы, звенья которой в полисахаридной цепи связаны β(1→4)-гликозидными связями. Биозный фрагмент целлюлозы представляет собой целлобиозу.

Макромолекулярная цепь не имеет разветвлений, в ней содержится 2500—12 000 глюкозных остатков, что соответствует молекулярной массе от 400 000 до 1—2 млн.



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



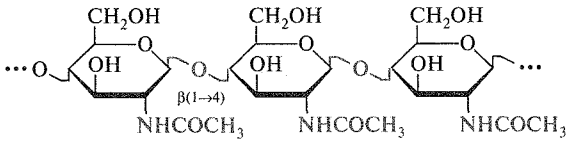
Такая упаковка цепей обеспечивает высокую механическую прочность, волокнистость, нерастворимость в воде и химическую инертность, что делает целлюлозу прекрасным материалом для построения клеточных стенок растений. Целлюлоза не расщепляется обычными ферментами желудочно-кишечного тракта, но она является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

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

Хитин. Подобно целлюлозе в растениях, хитин выполняет опорные и механические функции в животных организмах (роговые оболочки насекомых, ракообразных и т. п.). Макромолекулы хитина не разветвлены. Их пространственная упаковка имеет много общего с целлюлозой.

Хитин построен из остатков *N*-ацетил-D-глюкозамина, связанных между собой α(1→4)-гликозидными связями.

Хитин



Инулин. Этот полисахарид обычно накапливается в клубнях топинамбура, георгина, девясила и др., а также содержится в водорослях.

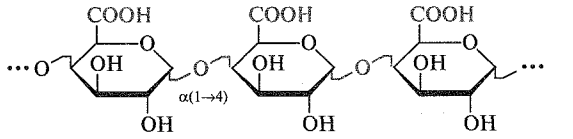
Гомополисахарид инулин состоит из остатков D-фруктопиранозы, связанных β(2→1)-связями.

Пектиновые вещества. Содержатся в плодах и овощах, и для них характерно желеобразование в присутствии органических кислот, что используется в пищевой промышленности (желе, мармелад).

В основе пектиновых веществ лежит пектовая кислота, являющаяся полигалактуроновой кислотой.

Пектовая кислота состоит из остатков D-галактуроновой кислоты, связанных α(1→4)-гликозидными связями.

Пектовая кислота



Некоторые пектиновые вещества оказывают противоязвенное действие и являются основой ряда препаратов, например п л а н т а г л ю ц и д из подорожника.

Альгиновые кислоты. Источником альгиновых кислот служат бурые водоросли.

Неразветвленная цепь альгиновых кислот построена из остатков D-маннуроновой и L-гулуроновой кислот, связанных (1→4)-связями.

Альгиновые кислоты в качестве гелеобразователей используются в пищевой промышленности.

Морские водоросли служат источником многих других полисахаридов. Например, широко применяемый в биохимических исследованиях агар представляет собой гетерополисахарид, содержащий большое число сульфатных групп. Агар состоит из смеси агарозы и агаропектина. В полисахаридной цепи агарозы чередуются остатки D-галактозы и L-галактозы.

13.3.2. Гетерополисахариды

Полисахариды соединительной ткани. Соединительная ткань распределена по всему организму (кожа, хрящи, сухожилия, суставная жидкость, роговица, стенки крупных кровеносных сосудов, кости) и обусловливает прочность и упругость органов, эластичность их соединения, стойкость к проникновению инфекции. Полисахариды соединительной ткани связаны с белками.

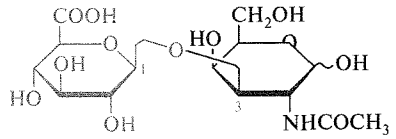
Среди полисахаридов соединительной ткани наиболее полно изучены хондроитинсульфаты (кожа, хрящи, сухожилия) и гиалуроновая кислота (стекловидное тело глаза, пуповина, хрящи, суставная жидкость), гепарин (печень). Эти полисахариды обладают общими чертами в строении: их неразветвленные цепи построены из дисахаридных остатков, в состав которых входят уроновая кислота (D-глюкуроновая, D-галактуроновая, L-идуроновая) и *N*-ацетилгексозамин (*N*-ацетилглюкозамин, *N*-ацетилгалактозамин). Некоторые из них содержат остатки серной кислоты.

Полисахариды соединительной ткани называют иногда кислыми мукополисахаридами (от лат. *mucus* — слизь), поскольку они содержат карбоксильные группы и сульфогруппы.

Хондроитинсульфаты. Они состоят из дисахаридных остатков *N*-ацетилированного хондрозина, соединенных β(1→4)-гликозидными связями.

N-Ацетилхондрозин построен из остатков D-глюкуроновой кислоты и *N*-ацетил-D-галактозамина, связанных между собой β(1→3)-гликозидной связью.

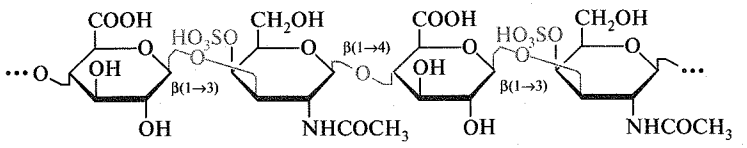
N-Ацетилхондрозин



D-глюкуроновая кислота | *N*-ацетил-D-галактозамин

Как свидетельствует само их название, хондроитинсульфаты являются эфирами серной кислоты (сульфатами). Сульфатная группа образует эфирную связь с гидроксильной группой *N*-ацетил-D-галактозамина, находящейся либо в 4-м, либо в 6-м положении. Соответственно различают хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Молекулярная масса хондроитинсульфатов составляет 10 000—60 000.

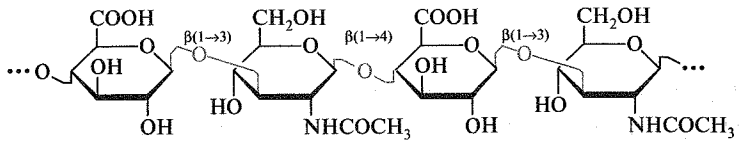
Хондроитин-4-сульфат



Гиалуроновая кислота. Этот гетерополисахарид построен из дисахаридных остатков, соединенных β(1→4)-гликозидными связями.

Дисахаридный фрагмент гиалуроновой кислоты состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и *N*-ацетил-D-глюкозамина, связанных β(1→3)-гликозидной связью.

Гиалуроновая кислота



Гиалуроновая кислота имеет большую молекулярную массу — $(2—7) \cdot 10^6$. Растворы гиалуроновой кислоты обладают высокой вязкостью, с чем связывают ее барьерную функцию, обеспечивающую непроницаемость соединительной ткани для патогенных микроорганизмов.

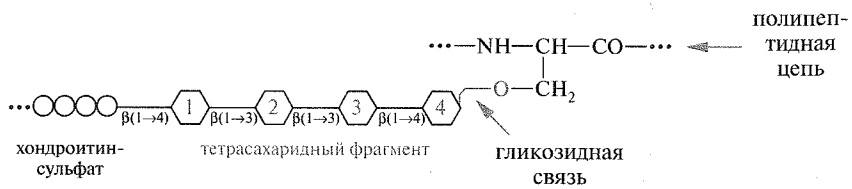
Хондроитинсульфаты и гиалуроновая кислота содержатся не в свободном, а в связанном виде с полипептидными цепями. Углеводсодержащие смешанные биополимеры составляют основу клеток и жидкостей животных организмов.

Многие структурные компоненты клеток представляют собой биополимеры, включающие углеводы, белки и липиды, причем существенное значение имеет доля того или иного компонента. Биополимеры с преобладанием полисахаридной части относятся к пептидогликанам и протеогликанам, полипептидной части — к гликопротеинам, липидной — к гликолипидам.

Протеогликаны. Это группа углевод-белковых биополимеров, в которых преобладает доля углеводного компонента. Свойства протеогликанов определяются полисахаридными составляющими. Типичными представителями этой группы смешанных биополимеров являются протеогликаны соединительной ткани.

Основным типом связи полисахаридной и полипептидной цепей в протеогликанах служит *О*-гликозидная связь. Полипептидная цепь выступает в роли «агликона», поставляющего для образования гликозидной связи гидроксильную группу бокового радикала серина.

Связующим «мостиком» между хондроитинсульфатной цепью и полипептидом служит *тетрасахаридный фрагмент.* Он состоит последовательно из остатка D-глюкуроновой кислоты (1), двух остатков D-галактопиранозы (2 и 3) и остатка D-ксилопиранозы (4). D-Ксилозный остаток участвует в образовании гликозидной связи с остатком серина, входящего в состав полипептидной цепи. Поскольку остатки серина повторяются многократно, то в целом к полипептидной цепи присоединяется много хондроитинсульфатных цепей.



Гиалуроновая кислота и хондроитинсульфатные протеогликановые субъединицы участвуют в образовании более высокоргани-

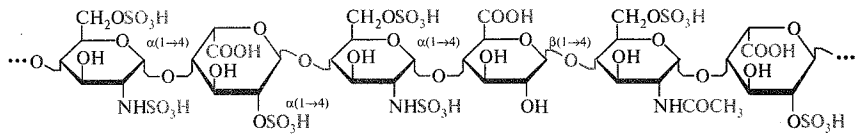
зованных протеогликановых комплексов (агрегатов). С помощью электронографии установлена структура агрегатов хрящевой ткани. По внешнему виду она напоминает «ерш» для мытья бутылок, отсюда происходит ее название «щеточная структура». Центральную вытянутую часть агрегата (как бы проволочную основу «ерша») составляет макромолекула гиалуроновой кислоты. Равномерно вдоль всей цепи гиалуроновой кислоты с интервалом, равным 10 моносахаридным звеньям, т. е. через каждые 30—50 нм, перпендикулярно основной оси располагаются хондроитинсульфатные протеогликановые субъединицы (щетина «ерша»).

В целом комплексы протеогликановой природы представляют собой поливалентные анионы, способные связывать катионы калия, натрия, кальция и за счет этого участвовать в солевом обмене. Важную роль играют протеогликаны, содержащие гепарин и гепаритинсульфат.

Гепарин. В гепарине в состав повторяющихся дисахаридных единиц входят остатки D-глюкозамина и двух уроновых кислот — D-глюкуроновой и L-идуроновой (см. 13.1.5). В количественном отношении преобладает L-идуроновая кислота. Внутри дисахаридного фрагмента осуществляется α(1→4)-гликозидная связь, а между дисахаридными фрагментами — α(1→4)-связь, если фрагмент оканчивается L-идуроновой кислотой, и β(1→4)-связь, если D-глюкуроновой кислотой.

Аминогруппа у большинства глюкозаминных остатков сульфатирована, а у некоторых из них — ацетилирована. Кроме того, сульфатные группы содержатся у ряда L-идуроновых кислот при С-2, а также глюкозаминных остатков при С-6. Остатки D-глюкуроновой кислоты не сульфатированы. По расчетным данным на один дисахаридный фрагмент приходится 2,5—3 сульфатных группы. Молекулярная масса гепарина равна 16 000—20 000.

Фрагмент цепи гепарина



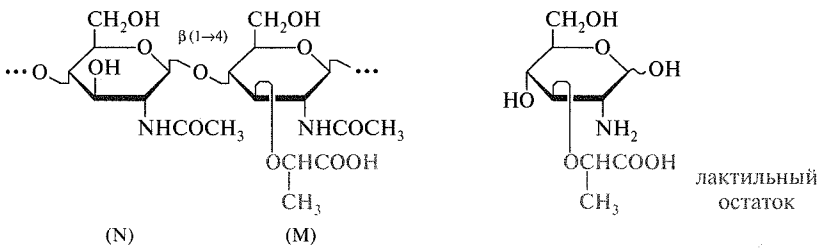
Гепаритинсульфат. Как структурный элемент стенок кровеносных сосудов, он содержит аналогичные дисахаридные единицы, но имеет больше *N*-ацетильных групп и меньше сульфатных.

Гепарин и гепаритинсульфат, подобно хондроитинсульфату, соединяются с белком через тетрасахаридный фрагмент, концевым звеном которого является D-ксилоза. Гепарин препятствует свертыванию крови, т. е. проявляет антикоагулянтные свойства.

Полисахариды клеточной стенки бактерий. Представителем является **мурамин** (от лат. *murus* — стенка), неразветвленная цепь которого построена из чередующихся остатков *N*-ацетилглюкозамина (N) и *N*-ацетилмурамовой кислоты (M), соединенных между собой β(1→4)-гликозидными связями.

Мурамовая кислота представляет собой D-глюкозамин, связанный простой эфирной связью в положении 3 с остатком молочной кислоты (лактильным остатком).

Мурамин | Мурамовая кислота



Мурамин по функциональной роли (опорно-механический материал бактериальных клеточных стенок) и структурной организации (неразветвленная цепь) близок к целлюлозе и хитину. Такое сходство трех полисахаридов объясняется конфигурационной и конформационной тождественностью β(1→4)-полиглюкопиранозного скелета.

Пептидогликаны. Строительным материалом клеточной стенки бактерий является углевод-белковый комплекс, называемый муреином, в состав которого входит мурамин. Муреин относится к пептидогликанам, так как содержит довольно короткие пептидные цепи (рис. 13.4). Карбоксильная группа каждого лактильного остатка *N*-ацетилмурамовой кислоты (M) связана амидной связью с

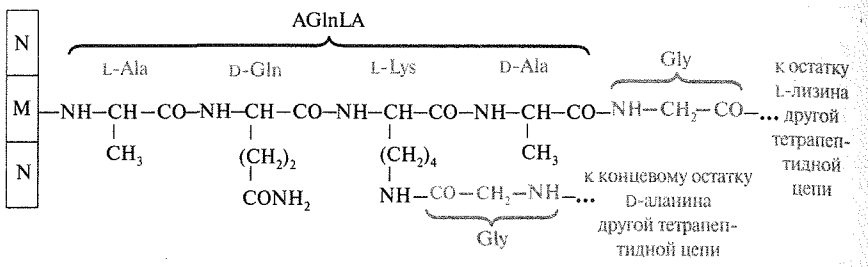


Рис. 13.4. Строение тетрапептидного фрагмента AGlnLA цепи муреина

NH_2-группой L-аланина тетрапептидной цепи. Следует отметить, что из четырех аминокислотных остатков тетрапептидной цепи два являются представителями D-ряда.

Каждый тетрапептид связан с одной из тетрапептидных цепей другой мураминовой цепи. Связь осуществляется через пептидный «мостик», состоящий из пяти звеньев глицина. Этот мостик соединяет остаток L-лизина тетрапептида одной полисахаридной цепи с концевым остатком D-аланина тетрапептида другой полисахаридной цепи. Таким образом, длинные параллельные полисахаридные цепи связываются многочисленными поперечными пептидными

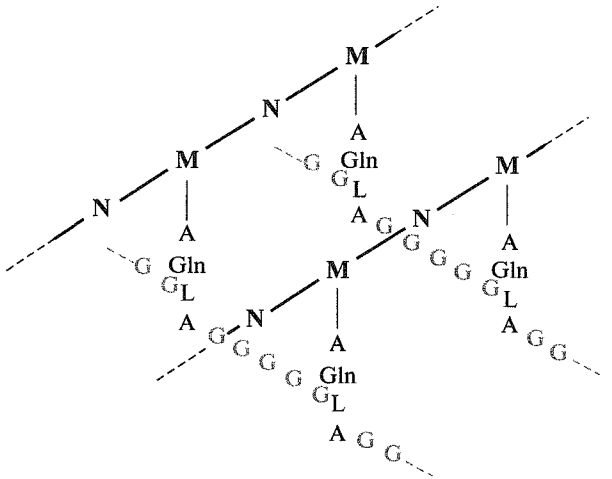
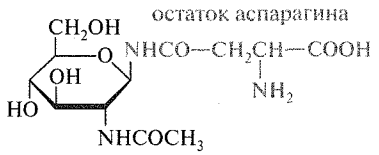


Рис. 13.5. Сетчатая структура муреина:
полисахаридная цепь мурамина:
N — *N*-ацетилглюкозамин; M — *N*-ацетилмурамовая кислота;
тетрапептидный фрагмент муреина: AGlnLA (см. рис. 13.4);
сшивание тетрапептидных фрагментов: мостик из пяти звеньев глицина GGGGG

связями. В результате образуется сетчатая структура, не имеющая разрывов (рис. 13.5). Этот жесткий каркас, которым окружена бактериальная клетка, называется *муреиновым мешком*.

Гликопротеины. Это смешанные углеводсодержащие биополимеры, в которых с белковыми молекулами ковалентно связаны олигосахаридные цепи (от одной до нескольких сотен на одну белковую цепь). Среди гликопротеинов известны ферменты, гормоны, компоненты плазмы крови, защитные белки (иммуноглобулины), муцины (слюна, секреты кишечника, бронхов).

В большинстве случаев олигосахаридная и белковая цепи связаны *N*-гликозидными связями, образуемыми концевыми остатками *N*-ацетилглюкозамина (со стороны олигосахарида) и амидной группой аспарагина (в составе белковой цепи).



остаток *N*-ацетил-D-глюкозамина

К гликопротеинам принадлежат вещества, определяющие групповую специфичность крови, которую необходимо учитывать при ее переливании. Структурную основу этих веществ составляет полипептидная цепь, к которой присоединено до 55 олигосахаридных цепей, состоящих в среднем из 21—23 моносахаридных остатков. Углеводная и пептидная части связываются между собой гликозидными связями с участием гидроксильных групп остатков серина или треонина.

Олигосахаридные цепи характеризуются наличием на невосстанавливающих концах определенных последовательностей трех-пяти моносахаридных звеньев и именно эти концы, называемые *детерминантами*, определяют групповую специфичность крови.

Детерминантными моносахаридами группы крови А системы АВО(Н) служит *N*-ацетилгалактозамин, группы В — D-галактоза, группы 0(Н) — L-фукоза. С изменением детерминанты меняется группа крови. Так, в 70-х гг. в эксперименте in vitro было показано, что в результате обработки эритроцитов с детерминантой В ферментом галактозидазой отщепляется остаток галактозы и детерминанта В превращается в детерминанту 0(Н), т. е. из эритроцитов III группы были получены эритроциты I группы крови.

Антигенные детерминанты могут находиться в составе не только гликопротеинов, но и гликолипидов. Это свидетельствует о важной роли углеводов в проявлении защитных функций организма (иммунитета).

В настоящей главе рассмотрено строение большого числа представителей углеводов, имеющих важное биологическое значение. Несмотря на существенные отличия в свойствах и биологическом функционировании различных полисахаридов, их объединяет одна родственная черта: все они построены с использованием либо непосредственно D-глюкопиранозы, либо ее модификаций — аминозамещенных и карбоксилсодержащих производных. В роли аминопроизводного выступает D-глюкозамин, а карбоксилсодержащего производного — D-глюкуроновая кислота. Наиболее распространенными типами гликозидной связи являются α- или β(1→4)-гликозидные связи. Достаточно редко для построения полисахаридов привлекается другой моносахарид (например, галактопиранозный скелет в хондроитинсульфатах). Известна универсальная распространенность D-глюкозы и ее производных в построении биополимеров углеводной природы, что еще раз подчеркивает уникальность этого моносахарида, имеющего среди других моносахаридов наиболее термодинамически устойчивое конфигурационное и конформационное строение.

Глава 14
НУКЛЕОТИДЫ И НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Нуклеиновые кислоты играют главную роль в передаче наследственных признаков (генетической информации) и управлении процессом биосинтеза белка. История их изучения начинается с выделения швейцарским химиком Ф. Мишером (1869) из ядер клеток вещества кислотного характера, названного им нуклеином и получившего позже название *нуклеиновые* кислоты. К нуклеиновым кислотам был проявлен большой интерес, так как еще до их выделения было установлено, что материал клеточного ядра обладает способностью к наследованию признаков. За сравнительно короткий срок в области исследования нуклеиновых кислот были получены значительные результаты, которые смело можно отнести к наиболее выдающимся успехам современного естествознания.

Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные соединения, молекулярная масса которых колеблется в пределах от 25 тыс. до 1 млн и более.

Полимерные цепи нуклеиновых кислот построены из мономерных единиц — нуклеотидов, в связи с чем нуклеиновые кислоты называют полинуклеотидами.

Особенность нуклеотидов состоит в том, что обычно «неделимое» мономерное звено (например, α-аминокислотный остаток в белках) в данном случае представляет собой трехкомпонентное образование, включающее гетероциклическое основание, углеводный остаток и фосфатную группу.

Углеводными компонентами служат пентозы — D-рибоза и 2-дезокси-D-рибоза. Отсюда нуклеиновые кислоты делятся на *рибонуклеиновые* (РНК), содержащие рибозу, и *дезоксирибонуклеиновые* (ДНК), содержащие дезоксирибозу.

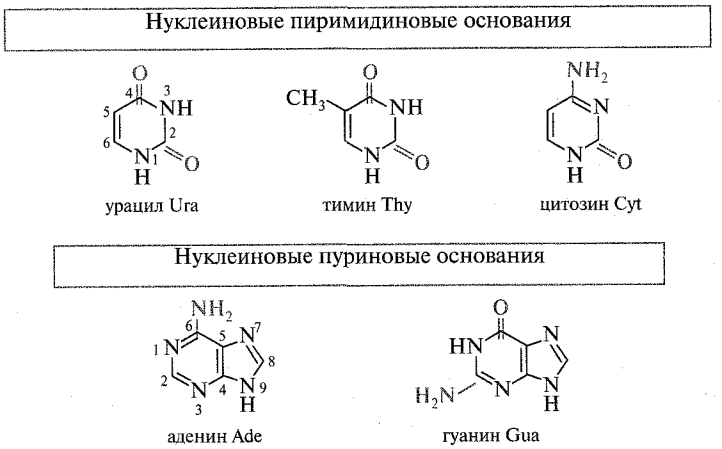
14.1. Нуклеозиды и нуклеотиды

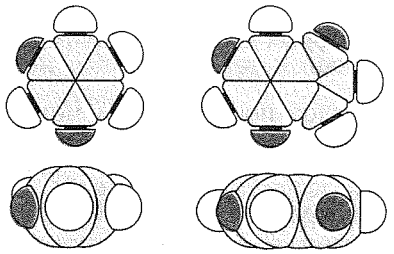
Нуклеиновые основания. В химии нуклеиновых кислот входящие в их состав гетероциклические соединения пиримидинового и пуринового рядов обычно называют *нуклеиновыми основаниями.*

Нуклеиновые основания в качестве заместителей в гетероциклическом ядре могут содержать:

- либо оксогруппу, как в урациле и тимине;
- либо аминогруппу, как в аденине;
- либо одновременно обе эти группы, как в цитозине и гуанине.

Для них принято сокращенное трехбуквенное обозначение, составленное из первых букв их латинского названия.





а) *б*)

Рис. 14.1. Плоское строение молекул пиримидина (*а*) и пурина (*б*)

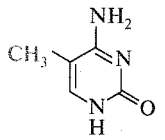
Известно, что гидрокси- и аминопроизводные гетероциклического ряда способны к лактим-лактамной и енамино-иминной таутомерии соответственно (см. 11.4). При физиологических условиях нуклеиновые основания существуют только в лактамной и аминной формах. И в лактамных таутомерах, т. е. оксоформе, гетероциклы сохраняют ароматичность и имеют плоское строение (рис. 14.1). Ароматичность гетероциклов лежит в основе их относительно высокой термодинамической стабильности.

В замещенном пиримидиновом цикле в лактамных формах нуклеиновых оснований шестиэлектронное π-облако образуется за счет двух *p*-электронов связанных двойной связью атомов углерода и четырех электронов двух неподеленных пар атомов азота. Делокализация π-электронного облака по всему гетероциклу осуществляется с участием sp^2-гибридизованного атома углерода карбонильной группы (одного — в цитозине, гуанине и двух — в урациле, тимине). В карбонильной группе вследствие сильной поляризации π-связи C=O *p*-орбиталь атома углерода становится как бы вакантной и, следовательно, способной принять участие в делокализации неподеленной пары электронов соседнего амидного атома азота.

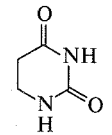
Нуклеиновые кислоты различаются входящими в них гетероциклическими основаниями. Урацил входит только в РНК, а тимин — в ДНК:

РНК	ДНК
урацил	тимин
цитозин	цитозин
аденин	аденин
гуанин	гуанин

Кроме этих нуклеиновых оснований, реже встречаются некоторые другие гетероциклические основания. Например, гипоксантин (см. 11.5), метилированные (5-метилцитозин) и гидрированные (дигидроурацил) производные.



5-метилцитозин m^5Cyt

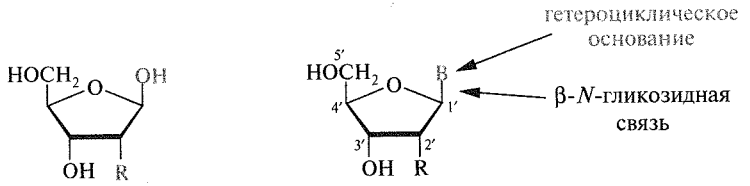


дигидроурацил UH_2

Нуклеозиды. Рассмотренные выше гетероциклические основания образуют *N*-гликозиды с D-рибозой или 2-дезокси-D-рибозой. В химии нуклеиновых кислот такие *N*-гликозиды называют *нуклеозидами*.

D-Рибоза и 2-дезокси-D-рибоза в состав природных нуклеозидов входят в фуранозной форме (атомы углерода в них нумеруют цифрой со штрихом). Гликозидная связь осуществляется между аномерным атомом углерода C-1 рибозы (или дезоксирибозы) и атомом азота *N*-1 пиримидинового и *N*-9 пуринового оснований.

(!) Природные нуклеозиды всегда являются β-аномерами.



общая структура нуклеозидов

R = OH	β-D-рибофураноза	R = OH	рибонуклеозид
R = H	2-дезокси-β-D-рибофураноза	R = H	дезоксирибонуклеозид

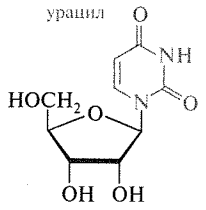
В зависимости от природы углеводного остатка различают *рибонуклеозиды* и *дезоксирибонуклеозиды*. Названия нуклеозидов строятся, как для гликозидов, например β-аденинрибофуранозид и т. п. Однако более употребительны названия, производимые от тривиального названия соответствующего нуклеинового основания с суффиксами ***-идин*** у пиримидиновых и ***-озин*** у пуриновых нуклеозидов.

Цитозин	+	Рибоза	→	Цитидин
Цитозин	+	Дезоксирибоза	→	Дезоксицитидин
Аденин	+	Рибоза	→	Аденозин
Аденин	+	Дезоксирибоза	→	Дезоксиаденозин

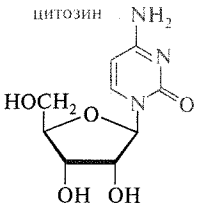
Исключение составляет название тимидин (а не дезокситимидин), используемое для дезоксирибозида тимина, входящего в состав ДНК. В тех редких случаях, когда тимин встречается в РНК, соответствующий нуклеозид называется риботимидином.

Нуклеозиды сокращенно обозначают однобуквенным кодом (существует также система трехбуквенного кода). В однобуквенном сокращении используется начальная буква их латинского названия с добавлением латинской буквы d в случае дезоксинуклеозидов, например дезоксиаденозин обозначается dA.

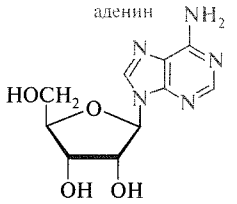
Рибонуклеозиды



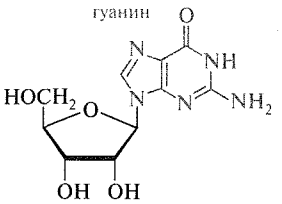
уридин U



цитидин C

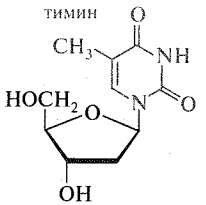


аденозин A

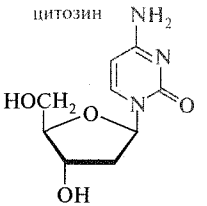


гуанозин G

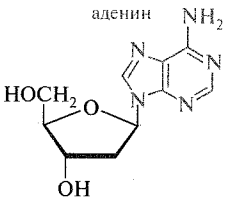
Дезоксирибонуклеозиды



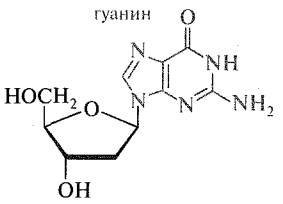
тимидин dT



дезоксицитидин dC



дезоксиаденозин dA

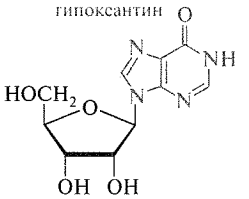


дезоксигуанозин dG

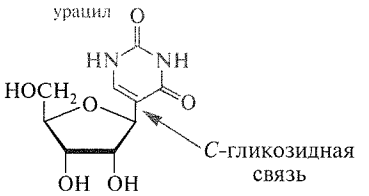
Являясь *N*-гликозидами, нуклеозиды устойчивы к гидролизу в слабощелочной среде, но расщепляются в кислой. Пуриновые нуклеозиды гидролизуются легко, пиримидиновые — труднее.

В состав некоторых РНК входят необычные нуклеозиды. Например, довольно часто встречаются **инозин**, который можно рассматривать как продукт дезаминирования аденозина (см. 14.2), а также

псевдоуридин, который является не *N*-, а *C*-гликозидом, с чем связана его высокая устойчивость к гидролизу.

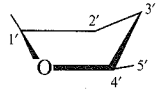


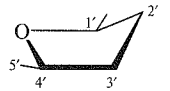
инозин



псевдоуридин

Пространственное строение нуклеозидов. Фуранозный цикл по конформационному строению подобен циклопентану (см. 3.2.2). Он имеет конформацию конверта с предпочтительным выведением из плоскости одного атома углерода — C-3′ или C-2′.

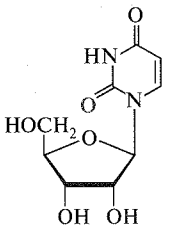




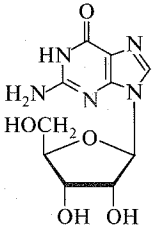
Плоские гетероциклы располагаются приблизительно перпендикулярно плоскости углеводного фрагмента. Гетероциклическое основание может вращаться вокруг гликозидной связи. Поскольку это вращение заторможено, то из общего числа конформаций имеют значение наиболее устойчивые — *син-* и *анти*-конфомеры. Они различаются положением атома кислорода оксогруппы пиримидинового основания или атома *N*-3 пуринового цикла (обозначим их X) относительно пентозного цикла: в *син*-конформере X повернут «внутрь» пентозного цикла, в *анти*-конформере — «наружу».

Конформации нуклеозидов

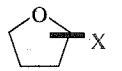
син-конформер нуклеозида (схематически)



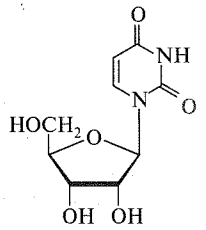
син-уридин



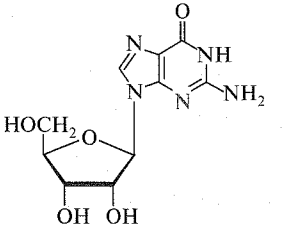
син-гуанозин



анти-конформер нуклеозида (схематически)



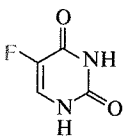
анти-уридин



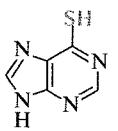
анти-гуанозин

В кристаллическом состоянии нуклеозиды, как правило, имеют *анти*-конформацию, в растворе для пиримидиновых нуклеозидов характерны *анти*-, а для пуриновых — *анти*- и *син*-конформации. В макромолекулах ДНК и РНК нуклеозиды находятся в *анти*-конформации.

Лекарственные средства нуклеиновой природы. При лечении некоторых опухолевых заболеваний в качестве лекарственных средств используют синтетические производные пиримидинового и пуринового рядов, по строению похожие на естественные метаболиты (в данном случае — на нуклеиновые основания), но не полностью им идентичные, т. е. являющиеся антиметаболитами. Например, 5-фторурацил выступает в роли антагониста урацила и тимина, 6-меркаптопурин — аденина. Конкурируя с метаболитами, они нарушают на разных этапах синтез нуклеиновых кислот в организме.



5-фторурацил

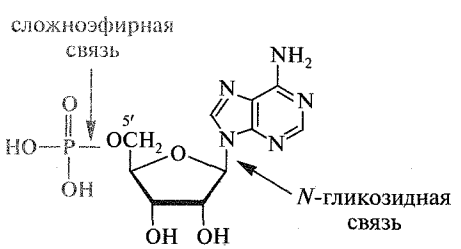


6-меркаптопурин

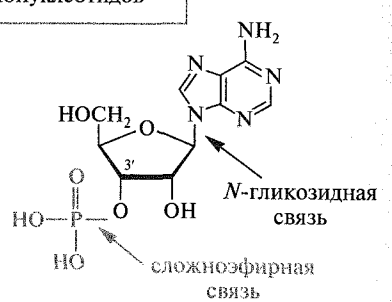
Нуклеотиды. Нуклеотидами называют фосфаты нуклеозидов. Фосфорная кислота обычно этерифицирует спиртовой гидроксил при С-5′ или С-3′ в остатке рибозы (рибонуклеотиды) или дезоксирибозы (дезоксирибонуклеотиды).

Рассмотрим общий принцип строения нуклеотидов на примере фосфатов аденозина. 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 (в связи с наличием остатка фосфорной кислоты).

Принцип строения мононуклеотидов

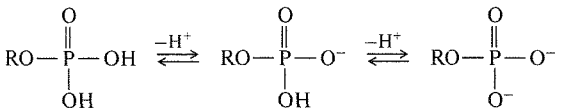


аденозин-5′-фосфат (5′-адениловая кислота)



аденозин-3′-фосфат (3′-адениловая кислота)

За счет фосфатного остатка нуклеотиды проявляют свойства двухосновной кислоты и в физиологических условиях при pH ~7 находятся в полностью ионизированном состоянии.



R — остаток нуклеозида

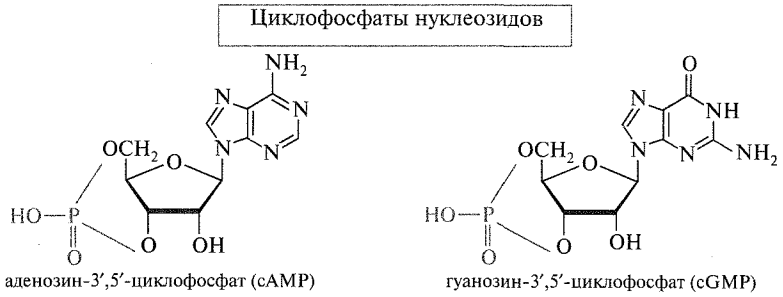
Для нуклеотидов используют два вида названий (табл. 14.1). Одно название включает наименование нуклеозида с указанием положения в нем фосфатного остатка, например аденозин-3′-фосфат, уридин-5′-фосфат; другое строится с добавлением суффикса ***-иловая кислота*** к названию остатка пиримидинового основания, например 5′-уридиловая кислота, или пуринового основания, например 3′-адениловая кислота.

Используя принятый для нуклеозидов однобуквенный код, 5′-фосфаты записываются с добавлением латинской буквы «р» *перед* символом нуклеозида, 3′-фосфаты — *после* символа нуклеозида. Аденозин-5′-фосфат обозначается pA, аденозин-3′-фосфат — Ap и т. п. Эти сокращенные обозначения используются, как правило, для записи последовательности нуклеотидных остатков в нуклеиновых кислотах. По отношению к свободным нуклеотидам в биохимической литературе широко используются их названия как монофосфатов с отражением этого признака в сокращенном коде, например AMP для аденозин-5′-фосфата и т. д. (см. табл. 14.1).

Таблица 14.1. **Важнейшие нуклеотиды, входящие в состав нуклеиновых кислот**

Название нуклеотидов		Сокращенное название
как фосфатов	как кислот	
Аденозин-5'-фосфат	5'-Адениловая кислота	AMP
Гуанозин-5'-фосфат	5'-Гуаниловая кислота	GMP
Цитидин-5'-фосфат	5'-Цитидиловая кислота	CMP
Уридин-5'-фосфат	5'-Уридиловая кислота	UMP
Дезоксиаденозин- 5'-фосфат	5'-Дезоксиадениловая кислота	dAMP
Дезоксигуанозин-5'-фосфат	5'-Дезоксигуаниловая кислота	dGMP
Дезоксицитидин-5'-фосфат	5'-Дезоксицитидиловая кислота	dCMP
Тимидин-5'-фосфат	5'-Тимидиловая кислота	dTMP

Циклофосфаты. К ним относятся нуклеотиды, у которых фосфорная кислота этерифицирует одновременно две гидроксильные группы углеводного остатка. Практически во всех клетках присутствуют два нуклеозидциклофосфата — аденозин-3′,5′-циклофосфат (cAMP) и гуанозин-3′,5′-циклофосфат (cGMP).



14.2. Структура нуклеиновых кислот

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

Известны три вида клеточных РНК:

- транспортная (тРНК);
- матричная (мРНК);
- рибосомная (рРНК).

Они различаются по местоположению в клетке, составу и размерам, а также функциям.

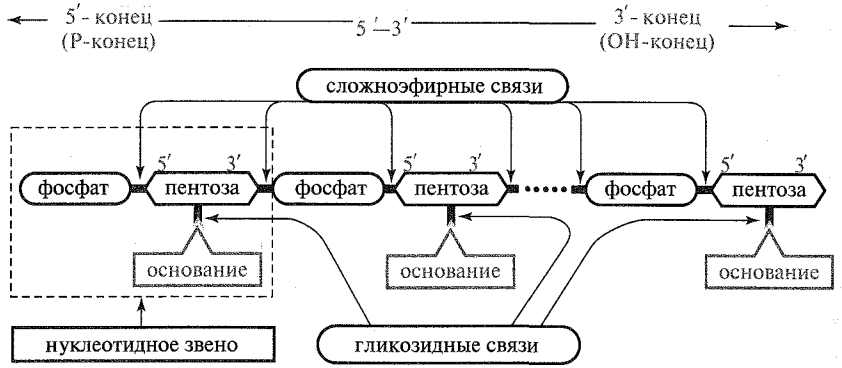


Рис. 14.2. Общая схема строения полинуклеотидной цепи

Строение полинуклеотидной цепи. В полинуклеотидных цепях нуклеотидные звенья связываются через фосфатную группу. Фосфатная группа образует две сложноэфирные связи: с С-3′ предыдущего и с С-5′ последующего нуклеотидных звеньев (рис. 14.2). Каркас цепи состоит из чередующихся пентозных и фосфатных остатков, а гетероциклические основания являются «боковыми» группами, присоединенными к пентозным остаткам. Нуклеотид со свободной 5′-ОН группой называется 5′-концевым, а нуклеотид со свободной 3′-ОН группой — 3′-концевым.

На рис. 14.3 приведено строение произвольного участка цепи ДНК, включающего четыре нуклеиновых основания. Легко представить, какое множество сочетаний может быть получено за счет варьирования последовательности четырех нуклеотидных остатков. Принцип построения цепи РНК такой, как и у ДНК, с дву-

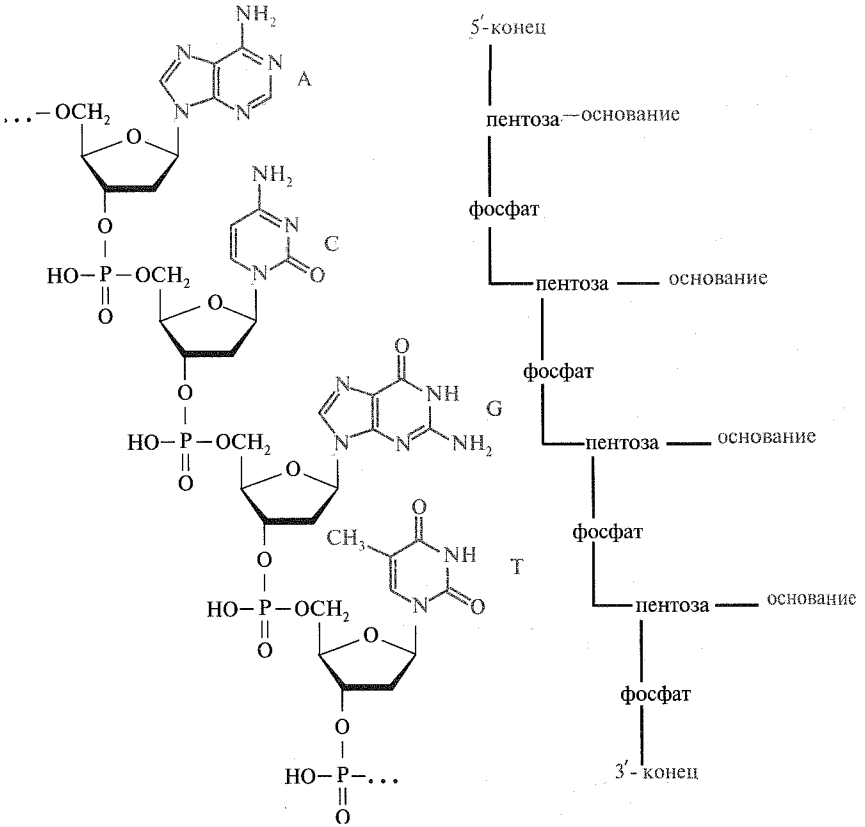


Рис. 14.3. Первичная структура участка цепи ДНК

мя исключениями: пентозным остатком в РНК служит D-рибоза, а в наборе гетероциклических оснований используется не тимин, а урацил.

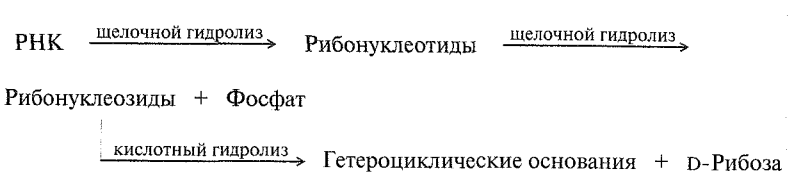
Первичная структура нуклеиновых кислот определяется последовательностью нуклеотидных звеньев, связанных ковалентными связями в непрерывную цепь полинуклеотида.

Для удобства записи первичной структуры существуют несколько способов сокращений. Один из них заключается в использовании ранее приведенных сокращенных названий нуклеозидов. Например, показанный на рис. 14.3 фрагмент цепи ДНК может быть записан как d(ApCpGpTp...) или d(A—C—G—T...). Часто букву d опускают, если очевидно, что речь идет о ДНК.

Нуклеиновые кислоты представляют собой *гетерополимеры,* так как состоят из нуклеотидов с разными гетероциклическими основаниями. С исследовательскими целями иногда синтезируют с помощью ферментов *гомополимерные* нуклеиновые кислоты, например полиаденилиновую кислоту.

Первичная структура нуклеиновых кислот. 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.

ДНК и РНК различаются поведением в условиях щелочного и кислотного гидролиза. ДНК устойчивы к гидролизу в щелочной среде. РНК легко гидролизуются в мягких условиях в щелочной среде до нуклеотидов, которые, в свою очередь, способны в щелочной среде отщеплять остаток фосфорной кислоты с образованием нуклеозидов. Нуклеозиды в кислой среде гидролизуются до гетероциклических оснований и углеводов.



Химический гидролиз ДНК почти не применяют из-за осложнения его побочными процессами. Более предпочтителен ферментативный гидролиз под действием нуклеаз. Обычно для этой цели используют змеиный яд, в котором содержатся ферменты, расщепляющие фосфодиэфирные связи. Такие ферменты проявляют специфичность по отношению к разным типам нуклеиновых кислот.

Выделение и идентификацию компонентов нуклеиновых кислот производят с помощью физико-химических методов. Очень важную роль в разделении сложных смесей играют хроматографические методы (см. 17.1). Пиримидиновые и пуриновые основания, обладающие заметным поглощением около 260 нм, обычно идентифицируют с помощью УФ-спектроскопии (см. 17.3.1). Поскольку нуклеотиды имеют кислотный характер и способны находиться в ионизированном состоянии, то для идентификации их используют также электрофорез (см. 17.1).

В понятие первичной структуры нуклеиновых кислот наряду с нуклеотидным составом входит *нуклеотидная последовательность*, т. е. порядок чередования нуклеотидных звеньев. Общий подход к установлению последовательности нуклеотидных звеньев заключается в использовании блочного метода. Сначала полинуклеотидную цепь направленно расщепляют на более мелкие блоки (олигомеры) и в них определяют нуклеотидную последовательность. Такой анализ повторяют, используя другие расщепляющие агенты, делящие цепь на фрагменты в иных местах по сравнению с предыдущими приемами. В целом полинуклеотидную цепь расщепляют каждый раз на довольно короткие фрагменты.

Наиболее удобными объектами исследования оказались транспортные РНК вследствие относительно небольшой молекулярной массы. К настоящему времени изучены состав и нуклеотидная последовательность более чем у 100 тРНК. Достигнуты большие успехи и в установлении первичной структуры многих ДНК.

Вторичная структура ДНК. Под вторичной структурой понимают пространственную организацию полинуклеотидной цепи. В 1953 г. Дж. Уотсон и Ф. Крик, обобщив работы многих современников (М. Уилкинс, Э. Чаргафф, А. Тодд, Л. Полинг), описали вто-

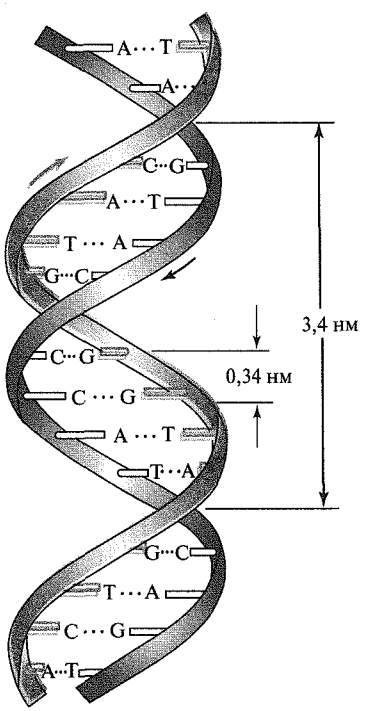
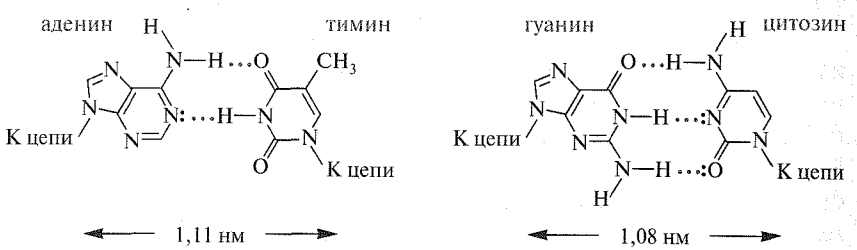


Рис. 14.4. Двойная спираль ДНК

ричную структуру ДНК в виде двойной спирали (рис. 14.4). Она характерна для большинства молекул ДНК (в настоящее время известны и другие пространственные формы ДНК).

Согласно модели Уотсона—Крика молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, правозакрученных вокруг общей оси с образованием двойной спирали, имеющей диаметр 1,8—2,0 нм. Две полинуклеотидные цепи антипараллельны друг другу, т. е. направления образования фосфодиэфирных связей в них противоположны: в одной цепи 5′—3′, в другой — 3′—5′. 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.*

Водородные связи образуются между аминогруппой одного основания и карбонильной группой другого (>NH···O=C<), а также между амидным и иминным атомами азота (>NH···N<). Например, между аденином и тимином образуются две водородные связи и эти гетероциклические основания составляют комплементарную пару. Это означает, что адениновому основанию в одной цепи будет соответствовать тиминовое в другой цепи. Другую пару комплементарных оснований составляют гуанин и цитозин, между которыми возникают три водородные связи.



Водородные связи между комплементарными основаниями — один из видов взаимодействий, стабилизирующих двойную спираль. Две цепи ДНК, образующие двойную спираль, не идентичны, но комплементарны между собой. Это означает, что первичная структура, т. е. нуклеотидная последовательность одной цепи предопределяет первичную структуру второй цепи (рис. 14.5).

Площади, занимаемые парами комплементарных оснований, приблизительно одинаковы. Их плоскости расположены внутри двойной спирали перпендикулярно ее общей оси. Расстояние между плоскостями оснований по вертикали равно 0,34 нм. На каждый виток спирали приходится 10 пар оснований.

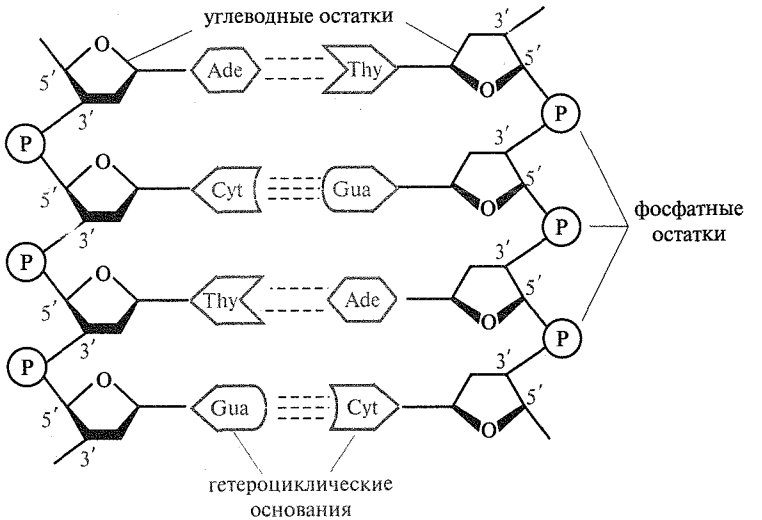


Рис. 14.5. Комплементарность полинуклеотидных цепей в двойной спирали ДНК

Комплементарность оснований лежит в основе закономерностей, которым подчиняется нуклеотидный состав ДНК, сформулированных Э. Чаргаффом (правила Чаргаффа):

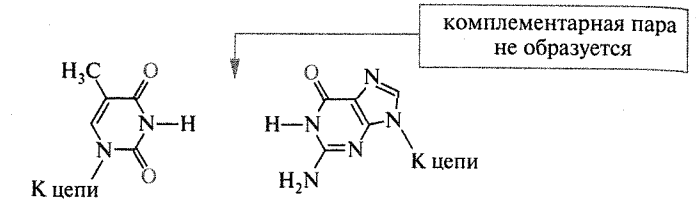
- количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых оснований;
- количество аденина равно количеству тимина; количество гуанина равно количеству цитозина;
- количество оснований, содержащих аминогруппу в положениях 4 пиримидинового и 6 пуринового ядер, равно количеству оснований, содержащих в этих же положениях оксогруппу. Это означает, что сумма аденина и цитозина равна сумме гуанина и тимина.

Для РНК правила Чаргаффа либо не выполняются, либо выполняются с некоторым приближением, поскольку в них содержится много других оснований.

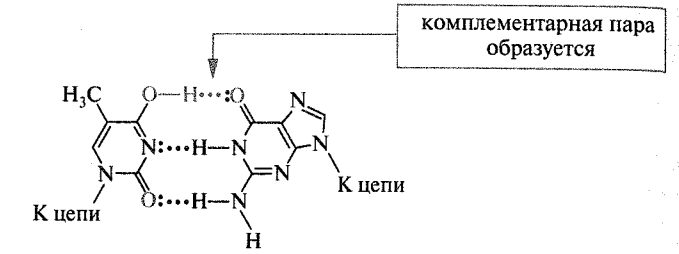
Роль комплементарных взаимодействий в осуществлении биологической функции ДНК. Комплементарность цепей составляет химическую основу важнейшей функции ДНК — хранения и передачи наследственных признаков. Сохранность нуклеотидной последовательности является залогом безошибочной передачи генетической информации. 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.



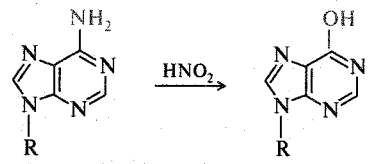
тимин (лактамная форма) гуанин



тимин (лактимная форма) гуанин

Аналогичная картина наблюдается, когда сдвиг в сторону лактимной формы происходит у гуанина. Тогда он образует водородные связи с необычным для него основанием — тимином. Замена «нормальных» пар оснований передается при «переписывании» (транскрипции) генетического кода с ДНК на РНК и приводит в итоге к изменению аминокислотной последовательности в синтезируемом белке. При накоплении мутаций возрастает число ошибок в биосинтезе белка.

Другой причиной возникновения мутаций служит воздействие *химических факторов,* а также различных видов *излучений*. Например, если на аденозин подействовать азотистой кислотой, то в результате известной реакции дезаминирования аминогруппа превращается в гидроксильную, вследствие чего из аденозина получается другой нуклеозид — инозин, содержащий гипоксантин.



аденозин (R — остаток рибозы) инозин

Это может привести к замене в ДНК комплементарной пары аденин—тимин на «аномальную» пару гипоксантин—цитозин.

Мутации под действием различных химических соединений, называемых *мутагенными веществами*, имеют большое значение для управления наследственностью с целью ее улучшения. Результаты этих исследований нашли применение в селекции сельскохозяйственных культур, создании штаммов микроорганизмов, производящих антибиотики, витамины, кормовые дрожжи.

Нуклеопротеины — смешанные биополимеры, включающие белки и нуклеиновые кислоты. Примерами нуклеопротеиновых комплексов являются рибосомы и вирусы. Например, рибосома бактериальной *Escherichia coli* содержит 60% РНК и 40% белка. Нуклеопротеиновые комплексы имеют очень сложное строение. На долю рРНК приходится большая часть (до 80%) от суммы клеточных РНК. Наибольшую молекулярную массу среди всех видов нуклеиновых кислот имеют рРНК.

Вирусы представляют собой комплексы, содержащие молекулу нуклеиновой кислоты и большое число белковых молекул, образующих определенную трехмерную структуру. Вирусы растений содержат РНК, вирусы животных могут содержать либо ДНК, либо РНК. Хорошо изучен вирус растительного происхождения — *вирус табачной мозаики*, вызывающий заболевание листьев табака. Молекулярная масса вируса около 50 млн, общий состав — 94—95% белка и 5—6% РНК. Пространственная структура вируса представляет собой цепь РНК, окруженную расположенными в определенном порядке полипептидными цепями.

Вирусы животных несколько крупнее, чем вирусы растений. Наиболее полно изучены вирусы бактерий (бактериофаги).

14.3. Нуклеозидполифосфаты. Никотинамиднуклеотиды

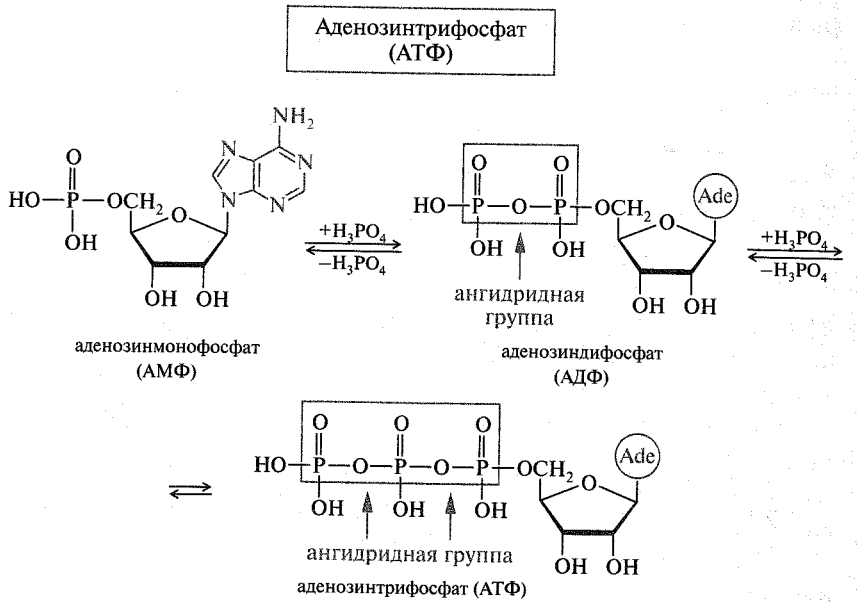
Нуклеотиды имеют большое значение не только как строительный материал для нуклеиновых кислот. Они участвуют в биохимических процессах, и особенно важны в роли *коферментов*, т. е. веществ, тесно связанных с ферментами и необходимых для проявления ферментативной активности.

Нуклеозидполифосфаты. Во всех тканях организма в свободном состоянии содержатся моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидов. Особенно широко известны аденинсодержащие нуклеотиды — аденозин-5′-фосфат (AMP), аденозин-5′-дифосфат (ADP) и аденозин-5′-трифосфат (ATP) (для этих соединений, наряду с приведенными сокращенными обозначениями латинскими буквами, в оте-

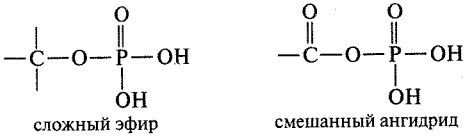
чественной литературе используют сокращения соответствующих русских названий — АМФ, АДФ, АТФ). В ряде биохимических реакций участвуют такие нуклеотиды, как гуанозинтрифосфат (GTP), уридинтрифосфат (UTP), цитидинтрифосфат (CTP). Их дифосфатные формы обозначаются соответственно GDP, UDP и CDP.

Нуклеотиды, фосфорилированные в разной степени, способны к взаимопревращениям путем наращивания или отщепления фосфатных групп. Дифосфатная группа содержит одну, а трифосфатная — две ангидридные связи, называемые *макроэргическими*, поскольку они обладают большим запасом энергии. Необходимые для образования такой связи энергетические затраты восполняются за счет энергии, выделяющейся в процессе метаболизма углеводов. При расщеплении макроэргической связи P~O (обозначаемой волнистой линией) выделяется ~32 кДж/моль. С этим связана важнейшая роль АТФ как «поставщика» энергии во всех живых клетках.

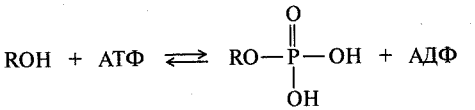
В приведенной ниже схеме взаимопревращений формулы АМФ, АДФ и АТФ соответствуют неионизированному состоянию молекул этих соединений. Поскольку в физиологических условиях при pH ~7 фосфатные группы находятся почти в полностью ионизированном состоянии, то в биохимической литературе эти и любые другие нуклеотиды записываются соответственно в виде анионов.



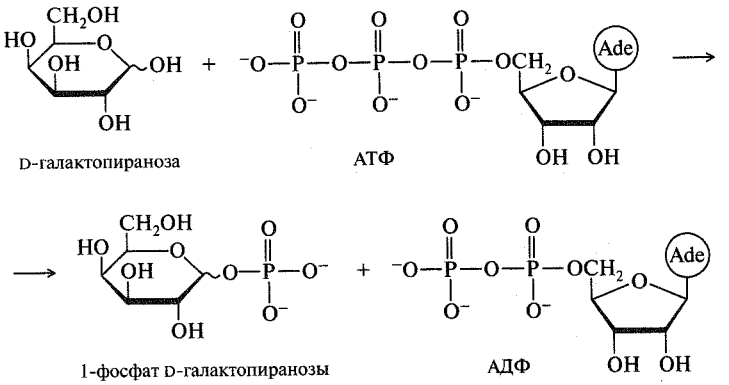
Нуклеозидполифосфаты в биохимических процессах. С участием АТФ и АДФ в организме осуществляется важнейший биохимический процесс — *перенос фосфатных групп*. Многочисленные реакции фосфорилирования можно разделить на две группы: к одной относятся реакции, ведущие к образованию сложноэфирной связи; к другой — реакции, ведущие к образованию ангидридной связи.



Образование сложных эфиров (фосфатов) — типичная реакция в метаболизме углеводов. Например, все стадии гликолиза (превращения глюкозы в пируват) осуществляются с соединениями только в фосфатной форме. Получение фосфатов гидроксилсодержащих соединений можно представить в виде общей схемы.



Так, галактоза, образующаяся при расщеплении лактозы, на начальной стадии метаболического превращения в глюкозу взаимодействует с АТФ (в присутствии фермента галактокиназы) с образованием монофосфата.

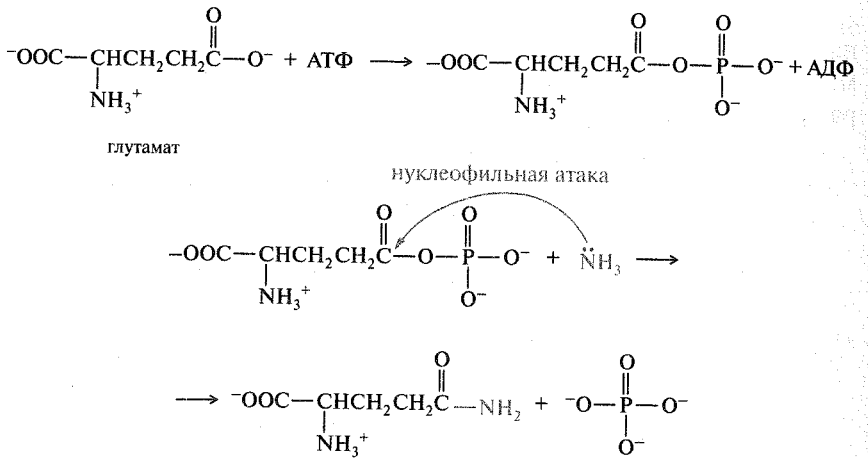


Аналогичные реакции рассмотрены ранее на примере получения 6-фосфата D-глюкозы (см. 13.1.5), 1,6-дифосфата D-фруктозы (см. 13.1.5), 1- и 3-фосфатов глицерина (см. 3.3).

Перевод карбоксилсодержащих соединений в ангидридную форму составляет химическую основу активации жирных кислот, аминокислот, желчных кислот, необходимой для участия их в последующих превращениях. При этом в состав образующихся ангидридов со стороны АТФ может входить либо остаток фосфорной кислоты (ацилфосфаты), либо остаток АМФ (замещенные ацилфосфаты — ациладенилаты).

Например, при получении глутамина, играющего важную роль в обмене азота в организме, одной из промежуточных стадий является образование *ацилфосфата*. Непосредственное взаимодействие глутаминовой кислоты с аммиаком не происходит из-за слабой электрофильности атома углерода карбоксильной группы. Однако эта реакция может быть осуществлена в организме с участием АТФ (в присутствии фермента глутаминсинтетазы). Глутаминовая кислота при этом образует ангидрид с остатком фосфорной кислоты и таким образом становится более активной в последующей стадии ацилирования аммиака.

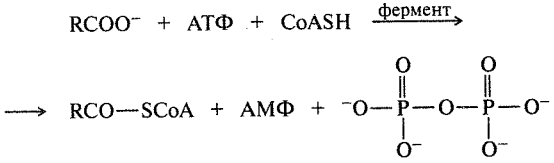
Участие АТФ в активации глутамата в реакции ацилирования NH_3



В организме процесс активации карбоксилсодержащих соединений осуществляется также за счет образования *ациладенилатов* — смешанных ангидридов карбоновых кислот и АТФ.

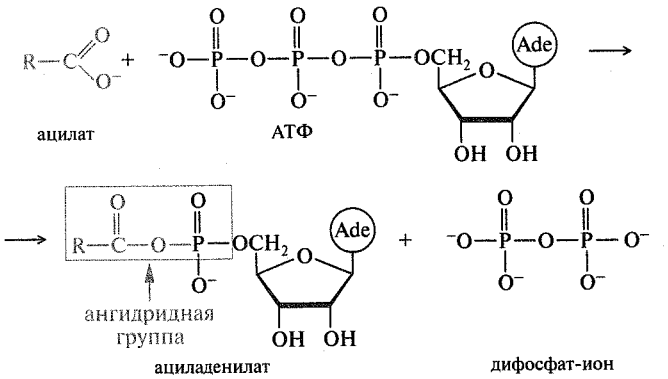
Например, активация жирных кислот в процессе их β-окисления (см. 15.4) заключается в образовании ими тиоэфиров

(см. 8.3.2). Суммарно этот процесс можно представить в следующем виде:



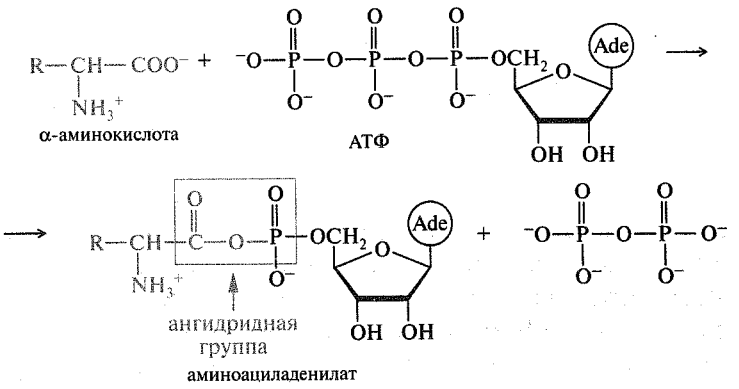
Процесс протекает через промежуточное образование ациладенилата за счет взаимодействия жирной кислоты с АТФ.

Участие АТФ в синтезе ациладенилата



Примером фундаментального процесса жизнедеятельности, в котором происходит образование ациладенилатов, служит биосинтез белка. Сначала α-аминокислота, участвующая в синтезе белка, подвергается активации с помощью АТФ.

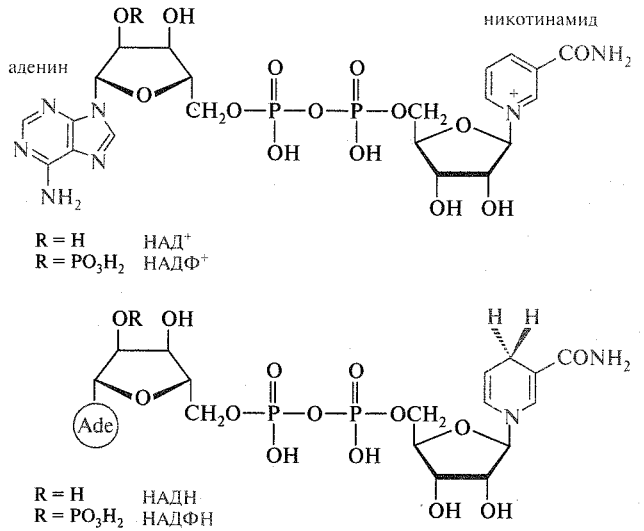
Участие АТФ в активации аминокислоты в пептидном синтезе



Активированная таким образом α-аминокислота далее взаимодействует с соответствующей ей тРНК. Химическая основа этого взаимодействия состоит в ацилировании 3′-ОН-группы остатка адениловой кислоты, находящегося на 3′-конце тРНК. тРНК транспортирует связанную с ней α-аминокислоту в рибосому, т. е. к месту синтеза белка.

Никотинамиднуклеотиды. Наиболее важными представителями этой группы соединений являются **никотинамидадениндинуклеотид** (NAD, или в русской литературе НАД) и его фосфат (NADP, или НАДФ). Эти соединения выполняют важную роль коферментов большого числа ферментов дегидрогеназ и, следовательно, являются участниками окислительно-восстановительных реакций. В соответствии с этим они могут существовать как в окисленной ($НАД^+$, $НАДФ^+$), так и восстановленной (НАДН, НАДФН) формах.

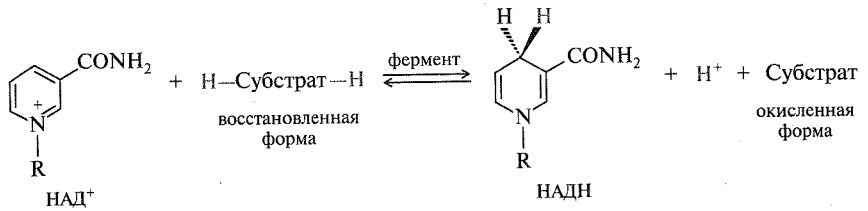
Никотинамидные коферменты НАД и НАДФ



Структурным фрагментом $НАД^+$ и $НАДФ^+$ является никотинамидный остаток в виде пиридиниевого катиона. В составе НАДН и НАДФН этот фрагмент превращается в остаток замещенного 1,4-дигидропиридина.

В ходе биологического дегидрирования, являющегося особым случаем окисления (см. 9.1), субстрат теряет два атома водорода,

т. е. два протона и два электрона ($2H^+$, $2e^-$) или протон и гидрид-ион (H^+ и H^-). Кофермент $НАД^+$ обычно рассматривается как акцептор гидрид-иона H^- (хотя окончательно не установлено, происходит ли перенос атома водорода к этому коферменту одновременно с переносом электрона или эти процессы протекают раздельно). В результате восстановления за счет присоединения гидрид-иона $НАД^+$ пиридиниевое кольцо переходит в 1,4-дигидропиридиновый фрагмент. Данный процесс обратим.

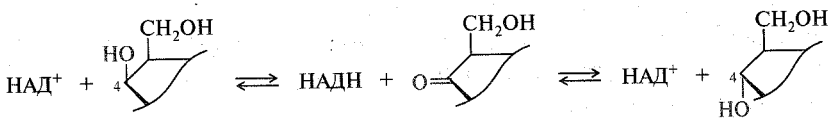


В результате реакции окисления ароматический пиридиниевый цикл переходит в неароматический 1,4-дигидропиридиновый цикл. В связи с потерей ароматичности возрастает энергия НАДН по сравнению с $НАД^+$. Увеличение энергетического содержания происходит за счет части энергии, выделяющейся в результате превращения спирта в альдегид. Таким образом НАДН запасает энергию, которая затем расходуется в других биохимических процессах, требующих энергетических затрат.

Типичными примерами биохимических реакций с участием $НАД^+$ служат окисление спиртовых групп в альдегидные (например, превращение ретинола в ретиналь, см. 16.5), а с участием НАДН — восстановление карбонильных групп в спиртовые (превращение пировиноградной кислоты в молочную, см. 10.3.6).

Протекающий в организме процесс эпимеризации D-галактозы в D-глюкозу включает ряд окислительно-восстановительных превращений. Галактоза (в связанном виде с уридиндифосфатом) с помощью $НАД^+$ ферментативно окисляется по атому С-4 с образованием промежуточного соединения с карбонильной группой в положении 4, которое затем стереоселективно восстанавливается в глюкозу (связанную с уридиндифосфатом).

Обратная реакция осуществляется при необходимости пополнить количество галактозы, расходуемой на синтез полисахаридов.



Кофермент НАДН в биохимических реакциях. Восстановительные процессы в организме с участием НАДН протекают стереоселективно, т. е. с образованием одного стереоизомера. Это связано с тем, что ферменты дегидрогеназы различают энантиотопные атомы H_a и $H_б$ при С-4 в 1,4-дигидропиридиновом цикле. Атом С-4 — прохиральный, а атомы H_a и $H_б$ неравноценны по своему положению относительно плоскости никотинамидного кольца. Как показано на рис. 14.6, H_a (*про-R*) расположен перед плоскостью, а $H_б$ (*про-S*) — позади нее.

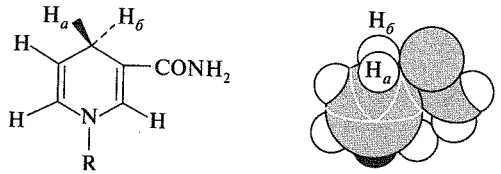
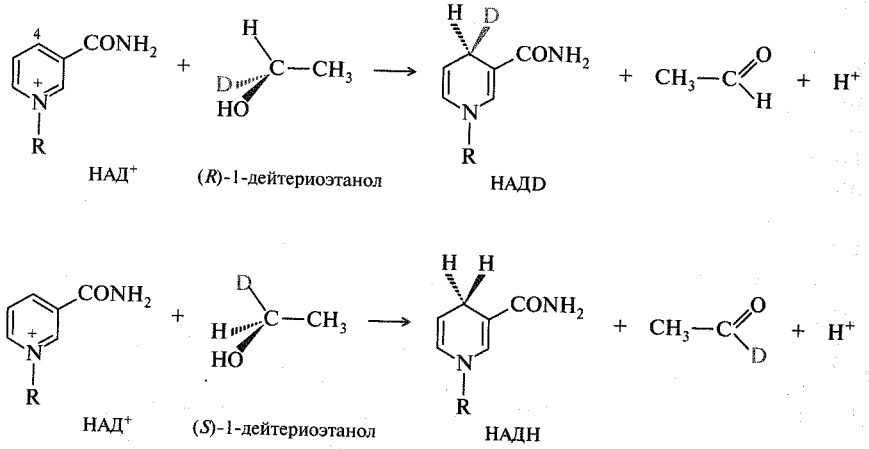


Рис. 14.6. Энантиотопные атомы H_a (*про-R*) и $H_б$ (*про-S*) в молекуле НАДН

Экспериментальное доказательство стереоспецифичности переноса водорода было получено при изучении окисления меченого дейтерием этанола. Если окислению подвергается (*R*)-1-дейтериоэтанол CH_3CHDOH, то в восстановленной форме НАДD дейтерий обнаруживается при С-4 в положении «перед» плоскостью, т. е. атом С-4 имеет *R*-конфигурацию. Если окислению подвергается (*S*)-1-дейтериоэтанол, то весь дейтерий обнаруживается в ацетальдегиде.



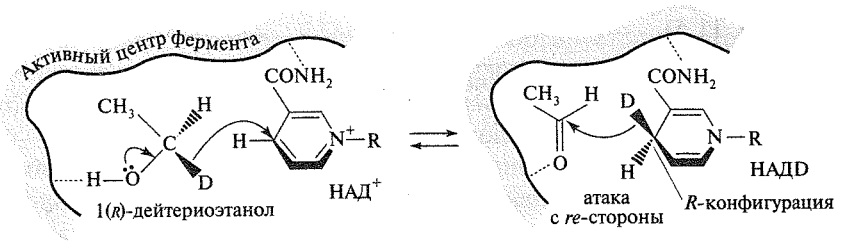
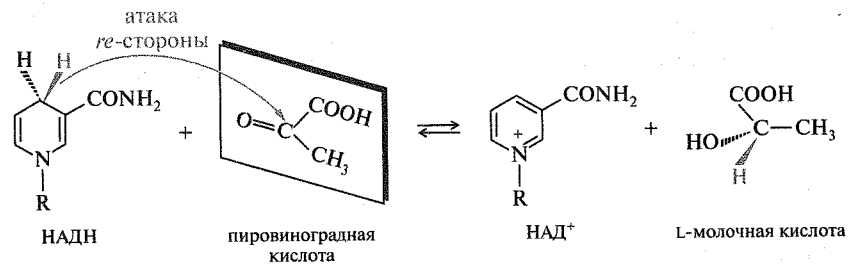


Рис. 14.7. Стереоспецифичность окислительно-восстановительной реакции с участием кофермента

Это свидетельствует о том, что комплекс фермента и кофермента $НАД^+$ чувствителен не к природе атома, а к его положению. Кофермент и субстрат удерживаются в активном центре фермента определенным образом, способствующим однозначному выбору между энантиотопными атомами (рис. 14.7).

Комплекс НАДН с ферментом отличает *re-* и *si*-стороны двойной связи карбонильной группы субстрата. На этом основано, например, образование в организме только одного энантиомера — L-молочной кислоты — при восстановлении пировиноградной кислоты. Нуклеофильная атака происходит с *re*-стороны, в результате чего образуется (*S*)-2-гидроксипропановая (L-молочная) кислота.

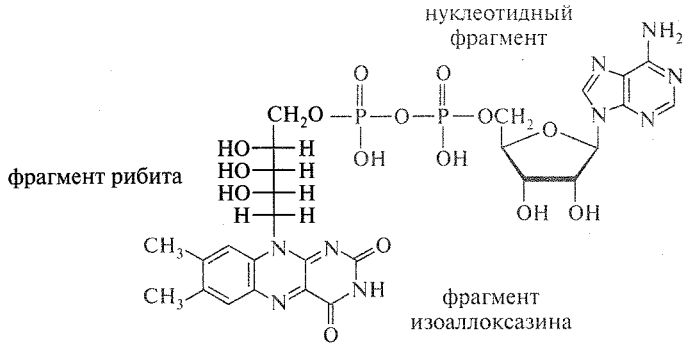


Флавинадениндинуклеотид. Это соединение выполняет роль кофермента окислительно-восстановительных процессов (см. 8.1) с участием ферментов оксидаз (например, окислительное дезаминирование α-аминокислот, см. 12.1.5) и дегидрогеназ (например, превращение янтарной кислоты в фумаровую, см. 10.3.4).

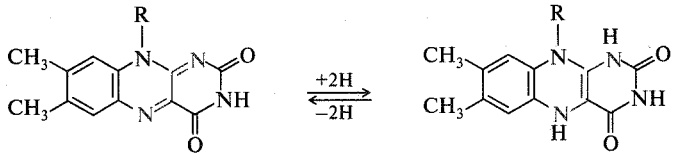
Флавинадениндинуклеотид (FAD, или ФАД) является метаболически активной формой рибофлавина (витамин B_2). В структуру рибофлавина входят остаток D-*рибита* и гетероциклическая

система *изоаллоксазина*, включающая фрагмент 2,4-диоксоптеридина (см. 11.5).

Флавинадениндинуклеотид (ФАД)



Изоаллоксазин, имеющий ярко-желтый цвет, получил название *флавин* (от. лат. *flavus* — желтый), и соответственно витамин B_2 — название *рибофлавин*. Ответственной за окислительно-восстановительный процесс является изоаллоксазиновая система, способная присоединять два атома водорода (2H) с образованием восстановленной формы $ФАДН_2$. Процесс обратим.



ФАД (окисленная форма) ⇄ $ФАДН_2$ (восстановленная форма)

Глава 15
ЛИПИДЫ

Под названием *липиды* объединяют большую и относительно разнородную группу веществ, содержащихся в животных и растительных тканях, легко растворимых в малополярных органических растворителях (эфире, бензоле, петролейном эфире и др.) и нерастворимых в воде.

Липиды выполняют в живых организмах ряд важных функций. Они являются основными структурными компонентами клеточных

мембран, играют защитную роль (например, в коже), служат формой, в виде которой запасается и транспортируется энергетическое «топливо». Отмечается связь между нарушением метаболизма липидов и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В извлекаемой из растительного или животного материала *липидной фракции* содержатся в небольшом количестве вещества, сходные по растворимости с липидами (например, стероидные гормоны, простагландины, некоторые коферменты, жирорастворимые витамины и др.), но принадлежащие к другим группам природных соединений, объединяемых общим названием *низкомолекулярные биорегуляторы* (см. глава 16).

В молекулах липидов присутствуют одновременно полярные (гидрофильные) и неполярные (гидрофобные) группировки. Эта структурная особенность придает им сродство как к воде, так и к неводной фазе. Таким образом, липиды относятся к бифильным веществам, что позволяет им осуществлять в организме свои функции на границе раздела фаз.

Липиды обладают способностью к гидролизу в кислой и щелочной среде. Поскольку в результате гидролиза в щелочной среде образуются соли высших карбоновых кислот, т. е. мыла, то сами липиды принято называть *омыляемыми*. Такое название часто встречается в биохимической литературе по той причине, что для группы негидролизующихся низкомолекулярных биорегуляторов продолжают использовать название *неомыляемые липиды*.

15.1. Структурные компоненты липидов

При всем разнообразии строения липидов для них характерны два обязательных структурных компонента — спирты и высшие жирные кислоты.

В состав липидов могут входить следующие спирты:

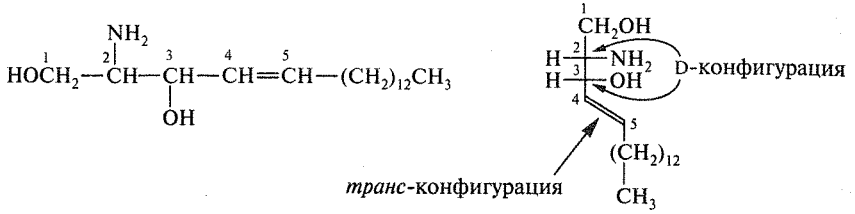
- высшие одноатомные (C_{16} и более);
- трехатомный спирт глицерин $HOCH_2CH(OH)CH_2OH$;
- двухатомный аминоспирт сфингозин.

В качестве примера высших спиртов приведены цетиловый и триаконтиловый спирты, входящие в состав восков (см. 15.2).

$CH_3(CH_2)_{14}CH_2OH$	$CH_3(CH_2)_{28}CH_2OH$
цетиловый спирт	триаконтиловый спирт

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

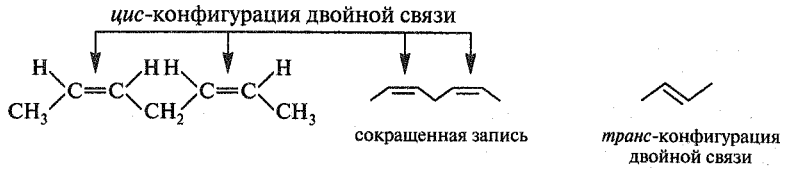
Сфингозин



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

Поскольку многие высшие карбоновые кислоты были выделены из жиров, то они получили название *жирных*. Биологически важные жирные кислоты — это, как правило, монокарбоновые кислоты с неразветвленной углеродной цепью и четным числом атомов углерода в цепи (табл. 15.1). В природных кислотах число атомов углерода колеблется от 4 до 22, но наиболее часто встречаются кислоты с 16 или 18 атомами углерода. Они могут быть *насыщенными* и *ненасыщенными*.

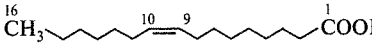
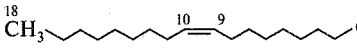
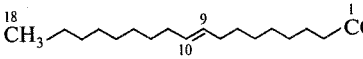
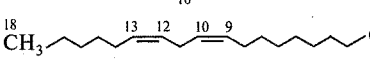
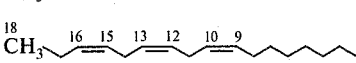
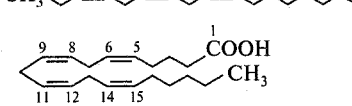
Ненасыщенные кислоты содержат одну или более двойных связей, имеющих *цис*-конфигурацию. Ближайшая к карбоксильной группе двойная связь обычно расположена между 9-м и 10-м атомами углерода. Если двойных связей несколько, то они отделены друг от друга метиленовой группой CH_2.



Из насыщенных кислот в липидах человеческого организма наиболее важны пальмитиновая C_{16} и стеариновая C_{18}, а из ненасыщенных — олеиновая $C_{18:1}$, линолевая $C_{18:2}$, линоленовая $C_{18:3}$ и арахидоновая $C_{20:4}$.

Следует подчеркнуть роль полиненасыщенных линолевой и линоленовой кислот как соединений, *незаменимых* для человека (в организме они не могут быть синтезированы и должны поступать с пищей в количестве около 5 г в день). В природе эти кислоты содержатся в основном в растительных маслах. Они способствуют

Таблица 15.1. **Основные высшие жирные кислоты липидов**

Название	Число атомов С и связей С=С	Формула	Т. пл., °С
Насыщенные кислоты			
Масляная	C_4	$CH_3(CH_2)_2COOH$	−8
Капроновая	C_6	$CH_3(CH_2)_4COOH$	−2
Каприловая	C_8	$CH_3(CH_2)_6COOH$	16
Каприновая	C_{10}	$CH_3(CH_2)_8COOH$	31,5
Лауриновая	C_{12}	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44
Миристиновая	C_{14}	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	54
Пальмитиновая	C_{16}	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	64
Стеариновая	C_{18}	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	70
Арахиновая	C_{20}	$CH(CH_2)_{18}COOH$	78,5
Ненасыщенные кислоты			
Пальмитоолеиновая	$C_{16:1}$		−0,5
Олеиновая	$C_{18:1}$		14
Элаидиновая*	$C_{18:1}$		52
Линолевая	$C_{18:2}$		−5
Линоленовая	$C_{18:3}$		−11
Арахидоновая	$C_{20:4}$		−49,5

*Включена для сравнения.

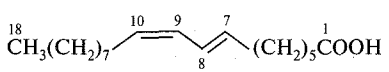
снижению содержания в крови холестерина — одного из факторов развития атеросклероза, для профилактики и лечения которого применяется л и н е т о л, представляющий собой смесь этиловых эфиров высших жирных ненасыщенных кислот.

В последнее время уделяется большое внимание факту обнаружения в природных пищевых продуктах *транс*-изомеров высших жирных кислот. Речь идет о ненасыщенных высших жирных кислотах, имеющих в своем составе хотя бы одну двойную связь с *транс*-конфигурацией (*транс*-ВЖК). Обычное содержание *транс*-ВЖК составляет в сливочном масле 4—11%, в молоке (в пересчете на жир) 2—9%, в мясе жвачных животных (коровы, овцы и др.) 4—11%. В натуральных (недезодорированных) растительных маслах (оливковом, подсолнечном и др.) *транс*-изомеры ВЖК практически отсутствуют.

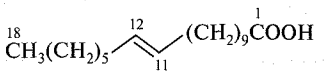
Интерес к *транс*-ВЖК возник в связи с обнаружением взаимосвязи между их употреблением и возрастанием опасности атерогенеза и риска сердечно-сосудистых заболеваний. В модельных экспериментах было показано, что *транс*-изомеры ВЖК представляют собой даже более сильный атерогенный фактор по сравнению с насыщенными ВЖК. *Транс*-ВЖК могут выступать в роли конкурентных ингибиторов *незаменимых* ВЖК и встраиваться в фосфолипиды клеточных мембран, изменяя при этом их физические свойства, что, в свою очередь, может быть причиной различных метаболических и функциональных расстройств.

Транс-ВЖК образуются в небольшом количестве в качестве промежуточных продуктов на начальных стадиях процесса *биогидрирования* ненасыщенных высших жирных кислот (линолевой, линоленовой и др.), происходящего в анаэробной среде, например в рубце (передней части желудка) жвачных животных. Установлено, что анаэробные бактерии в процессе воздействия на полиненасыщенные ВЖК меняют положение двойных связей в углеродной цепи и изменяют их конфигурацию.

Например, при *биогидрировании* линолевой кислоты сначала происходит катализируемая анаэробными бактериями *изомеризация* ее в *транс-*, *цис*-форму с расположением двойных связей между С-7—С-8 и С-9—С-10 соответственно. При таком расположении двойных связей в углеродной цепи появляется сопряженный диеновый фрагмент (отсюда понятно, почему недавно обнаруженный изомер линолевой кислоты, не имеющий «своего» тривиального названия, в литературе называют «конъюгированная линолевая кислота»). «Конъюгированная линолевая кислота» может также образовываться путем свободнорадикального автоокисления линолевой кислоты. На дальнейших стадиях процесса *биогидрирования* образуется смесь **вакценовой** и **элаидиновой** кислот. Вакценовая ($C_{18:1}$ 11*E*-октадеценовая) кислота является основной *транс*-ВЖК, содержащейся в молочных и мясных продуктах. В ее молекуле одна *транс*-двойная связь находится в углеродной цепи C_{18} между атомами С-11 и С-12.



«конъюгированная линолевая кислота»



вакценовая кислота

Физиологические причины такого вида изомеризации с помощью анаэробной бактериальной среды пока еще не известны. В отношении процесса *биогидрирования* высказывается предположение о более высокой токсичности полиненасыщенных ВЖК по отношению к анаэробным бактериям по сравнению с насыщенными ВЖК.

Одновременно было выяснено, что осуществляемое в широком промышленном масштабе гидрирование масел растительного и морского происхождения с целью получения пищевых жиров твердой консистенции (маргаринов) сопряжено с *транс*-изомеризацией ВЖК. «Легкие» маргарины (с содержанием жира менее 40%) содержат 5—10% *транс*-ВЖК. Однако в дешевых сортах маргаринов, сырье для получения которых значительно обогащено маслами морской продукции, количество *транс*-ВЖК увеличивается до 50%. Поэтому в настоящее время в пищевой промышленности актуальной является задача разработки новых методов по снижению содержания *транс*-ВЖК в жировой продукции.

Среди жирных кислот важную роль играют арахидоновая и некоторые другие полиненасыщенные кислоты как предшественники простагландинов (см. 16.6).

Насыщенные жирные кислоты в отличие от некоторых ненасыщенных могут быть синтезированы в организме из уксусной кислоты ферментативным путем. Приведенное ниже уравнение отражает суммарный итог процесса.

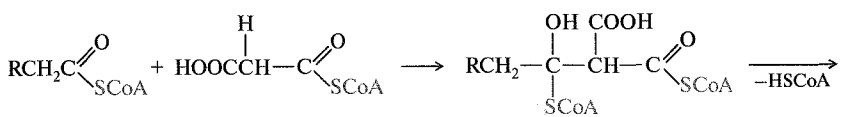
$$CH_3COOH + 7HOOCCH_2COOH + 28\,[H] \longrightarrow C_{15}H_{31}COOH + 7CO_2 + 14H_2O$$

Ряд стадий данного процесса включает *перенос ацильных групп*, причем кислоты участвуют в нем в активированной форме, т. е. в виде производных уже упоминавшегося кофермента А (см. 8.3.2).

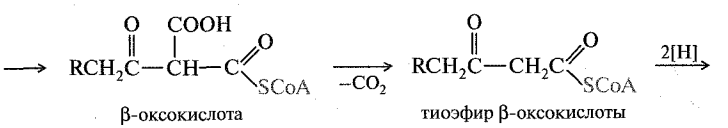
ацилкофермент А

Превращение кислот в тиоэфиры (производные кофермента А) активирует их в реакциях нуклеофильного замещения и конденсации с участием α-атомов водорода. За счет такой активации ацилкофермент А и малонилкофермент А реагируют по типу альдольного присоединения с образованием промежуточного полутиоацеталя. Далее следуют стадии альдольного присоединения, отщепления тиола и декарбоксилирования.

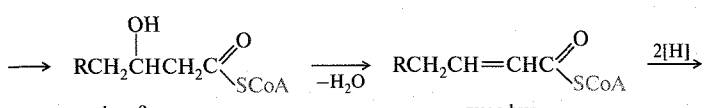
Образовавшийся в результате тиоэфир β-оксокислоты ферментативно восстанавливается, отщепляет воду и гидрируется в тиоэфир насыщенной кислоты. В итоге этого процесса происходит удлинение углеродной цепи на два атома углерода.



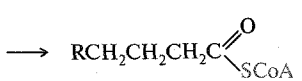
ацилкофермент А малонилкофермент А полутиоацеталь



β-оксокислота тиоэфир β-оксокислоты



тиоэфир β-гидроксикислоты тиоэфир α,β-ненасыщенной кислоты



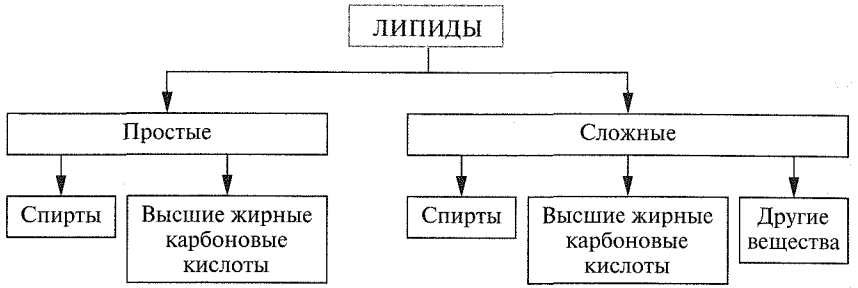
тиоэфир кислоты, удлиненной на два атома углерода по сравнению с исходной

Нетрудно заметить, что для биосинтеза пальмитиновой кислоты необходимо 7 раз повторить описанную последовательность реакций. Все приведенные выше реакции обратимы. Обратный процесс, т. е. окисление жирных кислот, рассмотрен в разделе 15.4.

15.2. Простые липиды

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, углеводы и т. д. (схема 15.1).

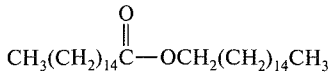
Схема 15.1. **Компонентный состав липидов**



Общая классификация липидов приведена на схеме 15.2. Как видно из этой схемы, к простым липидам относятся воски, жиры и масла, церамиды.

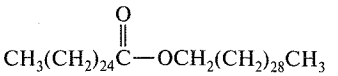
Воски — сложные эфиры высших жирных кислот и высших одноатомных спиртов.

Воски образуют защитную смазку на коже человека и животных и предохраняют растения от высыхания. Примером служит **цетиловый эфир пальмитиновой кислоты** (цетилпальмитат, цетин) — главный компонент *спермацета*. Спермацет содержится в спермацетовом масле. Ранее это масло извлекали из головы кашалотов и использовали в качестве индифферентной основы для приготовления различных мазей. Другим примером является **триаконтиловый эфир гексакозановой кислоты —** компонент пальмового воска.



$CH_3(CH_2)_{14}C(=O)—OCH_2(CH_2)_{14}CH_3$

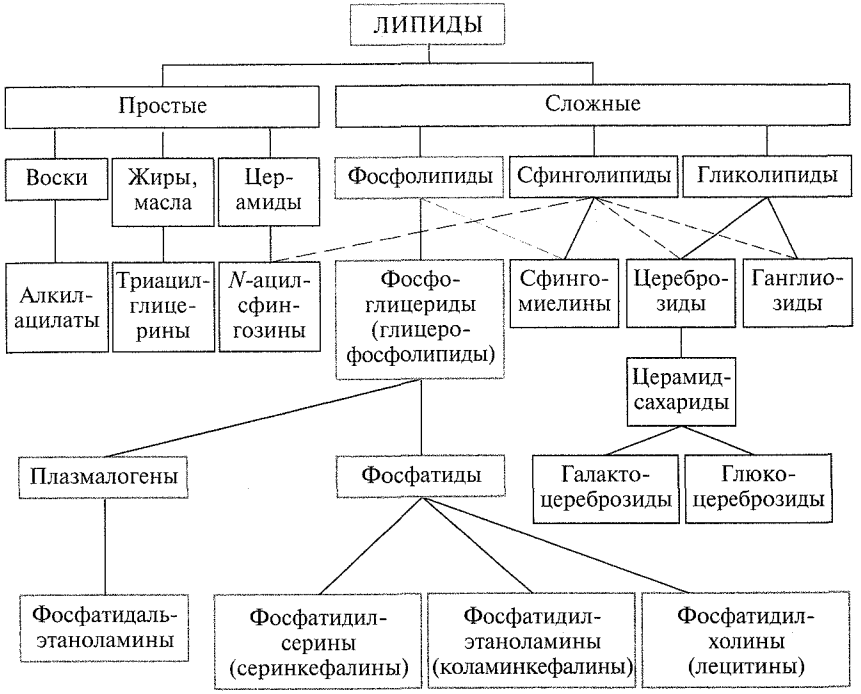
цетиловый эфир пальмитиновой кислоты (основной компонент спермацета)



$CH_3(CH_2)_{24}C(=O)—OCH_2(CH_2)_{28}CH_3$

триаконтиловый эфир гексакозановой кислоты (компонент пальмового воска)

Схема 15.2. **Классификация липидов**



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

В организме человека триацилглицерины играют роль структурного компонента клеток или запасного вещества («жировое депо»). Их энергетическая ценность примерно в 2 раза больше, чем у белков или углеводов. Однако избыточное количество триацилглицеринов в крови наряду с повышенным содержанием холестерина является фактором, указывающим на предрасположенность к атеросклерозу.

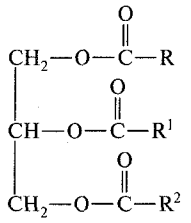
В природе, за редкими исключениями, встречаются только полные эфиры глицерина, т. е. триацилглицерины. Твердые триацилглицерины называют жирами, жидкие — маслами. Простые триацилглицерины содержат остатки одинаковых кислот, смешанные — различных.

В составе триацилглицеринов животного происхождения обычно преобладают остатки насыщенных кислот. Эти триацилглицерины, как правило, твердые вещества. Напротив, растительные

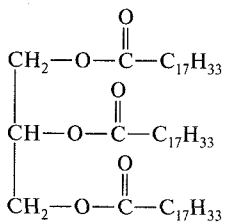
масла содержат в основном остатки ненасыщенных кислот и имеют жидкую консистенцию.

Иодное число — это мера ненасыщенности триацилглицеринов. Оно соответствует массе (г) иода, которое может присоединиться к 100 г вещества.

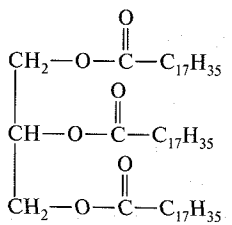
Состав природных жиров и масел и их иодные числа варьируют в достаточно широких пределах. Например, в сливочном масле и молоке содержится заметное количество насыщенных жирных кислот с короткой цепью. В растительных маслах в составе триацилглицеринов преобладают, как правило, ненасыщенные высшие жирные кислоты. Например, льняное и конопляное масла характеризуются высоким содержанием высших жирных кислот с двумя (линолевая) и тремя (линоленовая) двойными связями; подсолнечное и соевое масла — кислот с одной (олеиновая) и двумя (линолевая) двойными связями; в оливковом масле в преобладающем количестве содержится олеиновая кислота. В то же время кокосовое и пальмовое масла отличаются наряду с олеиновой кислотой заметным содержанием насыщенных кислот (лауриновой, пальмитиновой, стеариновой). Ниже приведены примеры нейтральных триацилглицеринов и указаны их систематические и до сих пор употребляемые тривиальные названия, основанные на названиях входящих в их состав жирных кислот.



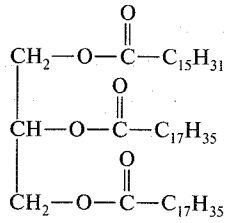
общая формула триацилглицерина (жира или масла)



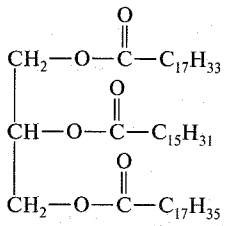
триолеоилглицерин (триолеин), т. пл. –17°C



тристеароилглицерин (тристеарин), т. пл. 71°C



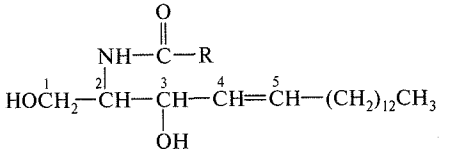
1-пальмитоилдистеароилглицерин (1-пальмитодистеарин)



1-олеоил-2-пальмитоил-3-стеароилглицерин (1-олео-2-пальмитостеарин)

Триацилглицерины, выделенные из различных тканей одного и того же организма, могут значительно различаться по составу. В частности, в подкожной жировой клетчатке больше насыщенных, а в жирах печени — ненасыщенных кислот.

Церамиды — это *N*-ацилированные производные спирта сфингозина.



общая формула церамидов

Эти соединения в незначительных количествах присутствуют в тканях растений и животных. In vivo они являются предшественниками сложных липидов — сфингомиелинов, цереброзидов, ганглиозидов и др. (см. 15.3).

15.3. Сложные липиды

Некоторые природные липиды трудно классифицировать однозначно, так как они содержат группировки, позволяющие отнести их одновременно к нескольким группам. Согласно общей классификации липидов (см. схему 15.2) сложные липиды делят на три большие группы:

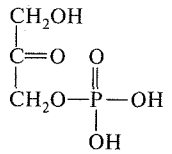
- фосфолипиды;
- сфинголипиды;
- гликолипиды.

Фосфолипиды. В эту группу входят липиды, отщепляющие при гидролизе фосфорную кислоту, например глицерофосфолипиды и некоторые сфинголипиды. В целом фосфолипиды характеризуются достаточно высоким содержанием ненасыщенных кислот.

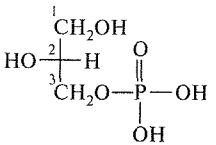
Глицерофосфолипиды. Эти соединения являются главными липидными компонентами клеточных мембран. Они сопутствуют жирам в пище и служат источником фосфорной кислоты, необходимой для жизни человека.

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

L-Глицеро-3-фосфат содержит асимметрический атом углерода и поэтому может существовать в виде двух стереоизомеров. Природные глицерофосфолипиды имеют одинаковую конфигурацию и являются производными L-глицеро-3-фосфата, образующегося в процессе метаболизма из фосфата дигидроксиацетона при участии фермента глицерофосфатдегидрогеназы.



дигидроксиацетонфосфат

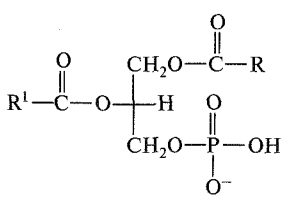


L-глицеро-3-фосфат

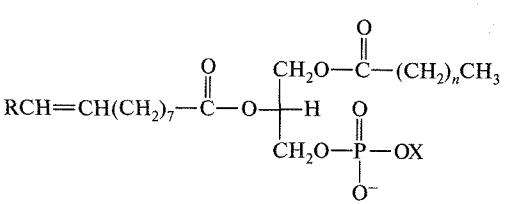
Среди глицерофосфолипидов наиболее распространены *фосфатиды* — сложноэфирные производные L-фосфатидовых кислот.

L-Фосфатидовые кислоты представляют собой этерифицированные жирными кислотами по спиртовым гидроксильным группам производные L-глицеро-3-фосфата.

Как правило, в природных фосфатидах в положении 1 глицериновой цепи находится остаток насыщенной, в положении 2 — ненасыщенной кислот, а одна из гидроксильных групп фосфорной кислоты этерифицирована многоатомным спиртом или аминоспиртом. В условиях организма (pH ~7,4) оставшаяся свободной гидроксильная группа фосфорной кислоты и другие ионогенные группировки в фосфатидах ионизированы.



L-фосфатидовые кислоты



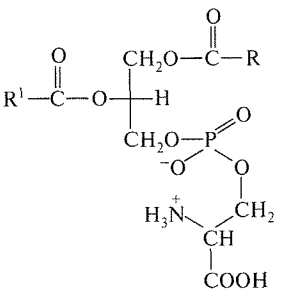
общая структура фосфатидов

X — остаток многоатомного спирта или аминоспирта.

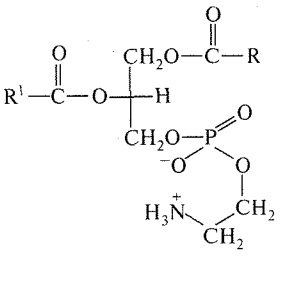
Примерами фосфатидов могут служить следующие соединения, в составе которых фосфатидовые кислоты *этерифицированы* по фосфатной гидроксильной группе соответствующими аминокислотами или спиртами:

- фосфатидилсерины, этерифицирующий агент — серин;
- фосфатидилэтаноламины, этерифицирующий агент — 2-аминоэтанол (коламин, этаноламин);

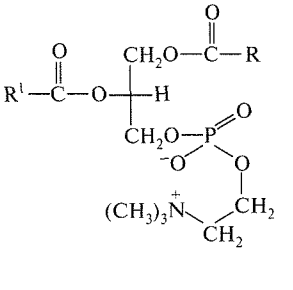
- фосфатидилхолины, этерифицирующий агент — холин.



фосфатидилсерины (серинкефалины)



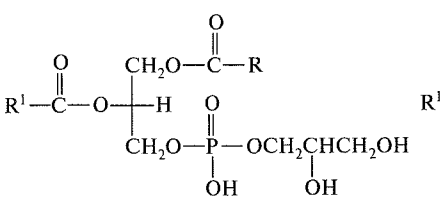
фосфатидилэтаноламины (коламинкефалины)



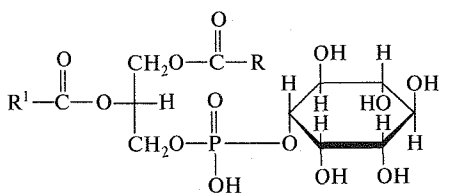
фосфатидилхолины (лецитины)

Эти этерифицирующие агенты взаимосвязаны между собой, поскольку коламин и холин могут образовываться в ходе метаболизма из серина путем декарбоксилирования и последующего метилирования при помощи *S*-аденозилметионина (SAM) (см. 7.8 и 10.3.5).

Ряд фосфатидов вместо аминсодержащего этерифицирующего агента содержит остатки многоатомных спиртов — глицерина, инозита (мезоинозита, см. 10.3.1) и др. Приведенные ниже в качестве примера фосфатидилглицерины и фосфатидилинозиты относятся к кислым глицерофосфолипидам, поскольку в их структурах отсутствуют фрагменты аминоспиртов, придающие фосфатидилэтаноламинам и родственным соединениям нейтральный характер.



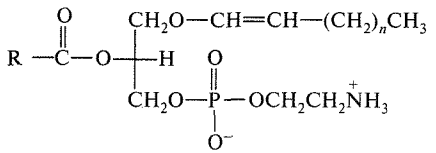
фосфатидилглицерины



фосфатидилинозиты

Менее распространенными по сравнению со сложноэфирными глицерофосфолипидами являются липиды с простой эфирной связью, в частности *плазмалогены*. Они содержат остаток винилового спирта, связанный простой эфирной связью с C-1 L-глицеро-3-

фосфата, как, например, плазмалогены с фрагментом коламина. Двойная связь в остатке винилового спирта имеет *цис*-конфигурацию.



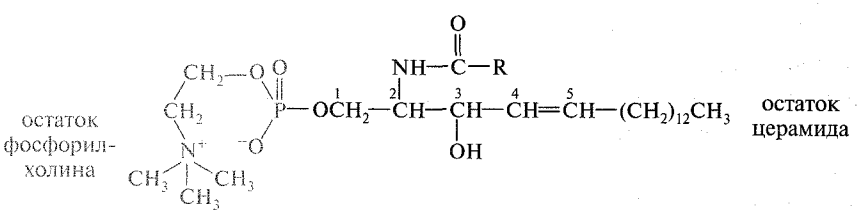
L-фосфатидальэтаноламины (n = 9—15)

Плазмалогены составляют до 10% от общего количества липидов центральной нервной системы.

Сфинголипиды. Эти соединения представляют собой структурные аналоги глицерофосфолипидов, где вместо глицерина используется сфингозин. Примером сфинголипидов служат рассмотренные выше церамиды (см. 15.2).

Важную группу сфинголипидов составляют *сфингомиелины*, впервые обнаруженные в нервной ткани. В сфингомиелинах гидроксильная группа у С-1 сфингозина ацилирована фосфорилхолиновой группировкой, поэтому их также можно отнести и к фосфолипидам.

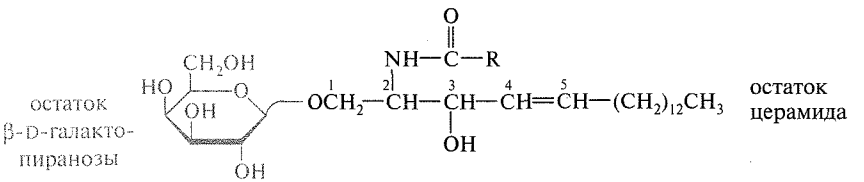
Сфингомиелины



общая структура сфингомиелинов

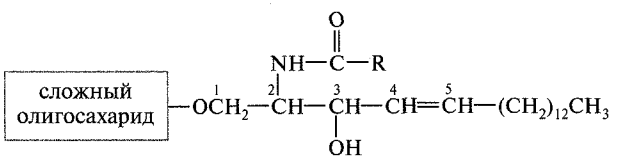
Гликолипиды. Как можно судить по названию, соединения этой группы включают углеводные остатки (чаще D-галактозы, реже D-глюкозы) и не содержат фосфорной кислоты и связанных с ней азотистых оснований. Типичные представители гликолипидов — *цереброзиды* и *ганглиозиды* — представляют собой сфингозинсодержащие липиды (их можно поэтому 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.

Цереброзиды



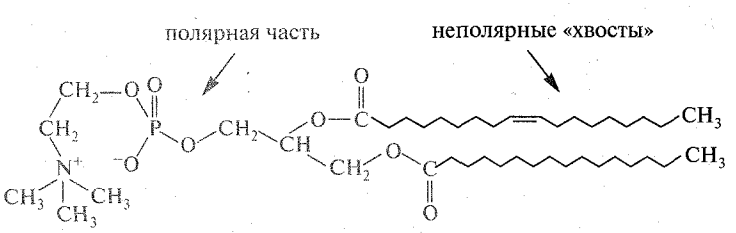
общая структура галактоцереброзидов

Впервые из серого вещества головного мозга были выделены *ганглиозиды* — богатые углеводами сложные липиды. В структурном отношении ганглиозиды сходны с цереброзидами, отличаясь тем, что вместо моносахарида они содержат сложный олигосахарид, в состав которого входит по крайней мере один остаток *N*-ацетилнейраминовой кислоты.



ганглиозид

Характерной особенностью сложных липидов является их *бифильность*, обусловленная наличием неполярных гидрофобных и высокополярных ионизированных гидрофильных группировок. В фосфатидилхолинах, например, углеводородные радикалы жирных кислот образуют два неполярных «хвоста», а карбоксильная, фосфатная и холиновая группы — полярную часть.



фосфатидилхолины (лецитины)

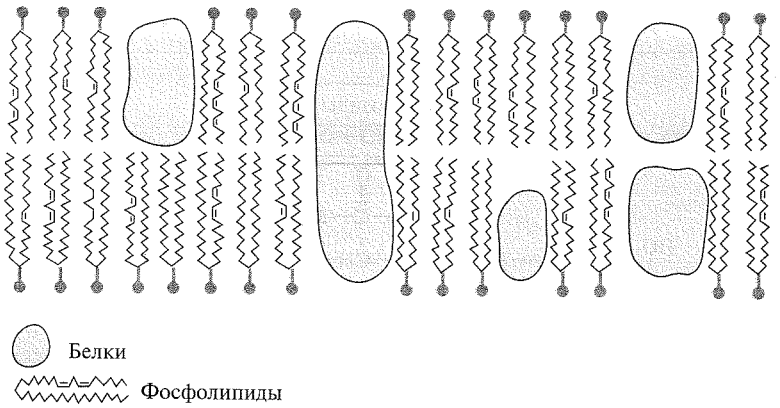


Рис. 15.1. Строение клеточной мембраны

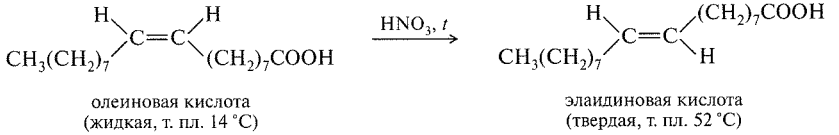
На границе раздела фаз такие соединения действуют как превосходные эмульгаторы. В составе мембран клеток липидные компоненты обеспечивают высокое электрическое сопротивление мембраны, ее непроницаемость для ионов и полярных молекул и проницаемость для неполярных веществ. В частности, большинство анестезирующих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

Среди липидов, входящих в состав клеточных мембран, преобладают фосфолипиды, составляющие 40—90% от общего количества липидов в мембране. В одной из моделей клеточная мембрана рассматривается как липидный бислой. В таком бислое углеводородные хвосты липидов за счет гидрофобных взаимодействий удерживаются друг возле друга в вытянутом состоянии во внутренней полости, образуя двойной углеводородный слой. Полярные группы липидов располагаются на внешней поверхности бислоя (рис. 15.1).

Дополнением рассмотренной модели является *жидкостно-мозаичная* модель мембраны, предполагающая, что мембранные белки встроены в жидкую липидную бислойную основу таким образом, что их гидрофобные участки погружены во внутреннюю полость мембраны, а ионизированные остатки аминокислот находятся на ее поверхности.

15.4. Свойства липидов и их структурных компонентов

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



олеиновая кислота (жидкая, т. пл. 14 °C)

элаидиновая кислота (твердая, т. пл. 52 °C)

Жирные кислоты — слабые электролиты ($pK_a \approx 4{,}8$). 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 $RCOO^-$. Соли высших жирных кислот, называемые мылами, в случае натриевых солей — твердые, калиевых — жидкие. Как соли слабых кислот и сильных оснований, мыла частично гидролизуются в воде, и их растворы имеют щелочную реакцию.

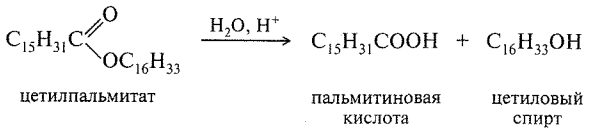
Высшие жирные кислоты проявляют химические свойства, характерные для карбоновых кислот вообще. В частности, они легко образуют соответствующие функциональные производные. Жирные кислоты с двойными связями проявляют свойства ненасыщенных соединений — присоединяют по двойной связи водород, галогеноводороды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

Смеси жирных кислот, образующиеся при гидролизе липидов, после перевода их в метиловые эфиры анализируют методом газожидкостной хроматографии (см. 17.1).

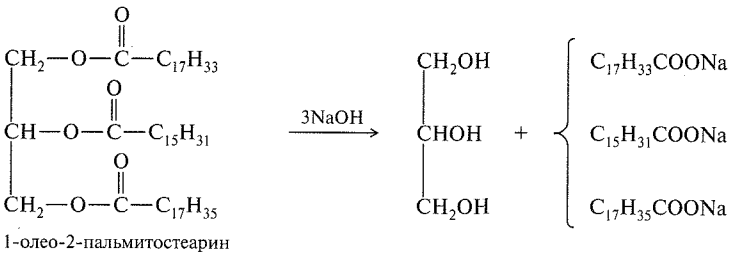
Реакция гидролиза. С помощью этой реакции устанавливают строение липидов, а также получают ценные продукты (мыла). Гидролиз — первая стадия утилизации и метаболизма пищевых жиров в организме.

Реакцию гидролиза осуществляют либо под воздействием перегретого пара (в промышленности), либо при нагревании с водой в присутствии минеральных кислот или щелочей (омыление). В ор-

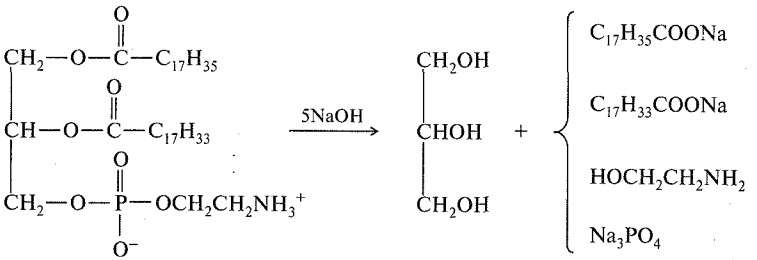
ганизме гидролиз проходит под действием ферментов липаз. Некоторые примеры реакций гидролиза приведены ниже.



цетилпальмитат — пальмитиновая кислота — цетиловый спирт

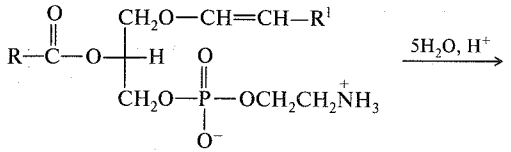


1-олео-2-пальмитостеарин

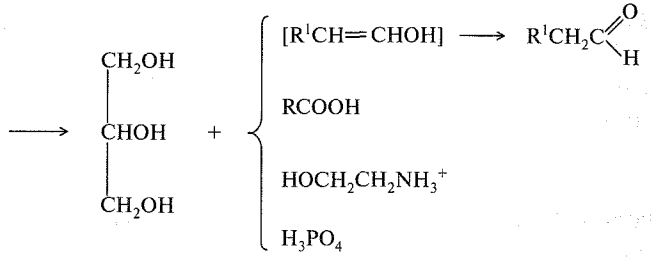


фосфатадилэтаноламин

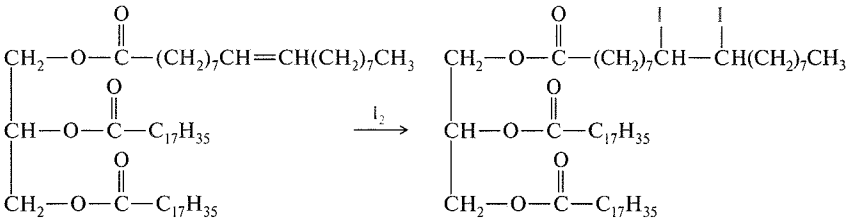
В плазмалогенах, как и в обычных виниловых эфирах, простая эфирная связь расщепляется в кислой, но не в щелочной среде.



фосфатидальэтаноламин



Реакция присоединения. Липиды, содержащие в своей структуре остатки ненасыщенных кислот, присоединяют по двойным связям водород, галогены, галогеноводороды, воду в кислой среде. Выше упоминалось об иодном числе — мере ненасыщенности жира или масла. В качестве примера приводится взаимодействие 1-олеоилдистеароилглицерина с иодом (иодное число этого триацилглицерина равно 30).



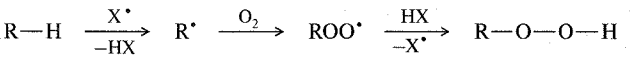
1-олеодистеарин

Важный промышленный процесс — каталитическое гидрирование (гидрогенизация) относительно дешевых ненасыщенных растительных масел. В этом случае водород насыщает двойные связи и жидкие масла превращаются в твердые жиры. Процесс протекает при температуре 160—200 °С, давлении 2—15 атм в присутствии никелевых или платиновых катализаторов.

Искусственное масло (маргарин) представляет собой эмульсию гидрогенизированного растительного масла в молоке с добавками веществ (например, диацетила), придающих маргарину запах и вкус сливочного масла

Реакция окисления. Окислительные процессы с участием липидов и их структурных компонентов достаточно разнообразны. В частности, окисление кислородом воздуха ненасыщенных триацилглицеринов при хранении (автоокисление, см. 6.1.2), сопровождаемое гидролизом, является частью процесса, известного как *прогоркание масла.*

Первичными продуктами взаимодействия липидов с молекулярным кислородом, которые удается выделить, являются гидропероксиды, образующиеся за счет цепного свободнорадикального процесса (см. 6.1.2).

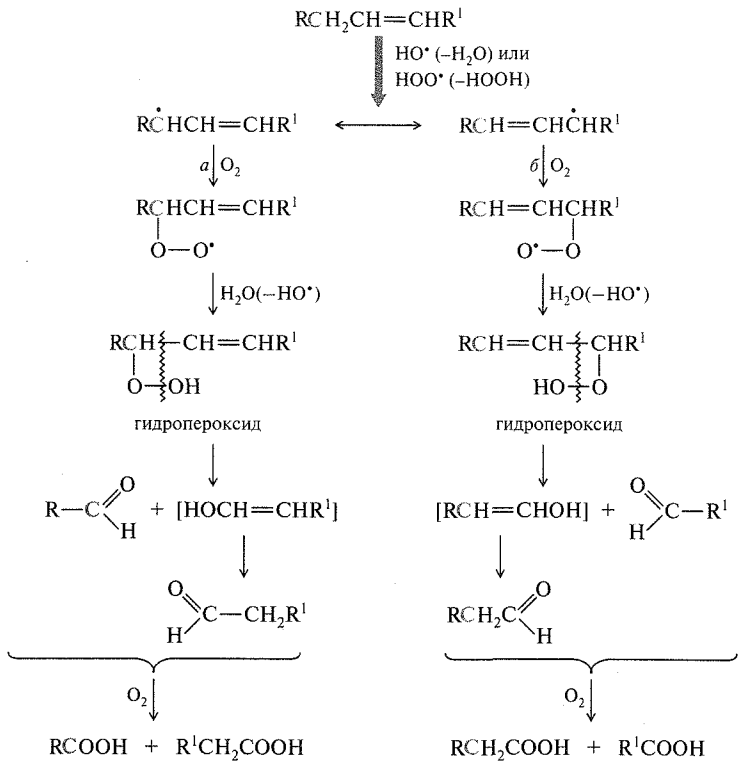


гидропероксид

Пероксидное окисление липидов — один из наиболее важных окислительных процессов в организме. Он является основной причи-

ной повреждения клеточных мембран (например, при лучевой болезни). Пероксидное окисление липидов представляет собой типичный свободнорадикальный цепной процесс (схема 15.3).

Схема 15.3. **Пероксидное окисление липидов**

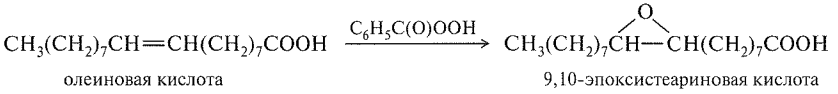


В организме цепи инициируются радикалами $HO^{\bullet}$ или $HO_2^{\bullet}$, образующимися, например, при окислении иона железа(II) в водной среде кислородом (см. 6.1.2). При атаке таким радикалом метиленовой группы липида, соседней с двойной связью, получается новый радикал аллильного типа, стабилизированный за счет участия π-электронов двойной связи (см. 2.3.1).

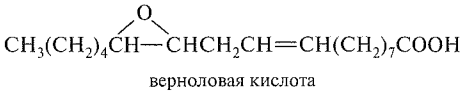
Образовавшийся радикал имеет мезомерное строение и может далее подвергаться превращениям по двум направлениям (см. схему 15.3, пути *а* и *б*), приводящим к промежуточным гидропероксидам. Гидропероксиды весьма нестабильны и уже при комнатной температуре распадаются с образованием альдегидов, которые далее окисляются в кислоты — конечные продукты реакции. В результате получаются в общем случае две монокарбоновые и две дикарбоновые кислоты с более короткими углеродными цепями.

В работах А. И. Арчакова и Ю. А. Владимирова (Российский государственный медицинский университет) изучен механизм пероксидного окисления липидов и выяснено строение системы окисления чужеродных соединений (ксенобиотиков) в мембранах клеток печени. Показано, что нарушение работы окислительной системы приводит к изменениям в обмене веществ и нарушению функционирования клеток, что лежит в основе интоксикаций, атеросклероза и образования канцерогенных соединений.

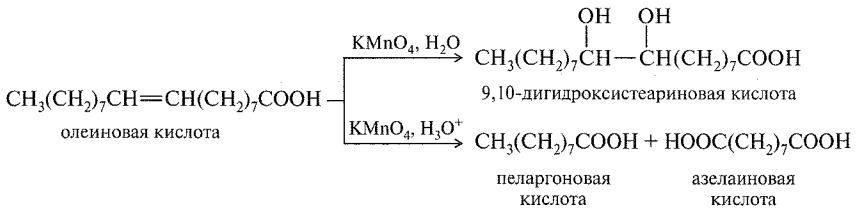
Окисление ненасыщенных жирных кислот пероксикислотами, например, пероксибензойной кислотой, приводит к соответствующим эпоксидам (см. 9.1.2).



В природе обнаружены некоторые эпоксикислоты. Наиболее известна из них **верноловая кислота**, представляющая собой продукт эпоксидирования линолевой кислоты по двойной связи между С-12 и С-13.

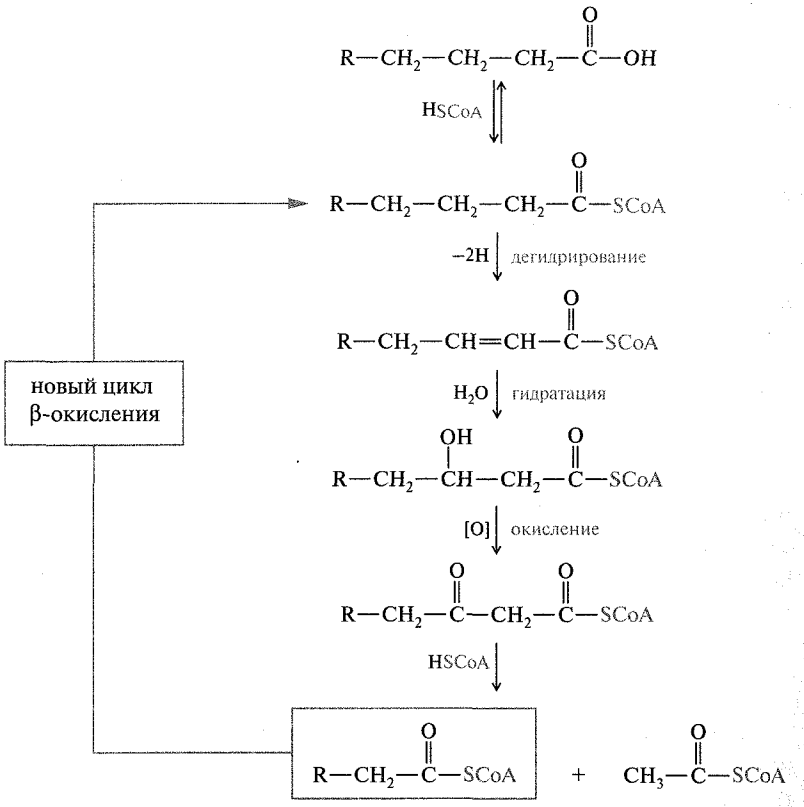


Ненасыщенные кислоты и липиды с остатками ненасыщенных кислот в мягких условиях окисляются водным раствором перманганата калия, образуя гликоли, а в более жестких (с разрывом углерод-углеродных связей) — соответствующие кислоты.



Хотя основным топливом для организма служат углеводы, ферментативное окисление жирных кислот также является существенным источником энергии. Некоторые детали процесса окисления насыщенных кислот, каждая отдельная стадия которого катализируется соответствующим ферментом, представлены на схеме 15.4. Начальная стадия процесса, в котором кислота участвует в активиро-

Схема 15.4. **β-Окисление насыщенных высших жирных кислот в виде производных кофермента А**



ванной форме, т. е. в виде производного кофермента А, представляет собой α,β-*дегидрирование*. Последующие стадии — *гидратации* и затем *окисления* — приводят к β-кетонокислоте, поэтому весь процесс в целом рассматривается как β-*окисление*.

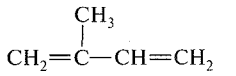
Глава 16
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ

Вместе с омыляемыми липидами в липидных фракциях, извлекаемых органическими растворителями из материала как животного, так и растительного происхождения, содержатся в небольшом количестве вещества, обладающие высокой биологической активностью. К ним относятся стероидные гормоны, простаноиды, некоторые коферменты, жирорастворимые витамины, объединяемые общим названием — *низкомолекулярные биорегуляторы*.

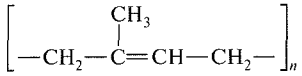
За этими веществами закрепилось название «неомыляемые липиды», потому что они не гидролизуются в щелочной или кислой среде, как, например, терпены и стероиды. Первые характерны для растений, вторые: имеют животное происхождение. Между ними много общего — они построены из одинаковых изопреновых пятиуглеродных фрагментов, а их биосинтез включает одни и те же исходные промежуточные вещества.

(!) Соединения, построенные из фрагментов изопрена, имеют общее название *изопреноиды*.

Один из наиболее распространенных известных представителей изопреноидов — натуральный каучук — представляет собой полимер изопрена.



изопрен

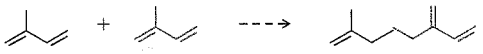


полиизопрен (натуральный каучук)

16.1. Терпены

Под этим названием объединяют ряд углеводородов и их кислородсодержащих производных, в состав которых входят гидроксильная, карбонильная группы, углеродный скелет которых построен из двух, трех и более звеньев изопрена. Сами углеводороды называют терпеновыми углеводородами, а их кислородсодержащие производные — терпеноидами. Терпенами богаты эфирные масла растений (герани, розы, лаванды, лимона, перечной мяты и др.), смола хвойных деревьев и каучуконосов. К терпенам относятся и различные растительные пигменты и жирорастворимые витамины. Группировка терпенового типа (изопреноидная цепь) включена в структуру многих биологически активных соединений.

В большинстве терпенов изопреновые фрагменты соединены друг с другом по принципу «голова к хвосту» — *изопреновое правило* (Л. Ружичка, 1921), как показано на примере **мирцена**.


изопрен C_5H_8 мирцен $C_{10}H_{16}$

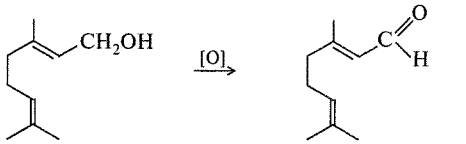
Терпеновые углеводороды и терпеноиды. Общая формула большинства терпеновых углеводородов — $(C_5H_8)_n$. Они могут

иметь ациклическое и циклическое (би-, три- и полициклическое) строение.

С учетом числа изопреновых группировок в молекуле различают:

- монотерпены (две изопреновые группировки);
- сесквитерпены (три изопреновые группировки);
- дитерпены (четыре изопреновые группировки);
- тритерпены (шесть изопреновых группировок);
- тетратерпены (восемь изопреновых группировок).

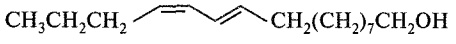
Примерами ациклических терпенов служат упоминавшийся выше мирцен — монотерпен, содержащийся в эфирных маслах хмеля и благородного лавра; родственный мирцену спирт **гераниол**, входящий в состав эфирных масел герани и розы и при мягком окислении образующий альдегид — **цитраль *а***.



гераниол цитраль *а* (гераниаль)

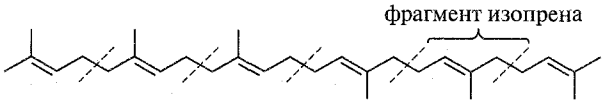
В последние годы установлено, что цитраль и гераниол выделяются в небольших количествах рабочими пчелами при поиске пищи и привлекают других пчел. Соединения подобного действия называют *феромонами*. Посуществу, феромоны являются биорегуляторами, используемыми насекомыми как средство внутривидовой передачи информации. Они выделяются живыми организмами и определенным образом влияют на поведение других особей того же или близкого вида. Особенно заманчива перспектива использования феромонов, в частности половых аттрактантов, для борьбы с насекомыми — вредителями сельского хозяйства.

Феромоны встречаются не только среди терпенов, но и других классов соединений. В качестве примера может быть приведен первый выделенный феромон — ***бомбикол*** (*транс*-10-*цис*-12-гексадекадиенол-1) — половой аттрактант самки тутового шелкопряда (А. Бутенант, 1959). Его минимальная концентрация, вызывающая ответную реакцию 50% испытуемых самцов, составляет всего 10^{-10} мкг на мл.



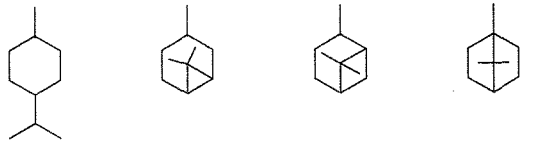
бомбикол

Тритерпен **сквален** $C_{30}H_{50}$ (точнее — дигидротритерпен) является промежуточным продуктом в биосинтезе холестерина.



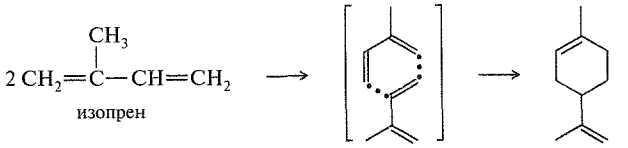
сквален $C_{30}H_{50}$

Среди терпенов наиболее распространены моно- и бициклические терпены. Многие из них применяются в медицине или служат исходными продуктами для синтеза лекарственных средств. Соответствующие моно- и бициклическим терпенам предельные циклические углеводороды носят названия *ментан, каран, пинан* и *борнан*.



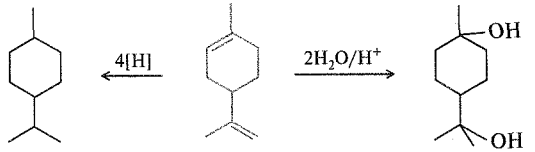
ментан каран пинан борнан

(–)-Лимонен — представитель моноциклических терпенов. Он содержится в лимонном масле и скипидаре. (+)-Лимонен входит в состав масла тмина. Рацемическая форма лимонена (дипентен) может быть получена в результате реакции диенового синтеза из изопрена при нагревании.



изопрен (±)-дипентен

При восстановлении оптически активного лимонена или дипентена получается ментан, а при полной их гидратации в кислой среде, протекающей в соответствии с правилом Марковникова, образуется двухатомный спирт **терпин**. Терпин в виде гидрата применяется как отхаркивающее средство при хроническом бронхите.

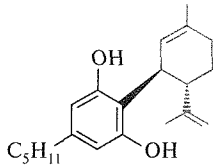


ментан лимонен или дипентен терпин

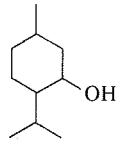
Замещенные дипентены (например, каннабидиол) — психоактивное начало гашиша (марихуаны).

(–)-Ментол — имеет скелет ментана подобно лимонену. Ментол содержится в эфирном масле перечной мяты. Из приведенной

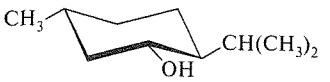
конформации ментола видно, что все три заместителя в циклогексановом кольце занимают экваториальные положения.



каннабидиол

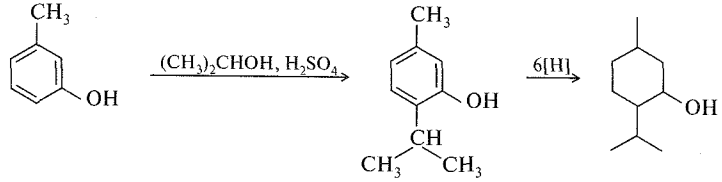


ментол



наиболее стабильная конформация ментола

Для получения рацемического ментола в промышленности *м*-крезол алкилируют изопропиловым спиртом в присутствии серной кислоты. При этом из изопропилового спирта первоначально генерируется изопропильный катион — электрофильная частица. При последующем восстановлении продукта алкилирования — тимола получается ментол.

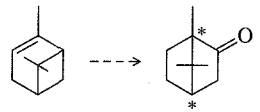


м-крезол — тимол — ментол

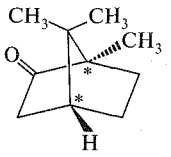
Ментол оказывает антисептическое, успокаивающее и болеутоляющее (отвлекающее) действие, входит в состав валидола, а также мазей, применяемых при насморке.

α-Пинен — бициклический монотерпен ряда пинана. Его левовращающий энантиомер — важная составная часть скипидара, получаемого из хвойных деревьев.

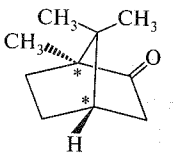
Камфора — бициклический кетон — редкий пример соединения, в котором шестичленный цикл имеет конформацию ванны. Камфора содержит два асимметрических атома углерода, и для нее следовало бы ожидать существования четырех оптически активных стереоизомеров. Их, однако, известно всего два, так как вследствие жесткости системы конфигурация обоих хиральных центров может измениться лишь одновременно (*транс*-расположение мостиковой группы $-C(CH_3)_2-$ между узловыми асимметрическими атомами невозможно).



α-пинен — камфора



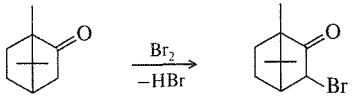
(+)-камфора



(–)-камфора

Камфора издавна применяется в медицине как стимулятор сердечной деятельности. Ее правовращающий стереоизомер выделяют из эфирного масла камфорного дерева.

При действии брома на камфору замещается α-положение по отношению к карбонильной группе с образованием **бромокамфоры**.

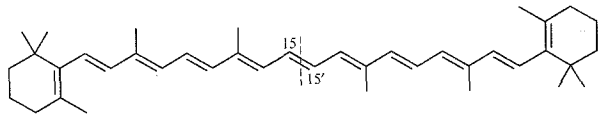


камфора — бромокамфора

Бромокамфора улучшает деятельность сердца, оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему.

Каротиноиды. Особую группу терпенов составляют каротиноиды — растительные пигменты. Некоторые из них играют роль витаминов или предшественников витаминов, а также участвуют в фотосинтезе. Большинство каротиноидов относится к тетратерпенам. Их молекулы содержат значительное число сопряженных двойных связей, поэтому имеют желто-красную окраску. Для природных каротиноидов характерна *транс*-конфигурация двойных связей.

Каротин — растительный пигмент желто-красного цвета, в большом количестве содержащийся в моркови, а также томатах и сливочном масле. Известны три его изомера, называемые α-, β- и γ-каротинами, различающиеся числом циклов и положением двойных связей. Все они являются предшественниками витаминов группы А. Молекула β-каротина симметрична и состоит из двух одинаковых частей.



β-каротин

16.2. Стероиды

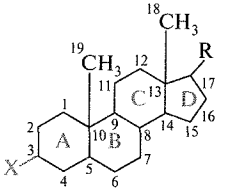
Стероиды широко распространены в природе и выполняют в организме разнообразные функции. К настоящему времени известно около 20 000 стероидов; более 100 из них применяется в медицине. Наряду с природными стероидами известны сотни полученных синтетически физиологически активных веществ стероидной природы.

Стероиды имеют циклическое строение. В основе их структуры лежит скелет *гонана*, состоящий из конденсированных, нелинейно сочлененных циклогексановых колец A, B и C и циклопентанового кольца D.

Нелинейный тип сочленения колец A, B и C аналогичен типу сочленения бензольных колец в молекуле фенантрена (см. 6.3.2). В систематическом названии гонана — пергидроциклопента[*a*]фенантрен — нашло отражение наличие полностью гидрированных (*пергидро*) циклопентанового и фенантренового фрагментов, символом [*a*] обозначена сторона сочленения кольца C с циклопентановым кольцом.

Общая структура стероидов и принятый порядок нумерации атомов приведены ниже.

гонан
(пергидроциклопента[*a*]фенантрен)



общий скелет стероидов
X— = HO—; R′O—; O=

Таблица 16.1. **Классификация стероидов по величине углеводородного радикала R у C-17***

R	Число атомов углерода в радикале	Название углеводорода родоначального стероида	Группа стероидов
H	0	Андростан	Мужские половые гормоны (андрогены)
H (C-19 отсутствует)	0	Эстран	Женские половые гормоны (эстрогены)
$-CH_2-CH_3$	2	Прегнан	Женские половые гормоны (гестагены) и гормоны коркового вещества надпочечников (кортикоиды)
$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$	5	Холан	Желчные кислоты
$-CH(CH_3)-(CH_2)_3-CH(CH_3)-CH_3$	8	Холестан	Стерины

* Группы сердечных гликозидов и экдистероидов — см. в тексте.

Характерной особенностью строения большинства природных стероидов является наличие в стероидном скелете следующих заместителей:

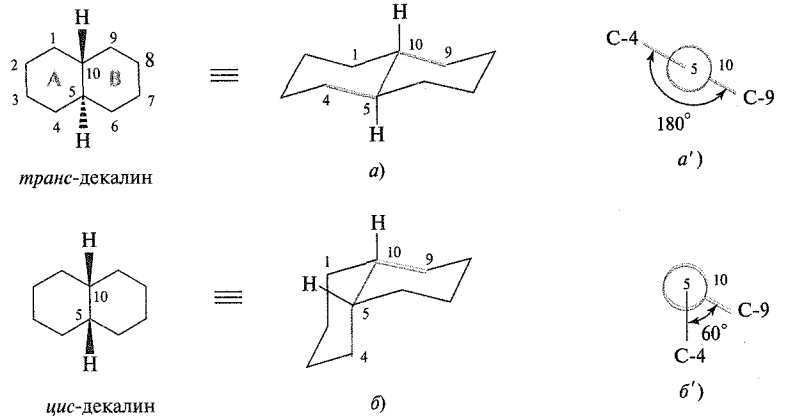
- кислородсодержащего заместителя у C-3 (OH, OR′, оксогруппы); «ангулярных» («угловых») метильных групп у атомов C-10 (CH_3-19) и C-13 (CH_3-18);
- алифатического заместителя R у C-17.

По числу атомов углерода в радикале R стероиды делятся на группы, приведенные в табл. 16.1 (кроме сердечных гликозидов и экдистероидов).

Основные представления о стереохимии стероидов. Гонан содержит шесть узловых асимметрических атомов углерода. Поэтому для него число стереоизомеров равно $2^6 = 64$. С введением заместителей к любым неузловым атомам число возможных стереоизомеров еще более возрастает. Однако благодаря высокой стереоселективности реакций лежащих в основе биогенеза стероидов, в живой природе встречаются только некоторые из возможных стереоизомерных форм.

Сочленение между собой попарно колец A и B, B и C, C и D может осуществляться по *транс*-типу. Эти типы сочленения можно наглядно продемонстрировать на примере бициклического углеводорода декалина (декагидронафталина, см. 9.2).

В зависимости от конфигурации атомов C-5 и C-10 декалин может существовать в виде двух стереоизомеров: *транс*-декалина, у которого атомы водорода у C-5 и C-10 находятся по разные стороны от воображаемой плоскости колец (рис. 16.1, *а*), и *цис*-декалина с расположением атомов водорода у этих атомов углерода по одну сторону плоскости (рис. 16.1, *б*).



транс-декалин *а*) *а′*)

цис-декалин *б*) *б′*)

Рис. 16.1. *Цис*- и *транс*-сочленение циклогексановых колец в декалине

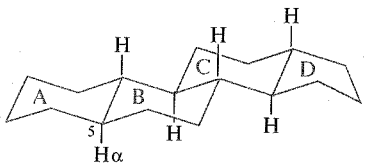
Стереоизомерные *транс-* и *цис*-декалины различаются по термодинамической стабильности.

В *транс*-изомере присутствуют три выгодные *анти*-бутановые конформации (одна из них показана на рис. 16.1, *а′*). В *цис*-декалине вместо них имеются три *гош*-бутановые конформации (одна из которых приведена на рис. 16.1, *б′*). По этой причине *цис*-декалин обладает более высокой энергией (на 11,5 кДж/моль), чем *транс*-декалин. Поэтому в структуре стероидов чаще встречается *транс*-сочлененный декалиновый фрагмент.

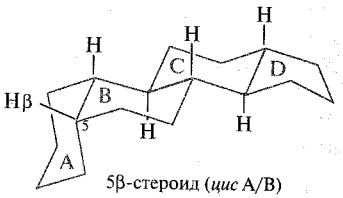
В целом для природных стероидов наиболее характерны следующие типы сочленения и конформаций циклогексановых колец:

- кольца B и C — *транс-* (всегда);
- кольца C и D — *транс-* (почти всегда);
- кольца A и B — как *транс-*, так и *цис-*;
- все циклогексановые кольца — в конформации кресла.

В структурных формулах стероидов положение атомов водорода и заместителей снизу или сверху от условной плоскости кольца обозначают буквами α и β соответственно (что напоминает обозначения в углеводах). Стереохимия сочленения колец A и B указывается по ориентации атома водорода в 5-м положении: 5α-стероид имеет *транс-*, а 5β-стероид — *цис*-сочленение колец A и B.

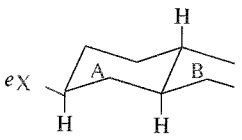


5α-стероид (*транс* A/B)

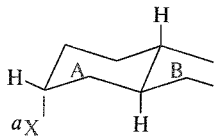


5β-стероид (*цис* A/B)

Циклический скелет стероидов относительно жесткий, и для него не характерны конформационные превращения, меняющие пространственное расположение заместителей. Следовательно, конфигурация заместителя — α или β — однозначно определяет его конформацию. Например, в 5α-стероидах, т. е. при *транс*-сочленении колец A и B, 3β-заместитель занимает энергетически более выгодное *экваториальное*, а 3α-заместитель — менее выгодное *аксиальное* положение.

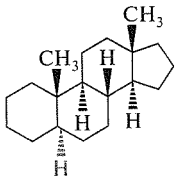


3β-

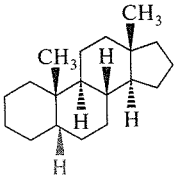


3α-

При обычном написании формул стероидов циклический скелет принято изображать плоским. Заместители и атомы водорода в таком случае будут располагаться либо над плоскостью чертежа (β-конфигурация), либо под нею (α-конфигурация).



5α-стероид



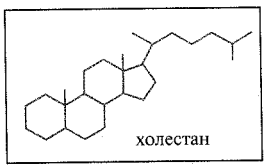
5β-стероид

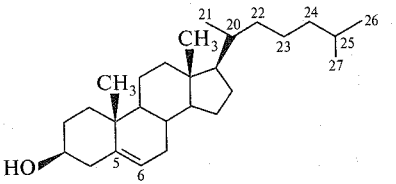
Стерины. Как правило, клетки живых организмов очень богаты стеринами. В зависимости от источника выделения различают *зоостерины* (из животных), *фитостерины* (из растений), *микостерины* (из грибов) и *стерины микроорганизмов*. Поскольку экспериментально стерины были выделены из липидных (жирорастворимых, но нерастворимых в воде) фракций, их вначале (в какой-то степени и сейчас) называют *неомыляемыми* липидами в отличие от *омыляемых* липидов, т. е. триацилглицеринов (см. 15.2).

В действительности стерины, как и другие группы стероидов, с химической точки зрения по структурным признакам не являются липидами, а используемое по отношению к ним выражение «липидоподобные» вещества касается только их *липофильности* (растворимости в жировой системе).

В основе структуры стеринов лежит скелет углеводорода *холестана*, алифатический радикал R у C-17 которого включает восемь атомов углерода (см. табл. 16.1). В качестве обязательного заместителя стерины содержат гидроксильную группу при C-3, т. е. являются вторичными одноатомными спиртами (поэтому в их названии часто присутствует окончание ***-ол***).

Примерами служат встречающиеся в животных клетках холестанол, относящийся к 5α-стероидам; холестерин, а также образующийся из холестерина в кишечнике и присутствующий поэтому в фекалиях копростанол (5β-стероид). Гидроксильная группа у этих трех стеринов имеет β-конфигурацию.


холестан



холестерин (холестен-5-ол-3β)

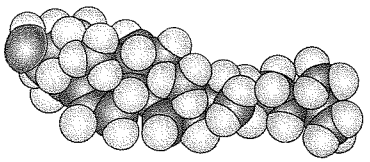
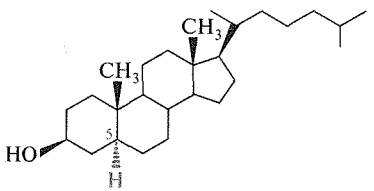


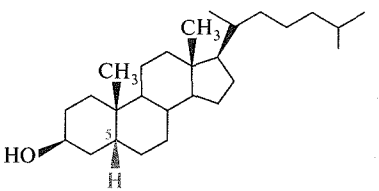
Рис. 16.2. Холестерин

Стерины являются предшественниками желчных кислот и стероидных гормонов в организме.

Холестерин (холестерол) — наиболее распространенный представитель стеринов (рис. 16.2), присутствующий практически во всех тканях животных организмов. Особенностью его структуры является наличие двойной связи в кольце В между С-5 и С-6. Восстановление этой двойной связи приводит к двум стереоизомерам — **холестанолу** (5α) и **копростанолу** (5β).



холестанол (5α-холестанол-3β)



копростанол (5β-холестанол-3β)

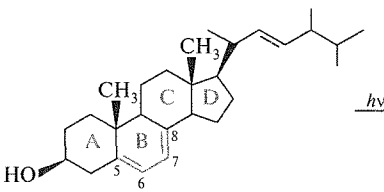
Очищенный холестерин — белое кристаллическое, оптически активное вещество (т. пл. 150 °С, $[\alpha]_D^{20}$ −39°). В организме встречается как в свободном состоянии, так и в виде сложного эфира.

Из общего количества холестерина, содержащегося в организме (250 г при массе тела 65 кг), только около 20% его поступает с пищей. Основное количество холестерина синтезируется в организме. Нарушение обмена холестерина приводит к отложению его на стенках кровеносных сосудов и, как следствие, уменьшению эластичности их стенок (атеросклерозу). Кроме того, он может накапливаться в виде желчных камней. Холестерин содержится в молоке, сливочном масле, яичном желтке.

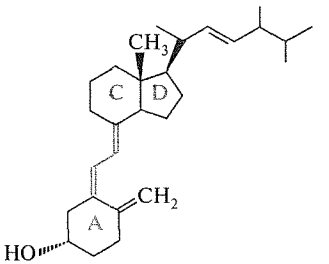
Впервые холестерин был открыт в 1815 г., но на установление его строения ушло почти столетие, а затем был осуществлен его химический синтез (Р. Б. Вудворд, 1951).

Роберт Бёрнс Вудворд (1917—1979) — американский химик-органик, лауреат Нобелевской премии по химии (1965). Им установлено строение и осуществлен синтез многих сложных биологически активных веществ: хинина, холестерина и кортизона, резерпина, хлорофилла и др.

При облучении УФ-светом некоторых стеринов, например выделенного из дрожжей эргостерина (эргостерола), происходит размыкание кольца В и образование продуктов, относящихся к витаминам группы D (антирахитические). Они содержатся в яичном желтке, сливочном масле и рыбьем жире.



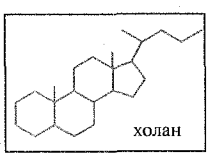
эргостерин



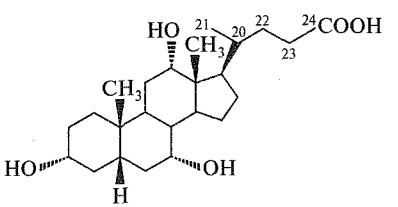
кальциферол (витамин D_2)

Желчные кислоты. Желчные кислоты играют важную роль в процессе обмена жиров.

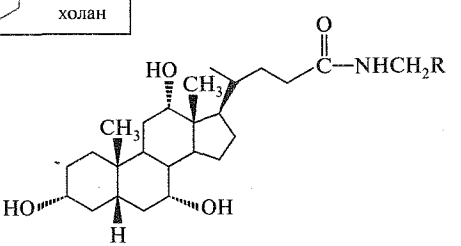
Алифатическая боковая цепь у С-17 в желчных кислотах — производных углеводорода *холана* — состоит из пяти атомов углерода (см. табл. 16.1) и включает концевую карбоксильную группу. Из желчи человека выделены четыре кислоты, которые получили название *холевых кислот*. Наиболее распространенная среди них — сама **холевая кислота**. Все гидроксильные группы в ней имеют α-расположение, а кольца А и В — *цис*-сочленение.



холан



холевая кислота
(3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холан-
-24-овая кислота)



гликохолевая кислота (R = COOH)
таурохолевая кислота (R = CH_2SO_3H)

Другие кислоты этой группы отличаются отсутствием одной или двух гидроксильных групп у С-17 и С-12.

Желчные кислоты находятся в организме также в виде амидов по карбоксильной группе. Посредством амидной связи к ним могут быть присоединены остатки глицина H_2NCH_2COOH, как в **глико-**

холевой кислоте, или таурина $H_2NCH_2CH_2SO_3H$, как в **таурохолевой кислоте**. Натриевые и калиевые соли желчных кислот обладают поверхностно-активными свойствами. Эмульгируя жиры пищи, они улучшают их усвоение, а также активируют фермент липазу, катализирующий гидролиз жиров.

Стероидные гормоны. Гормонами называют биологически активные вещества, образующиеся в результате деятельности желез внутренней секреции и принимающие участие в регуляции обмена веществ и физиологических функций в организме.

Гормоны — промежуточное звено между нервной системой и ферментами. Синтезированные в железах внутренней секреции гормоны переносятся током крови к органам-мишеням и там либо повышают каталитическую активность соответствующих ферментов, либо ускоряют их биосинтез.

Классифицируют гормоны по месту их секретирования в кровь. В соответствии с этой «анатомической» классификацией различают гормоны щитовидной железы, надпочечников, половых желез и т. д.

Согласно химической классификации все известные гормоны можно разделить на три приведенные ниже группы.

- Аминокислоты и продукты их превращений. В эту группу включают тироксин и родственные гормоны щитовидной железы; катехоламиновые гормоны — адреналин и норадреналин (см. 10.3.5).
- Пептиды и белковые гормоны. Они составляют наиболее представительную группу, в которую входят некоторые олигопептиды (вазопрессин, см. 12.2.2), простые белки (гормон роста соматотропин, инсулин, см. 12.2.2) и сложные белки — гликопротеины, в частности пролактин, стимулирующий развитие молочных желез.
- Производные стероидов. К ним относятся гормоны коры надпочечников, или кортикостероиды; мужские и женские половые гормоны; гормоны насекомых (экдистероиды).

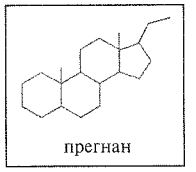
В настоящем разделе рассматриваются только стероидные гормоны.

Кортикоиды. Кортикоиды образуются в корковом веществе надпочечников. Из экстракта надпочечников выделено 46 кортикоидов. Кортикоиды можно разделить на две большие группы:

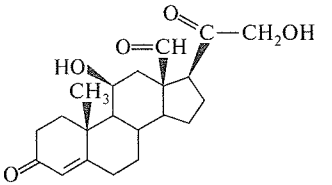
- глюкокортикоиды, участвующие в регуляции углеводного обмена;
- минералокортикоиды, участвующие в регуляции водного и солевого обменов.

Глюкокортикоиды обладают противовоспалительным, противошоковым, антиаллергическим действием. Кортикоиды широко используются при лечении бронхиальной астмы, экзем, инфекционного гепатита, артритов. Их получают либо из коркового слоя надпочечников крупного рогатого скота или синтетически.

Минералокортикоиды стимулируют транспорт натрия через почечные канальцы, например, **альдостерон**.



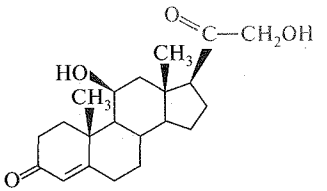
прегнан



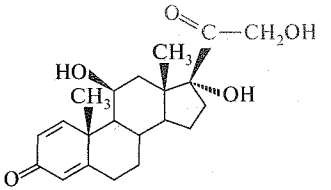
альдостерон
(11β,21-дигидрокси-3,20-диоксо-прегнен-4-аль-18)

Боковая цепь в кортикостероидах у С-17 включает два атома углерода в виде гидроксикетонной группировки. Примерами служат **кортикостерон** и **преднизолон**, структурной характеристикой которых является система α,β-ненасыщенного кетона в кольце А.

Кортикостерон действует как антагонист инсулина, повышая содержание глюкозы в крови. Преднизолон представляет собой синтетический кортикостероид, по действию превосходящий свои природные аналоги. Используется для лечения ревматизма, бронхиальной астмы, воспалительных процессов кожи.



кортикостерон
(11β,21-дигидроксипрегнен-4-дион-3,20)

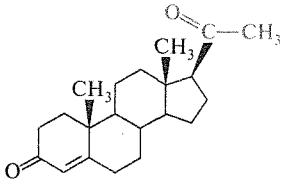


преднизолон
(11β,17,21-тригидроксипрегна-диен-1,4-дион-3,20)

Половые гормоны. Эти вещества вырабатываются половыми органами и регулируют половые функции. К их числу относятся женские (гестагены и эстрогены) и мужские половые гормоны (андрогены).

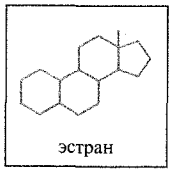
Гестагены образуются в желтом теле яичников (гормоны беременности). Гестагены, как и кортикостероиды, являются производными *прегнана*. Наибольшей активностью среди них обладает

прогестерон, боковая цепь которого содержит два атома углерода (см. табл. 16.2) и представляет собой *ацетильную* группу.

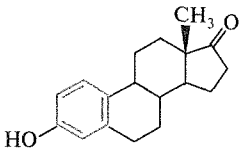


прогестерон (прегнен-4-дион-3,20)

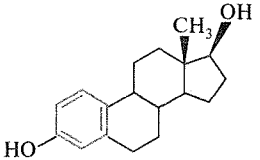
Эстрогены контролируют менструальный цикл у женщин, используются при лечении климактерических расстройств, гипертонии и других заболеваний. Наиболее важны **эстрон** и **эстрадиол** — производные углеводорода *эстрана*. Отличительный признак их структуры состоит в наличии *ароматического* кольца А, а также отсутствии боковой цепи у С-17 (см. табл. 16.2) и метильной группы у С-10. Эстрон был первым половым гормоном, выделенным в чистом виде.



эстран



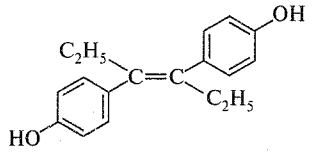
эстрон
(3-гидроксиэстратриен-1,3,5(10)-он-17)



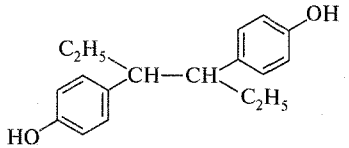
эстрадиол
(эстратриен-1,3,5(10)-диол-3,17β)

Эстрогены содержатся и в растениях — кокосовых орехах, цветках ивы и др. В настоящее время для медицинских целей эстроген получают путем промышленного химического синтеза.

Широкий поиск синтетических аналогов эстрогенов привел к получению соединений, обладающих мощной эстрогенной активностью. К ним относятся диэтилстильбэстрол и продукт его гидрирования синэстрол.



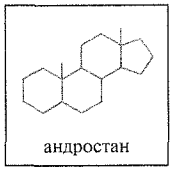
диэтилстильбэстрол



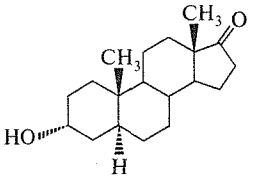
синэстрол

Андрогены стимулируют развитие вторичных мужских половых признаков и выработку спермы, влияют на эндокринную систему

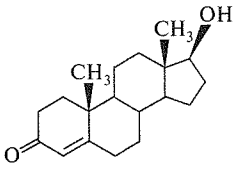
человека, обладают сильным анаболическим эффектом. Главные мужские половые гормоны — **андростерон** и более активный **тестостерон**. В основе структуры лежит скелет углеводорода *андростана*. Боковая цепь при С-17 этих кетостероидов, как и у эстрогенов, отсутствует (см. табл. 16.2), но сохраняются обе «ангулярные» метильные группы.



андростан



андростерон
(3α-гидрокси-5α-андростанон-17)



тестостерон
(17β-гидроксиандростен-4-он-3)

Экдистероиды. Впервые в 1939 г. из личинок и куколок мясной мухи были получены экстракты, обогащенные гормонами линьки. В последующем, когда из 500 кг сухих куколок шелкопряда было выделено 25 мг кристаллического вещества, обладающего гормональной активностью, появилась возможность определить химическую природу этих гормонов. Первым представителем стал полигидроксилированный кетостероид — **α-экдизон** (от англ. *ecdysis* — линька). Подобным физиологически активным веществам было дано собирательное название *экдизоны,* которое в 1976 г. было заменено на *экдистероиды* (сейчас в литературе встречаются оба этих названия).

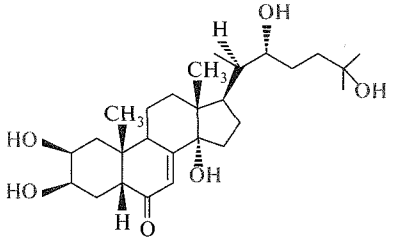
Поиск других источников экдистероидов показал, что экдистероиды содержатся не только в беспозвоночных (особенно в членистоногих), но широко распространены в растительном мире. В зависимости от источника выделения различают *зооэкдистероиды* и *фитоэкдистероиды*. Содержание фитоэкдистероидов в растительных объектах обычно составляет десятые и сотые доли процента (от сухой массы). Однако выявлены некоторые растительные источники с довольно высоким (до 2% и более) содержанием экдистероидов, например, такие, как левзея сафлоровидная (маралий корень) (*Rhaponticum carthamoides Willd*). Содержащийся в корнях и корневищах этого растения **β-экдизон**, называемый также **экдистерон**, является действующим началом отечественного препарата «Экдистен», оказывающего тонизирующее действие и повышающего физическую работоспособность. Препарат «Экдистен» является сильным адаптогеном.

В настоящее время идентифицировано более 250 фитоэкдистероидов. Возрастающий интерес обусловлен широким спектром биологической активности, проявляемой фитоэкдистероидами по отношению к млекопитающим, особенно их иммуностимулирующим и адаптогенным действием. Экдистероиды называют щитами организма от стресса.

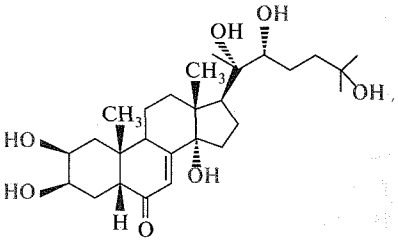
Общая структура экдистероидов характеризуется наличием следующих структурных признаков в скелете *холестана*:

- *цис*-сочленение колец A/B;
- двойная связь между C-7 и C-8;
- кетонная группа в положении 6;
- гидроксильные группы в положениях 2, 3 и 14, реже в положениях 1, 5 и 11;
- алкильная боковая цепь у C-17, как правило, с гидроксильной группой у C-22.

Экдистероиды содержат от пяти до восьми гидроксильных групп. Наиболее известными представителями фитоэкдистероидов являются α- и β-экдизоны. α-Экдизон представляет собой 2β,3β,14α,(22*R*),25-пентагидрокси-5β-холестен-7-он-6. β-Экдизон (экдистерон) по сравнению с α-экдизоном содержит дополнительную OH-группу в положении 20 и является (20*R*)-гидроксиэкдизоном (2β,3β,14α,(20*R*),(22*R*),25-гексагидрокси-5β-холестен-7-он-6).



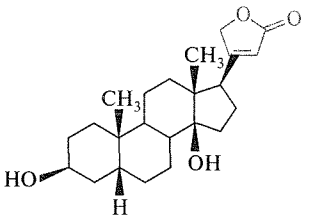
α-экдизон



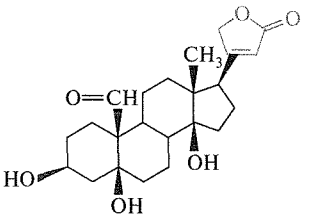
β-экдизон (экдистерон)

Сердечные гликозиды. Сердечные гликозиды — это стероидные гликозиды растительного происхождения. В этих соединениях стероидная часть молекулы играет роль *агликóна* (в этом случае его называют генином) в некоторых моно- или олигосахаридах. В небольших количествах они возбуждают сердечную деятельность и используются в кардиологии. В больших же дозах являются сердечными ядами. Выделяют эти соединения из различных видов наперстянки (дигиталиса), ландыша, горицвета и других растений.

К генинам сердечных гликозидов растительного происхождения относятся *дигитоксигенин* и *строфантидин*.



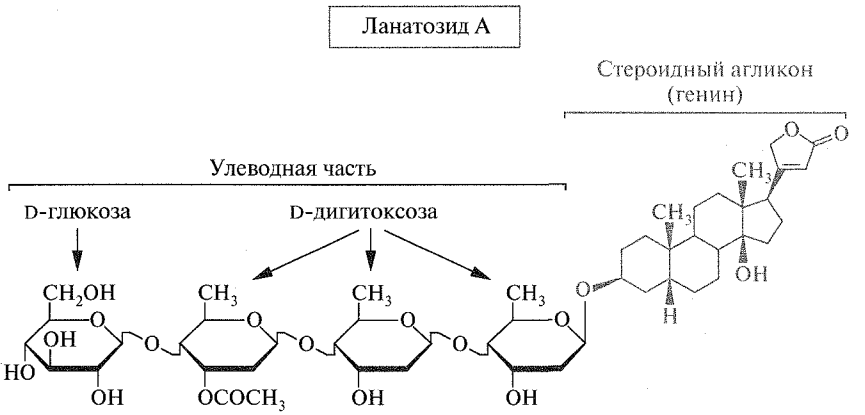
дигитоксигенин



строфантидин

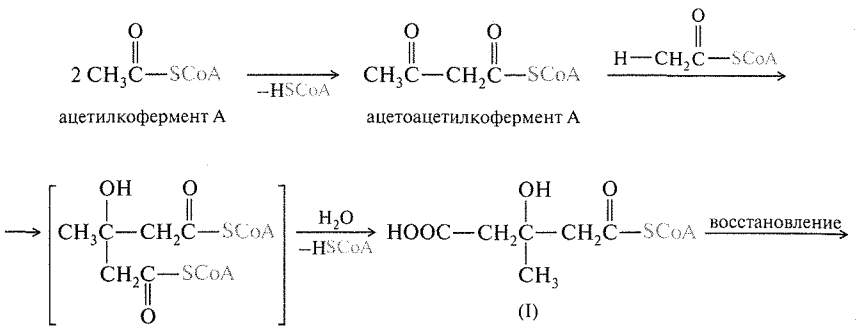
Дигитоксигенин является генином в молекуле известного гликозида **дигитоксина**, выделенного из наперстянки пурпурной (*Digitalis purpurea L.*), а строфантидин является генином в молекуле известного гликозида **строфанта**, выделяемого из различных видов (*Strophantus*), ландыша (*Convallaria majalis L.*).

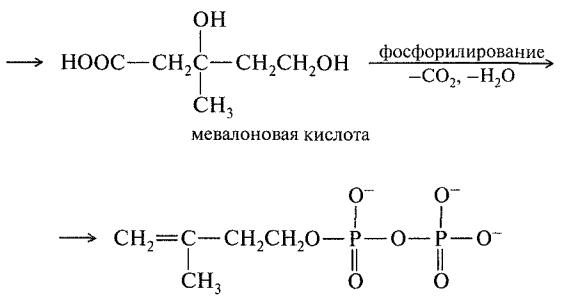
Особенность их структуры — наличие у C-17 ненасыщенного γ-лактонного кольца и *цис*-сочленение колец C и D. Остатки углеводов (ими могут быть 2,6-дидезоксисахара, см. 13.1.4) присоединяются по гидроксильной группе у C-3. Связь между молекулой углевода и генином является β-гликозидной. Примером сердечного гликозида служит **ланатозид А**, выделяемый из наперстянки.



Биосинтез терпенов и стероидов. Родство терпенов и стероидов подтверждается возможностью их синтеза в живых организмах из единого предшественника — типичного изопреноида **сквалена**. В качестве исходного вещества используется уксусная кислота. В форме ацетилкофермента А она конденсируется сначала в ацетоацетилкофермент А, который далее по типу альдольной конденсации присоединяет по карбонильной группе новую молекулу

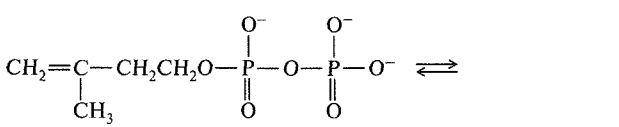
ацетилкофермента А с образованием монотиоэфира 3-гидрокси-3-метилпентандиовой кислоты (I).

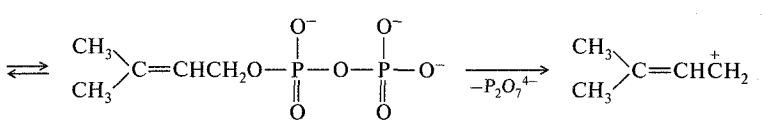




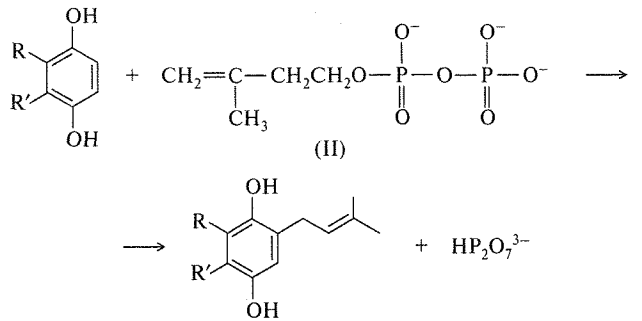
Ферментативное восстановление кислоты (I) приводит к мевалоновой кислоте, которая с потерей CO_2 и H_2O фосфорилируется в 3-метилбутен-3-илдифосфат (II), служащий строительным блоком в синтезе изопреноидов.

3-Метилбутен-3-илдифосфат (II) находится в равновесии с изомерным 3-метилбутен-2-илдифосфатом (III), который может легко ионизироваться, образуя достаточно стабильные дифосфат-ион и катион аллильного типа (IV), и, таким образом, играть роль алкилирующего реагента.



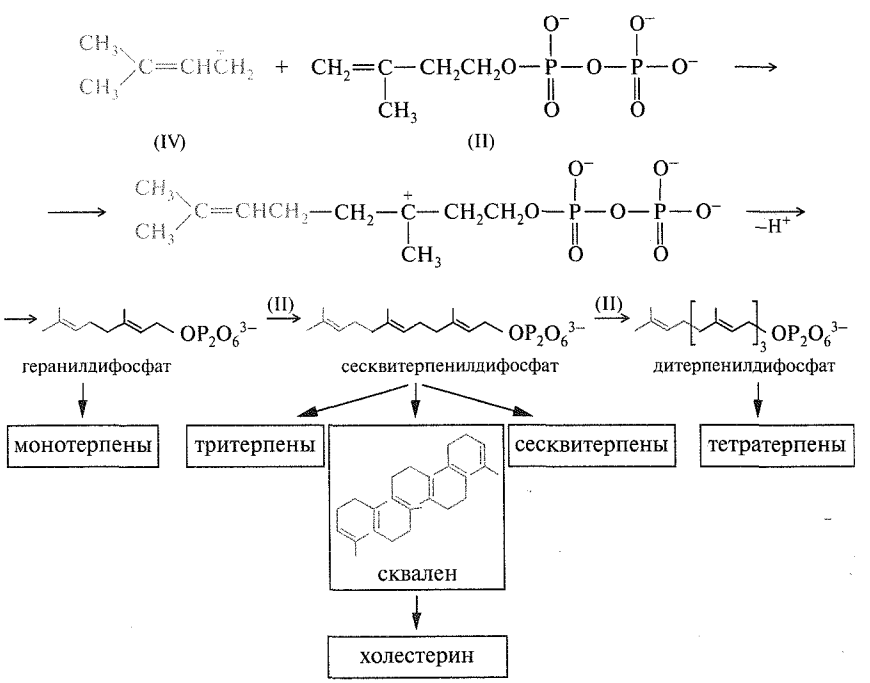


Этот реагент служит источником электрофила (IV) в живых организмах при алкилировании производных одно- и двухатомных фенолов, которое приводит к образованию некоторых коферментов и жирорастворимых витаминов.



В биосинтезе терпенов и стероидов (схема 16.1) *последовательное алкилирование* катионом (IV) 3-метилбутен-3-илдифосфата (II) ведет к монотерпену геранилдифосфату, сесквитерпенилдифосфату и далее к дитерпенилдифосфату. Последние два соединения затем либо превращаются в соответствующие терпены, либо димеризуются в три- и тетратерпены. При этом из сесквитерпенилдифосфата образуется сквален, который и служит предшественником холестерина и, следовательно, остальных стероидов в организме.

Схема 16.1. **Биосинтез терпенов и стероидов**



16.3. Алкалоиды

Алкалоидами называют азотсодержащие вещества основного характера преимущественно растительного происхождения.

Известны пока еще немногочисленные случаи обнаружения алкалоидов в животных и морских организмах. Предпринято много попыток синтетического получения некоторых алкалоидов. Большим успехом считается осуществленный Р. Б. Вудвордом (1956) полный синтез резерпина.

Благодаря своей высокой фармакологической активности алкалоиды являются одной из наиболее известных с давних времен группой природных соединений, используемых в медицине. Хрестоматийным примером служит применение с середины XVII в. хинина, выделяемого из коры хинного дерева, в лечении малярии.

К настоящему времени известно более 10 000 алкалоидов разнообразного строения. Этим соединениям обычно присваивались тривиальные названия по продуцирующим их растениям (с добавлением суффикса ***-ин***). Например, в названии никотин использовано *родовое* название исходного источника — листьев табака (*Nicotiana tabacum L.*), а в названии кокаин — *видовое* название листьев кокаинового куста (*Erythroxylon coca Lam.*).

Одной из общих черт, присущих почти всем алкалоидам, является наличие в их структуре третичного атома азота, обусловливающего основные свойства, что нашло отражение в их групповом названии (от араб. *al-qali* — щелочь).

В растениях алкалоиды содержатся в виде солей с сильными органическими кислотами — лимонной, яблочной, янтарной, щавелевой, редко уксусной, пропионовой и др.

(!) Соли алкалоидов, особенно с минеральными кислотами, хорошо растворимы в воде, но нерастворимы в органических растворителях.

На избирательной растворимости солей основан выбор в качестве экстрагентов из растительного сырья разбавленных спиртов (метилового, этилового), подкисленных хлороводородной кислотой. После нейтрализации подкисленных экстрактов производят извлечение из них алкалоидов (в форме оснований) органическими растворителями (эфир, хлороформ, бензол).

(!) Алкалоиды (основания) хорошо растворимы в органических растворителях, но практически нерастворимы в воде.

При большом разнообразии структур алкалоидов в качестве общих химических свойств можно выделить *реакции солеобразования*. Эти реакции используют в двух направлениях:

- для получения хорошо растворимых в воде солей, например, с минеральными кислотами (хлориды, ацетаты);
- для получения окрашенных солей с ограниченной растворимостью с такими кислотами, как пикриновая, фосфорномолибденовая и др.

Первое направление используется главным образом для извлечения алкалоидов из природного материала, второе — в аналитических целях для качественного обнаружения алкалоидов в анализируемом материале. Известны так называемые *общеалкалоидные реакции*, заключающиеся в получении визуально наблюдаемых окрашенных осадков при воздействии *общих реактивов на алкалоиды:* водных растворов фосфорномолибденовой, фосфорновольфрамовой, кремневольфрамовой и особенно часто пикриновой кислот.

Важнейшим структурным фрагментом большинства алкалоидов служит какой-либо *азотсодержащий гетероцикл*. Именно этот признак положен в основу *химической классификации* алкалоидов, по которой они подразделяются на группы в соответствии с типом азотсодержащего гетероцикла в их структуре, например пиридина, хинолина и т. д. Такие алкалоиды имеют единство в своем биогенетическом происхождении от аминокислот, и их называют *истинными алкалоидами*.

Наряду с этим имеются алкалоиды, у которых атом азота не включен в какую-либо гетероциклическую структуру. Эти алкалоиды представляют собой растительные амины и их относят к *протоалкалоидам*.

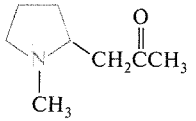
В наше время еще не потеряла значения ранее сложившаяся *ботаническая классификация* по принадлежности к растительным источникам (алкалоиды опия, алкалоиды кока, алкалоиды пасленовых и т. п.). Наиболее информативным остается сочетание химической и ботанической систем классификации.

16.3.1. Истинные алкалоиды

Производные пирролидина, пиридина и пиперидина. Один из наиболее простых алкалоидов — **гигрин** — выделен из листьев кокаинового куста (*Erythroxylon coca Lam.*, Южная Америка). Гигрин можно рассматривать как производное гидрированного пир-

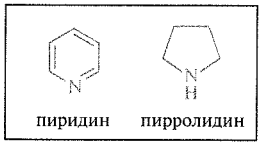
рола — *пирролидина*. Гигрин оказывает общее стимулирующее действие.

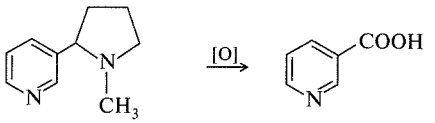
пирролидин


гигрин

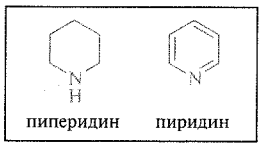
Никотин — весьма токсичный алкалоид, содержание которого в листьях табака доходит до 8%. Включает связанные простой связью ядра *пиридина* и *пирролидина*. Воздействует на вегетативную нервную систему, сужает кровеносные сосуды.

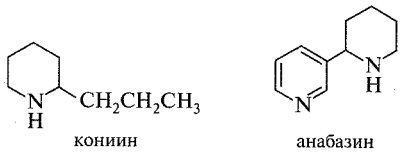
Одним из продуктов окисления никотина в жестких условиях является **никотиновая кислота**, которая используется для синтеза на ее основе других препаратов.


пиридин пирролидин


никотин никотиновая кислота

Кониин и **анабазин** — чрезвычайно токсичные алкалоиды. Кониин содержит ядро *пиперидина*, анабазин — *пиперидина* и *пиридина*. Кониин выделен из семян болиголова крапчатого (*Conium maculatum L.*), анабазин — из ежовника безлистного (*Anabasis aphylla L.*, Средняя Азия).

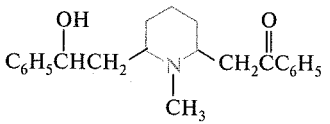

пиперидин пиридин

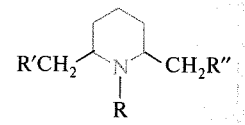

кониин анабазин

Кониин парализует окончания двигательных и чувствительных осязательных нервов, участвующих в иннервации кожи. Анабазин применялся как инсектицид, но в настоящее время снят с производства из-за высокой токсичности.

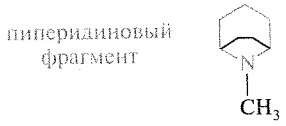
Лобелин и родственные алкалоиды обнаружены в растении лобелия (*Lobelia inflata L.*, Северная Америка). Они близки по структуре и используются в медицине в виде гидрохлоридов в качестве эффективных аналептических средств.

пиперидин


лобелин


общая структура алкалоидов, родственных лобелину

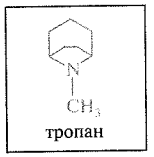
Производные тропана. Представитель этой группы — **тропан** — является бициклическим соединением, в состав которого входят *пирролидиновое* и *пиперидиновое* кольца.

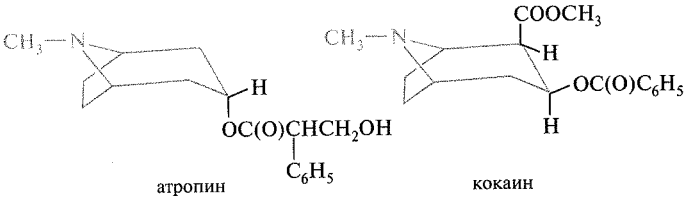


тропан

наиболее устойчивая конформация тропана

Производными тропана являются **атропин** и **кокаин** — ценные лекарственные средства, используемые в медицине.

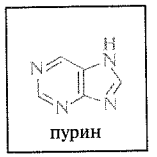

тропан

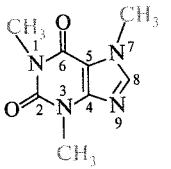

атропин кокаин

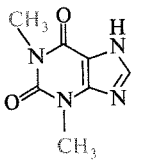
Атропин содержится в растениях семейства пасленовых (*Solanaceae*), белладонне (*Atropa belladonna L.*), белене (*Hyoscyamus niger L.*), дурмане (*Datura stramonium L.*). Несмотря на высокую токсичность, он широко применяется в глазной практике благодаря способности расширять зрачок.

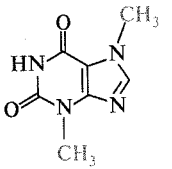
Кокаин — основной алкалоид кокаинового куста (*Erythroxylon coca Lam.*). Известен как одно из первых используемых в медицине местноанестезирующих и наркотических средств. Синтетические аналоги кокаина, лишенные наркотических свойств, относятся к производным *n*-аминобензойной кислоты (см. 10.4).

Пуриновые алкалоиды. К алкалоидам пуринового ряда относятся метилированные в различной степени по атомам азота производные ксантина — 1,3,7-триметилксантин, или **кофеин**; 1,3-диметилксантин, или **теофиллин** и 3,7-диметилксантин, или **теобромин**. Их природными источниками служат листья чая, зерна кофе, бобы какао.


пурин


кофеин

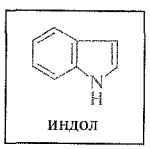

теофиллин

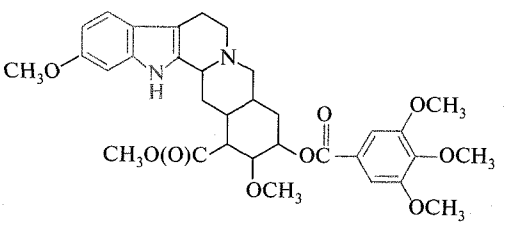

теобромин

Кофеин имеет самую высокую степень метилирования и соответственно может быть получен путем метилирования ксантина, теофиллина и теобромина метилиодидом.

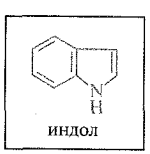
Кофеин — эффективное средство, возбуждающее центральную нервную систему и стимулирующее работу сердца. Общестимулирующее действие теофиллина и теобромина выражено меньше, однако они обладают довольно сильными мочегонными свойствами, т. е. являются диуретиками.

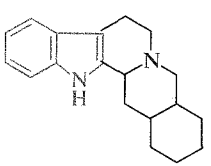
Производные индола. В состав многих алкалоидов входит *индольное ядро*. Примером служит **резерпин**, содержащийся в корнях растения раувольфии змеиной. Широко применявшееся в Индии растение для лечения от укусов змей было описано в XVI в. врачом Л. Раувольфом и получило название раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina L.*). Резерпин обладает сильным гипотензивным (понижающим кровяное давление) и успокаивающим действием на центральную нервную систему.

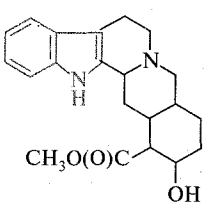

индол


резерпин

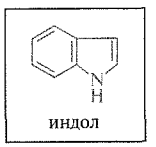
Индийские и африканские виды раувольфии имеют богатый алкалоидный состав, в том числе содержат алкалоиды группы *иохимбана*. Среди последних известен **иохимбин**. Впервые иохимбин был обнаружен в коре африканского дерева коринанта (*Corynanthe yohimbe K. Shum*). Иохимбин обладает таким же действием, как и резерпин, но большую известность приобрел как средство, возбуждающее половую деятельность (в средние века он входил в состав «любовных напитков» из коры коринанта).

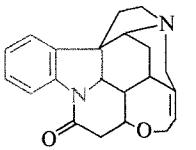

индол


иохимбан

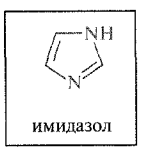

иохимбин

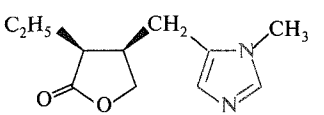
Частично гидрированное ядро индола содержится в структуре **стрихнина**, извлекаемого из семян тропического растения чилибухи (рвотные орешки) (*Srtychnos nux-vomica L.*). Стрихнин — весьма ядовитое вещество (судорожный яд), в малых дозах действует возбуждающе и находит применение в качестве тонизирующего средства.


индол

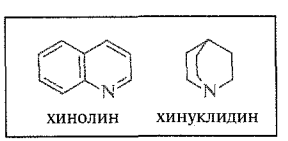

стрихнин

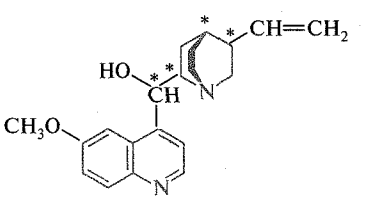
Производные имидазола. Редким примером алкалоида с ядром *имидазола* служит **пилокарпин**, выделенный из африканского растения *Pilocarpus jaborandi Holmes*. Широко используется при лечении глазных заболеваний, в частности для снижения внутриглазного давления при глаукоме.


имидазол


пилокарпин

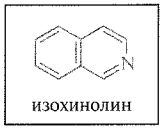
Производные хинолина и изохинолина. К алкалоидам хинолинового ряда относится **хинин**, содержащийся в коре хинного дерева. В состав хинина входят две гетероциклические системы — *хинолиновая* и *хинуклидиновая*. Хинин является одним из лучших противомалярийных средств, но в настоящее время из-за ряда негативных побочных эффектов уровень его использования снизился, а на смену ему пришли новые синтетические противомалярийные препараты.

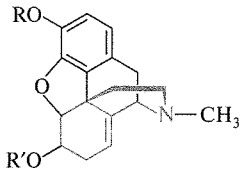

хинолин хинуклидин


хинин

Ядро *изохинолина* содержится в алкалоидах опия, представляющего собой высохший млечный сок из незрелых коробочек опийного мака (*Papaver somniferum*). Основной из них — **морфин** — обла-

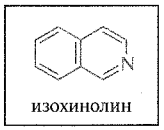
дает сильным обезболивающим свойством, однако при длительном употреблении вызывает наркоманию. Морфин был первым алкалоидом, выделенным в чистом виде (1806). Он был назван по имени сына бога сна и сновидений Морфея. Метиловый эфир морфина — **кодеин** — обладает противокашлевым действием, а диацетильное производное — **героин** — наркотик.

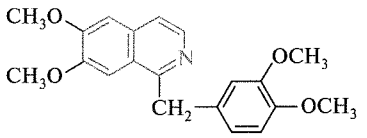




морфин R = R′ = H
кодеин R = CH_3, R′ = H
героин R = R′ = $CH_3C(O)$

Примером алкалоида изохинолинового ряда, также выделенного из опия, служит **папаверин**, применяющийся в качестве эффективного противосудорожного средства.

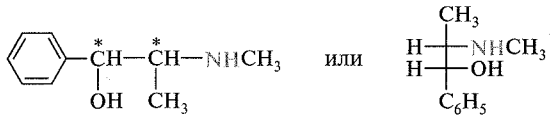




папаверин

16.3.2. Протоалкалоиды

В группу протоалкалоидов входят растительные основания с *внециклическим* атомом азота. Важнейшим представителем этой группы является **эфедрин**, выделяемый из травы различных видов эфедры (*Ephedra spp.*).

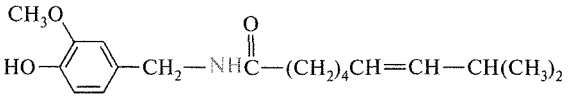


эфедрин

В молекуле эфедрина содержатся два асимметрических атома углерода, и в соответствии с этим эфедрин существует в виде четырех стереоизомеров и двух рацематов. Природный эфедрин является левовращающим 1*R*,2*S*-диастереомером, и именно он обладает наибольшей фармакологической активностью. По химической структуре эфедрин подобен катехоламинам (см. 10.3.5).

Эфедрин обладает сосудорасширяющим действием и применяется в медицине при бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях.

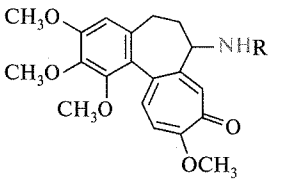
Капсаицин по своему растительному происхождению принадлежит к алкалоидам и является представителем группы *бензиламинов*.



капсаицин

Капсаицин — «жгучий компонент» мексиканского, испанского и других видов перца (*Capcicum spp.*).

К этой же группе алкалоидов относятся **колхицин** и **колхамин**, применяемые при лечении рака пищевода и рака кожи.



колхицин R = $C(O)CH_3$
колхамин R = CH_3

Колхицин и колхамин содержатся в луковицах безвременника великолепного (*Colchicum speciosum Stev.*) и безвременника осеннего (*C. autumnale*).

16.4. Антибиотики

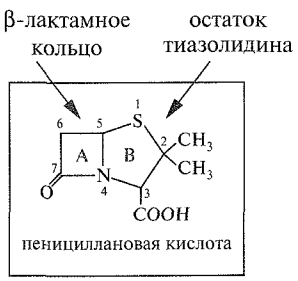
Антибиотиками называют вещества, синтезируемые микроорганизмами и способные препятствовать развитию других микроорганизмов.

Открытие антибиотиков связано с именами английских исследователей А. Флеминга (1929), которому впервые удалось наблюдать противомикробную активность зеленой плесени, и Х. Флори (1940), выделившего из этой плесени натриевую соль пенициллина. Уже через два года в нашей стране был получен первый отечественный пенициллин.

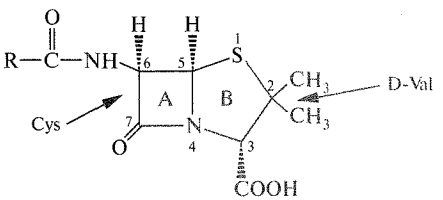
К настоящему времени описано более 2000 антибиотиков, но лишь около 3% из них нашли применение в медицине. По химической структуре антибиотики относятся к различным классам органических соединений. Большая часть их имеет сложную гетероциклическую структуру.

Синтез антибиотиков труден, поэтому в промышленных масштабах их получают микробиологическим путем. Широко развито также производство *полусинтетических* антибиотиков. Оно основано на химической модификации соединения, выделяемого из культуральной жидкости, вырабатываемой определенным штаммом микроорганизмов. Так, из плесневого гриба *Penicillium chrysogenum* выделяют 6-аминопенициллановую кислоту, которую используют для получения полусинтетических пенициллинов путем ее ацилирования обычными химическими методами.

Пенициллины. В основе структуры пенициллинов лежит *пенициллановая* кислота, содержащая два конденсированных гетероциклических кольца — четырехчленное β-лактамное (A) и пятичленное тиазолидиновое (B).



пенициллановая кислота



общая структура пенициллинов как ацильных производных 6-аминопенициллановой кислоты ($R = C_6H_5CH_2$, $C_6H_5OCH_2$)

Природные и полусинтетические пенициллины представляют собой *N*-ацилированные различными ацильными радикалами производные 6-аминопенициллановой кислоты. Природа радикала в ацильной группе учитывается в названии пенициллина. Например, соединение с $R = C_6H_5CH_2$ называют бензилпенициллином, а с $R = C_6H_5OCH_2$ — феноксиметилпенициллином.

6-Аминопенициллановая кислота может рассматриваться как дипептид, в составе которого содержатся остатки D-валина и L-цистеина.

Основная особенность строения пенициллинов, долгое время препятствовавшая установлению их правильной структуры, заключается в наличии четырехчленного β-лактамного кольца, не встречавшегося ранее в природных соединениях. β-Лактамное кольцо чрезвычайно лабильно. В мягких условиях оно подвергается гидролизу с разрывом связи C-7—N-4, что приводит к потере биологической активности.

Природные пенициллины обладают довольно избирательным действием, полусинтетические — гораздо более широким спектром антимикробного действия.

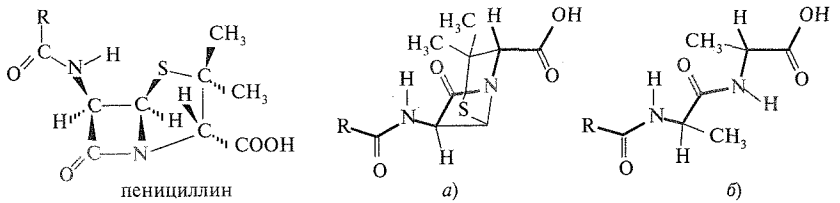
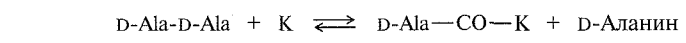
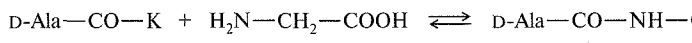


Рис. 16.3. Сходство конформации пенициллина (*а*) с конформацией дипептидного фрагмента D-Ala-D-Ala (*б*)

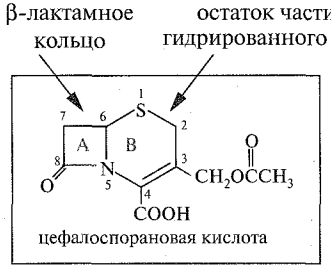
Химическая основа антибактериального действия пенициллинов. Пенициллины тормозят одну из последних стадий в сборке пептидогликановой структуры клеточной стенки бактерий. Эта стадия заключается во взаимодействии пентаглицина с концевым фрагментом D-Ala-D-Ala пептидных цепей, соединенных с муреином. Реакция проходит с участием фермента карбоксипептидазы с отщеплением одного звена D-аланина (в приведенной ниже реакции карбоксипептидаза обозначена буквой К).



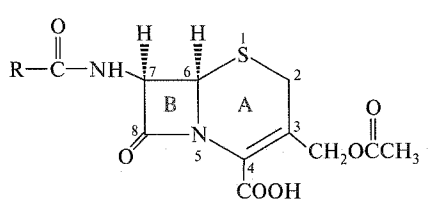


Пенициллин имеет структурное сходство с конформацией субстрата, т. е. фрагментом D-Ala-D-Ala (рис. 16.3), поэтому может занимать на активном центре карбоксипептидазы место, предназначенное для субстрата. Такое блокирование фермента приводит к нарушению процесса построения клеточной бактериальной стенки, что вызывает гибель бактерий. Пенициллин ингибирует фермент только у микроорганизмов. Ферментная система животного организма, неспособная использовать аминокислоты D-ряда, не затрагивается.

Цефалоспорины. Цефалоспориновые антибиотики близки по строению к пенициллинам и также содержат β-лактамное кольцо. В основе их структуры лежит *цефалоспорановая* кислота, содержащая два конденсированных гетероциклических кольца — частично гидрированное шестичленное 1,3-тиазиновое (A) и четырехчленное β-лактамное (B).



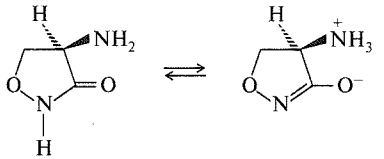
цефалоспорановая кислота



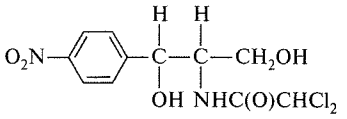
общая структура цефалоспоринов

Антибиотики цефалоспориновой группы являются производными 7-аминоцефалоспорановой кислоты. Они обладают широким спектром действия и тормозят рост некоторых штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину.

Широкий спектр антибактериального действия, в частности, по отношению к микобактериям туберкулеза, проявляет **циклосерин**, являющийся производным 3-изоксазолидинона. В растворе для циклосерина можно предполагать равновесие между нейтральной и диполярной формами.



циклосерин (D-4-амино-3-изооксазолидинон)

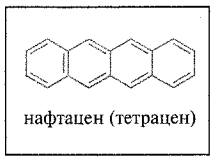


левомицетин

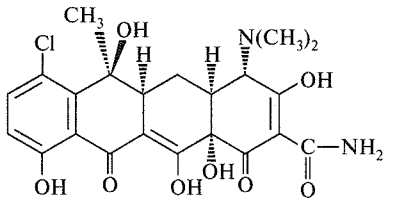
Исследования в области антибиотиков постоянно приводят к открытию новых классов этих соединений. Становится ясным, что антибиотики по химической структуре могут принадлежать не только к гетероциклическим, но и другим классам органических соединений. Например, **левомицетин** (хлоромицетин) является производным аминодиола.

Циклосерин и левомицетин являются редкими примерами антибиотиков, производимых полностью синтетическим путем.

Тетрациклины. Эти антибиотики представляют собой производные частично гидрированного **нафтацена** — соединения, состоящего из четырех *линейно конденсированных шестичленных* карбоциклов. Тетрациклины обладают широким спектром антимикробного действия и могут быть использованы даже при вирусных заболеваниях.



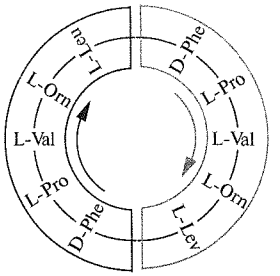
нафтацен (тетрацен)



хлоротетрациклин (биомицин)

Примером тетрациклинового антибиотика служит **биомицин** — эффективный препарат при заболеваниях, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к пенициллину и стрептомицину.

Пептидные антибиотики. Некоторые пептиды проявляют антибактериальное действие и используются как лекарственные средства. Так, **грамицидин С** — циклический декапептид, оказывающий антибактериальное действие на стрептококки, пневмококки и другие микроорганизмы, продуцируется споровой палочкой *Bacillus brevis*. Он был выделен Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражниковой (1942).



грамицидин С

В состав грамицидина С наряду с ранее известными α-аминокислотами входит L-орнитин $H_2N(CH_2)_3CH(NH_2)COOH$, который в организме человека образуется из аргинина в метаболическом цикле мочевины, но в составе белков человеческого организма не содержится.

Грамицидин способен быть ионофором, т. е. переносчиком ионов через мембраны. В частности, с его помощью через мембрану переносятся ионы K^+, Na^+ и другие одновалентные катионы.

Ионофором является и другой циклический пептид — **валиномицин**, способный специфически связывать и переносить ионы калия. В валиномицине наряду с пептидными содержатся и сложноэфирные группы, в образовании которых участвуют α-гидроксикислоты — молочная (2-гидроксипропановая) и α-гидроксиизовалериановая (2-гидрокси-3-метилбутановая).

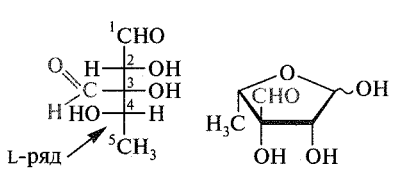
Циклическая молекула валиномицина построена из трех идентичных фрагментов, в состав каждого из которых последовательно входят остатки D-валина, L-молочной кислоты, L-валина и D-гидроксиизовалериановой кислоты.

Конформация валиномицина напоминает браслет, внутренняя полость которого точно соответствует ионному радиусу иона K^+, который таким образом оказывается «окутанным» гидрофобной оболочкой валиномицина и легко переносится через мембраны. С ионами Na^+ валиномицин практически не взаимодействует.

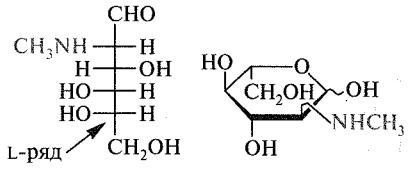
В области мембранологии ведутся широкие исследования по поиску синтетических ионофоров, среди которых наибольшего внимания заслуживают краун-эфиры (см. 10.3.1).

Работы академика М. М. Шемякина и сотрудников явились основой для установления принципа функционирования антибиотика валиномицина как ионофора. Поэтому не случайно перед зданием Института биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН в Москве водружена оригинальная скульптура калиевого комплекса валиномицина.

Антибиотики-аминогликозиды. Этот вид антибиотиков продуцируется бактериями. В их состав входят углеводные фрагменты, обязательно включающие аминосахара. Типичный представитель — **стрептомицин** — является *O*-гликозидом стрептобиозамина. Этот дисахарид состоит из остатков двух необычных моносахаридов — стрептозы, имеющей в составе дополнительную альдегидную группу, и алкилированного по аминогруппе *N*-метил-L-глюкозамина. Оба компонента относятся к L-ряду, что характерно для моносахаридов бактериального происхождения.

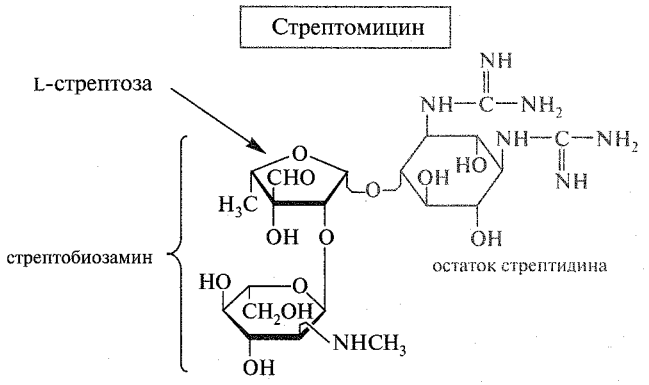


стрептоза



N-метил-L-глюкозамин

Агликоном стрептомицина служит дигуанидинопроизводное инозита — *стрептидин*. Гуанидиновые фрагменты обусловливают основные свойства, и в медицинской практике стрептомицин используется в виде сульфата.



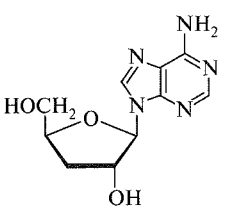
Группа аминогликозидных антибиотиков включает свыше 100 природных соединений. В качестве агликона все они содержат аминопроизводные инозита (см. 10.3.1). Относящиеся к этой группе известные антибиотики неомицин, канамицин, сизомицин и др. обладают широким спектром действия.

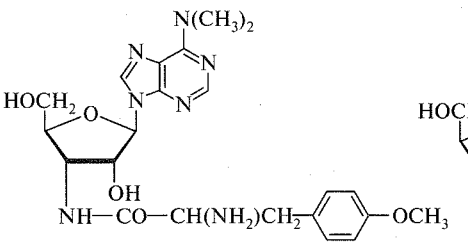
Антибиотики-нуклеозиды. В клетках в свободном состоянии содержатся некоторые нуклеозиды, не являющиеся компонентами нуклеиновых кислот. Эти нуклеозиды обладают антибиотической активностью и приобретают все большее значение при лечении злокачественных образований. Известно несколько десятков таких нуклеозидов, выделенных из микроорганизмов, а также из растительных и животных тканей.

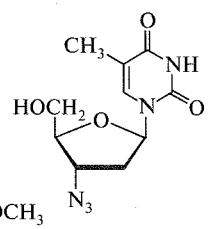
Нуклеозиды-антибиотики отличаются от обычных нуклеозидов некоторыми деталями строения либо углеводной части, либо гетероциклического основания. По-видимому, это позволяет им выступать в роли антиметаболитов. Нуклеозидные антибиотики пиримидинового ряда часто подобны цитидину, пуринового ряда — аденозину. Например, выделенный из грибницы *Cordyceps militaries* антибиотик **кордицепин** отличается от аденозина только отсутствием в углеводном остатке 3′-OH-группы. Сильными антибиотическими свойствами обладает **пуромицин**, выделенный из культуральной жидкости *Streptomyces alboniger*.

Пуромицин представляет собой 3′-амино-3′-дезокси-*N,N*-диметиладенозин, ацилированный по 3′-аминогруппе остатком *O*-метилтирозина. Он является ингибитором рибосомального синтеза белка.

Выраженным действием на вирус СПИДа, снижающим его размножение, обладает **азидотимидин**.

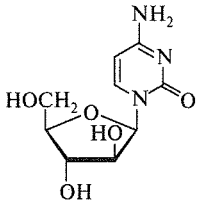

кордицепин


пуромицин

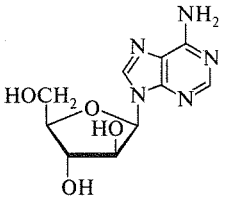

азидотимидин

Некоторые микроорганизмы выделяют вещества нуклеозидной природы, в состав которых вместо рибозы входит ее эпимер по атому С-2 — β-D-арабиноза. Например, сильными антивирусными

и антигрибковыми свойствами обладают арабинозилцитозин и арабинозиладенин.



1-β-D-арабинофуранозилцитозин



9-β-D-арабинофуранозиладенин

Как видно из приведенных выше примеров, имеющейся «небольшой» разницы в строении или конфигурации одного атома углерода (С-2) в углеводном остатке достаточно, чтобы вещество выполняло роль ингибитора биосинтеза ДНК. Этот принцип используется при создании новых лекарственных средств методом молекулярной модификации природных моделей.

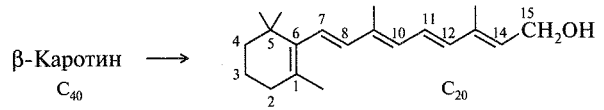
16.5. Витамины

Витаминами обычно называют органические вещества, присутствие которых в небольшом количестве в пище человека и животных необходимо для их нормальной жизнедеятельности.

Это классическое определение в настоящее время используется с некоторыми оговорками. Термин «витамины», т. е. «амины жизни» (от лат. *vita* — жизнь), своим возникновением обязан тому, что первые выделенные витамины принадлежали к классу аминов. Однако позднее выяснилось, что присутствие аминогруппы в витаминах необязательно. Витамины делят на две большие группы — водорастворимые и жирорастворимые. Многие водорастворимые витамины рассмотрены ранее (тиамин, или витамин B_1, см. 11.4; никотиновая кислота, или витамин PP, см. 11.3; аскорбиновая кислота, или витамин С, см. 13.1.4; биотин, или витамин Н, см. 11.1).

Кроме этих групп витаминов выделяют *витаминоподобные* вещества, например холин, инозит, а также оротовая, *п*-аминобензойная, линолевая, линоленовая кислоты и др.

Ретинол. Одним из жирорастворимых витаминов является витамин A_1, **ретинол**, образующийся в организме из β-каротина (см. 16.1).



ретинол (витамин A_1)

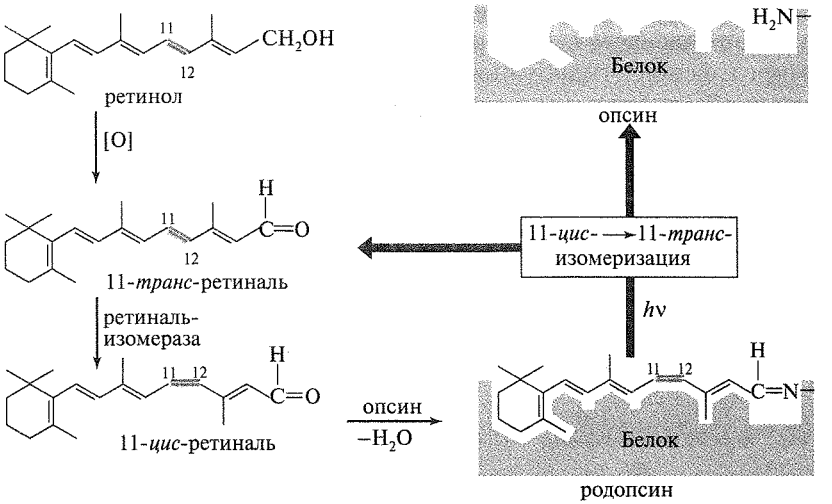


Рис. 16.4. Химические основы процесса зрительного восприятия

Витамины группы А считаются факторами роста. Их недостаток в пище вызывает исхудание, высыхание роговицы глаза (куриную слепоту), понижает сопротивляемость организма инфекции.

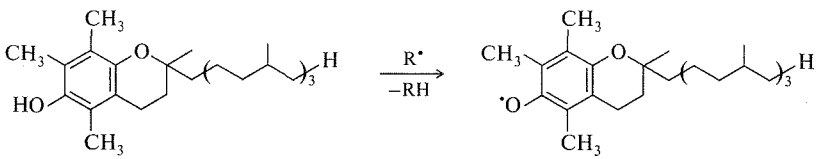
Роль ретинола в процессе зрительного восприятия изучена достаточно хорошо (рис. 16.4). В организме ретинол окисляется в альдегид — **11-*транс*-ретиналь**, который под воздействием фермента ретинальизомеразы превращается в **11-*цис*-ретиналь**, а затем связывается с белком палочек сетчатки *опсином* в иминосоединение с образованием светочувствительного пигмента *родопсина*. При поглощении света в результате фотоизомеризации ретинальный компонент родопсина переходит в 11-*транс*-ретиналь, его конформация существенно изменяется, и он отделяется от опсина. Эта реакция служит пусковым механизмом, обеспечивающим возбуждение палочек сетчатки глаза.

В отличие от витаминов группы А, непосредственно относящихся к терпенам, в структурах витаминов групп Е и К присутствуют еще и ароматические фрагменты.

Витамины группы Е. Эту группу витаминов называют также *токоферолами*. Они содержатся в растительных маслах.

По отношению к ненасыщенным липидам токоферолы являются одними из самых активных антиоксидантов, ингибирующих процесс пероксидного окисления и определяющих их устойчивость к повреждающему действию пероксидного окисления.

Среди витаминов этой группы наиболее важным является витамин Е, **α-токоферол**. Он представляет собой производное двухатомного фенола гидрохинона с изопреноидной боковой цепью, связанной одновременно с атомом кислорода одной из фенольных групп и соседним атомом углерода бензольного кольца. Остальные атомы водорода бензольного кольца замещены на метильные группы. Последние частично или полностью отсутствуют в β-, γ- или δ-токоферолах.



витамин Е (α-токоферол) феноксильный радикал α-токоферола

Антиокислительная функция токоферолов определяется их способностью связывать появляющиеся в клетках активные свободные радикалы в относительно устойчивые и потому неспособные к продолжению цепи феноксильные радикалы.

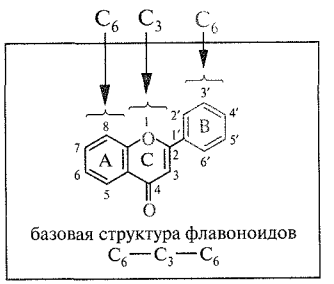
Другую важную группу природных антиоксидантов составляют *флавоноиды*.

Биофлавоноиды и их медико-биологическое значение. Флавоноиды имеют почти повсеместное распространение в растительном мире. Они содержатся во всех фруктах, плодах, овощах, злаках, орехах, чае, красном вине и являются неотъемлемыми компонентами пищи.

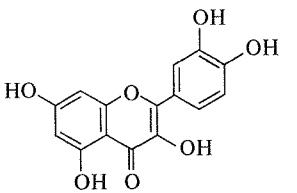
Флавоноидные соединения обладают широким спектром биологической активности, отсюда происходит их название — *биофлавоноиды*. Это название было введено взамен ранее употреблявшегося термина «витамин Р». Биофлавоноиды представляют интерес как вещества, проявляющие антиоксидантное действие и способные инактивировать различные виды АФК (см. 9.1.1). Наряду с эндогенными антиоксидантами (α-токоферол, убихиноны, аскорбиновая кислота и др.), флавоноидные соединения, поступающие с пищей или лекарствами, принимают участие в защите организма от оксидативного стресса и занимают ведущее место среди экзогенных природных антиоксидантов.

Базовая химическая структура флавоноидов $C_6—C_3—C_6$ представляет собой конденсированную систему бензольного кольца и шестичленного кислородсодержащего гетероцикла γ-пирона (см. главу 11) с боковым фенильным заместителем. Разнообразие биофлавоноидов обеспечивается наличием в базовой структуре

гидроксильных, алкоксильных и гликозилоксильных заместителей, различающихся числом и положением в молекуле. Одним из известных представителей является кверцетин (3,5,7,3′,4′-пентагидроксифлавон), впервые выделенный из коры дуба *Quercus velutina* и ставший родоначальником множества лекарственных препаратов растительного происхождения, называемых *фитопрепаратами*.



базовая структура флавоноидов
$C_6—C_3—C_6$

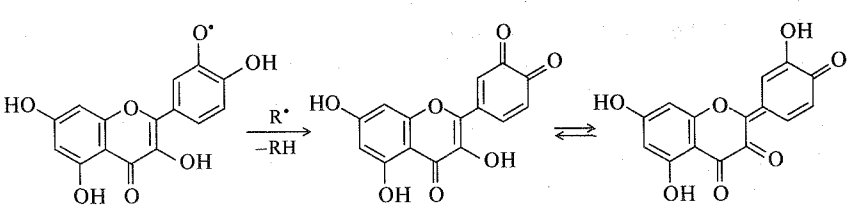


кверцетин

Наличие в структуре флавоноидных соединений *полифенольных* фрагментов обусловливает их способность участвовать в окислительно-восстановительных реакциях гомолитического (радикального) типа. В таких реакциях молекула флавоноида FlOH выступает в роли *восстановителя* (донора электронов) по отношению к какому-либо радикальному субстрату R•, переходя при этом в *окисленную* (радикальную) форму FlO•.

$$FlOH + R^{\bullet} \longrightarrow FlO^{\bullet} + RH$$

Образующийся на этой стадии флавоксильный радикал FlO•, подобно токоферильному радикалу, характеризуется относительно высокой устойчивостью за счет рассредоточения электронной плотности по всей сопряженной системе молекулы и способностью стабилизироваться за счет образования изомерных хиноидных структур.



радикал кверцетина хиноидные структуры

В организме флавоксильный радикал биофлавоноидов как участник каскада окислительно-восстановительных процессов может

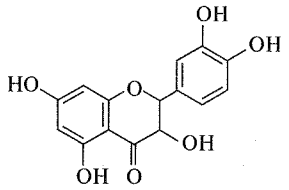
восстанавливаться за счет взаимодействия с α-токоферолом, аскорбиновой кислотой и другими эндогенными антиоксидантами, имеющими более низкие значения редокс-потенциалов по сравнению с системой $FlO^{\bullet}$, $H^{+}/FlOH$.

$$FlO^{\bullet} + АнтН \longrightarrow FlOH + Ант^{\bullet}$$

где АнтН — эндогенный антиоксидант.

Многочисленными исследованиями установлены положительные эффекты биофлавоноидов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений функций печени, атеросклероза, гипертонии, диабета, различных воспалительных процессов, катаракты и др., объединяемых в наше время термином «болезни оксидативного стресса». Учеными ММА им. И. М. Сеченова (проф. Н. А. Тюкавкина и сотр.) и ВИЛАР (акад. В. А. Быков, проф. В. К. Колхир и сотр.) разработан и внедрен в медицинскую практику оригинальный отечественный фитопрепарат «Диквертин» капилляроукрепляющего и антиоксидантного действия.

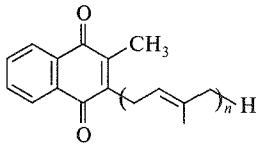
Основой препарата «Диквертина» служит выделенный из древесины сибирской лиственницы биофлавоноид дигидрокверцетин (3,5,7,3′,4′-пентагидроксифлаванон).



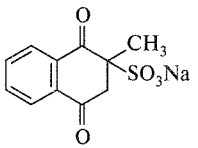
дигидрокверцетин

Витамины группы К. Витамины этой группы необходимы для обеспечения нормальной свертываемости крови (антигеморрагический фактор). Они являются производными 1,4-нафтохинона и содержат изопреноидную боковую цепь.

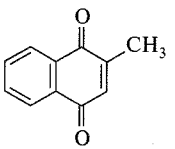
Существуют два семейства витаминов этой группы: *филлохиноны* — витамины K_1, встречающиеся в растениях, и *менахиноны* — витамины K_2, имеющиеся у животных и бактерий.



витамин K_2
(менахиноны $n = 4—9$)



викасол



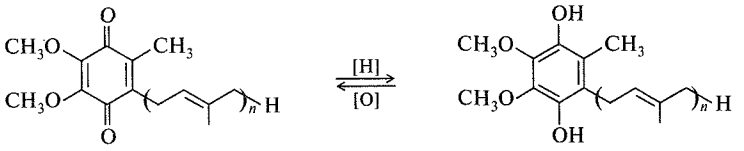
2-метил-1,4-нафтохинон
(менадион)

Филлохиноны отличаются от менахинонов наличием лишь одной двойной связи в изопреновом фрагменте, ближайшем к кольцу. В лечебной практике применяется синтетический водорастворимый аналог витаминов группы К — 2,3-дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат натрия, викасол, повышающий способность крови к свертыванию.

Для проявления биологической активности витаминов данной группы важно наличие метильного заместителя в положении 2 хинонового кольца. Об этом свидетельствует высокая К-витаминная активность 2-метил-1,4-нафтохинона — менадиона. Возможно, в организме менадион претерпевает превращение в соединения с изопреноидной боковой цепью.

Убихиноны. Эти витамины близки по структуре витаминам групп Е и К (в переводе убихинон означает «вездесущий хинон»). Они присутствуют в липидной фазе всех клеточных мембран и принимают участие в окислительно-восстановительных процессах, сопровождающихся переносом электронов. В приведенной ниже формуле убихинонов, которые называют также коферментом Q, число *n* варьирует от 6 до 10. С химической точки зрения эти соединения являются производными 1,4-бензохинона, содержащими изопреноидную боковую цепь. Кроме того, в хиноновом кольце присутствуют метоксигруппы, а по соседству с изопреноидной группировкой (как в витаминах К) — метильная группа.

В организме убихиноны могут легко и обратимо восстанавливаться в гидрохиноны, что и определяет их участие в процессе переноса электронов.



убихиноны
(кофермент Q, $n = 6—10$)

восстановленные убихиноны
(кофермент QH, $n = 6—10$)

16.6. Эйкозаноиды

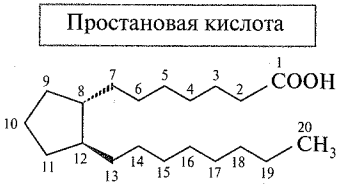
К эйкозаноидам относятся кислородсодержащие производные эйкозаполиеновых кислот, т. е. неразветвленных карбоновых кислот C_{20} с двумя и более двойными связями, разделенными метиленовой группой.

Эйкозаноиды подразделяют на:

- простаноиды — простагландины (ПГ), простациклины (ПГ-I), тромбоксаны (ТО);
- лейкотриены (ЛТ).

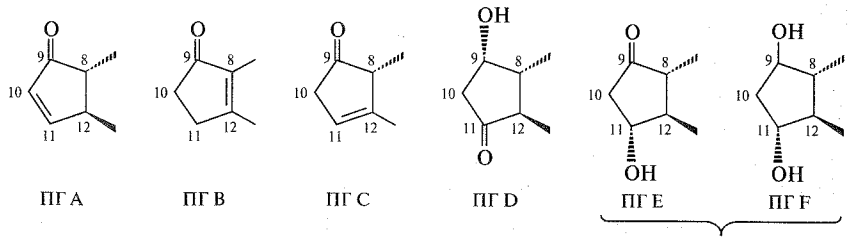
К настоящему времени простагландины являются наиболее изученной группой эйкозаноидов. Они обладают чрезвычайно высокой биологической активностью и широким спектром действия. Единственным местом их образования первоначально считали предстательную железу (простату) — отсюда они и получили свое название. В настоящее время простагландины в малом количестве найдены в большинстве тканей млекопитающих.

С химической точки зрения простагландины — функционально замещенные жирные кислоты C_{20}, которые можно рассматривать как производные не найденной в природе, но полученной синтетическим путем **простановой кислоты**.

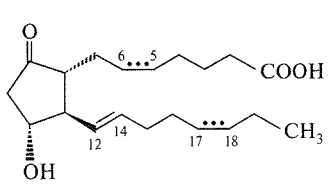


Скелет простановой кислоты в простагландинах включает одну, две или три двойные связи, одну или две гидроксильные группы, а также может содержать карбонильную группу.

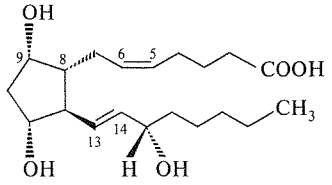
В зависимости от природы и положения заместителей в циклопентановом кольце простагландины обозначают буквами A, B, C, D, E и F.



Каждая группа простагландинов далее по числу двойных связей в боковых цепях делится на три серии, как это показано ниже на примере простагландинов группы E.



ПГ E_1, ПГ E_2, ПГ E_3



ПГ $F_{2\alpha}$

- ПГ E_1 — одна двойная связь *транс*-конфигурации;
- ПГ E_2 — дополнительно *цис*-C-5—C-6 двойная связь, т. е. всего две двойные связи;
- ПГ E_3 — дополнительно к ПГ E_2 *цис*-C-17—C-18 двойная связь, т. е. всего три двойные связи в боковой цепи.

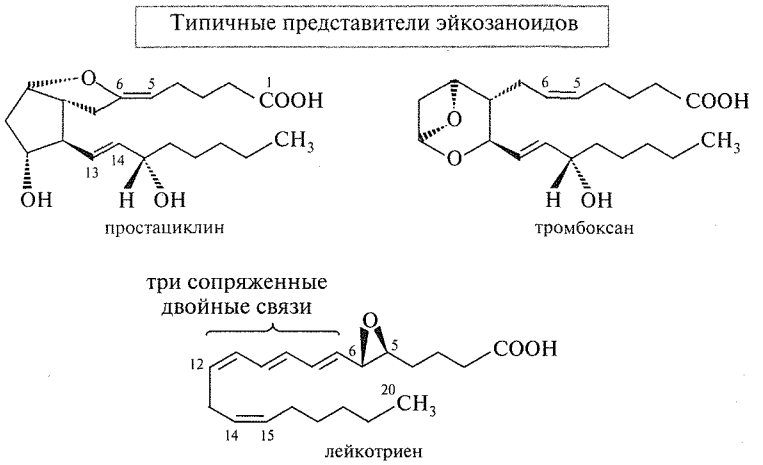
Обозначения α или β после цифрового индекса в простагландинах типов D и F показывают ориентацию гидроксильной группы при C-9. Так, α указывает на *цис*-, а β на *транс*-конфигурации этой группы и углеродной цепи при C-8. Стабильные природные простагландины относятся к типам E и F.

Простагландины являются сильнодействующими биологически активными веществами. Например, их содержание в сперме человека (основном их источнике) составляет 10^{-6} моль/л, а действие на гладкую мышцу проявляется уже при концентрациях порядка 10^{-9} моль/л. Спектр их биологического действия весьма широк. Они расширяют кровеносные сосуды, ингибируют свертывание крови и выделение желудочного сока, стимулируют работу кишечника, легких и бронхов, активируют синтез гликогена в печени. Отмечается их влияние на процессы нервного возбуждения, половой цикл у женщин. Так как простагландины вызывают сокращение матки, они могут быть использованы для стимулирования родовой деятельности или предотвращения беременности.

Помимо простагландинов в настоящее время интенсивно исследуются и другие эйкозаноиды:

- простациклины, вещества, предупреждающие образование тромбов и способствующие расширению сосудов;
- тромбоксаны, нестойкие, но весьма активные вещества, образующиеся в тромбоцитах и ответственные за инициирование сложного механизма, приводящего к формированию тромба;
- лейкотриены, синтезируемые в лейкоцитах активаторы иммунных ответов.

Типичные представители этих соединений приведены ниже.



На рис. 16.5 в упрощенном виде представлена схема превращений арахидоновой кислоты, в которой указаны два главных пути биосинтеза различных простаноидов. Первый катализируется ферментом циклооксигеназой и приводит к простагландину G_2 и затем к ряду других простагландинов, а также простациклинам и тромбоксанам. Второй путь, катализируемый ферментом липоксигеназой, включает первоначальное образование 5-гидропероксиэйкоза-6,8,11,14-тетраеновой кислоты и ее последующее превращение в различные лейкотриены.

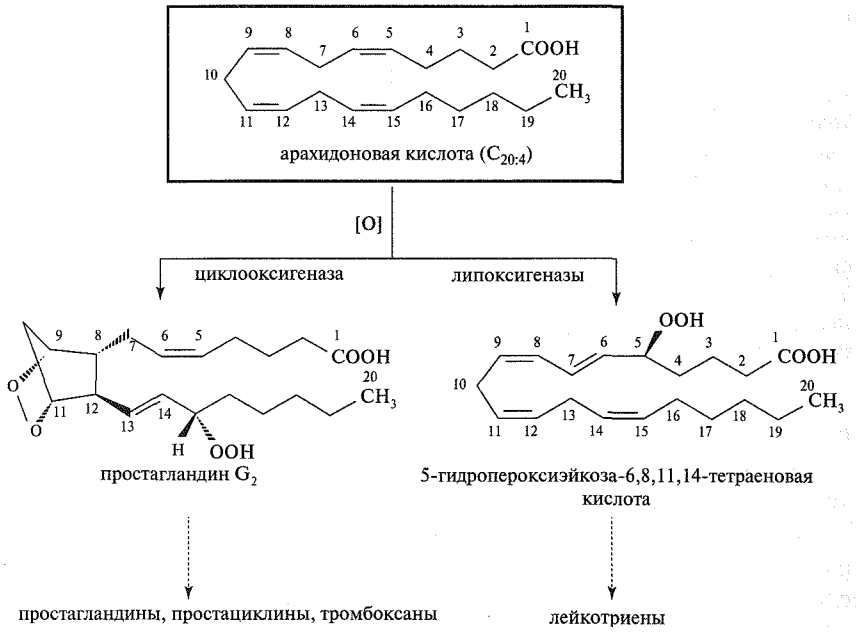


Рис. 16.5. Метаболизм арахидоновой кислоты (упрощенная схема)

Глава 17
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Для выделения, очистки, анализа и идентификации органических соединений используются химические и физические методы. Конечным результатом данных исследований является установление структуры органических соединений.

Для выделения органических соединений из реакционной смеси или смеси природных продуктов и получения их в химически чистом состоянии используются традиционные методы* — экстракция, различные виды перегонки, перекристаллизация.

В современной органической химии большое значение имеют физико-химические методы, которые особенно важны при исследовании структуры сложных органических соединений. Физико-химические методы прочно вошли в практику лабораторных клинических исследований. Наиболее широко используются хроматографические и спектральные методы.

17.1. Хроматография

Среди методов разделения и очистки органических соединений ведущее место занимает хроматография — метод, впервые предложенный в начале прошлого века русским ученым М. С. Цветом.

Хроматографический метод основан на различном распределении веществ между подвижной (поток жидкости или газа) и неподвижной (твердой или жидкой) фазами.

---

* Подробнее см.: Органическая химия. Основной курс/Под ред. Н. А. Тюкавкиной. Изд. 2-е, стереотип. — М.: Дрофа, 2003. — 640 с.; Руководство к лабораторным занятиям по органической химии/Под. ред. Н. А. Тюкавкиной. Изд. 3-е, перераб. и доп. — М.: Дрофа, 2003. — 384 с.; Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии/Под ред. Н. А. Тюкавкиной. Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: Медицина, 1999. — 320 с.

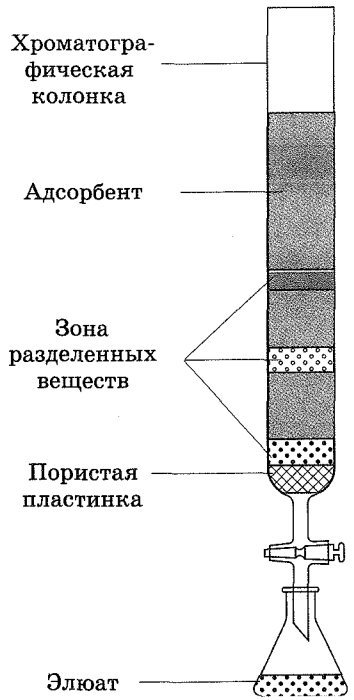


Рис. 17.1. Хроматография на колонке

В зависимости от характера фаз, с помощью которых производится разделение, различают газовую, газожидкостную и жидкостную хроматографию. По типу взаимодействия разделяемых веществ с фазами хроматография делится на адсорбционную, распределительную, ионообменную, гельхроматографию и электрофорез.

Хроматографический процесс может осуществляться в колонках, тонком слое и на бумаге.

Адсорбционная хроматография основана на различии в относительном сродстве компонентов разделяемой смеси к твердым адсорбентам (неподвижная фаза), в качестве которых используются порошкообразные вещества — оксид алюминия, силикагель, крахмал, цеолиты, активированный уголь и т. п. Наиболее распространены колоночный и тонкослойный варианты адсорбционной хроматографии.

В колонку, обычно представляющую собой заполненную адсорбентом стеклянную трубку, вносят раствор смеси веществ. При прохождении через колонку осуществляется разделение компонентов смеси. С помощью подаваемой в колонку подвижной фазы — растворителя, называемого *элюентом*, — адсорбированные вещества в виде зон перемещаются (вымываются) с различными скоростями (жидкостная адсорбционная хроматография). В результате из колонки выходят фракции (элюаты) разделенных веществ (рис. 17.1).

Хроматография в тонком слое (ТСХ) — один из наиболее быстрых способов разделения органических смесей. На тонкий слой сорбента на подложке (стеклянной или алюминиевой пластинке) в виде нескольких точек или зон наносят раствор разделяемых веществ. В хроматографической камере (рис. 17.2, *а*) при подъеме подвижной фазы по пластинке снизу вверх происходит разделение веществ. Бесцветные вещества обнаруживают путем обработки пластинки различными химическими реагентами, образующими при взаимодействии с ними окрашенные пятна. При использовании готовых пластинок с люминесцентным индикатором ряд веществ (пятен) можно обнаружить при облучении УФ-светом. Положение пятна на хроматограмме характеризуется величиной R_f, являющейся отношением расстояния l, пройденного веществом к расстоянию L, пройденному растворителем (рис. 17.2, *б*).

Распределительная хроматография основана на разделении веществ за счет различия в коэффициентах распределения между двумя или более несмешивающимися жидкими фазами или неподвижной жидкой и газовой фазами.

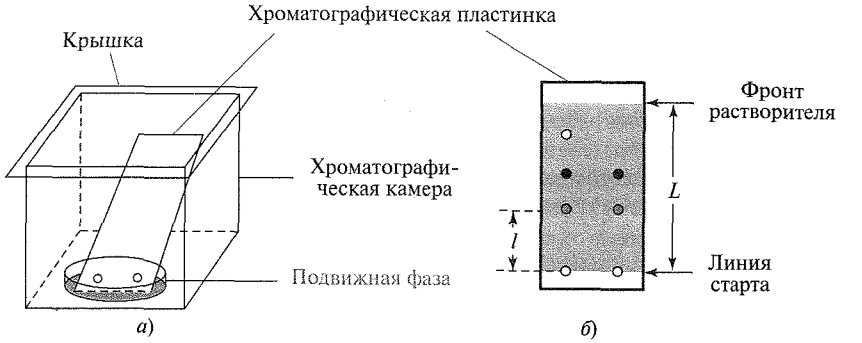


Рис. 17.2. Хроматография в тонком слое сорбента

Неподвижной фазой служит твердый носитель, пропитанный специальной жидкостью, подвижной — растворитель (жидкостная распределительная хроматография) или газ (газожидкостная хроматография, ГЖХ). Распределительная хроматография обычно осуществляется на бумаге или колонках.

В хроматографии на бумаге носителем неподвижной водной фазы служит специальная хроматографическая бумага. Как и в ТСХ, раствор смеси разделяемых веществ наносится на стартовую линию полоски бумаги, помещаемой в хроматографическую камеру. Подвижная фаза поднимается по бумаге вверх — *восходящая* хроматография (рис. 17.3, *а*) или стекает вниз — *нисходящая* хрома-

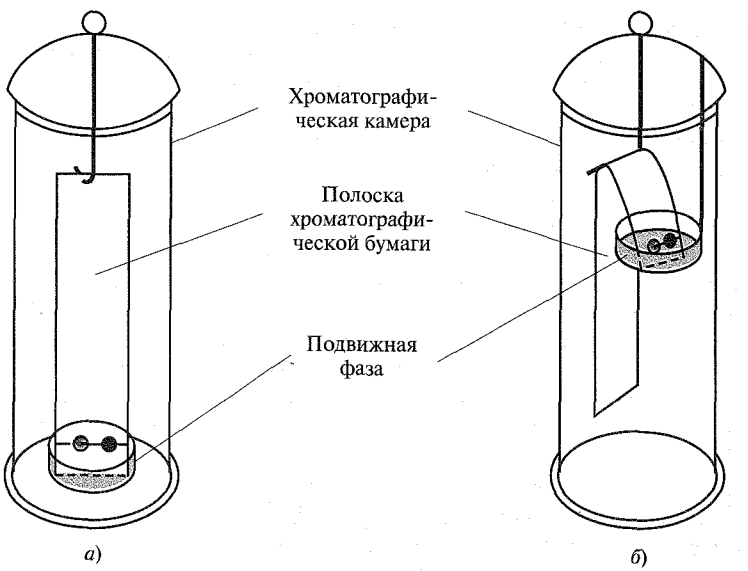


Рис. 17.3. Распределительная хроматография на бумаге

тография (рис. 17.3, *б*). При этом происходит распределение компонентов смеси между фазами. В зависимости от значения коэффициентов распределения вещества движутся с различной скоростью, разделяясь на бумаге на отдельные пятна, отличающиеся величиной R_f.

Впервые хроматография на бумаге была предложена для качественного и количественного определения аминокислот и пептидов, полученных при гидролизе белка. До настоящего времени этот способ пригоден для разделения природных веществ — углеводов, липидов, нуклеотидов и др.

Колоночная хроматография с применением жидкой подвижной фазы (как правило, смеси органических растворителей) широко используется в обычной лабораторной практике (жидкостная распределительная хроматография).

Высокоэффективное разделение веществ достигается при использовании газовой подвижной фазы. ГЖХ — универсальный метод разделения смесей разнообразных веществ, испаряющихся без разложения. Для увеличения летучести многие природные соединения превращают в производные: α-аминокислоты в метиловые или этиловые эфиры (см. 12.1.4), моносахариды в их триметилсилиловые эфиры (см. 13.1.5) и др.

ГЖХ осуществляют на приборах, называемых *хроматографами*. Разделенные вещества фиксируются в виде пиков на хроматограмме (рис. 17.4). Положение каждого пика определяется временем, в течение которого вещество проходит колонку до момента выхода (время удерживания), или объемом прошедшего газа-носителя (удерживаемый объем). Количественное определение компонентов в смеси может быть с высокой точностью осуществлено путем измерения относительных площадей соответствующих пиков.

Ионообменная хроматография включает обратимый обмен ионов, содержащихся в растворе разделяемой смеси, на ионы полимерных смол, называемых ионитами (катиониты, аниониты) и используемых в качестве неподвижной фазы. *Катиониты* — это вещества кислотного характера, содержащие карбоксильные и сульфогруппы, протоны которых обмениваются на катионы. *Аниониты* содержат в своем составе группы основного характера, например аминогруппы различной степени замещения.

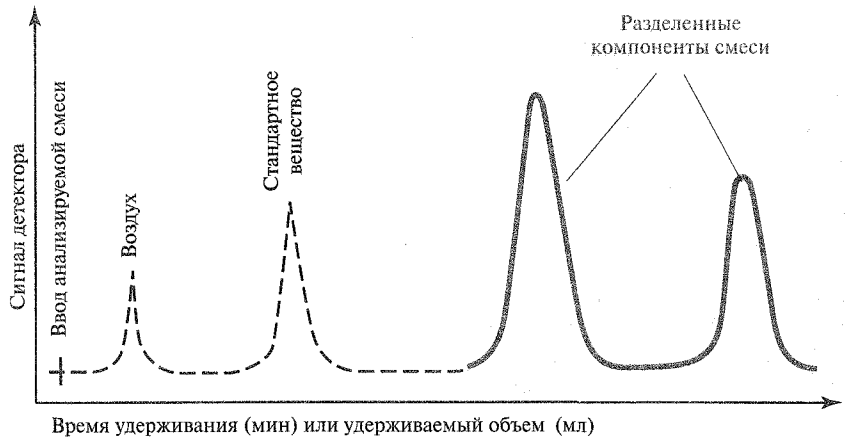


Рис. 17.4. Газожидкостная хроматография

В отличие от ранее рассмотренных видов хроматографии ионообменная хроматография основана на химическом взаимодействии активных групп неподвижной фазы с ионами разделяемых соединений. Она используется для разделения смесей белков и аминокислот, которые в водном растворе находятся в виде ионов (см. 12.1.3). Ионообменная хроматография положена в основу действия специальных приборов — автоматических аминокислотных анализаторов.

Гель-хроматография (гель-фильтрация, или ситовая хроматография) — метод разделения, очистки и анализа веществ, основанный на различии в размерах или массе молекул. В качестве стационарной фазы используют различные гели с трехмерной сетчатой структурой: декстраны (полисахариды), полиакриламиды, пористые силикагели, цеолиты и др. При разделении смеси небольшие молекулы диффундируют через поры набухшего в растворителе геля, а крупные молекулы проходят через пространство между частицами геля. При промывании геля растворителем в первую очередь перемещаются крупные молекулы, а затем уже мелкие, т. е. компоненты смеси элюируют в порядке уменьшения их молекулярной массы. Гель действует как молекулярное сито. Аппаратурная простота метода и мягкие условия разделения способствовали особенно широкому применению гель-хроматографии в биохимических исследованиях. Основное назначение гель-хроматографии — разделение высокомолекулярных веществ. С ее помощью выделены и очищены многие ферменты, пептидные гормоны, нуклеиновые кислоты.

Электрофорез представляет собой метод разделения смеси веществ под действием электрического тока. При этом в электрическом поле перемещаются заряженные молекулы, а растворитель остается неподвижным. Электрофорез применяется главным образом в области биополимеров — белков, глико- и липопротеинов, нуклеопротеинов, нуклеиновых кислот, среди которых первыми с помощью этого метода были разделены белки плазмы крови человека.

Хроматографические методы находятся в стадии развития и постоянного обновления, совершенствуется аппаратура для их проведения. Например, за счет применения высокого давления, колонок малого сечения и мелкодисперсных сорбентов жидкостная распределительная хроматография стала высокоскоростным процессом, осуществляемым с помощью современных жидкостных хроматографов. Появились разновидности хроматографических методов, базирующихся на новых принципах. Так, в биохимической практике для выделения белков — ферментов, иммуноглобулинов, рецепторных белков — используется *аффинная* хроматография, основанная на способности биологически активных соединений взаимодействовать лишь с определенными веществами смеси и образовывать с ними нековалентносвязанные комплексы, которые под действием элюирующего раствора могут диссоциировать. Теоретические основы рассмотренных хроматографических методов более подробно излагаются в курсе общей химии.

17.2. Анализ органических соединений

Выделенное и очищенное соединение идентифицируют путем сравнения его физических констант с аналогичными константами известных веществ. К таким константам относятся температуры плавления и кипения, плотность, показатель преломления, удельное вращение, хроматографические и спектральные характеристики. Одновременно они служат и для оценки степени чистоты соединения.

Для соединений, которые не удалось идентифицировать по физическим константам, определяют молекулярную формулу, показывающую количество различных атомов в молекуле. Для этого сначала проводят качественный и количественный анализ. С помощью качественных реакций устанавливают, какие элементы входят в состав анализируемого соединения. Затем по разработанным методикам определяют содержание углерода, водорода, азота, серы, галогенов и других элементов. Обычно количество кислорода определяется косвенным образом по разности. В настоящее время в аналитическую практику внедрены автоматические анализаторы, на которых за несколько минут одновременно определяется содержание углерода, водорода и азота.

На основании данных количественного анализа рассчитывается эмпирическая формула, которая показывает лишь соотношение атомов в молекуле. Для установления истинной молекулярной формулы необходимо кроме этого знать молекулярную массу соединения, которую определяют *криоскопически* (по понижению температуры замерзания), *эбулиоскопически* (по повышению температуры кипения), *осмометрически* (по изменению осмотического давления) или каким-либо другим методом. Современным экспресс-методом определения молекулярной массы является масс-спектрометрия (см. 17.3.5).

Для установления строения органических соединений используют некоторые химические методы. Например, с помощью качественных реакций обнаруживают функциональные группы и выясняют строение углеродного скелета. Так, двойную связь обнаруживают по реакциям обесцвечивания бромной воды (см. 6.2.1) и раствора перманганата калия (см. 9.1).

Присутствие в молекуле фенольной или енольной гидроксильной группы подтверждается цветной реакцией с раствором хлорида железа(III) (см. 7.2.1). Отличительной особенностью альдегидной группы служит способность восстанавливать аммиачный раствор гидроксида серебра (реактив Толленса) и щелочной раствор тартратного комплекса меди(II) (реактив Фелинга, см. 10.3.6).

Наличие в соединении функциональных групп определяют также путем получения производных, которые легче идентифицируются при сравнении их с известными соединениями. Например, для характеристики альдегидов и кетонов используют образование 2,4-динитрофенилгидразонов (см. 8.2).

В основе определения строения углеродного скелета соединения лежит расщепление углерод-углеродных связей с образованием в качестве осколков более легко идентифицируемых соединений. Чаще всего расщепление проводят путем окисления перманганатом, трикислородом (озоном), хромовой, азотной, иодной кислотами, водородпероксидом. Однако использование химических методов связано с большой затратой времени и вещества.

17.3. Спектральные методы

Спектральные методы связаны с воздействием на вещество электромагнитного излучения. Важнейшими из них являются электронная (ультрафиолетовая, УФ), колебательная (инфракрасная, ИК) спектроскопия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Механизм взаимодействия электромагнитного излучения с веществом в разных областях электромагнитного спектра (табл. 17.1) различен, но в любом случае происходит поглощение молекулой определенного количества энергии (абсорбционная спектроскопия). При этом молекула переходит из одного энергетического состояния в другое.

Таблица 17.1. **Электромагнитный спектр**

Излучение	Длина волны, см	Процессы, происходящие при поглощении или излучении	Спектральные методы
Мягкое рентгеновское	10^{-8}—10^{-6}	Переходы внутренних электронов в атомах	Рентгеноспектроскопия
Ультрафиолетовое и видимое	10^{-6}—10^{-4}	Переходы валентных электронов	Электронная спектроскопия
Инфракрасное	10^{-4}—10^{-2}	Колебательные переходы молекул	Инфракрасная спектроскопия
Микроволновое	10^{-1}—10	Вращательные переходы молекул	Спектроскопия γ-резонанса
Короткие радиоволны	>100	Спиновые переходы ядер и электронов	Спектроскопия ЯМР, ЭПР

В общем случае для получения спектра поглощения образец вещества помещают между источником и приемником электромагнитного излучения. Приемник измеряет интенсивность прошедшего через образец излучения в сравнении с первоначальной интенсивностью при данной длине волны.

17.3.1. Электронная спектроскопия

Электронная спектроскопия, т. е. УФ-спектроскопия и спектроскопия в видимой области, применяется для идентификации и установления структуры соединений, анализа их смесей и кинетических исследований.

Возникновение электронного спектра связано с поглощением света органическими соединениями в ближней УФ- (200—400 нм) и видимой (400—800 нм) областях спектра. Спектр поглощения записывается в виде зависимости интенсивности поглощения ε (или ее логарифма) от длины волны λ (рис. 17.5). Энергия света в УФ- и видимой областях настолько велика, что одновременно с перераспределением электронной плотности вызывает колебания и вращение атома. В результате их наложения в спектре вместо узких линий наблюдаются полосы поглощения, характеризующиеся интенсивностью ($\varepsilon_{макс}$) и длиной волны в точке максимума ($\lambda_{макс}$).

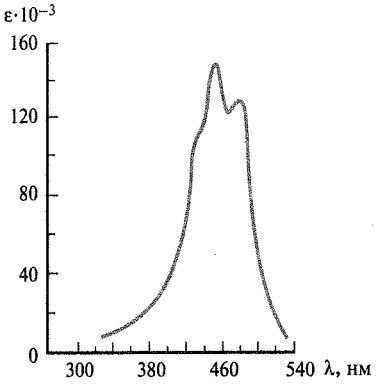


Рис. 17.5. Спектр поглощения *транс*-β-каротина

При поглощении света молекула переходит из основного в возбужденное состояние, что сопровождается перераспределением электронной плотности. Упрощенно это можно представить как перемещение электронов со связывающих σ- и π- и несвязывающих *n*-МО на разрыхляющие σ*- и π*-МО.

Возможны четыре типа электронных переходов: σ→σ*, *n*→σ* и *n*→π* и π→π* (рис. 17.6). Электроны на несвязывающей МО не участвуют в образовании связей, поэтому соответствующих им разрыхляющих орбиталей не существует. Переход *n*-электрона при поглощении света может происходить на σ*- и π*-МО.

Поглощение света молекулой осуществляется избирательно: поглощаются те кванты света, энергия которых равна разности энергий (ΔE) между орбиталями основного и возбужденного состояний (см. рис. 17.6). Чем меньше эта разность, тем больших длин волн поглощается светом. Наибольшая энергия требуется для осуществления σ→σ* электронного перехода. Поэтому соединения, у которых имеются только σ-связи, например алканы и циклоалканы, не поглощают свет в рабочем интервале серийных УФ-спектрофотометров (200—800 нм). В связи с этим они могут использоваться в качестве растворителей

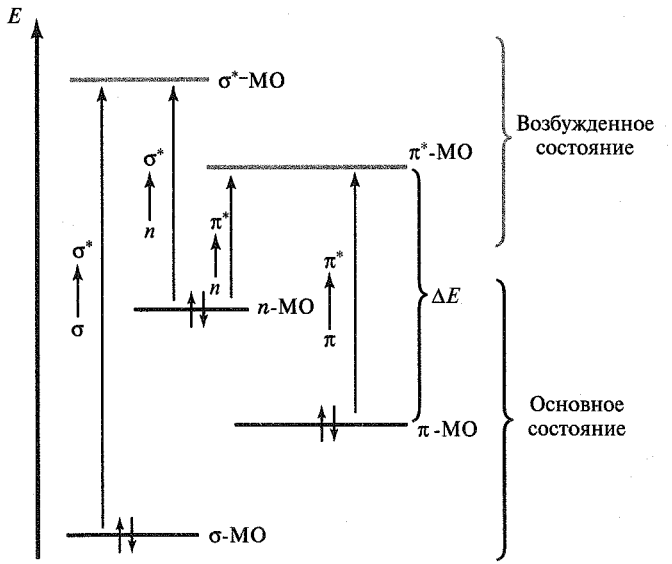
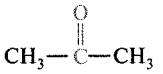
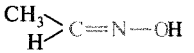
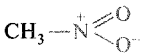
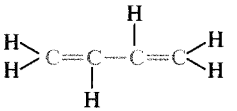
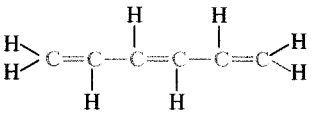
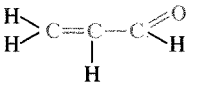
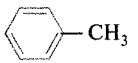


Рис. 17.6. Типы электронных переходов при поглощении света

при снятии УФ-спектров других соединений. Аналогичное применение находят насыщенные соединения, содержащие гетероатомы с неподеленными парами электронов (O, N, S, галогены). Хотя в их спектрах возможно проявление *n*→σ*-перехода, максимум поглощения в таких соединениях, как спирты, простые эфиры, хлороалканы, все же не превышает 200 нм.

Способность поглощать свет представляет собой суммарное свойство всех связей молекулы в целом. Однако некоторые полосы поглощения в УФ-спектре можно отнести к электронным переходам в отдельных структурных фрагментах молекулы, называемых хромофорами (табл. 17.2). К ним относятся многие функциональные группы, в которых атом с неподеленной парой электронов связан с соседним атомом кратной связью. В таких группах, кроме σ→σ*, возможны еще два электронных перехода: π→π* и *n*→π*. Если π→π*-переход в изолированных хромофорах всегда находится в дальней УФ-области

Таблица 17.2. **Электронные переходы в изолированных и сопряженных хромофорах**

Соединение	Тип перехода			
	π→π*		*n*→π*	
	$\lambda_{макс}$, нм	$\varepsilon_{макс}$	$\lambda_{макс}$, нм	$\varepsilon_{макс}$
	165	15 000	—	—
	173	6000	—	—
	187	1000	271	16
	190	8000	279	15
	210	15 000	271	19
	217	20 900	—	—
	256	22 400	—	—
	230, 206	12 600, 7000	327	40
	261	225	—	—

* Цветом выделен хромофор

(<200 нм), то $n \rightarrow \pi^*$-переход уже проявляется в ближней УФ-области и может быть использован в практических целях.

В молекулах с сопряженными хромофорами (полиены, арены) увеличение делокализации π-электронов приводит к тому, что переход π-электронов будет происходить при облучении светом с меньшей энергией, чем в несопряженных системах.

Полосы поглощения, обусловленные $\pi \rightarrow \pi^*$-переходами в сопряженных системах, имеют большую интенсивность ($\varepsilon \geqslant 10\ 000$) и смещены в более длинноволновую часть спектра. Такое смещение называют батохромным сдвигом. Так, *транс*-β-каротин, в молекуле которого имеется открытая цепь из 11 сопряженных двойных связей, интенсивно поглощает свет в видимой области за счет $\pi \rightarrow \pi^*$ электронных переходов (см. рис. 17.5).

В электронной спектроскопии практически основными объектами анализа являются соединения с сопряженными хромофорами, например каротиноиды, ароматические соединения бензольного и гетероциклического рядов.

17.3.2. Инфракрасная спектроскопия

Молекула не является жесткой покоящейся структурой. Составляющие ее атомы постоянно колеблются. Поэтому даже при отсутствии внешнего воздействия молекула находится в колебательном состоянии с определенной колебательной энергией.

Колебания связанных атомов в молекуле подразделяются на два основных типа:

- *валентные колебания* — ритмичные колебания вдоль оси связи, при которых расстояние между колеблющимися атомами увеличивается или уменьшается, но сами атомы остаются на оси валентной связи (связь растягивается или сокращается);
- *деформационные колебания* — атомы отклоняются от оси валентной связи с изменением валентных углов. При этом связи меняют положение относительно друг друга в одной (плоскостные колебания) или разных (внеплоскостные колебания) плоскостях.

Информацию о валентных и деформационных колебаниях атомов в молекуле дают спектры поглощения в средней ИК-области электромагнитного

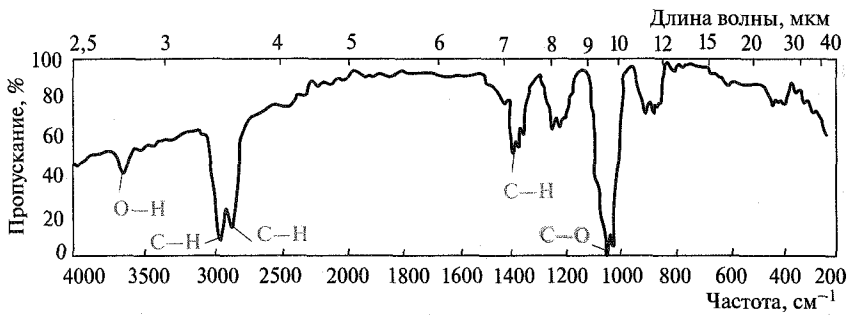


Рис. 17.7. ИК-спектр этанола (в газовой фазе)

спектра (см. табл. 17.1). Колебания атомов происходят с определенными квантованными частотами. Связь поглощает ИК-излучение такой же частоты, с какой колеблется сама, т. е. частота поглощенного излучения равна частоте колебаний определенной связи в молекуле. Следовательно, проанализировав с помощью ИК-спектрометра весь диапазон частот прошедшего через образец света, можно получить информацию о том, какие частоты колебаний имеются в молекуле.

Поглощение ИК-излучения фиксируется как ослабление интенсивности I прошедшего через образец света по отношению к исходной интенсивности I_0: $T = I/I_0 \cdot 100\%$. Пропускание записывается на оси ординат ИК-спектра, а по оси абсцисс откладывается длина волны λ в микрометрах (мкм) или волновое число $1/\lambda$ в обратных сантиметрах ($см^{-1}$) (рис. 17.7). Волновое число обычно называют частотой. Хотя поглощение энергии квантовано, ИК-спектр состоит не из узких пиков, а из полос. Это обусловлено тем, что каждое изменение

Таблица 17.3. Характеристические частоты поглощения некоторых связей в инфракрасной области

Связь	Соединения	Диапазон частот (ν), $см^{-1}$	Интенсивность полосы
	Алканы	2960—2850	Сильная, средняя
	Алкены	3100—3010	Средняя
	Алкины	3300	Сильная
	Арены	3100—3000	Переменная
(неассоциированная)	Спирты, фенолы	3700—3600	Средняя
	Тиоспирты, тиофенолы	2600—2550	Слабая
(неассоциированная)	Первичные и вторичные амины	3550—3350	Средняя
	Спирты, фенолы	1200—1000	Сильная
	Алифатические альдегиды	1740—1720	»
	Алифатические кетоны	1725—1705	»
	Алифатические кислоты	1725—1700	»
	Соли карбоновых кислот	1600—1590 1400	Сильная, слабая
	Алкены, ароматические соединения	1660—1500	Средняя
	Алкины	2250—2150	Слабая
	Нитрилы	2250—2200	»

колебательной энергии сопровождается изменениями вращательной энергии и к колебательному переходу примешиваются вращательные переходы.

Некоторые группы атомов поглощают ИК-излучение в узком интервале частот почти независимо от структуры остальной части молекулы, причем эти частоты мало меняются при переходе от одного соединения к другому. Такие частоты или полосы в ИК-спектре называют *характеристическими*. Характеристические полосы поглощения дают все связи, в которых принимает участие легкий атом водорода (O—H, N—H, C—H и др.), а также группы, содержащие кратные связи (C=O, C=C и др.) (табл. 17.3).

На основании табличных характеристических частот по полученному ИК-спектру органического соединения определяют различные группировки атомов в молекуле и тем самым устанавливают его строение. Для этого ИК-спектр целесообразно условно разделить на четыре области и проанализировать каждую из них, начиная с высокочастотной области:

- *область* 3700—2900 $см^{-1}$ — проявляются валентные колебания связей атома водорода с атомами кислорода, азота, серы и углерода;
- *область* 2500—1900 $см^{-1}$ — обычно называется областью тройных связей, потому что здесь находятся полосы поглощения таких характеристических групп, как C≡C, C≡N;
- *область* 1900—1300 $см^{-1}$ — проявляются валентные колебания связей C=C алкенов, C=C ароматического кольца, C=O, C=N и других групп, т. е. это область двойных связей;
- *область менее* 1300 $см^{-1}$ — особенно богата полосами, большая часть которых трудно поддается расшифровке, так как обусловлена колебаниями углеродного скелета всей молекулы. Спектр поглощения в этой области является индивидуальной характеристикой соединения, поэтому ее называют областью «отпечатков пальцев» и при установлении идентичности соединений обращают на нее особое внимание.

ИК-спектроскопия в органической химии используется для идентификации и установления строения соединений, изучения внутри- и межмолекулярных взаимодействий (водородные связи), кинетического контроля реакций и т. д.

17.3.3. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) основан на способности ядер некоторых атомов, имеющих магнитный момент, поглощать электромагнитное излучение, когда они находятся во внешнем магнитном поле.

Магнитными свойствами обладают ядра, в которых сумма протонов и нейтронов выражается нечетным числом. Поскольку ядра имеют заряд, то при их вращении возникает магнитное поле. Такие ядра можно рассматривать как маленькие магнитики с магнитным моментом μ. В настоящее время широко применяется спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H, ^{19}F, ^{13}C, ^{31}P, спиновое число которых равно 1/2. Наиболее изучена спектроскопия ЯМР ^1H.

При наложении внешнего магнитного поля напряженностью H_0 протон может ориентироваться двояко: магнитный момент его будет направлен «по

полю» или «против поля». Эти направления ориентации характеризуются различной величиной энергии — первое обладает меньшей энергией, чем второе (рис. 17.8). Поэтому большая часть протонов будет занимать низший энергетический уровень. При воздействии на протоны внешним электромагнитным излучением с величиной энергии, равной разности энергетических уровней, происходит ее поглощение, и протоны переходят с одного уровня на другой (резонансный переход). Резонансная частота ν поглощенного излучения фиксируется в приемнике ЯМР-спектрометра и выдается в виде графика зависимости от интенсивности излучения.

Информативная ценность спектроскопии ЯМР ^1H базируется на том, что протон в зависимости от электронного окружения поглощает излучение различных частот, так как в разной степени экранируется магнитными полями электронов и ядер. Смещение резонансной частоты поглощения под влиянием электронного окружения было названо химическим сдвигом δ. Его измеряют относительно выбранного стандарта — тетраметилсилана $(CH_3)_4Si$ (ТМС), химический сдвиг ядер ^1H которого принят равным нулю. Химический сдвиг измеряется в безразмерных миллионных долях (м. д.) и рассчитывается по формуле

$$\delta = \frac{\nu_{\text{образец}} - \nu_{\text{ТМС}}}{\text{Рабочая частота генератора}} \cdot 10^6.$$

Области химических сдвигов ядер ^1H в различных соединениях схематично представлены на рис. 17.9. Величина химических сдвигов протонов, как правило, зависит от электроотрицательности соседних атомов и групп. Электроноакцепторные заместители уменьшают электронную плотность вокруг данного протона (дезэкранируют его) и сдвигают сигнал в слабое поле по сравнению с протонами ТМС. Электронодонорные заместители действуют противоположным образом. В первом приближении, чем более кислым является протон, тем больше его химический сдвиг. Однако протоны в некоторых соединениях, например бензоле, дают сигнал в более слабом поле, чем можно было бы ожидать, исходя из электроотрицательности sp^2-гибридизованного

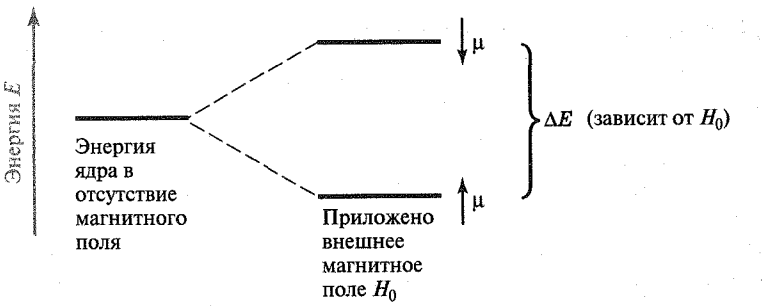


Рис. 17.8. Расщепление энергетических уровней со спином 1/2 во внешнем магнитном поле

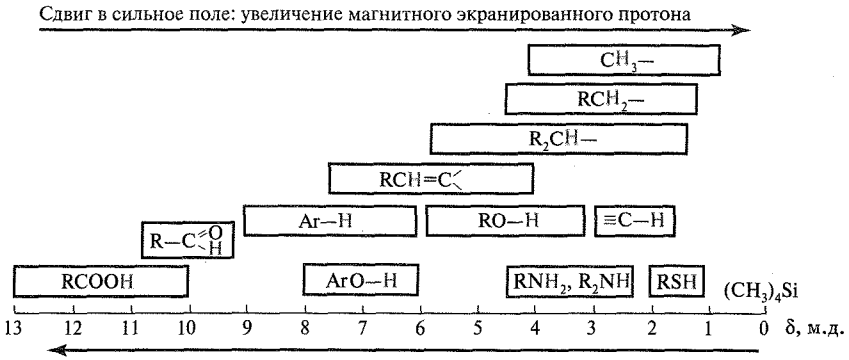


Рис. 17.9. Усредненные значения химических сдвигов протонов различного типа

атома углерода. Такое сильное дезэкранирование объясняется возникновением «кольцевого тока» за счет циркуляции электронов бензольного кольца под влиянием внешнего магнитного поля. Кольцевой ток индуцирует магнитное поле, которое совпадает с направлением внешнего магнитного поля в области нахождения протонов и дезэкранирует их (рис. 17.10). Величины химических сдвигов ароматических протонов используются в качестве экспериментального критерия ароматичности.

В спектре ЯМР ^{1}H этанола (рис. 17.11) протоны метиленовой и гидроксильной групп вследствие различного окружения имеют отличающиеся резонансные сигналы, наблюдаемые при разных напряженностях поля. Сравнение

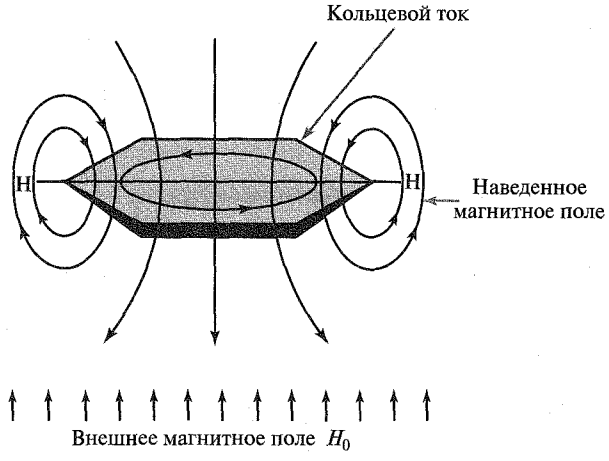


Рис. 17.10. Дезэкранирование ароматических протонов в результате эффекта кольцевого тока

интенсивности сигналов, определяемых по высоте ступенек интегральной кривой (пунктирная линия), позволяет определить соотношение числа эквивалентных протонов в отдельных группировках. Таким образом, по величине химических сдвигов и суммарной интенсивности резонансных сигналов можно сделать начальные выводы о структуре исследуемого соединения.

Как видно из рис. 17.11, протоны одного типа — метильные или метиленовые — проявляются не в виде единичного резонансного сигнала, а расщепляются на ряд линий. Это явление, называемое *спин-спиновым взаимодействием*, возникает в результате влияния соседних протонов друг на друга через две (H—C—H) или три ковалентных связи (H—C—C—H). Магнитное поле, наведенное одним протоном, изменяет магнитное поле вокруг второго протона, приводя к расщеплению его сигнала. Мерой спин-спинового взаимодействия служит константа спин-спинового взаимодействия J, которая характеризует расстояние между расщепленными линиями.

В отличие от химического сдвига константа J не зависит от напряженности внешнего магнитного поля. Число сигналов, обусловленных спин-спиновым взаимодействием (мультиплетность сигнала M), зависит от числа протонов n у соседних атомов и определяется по формуле $M = n + 1$. Так, протон ОН-группы этанола под влиянием двух протонов соседней метиленовой группы проявляется в спектре ЯМР ^{1}H в виде триплета с соотношением интенсивностей 1:2:1. Аналогичным образом расщепляются протоны метильной группы. Протоны метиленовой группы, взаимодействуя как с тремя протонами CH_3-группы, так и протоном ОН-группы, дают в спектре сигнал в виде мультиплета.

Таким образом, каждый сигнал в спектре ЯМР ^{1}H характеризуется тремя параметрами: величиной химического сдвига, интенсивностью и величиной константы спин-спинового взаимодействия.

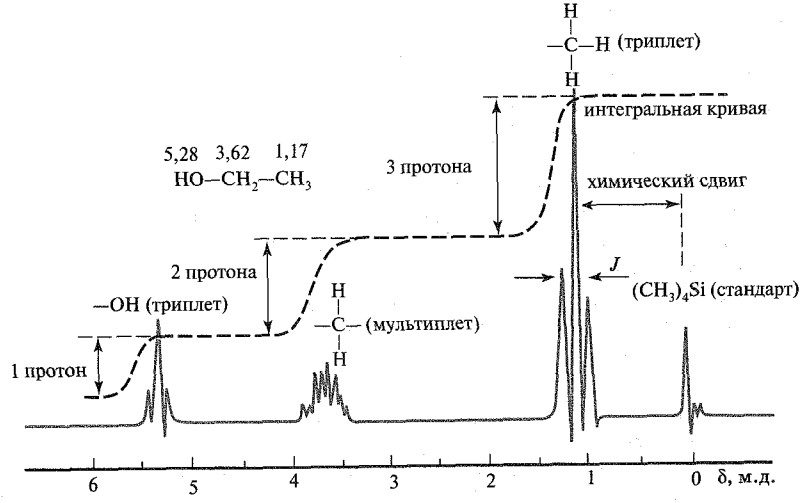


Рис. 17.11. Спектр ЯМР ^{1}H этанола (без растворителя)

17.3.4. Электронный парамагнитный резонанс

Спектроскопия электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) применяется для исследования *парамагнитных* молекул, т. е. молекул с неспаренными электронами (свободные радикалы, ион-радикалы и т. д.). Метод ЭПР основан на тех же принципах, что и метод ЯМР. Однако в случае ЭПР регистрируется резонансное поглощение электромагнитных волн электронами (а не ядрами), имеющими нескомпенсированные магнитные моменты.

Спектр ЭПР дает в первую очередь информацию о наличии и количестве парамагнитных (свободнорадикальных) частиц в исследуемом веществе в сравнении со стандартом. Кроме того, в результате взаимодействия неспаренного электрона с соседними магнитными ядрами (^{1}H, ^{13}C, ^{14}N, ^{17}O и др.) его резонансный сигнал расщепляется (сверхтонкое расщепление). Следовательно, по спектрам ЭПР можно определить строение свободных радикалов, распределение в них электронной плотности и отличить их друг от друга.

В связи с малой стабильностью большинства свободных радикалов метод ЭПР незаменим при изучении радикальных реакций, например реакций окисления под действием ферментов. ЭПР также применяется для исследования структуры и конформаций различных биообъектов (ферменты, фосфолипиды и т. д.). Для этого к исследуемому веществу присоединяют устойчивую радикальную частицу, называемую «спиновой меткой», вводят вещество в какую-либо биологическую систему и по спектрам ЭПР наблюдают за происходящими во времени изменениями.

17.3.5. Масс-спектрометрия

Масс-спектрометрия используется для выяснения структуры органических соединений, а также определения их молекулярной массы. Метод основан на ионизации молекул под действием потока электронов, интенсивного коротковолнового излучения, путем столкновения с возбужденными атомами и ионами или в сильном электрическом поле.

Например, под действием электронного удара за счет выбивания одного электрона из нейтральной молекулы может образоваться один из электронов неподеленной пары гетероатома или один из π-электронов: $R + e^- \rightarrow R^{+\cdot} + 2e^-$. Образовавшийся катион-радикал называют *молекулярным ионом* ($M^{+\cdot}$), образование которого в масс-спектре дает возможность определить молекулярную массу соединения. При действии пучка электронов с большей энергией (~70 Эв) молекулярный ион претерпевает разноплановый постадийный распад (фрагментацию) с разрывом химических связей и образованием более простых нейтральных молекул и мелких осколочных положительно заряженных ионов. Эти ионы ускоряются в электрическом поле, после чего в зоне магнитной фокусировки меняют траекторию движения в соответствии с отношением их массы к заряду (m/e). При различной силе магнитного поля ионы поочередно попадают в детектор. После усиления сигнал записывается в виде зависимости числа ионов от величины m/e. Вероятность образования различных ионов зависит от энергии связи и стабильности возникающих заряженных или нейтральных осколков.

При изучении масс-спектров был выявлен ряд общих правил для интерпретации и прогнозирования наиболее характерных пиков и путей распада.

Например, установлено, что при фрагментации преимущественно образуются более стабильные третичные карбокатионы; распад ненасыщенных соединений происходит с разрывом связи, расположенной в β-положении к кратной связи, ароматической системе или гетероатому, которые способствуют стабилизации образующегося катиона. При фрагментации часто образуются следующие стабильные нейтральные молекулы: монооксид углерода, вода, аммиак, сероводород, циановодород и др. Для алифатических функциональных производных (спирты, альдегиды, кетоны, амины и др.) наиболее важным процессом фрагментации служит разрыв связи у атома углерода, несущего функциональную группу (α-разрыв). Например, фрагментация молекулярного иона этиламина, возникшего при потере одного из электронов неподеленной пары атома азота, протекает преимущественно с отщеплением метильного радикала.

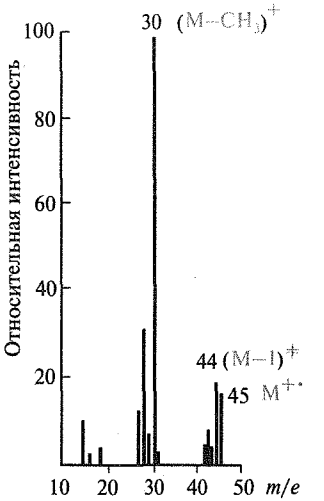
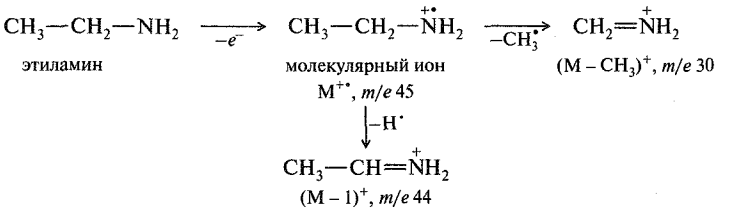


Рис. 17.12. Масс-спектр этиламина



Образовавшийся ион $(M - CH_3)^+$ проявляется в масс-спектре (рис. 17.12) в виде максимального пика. В то же время пик фрагмента $(M-1)^+$ с m/e 44, обусловленный альтернативным отрывом атома водорода, в 5 раз менее интенсивен.

Определив по масс-спектру образующиеся фрагменты, можно в сочетании с другими физическими методами воссоздать структуру исходной молекулы. С этой целью масс-спектрометрия была использована для определения последовательности аминокислотных остатков в пептидах (М. М. Шемякин, Ю. А. Овчинников, И. С. Вульфсон), установления строения производных углеводов (Н. К. Кочетков, О. С. Чижов). В настоящее время перспективным методом идентификации и структурного анализа смесей стала хромато-масс-спектрометрия, явившаяся результатом объединения в одном приборе хроматографа и масс-спектрометра.

17.4. Дифракционные методы

Рентгенография основана на явлении дифракции рентгеновских лучей, имеющих длины волн, соизмеримые с межатомными расстояниями в исследуемом соединении. Рентгенография (рентгеноструктурный анализ) использу-

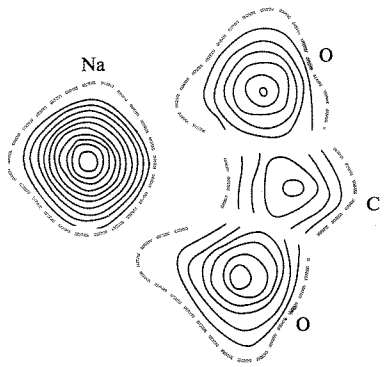


Рис. 17.13. Карта электронной плотности группы COONa в пенициллине

ется для исследования пространственного расположения атомов в соединениях, находящихся в кристаллическом состоянии.

При облучении монокристалла рентгеновскими лучами происходит их рассеивание (отражение) электронами атомов. Отклоненные (дифракционные) лучи регистрируются на фотопленке в виде совокупности пятен с различной степенью почернения, характеризующей интенсивность лучей. Так возникает рентгенограмма. На основании измерений интенсивности пятен и расстояний между ними строят карты электронной плотности молекулы, в которых точки с одинаковой электронной плотностью соединены непрерывной линией. На основе карт электронной плотности рассчитывают межатомные расстояния, валентные углы и строят пространственную модель молекулы. Методом рентгеноструктурного анализа была доказана равноценность двух атомов кислорода и их связей в карбоксилат-ионе (рис. 17.13).

С помощью этого метода была установлена α-спиральная структура двух глобулярных белков — миоглобина и гемоглобина (Дж. Кендрью, М. Перутц), витамина B_{12} и инсулина (Д. Ходжкин), двойная спираль ДНК (Ф. Крик, Дж. Уотсон, М. Уилкинс), структура фермента лизоцима и т. д.

Электронография основана на явлении дифракции электронов на ядрах атомов. Метод применяется для изучения структуры различных веществ в газообразном состоянии. Дифракционная картина взаимодействия быстрых электронов с веществом фиксируется на фотопластинке в виде электронограммы. Она состоит из центрального пятна, образованного неотклонившимися электронами, и колец различной интенсивности, являющихся результатом действия рассеянных электронов. Характер колец и их интенсивность обусловлены строением исследуемого соединения. Расшифровка электронограмм путем использования определенных математических соотношений дает возможность установить геометрическую форму, расположение атомов, межъядерные расстояния и валентные углы несложных молекул. В случае сложных соединений применение электронографии затруднено.

Каждый из рассмотренных выше физических методов имеет свою область применения. Для получения исчерпывающей информации соединение необходимо изучать комплексно, различными методами и творчески интерпретировать результаты.

Высокоразрешающие физические методы позволили достичь больших успехов в расшифровке строения сложных природных соединений — витаминов, гормонов, биополимеров. Эти методы широко используются в биомедицинских исследованиях.

Список литературы

Биохимия/Под ред. Е. С. Северина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.

Грандберг И. И. Органическая химия. — М.: Дрофа, 2002.

Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. — М.: Просвещение, 1987.

Органическая химия: В 2 кн./Под ред. Н. А. Тюкавкиной. — Кн. 1. Основной курс. — М.: Дрофа, 2003.

Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии/Под ред. Н. А. Тюкавкиной. — М.: Медицина, 1999.

Руководство к лабораторным занятиям по органической химии/Под ред. Н. А. Тюкавкиной. — М.: Дрофа, 2003.

Предметный указатель

Автоокисление 121, 461
Агар 413
Агликоны 390, 400, 415, 480
5′-Адениловая кислота 206, 426, 427, 435, 436, 439
Аденин 310, 311, 431, 422, 423, 432
S-Аденозилгомоцистеин 180
S-Аденозилметионин (SAM) 179, 180, 256, 455
Аденозин 205, 423, 424, 434
Аденозин-5′-дифосфат (АДФ) 162, 392, 435, 436, 437
Аденозин-5′-фосфат (АМФ) (см. *5′-Адениловая кислота*)
Аденозин-5′-трифосфат (АТФ) 179, 181, 370, 392, 435, 437, 438, 439
Адреналин 84, 85, 258, 259, 476
Азелаиновая кислота 463
Азидотимидин 497
Азотистый иприт 241
цис-Аконитовая кислота 264
Акридин 281, 298, 303
Акриловая кислота 235, 242, 251, 253, 254
Акрилонитрил 36
Акрихин 304
Акролеин 36, 38, 46, 185, 247
Активные формы кислорода 217, 219
Актин 314
Аланилвалин 356
Аланин 235, 260, 258, 316, 317, 320, 418
β-Аланин 242, 260, 262, 350
Алкадиены 12, 124, 133
Алкалоиды 147, 300, 484
— истинные 485
— классификация 485
— протоалкалоиды 485, 490
— реакции солеобразования 485
Алкадиены 124
Алканы 12, 117, 215, 220
Алкены 12, 124, 125, 127
Алкилгалогениды 156
Алкилирование 132, 136, 139, 166, 169, 175, 240, 468, 483
Алкилы 17
Алкины 12, 124, 134
Алкоксид-ион 170, 194
Аллиловый спирт 155, 158
Аллоза 374
Альдаровые кислоты 395
Альбумин 367
Альгиновые кислоты 413
Альдегидная группа 233, 381
Альдегидокислоты 267
Альдегиды 182, 184, 185, 188, 190, 191, 194, 198, 211, 221, 229, 230, 260, 334, 376
Альдимины 338, 340, 341, 343, 344
Альдиты 393
Альдозы 371, 374, 378, 394, 395
— альдопентозы 399
— альдогексозы 399
Альдоль 192, 193
Альдольное присоединение (конденсация) 193, 206, 264, 362, 386, 393, 481
Альдольное расщепление 193, 338, 343, 392, 393
Альдоновые кислоты 395, 396
— лактоны 396
Альдостерон 477
Альтроза 374
Амигдалин 405
Амид-ион 170
Амидная группа 346, 357, 358, 359
Амидопирин 296
Амиды 182, 196, 202, 203, 231, 244
Амиловые спирты 158
Амилоза 402, 407, 408, 409
Амилопектин 407, 408, 410
Аминазин 308
Аминалон 263
Аминирование восстановительное 189, 344
Аминоациладенилат 439
п-Аминобензойная кислота (ПАБК) 234, 272, 274, 276, 498
о-Аминобензойная кислота (см. *Антраниловая кислота*)
4-Аминобифенил 167
Аминогруппа 233
ε-Аминокапроновая кислота 260, 263
Аминокислотная последовательность 346, 347
Аминокислотный состав 346
Аминокислоты 235, 243, 244, 245, 259, 260, 262, 316, 317, 439
— биологически важные реакции 338
— идентификация 335
— качественные реакции 336
— кислотно-основные свойства 327, 329
— классификация 316, 317, 318, 319
— модифицированные 322
— незаменимые 318
— расщепление рацематов 326
— D-ряда 350
— стереоизомерия 72, 323, 325
— характер бокового радикала 320
— химические свойства 331
— эфирный метод разделения 332
β-Аминомасляная кислота 261
γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) 238, 260, 263, 342
6-Аминопенициллановая кислота 492
β-Аминопропионовая кислота (см. β-*Аланин*)
м-Аминосалициловая кислота 278
п-Аминосалициловая кислота (ПАСК) 278
Аминосахара 385
Аминоспирты 235, 244, 255, 454
Аминофенолы 225, 234, 272, 289
7-Аминоцефалоспорановая кислота 494
2-Аминоэтанол (см. *Коламин*)
Амины 19, 111, 152, 163, 164, 165, 167, 189, 215, 230, 231
Амины биогенные 167, 231, 258, 259, 341
Амфотерность 111, 203, 237, 293, 327
Анабазин 486
Анаболизм 9
Анальгин 296
Ангидридная связь 436, 437
Ангидриды 182, 195, 196,197, 204, 244, 252, 253, 255, 280
— смешанные 333, 437
Андрогены 470, 477, 478, 479
Андростан 470, 479
Андростерон 479
Анестезин 272
Анилин 46,164, 165, 167, 205, 231, 399
Аниониты 511
Аномеризация 381
Аномерный атом углерода 377, 378, 401, 403, 411
Аномерный эффект 384
Аномеры 377, 378, 380
Ансерин 350
Антибиотики 166, 491
— аминогликозиды 496
— нуклеозиды 497
— пептидные 495
— полусинтетические 492
Антиметаболиты 9, 276, 426, 497
Антиоксиданты 123, 499, 500, 502
Антипирин 296
Антифебрин (см. Ацетанилид)
Антраниловая кислота 289
9,10-Антрахинон 225
Антрацен 144, 146, 225
Апамин 354
Арабиноза 374, 497
Арабинозиладенин 498
Арабинозилцитозин 498
Арахидоновая кислота 446, 447, 449, 506
Арахиновая кислота 447
Аргинин 212, 317, 321, 495
Ареноксиды 227
Арены (ароматические углеводороды) 13, 41, 135, 139, 144, 226
Ароматичность аренов 41, 42
— гетероциклических соединений 43, 280, 282, 284, 287, 309, 422
«Арохлоры» 153
Асимметрический атом углерода 66
Аскорбиновая кислота (см. Витамин С)
Аспарагин 317, 319, 322, 419
Аспарагиновая кислота 316, 317, 319, 321, 326, 339, 342
Аспартам 326, 351
Аспирин (см. Ацетилсалициловая кислота)
Атом азота пирамидальный 163
— плоский 165
Атомные орбитали 25, 26, 29, 41
Атропин 487
Ацетали 188
Ацетальдегид 184, 185, 187, 221, 268
Ацетамид 37, 40, 195, 237
Ацетанилид (антифебрин) 205, 226
Ацетат-ион 37, 40
Ацетаты 201, 212
Ацетиладенилат 206
N-Ацил-α-аминокислоты 332, 333
Ацетилацетон 234, 239
N-Ацетил-D-галактозамин 413, 414, 419
N-Ацетил-D-глюкозамин 385, 412, 413, 414, 417, 419
Ацетилен 124, 134
Ацетилирование 201, 326
Ацетилкофермент А 201, 202, 206, 207, 257, 264, 268, 464, 482
N-Ацетилмурамовая кислота 417
N-Ацетилнейраминовая кислота 386, 457
Ацетилсалициловая кислота 277, 397
Ацетилфосфат 205
Ацетилхлорид 195, 204, 267
Ацетилхолин 202, 257
Ацетилхолинхлорид 257
N-Ацетилхондрозин 413, 414
Ацетоацетилкофермент А 206, 482
α-Ацето-α-гидроксикислоты 268
Ацетоксиуксусная кислота 236
Ацетон 122, 184, 185, 187, 224, 265, 269
Ацетондикарбоновая кислота 265
Ацетонитрил 195
Ацетоновые (кетоновые) тела 269
Ацетоуксусный эфир 270, 271
Ацетоуксусная кислота 267, 269
Ацетофенон 140, 185
Ацидофобность 148, 282
Ациклические соединения 11
Ациладенилаты 438, 439
Ацилазы 326
Ацилат-ион 105, 181, 196, 199, 328, 439
Ацилирование 136, 139, 148, 197, 332, 385
Ацилкофермент А 449
Ацилфосфаты 181, 204, 205, 438
Ацилы 18

БАЛ (британский антилюизит) 161
Банановая связь 59
Барбитал 307
Барбитураты 307
Барбитуровая кислота 306
Белки 314, 345, 368, 369
— денатурация 365
— классификация 368
— простые 368
— сложные 368
— структура 357, 359, 363, 367
Бензальдегид 46, 184,185, 230
Бензамид 195
Бензидин 167
Бензиламин 164
Бензиловый спирт 155, 230
Бензилпенициллин 492
Бензилхлорид 121, 151
Бензимидазол 281, 285, 295
Бензоат натрия (калия) 213, 230, 272
Бензоилхлорид 195
Бензойная кислота 142, 195, 223, 272
Бензол 13, 42, 135, 136, 137, 138, 140, 153, 224, 228, 271
Бензолсульфоновая кислота 211
— метиловый эфир 211

Бензолсульфохлорид 211
Бензонитрил 195
Бензохиноны 225, 503
Бензопирен 147
Бетаин 181, 257
Билирубин 287
Бимолекулярная реакция 94, 173, 177
Биокатализаторы (см. *Ферменты*)
Биомицин 494
Биополимеры 4, 10, 313, 415
Биорегуляторы низкомолекулярные 4, 445, 464, 465
Биотин (см. *Витамин Н*)
Биофлавоноиды 500
Бирадикал 121
Биурет 210
Биуретовая реакция 210, 337
Бифильность 457
Бомбикол 466
Борнан 467
Бромобензол 136
Бромизовал (см. *Бромурал*)
2-Бромобутан 80
Бромоуксусная кислота 236
Бромокамфора 469
Бромурал 213
Бутадиен 36, 37, 124, 133
Бутан 56, 57, 80, 117
Бутен-2 48, 50, 228
трет-Бутиламин 163
трет-Бутилхлорид 173
Бутилвиниловый эфир 155, 159
Бутиловые спирты 154, 158, 178
Бутин-2 228
γ-Бутиролактам 262, 263
γ-Бутиролактон 262, 279
трет-Бутоксикарбоксазид 333, 334
трет-Бутоксикарбонильная группа (БОК) 333, 334

Вазопрессин 352, 357, 365, 476
Вакценовая кислота 448
Валериановая кислота 195
γ-Валеролактам 279
Валин 317, 318, 320, 325, 329, 330, 350, 492, 495
Валиномицин 495, 496
Ван-дер-ваальсов радиус 53
Ванилин 302
Верноловая кислота 463
Веронал (см. *Барбитал*)
Викасол 502, 503
Винилметиловый эфир 23, 40
Виниловые эфиры 157
1-Винилпирролидон-2 263
Винилуксусная кислота 253
Винные кислоты 78, 83, 265, 266
Виноградная кислота 266
Витамин A_1 77, 441, 498, 499
Витамин B_c 273, 274, 272, 312
Витамин B_1 307, 308, 498
Витамин B_2 312, 443
Витамин B_6 (см. *Пиридоксаль, пиридоксаль-фосфат*)
Витамин B_{12} 285, 286
Витамин С 386, 387, 498, 500
Витамин D_2 475
Витамин Н 291,292, 498
Витамин Р (см. *Биофлавоноиды*)
Витамин РР 23, 298, 301, 486
Витамины 499
— витаминоподобные вещества 499
— водорастворимые 499
— группы Е 123, 499, 500
— группы K_1 323, 502
— группы K_2 502
— жирорастворимые 499
Водородпероксид 217, 218, 219, 226
Водородные связи 35, 36, 57, 156, 165, 185, 198, 239, 293, 305, 322, 360, 363, 365, 367, 411, 432
Воски 445, 450
Восстановитель 89, 93, 501
Восстановление 191, 214, 228, 370, 482, 502
— амидов 231
— ароматических нитросоединений 231
— ароматических углеводородов 228, 229
— гетероциклов 283, 290, 291, 299, 300, 302
— иминов 190, 231
— карбонильных соединений 191, 229
— моносахаридов 393
— ненасыщенных углеводородов 228
— нитрилов 231
— хинонов 226

Галактаровая кислота 395
D-галактоза 373, 374, 375, 383, 394, 395,400, 413, 415, 419, 437, 441, 456
Галактозамин 385, 414
D-галактуроновая кислота 397, 412, 413
β-Галогеноамины 235
Галогенангидриды кислот 182, 195, 204
Галогенирование 118, 125, 136, 138, 148
Галогенониевый ион 126
Галогенопроизводные углеводородов 15, 18, 19, 119, 120, 125, 126, 128, 149, 150, 151
β-Галогеносульфиды 235
Гаммалон (см. *Аминалон*)
Ганглиозиды 453, 456, 457
Гваякол 249
Гексаметилентетрамин (см. *Уротропин*)
Гексахлоран 153
Гекситы 248
Гексозы 371
Гем 284, 285, 368
Гемоглобин 287, 367, 368, 369
Генциобиоза 405
Гепарин 397, 413, 417
Гепаритинсульфат 417
Гептозы 371
Геранилдифосфат 132, 483
Гераниол 466
Героин 490
Гестагены 470, 477
Гетероауксин 288
Гетеролиз 90
Гетерополисахариды 407, 413
Гетероциклические соединения 14, 64, 278
— ароматические 280
— насыщенные 279
— ненасыщенные 280

Гиалуроновая кислота 413, 414
Гибридизация орбиталей 26, 27, 28
Гигрин 485, 486
Гидразиды 203
Гидразон 190
Гидразин 203
Гидратация 125, 128
— алкенов 129
— алкинов 134
— карбонильных соединений 187
— ненасыщенных кислот 131, 464
— нитрилов 204
Гидрид-ион 222, 229, 230, 441
Гидрирование алкенов 125
— каталитическое 228, 461
Гидрокарбонат-ион 209
п-Гидроксиацетанилид 226
γ-Гидроксибутират натрия 263
Гидроксид тетраметиламмония 163, 164
Гидроксикарбонильные соединения 235
Гидроксикислоты 207, 235, 244, 245, 254, 259, 260, 262, 345
— многоосновные 263
Гидроксиламин 190, 230
5-Гидроксилизин 322, 361
Гидроксилирование 220, 226, 322
β-Гидроксимасляная кислота 260, 261, 269
— этиловый эфир 270
γ-Гидроксимасляная кислота (ГОМК) 260, 263
5-Гидроксиметилфурфурол 399
Гидроксильная группа 233, 236, 342, 343
Гидроксильный радикал 217, 218
4-Гидроксипролин 322, 324, 361
β-Гидроксипропионовая кислота 260
Гидролиз амидов 201, 203
— ангидридов 201, 204
— ацеталей 189
— галогенангидридов 201, 204, 240
— гидразидов 203
— гликозидов 389
— дикетопиперазинов 245
— ДНК
— иминов (оснований Шиффа) 190, 231
— лактамов 262
— лактидов 245
— лактонов 262
— липидов 459,460
— мочевины 210
— нитрилов 203
— нуклеозидов 430
— нуклеотидов 430
— пептидов 346
— полисахаридов 370, 406, 409, 410
— полуацеталей 189
— РНК
— сложных эфиров 200
— тиоэфиров 201
— ферментативный 390, 430
Гидропероксиды 121, 122, 159, 216, 217, 461, 462
Гидропероксильный радикал 216, 218
δ-Гидроксивалериановый альдегид 244
α-Гидроксиизовалериановая кислота 495
β-Гидроксипропионовая кислота 257
Гидрофобные взаимодействия 364, 367
Гидрохинон 224, 226, 234, 249, 500
Гипоксантин 309, 310, 311, 422, 434
Гипохлорная кислота 218
Гиппуровая кислота 272
Гистамин 294, 342
Гистидин 294, 295, 317, 318, 321, 337, 342
Гликаны (см. *Полисахариды*)
Гликаровые кислоты (см. *Альдаровые кислоты*)
Гликоген 369, 409, 410
Гликобионовые кислоты 400
Гликозидная связь 400, 401, 403, 405, 406, 408, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 417, 419, 420, 426
Гликозидный гидроксил 376, 406
Гликозиды 388, 389, 390, 396, 405, 423
— пиранозиды 388
— фуранозиды 388
— цианогенные 405
Гликолевая кислота 235, 236, 240, 260
— аммониевая соль 236
— метиловый эфир 236
Гликоли 223, 245, 391, 392, 463
Гликолиз 391, 437
Гликолипиды 370, 453, 456
Гликоновые кислоты (см. *Альдоновые кислоты*)
Гликопротеины 314, 370, 415, 419
Гликуроновые кислоты (см. *Уроновые кислоты*)
Глиоксаль 234
— гидрат 267
Глиоксиловая кислота 236, 266
Глицерин (глицерины) 14, 81, 234, 245, 246, 247, 248, 446, 447, 455
Глицеринового альдегида фосфат 393
Глицериновый альдегид 71—74, 235, 323, 373, 374
Глицерофосфаты 81, 248, 393, 453, 454, 455
Глицерофосфолипиды 453
— кислые 455
Глицин 240, 272, 317, 318, 319, 323, 335, 344, 361, 418, 475
Глобин 369
Глобулярные белки 364, 367
Глутамат 438
Глутамин 317, 319, 322, 438
Глутаминовая кислота 274, 317, 318, 319, 321, 323, 325, 329, 330, 339, 344, 438
Глутаровая кислота 251, 252
Глутаровый ангидрид 279
Глутатион 351
Глюкаровая кислота 395
Глюкоза 370, 373, 374, 375, 376, 377, 379, 381, 382, 394, 395, 396, 398, 409, 400, 404, 409, 420, 437, 441, 456
Глюкозамин 385, 416, 420
β-Глюкозидаза 402
Глюконат кальция 396
Глюконовая кислота 396
D-Глюкопиранозы 6-фосфат 399
N-глюкурониды 398
О-глюкурониды 397
Глюкуроновая кислота 396, 397, 413, 414, 415, 419
— лактоны 396
Гомолиз 90

Гомологический ряд 14
Гомополисахариды 407
Гомоцистеин 181
Гонан 470, 471
Гормоны 314, 352, 445, 465, 476
— половые 477
— стероидные 476
Грамицидин 325, 495
Гуанидин 210, 237
5′-Гуаниловая кислота 427
Гуанин 310, 311, 421, 422, 432, 434
Гуанозинтрифосфат 436
Гуанозин 424
Гуанозин-5′-фосфат (см. *5′-Гуаниловая кислота*)
Гулоза 374
Гулуроновая кислота 413

Дансилхлорид 348, 349
Дансильный метод 348
Двойственная реакционная способность 270
ДДТ 153
Дегидратация внутримолекулярная 177, 241, 255, 262
— межмолекулярная 241, 246, 260
Дегидрирование 221, 222, 231, 252, 344, 440, 464
Дегидроаскорбиновая кислота 387
Дегидробромирование 241
Дегидрогалогенирование 176
Дезаминирование 166,171, 311, 344
— окислительное 231, 344
5′-Дезоксиаденциловая кислота 427
Дезоксиаденозин 423, 424
Дезоксиаденозин-5′-фосфат (см. *5′-Дезоксиаденциловая кислота*)
5′-Дезоксигуаниловая кислота 427
Дезоксигуанозин 424
Дезоксигуанозин-5′-фосфат (см. *5′-Дезоксигуаниловая кислота*)
Дезоксирибоза 384, 385, 392, 421, 423
Дезоксирибонуклеозиды 423, 424
Дезоксисахара 384, 385
5′-Дезоксицитидиловая кислота 427
Дезоксицитидин 423, 424
Дезоксицитидин-5′-фосфат (см. *5′-Дезоксицитидиловая кислота*)
1-Дейтериоэтанол 442
Декалин 229, 471, 472
Декарбоксилирование 207, 242, 269, 338, 341
— аминокислот 242, 341
— дикарбоновых кислот 242
— β-оксокислот 242, 269
— пировиноградной кислоты 268
— уроновых кислот 396, 397
Декстраны 410
Декстринизация 407
Декстрины 407
Делокализованная связь (см. *Делокализация*)
Делокализация (электронов или заряда) 36, 38, 40, 96, 98, 422
Денатурация белков 365
Детерминанты 419
Диазины 304
Диазепины 308
n,n′-Диаминодифенилсульфон (ДДС) 232
Диастереомеры 74
σ-Диастереомеры 75, 373, 375
π-Диастереомеры 76
Диастереотопия 79, 83
Диацетил 234, 461
Дибазол 295
Дигидрокверцетин 502
Дигидроксиацетон 373
Дигидроксиацетонфосфат 393, 454
9,10-Дигидроксистеариновая кислота 463
3,4-Дигидроксифенилаланин (ДОФА) 259
Дигидролипоевая кислота 161, 232
Дигидроурацил 422
Дигитоксигенин 481
Дигитоксоза 384, 385
Диквертин 502
Дикетопиперазины 245
Димедрол 256
N, N-диметиланилин 163,164
Диметилсульфоксид (ДМСО) 232
Диметилдисульфид 159
Диметилсульфид 159
1,2-Диметилциклогексан 228
1,2-Диметилциклогексен-1 228
1,4-Диметилциклогексан 48, 50
Диоксан 246, 247
Диоксид углерода 182, 207, 208, 209, 265, 269, 292, 341, 370
Диоксин 247
1,2-Диолы (см. *Гликоли*)
Дипентен (см. *Лимонен*)
Дипептиды 350, 355
Дипиррилметен 283
Диполярный ион 238, 242, 274, 328, 330, 331
Дисахариды 400, 496
— восстанавливающие 400
— невосстанавливающие 404
Дисмутация (см. *Реакции диспропорционирования*)
Дисульфиды 159, 161, 162, 232
Дисульфидная связь 322, 352, 353, 364, 365, 366
Дитилин (сукцинилхолиниодид) 257
Дитиоацетали 189
Дифениламин 163, 164
Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) 289
Диэтилкарбонат 208
Диэтиловый (серный) эфир 122, 155, 157, 159, 241
Диэтилстильбэстрол 479
1,2-Дихлороэтан 249
Длина связей 31
ДНК (дезоксирибонуклеиновые кислоты) 366, 421, 422, 426, 429, 431, 432, 433, 498
ДНС-аминокислоты 348
ДНС-производные аминокислот (см. *Дансильный метод*)
ДНФ-производные аминокислот 335, 347
Донорно-акцепторная (координационная) связь 33, 34
Дофамин 258, 259
Дульцит 394

Ендиольная форма 398, 399
Енолы 238, 270
Енольная форма 134, 238, 239, 270, 271
Енолят-ионы 194, 238

Желчные кислоты 470, 475
Жесткие кислоты 113
Жесткие основания 113
Жирные кислоты 222, 438, 445, 446, 447, 459
— *транс*-изомеры 447, 448, 459
— насыщенные 446, 449
— незаменимые 446
— ненасыщенные 446, 463
— тиоэфиры 439, 449
Жирорастворимые витамины 445, 465
Жиры (см. *Триацилглицерины*)

Заместители 18
— аксиальные 62, 63, 382, 383, 472
— ориентирующее действие 141
— старшинство 73, 74, 77
— экваториальные 62, 63, 382, 383, 472
— электроноакцепторные 45, 105, 107, 110, 142
— электронодонорные 45, 106, 107, 110, 141
Зарин 257

Идоза 374, 397
Идуроновая кислота 397, 413, 416
Изадрин 85
Изоаллоксазин 444
Изовалериановая кислота 195, 213
Изокротоновая кислота 253
Изолейцин 317, 318, 320, 324
Изолимонная кислота 264
Изомерия 8, 48
Изомеры 49
— конфигурационные 50, 51
— конформационные (конформеры) 54, 57
— пространственные (см. *Стереоизомерия*)
— структурные (изомеры строения) 48, 49, 50
— *цис-транс* 50, 76, 255, 459, 471
Изоникотиновая кислота 301
Изопрен 12, 20, 36, 465, 467
Изопреновый фрагмент 465
Изопреноиды 465, 482
Изопропиловый спирт 154
Изохинолин 281,299, 303, 490
Изоэлектрическая точка (ИЭТ, *pI*) 329
Имидазол 44, 281, 293, 489
Иминол 203
Имины 182, 189, 190, 231, 290, 334
Иммуноглобулины 419
Инверсия цикла 62
— атома азота в аминах 164
Индол 281, 287, 488, 489
Индопан 289
Индуктивный эффект 45, 47, 105, 106, 111, 127, 141, 142, 143, 245
Инозин 424, 425, 434
Инозиты (инозит) 248, 455, 498
Иохимбан 488
Иохимбин 488
Инсулин 353, 365, 476
Интермедиаты 86, 96, 177, 295
Инулин 412
Иодное число 452, 461
Иодоформ 151, 152
Ионные пары 175
Ионные (электростатические) взаимодействия 321, 364
Ионогенные группы 320, 321
Ионофоры 495
Иприт (горчичный газ) 240, 241

Кадаверин 250
Кальциферол (см. *Витамин D_2*)
Камфора 468, 469
Канамицин 497
Каннабидиол 467, 468
Каприловая кислота 447
Каприновая кислота 447
Капроновая кислота 195, 447
Капсаицин 491
Каран 467
Карбаминовая кислота 208, 209
Карбанион 91, 98, 194, 238, 242
Карбахолин (карбамоилхолинхлорид) 257
Карбиноламины 189, 334, 335, 342
Карбобензоксигруппа 333, 334
Карбобензоксихлорид 209, 333, 334
Карбокатион 91, 96, 97, 116, 128, 131, 132, 133, 139, 174, 175, 178
Карбоксибиотин 292
Карбоксилирование 323
Карбоксильная группа 183, 233, 235, 239
Карбонат-ион 40
Карбонильная группа 182, 183
Карбонильные соединения 223, 224, 229, 238
Карбоновые кислоты 182, 194, 197, 198, 199, 212, 463
— галогенокарбоновые 235, 240
— дикарбоновые 244, 250
— ненасыщенные 235, 241, 253, 254, 261, 463
— производные 182, 212
Карнозин 350
β-Каротин 469, 498
Каротиноиды 469
Катаболизм 9
Катализ (катализатор) 87
— кислотный 170, 184, 190, 197, 294, 295
— основный 294, 295
Катехол (см. *Пирокатехин*)
Катехоламины 249, 258, 259
Катиониты 510
Качественные реакции 500
Квантовые числа 25
Кверцетин 501
Кератин 365, 369
Кетимины 340
Кетогруппа 233
Кетозы 371
Кетонокислоты 267, 268
Кетоны 28, 182, 184, 185, 187, 190, 191, 211, 221, 229, 260
Кинетически контролируемые реакции 87, 145
Кислотно-основные пары 100, 108
Кислотность 100, 101, 107, 199, 236
Кислотный катализ 187, 190
Кислотный центр 101, 102, 168, 176, 185, 192, 195, 238
Кислоты Брёнстеда 100, 101, 102, 103, 328
— Льюиса 111, 112, 113, 138, 299

— сопряженные 100, 108, 111
Клетчатка (см. *Целлюлоза*)
Ковалентная связь 28, 32
Ковалентный радиус 53
Кодеин 490
Координационная связь, (см. *Донорно-акцепторная связь*)
Кокаин 273, 484, 487
Кокарбоксилаза 308
Коламин (2-аминоэтанол, β-этаноламин) 14, 20, 235, 255, 256, 454
Коллаген 361, 369
Колхамин 491
Колхицин 491
n-Комплексы 112
σ-Комплексы 137, 143, 144, 227
π-Комплексы 34, 108, 137
Комплементарные пары 432
Конденсация 192, 206
Кониин 486
Конотоксины 354
Константа кислотности 101
Конфигурационный стандарт 71, 323
Конфигурация 50, 71
— абсолютная 71
— относительная 71, 373
— плоскостная (тригональная) 52, 187, 196
— тетраэдрическая 51, 196
Конформации 50
— ванны 60—62, 64, 468
— вырожденные 55, 62
— гетероциклов 64
— заслоненные 54, 55
— заторможенные 54, 55, 57
— кресла 60—64, 472
— скошенные 53
— циклов 58—64
Конъюгация 397
Копростанол 474
Коразол 297
Кордиамин 301
Кордицепин 497
Коричная кислота 251
Коричный спирт 155
Коррин 284
Кортикоиды 476
Кортикостероиды 476
Кортикостерон 477
Кофеин 487, 488
Кофермент А 162, 206, 268, 449
— производные 261
Кофермент Q (см. *Убихиноны*)
Краун-эфиры 241, 496
Крахмал 369, 400, 407
Креатин 213
Креатинфосфат 213, 214
Крезолы 106, 155, 159, 468
Криоскопический метод 512
Кротоновая кислота 251, 253, 261
Кротоновая конденсация 193
Кротоновый альдегид 185, 193
Ксантин 309, 311
Ксантопротеиновая реакция 337
Ксенобиотики 10, 463
Ксилит 248, 393
Ксилоза 372, 374, 393, 397, 415, 417
Ксилолы 135, 253
Ксилулоза 372
Кумол 139

Лавсан 253
Лактамы 244, 262, 279, 492, 493
Лактаты 260
Лактиды 245, 260
Лактимы 262
Лактоза 16, 400, 403
Лактоны 244, 262, 279, 387, 396
Ланатозид А 481
Лауриновая кислота 447, 452
Левомицетин 494
Лейкотриены 504, 505, 506
Лейцин 317, 318, 320, 325
Лизин 317, 318, 319, 321, 329, 331, 342, 418
Ликсоза 374
Лимонен 467
Лимонная кислота 207, 264, 265, 269, 484
Линолевая кислота 446, 447, 452, 498
— «коньюгированная линолевая кислота» 448
Линоленовая кислота 446, 447, 452, 498
Линетол 447
Липиды 444, 459
— классификация 451
— компонентный состав 450
— неомыляемые 445, 465, 473
— омыляемые 445, 473
— простые 450
— сложные 450, 453
— структурные компоненты 445, 459
Липоевая кислота 232
Лобелин 486
Люизит 161
Люминал (см. *Фенобарбитал*)

Макроэргические связи 212, 213, 436
Малеиновая кислота 251, 254
Малеиновый ангидрид 224, 255
Малонилкофермент А 207, 292, 449
Малоновая кислота 250, 251
Малоновый эфир 306
Мальтоза 400, 401, 402, 409
Маннит 394
D-манноза 373, 374, 375, 383, 394, 398
Маннуроновая кислота 413
Масла (см. *Триацилглицерины*)
Масляная кислота 195, 213, 447
Масляный альдегид 185
Мевалоновая кислота 482
Межфазный катализ 176
Мезовинная кислота 265, 266
Мезоинозит (см. *Миоинозит*)
Мезомерия (см. *Сопряжение*)
Мезомерный ион 194
Мезомерный эффект 46, 47
Менадион 502, 503
Менахиноны (см. *Витамины группы K_2*)
Ментан 467
Ментол 23, 467, 468
Мепробамат 213, 398
Мепротан (см. *Мепробамат*)
Меркаптаны (см. *Тиолы*)

6-Меркаптопурин 426
2-Меркаптоэтанол 365, 366
Метаболизм 9
Метаболиты 9
Метакриловая кислота 253
Метан 90, 117, 118, 119
Метантиол 159, 160
Метеновая группа 283
N-Метиланилин 164
N-Метил-L-глюкозамин 496
4(5)-Метилимидазол 294
Метилирование 170, 180, 256
N-Метилникотинамид 180
Метиловый спирт (метанол) 154, 158, 230
S-Метилсульфониевые соли 166, 170, 180
Метилтиоурацил 306
Метилхолантрен 147
Метилциклогексан 63
5-Метилцитозин 422
Метилэтиламин 163
Метиновая группа 346
Метионин 179, 181, 317, 318, 320, 325, 345
Метод валентных связей (ВС) 29
— ЛКАО 29
— молекулярных орбиталей (МО) 29
— Сёренсена 334
— Эдмана 347
Механизм реакции 86, 118, 119, 123, 125, 130, 136, 173, 174, 177, 178, 188, 191, 193, 196, 200
Мизеротоксин 406
Миоглобин 368, 369
Миоинозин 369
Миоинозит (мезоинозит) 63, 153, 248, 455
Миристиновая кислота 447
Мирцен 465, 466
Молекулярные орбитали 28
Молекулярные модели 52
Молекулярный кислород 121, 217, 220, 226
Молочная (2-гидроксипропановая) кислота 21, 69, 70, 72, 82, 260, 261, 267, 417, 441, 443, 495
Мономолекулярные реакции 94, 174, 178
Монооксид углерода 265
Моносахариды 370, 371, 374
— взаимные превращения 398
— восстанавливающие 395
— дегидратация 399
— качественные реакции 394, 395, 399
— классификация 371
— конформации 382
— номенклатура 374
— производные 384
— стереоизомерия 371
— таутомерия 380
— химические свойства 388
— циклические формы 375
Морфин 147, 489, 490
Морфолин 164
Мочевая кислота 309, 310
Мочевина 208, 209, 210, 237, 306, 365
Муравьиная кислота 195, 198, 212, 230, 260, 283
Мурамин 369, 417
Мурамовая кислота 417
Муреин 417, 418, 493
Мурексидная реакция 310
Мутаротация 380, 401, 403
Мыла 459
Мягкие кислоты 113, 114
Мягкие основания 113, 114

Напряжение Ван-дер-Ваальса 56
— торсионное 55
— угловое (байеровское) 58
Нафталин 13, 42, 143, 145, 146, 225, 228, 229, 253
Нафталин-1,2-оксид 227
Нафтацен 144, 147, 494
2-Нафтиламин 167
Нафтолы 146, 155, 158, 399
1,4-Нафтохинон 224, 502
Нейраминовая кислота 385, 386
Нейрин 256
Нейромедиаторы 342
Нейропептиды 315, 353
Неомицин 497
Неподеленные электронные пары 33
Никотин 484, 486
Никотинамид 180, 301
Никотинамидадениндинуклеотид (НАД, $НАД^+$, НАДН) 220, 222, 229, 261, 268, 269, 300, 344, 440, 441, 442, 443
Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ, $НАДФ^+$, НАДФН) 220, 222, 226, 344, 440
Никотинамиднуклеотиды 435, 440
Никотиновая (пиридин-3-карбоновая) кислота (см. *Витамин РР*)
Нингидрин 188, 336
Нитрилы 183, 195, 203, 231, 270
Нитробензол 231
Нитроглицерин 248
Нитрование 136, 140, 148
Нитрозамин 166
Нитрозосоединения 230
Нитроил-катион (нитроний-катион) 140
Нитросоединения 15, 19, 230
Нитрофенолы 106
Новокаин 273
5-НОК 303
Номенклатура систематическая ИЮПАК 16
— заместительная 19
— радикально-функциональная 23
— стереохимическая (D, L; *R, S*; *E, Z*) 72—74, 76
Ноотропил (см. *Пирацетам*)
Норадреналин 180, 258, 259, 476
Нуклеиновые кислоты 167, 420, 421, 422, 428, 429, 430, 431, 444, 445
— первичная структура 430
— вторичная структура ДНК 431
Нуклеиновые основания 421, 431
Нуклеозидполифосфаты 435, 437
Нуклеозиды 421, 423, 424
— пространственное строение 425
Нуклеопротеины 435
Нуклеотидный состав 430, 431
Нуклеотиды 344, 420, 421, 426, 427
— строение 426

Нуклеофилы (см. *Нуклеофильные реагенты*)
Нуклеофильное замещение 95, 149, 157, 168, 169, 172, 179, 180, 182, 184, 194, 206, 217, 239, 240
Нуклеофильное присоединение 95, 182,184, 186, 194, 242
Нуклеофильность 172
Нуклеофильный центр 168, 185
Нуклеофуг 168, 169, 195, 196

Окисление 94, 214, 215, 370
— алкенов 223, 224
— аминов 230
— ароматических гетероциклов 220
— ароматических соединений 224
— гомологов бензола 136, 220, 221
— насыщенных жирных кислот β-окисление) 463, 464
— карбонильных соединений 221
— липидов пероксидное 122, 123, 219, 461, 462
— моносахаридов 394
— связей C=C 223
— спиртов 221
— тиолов 231, 322
— углеводородов 121, 215, 216, 220
— фенолов 225
— ферментативное 440
Окислитель 89, 93, 214, 215
Окислительно-восстановительные системы 226, 232, 440, 443
Окислительно-восстановительные процессы 501
Оксазол 281, 297
Оксалаты 250
Оксидативный стресс 218, 500
Оксимы 190
Оксин 303
Окситоцин 352, 357, 365
α-Оксоглутаровая кислота 267, 269, 339, 343
Оксокислоты 207, 235, 266, 339, 340, 342, 343, 344
Оксониевые соли 157, 170
Оксониевый ион 170, 174, 388, 389
Олеиновая кислота 446, 447, 452, 453, 459
1-Олеодистеарин 461
1-Олео-2-пальмитостеарин 452, 460
Олигопептиды 345
Олигосахариды 370, 403
Ониевые соединения 170, 171, 177, 180
Опсин 499
Оптическая активность 66—68
Оптические изомеры (см. *Энантиомеры*)
Ориентанты I и II рода 141, 142
Орнитин 495
Оротовая кислота 306, 498
Осмометрический метод 512
n-Основания 108
π-Основания 108
Основания Брёнстеда 100, 108, 109, 177
— Льюиса 111, 112, 113
— сопряженные 100, 107
— Шиффа (см. *Имины*)
Основность 100, 172, 237, 293
Основный центр 168, 185, 195
Пальмитиновая кислота 16, 58, 446, 447, 450, 452, 460
— цетиловый эфир (цетилпальмитат, цетин) 450, 460
1-Пальмитодистеарин 452
Пальмитоолеиновая кислота 447
Пантотеновая кислота 162, 262, 350, 351
Папаверин 490
Параформ 192
Парацетамол 272
Пектиновые вещества 397, 412
Пектовая кислота 412
Пеларгоновая кислота 463
Пеницилламин 22, 161
Пенициллановая кислота 492
Пенициллины 492, 493, 524
— конформация 493
— химическая основа действия 493
Пентаацетилглюкоза 391
н-Пентан 117
Пентен 124
Пентиты 248
Пентозы 371, 372, 421
Пептидная группа (см. *Амидная группа*)
Пептидогликаны 415, 417
Пептиды 315, 345, 349, 350
— аминокислотная последовательность 346, 347
— идентификация 348, 349
— первичная структура 345, 347
— пространственное строение 357
— синтез 349, 354, 355, 439
Пербензойная кислота 223
Перегруппировка 92
Переходное состояние 86, 173, 186
Пероксидное окисление 122, 123
Пероксиды 28, 121
— липидные 219, 462
Пероксибензойная кислота 463
Перфтороуглеводороды (перфторан) 152
Пиколины 298
Пикриновая кислота 155
Пилокарпин 489
Пинан 467
α-Пинен 468
Пиперидин 164, 300, 485, 486
Пиразин 304
Пиразол 281,295, 296
Пиразолин 280
Пиразолон-5 296
Пираны 280, 376
Пиранозный цикл 64, 376, 377, 378, 381
Пирацетам 263
Пиридазин 304
Пиридин 43, 135, 149, 281, 283, 298, 299, 485, 486
Пиридиновый атом азота 43, 44, 149, 180, 293, 294, 298, 338
Пиридоксаль 300
Пиридоксальфосфат 300, 338, 339, 340, 341, 343
Пиридоксамин 300
Пиридоксаминфосфат 300, 340
Пиридоксин 300
Пиримидин 44, 281, 306, 422
Пировиноградная кислота 82, 235, 261, 267, 268, 343, 441, 443
Пирокатехин 234, 249
α-Пирон 280, 500
Пиррол 43, 44, 148, 281, 282, 283
Пирролидин 14, 283, 485, 486
Пирролидон-2 (см. γ-*Бутиролактон*)
Пирролин 280, 283
Пирролнатрий (пирролкалий) 282
Пиррольный атом азота 44, 282, 293
Пируваты 268
Плазмалогены 158, 455, 456
Плантаглюцид 413
Плоскость симметрии 64
Полиглюкин 411
Полимеризация 254
Полимиксины 325, 495
Полисахариды 370, 397, 406
Полуацетали 188, 375, 376
Полуацетальный гидроксил (см. *Гликозидный гидроксил*)
Полутиоацетали 189, 206, 207, 449
Порфин 284
Порфирины 284
Поляризованный свет 67, 68
Поляризуемость 33, 45, 150
Полярность связи 31, 45, 150, 183
Правило Гунда 26
— Зайцева 178
— изопреновое 465
— Марковникова 129, 134, 242, 467
— ориентации 141
— Хюккеля 42
— Чаргаффа 433
Прегнан 470, 477
Преднизолон 477
Принцип Паули 26, 29
— Пирсона (ЖМКО) 113, 172, 194
Прогестерон 478
Пролин 317, 320, 322, 361, 388
Промедол 300
Промежуточная частица (см. *Интермедиат*)
Пропан 94, 117, 120
Пропаргиловый спирт 155
Пропилен 124
Пропиловый спирт 154
Пропионовый альдегид 185, 193
Простагландины 445, 504, 505, 506
Простановая кислота 504
Простаноиды 465, 504
Простациклины 504, 505, 506
Простетические группы 368
Протеины (см. *Белки*)
Протеогликаны 370, 415
Протопорфирин 284
Прохиральность 79, 80, 82, 187, 375
Прохиральный центр 187, 375
Псевдоуридин 425
Псилоцибин 289
Птеридин 2 74, 281, 312
Пурин 44, 281, 309, 422, 487
— пуриновые алкалоиды 487
Пуромицин 497
Путресцин 250
Радикалы 16, 17, 88, 99, 106, 119, 120, 123
Радикальная реакция 99, 116, 118
Рацемат (рацемическая смесь) 69, 75, 77, 78, 79, 80, 187, 325
Рацемизация 175, 338
Реагенты 88
— кислотные 89
— нуклеофильные (нуклеофил) 89, 90, 165, 168, 169, 172, 194
— основные 89
— радикальные (радикал) 88, 89, 117, 119
— электрофильные (электрофил) 89, 116, 125, 131, 137, 483
Реактив Бенедикта 394, 395
— Сенгера 347
— Толленса 221, 222, 394, 399, 403
— Фелинга 221, 266, 394, 395, 399, 401, 403
Реакции ассоциативные (см. *Бимолекулярные*)
— восстановления 93
— диспропорционирования 230
— диссоциативные (см. *Мономолекулярные*)
— ионные (гетеролитические) 90
— замещения 91, 116, 136, 144, 147, 149
— конденсации 192
— нуклеофильные 91, 167, 173, 182
— окисления 92, 121
— полимеризации 192, 254
— присоединения 92, 123, 125, 131, 132, 461
— присоединения-отщепления 189
— радикальные (гомолитические) 90, 116, 117, 119
— региоселективные 242
— синхронные (согласованные) 90, 91
— стереоселективные 77, 126
— электрофильные 91
— элиминирования (отщепления) 92, 168, 176, 177, 178, 241, 261, 338, 342
— этерификации 199
— Вагнера 223
— Зинина 231
— Канниццаро—Тищенко (см. *Реакции диспропорционирования*)
— Кучерова 134
— Селиванова 400
— Фриделя—Крафтса 138, 475
— Эдмана (см. *Метод Эдмана*)
— Эрлиха 337
— Юрьева 281
Реакционная способность 88
Реакционный центр 88
Региоселективность 94, 120, 129, 130, 242
Резерпин 484, 488
Резонансные структуры 39
Резорцин 234, 249, 399
Рентгенография 523
Ретиналь 441,499
Ретинол (см. *Витамин А*)
Ретроальдольный распад (см. *Альдольное расщепление*)
Рибит 443
Рибоза 372, 374, 392, 421, 423
Рибонуклеаза 366
Рибонуклеозиды 423, 424
Риботимидин 423

Рибофлавин (см. *Витамин B_2*)
Рибулоза 372
Риванол (см. *Этакридин*)
РНК (рибонуклеиновая кислота) 421, 422, 426, 428, 431
Родоначальная структура 18
Родопсин 499

Салицилат натрия 277
Салициловая кислота 234, 277, 397
— метиловый эфир (салол) 277
— глюкуронид 397
Салол 277
Сарколизин 85
Сахароза 400, 403, 404, 405
Связь биполярная (семиполярная) 34
— пептидная 345
— π (пи) 31
— σ (сигма) 30
Секвенатор 348
Сердечные гликозиды 384, 480
Серин 256, 316, 317, 319, 320, 321, 322, 342, 343, 344, 415, 419, 454
Серотонин 288
Сиаловые кислоты 385, 386,403, 404
Сиднокарб 297
Сидноны 297
Сиднофен 297
Сизомицин 497
Силатраны 35
Синэстрол 478
Синильная кислота 405
Синтез пептидов 349, 354, 355, 356, 357
Сквален 466, 481, 483
Складчатый лист 360
Слизевая кислота (см. *Галактаровая кислота*)
Соединения включения 408
— гетерофункциональные 14, 233, 234, 241
— карбоциклические 13
— монофункциональные 14
— органические 8
— — анализ 512
— — классы 15, 24
— полифункциональные 14, 233
— циклические 13
— хелатные 243, 328
Соли 182, 197, 199
— пиридиниевые 299
Сопряжение 36, 37, 38, 39, 41, 97
Сопряженные диены 133
Сорбит 248, 394
Спермацет 451
Спектральные методы 513
Спектроскопия инфракрасная (ИК) 513, 516
— масс-спектроскопия (масс-спектрометрия) 512, 522
— электронная 513
— ЭПР 522
— ЯМР 513, 518
— ЯМР ^{1}H 518, 519
Спин-спиновое взаимодействие 521
α-Спираль 359, 369
Спирты 28, 105, 111, 127, 150, 154, 155, 156, 166, 170, 190, 198, 215, 229, 445
Стабильность карбанионов 98
— карбокатионов 97, 98, 130, 131
— радикалов 99, 121
Стеариновая кислота 58, 446, 447, 452
Степень окисления атома углерода 214
Стереоизомерия 47, 50
Стереоселективность 94
Стереоспецифичность 84, 443
D- и L-стереохимические ряды 71, 72, 373, 375
Стерины 470, 473
Стероиды 63, 465, 469
— биосинтез 481, 483
— классификация 470
— стереохимия 471
Стирол 135
Стрептоцид 274, 275
Стрептидин 496
Стрептоза 496
Стрептомицин 63, 496
Стрихнин 489
Строфант 481
Строфантидин 481
Субстрат 88, 168
Сукцинаты 252
Сукцинимид 252
Сульфадиметоксин 275
Сульфазин 275
Сульфапиридазин 275
Сульфаниламиды (сульфонамиды) 211, 274, 275, 276
Сульфаниловая кислота 211, 234, 274
Сульфаты 392
Сульфеновые кислоты 231
Сульфиды 15, 19, 159, 160, 232
Сульфиновые кислоты 231
Сульфирование 136, 140, 145, 148
Сульфогруппа 233
Сульфокислоты (см. *Сульфоновые кислоты*)
Сульфоксиды 232
Сульфониевые соли 160, 170
Сульфоны 232
Сульфоновые кислоты 211, 232
Супероксидный анион-радикал 217, 218
Сфингозин 445, 446, 456
Сфинголипиды 453, 456
Сфингомиелины 453, 456, 457

Табун 257
Талоза 374
Тартраты 265, 394
Таурин 476
Таутомерия 238, 270
— азолов 294, 296, 310, 311
— енамино-иминная 305, 342, 422
— кето-енольная 238, 270, 306
— лактам-лактимная 262, 304, 306, 307, 310, 311, 422
— моносахаридов 398
— прототропная 238, 285, 286, 289, 303, 340
— сдвиг таутомерного равновесия 434
— цикло-оксо- 381, 400
Тафцин 352
Теобромин 487
Теория строения органических соединений 48
Теофиллин 487
Терефталевая кислота 251, 253

Термодинамически контролируемые реакции 87, 116, 145
Термолиз 118
Терпеновые углеводороды 465
Терпеноиды 465
Терпены 132, 465
— биосинтез 481, 483
— бициклические 467
— моноциклические 467
— классификация 466
Терпин 467
Тестостерон 479
Тетрагидропиран 64
Тетрагидротиофен 291
Тетрагидрофуран 155, 279, 290
Тетрагидрохинолин 302
Тетразол 297
Тетралин 228, 229
Тетрапептиды 351
Тетрапиррольные соединения 283
Тетрафтороэтилен 151, 150
Тетрациклины 147, 494
Тетрозы 371
Тетурам 161, 162
Тиазол 281, 297
Тиазолидин 297
Тиамин (см. *Витамин B_1*)
5′-Тимидиловая кислота 427
Тимидин-5′-фосфат (см. *5′-Тимидиловая кислота*)
Тимидин 424
Тимин 304, 305, 422, 431, 432, 434
Тимол 155, 159, 468
Тиогидантоин 336
Тиогруппа 233
Тиолы 19, 105, 150, 159, 160, 161, 162, 167, 189, 205, 231
Тиоловые антидоты 160, 161
Тиофен 14, 44, 148, 281, 291
Тиофенол 159
Тиофос 257
Тиофосфамид 241
Тиоэфиры 182, 200, 201, 202, 206, 207, 261, 439, 449
Тирозин 138, 227, 259, 316, 317, 318, 320, 321, 326, 331, 337
Тироксин 476
α-Токоферол (см. *Витамины группы Е*)
Толуидины 164
Толуол 121, 135, 142
Толуол-3,4-оксид 227
Трансаминирование 300, 338, 339, 340
Трансметилирование (см. *Метилирование*)
Треоза 75, 374
Треонин 317, 318, 319, 322, 324, 325, 419
Триаконтиловый спирт 445
Триаконтиловый эфир гексакозановой кислоты 450
Триацилглицерины 451, 452
Триметиламин 164
Триметилхлорсилан 391
Триозы 371
Триолеин 452
Трипептиды 351
Триптамин 288
Триптофан 287, 288, 317, 318, 326, 337, 342, 347
Тристеарин 452
Трихлороэтилен 151, 152
Триэтиламин 163
Тромбоксаны 505, 506
Тропан 487
Тропоколлаген 361
Тубазид 301, 302

Убихиноны 500, 503
Углеводороды 11, 13, 14, 117, 118, 124, 133
Углеводы 369, 370
Угольная кислота 208
Уксусный альдегид (см. *Ацетальдегид*)
Уксусная кислота 100, 105, 195, 200, 212, 221, 224, 237, 250, 268
Уксусный ангидрид 205, 391
Унитиол 161
Ураты 310
Урацил 304, 421, 422
Уреаза 209
Уреиды кислот 210, 213
Уретаны 208, 209, 213
5′-Уридиловая кислота 427
Уридин 424
Уридиндифосфат 441
Уридинтрифосфат 436
Уридин-5′-фосфат (см. *5′-Уридиловая кислота*)
Уроновые кислоты 396, 397
Уротропин (гексаметилентетрамин) 212
Уходящие группы 169, 179, 195, 196, 200
— плохие 170, 174
— хорошие 169, 170, 174, 205, 295

Фактор динамический 96, 129, 130, 143
— пространственный 95
— статический 95, 129, 130, 143
— электронный 95
Фенамин 163
Фенантрен 13, 144, 146
Фенацетин 272
Фенетидин 272
Фенетол 155
Фенибут 263
Фенилаланин 227, 258, 259, 317, 318, 320, 337, 345
Фенилгидразин 190
Фенилизотиоцианат 335, 348
Фенилкетонурия 318
Фенобарбитал (люминал) 307
Феноксид (фенолят) натрия 156
Феноксид-ион 105
Феноксиметилпенициллин 492
Фенол 122, 141, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 166
Фенолокислоты 276
Фенотиазин 308
Ферменты 9, 83, 84, 314
Феромоны 466
Фибриллярные белки 369
β-Фиброин 360, 369
Филлохиноны (см. *Витамины группы К*)
Фитин 249
Фитиновая кислота 249
Флавин (см. *Изоаллоксазин*)

Флавинадениндинуклеотид (ФАД, $ФАДН_2$) 222, 231, 252, 443, 444
Флавоноиды 500, 501
Флороглюцин 399
Фолиевая кислота (см. *Витамин B_c*)
Фолиновая кислота 274
Формальдегид (муравьиный альдегид) 185, 187, 211, 230, 333, 335, 344
Формамид 195
Формалин 192, 211
Формулы Ньюмена 54
— проекционные Фишера 69, 70, 73, 372
— стереохимические 52
— структурные 12, 48
— Хеуорса 378
Фосген 208, 209
Фосфатидальэтаноламины 456, 460
Фосфатидилглицерины 455
Фосфатидилинозиты 455
Фосфатидилсерины 454
Фосфатидилхолины 455
Фосфатидилэтаноламины 454, 455, 460
Фосфатидовые кислоты 454
Фосфатиды 454
Фосфат-ионы 105, 181, 392, 427, 439, 482, 483
Фосфатная группа 233, 429, 437
Фосфаты 391, 392, 393, 399, 426, 437
Фосфоенолпировиноградная кислота 268
Фосфоенолпируват 268
Фосфолипиды 453, 458
Фосфорилирование 437, 482
Фотолиз 118
Фотосинтез 369
Фруктоза 372, 373, 380, 382, 394, 398, 399, 400
Фруктозы 1,6-дифосфат 393
Фруктозы 6-фосфат 399
Фталевая кислота 251, 252, 253
Фталевый ангидрид 225, 252, 253
Фталимид 253
ФТГ-производные аминокислот 335, 336, 348
Фтивазид 302
Фторотан 22, 151, 152
5-Фторурацил 426
Фукоза 384, 385, 404, 419
Фумарат 252
Фумаровая кислота 89, 94, 251, 252, 254, 255, 264
Функциональная группа 14, 233
Функциональные производные 182, 197, 211
Фуразолидон 291
Фуран 44, 148, 281, 289, 290, 376
Фуранозные циклы (фуранозы) 376, 377, 378
Фурацилин 291
Фурфурол 148, 290, 399

Характеристические группы 18, 19, 23
Хелатообразование 243, 303, 328
Хемоселективность 93
Химический сдвиг 519
Хинин 484
Хинозол 303
Хинолин 281, 298, 303, 489
Хинолиновая кислота 302
Хиноны 224, 225, 226
Хинуклидин 489
Химическое строение 48
Хиральность 65
Хиральный центр 66, 375, 377
Хитин 369, 412
Хлораль 188
Хлоральгидрат 188, 212
Хлорангидриды 196, 197
Хлоробензол 138
Хлорометан 51, 118, 119, 151
β-Хлоропропионовая кислота 254
Хлорофилл 285
1-Хлороэтанол 57
Хлороформ 65, 151, 152
Хлороугольная кислота 208, 209
— эфиры 208, 209
Хлороуксусная кислота 105, 240
— хлорангидрид 240
β-Хлороэтиламиногруппа 240
β-Хлороэтилтиогруппа 240
Холан 470, 475
Холевые кислоты 475, 476
Холестан 470, 473, 480
Холестанол 473, 474
Холестерин 452, 466, 473, 474, 483
Холин 202, 256, 257, 455, 498
Хондрозин 413
Хондроитинсульфаты 413, 414, 420
Хроман 280
Хроматография 507
— адсорбционная 508
— аффинная 511
— бумажная 509
— газожидкостная (ГЖХ) 509, 510
— гель-хроматография (гель-фильтрация) 508, 511
— ионообменная 508, 510
— колоночная 510
— распределительная 508
— тонкослойная (ТСХ) 508
Хромон 280
Хромофоры 515

Целлобиоза 400, 401, 402, 411
Целлюлоза 369, 402, 411
Церамиды 453
Цереброзиды 453, 456, 457
Цетиловый спирт 154, 445, 460
Цетилпальмитат 450
Цефалоспорановая кислота 493
Цефалоспорины 493
Циангидрин 191
Цианкобаламин (см. *Витамин B_{12}*)
Циановодородная кислота (см. *Синильная кислота*)
Цикл Кребса (цикл лимонной кислоты, цикл трикарбоновых кислот) 263, 264, 267
Циклизация внутримолекулярная 243, 244, 252, 255, 262, 375, 377
— межмолекулярная 244, 245
Циклическая адениловая кислота (цАМФ) (см. *Циклофосфаты*)
Циклическая гуаниловая кислота (цГМФ) (см. *Циклофосфаты*)
Циклические ацетали (см. *Гликозиды*)
Циклические полуацетали 243, 244, 375
Циклоалканы 117
Циклоалкены 124
Циклобутан 59, 117
Циклогексан 13, 60, 117, 228
Циклогексанол
Циклопентадиен-1,3 124
Циклопентан 13, 49, 60, 117
Циклопропан 13, 58, 59, 117, 135
Циклосерин 494
Циклофосфаты 428
Цимол 135
Цистеин 316, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 331, 337, 342, 492
Цистин 322, 323, 325
5′-Цитидиловая кислота 427
Цитидин 423, 424
Цитидинтрифосфат 436
Цитидин-5′-фосфат (см. *5′-Цитидиловая кислота*)
Цитозин 304, 305, 421, 422, 423, 432
Цитохром 285
Цитраль 21, 466
Цитраты 264

Шкала Полинга 32

Щавелевая кислота 234, 237, 250, 251, 484
Щавелевоуксусная (2-оксобутандиовая) кислота 22, 264, 267, 269, 339
α- и β-Экдизоны 479, 480
Экдистероиды 476, 479, 480
Экдистерон (см. β-*Экдизон*)
Эбулиоскопический метод 512
Эйкозаноиды 504, 506
Элаидиновая кислота 447, 448, 459
Электромагнитный спектр 513
Элктронные переходы 514, 515
Электронография 524
Электроотрицательность 31, 32, 110
Электростатическое взаимодействие (см. *Ионное взаимодействие*)
Электрофильное замещение 135, 136, 144, 147, 280, 282, 283, 287, 290, 293, 295, 298, 302
Электрофильное присоединение 123, 125, 127, 128, 131, 132
Электрофилы (см. *Реагенты электрофильные*)
Электрофильный центр 168, 185, 195
Электрофорез 508, 511
Электрофуг 137
Элениум 308
Элиминирование (отщепление) 114, 176, 177, 241, 244, 246
Элюент 508
Энантиомеры 68
Энантиотопия 79—82
Энантиотопные атомы 442
Энергетический барьер вращения 55
Энергия активации 86
— связи 31, 32, 121
— сопряжения 41
Энкефалины 353, 354
Энтеросептол 303
Эпимеры 372, 373, 375
Эпоксиды (оксираны) 158, 223, 227, 463
9,10-Эпоксистеариновая кислота 463
Эргостерин 474, 475
Эритроза 75, 374
Эстрадиол 478
Эстран 470, 478
Эстрогены 470, 477, 478
Эстрон 478
Этазол 275
Этакридин 304
Этан 117, 228
Этаноламин 454
Этантиол 104, 159, 160
Этерификация 199
Этилацетат 200, 201
Этилен 124, 125, 128, 223, 228, 241
Этиленгликоль 233, 234, 237, 243, 246
Этилендиамин 234, 249
Этиленимин 241, 249, 255, 279
Этиленоксид (эпоксиэтан) 14, 155, 158, 223, 255, 256, 279
Этиловый спирт (этанол) 14, 23, 36, 128, 154, 158, 200, 221, 237, 241, 520
Этилхлорид 151, 152
Этилхлороформиат 207, 333
Этоксид натрия 156
Эфедрин 490
Эфиры простые 15, 19, 24, 112, 152, 155, 157, 390
— сложные 182, 196, 197, 200, 202, 229, 391, 437
— триметилсилиловые (ТМС) 390, 391
Эффект сопряжения (см. *Мезомерный эффект*)

Яблочная кислота 83, 95, 263, 264, 269, 484
Янтарная кислота 251, 252, 484
Ятрохимия 5

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие ... 3
Введение ... 4

ЧАСТЬ I
ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Глава 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ 11
1.1. Классификация ... 11
1.2. Номенклатура ... 16
1.2.1. Заместительная номенклатура ... 19
1.2.2. Радикально-функциональная номенклатура ... 23

Глава 2. ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ И ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ АТОМОВ В ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ 24
2.1. Электронное строение элементов-органогенов ... 24
2.1.1. Атомные орбитали ... 24
2.1.2. Гибридизация орбиталей ... 26
2.2. Ковалентные связи ... 28
2.2.1. σ-и π-Связи ... 29
2.2.2. Донорно-акцепторные связи ... 33
2.2.3. Водородные связи ... 35
2.3. Сопряжение и ароматичность ... 36
2.3.1. Системы с открытой цепью сопряжения ... 37
2.3.2. Системы с замкнутой цепью сопряжения ... 41
2.3.3. Электронные эффекты ... 45

Глава 3. СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ 47
3.1. Химическое строение и структурная изомерия ... 48
3.2. Пространственное строение и стереоизомерия ... 50
3.2.1. Конфигурация ... 50
3.2.2. Конформация ... 53
3.2.3. Элементы симметрии молекул ... 64
3.2.4. Энантиомерия ... 68
3.2.5. Диастереомерия ... 74
3.2.6. Рацематы ... 77
3.2.7. Энантиотопия и диастереотопия ... 79

Глава 4. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИЙ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ 85
4.1. Понятие о механизме реакции ... 86
4.2. Типы реакций и реагентов ... 88

4.2.1. Типы реагентов и характер изменения связей в субстрате ... 88
4.2.2. Направление реакции ... 91
4.3. Факторы, определяющие реакционную способность ... 95

Глава 5. КИСЛОТНЫЕ И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ 100
5.1. Кислотность и основность по Брёнстеду ... 100
5.1.1. Кислоты Брёнстеда ... 101
5.1.2. Основания Брёнстеда ... 108
5.2. Кислоты и основания Льюиса ... 111

ЧАСТЬ II
ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ КАК ХИМИЧЕСКАЯ ОСНОВА ИХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

Глава 6. РАДИКАЛЬНЫЕ И ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ УГЛЕВОДОРОДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ 116
6.1. Радикальное замещение у насыщенного атома углерода ... 116
6.1.1. Галогенирование ... 118
6.1.2. Окисление кислородом ... 121
6.2. Электрофильное присоединение к ненасыщенным соединениям ... 123
6.2.1. Присоединение к алкенам и циклоалкенам ... 125
6.2.2. Присоединение к диенам, алкинам и малым циклам ... 133
6.3. Электрофильное замещение в ароматических соединениях ... 135
6.3.1. Электрофильное замещение в моноядерных аренах и их производных ... 136
6.3.2. Электрофильное замещение в конденсированных аренах ... 144
6.3.3. Электрофильное замещение в ароматических гетероциклических соединениях ... 147

Глава 7. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ У НАСЫЩЕННОГО АТОМА УГЛЕРОДА 149
7.1. Галогенопроизводные углеводородов ... 149
7.2. Соединения с гидроксильной группой и их производные ... 154
7.2.1. Одноатомные спирты и фенолы ... 154
7.2.2. Простые эфиры ... 157
7.3. Тиолы и их производные ... 159
7.4. Амины ... 163
7.5. Общие закономерности реакций нуклеофильного замещения ... 167
7.6. Механизм реакций нуклеофильного замещения ... 173
7.7. Реакция отщепления ... 176
7.8. Биологически важные реакции нуклеофильного замещения ... 179

Глава 8. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 182
8.1. Общая характеристика реакционной способности ... 183
8.2. Нуклеофильное присоединение ... 184
8.3. Нуклеофильное замещение ... 194
8.3.1. Карбоновые кислоты и их соли ... 198
8.3.2. Сложные эфиры и сложные тиоэфиры ... 200
8.3.3. Амиды, гидразиды и нитрилы ... 202

8.3.4. Ангидриды, галогенангидриды ... 204
8.4. Реакции конденсации с участием ацетилкофермента А ... 206
8.5. Функциональные производные угольной и сульфоновых кислот ... 208

Глава 9. ОКИСЛЕНИЕ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ 214
9.1. Окисление ... 215
9.1.1. Окисление связей С—Н ... 215
9.1.2. Окисление связей С=С ... 223
9.1.3. Окисление ароматических соединений ... 224
9.2. Восстановление ... 228
9.3. Окисление и восстановление азот- и серосодержащих соединений ... 230

Глава 10. ПОЛИ- И ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРОЦЕССАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ 233
10.1. Классификация ... 233
10.2. Общая характеристика реакционной способности ... 235
10.2.1. Кислотно-основные свойства ... 236
10.2.2. Влияние гетерофункционального заместителя на реакционный центр ... 239
10.2.3. Специфические реакции ... 243
10.3. Биологически важные классы поли- и гетерофункциональных соединений 245
10.3.1. Многоатомные спирты ... 245
10.3.2. Двухатомные фенолы ... 249
10.3.3. Диамины ... 249
10.3.4. Дикарбоновые и ненасыщенные карбоновые кислоты ... 250
10.3.5. Аминоспирты ... 255
10.3.6. Гидрокси- и аминокислоты ... 259
10.3.7. Оксокислоты ... 266
10.4. Гетерофункциональные производные бензола как лекарственные средства 271

Глава 11. БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ 278
11.1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом ... 281
11.2. Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами ... 293
11.3. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом ... 298
11.4. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами ... 304
11.5. Бициклические гетероциклы ... 309

ЧАСТЬ III
БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

Глава 12. α-АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ 314
12.1. α-Аминокислоты ... 316
12.1.1. Классификация ... 316
12.1.2. Стереоизомерия ... 323
12.1.3. Кислотно-основные свойства ... 327
12.1.4. Химические свойства ... 331
12.1.5. Биологически важные химические реакции ... 338
12.2. Первичная структура пептидов и белков ... 345
12.2.1. Состав и аминокислотная последовательность ... 346
12.2.2. Строение и синтез пептидов ... 349
12.3. Пространственное строение полипептидов и белков ... 357

Глава 13. УГЛЕВОДЫ 369
13.1. Моносахариды ... 371
13.1.1. Строение и стереоизомерия ... 371
13.1.2. Таутомерия ... 380
13.1.3. Конформации ... 382
13.1.4. Производные моносахаридов ... 384
13.1.5. Химические свойства ... 388
13.2. Дисахариды ... 400
13.3. Полисахариды ... 406
13.3.1. Гомополисахариды ... 407
13.3.2. Гетерополисахариды ... 413

Глава 14. НУКЛЕОТИДЫ И НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ 420
14.1. Нуклеозиды и нуклеотиды ... 421
14.2. Структура нуклеиновых кислот ... 428
14.3. Нуклеозидполифосфаты. Никотинамиднуклеотиды ... 435

Глава 15. ЛИПИДЫ 444
15.1. Структурные компоненты липидов ... 445
15.2. Простые липиды ... 450
15.3. Сложные липиды ... 453
15.4. Свойства липидов и их структурных компонентов ... 459

Глава 16. НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ 464
16.1. Терпены ... 465
16.2. Стероиды ... 469
16.3. Алкалоиды ... 484
16.3.1. Истинные алкалоиды ... 485
16.3.2. Протоалкалоиды ... 490
16.4. Антибиотики ... 491
16.5. Витамины ... 498
16.6. Эйкозаноиды ... 504

Глава 17. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ 507
17.1. Хроматография ... 507
17.2. Анализ органических соединений ... 512
17.3. Спектральные методы ... 513
17.3.1. Электронная спектроскопия ... 513
17.3.2. Инфракрасная спектроскопия ... 516
17.3.3. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса ... 518
17.3.4. Электронный парамагнитный резонанс ... 522
17.3.5. Масс-спектрометрия ... 522
17.4. Дифракционные методы ... 523

Список литературы ... 525
Предметный указатель ... 526

Учебное издание

Тюкавкина Нонна Арсеньевна
Бауков Юрий Иванович

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник для вузов

Заведующий редакцией *Б. В. Понкратов*
Ответственный редактор *В. Н. Бораненкова*
Художественный редактор *Е. П. Корсина*
Технический редактор *Н. И. Герасимова*
Компьютерная верстка *О. И. Колотова*
Корректор *И. Т. Белугина*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.02.953.Д.006315.08.03 от 28.08.2003.

Подписано к печати 20.07.06. Формат $60 \times 90^{1}/_{16}$.
Бумага офсетная. Гарнитура «Ньютон». Печать офсетная.
Усл. печ. л. 34,0. Тираж 5000 экз. Заказ № 6550.

ООО «Дрофа». 127018, Москва, Сущевский вал, 49.

По вопросам приобретения продукции издательства «Дрофа» обращаться по адресу:
127018, Москва, Сущевский вал, 49.
Тел.: (495) 795-05-50, 795-05-51. Факс: (495) 795-05-52.

Торговый дом «Школьник».
109172, Москва, ул. Малые Каменщики, д. 6, стр. 1А.
Тел.: (495) 911-70-24, 912-15-16, 912-45-76.

Магазины «Переплетные птицы»:
127018, Москва, ул. Октябрьская, д. 89, стр. 1.
Тел.: (495) 912-45-76;

140408, Московская обл., г. Коломна, Голутвин,
ул. Октябрьской революции, 366/2.
Тел.: (495) 741-59-76.

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ОАО ордена «Знак Почета» «Смоленская областная
типография им. В. И. Смирнова».
214000, г. Смоленск, пр-т им. Ю. Гагарина, 2.