

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЧНОЇ ТА БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ



ОСНОВИ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

Навчальний посібник

Харків

2018

УДК 577.1(075.8)
О - 75

Затверджено Вченою радою ХНМУ, протокол № 12 від 21.12.17 р.

Сирова Г.О., Петюніна В.М., Макаров В.О., Лук'янова Л.В.

Рецензенти:

Георгіянц В.А., професор, зав. кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету;

Чубенко О.В., доцент кафедри клінічної біохімії, судово-медичної
токсикології та фармації ХМАПО.

Сирова Г.О. та ін.

Основи біоорганічної хімії (навчальний посібник) / Г. О. Сирова,
В. М. Петюніна, В. О. Макаров, Л. В. Лук'янова. – Харків: ХНМУ. – 2018.
– 238 с.

ISBN

Посібник висвітлює основні розділи біологічної та біоорганічної хімії відповідно до програми ECTS: структури та властивості біологічно активних сполук, вуглеводів, карбонових кислот, їхніх похідних, ліпідів, α -амінокислот, пептидів, білків, біологічно активних гетероциклів, нуклеозидів, нуклеїнових кислот. Подає теоретичні основи електронної будови та реакційної здатності основних класів біоорганічних сполук. Описана біологічна активність органічних речовин. Посібник для студентів медичних ВНЗів.

Копіювання та поширення у будь-якому вигляді частини або повної версії можливе лише з дозволу авторів навчального посібника.

ISBN

©Сирова Г.О., Петюніна В.М., Макаров В.О., Лук'янова Л.В.

2018

Передмова

Багаторічний досвід викладання, творчий підхід співробітників кафедри, які являють собою монолітний колектив, дозволили створити навчально-методичний комплекс з біоорганічної хімії – однієї з фундаментальних дисциплін у системі вищої медичної освіти. Вона, разом з іншими фундаментальними дисциплінами, створює необхідну базу для успішного засвоєння «Біологічної хімії», «Фармакології», «Фізіології», «Генетики» та ін.

Запропонована книга призначена як навчальний посібник з біоорганічної хімії для студентів медичних спеціальностей вищих медичних навчальних закладів, де хімія не є спеціальною дисципліною. У даному навчальному посібнику в доступній формі представлено програмний матеріал розділу «Біологічно важливі класи біоорганічних сполук. Біополімери та їхні структурні компоненти» з курсу «Біологічна та біоорганічна хімія». Основні поняття викладені живою мовою, зрозумілою студентам. У зв'язку з навчанням за кредитно-трансферною системою, після кожної теми наводяться контрольні тести й відповіді на них, що сприяє адаптації студентів до тестової форми перевірки знань, як на практичних заняттях, так і при складанні підсумкового контролю.

З метою створення необхідної теоретичної бази для вивчення таких важливих і одночасно складних біоорганічних сполук, як гетерофункціональні сполуки, гетероциклічні сполуки, ліпіди, вуглеводи, білки, нуклеїнові кислоти та ін. у посібнику спочатку розглядаються найпростіші класи органічних сполук – альдегіди, кетони, карбонові кислоти. Максимально акцентується увага на тих реакціях і хімічних властивостях сполук, які мають аналоги в організмі людини.

Будемо раді, якщо наша праця допоможе в опануванні курсу, у самостійній роботі, під час підготовки до практичних занять, підсумкового контролю, диференційного заліку, а також у розширенні діапазону знань, які будуть необхідні для досягнення поставленої мети – отримання якісної вищої медичної освіти.

Колектив авторів бажає успіхів у вивченні біоорганічної хімії!

Тема

Класифікація, номенклатура та ізомерія біоорганічних сполук.

Природа хімічного зв'язку

Актуальність теми. Біоорганічна хімія вивчає речовини, які беруть участь у процесах життєдіяльності в безпосередньому взаємозв'язку з їхніми біологічними функціями. Головна проблема для біології та медицини – з'ясування взаємозв'язку структури сполуки з механізмом її біологічного функціонування, тобто взаємозв'язок «структура–функція».

Унаслідок унікальної здатності атома карбону утворювати безліч карбон-карбонових зв'язків органічних сполук налічується вже понад 10 мільйонів. Щоб орієнтуватися в цьому розмаїтті речовин, необхідно знати їх наукову класифікацію й номенклатуру. Розуміння характеру хімічного зв'язку біоорганічних сполук створює основу для засвоєння хімічних властивостей цих речовин, а значить – для прогнозування їхньої поведінки в біохімічних перетвореннях.

Дана тема є базовою при вивченні як курсу біоорганічної хімії, так і біологічної хімії, фармакології та ін. медико-біологічних дисциплін, оскільки органічні речовини, представлені в живій природі, використовуються як лікарські засоби.

Загальна мета: засвоїти основні принципи наукової класифікації та номенклатури біоорганічних сполук; уміти характеризувати тип хімічного зв'язку в цих сполуках.

Конкретні цілі:

1. Знати класифікацію органічних сполук за характером карбонового скелету та функціональними групами.
2. Засвоїти принципи міжнародної замісної номенклатури (ІЮПАК).
3. Уміти записувати структурні формули біоорганічних речовин за назвою.

4. Вивчити ізомерію біоорганічних речовин.

5. Пояснювати механізм виникнення хімічних зв'язків у біоорганічних сполуках залежно від валентного стану атома карбону.

Теоретичні питання

1. Класифікація органічних сполук за характером карбонового ланцюга.

2. Класифікація органічних сполук за функціональними групами.

3. Номенклатура органічних сполук:

а) тривіальна.

б) міжнародна замісна номенклатура ІЮПАК.

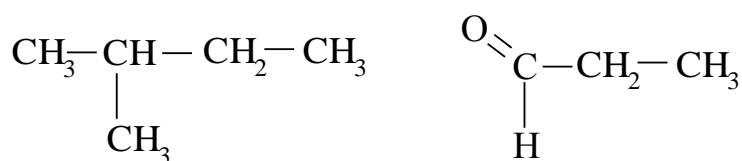
в) радикало-функціональна (раціональна).

4. Електронна будова атома карбону в органічних сполуках. Природа хімічного зв'язку в органічних сполуках.

5. Ізомерія в органічних сполуках. Внесок Бутлерова О.М. в розроблення основних положень ізомерії.

1. За характером карбонового ланцюга безліч органічних сполук поділяються на:

1. Ациклічні сполуки, що мають незамкнуті ланцюги карбонових атомів:



2. Карбоциклічні сполуки, які містять цикли, утворені лише атомами карбону:



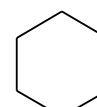
циклопропан



циклобутан

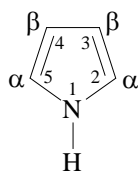


циклопентан

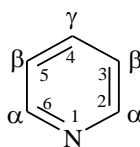


циклогексан

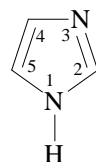
3. Гетероциклічні сполуки, які містять цикли, в утворенні яких, крім атомів карбону, беруть участь атоми інших елементів (гетероатоми: N, O, S):



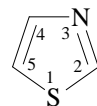
пірол



піридин



імідазол



тіазол

2. Усередині кожної групи існують класи сполук, властивості яких обумовлені наявністю певних груп атомів, що називаються функціональними групами. Функціональні групи, класи, які їм відповідають, їхні загальні формули подані в таблиці.

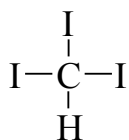
Функціональні групи та відповідні класи сполук

<i>Функціональна група</i>	<i>Назва класу</i>	<i>Загальна формула</i>
-F, -Cl, -Br, -I (Hal) галогени	Галогенопохідні	R-Hal
-OH гідроксильна	Спирти, феноли	R-OH
-OR алкоксильна	Прості ефіри (етери)	R-OR
-SH тіольна	Тіоли (тіоспирти, меркаптани)	R-SH
-SR алкілтіольна	Тіоефіри (сульфіди)	R-SR
-SO ₃ H сульфонова	Сульфокислоти	R-SO ₃ H
-NH ₂ >NH аміно >N –	Аміни	R-NH ₂ R ₂ NH R ₃ N
-NO ₂ нітро	Нітросполуки	R-NO ₂
-C≡N ціано (нітрильна)	Нітрили	R-C≡N
>C=O карбонільна (оксогрупа)	Альдегіди	$\begin{array}{l} \text{R}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \text{H} \end{array}$
	Кетони	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{R} \\ \quad \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$
$\begin{array}{l} -\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \text{OH} \end{array}$ карбоксильна	Карбонові кислоти	$\begin{array}{l} \text{R}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \text{OH} \end{array}$
$\begin{array}{l} -\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \text{OR} \end{array}$ алкоксикарбонільна	Складні ефіри (естери)	$\begin{array}{l} \text{R}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \text{OR} \end{array}$
$\begin{array}{l} -\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$ карбоксамідна	Аміди	$\begin{array}{l} \text{R}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$

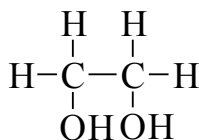
Сполуки, подані в таблиці, містять одну функціональну групу і є монофункціональними.

Однак, ознакою фізіологічної активності є поліфункціональність, тобто наявність в тій самій речовині кількох однакових (гомополіфункціональні) або декількох різних (гетерополіфункціональні) функціональних груп. Приклади:

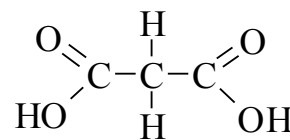
Гомополіфункціональні сполуки



трийодметан
(йодоформ;
антисептик)

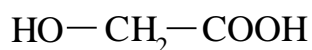


етиленгліколь

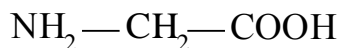


малонова кислота
(міститься в соку
цукрового буряка)

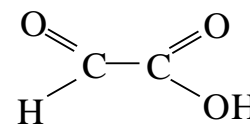
Гетерополіфункціональні сполуки



гліколева кислота
(гідроксикислота)



гліцин
(амінокислота)



гліоксилова кислота
(оксокислота)

Сполуки кожного класу органічних сполук можна розташувати в гомологічні ряди – групи споріднених сполук, що мають однакові властивості, у яких кожна наступна відрізняється від попередньої на групу $-\text{CH}_2-$ (гомологічна різниця).

3. Номенклатура – система правил, що дозволяє давати однозначну назву кожній індивідуальній речовині. Існує кілька видів номенклатур: тривіальна номенклатура, замісна номенклатура (жєневська номенклатура, міжнародна номенклатура ІЮПАК), радикало-функціональна (раціональна).

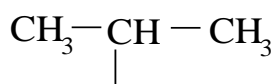
Тривіальні назви виникли історично, випадково й не систематично. Ці назви відображають джерела виділення речовин (лимонна кислота, молочна кислота, мурашина кислота та ін.), способи отримання (піровиноградна кислота

отримана піролізом виноградної кислоти), галузь застосування (аскорбінова кислота – проти «скорбуту» – цинги) і т. ін.

Найбільш інформативною є сучасна наукова *замісна номенклатура ІЮПАК*. При складанні назв за цією номенклатурою використовують поняття радикал, родоначальна структура, характеристична група, замісник.

Радикал – частинка з неспареними електронами, що утворюється при відніманні одного або декількох атомів гідрогену від молекули вуглеводню (карбогідрогену). Найчастіше в назвах використовуються радикали перших чотирьох представників гомологічного ряду насичених вуглеводнів (карбогідрогенів):

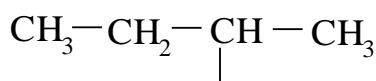
CH_3 – метил; C_2H_5 – етил; CH_3 – CH_2 – CH_2 – н-пропіл або перв.-пропіл;



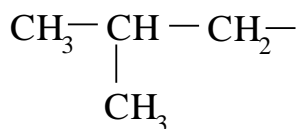
ізопропіл або втор-пропіл;

CH_3 – CH_2 – CH_2 – CH_2 –

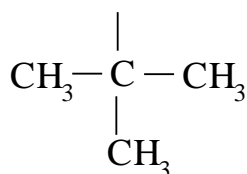
н-бутил або перв.-бутил;



втор.-бутил;



перв.-ізобутил;



трет.-ізобутил.

«Перв.» – первинний, вільна валентність розташована біля первинного атома карбону, – атома, поєднаного тільки з одним сусіднім атомом карбону.

«Втор.» – вторинний, вільна валентність розташована біля вторинного атома карбону, – атома, пов'язаного з двома сусідніми атомами карбону.

«Трет.» – третинний, вільна валентність розташована біля третинного атома карбону, – атома, поєднаного з трьома сусідніми атомами карбону.

Родоначальна структура – це хімічна структура, яка складає основу названої сполуки (головний карбоновий ланцюг або цикл).

Характеристична група – функціональна група, пов'язана з родоначальною структурою або така, що частково входить до її складу.

Замісник – будь-яка характеристична група або радикал, приєднаний до родоначальної структури.

Формування назви органічної сполуки відповідно до замісної номенклатури здійснюють за такими правилами:

1) визначають старшу характеристичну групу, якщо вона присутня (див. таблицю). Ця група відображається у назві закінченням;

2) визначають родоначальну структуру. Це повинен бути найдовший карбоновий ланцюг, який містить максимальну кількість кратних зв'язків, характеристичних груп;

3) нумерують родоначальний ланцюг так, щоб старша характеристична група отримала найменший номер;

4) називають молодші характеристичні групи, некарбонові характеристичні групи, вуглеводневі (карбогідрогенні) радикали префіксами в алфавітному порядку, зазначивши їхнє місце розташування відповідними цифрами;

5) називають родоначальну структуру назвою бічних вуглеводнів (карбогідрогенів) з відповідною кількістю карбонових атомів і додають до назви закінчення для старшої характеристичної групи.

Ступінь насиченості родоначальної структури відображають суфіксами: насичений вуглеводневий (карбогідрогенний) скелет – *ан*; наявність подвійного зв'язку – *ен*; потрійного зв'язку – *ін* (*-ин*).

Цифри ставлять перед префіксами і після суфіксів або закінчення. Якщо в сполуці є кілька однакових замісників або кратних зв'язків, то перед відповідним позначенням ставиться помножуючий префікс: *ди-*, *три-*, *тетра-*, *пента-* і т. ін.

Деякі некарбоніві характеристичні групи, які зазначають лише в префіксах

Група	Префікс
-Br, -I, -F, -Cl	Бром, йод, фтор, хлор
-OR	Алкокси
-SR	Алкілтіо
-NO ₂	Нітро

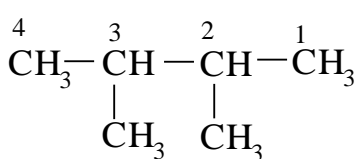
Порядок старшинства характеристичних груп,
які зазначають і у префіксі, і в закінченні

< < Зменшення старшинства (вниз)	Функціональна група	Префікс	Закінчення
	-(C)OOH ¹	–	-ова кислота
	-COOH	Карбокси	-карбонова кислота
	-SO ₃ H	Сульфо	-сульфонова кислота
	-(C)≡N	–	-нітрил
	$-(C) \begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown H \end{matrix}$	Оксо	-аль
	(C) = O	Оксо	-он
	-OH	Гідрокси ²	-ол
	-SH	Меркапто	-тіол
	-NH ₂	Аміно	-амін

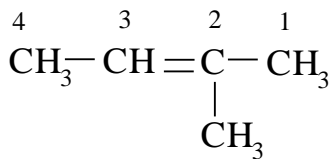
1 – атом карбону, взятий в дужки, входить до складу карбонового ланцюга;
2 – у російськомовній літературі група -ОН називається також оксигрупою.

Приклади назв:

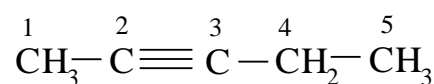
Монофункціональні сполуки:



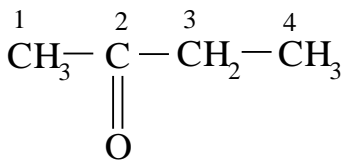
2,3-диметилбутан



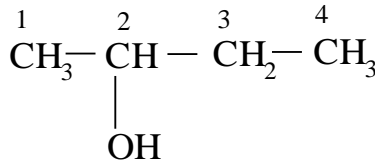
2-метилбутен-2



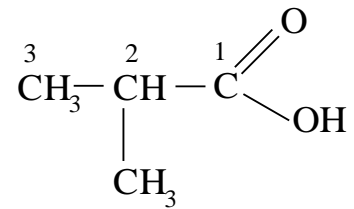
пентин-2



бутанон-2



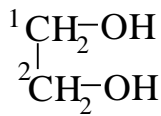
бутанол-2



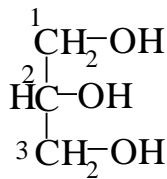
2-метилпропанова кислота

Гомополіфункціональні сполуки

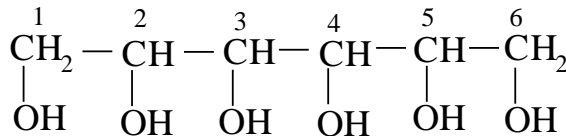
Багатоатомні спирти:



етиленгліколь
етандіол-1,2

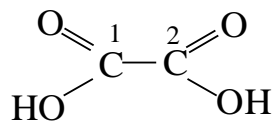


гліцерин
пропантріол-1,2,3 (входить до складу ліпідів)

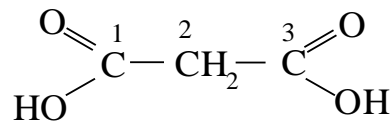


сорбіт
гексангексаол-1,2,3,4,5,6
(замінник цукру в дієтотерапії цукрового діабету)

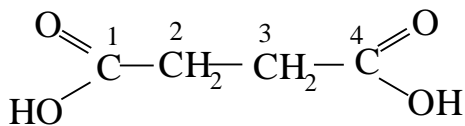
Двоосновні карбонові кислоти (дикарбонові):



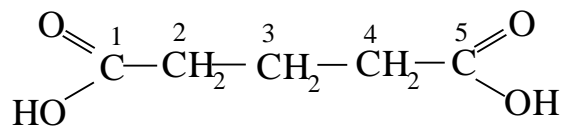
щавлева кислота
етандіова кислота



малонова кислота
пропандіова кислота



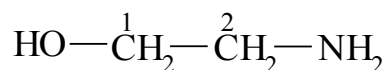
янтарна кислота
бутандіова кислота



глутарова кислота
пентандіова кислота

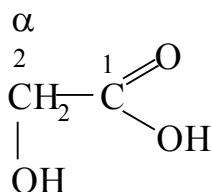
Гетерополіфункціональні сполуки

Аміноспирти

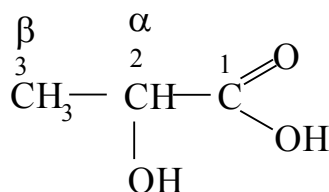


етаноламін (коламін)
2-аміноетанол-1

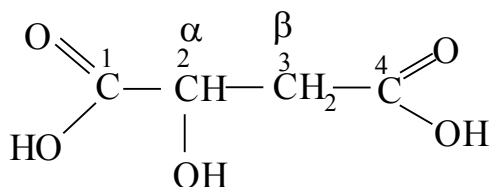
Гідроксикислоти



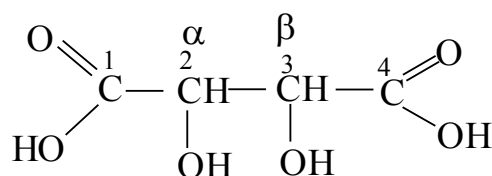
гліколева кислота
2-гідроксиетанова кислота
 α -гідроксиоцтова кислота



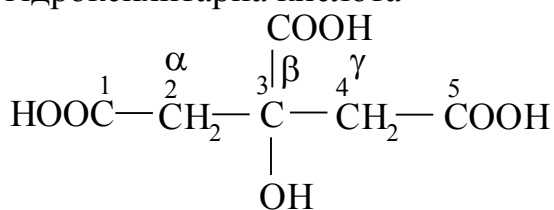
молочна кислота
2-гідроксипропанова кислота
 α -гідроксипропанова кислота



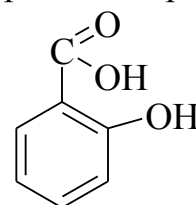
яблучна кислота
2-гідроксибутандіова кислота
 α -гідроксизантарна кислота



винна кислота
2,3-дигідроксибутандіова кислота
 α, β -дигідроксизантарна кислота

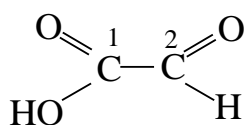


лимонна кислота
3-гідрокси-3-карбоксіпентандіова кислота
 β -гідрокси- β -карбоксіглутарова кислота

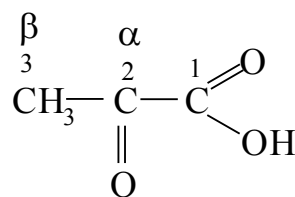


саліцилова кислота
2-гідроксибензойна кислота
о-гідроксибензойна кислота

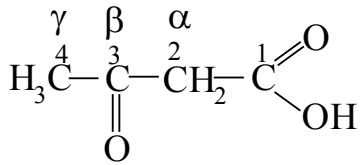
Оксокислоти (альдегідо- та кетокислоти)



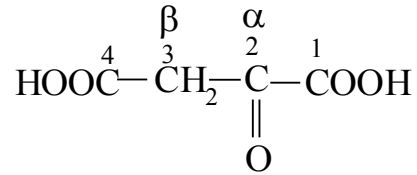
гліоксилова
(гліоксалева) кислота
оксоетанова кислота



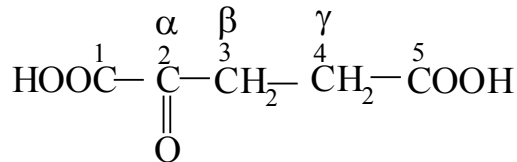
піровиноградна кислота
2-оксопропанова кислота
 α -кетопропіонова кислота



ацетооцтова кислота
3-оксобутанова кислота
β-кетомасляна кислота

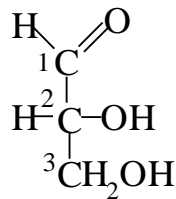


щавлевооцтова кислота
2-оксобутандіова кислота
α-кетоянтарна кислота

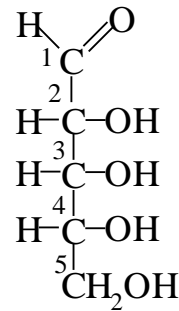


2-оксопентандіова кислота
α-кетоглутарова кислота

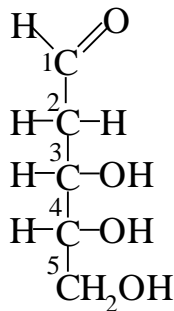
Альдегідо- та кетонспирти



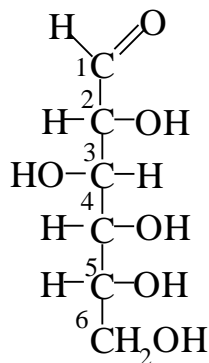
гліцериновий альдегід
2,3-дигідроксипропаналь



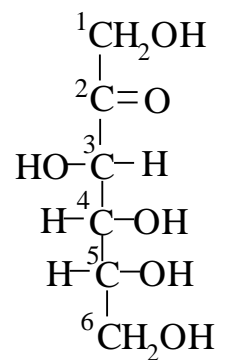
рибоза
2,3,4,5-тетрагідроксипентаналь



дезоксирибоза
3,4,5-тригідрокси-
пентаналь



глюкоза
2,3,4,5,6-пентагідрокси-
гексаналь



фруктоза
1,3,4,5,6-пентагідрокси-
гексанон-2

У більш складних речовинах вибирають родоначальний ланцюг або цикл, розташування замісників позначають буквами грецького алфавіту: α , β , γ , δ , ϵ і т. ін.

Для дизаміщених бензолу положення замісників позначається префіксами: *орто-* (*o-*), *мета-* (*m-*), *пара-* (*p-*).

4. Властивості органічних сполук багато в чому визначаються електронною будовою атома карбону і характером його хімічних зв'язків. У збудженому стані ($1s^2 2s^1 2p^3$) атом карбону має чотири неспарених електрони і, отже, може утворити чотири ковалентні зв'язки. При цьому всі зв'язки в структурах типу CX_4 рівноцінні. Для пояснення цього явища Л. Полінг ввів поняття «гібридизація» – своєрідна взаємодія близьких за енергією орбіталей з утворенням так званих гібридних орбіталей з більш низькою енергією.

Для атома карбону можливі три різних типи гібридизації.

1. sp^3 -гібридизація, при якій взаємодіють одна s- і три p-орбіталі і утворюються чотири енергетично рівноцінні гібридні орбіталі, які мають форму об'ємних вісімок з неоднаковими лопатями (рис. 1). Найбільше віддалення електронів відповідає напрямку гібридних орбіталей до вершин правильного тетраедра під кутом $109^\circ 28'$. Атоми карбону, не зв'язані з іншими атомами кратними зв'язками, перебувають в sp^3 -гібридному стані та орбіталі мають просторову конфігурацію. Хімічні зв'язки в цьому випадку утворюються за рахунок осьового перекривання гібридних орбіталей атома карбону з орбіталями сусідніх атомів. У результаті утворюються σ -зв'язки, в яких максимальна електронна густина знаходиться між ядрами атомів на прямій, яка їх з'єднує. Типовими сполуками, в яких атом карбону перебуває в sp^3 -гібридному стані, є насичені вуглеводні (карбогідрогени), алкани.

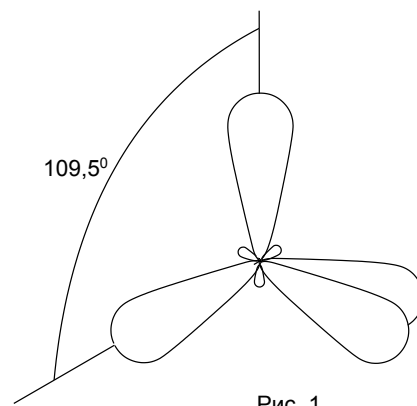
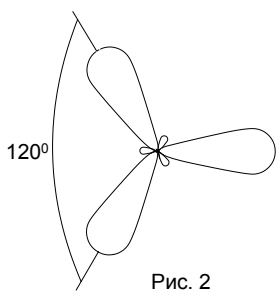
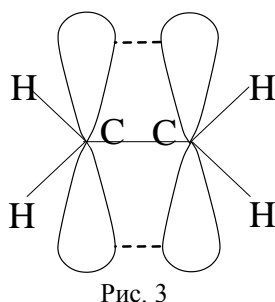


Рис. 1



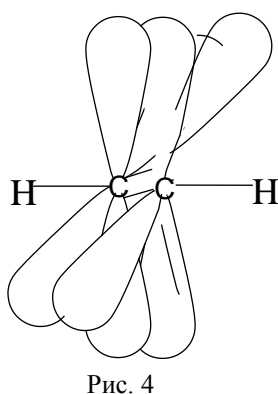
2. sp^2 -гібридизація, при якій взаємодіють одна s- та дві p-орбіталі з утворенням трьох гібридних орбіталей, осі яких розташовані в одній площині та спрямовані з центру трикутника до його вершин під кутом 120° (рис. 2).

Напрямок негібридизованої p-орбіталі перпендикулярний площині, в якій розташовані гібридні орбіталі. При sp^2 -гібридизації має місце осьове перекриття гібридних орбіталей між атомами карбону та бічне



перекривання негібридних p-орбіталей (рис. 3). У останньому випадку утворюється π -зв'язок, електронна хмара якої розташована вище та нижче площини σ -зв'язків.

Типовими сполуками, в яких атоми карбону перебувають у стані sp^2 -гібридизації, є етилен та його гомологи (алкени).



3. sp -гібридизація, при якій взаємодіють одна s- та одна p-орбіталь, а також утворюються дві гібридні орбіталі. Вони розташовані лінійно під кутом 180° . Дві негібридні p-орбіталі, що залишилися, розташовані у взаємно перпендикулярних площинах. При сполученні двох атомів карбону в стані sp -гібридизації між ними утворюється один σ - та два π -зв'язки (рис. 4). sp -Гібридизація карбонових

атомів реалізується в ацетилені та його гомологах (алкінах).

Основними величинами, які характеризують міцність зв'язку, є його енергія й довжина. У загальному випадку зв'язок тим міцніший, чим більша його енергія та менша довжина. У таблиці наведено значення енергії й довжини деяких зв'язків.

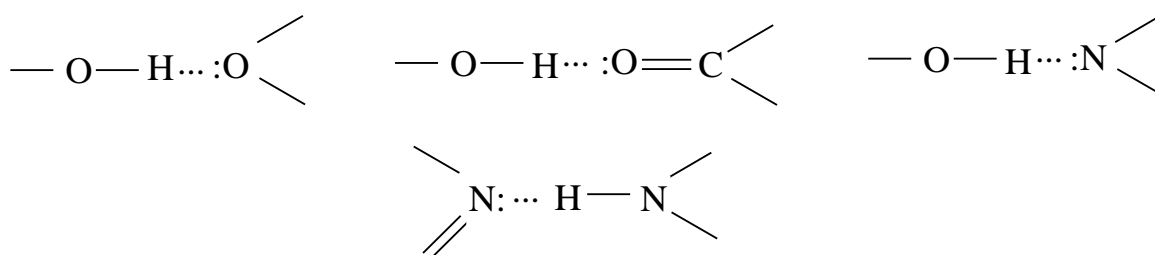
Зв'язок	E , кДж/моль	ΔE	l , нм
C – C	346	274	0,154
C = C	620	190	0,133
C \equiv C	810		0,120
C – H	411		

З порівняння величин енергії одинарного й кратного зв'язків видно, що енергія π -зв'язку менша, ніж енергія σ -зв'язків, тобто π -зв'язок менш міцний.

Залежно від електронегативності атомів, що утворюють ковалентний зв'язок, він може бути неполярним або полярним. *Електронегативність* – це здатність атома зміщувати до себе загальну пару електронів при утворенні ковалентного зв'язку з іншими атомами.

Полярність зв'язку зростає зі зростанням різниці електронегативності зв'язаних атомів. *Поляризованість зв'язку* – міра зсуву електронів зв'язку під впливом зовнішнього електричного поля, у тому числі атакуючої частинки. Поляризованість характеризується рухливістю електронів. Більш рухливі електрони більш віддалені від ядра. Поляризованість π -зв'язку вища, ніж σ -зв'язку.

Велике значення для формування структури й властивостей біоорганічних сполук відіграє *водневий зв'язок*. Це зв'язок, що виникає між атомами гідрогену й іншим сильно електронегативним атомом (N, O, F). Він може бути *внутрішньомолекулярним і міжмолекулярним*, позначається трьома крапками:



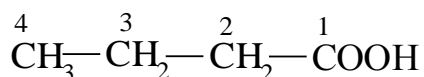
Енергія водневих зв'язків невелика (10–40 кДж/моль), тому цей зв'язок мало міцний, проте впливає на властивості сполук, у тому числі і на фізіологічні.

5. Найвизначнішою подією в розвитку органічної хімії було створення в 60-х роках XIX століття видатним російським вченим О.М. Бутлеровим *теорії хімічної будови органічних сполук*. Одним з положень цієї теорії є положення про те, що властивості речовин залежать не тільки від того, які атоми і в якій

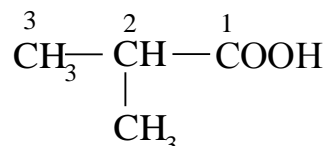
кількості входять до складу її молекули, але й від того в якому порядку вони з'єднані між собою, тобто від хімічної будови молекули.

Це положення теорії хімічної будови О.М. Бутлерова пояснювало надзвичайно широко поширене серед органічних речовин явище ізомерії. *Ізомери* – речовини, що мають однаковий якісний і кількісний склад, але відрізняються будовою, а значить – і властивостями.

Можлива ізомерія карбонового ланцюга:

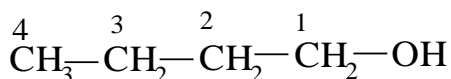


масляна кислота
бутанова кислота

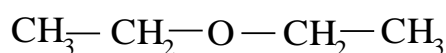


ізомасляна кислота
2-метилпропанова кислота

Існує міжкласова ізомерія (метамерія):

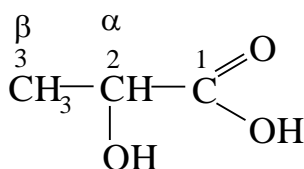


бутанол-1
одноатомний спирт

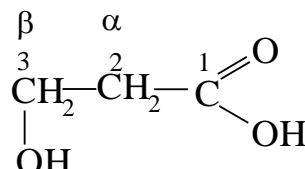


диетиловий ефір
простий ефір (етер)

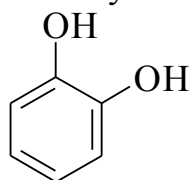
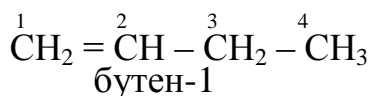
Деякі органічні сполуки відрізняються розташуванням функціональних груп у ланцюгу або в циклі (*ізомерія положення*):



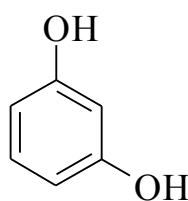
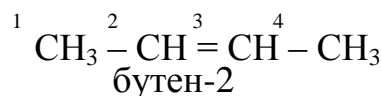
α -гідроксипропіонова кислота



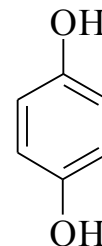
β -гідроксипропіонова кислота



пірокатехін
1,2-дигідроксибензол
о-дигідроксибензол

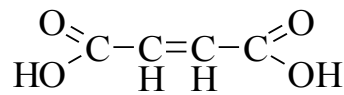


резорцин
1,3-дигідроксибензол
м-дигідроксибензол

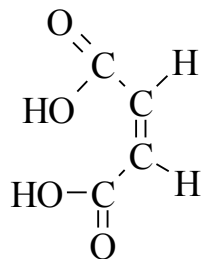


гідрохінон
1,4-дигідроксибензол
п-дигідроксибензол

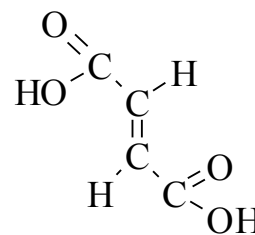
У результаті різного розташування окремих частин молекули в просторі виникає просторова ізомерія (*стереоізомерія*). Одним з його видів є *цис-транс-ізомерія* похідних етилену. Цис-ізомер – сполука, у молекулі якої замісники перебувають по один бік від площини подвійного зв'язку. Транс-ізомери – сполука, в молекулі якого замісники перебувають по різні боки від площини подвійного зв'язку.



бутендіова кислота



цис-бутендіова кислота
малеїнова кислота



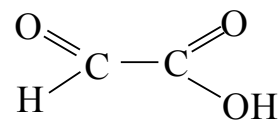
транс-бутендіова кислота
фумарова кислота

Більш стабільними є транс-ізомери.

**Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання
за еталонами відповідей**

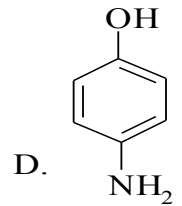
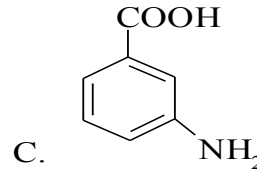
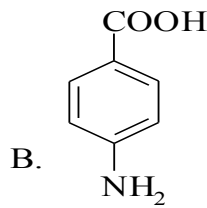
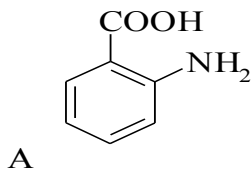
Завдання № 1

1. Назвіть правильну міжнародну назву речовини:



- A. Оксоетанова кислота.
- B. Альдегідокислота.
- C. Гідроксиетанова кислота.
- D. Гліоксилова кислота.

2. Місцевоанестезуючі засоби – новокаїн, анестезин та ін. – похідні *p*-амінобензойної кислоти. Вкажіть її структуру.



3. Вкажіть сполуку, у молекулі якої є атоми карбону в *sp*-гібридному стані:

- A. $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$
- B. $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH}_2$
- C. $\text{CH}_3 - \text{C} \equiv \text{C} - \text{CH}_3$
- D. $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$

Еталони відповідей: 1 – А; 2 – В; 3 – С.

Завдання № 2

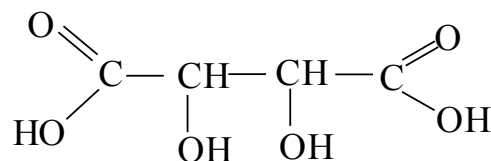
1. Укажіть тип гібридизації атомів у молекулі піролу.

- A. sp
- B. sp^2
- C. sp^3
- D. spd^2

2. Які з названих сполук є ізомерами:

- A. Бутанова кислота та бутанол.
- B. Диетиловий етер та диметилловий етер.
- C. Оцтовометилловий ефір та пропанова кислота.
- D. Пропен і пропан.

3. Укажіть правильну раціональну назву речовини:



- A. 2,3-дигідроксибутандіова кислота.

Тема

Просторова будова органічних молекул.

Взаємний вплив атомів

Актуальність теми. Хімічна поведінка речовин, у тому числі і в біохімічних процесах, визначається їхнім складом, електронною і просторовою будовою. Тому вивчення електронної, просторової будови та функціонального складу, взаємного впливу атомів у молекулі біологічно активних речовин у взаємозв'язку з їх реакційною здатністю є основою в подальшому розумінні і прогнозуванні поведінки молекул, як в нормі, так і в патології.

Загальні цілі: робити висновки й аналізувати взаємозв'язок між будовою, конфігурацією і конформацією біоорганічних сполук. Інтерпретувати залежність реакційної здатності біоорганічних сполук від характеру хімічного зв'язку та взаємного впливу атомів у молекулі.

Конкретні цілі

1. Визначати тип гібридизації атомів карбону в біоорганічних сполуках, просторову направленість зв'язків, утворених атомами карбону в sp^3 , sp^2 і sp -гібридних станах.

2. Знати просторову будову циклів, утворених атомами карбону в sp^3 -гібридизації.

3. Коментувати причини цис-транс-ізомерії.

4. Уміти визначати вид і знак електронних ефектів з метою подальшого прогнозування реакційної здатності органічних сполук у біохімічних перетвореннях.

Теоретичні питання

1. σ -Зв'язок: електронна і просторова будова молекул з sp^3 -гібридизованими атомами карбону. Взаємне розташування замісників у відкритих ланцюгах. Конформації.

2. Замкнуті цикли. «Бананові зв'язки».

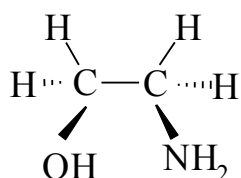
3. π -Зв'язок, електронна будова та основні характеристики. Цис-транс-ізомерія.

4. Спряжені системи. Енергія спряження. Ароматичність.



5. Електронні ефекти замісників в аліфатичних і ароматичних сполуках.

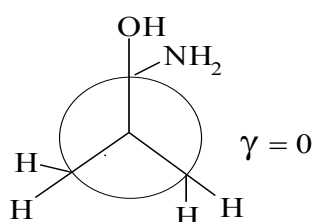
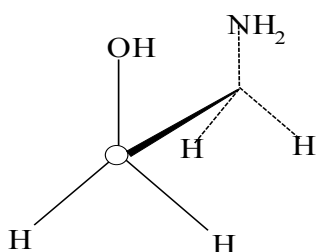
1. Атом карбону, що знаходиться в стані sp^3 -гібридизації, має тетраедричну будову і всі його замісники розташовані під кутом $109^\circ 28'$, тобто якщо сполука складається з таких атомів, то молекула не лежить в одній площині, а є об'ємною і має певну конфігурацію. sp^3 -Гібридизовані атоми карбону зв'язані σ -зв'язком, є симетричними. Навколо цього зв'язку можливе обертання. Тому замісники змінюють своє положення відносно один одного в просторі, тобто молекула знаходиться в різних конформаційних станах.

Конформаціями, або поворотними ізомерами, називають різні геометричні форми молекули, які переходять одна в одну шляхом обертання навколо простих зв'язків. Так, наприклад, до складу кефаліну, який міститься у великій кількості в головному мозку, входить аміноспирт коламін (2-аміноетанол), що має будову $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$. У складі молекули два карбонових атоми, які знаходяться в стані sp^3 -гібридизації. Його конфігурацію можна зобразити так:

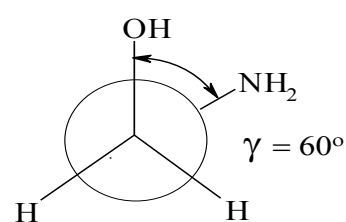


За рахунок вільного обертання навколо σ -зв'язку C_1-C_2 можливі різноманітні конформаційні стани коламіну. *Конформери (поворотні ізомери)*, які утворюються, прийнято зображувати у вигляді проєкцій Ньюмена, які

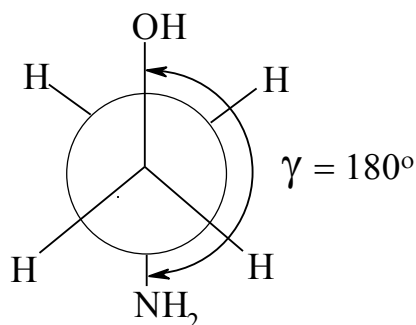
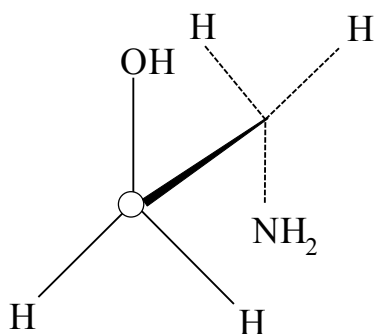
утворюються при розгляді сполуки вздовж зв'язку C_1-C_2 . Найближчий до спостерігача атом C_1 та його зв'язки позначаються , а віддалений від спостерігача атом карбону C_2 та його зв'язки . Взаємне розташування замісників (у коламіні групи $-OH$ та $-NH_2$) характеризується кутом повороту (φ) відносно один одного. Залежно від цього кута виникають різні конформації. Їх може бути незліченна множина. Розглянемо деякі з них:



затінена



скошена (гош)



загальмована

Поворотні ізомери мають певну потенційну енергію. Якщо відстань між об'ємними замісниками невелика, то ступінь взаємодії між ними великий, а отже, велика потенційна енергія. Найменша відстань між замісниками в просторі спостерігається в затіненої конформації ($\varphi = 0$), значить вона енергетично найменш вигідна. У загальмованій конформації замісники найбільш віддалені один від одного ($\varphi = 180^\circ$), потенційна енергія їх взаємодії мала, значить енергетично це найвигідніша конформація. Однак різниця енергій конформаційних станів молекул мала, тому перехід від однієї

конформації до іншої здійснюється легко і виділити їх як стійкі ізомери не можна.

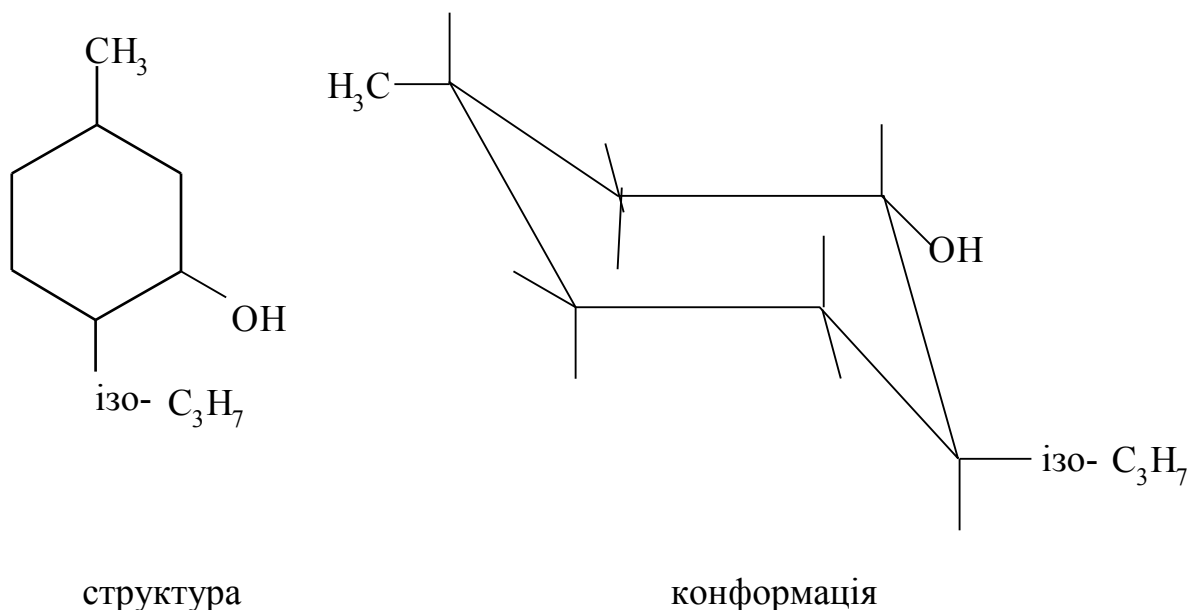
2. Для сполук, що містять малі замкнуті цикли, утворені sp^3 -гібридизованими атомами карбону, характерне утворення так званих «бананових зв'язків», механізм утворення яких схожий з утворенням π -зв'язку. Тому, як ми переконаємося пізніше, для них більш характерні реакції приєднання, а не заміщення, що йдуть з розривом циклу. До малих циклів належать циклопропан, циклобутан і циклопентан.

Шестичленні цикли, які найбільш часто зустрічаються в структурах біологічно активних речовин, існують в конформації «крісла», яка позбавлена кутових напружень. Так, наприклад, до складу препарату «Валідол», що застосовується як судинорозширювальний засіб, входить ментол, який є 5-метил-2-ізопропілциклогексанолом-1. У циклогексановому кільці ментолу всі шість карбонових атомів знаходяться в sp^3 -гібридизованому стані, а отже, їхні хімічні зв'язки не лежать в одній площині.

Якби циклогексанове кільце існувало в пласкій формі, то кут між зв'язками був би 120° , тобто в пласкій молекулі виникло б кутове напруження. Крім того, у пласкому циклі всі замісники знаходилися б в не вигідній закритій конформації, що, своєю чергою, спричиняє торсіонну напругу. Таким чином, через наявність двох видів напруги циклогексанове кільце має бути неміцним, що не підтверджується практикою. Насправді циклогексанове кільце має розташовуватись у просторі, утворюючи різні конформації – «крісло», «ванна» («човен»). Найбільш вигідною є конформація «крісла», тому що в ній відсутня кутове напруження.

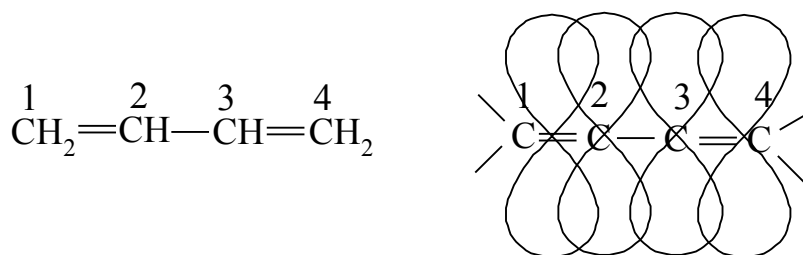
Кожен карбоновий атом має два типи зв'язку: *аксіальні* (*a*) – спрямовані паралельно осі симетрії й *екваторіальні* (*e*) – спрямовані від кільця і периферії під кутом $109^\circ 28'$ до осі симетрії. Для графічного зображення цих зв'язків користуються такими прийомами: аксіальні зв'язки розташовують поперечно вгору і вниз паралельно осі, а екваторіальні – у бік від кільця паралельно через

один. Екваторіальні зв'язки більш енергетично вигідні. Таким чином, структура ментолу може бути зображена в такий спосіб:



3. Наявність кратного зв'язку в молекулах, які містять sp^2 -гібридизований атом карбону, виключає можливість вільного обертання навколо зв'язку і тому в даному випадку має місце цис-транс-ізомерія. Цей вид ізомерії відомий студентам зі шкільного курсу органічної хімії.

4. Особливий інтерес і значення мають *спряжені системи* – це молекули з подвійними і простими зв'язками, що чергуються. Парні системи поділяються на системи з відкритим ланцюгом спряження й системи із замкнутим ланцюгом спряження. Найпростішою аліфатичною системою з відкритим ланцюгом спряжених систем є бутадієн-1,3:

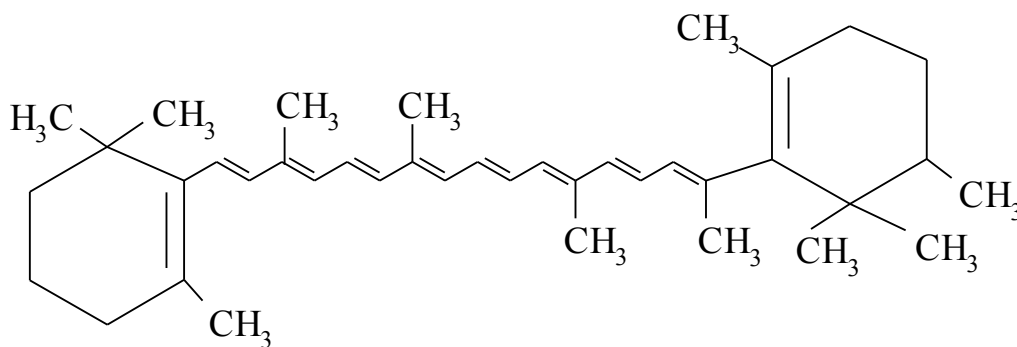


Негібридизовані р-орбіталі перекриваються не тільки між 1 і 2, 3 і 4 атомами карбону, а й між 2 і 3, утворюючи загальну систему. Унаслідок цього відбувається спряження двох локалізованих подвійних зв'язків з утворенням делокалізованої чотирицентрової молекулярної орбіталі. Цей вид спряження називають *π,π-спряженням*, оскільки в сполучення вступили орбіталі π-зв'язків.

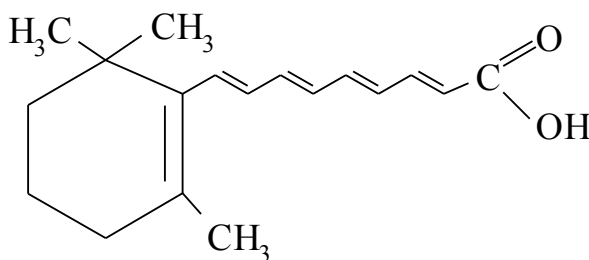
Іншим видом сполучення є *р,π-спряження*, при якому в спряження з орбіталами π-зв'язку вступає р-орбіталь гетероатомів O, N, S та ін., що мають неподілену пару електронів.

Спряження – енергетично вигідний процес, оскільки в результаті делокалізації виділяється енергія, яку називають *енергією спряження*, що призводить до стабілізації молекули. Необхідно звернути увагу на той факт, що зі збільшенням довжини спряженого ланцюга зростає делокалізація π-електронів, збільшується енергія спряження й термодинамічна стабільність сполуки.

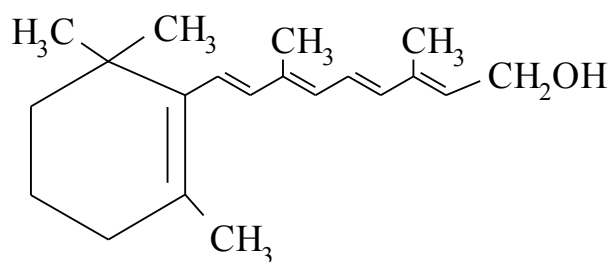
Цей факт можна розглядати на прикладі β-каротину, ретиналю і ретинолу:



β-каротин



ретиаль

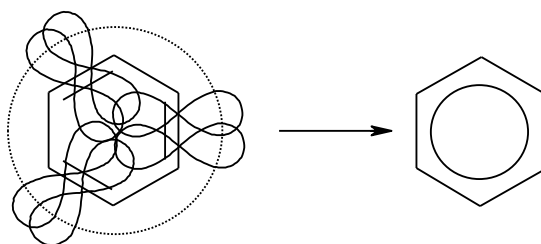


ретинол (вітамін А)

Термодинамічна стійкість розглянутих сполук пояснюється π, π -спряженням кратних зв'язків і зростає в ряду ретинол \rightarrow ретиналь \rightarrow β -каротин.

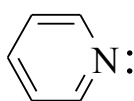
Системи із замкнутим ланцюгом спряження за рахунок кругової делокалізації π -електронів мають вищу термодинамічну стійкість, ніж спряжені з відкритим ланцюгом. Такі системи називають *ароматичними*. Сполука має ароматичність, якщо вона має плоский замкнутий цикл і єдину π -електронну систему, що охоплюють всі атоми циклу і містять $4n + 2\pi$ -електронів (*правило Хюккеля*), де n – ряд цілих чисел 1, 2, 3 і т. ін.

Найпростішими представниками класу ароматичних вуглеводнів (карбогідрогенів) (аренів) є бензен:



бензен

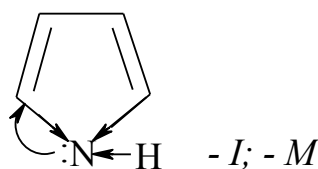
Бензен характеризується високою термодинамічною стійкістю. Поняття ароматичності можна застосувати і для сполук з конденсованими бензеновими кільцями (нафталін, антрацен, фенантрен). Заміна в бензені $-\text{CH}=\text{}$ на $-\text{N}=\text{}$ призводить до виникнення гетероциклічної системи – молекули піридину:



піридин

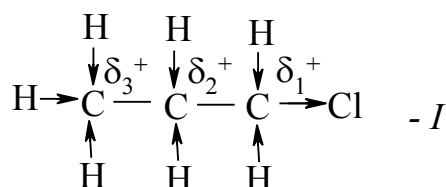
Використовуючи критерії ароматичності переконуємося, що піридин – ароматична сполука. Слід підкреслити, що орбіталь з вільною неподіленою парою електронів визначає властивості піридину як основи. Такий електронний стан атома нітрогену прийнято називати піридиновий. Він характерний для гетероциклічних сполук, що мають фрагмент $-N=$ (піридин, імідазол, піримідин, пурин).

Піридиновий азот зміщує до себе єдину π -електронну хмару, у цілому знижуючи електронну густину ароматичного кільця. Тому системи з піридиновим нітрогеном називають *π -недостатніми*. При заміні в бензені фрагмента $CH=CH-$ на $>N-H$ виникає п'ятичленний гетероцикл пірол:



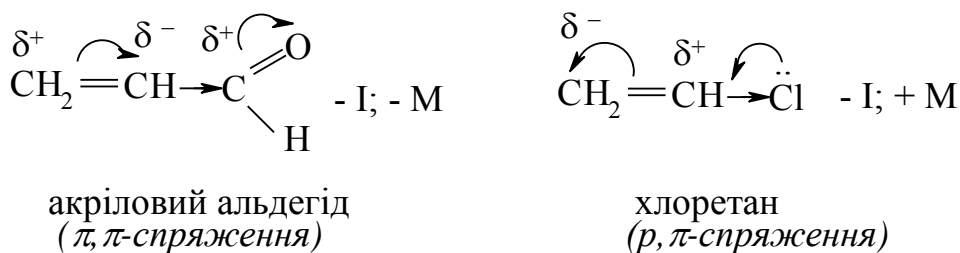
У цьому випадку нітроген, своєю парою електронів вступає в спряження з π -електронами кратного зв'язку. Нітроген у такому стані називають пірольним. Шестиелектронна π -хмара належить п'ятицентровій системі, тому пірол є *π -надлишковою* або суперароматичною системою. Наявність такої системи істотно впливає на реакційну здатність піролу. У природних сполуках ароматичний пірольний цикл зустрічається в різних багатоядерних системах, з яких важливе значення має порфіринове ядро (гемоглобін, хлорофіл).

5. Реакційна здатність і механізм хімічної реакції багато в чому визначає перерозподіл електронної щільності в молекулі. Взаємний вплив атомів в органічних молекулах передається двома шляхами: індуктивним і мезомерним. Зв'язок між атомами з різною електронегативністю поляризований. Ця поляризація поширюється ланцюгом σ -зв'язків з поступовим загасанням і спричиняє появу часткових зарядів, які позначаються δ . Такий електронний зсув отримав назву індуктивного (I).



Замісник, що притягує до себе пару електронів зв'язку, має *негативний індуктивний ефект (-I)*. Тільки алкільні радикали мають *позитивний індуктивний ефект (+I)*, причому +I ефект зростає зі збільшенням довжини радикала. Таким чином, *індуктивний ефект* – це перерозподіл електронної густини уздовж σ -зв'язків залежно від електронегативності атомів, що утворюють ці зв'язки.

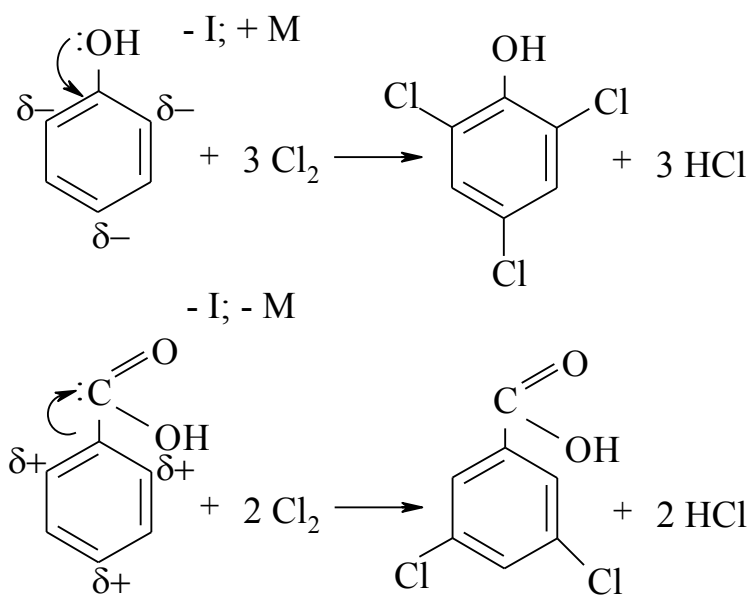
Для прояву мезомерного ефекту потрібні певні умови. *Мезомерний ефект* інакше ще називають *ефектом спряження*. Це говорить про те, що передача взаємовпливу буде пов'язана з наявністю спряженої системи, таким чином, вплив замісника, переданий по системі спряжених зв'язків з перерозподілом електронної густини, називається *мезомерним ефектом (M-ефект)*. Замісники, які відтягують електронну густину з спряженої системи, проявляють *негативний мезомерний ефект (-M)* (*електронно-акцепторні замісники*). У нашому випадку альдегідна група проявляє -M-ефект.



При p, π -спряженні, навпаки, замісник подає p -електрони у спряжену систему, унаслідок чого на ньому виникає частковий позитивний заряд. Тому замісник, який віддає свою електронну пару в загальне спряження, проявляє *позитивний мезомерний ефект (+M)*. У нашому випадку хлор проявляє +M ефект (*електроннодонорний замісник*). На відміну від індуктивного, мезомерний

ефект передається через всю систему спряжених π -зв'язків без загасання і надає більший вплив на властивості молекул.

Будь-який замісник у бензеновому кільці порушує вирівняність електронної густини, яка властива бензену. Залежно від характеру замісника (електронодонорний або електроноакцепторний) електронна густина у кільці підвищується або знижується, головним чином в орто- і пара-положеннях. Відбуваються електронні зміни і в заміснику:



Таким чином, перерозподіл електронної густини в молекулі є основою якісного прогнозування реакційної здатності взагалі та дає уявлення про механізм процесу.

**Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання
за еталонами відповідей**

Завдання № 1

1. Укажіть вид та знак електронних ефектів атома хлору в молекулі хлоропрену (2-хлорбутадієн-1,3):

- A. -I, +M. B. +I. C. -M. D. +M.

2. Яка конформація є найбільш вигідною для циклогексану?

- A. «Човен».
- B. Плаский шестичленний цикл.
- C. «Крісло».
- D. Загальмована.

3. Укажіть вид та знак електронних ефектів функціональних груп у молекулі 4-гідроксибутанової кислоти, яка виникає при метаболізмі амінокислот:

- A. COOH (-I) –OH (+I).
- B. COOH (-M, -I).
- C. OH (+I) COOH (-I).
- D. COOH (-I) –OH (-I).

Еталони відповідей: 1-A, 2-C, 3-D.

Завдання № 2

1. Конформації – це:

- A. Структурні ізомери.
- B. Цис-транс-ізомери.
- C. Поворотні ізомери.
- D. Гомологи.

2. Енергія спряження – це:

- A. Енергія, яка поглинається при утворенні спряження.
- B. Енергія, необхідна для руйнування спряження.
- C. Енергія, яка виділяється при делокалізації електронів.
- D. Загальна енергія спряженої системи.

3. У якому порядку зростає позитивний індуктивний ефект радикалів?

- A. $-\text{C}_3\text{H}_7 > -\text{C}_2\text{H}_5 > -\text{CH}_3$.
- B. $-\text{C}_3\text{H}_7 < -\text{C}_2\text{H}_5 < -\text{CH}_3$.
- C. $(-\text{CH}_3) = (-\text{C}_2\text{H}_5) = (-\text{C}_3\text{H}_7)$.
- D. Не змінюється.

Еталони відповідей: 1-C; 2-C; 3-A.

Завдання № 3

1. Який ефект проявляє метильна група в толуолі (метилбензені)?

- A. +I. B. -I. C. +M. D. -M.

2. Наявність у молекулі спряженої системи обумовлює її статус:

- A. Термодинамічну нестійкість.
B. Термодинамічну стабільність.
C. Не впливає.
D. Немає відповіді.

3. На одній зі стадій циклу Кребса утворюється янтарна кислота. Яка її конформація є найбільш вигідною та як вона називається?

- A. Скошена. B. Заслонена. C. Загальмована та скошена. D. Загальмована.

Еталони відповідей: 1-А, 2-В, 3-Д.

Тема

Реакційна здатність біорганічних сполук.

Насичені, ненасичені та ароматичні вуглеводні (карбогідрогени), спирти і феноли, аміни

Актуальність теми. Перетворення органічних сполук становлять основу процесів життєдіяльності. Їхня поведінка в організмі визначається їхнім складом, будовою і хімічними властивостями. Тому знання хімічних властивостей найважливіших класів органічних сполук є основою для розуміння на молекулярному рівні хімічних процесів, які відбуваються в живих організмах в процесі обміну речовин. Хімічна поведінка біополімерів, їх метаболітів, біорегуляторів, а також лікарських речовин визначається формою й просторовою будовою карбонового скелета їх молекул, будовою хімічних зв'язків і наявністю функціональних груп. Тому питання, що розглядаються в

даній темі, необхідні для успішного вивчення біохімії, фізіології, фармакології, гігієни.

Загальна мета: сформувати вміння прогнозувати хімічну поведінку біологічно активних речовин у живих організмах у процесах обміну речовин на основі знання хімічних властивостей найважливіших класів органічних сполук.

Конкретні цілі:

1. Уміти використовувати знання електронної будови хімічних зв'язків та функціональних груп для пояснення хімічних властивостей органічних сполук.

2. Уміти характеризувати поведінку органічних сполук у реакціях:

- радикального заміщення;
- електрофільного приєднання;
- електрофільного заміщення;
- нуклеофільного заміщення;
- кислотно-основних реакціях.

3. Уміти пояснити вплив замісників на реакційну здатність функціональних груп.

Теоретичні питання

1. Гомолітичний і гетеролітичний розрив ковалентного зв'язку. Вільні радикали. Електрофільні і нуклеофільні реагенти.

2. Реакційна здатність вуглеводнів (карбогідрогенів) і вуглеводневих (карбогідрогенових) радикалів:

- реакції радикального заміщення. Пероксидне окиснення ліпідів;
- електрофільне приєднання до ненасичених сполук, вплив електронних ефектів замісників, кислотний каталіз;
- електрофільне заміщення в ароматичних сполуках. Орієнтуюча дія замісника в бензеновому ядрі і гетероатомів у гетероциклах.

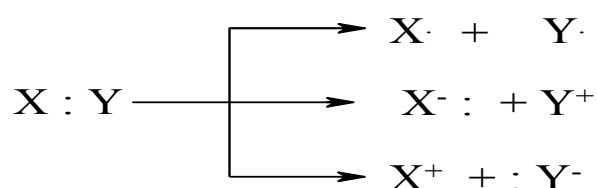
3. Гідроксилвмісні сполуки – спирти і феноли:

- кислотність;
- нуклеофільне заміщення;
- окиснення.

4. Аміни:

- основність;
- алкілування.

1. Реакційна здатність органічних сполук визначається їхнім складом, а також електронним походженням хімічних зв'язків і просторовим розташуванням атомів у молекулах. Хімічній взаємодії між молекулами повинен передувати розрив зв'язків у кожній з них. Розрив ковалентного зв'язку між двома атомами може відбуватися так:



У першому випадку кожен з атомів відділяється з одним електроном, унаслідок чого утворюються частинки, які мають неспарені електрони. Вони називаються *вільними радикалами*, а розрив – *гомолітичним розривом зв'язку*.

В інших випадках один з атомів може утримувати при розриві обидва електрони, у результаті чого утворюються іони. Такий розрив називається *гетеролітичним розривом зв'язку*. Вільні радикали та іони є проміжними частками багатьох органічних сполук.

Механізм розриву зв'язку залежить від його полярності: чим більш полярний зв'язок, тим легше здійснюється гетеролітичний розрив. Істотно впливають також і умови процесу: реакції за участю вільних радикалів протікають переважно в газовій фазі і в неполярних розчинниках, а за участю іонів – у полярних розчинниках.

Якщо при гетеролітичному розриві зв'язку атом карбону набуває негативного заряду, частка називається *карбаніоном*, а якщо позитивний – *карбокатионом*.

Карбаніони легко взаємодіють з *електрофільними реагентами* – частками з дефіцитом електронів, що мають вакантні орбіталі. Типові приклади електрофілів – H^+ , SO_3 , $AlCl_3$. Карбокатиони здатні реагувати з *нуклеофільними реагентами* – частками, що мають пару електронів, здатну утворити зв'язок. Іноді ці частки мають негативний заряд. Приклади нуклеофільних реагентів – OH^- , Br^- , NH_3 , аміни.

Залежно від типу проміжних часток, що утворюються, розрізняють *радикальні, електрофільні та нуклеофільні реакції*.

2. Зв'язок sp^3 -гібридизованих атомів карбону між собою і з атомами гідрогену часто малополярний (якщо поруч немає замісника, який сильно відрізняється за електронегативністю від атома карбону) і досить міцний. Тому для його гетеролітичного розриву необхідні специфічні умови (каталізатори). Водночас ці зв'язки легко піддаються гомолітичному розриву. У цьому випадку відбуваються реакції радикального заміщення атомів гідрогену іншими атомами або групами атомів.

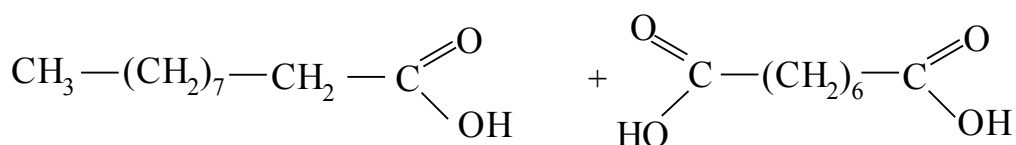
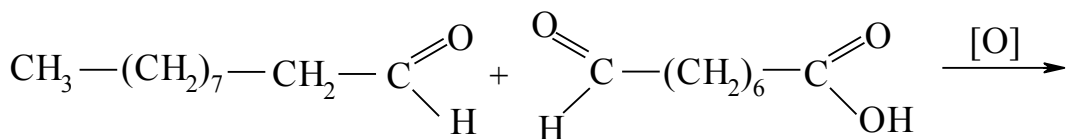
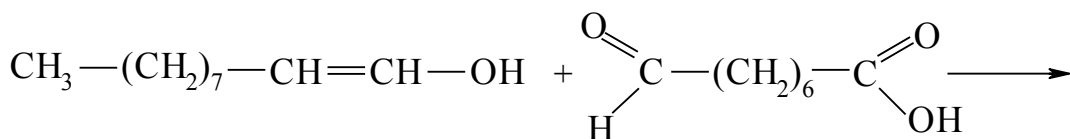
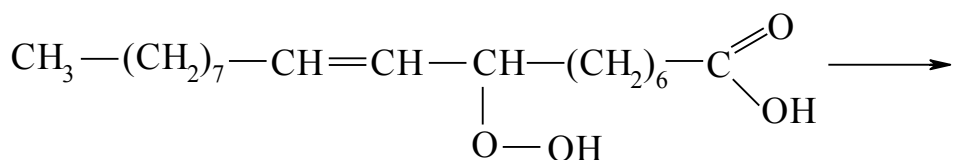
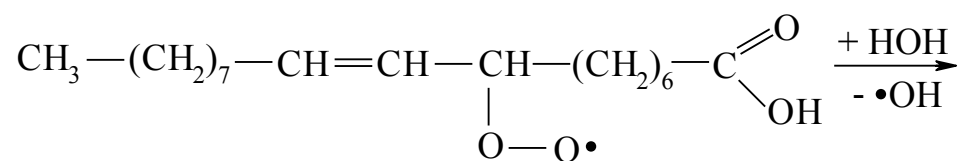
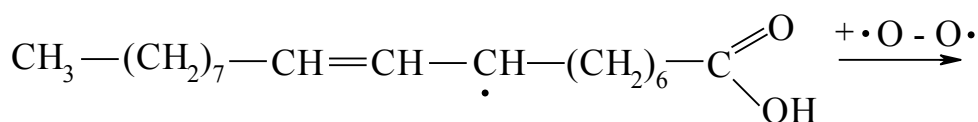
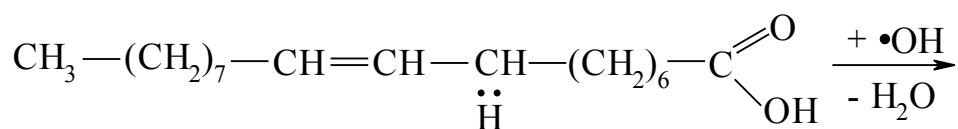
Радикальні реакції складаються з трьох стадій – ініціювання, ріст і обрив ланцюга.

Вільні радикали є активними проміжними частками деяких ферментативних процесів. Швидкість радикальних реакцій у нормі регулюється наявністю антиоксидантів, прикладом яких є вітамін Е (токоферол). Вона зростає під час вагітності, при рості злоякісних новоутворень і особливо при радіоактивному опроміненні (променева хвороба).

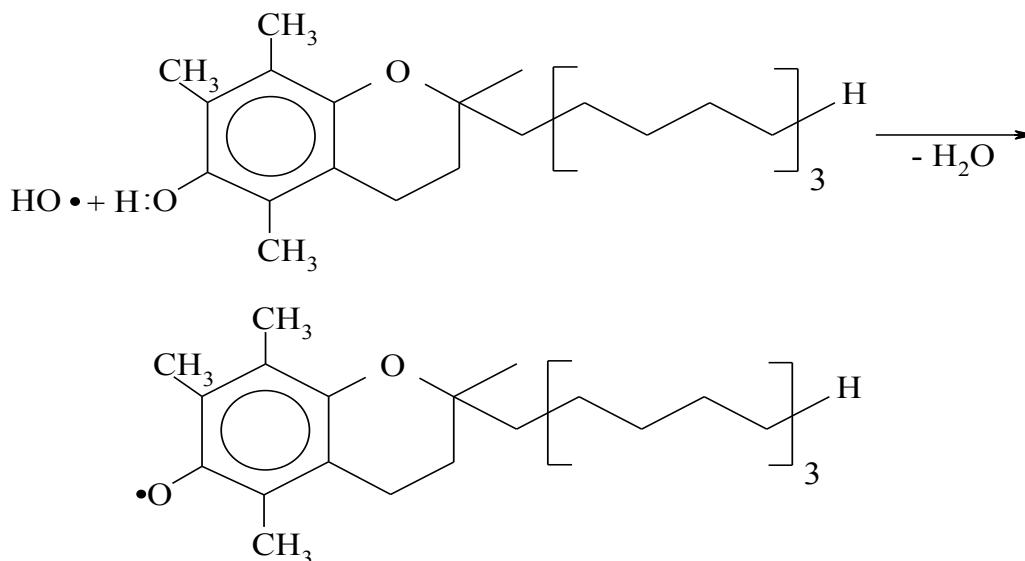
Прикладом радикальної реакції є пероксидне окиснення ліпідів, при якому дії радикалів піддаються ненасичені жирні кислоти, що входять до складу клітинних мембран. При радіоактивному опроміненні можливий розпад на радикали молекул води: $H_2O \rightarrow H\cdot + \cdot OH$.

Гідроксильні радикали атакують молекулу ненасиченої кислоти за метиленовою групою, сусідньої з подвійним зв'язком, оскільки при цьому утворюється радикал, стабілізований за рахунок участі неспареного електрона в спряженні з електронами π -зв'язку.

Далі органічний радикал взаємодіє з бірадикальною молекулою кисню з утворенням нестабільних гідропероксидів, які розпадаються з утворенням альдегідів, що окислюються в кислоти – кінцеві продукти реакції. Наслідком пероксидного окиснення є руйнування клітинних мембран.



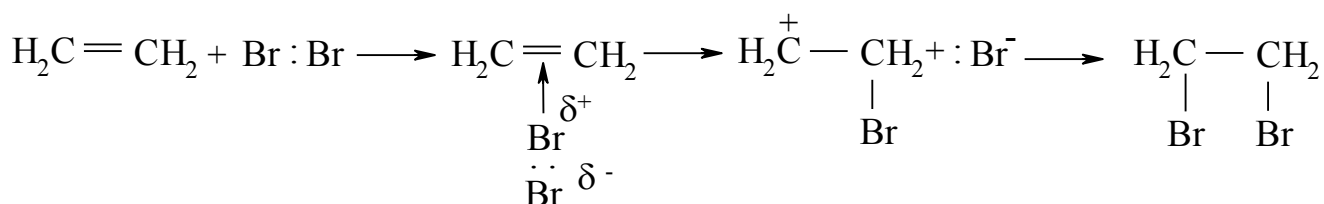
Інгібуюча дія вітаміну Е обумовлена його здатністю зв'язувати радикали, які утворюються в клітинах:



В утвореному фенокисидному радикалі неспарений електрон знаходиться в спряженні з π -електронною хмарою ароматичного кільця, що спричиняє його відносну стабільність.

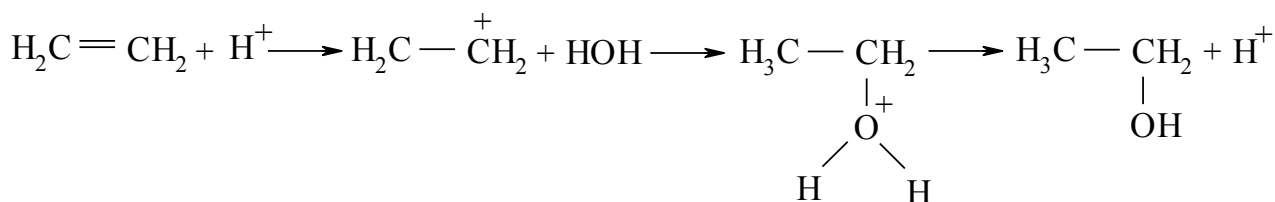
Для ненасичених вуглеводнів, що містять атоми карбону в стані sp^2 - або sp -гібридизації, типові реакції йдуть з розривом π -зв'язку, тобто реакції приєднання. Ці реакції можуть проходити як за радикальним, так і за іонним механізмом. В останньому випадку відбувається електрофільне приєднання.

Наприклад:



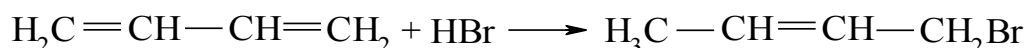
У результаті первинної взаємодії між бромом і електронами подвійного зв'язку молекула броду поляризується з утворенням нестійкого π -комплексу. Переходить в карбкатион, у якому бром зв'язаний з карбоном σ -зв'язком. Процес закінчується атакою аніоном Br^- , що призводить до утворення кінцевого продукту реакції. Часто реакції електрофільного приєднання каталізуються

кислотами. У цих випадках утворення карбкатионів відбувається за рахунок приєднання протона. Це відбувається, зокрема, при гідратації алкенів у присутності сірчаної кислоти:

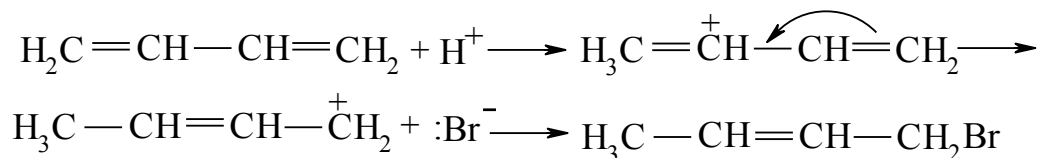


До утвореного карбкатиона приєднується молекула води за рахунок спарених електронів атома кисню. Утворюється нестійке алкільне похідне оксонію, яке стабілізується з виділенням протона.

Наслідком наявності в спряжених системах загальної для всієї системи π -електронної хмари є їхня здатність вступати в реакції у вигляді цілого блоку. Наприклад, бутадієн-1,3 вступає в реакції 1,4-приєднання, тобто приєднання відбувається до кінцевих атомів спряженої системи:



Реакція відбувається за механізмом електрофільного приєднання:



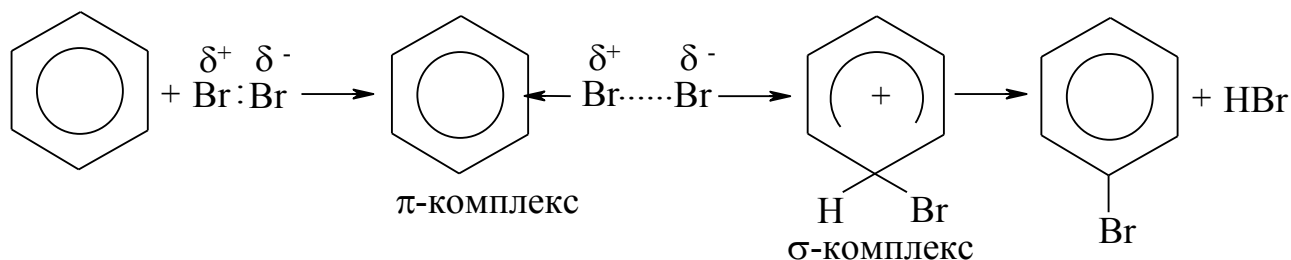
Для ароматичних сполук, що містять замкнуту спряжену систему і мають унаслідок цього значну міцність, характерні реакції електрофільного заміщення. Наявність підвищеної електронної густини по обидва боки кільця захищає його від атаки нуклеофільними реагентами та, навпаки, полегшує можливість атаки катіонами й іншими електрофільними частками.

Реакції електрофільного заміщення в ароматичних сполуках відбуваються у дві стадії. На першій з них відбувається порушення ароматичності і перехід одного з атомів карбону ароматичного ядра в стані sp^3 -гібридизації. Друга

стадія полягає у відділенні протона й відновленні енергетично вигідної ароматичної структури.

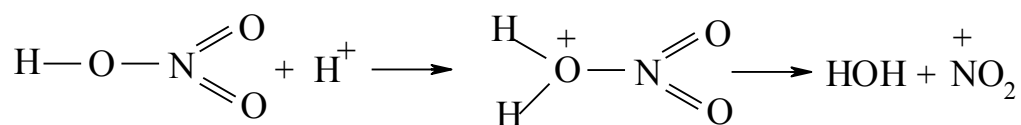
Як приклад розглянемо механізм процесів галогенування та нітрування бензену.

Взаємодія бензену з галогенами відбувається в присутності каталізаторів $AlBr_3$, $FeCl_3$ (так званих кислот Льюїса). Вони викликають поляризацію молекули галогена, після чого вона атакує π -електрони бензенового кільця:

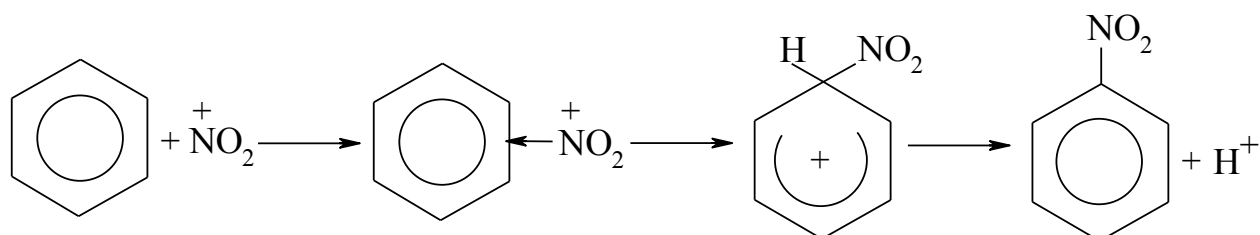


Спочатку утворюється π -комплекс, що повільно переходить в σ -комплекс, у якому бром утворює ковалентний зв'язок з одним з атомів карбону за рахунок двох із шести електронів ароматичного кільця. σ -комплекс є менш вигідною структурою через порушення ароматичності, яка відновлюється шляхом виділення протона.

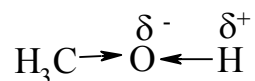
Нітрування бензену проводиться сумішшю нітратної та сірчаної кислот. Сірчана кислота каталізує реакцію, протонуючи нітратну кислоту, яка потім розщеплюється з утворенням іона нітронію – NO_2^+ :



Катіон нітронію (NO_2^+) атакує ароматичне ядро, утворюючи нітропохідне (у даному випадку – нітробензен):

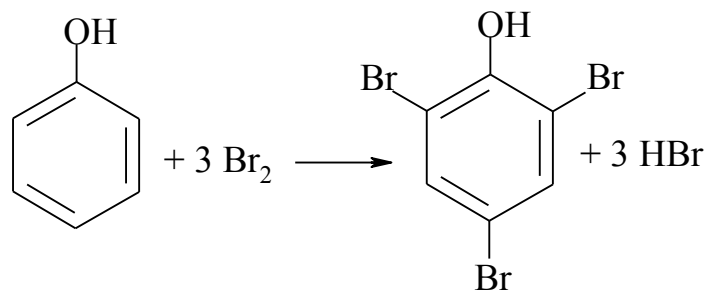


приєднання часто є кислоти. Прикладом таких реакцій є гідратація ненасичених сполук:

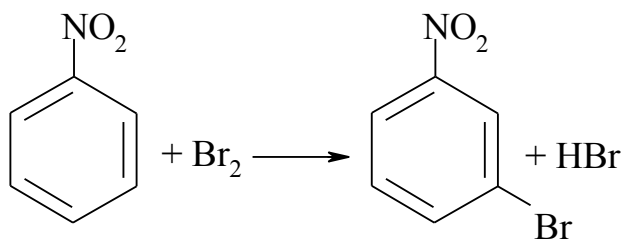


До утвореного карбкатиона приєднується молекула води за рахунок спарених електронів атома кисню. Утворюється нестійке похідне оксонію, яке стабілізується з виділенням протона. Продуктами реакції є спирти.

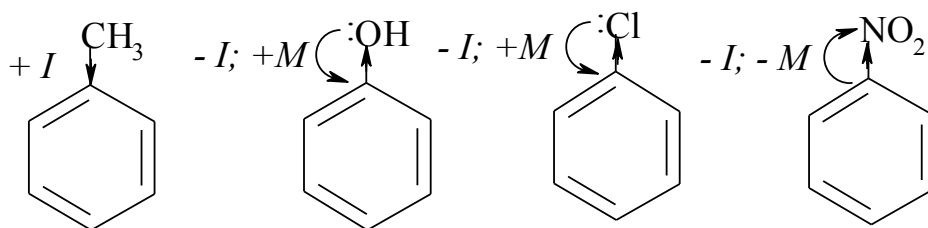
Електронні ефекти замісників визначають напрям реакцій електрофільного заміщення в ароматичному ядрі. При вивченні цих реакцій було помічено, що, якщо в ядрі вже є якийсь замісник, то наступні замісники направляються в певне положення залежно від характеру першого. Такі групи як $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, алкільні радикали, галогени орієнтують наступні замісники переважно в орто- і пара-положення. Вони є замісниками першого роду:



Замісники другого роду: $-\text{NO}_2$, $>\text{C}=\text{O}$, $-\text{COOH}$ орієнтують наступні замісники переважно в мета-положення:



Причому бромовання фенолу відбувається легше, а нітробензену – важче, ніж бензену. Для з'ясування причин різної спрямовуючої дії замісників розглянемо їхні електронні ефекти:



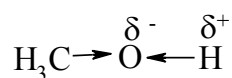
Вуглеводневі радикали за рахунок +I-ефекту підвищують електронну густину в орто- і пара-положеннях. Як зазначалося при розгляді механізму реакції, спочатку відбувається приєднання електропозитивної частки, яка буде направлятися до атомів, які мають підвищену електронну густину.

У гідроксильній групі переважає мезомерний ефект, оскільки валентні електрони карбону й кисню знаходяться на 2р-орбіталях, між якими відбувається ефективне перекривання. У цьому випадку електронна густина у кільці збільшується, і воно активується в орто- і пара-положеннях.

У хлору переважає індуктивний ефект, тому що його валентні електрони розташовані на більш рихлій 3р-орбіталі та її перекривання з 2р-орбіталлю карбону менш ефективне. Тому хлор дезактивує бензенове ядро, хоча і є орто-пара-орієнтантом за рахунок певного спряження електронів карбону й хлору.

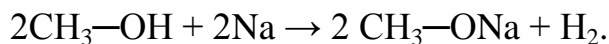
Нітрогрупа має -I і -M ефекти, тому дезактивує ядро переважно в орто- і пара-положеннях. Оскільки атака електрофільної частки відбувається за місцем з підвищеною електронною густиною, у цьому випадку при реакціях електрофільного заміщення будуть утворюватися переважно мета-ізомери.

3. Атом кисню гідроксильної групи є найбільш електронегативним у молекулах спиртів. Це обумовлює зміщення електронів ковалентних зв'язків до атома кисню й поляризацію цих зв'язків:

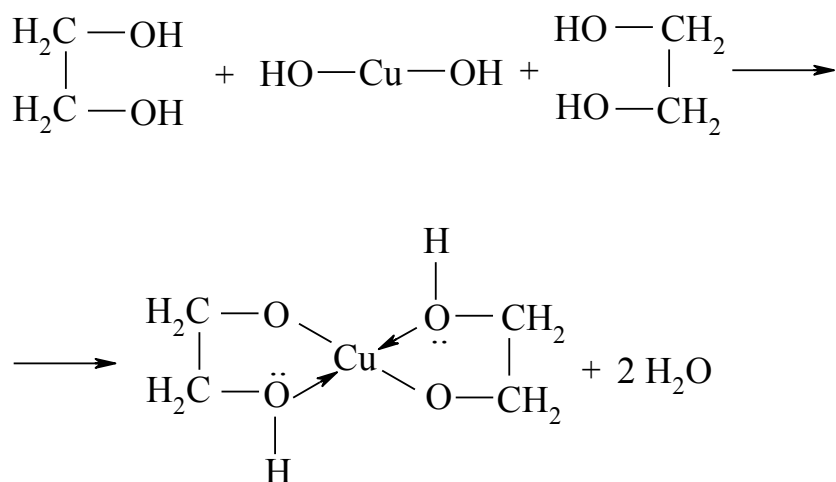


Полярність O–H зв'язку в гідроксильній групі спирту обумовлює її здатність до гетеролітичного розриву з відділенням протона, тобто прояв кислотних властивостей. Це має місце при взаємодії з активними металами; при

цьому утворюються тверді речовини, що розчиняються в спирті, – алкоголяти з іонним зв'язком оксиген–метал:



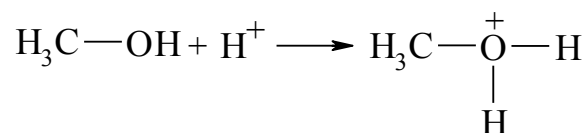
Позитивний індуктивний ефект вуглеводневого радикала зменшує полярність О–Н зв'язку і послаблює кислотні властивості спиртів. Тому спирти є слабшими кислотами, ніж вода (рКа води 15,7, метанолу–16, етанолу–18). З цієї ж причини кислотність зменшується зі збільшенням числа атомів карбону в радикалі. Кислотність багатоатомних спиртів більша, ніж одноатомних, завдяки -I ефекту гідроксильних груп. (рК етиленгліколю 15,18). Особливо легко атоми гідрогену гідроксилів багатоатомних спиртів заміщуються деякими важкими металами внаслідок утворення внутрішньокмплесних сполук – *хелатів*:



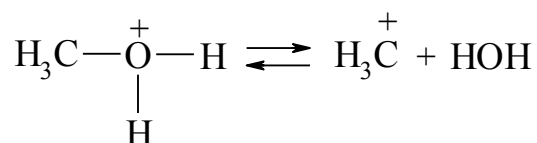
Хелати мають яскраве забарвлення, і їх утворення використовується для якісного визначення багатоатомних спиртів.

Полярність С–О зв'язку в молекулах спиртів обумовлює їхню здатність вступати в реакції нуклеофільного заміщення, у яких гідроксильна група заміщується іншою нуклеофільною частинкою.

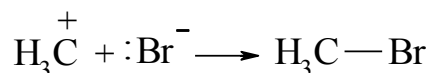
Багато реакцій нуклеофільного заміщення в спиртах каталізуються кислотами. У цьому випадку на першій стадії відбувається приєднання протона за рахунок неподіленої пари електронів оксигенового атома:



Похідне оксонію, що утворилося, перебуває в стані рівноваги з карбкатионом:



Цей карбкатион стабілізується за рахунок взаємодії з нуклеофільною частинкою. Так, при взаємодії спиртів з галогеноводнями карбкатион взаємодіє з аніоном галогену:



Введення атома галогену в молекулу вуглеводню супроводжується появою високої біологічної активності у продукті галогенування. Для галогеналканів характерною є висока наркотична активність, тому деякі з них застосовуються як засоби для анестезії. Атом галогену в бічному ланцюзі гомологу бензену надає сполучі сльозоточиву дію, так бензилідид $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{I}$ є «поліцейським газом».

Йодоформ CHI_3 – антисептик, входить до складу мазей, присипок, застосовується в стоматології.

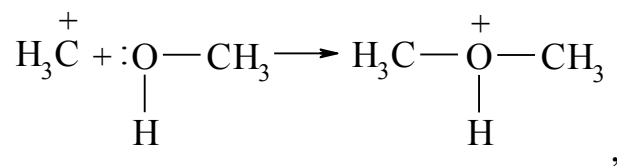
Хлоретил $\text{C}_2\text{H}_5-\text{Cl}$ застосовується місцево, кипить при температурі $12^\circ\text{C}-14^\circ\text{C}$, випаровуючись з поверхні шкіри, знеболює.

Хлороформ CHCl_3 – засіб для інгаляційного наркозу.

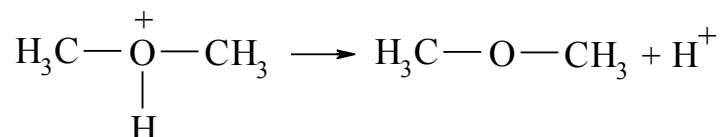
Фторотан $\text{CF}_3-\text{CHClBr}$ являє собою засіб для комбінованого інгаляційного наркозу.

Трихлоретилен $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$ застосовується для короткочасного наркозу.

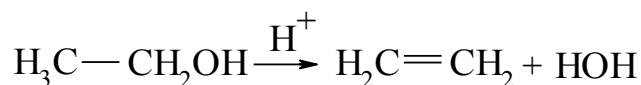
При утворенні етерів у присутності сірчаної кислоти карбкатион приєднується до атома кисню іншої молекули спирту, утворюючи двозамісне похідне оксонію:



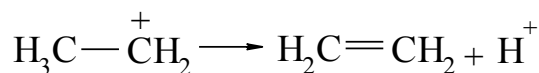
яке, втрачаючи протон, перетворюється на етер:



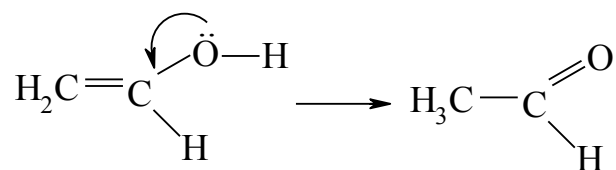
У спиртів реакції нуклеофільного заміщення конкурують з реакціями елімінування (відщеплення). Так, при нагріванні спиртів з концентрованою сірчаною кислотою відбувається дегідратація, і утворюються ненасичені вуглеводні:



Основна відмінність реакцій утворення етерів та ненасичених вуглеводнів полягає в тому, що в останньому випадку береться більша кількість кислоти, достатня для протонування всіх молекул спирту. В цьому випадку карбкатиони не можуть приєднатися до молекул спирту, а стабілізуються, виділяючи протон:

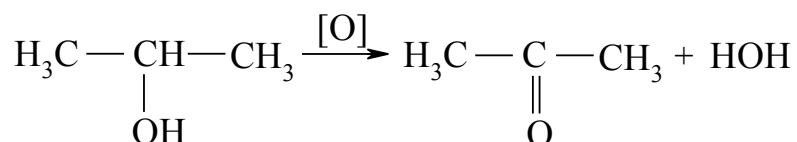
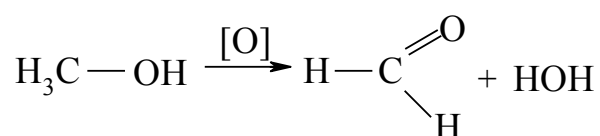


Спирти, які містять гідроксил у sp^2 -гібридного атома карбону, дуже нестійкі та перетворюються на карбонільні сполуки:

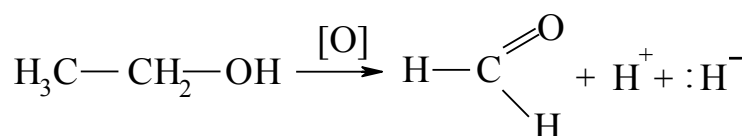


Це пояснюється спряженням спарених електронів атомів кисню з електронами π -зв'язку в радикалі, унаслідок чого гідроксильна група проявляє +М-ефект. Дефіцит електронної густини на атомі кисню зростає, що веде до посилення поляризації О–Н зв'язку, збільшення рухливості гідрогену гідроксильної групи. Він легко відділяється у вигляді протона і за рахунок електронів π -зв'язку приєднується до атома карбону, який має частково негативний заряд.

При окисненні спиртів утворюються різні продукти, залежно від будови спирту. Первинні спирти окиснюються до альдегідів, вторинні – до кетонів:

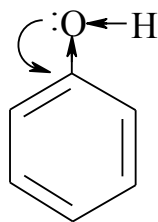


При біологічному дегідуванні кисневмісні сполуки можуть віддавати або два протони й два електрони, або протон і гідрид-іон:

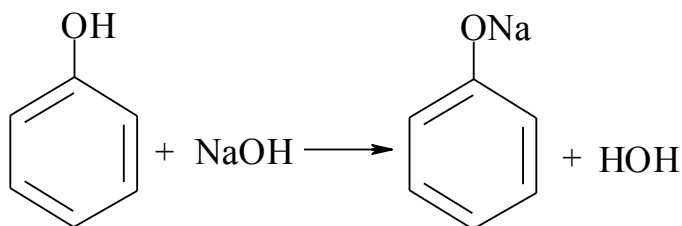


Цей процес йде за участю коферменту НАД⁺, який є акцептором гідрид-іонів.

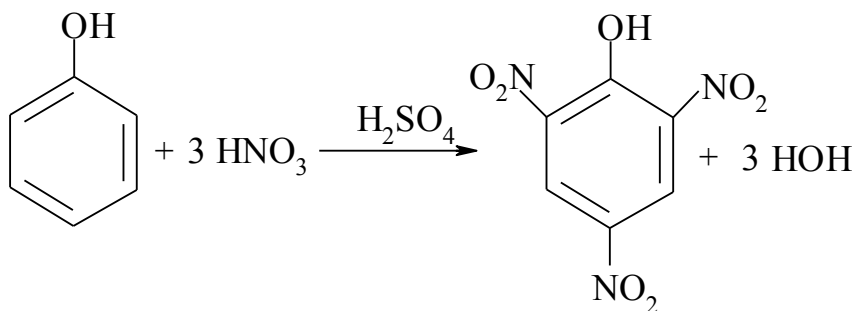
Феноли є більш сильними кислотами, ніж спирти; рК фенолу 10,0 – на 6 одиниць менше, ніж рК аліфатичних спиртів. Це пояснюється зміщенням спарених електронів атома кисню до ароматичного ядра (+М-ефект), що спричиняє зростання поляризації О–Н зв'язку і полегшення його гетеролітичного розриву:



На відміну від спиртів феноли легко взаємодіють з лугами, утворюючи солі – феноляти:

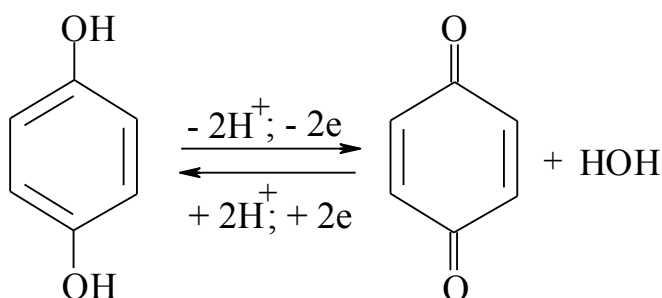


Підвищуючи електронну густану у бензеновому ядрі, гідроксильна група полегшує реакції електрофільного заміщення та є орто-, пара-орієнтантом:



Наслідком участі атома кисню гідроксильної групи в утворенні замкнутої спряженої системи є посилення зв'язку цього атома з атомом карбону ароматичного ядра. Тому гідроксильна група фенолів стійка до реакцій нуклеофільного заміщення. Безпосередньо перетворити феноли до відповідних галогенопохідних вуглеводнів неможливо.

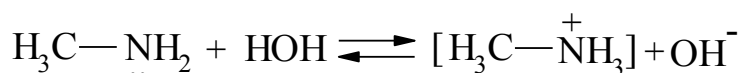
Гідроксильна група фенолів може бути окиснена до карбонілу. Важливе біологічне значення мають взаємоперетворення гідрохінону й хінону:



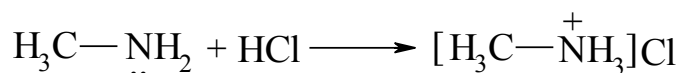
Хінони мають спряжену систему, що складається з двох π -зв'язків у циклі і ще двох – у карбонільних групах. Наведені вище перетворення не пов'язані з розривом спряженої системи, тому вони не вимагають значних витрат енергії і проходять досить легко.

Хіноїдне угруповання входить до складу коферменту Q (убіхінон). В організмі убіхінон легко й оборотно відновлюється до відповідного гідрохінону, що обумовлює його участь у дихальному ланцюгу мітохондрій.

4. Хімічні властивості нітрогенвмісних сполук багато в чому визначаються наявністю в атомі нітрогену неподіленої електронної пари, за рахунок якої можливе утворення донорно-акцепторного зв'язку. Так, при розчиненні аліфатичних амінів у воді відбувається приєднання протона, а гідроксильні іони зумовлюють лужну реакцію розчину:

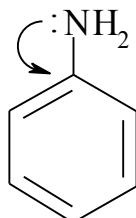


При взаємодії амінів з кислотами утворюються солі:



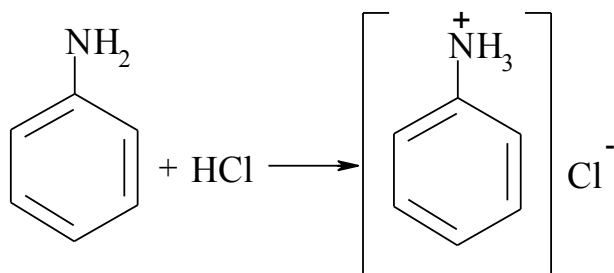
Унаслідок +I-ефекту вуглеводневих радикалів аміни є більш сильними основами, ніж аміак.

Основні властивості ароматичних амінів виражені набагато слабкіше, ніж у аліфатичних. Це обумовлено спряженням неподіленої електронної пари атома нітрогену з π -електронною системою ароматичного ядра (+M ефект).



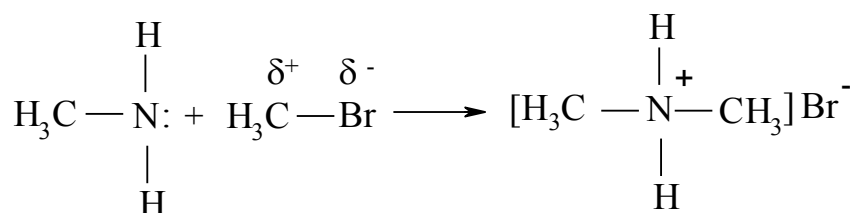
Унаслідок цього електронна густина на атомі нітрогену знижується та його здатність приєднувати протон ослаблюється. Ароматичні аміни у водному

розчині не змінюють забарвлення індикаторів, не утворюють солей зі слабкими кислотами. При взаємодії із сильними кислотами утворюються солі:

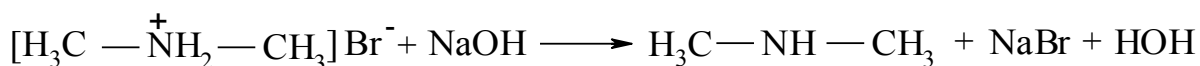


Електроноакцепторні замісники зменшують основність ароматичних амінів, а електронодонорні – збільшують її.

За рахунок неподіленої пари електронів нітрогену можливе не тільки приєднання протону, але й взаємодія зі сполуками, що містять атом карбону з частково позитивним зарядом. При реакціях з алкілгалогенідами відбувається алкілування амінів:



Утворюється сіль, з якої луги витісняють вільний амін:

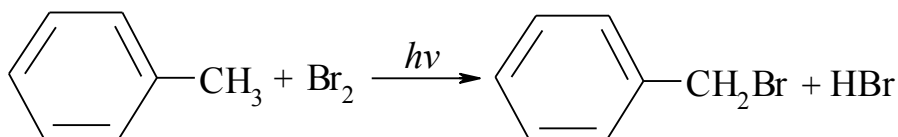


Таким чином, з первинного аміну можна отримати вторинний, а потім і третинний амін.

Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання за еталонами відповідей

Завдання № 1

1. До якого типу належить реакція:



- A. Радикального заміщення.
- B. Електрофільного приєднання.
- C. Електрофільного заміщення.

2. Метильна група в молекулі толуену проявляє властивості:

- A. Насичених вуглеводнів.
- B. Ненасичених вуглеводнів.
- C. Ароматичних вуглеводнів.

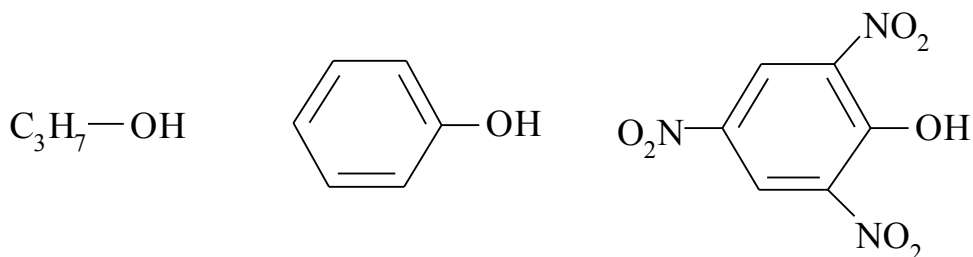
3. Для бензену характерні реакції:

- A. Радикального заміщення.
- B. Електрофільного приєднання.
- C. Електрофільного заміщення.

Еталони відповідей: 1-А, 2-А, 3-С.

Завдання № 2

1. Як змінюються кислотні властивості в ряду сполук:



- A. Зменшуються.
- B. Збільшуються.
- C. Не змінюються.

2. Кислотні властивості фенолів порівняно зі спиртами:

- A. Зменшуються.
- B. Збільшуються.
- C. Не змінюються.

3. Нітрогрупа ($-NO_2$; електроніоакцепторний замісник):

- A. Посилює кислотні властивості.
- B. Ослаблює кислотні властивості.
- C. Не впливає.

Еталони відповідей: 1-В, 2-В, 3-А.

Тема

Будова та властивості альдегідів і кетонів

Актуальність теми. Матеріал даної теми є основою для розуміння на молекулярному рівні хімічних процесів, що відбуваються в живих організмах у процесі обміну речовин. Оксопохідні сполуки беруть участь у низці реакцій у біологічних системах. Так, альдольна конденсація подовжує карбоновий ланцюг, дає можливість утворення імінів, має місце в реакціях переамінування, а реакція утворення напівацеталю і ацеталей лежить в основі існування вуглеводів.

Загальні цілі: вивчити загальну характеристику альдегідів і кетонів. Розглянути хімічні властивості оксосполук: реакції нуклеофільного приєднання, окиснення та відновлення.

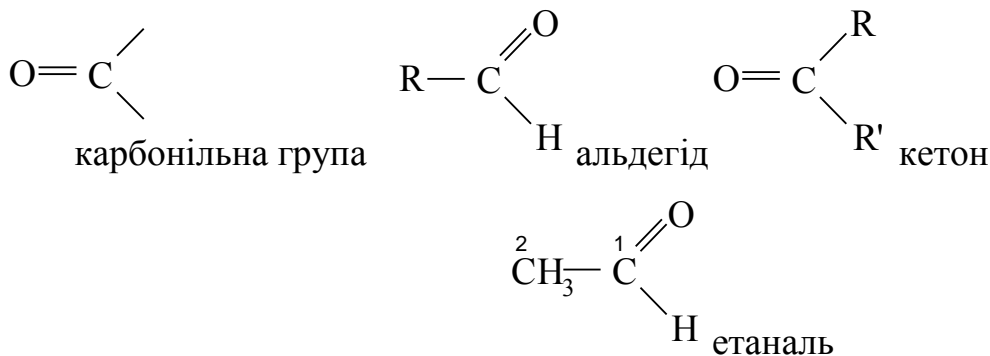
Конкретні цілі

1. Уміти застосовувати взаємозв'язок електронної й просторової будови функціональних груп оксосполук і їхніх хімічних властивостей.
2. Уміти описати механізм реакції нуклеофільного приєднання (A_N) в оксосполуках.

Теоретичні питання

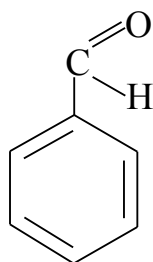
1. Загальна характеристика альдегідів і кетонів.
2. Будова карбонільної групи.
3. Хімічні властивості альдегідів і кетонів:
 - а) реакції нуклеофільного приєднання (A_N);
 - б) реакції відновлення та окиснення.
4. Якісні реакції на виявлення альдегідної групи.
5. Медико-біологічне та фармацевтичне значення альдегідів і кетонів.

1. Сполуки, що містять карбонільну групу (оксогрупу або карбоніл), називаються *оксополуки*. Вони представлені альдегідами й кетонами. Назва альдегідів за міжнародною номенклатурою утворюється шляхом додавання закінчення «аль» до назви відповідного вуглеводню, причому ця група визначає початок нумерації. Наприклад, етаналь.

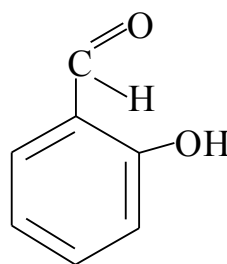


Тривіальні назви альдегідів мають в кореневій основі назву карбонової кислоти з додаванням слова «альдегід» (див. табл.). Наприклад, формальдегід називають мурашиним альдегідом або формальдегідом.

Назва кетонів за міжнародною номенклатурою утворюється шляхом додавання до назви карбонового ланцюга закінчення «-он», положення якого зазначено цифрою, при чому нумерацію починають з найближчого до нього кінця ланцюга молекули. Кетони мають також тривіальні назви, наприклад, дифенілкетон (бензофенон).



бензальдегід



саліциловий альдегід

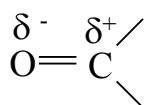
Найменування і скорочені структурні формули поширених альдегідів

Назва альдегіду	Скорочена структурна формула
<i>Аліфатичні альдегіди</i>	
метаналь (формальдегід, мурашиний альдегід)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$
етаналь (ацетальдегід, оцтовий альдегід)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$
пропаналь (пропіоновий альдегід)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$
бутаналь (бутиральдегід, масляний альдегід)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$
пентаналь (валеріановий альдегід)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$
<i>Ароматичні альдегіди</i>	
бензальдегід, бензойний альдегід	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$
2-гідроксибензальдегід, саліциловий альдегід	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5(\text{OH})-\text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{array}$

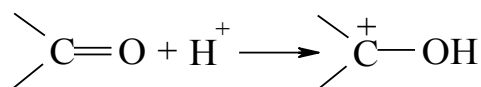
Найменування й структурні формули поширених кетонів

Назва кетонів	Структурна формула
<i>Аліфатичні кетони</i>	
Пропанон, диметилкетон, ацетон	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Бутанон-2, метилетилкетон	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
3-метилбутанон-2 (метилізопропілкетон)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH} - \text{CH}_3 \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array}$
Пентанон-2 (метилпропілкетон)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Пентен-4-он-2	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
<i>Ароматичні кетони</i>	
Дифенілкетон (бензофенон)	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Пропілфенілкетон	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - (\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

2. Подвійний зв'язок у карбонільній групі, який утворений карбоном з атомом кисню – один π -зв'язок і один σ -зв'язок. Унаслідок зсуву електронної густини від атома карбону до атома кисню в карбонільній групі виникають такі заряди:

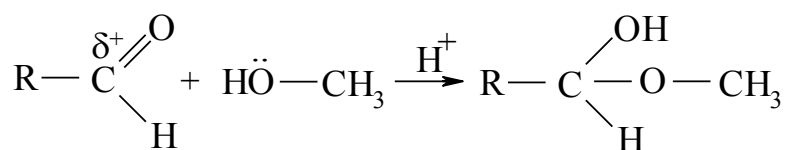


Наявність у карбонільних групах альдегідів і кетонів сильно поляризованого подвійного зв'язку є причиною високої реакційної здатності цих сполук. Для карбонільних сполук характерні реакції нуклеофільного приєднання. Реакції каталізуються кислотами, оскільки протони, приєднуючись до атома кисню, перетворюють молекулу на карбокатион:

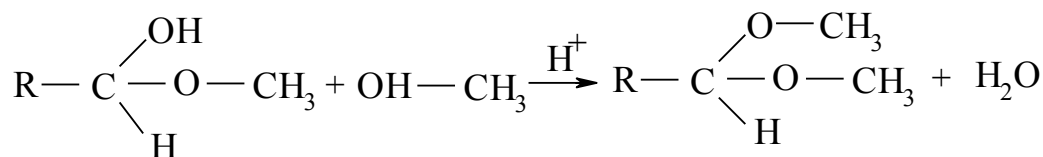


3. а) Найбільш поширеними реакціями (A_N) є:

Утворення напівацеталей та ацеталей. При взаємодії альдегідів з однією або двома молекулами спирту утворюються напівацеталі й ацеталі за механізмом нуклеофільного приєднання. Нуклеофільною частинкою в цих реакціях є гідроксильна група спирту.



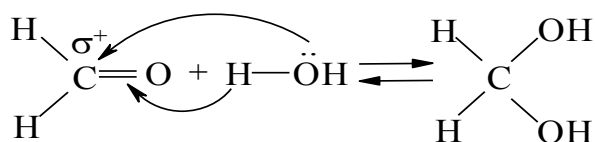
напівацеталь



ацеталь

Реакції утворення напівацеталю й ацеталю є оборотними, тому легко гідролізуються у кислому середовищі. Кетони в аналогічних умовах кеталей не утворюють. Слід зазначити, що утворення ацеталей часто використовується в органічному синтезі як тимчасовий захист альдегідної групи.

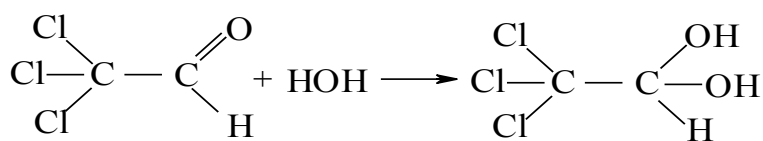
Утворення гідратів. Альдегіди, як найбільш активні представники оксосполук, здатні до приєднання молекули води з утворенням гідратів. Реакція оборотна й стабільні гідрати утворюються тільки з деякими активними альдегідами, наприклад, з формальдегідом:



формальдегід

гідрат формальдегіду

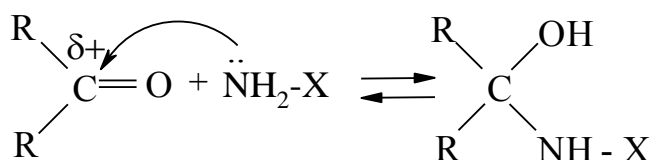
При розчиненні у воді трихлороцтового альдегіду (хлоралу) утворюється стабільна сполука хлоральгідрат. Хлоральгідрат має наркотичну активність, що і зумовило його застосування в медицині, зі снодійним і протисудомним ефектом.



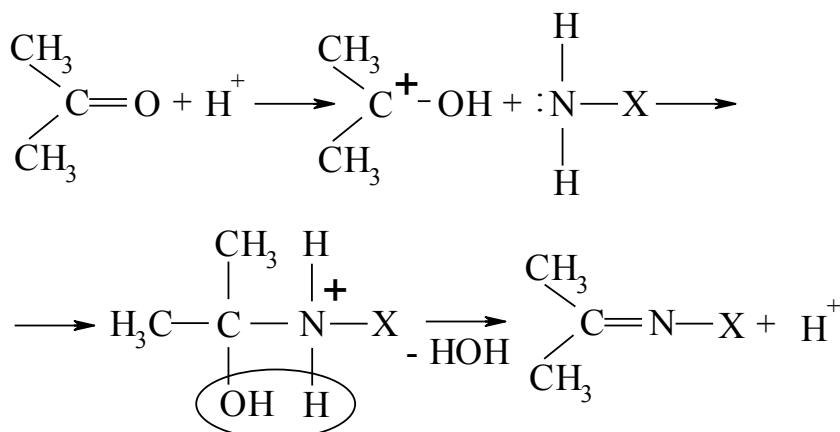
хлораль

хлоральгідрат

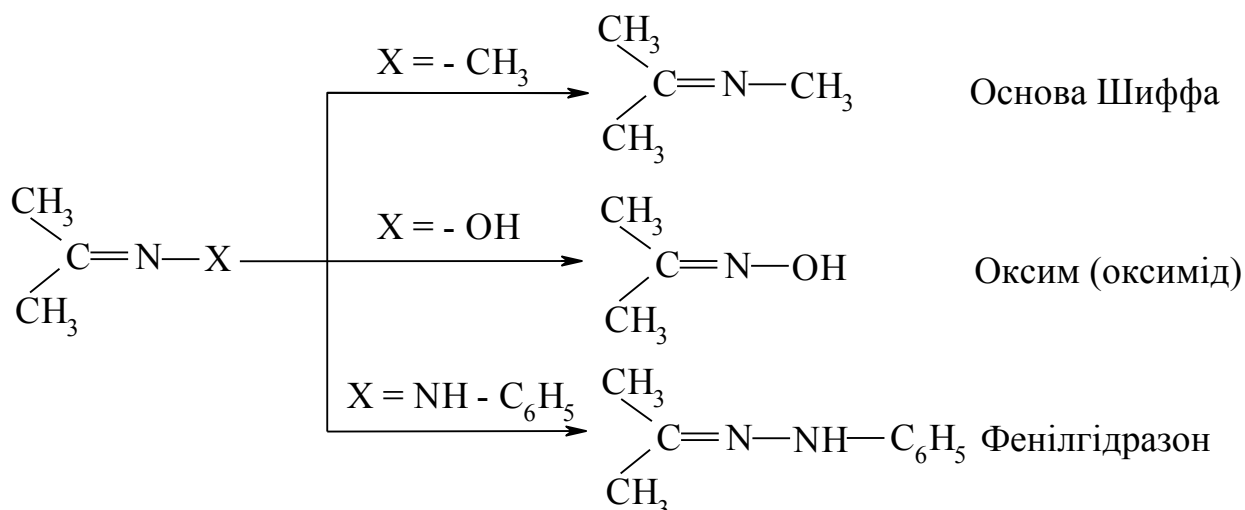
Утворення імінів. Взаємодія з амінами відбувається за механізмом «приєднання–відщеплення» і складається з двох етапів: на першому етапі реакції приєднується нуклеофільна частка $\text{H}_2\text{N}-\text{X}$ (де $\text{X} = \text{H}, -\text{OH}, -\text{NH}_2, -\text{Alk}, -\text{Ar}$) до позитивно зарядженого карбону карбонільної групи, при цьому подвійний зв'язок у групі $\text{C}=\text{O}$ розривається:



Відщеплення від термодинамічно нестійкого продукту реакції молекули води (реакція елімінування) з утворенням основи Шиффа відбувається на другому етапі:



У загальному вигляді:

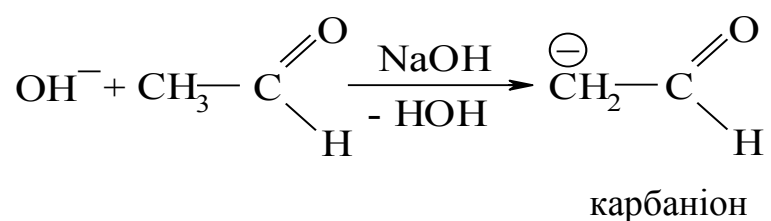


Важливо відзначити, що утворення іміну є необхідною стадією зв'язування молекули ретиналю з білком у біохімічному процесі збудження паличок сітківки ока.

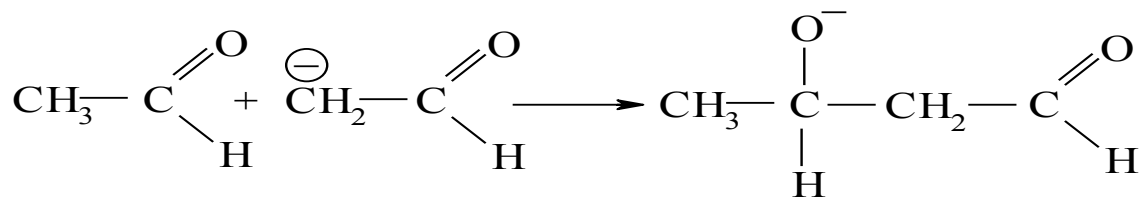
Основи Шиффа можуть бути також інтермедіатами біохімічних реакцій проміжного обміну амінокислот в організмі, наприклад, у процесах трансамінування й відновного амінування α -кетокислот і α -амінокислот.

Альдольна конденсація. Конденсацією називається реакція, яка спричиняє подовження карбонового скелета. Зазвичай у результаті реакції конденсації виділяється молекула води або іншої речовини. Конденсація альдегідів і кетонів називається альдольною конденсацією або альдольним приєднанням.

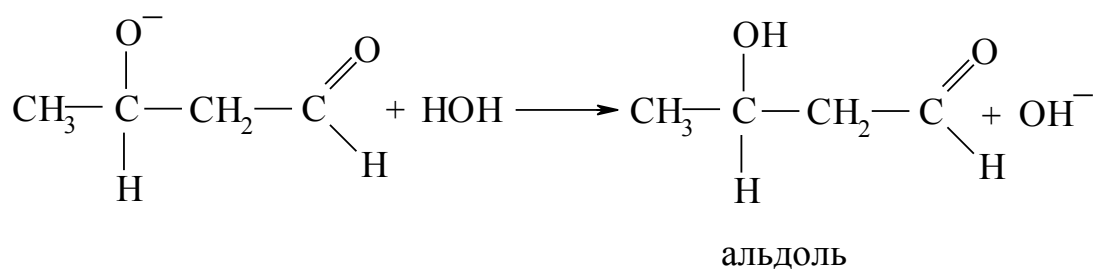
Наявність рухомого α -гідрогенового атома в молекулі насичених альдегідів і кетонів надає їм здатність вступати в реакцію нуклеофільного приєднання з карбоксильною групою іншої молекули. Це оборотна реакція, каталізатором якої є луг. Важливо відзначити механізм реакції. Гідроксильний іон лугу, відокремлюючи протон від α -карбонового атома, перетворює молекулу на карбаніон:



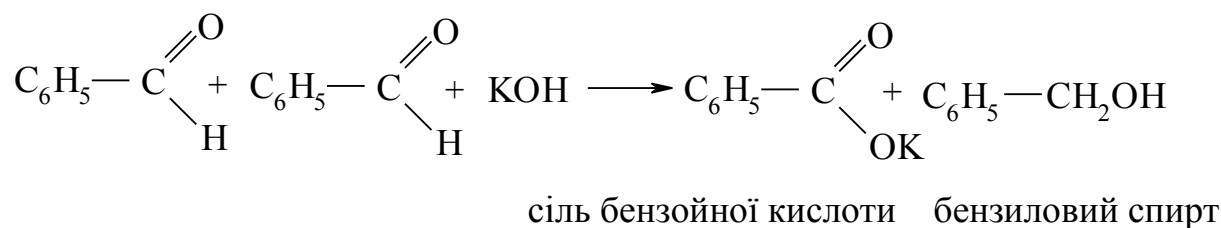
Карбаніон приєднується подвійним зв'язком у карбонільній групі іншої молекули:



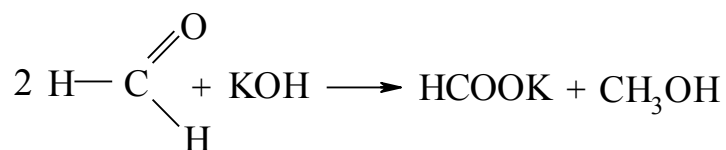
Утворений аніон стабілізується, приєднуючи протон від молекули води:



C-H кислотами можуть бути лише речовини, які мають атом гідрогену у α -вуглецевого атома. Так, бензальдегід, що не має таких атомів, у присутності лугів не утворює альдолю, а вступає в реакцію Канніццаро: самоокиснення й самовідновлення альдегідної групи. У результаті одна молекула відновлюється в бензиловий спирт, а друга окиснюється в бензойну кислоту, утворюючи з лугом сіль:



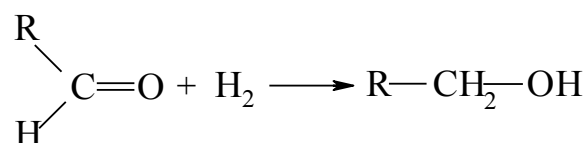
Аналогічно поводить себе формальдегід, який не має атомів карбону в радикалі:



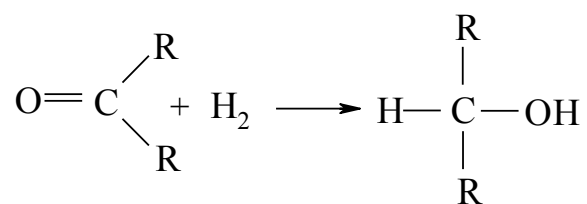
Реакція альдольної конденсації має велике практичне значення, тому що дозволяє збільшувати довжину карбонового ланцюга. Так, у біохімії для подовження карбонового ланцюга в циклі Кребса відбувається взаємодія щавлевооцтової кислоти з ацетилкоферментом А з утворенням лимонної кислоти.

б) Реакції відновлення і окиснення.

При відновленні альдегідів утворюються первинні спирти:

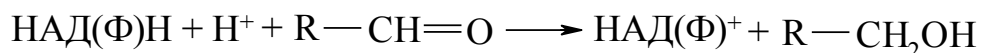


При відновленні кетонів утворюються вторинні спирти:

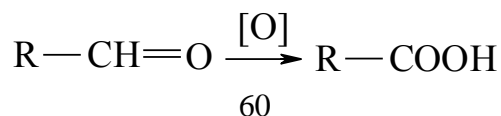


Відновлення альдегідів і кетонів проводиться за допомогою гідридів металів (LiH, NaH), які вивільняють гідрид-іон H⁻, що є нуклеофільною частинкою, яка приєднується за подвійним зв'язком C=O. Інший атом гідрогену (у вигляді іона H⁺) поповнюється за рахунок кислоти.

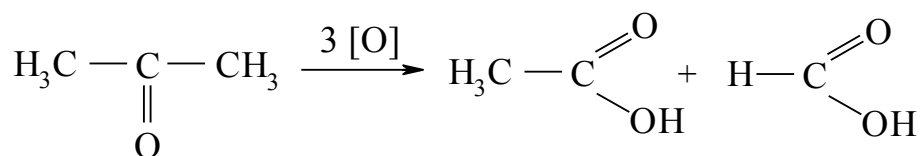
У біохімічних системах відновлення карбонільних сполук з утворенням первинних і вторинних спиртів каталізується ферментами дегідрогеназами, а донорами атомів гідрогену є відновлювальні форми спеціальних коферментів НАД⁺ (нікотинамідадениндинуклеотид) і НАДФ⁺ (нікотинамідадениндинуклеотидфосфат). Реакція відбувається за схемою:



Реакції окиснення є характерними лише для альдегідів, які при цьому перетворюються на відповідні карбонові кислоти:

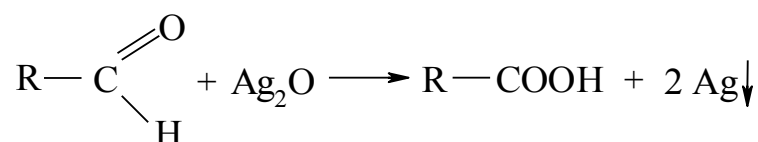


Кетони окиснюються тільки сильними окиснювачами, наприклад, перманганатом калію. При цьому відбувається розрив карбонового ланцюга поряд з карбонільною групою та утворюється дві кислоти:



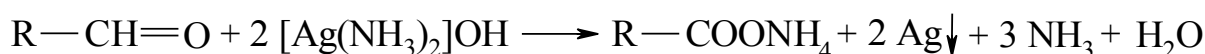
4. Окиснення альдегідів іонами металів (Ag^+ і Cu^{2+}) широко використовується в аналітичній практиці, біохімії й фармакології для визначення альдегідів і кетонів.

Реакція «срібного дзеркала» - окиснення альдегідів амоніачним розчином оксиду срібла (I) (реактивом Толленса) з виділенням металевого срібла:

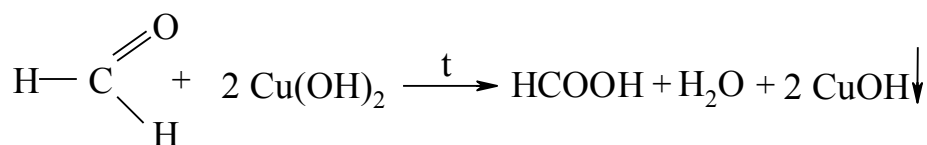


карбонова кислота

Механізм реакції полягає в окисненні альдегіду комплексною сполукою $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$ з утворенням солі амоніаку та відновлення оксиду срібла:



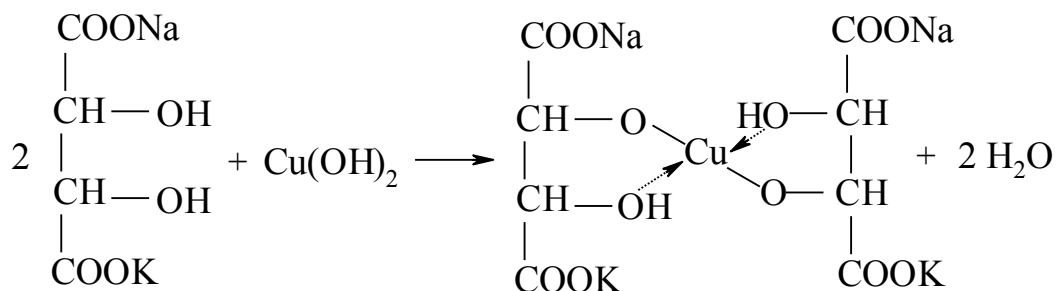
Реакція Троммера з формальдегідом. Сполуки, що містять вільну карбонільну групу, мають здатність відновлювати метали (Ag, Cu, Fe та ін.) у лужному середовищі. При нагріванні розчину формальдегіду з лужним розчином CuSO_4 з'являється жовте забарвлення, обумовлене утворенням гідроксиду купруму (I), при цьому альдегід окиснюється:



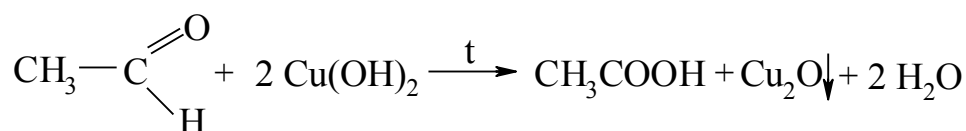
карбонова кислота гідроокис купруму (I)

При подальшому нагріванні жовтий осад набуває червоного кольору за рахунок утворення Cu_2O .

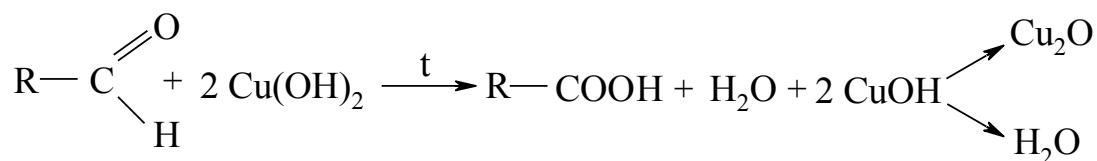
Реакція окиснення альдегіду реактивом Фелінга (комплексу оксиду купруму (II) з калієво-натрієвою сіллю винної (виннокам'яної) кислоти). Для приготування реактиву змішують сульфат купруму з лужним розчином калій-натрій тартратом – сегнетовою сіллю, у результаті чого формується тартратний комплекс міді: $\text{CuSO}_4 + 2 \text{NaOH} \leftrightarrow \text{Cu(OH)}_2 + \text{Na}_2\text{SO}_4$



Реактив Фелінга легко відновлюється альдегідами з утворенням оксиду купруму (I), який випадає у вигляді осаду кольору червоної цегли:



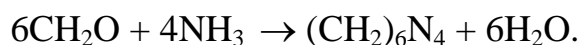
Загальна схема реакції:



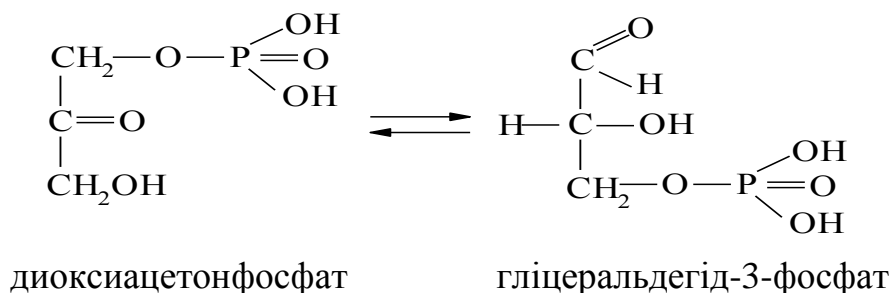
5. Формальдегід (мурашиний альдегід) CH_2O застосовується як дезинфікуючий і консервуючий реагент для анатомічних препаратів у вигляді 37-40 %-го водного розчину («формалін»). Активована за допомогою специфічних ферментів молекула формальдегіду в комплексі з вітаміном B_6 (фолієва кислота) – формілтетрагідрофолат бере участь у біосинтезі пуринового кільця нуклеотидів. Комплекс форміату з амінокислотою метіоніном

(N-формілметіоніном) є визначальною біомолекулою, яка ініціює синтез білка в рибосомах мікроорганізмів. У невеликих кількостях формальдегід утворюється в організмі людини як продукт N-дезалкілювання багатьох лікарських препаратів у гепатоцитах.

З формальдегіду синтезують уротропін, який застосовують для синтезу полімерів, а також як сечогінний засіб:



Ацетон (диметилкетон) $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_3$ – поширений розчинник та речовина, яка широко застосовується у фармацевтичному синтезі. Ацетон також утворюється в значних кількостях в організмі людини при розщепленні глюкози (гліколіз). При цукровому діабеті спостерігається аномально високий вміст вільного ацетону в крові. Діоксиацетонфосфат ферментативним шляхом перетворюється на свою ізомерну форму – гліцеральдегід-3-фосфат:



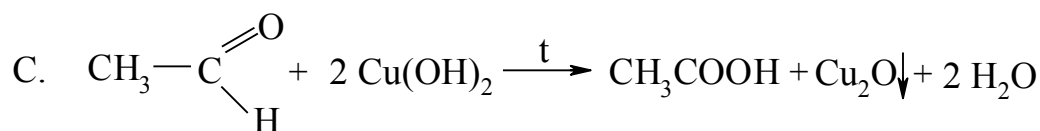
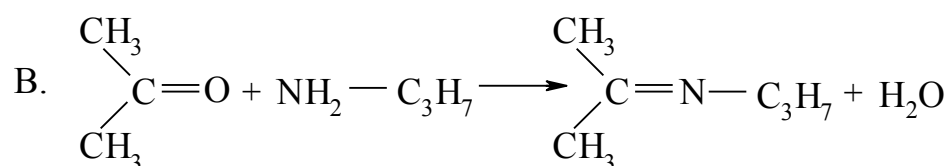
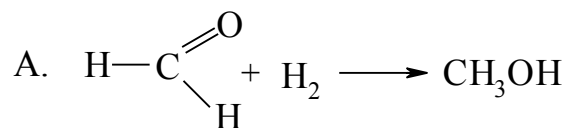
Ацетальдегід (оцтовий альдегід) $\text{CH}_3\text{—CHO}$ – один із центральних інтермедіатів метаболізму в клітині, який у вигляді тіоефіру з коферментом А утворюється при окисненні етилового спирту, у т. ч. як метаболіт ферментативного дегідрування етанолу в організмі.

Альдегіди й кетони в основному є важливими проміжними продуктами обміну речовин, вони утворюються в організмі людини як продукти метаболізму моносахаридів, жирних кислот, амінокислот. Багато альдегідів і кетонів використовують в синтезі ліків.

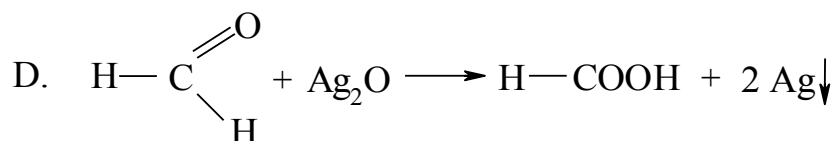
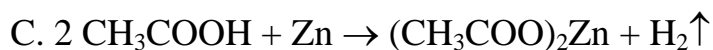
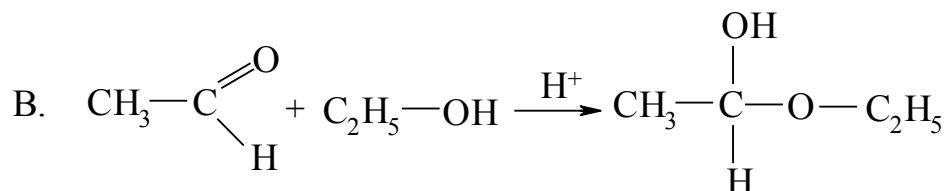
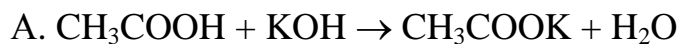
**Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання
за еталонами відповідей**

Завдання № 1

1. Укажіть реакцію утворення іміну:



2. Укажіть рівняння реакції, яке дозволяє отримати напівацеталь:



Еталони відповідей: 1-В, 2-В.

Тема

Структура, властивості й біологічне значення карбонових кислот

Актуальність теми. Медико-біологічне значення карбонових кислот полягає в тому, що багато які з них є метаболітами і наявні в різних рослинних і тваринних організмах. Оцтова кислота і її похідні – ацетати – являють собою структурну одиницю, з якої побудовано багато складних біомолекул, наприклад, стероїдні гормони, ліпіди та ін. Карбоксильна група входить до складу таких важливих груп біомолекул, як гідрокси-, кето- і амінокислоти.

У цілому, у живих організмах найрізноманітніші органічні речовини (вуглеводні, спирти, альдегіди) зазвичай зазнають ферментативного окиснення до відповідних карбонових кислот.

Загальні цілі:

- вивчити склад, будову, властивості та біологічну роль карбонових кислот і їх функціональних похідних;
- уміти використовувати знання властивостей функціональних груп для прогнозування особливостей хімічної поведінки карбонових кислот і їх похідних, які є метаболітами в процесі обміну речовин.

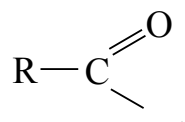
Конкретні цілі

1. Уміти пояснити залежність хімічної та біологічної активності карбонових кислот від електронної та просторової будови молекул.
2. Уміти інтерпретувати механізми реакцій, характерних для карбонових кислот.
3. Уміти пояснити біологічну роль карбонових кислот та їхніх похідних у процесах життєдіяльності.

Теоретичні питання

1. Класифікація карбонових кислот.
2. Електронна будова карбоксильної групи.
3. Реакції солеутворення.
4. Реакції нуклеофільного заміщення:
 - реакція етерифікації, тіоефіри;
 - утворення галогенангідридів та ангідридів кислот;
 - утворення амідів.
5. Декарбоксілювання кислот.

1. Карбонові кислоти – похідні вуглеводнів, які мають у своєму складі карбоксильну групу: –COOH. Загальна формула: R–COOH. Залишок кислоти без гідроксилу – «ацил»:



За кількістю карбоксильних груп кислоти поділяються на:

- *монокарбонові кислоти (одноосновні)*, наприклад:

HCOOH – мурашина (метанова);

CH₃COOH – оцтова (етанова);

CH₃CH₂COOH – пропіонова (пропанова);

CH₃(CH₂)₂COOH – масляна (бутанова);

CH₃(CH₂)₃COOH – валеріанова (пентанова);

CH₃(CH₂)₄COOH – капронова (гексанова);

CH₃(CH₂)₅COOH – енантова (гептанова).

- *дикарбонові*, наприклад:

HOOC–COOH – щавлева (етандіова);

HOOC–CH₂–COOH – малонова (пропандіова);

HOOC–(CH₂)₂–COOH – янтарна (бутандіова);

HOOC–(CH₂)₃–COOH – глутарова (пентандіова).

- *трикарбонові*, наприклад: $\text{HOOC-CH}_2\text{-C}(\text{COOH})(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-COOH}$ – лимонна (3-гідрокси-3-карбоксіпентандіова) кислота.

За будовою вуглеводневого радикала:

- *аліфатичні*: за наявністю або відсутності подвійного зв'язку у карбоновому ланцюгу – можуть бути насиченими або ненасиченими – акрилова (проп-2-єнова), кротонова (бут-2-єнова);

- *ароматичні*: бензойна;

- *гетероциклічні*: нікотинава (β-піридинкарбонова).

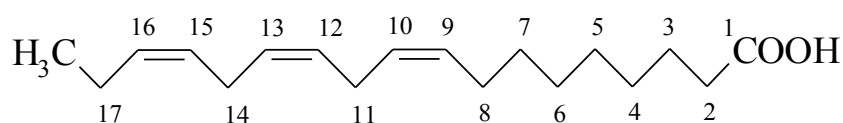
Карбонові кислоти, які входять до складу ліпідів, майже всі містять парне число карбонових атомів і нерозгалужений карбоновий ланцюг. Найбільш важливими жирними кислотами є:

Лауринова	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{COOH}$	}	насичені кислоти
Міристинова	$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{COOH}$		
Пальмітинова	$\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOH}$		
Стеаринова	$\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COOH}$		
Олеїнова	$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}$	}	ненасичені кислоти
Лінолева	$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}$		
Ліноленова	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}$		
Арахідонова	$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{COOH}$		

Найпоширеніші кислоти – олеїнова і пальмітинова – містяться в усіх досліджених жирах. Деякі ненасичені кислоти (лінолева, ліноленова) є незамінними і не можуть синтезуватися в організмі, вони повинні надходити в організм з їжею.

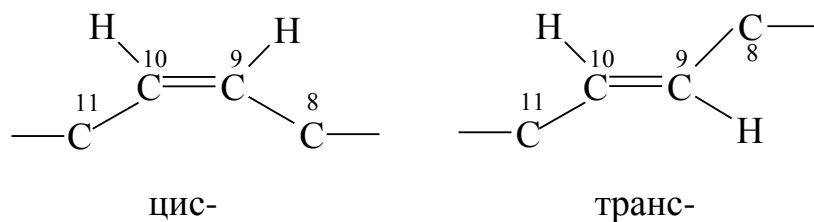
Вуглеводневі радикали насичених кислот знаходяться в енергетично найбільш вигідній зигзагоподібній конформації.

Подвійні зв'язки в молекулах ненасичених кислот є ізольованими.



ліноленова кислота

У цьому випадку зигзагоподібна конформація переривається пласкими ділянками. При цьому можливе цис- і транс- розташування вуглеводневих частин:



У природних вищих ненасичених кислотах здійснюється енергетично менш вигідна цис-форма, оскільки це призводить до більш компактного упакування вуглеводневих радикалів у ліпідах.

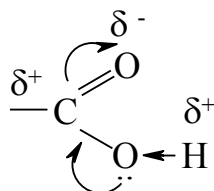
Заміна цис-ізомерів ненасичених карбонових кислот на транс-ізомери, можлива при штучному одержанні жирів, спричиняє негативні фізіологічні наслідки. Дослідження американських вчених показали, що використання як продукту харчування маргарину, багатого на транс-ізомери жирних кислот, збільшує смертність від ішемічної хвороби серця, а також кількість інфарктів міокарда.

Для багатьох карбонових кислот найбільш уживаними є тривіальні назви, виникнення яких зазвичай пов'язано з природним джерелом, з якого вони виділені або синтезовані. Так, мурашина кислота міститься у виділеннях мурашок, масляна – у коров'ячому маслі, щавлева – у деяких рослинах і т. ін.

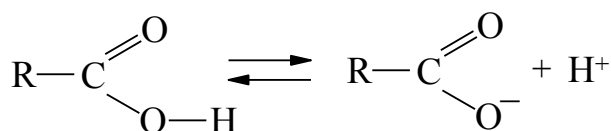
Кислотні залишки, які називають ацильними радикалами, також характеризуються своїми індивідуальними назвами з використанням суфікса *-іл*: форміл – залишок мурашиної кислоти, ацетил – оцтової, пропіоніл – пропанової, бутирил – бутанової, бензоіл – бензойної.

Карбонові кислоти належать до висококиплячих і високоплавких речовин порівняно з іншими органічними сполуками з тим самим числом атомів карбону. Це пояснюється утворенням асоціатів за рахунок утворення водневого зв'язку між киснем карбонільної групи і гідрогеном гідроксилу.

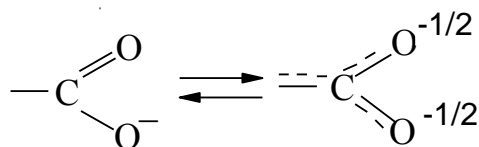
2. Хімічні властивості карбонових кислот визначаються особливостями будови карбоксильної групи, яка являє собою не формальну комбінацію спиртової та карбонільної груп, а нове функціональне угруповання. Тому кислоти принципово відрізняються за властивостями, як від спиртів, так і від оксосполук. З одного боку, електронегативний атом кисню ОН-групи знижує полярність зв'язку групи C=O, тому для карбонових кислот не є характерним нуклеофільне приєднання за цим зв'язком, властивим для оксосполук. З іншого боку, позитивно заряджений карбонільний атом карбону притягує до себе електронні пари кисню ОН-групи і в такий спосіб послаблює зв'язок ОН, посилюючи позитивний заряд на атомі гідрогену. Тому карбонові кислоти мають більш сильні кислотні властивості, ніж спирти.



У карбоксильній групі наявне р,π-спряження, унаслідок чого гідроген значною мірою протонований:

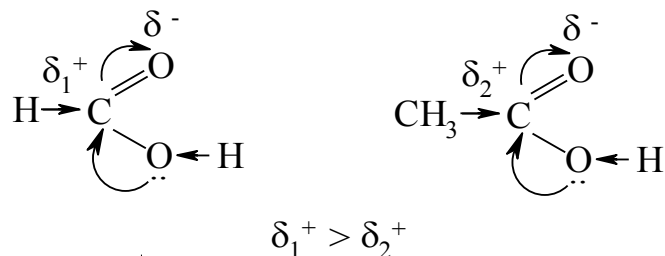


Карбоксилат-іон, який утворюється після відщеплення H^+ , являє собою термодинамічно стійку трицентрову спряжену систему:

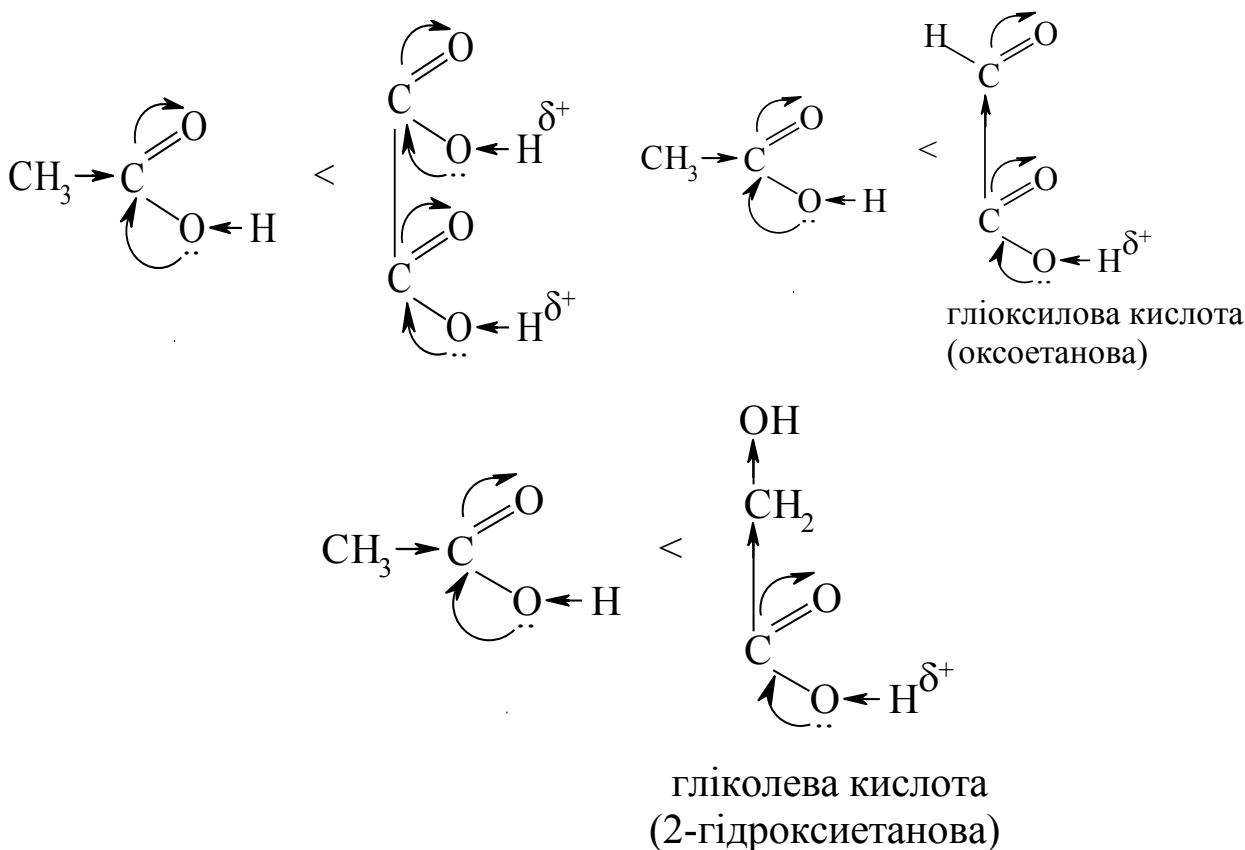


3. Ступінь кислотності (сила кислоти) залежить від будови вуглеводневого радикала і наявності замісників з *електронодонорними* або *електроноакцепторними* властивостями. Наприклад, хлорзаміщені кислоти

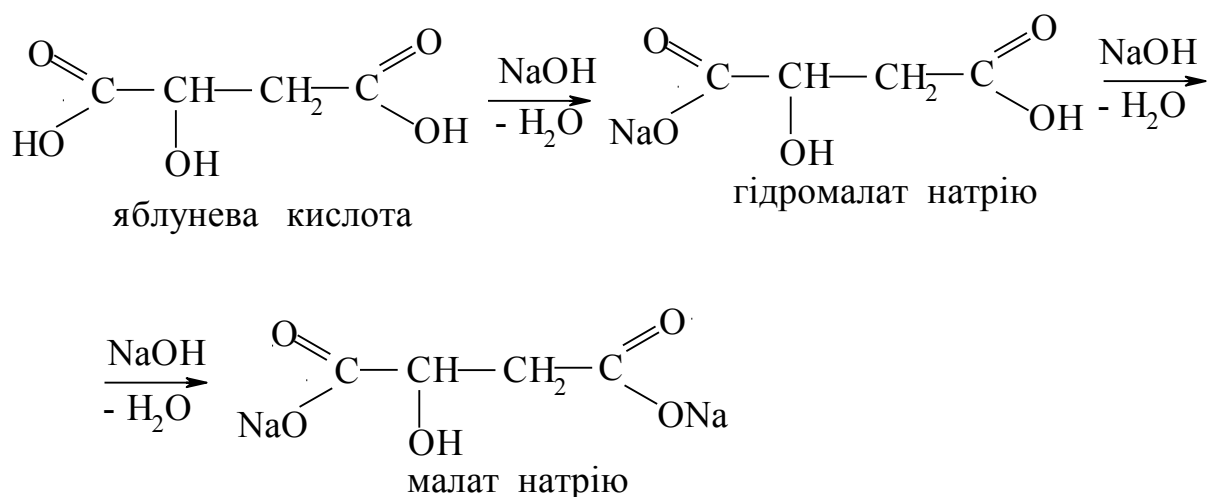
внаслідок негативного індуктивного ефекту хлору мають велику кислотність, ніж незаміщені. Позитивним індуктивним ефектом алкілрадикалу пояснюється зменшення кислотності в гомологічному ряду одноосновних карбонових кислот:



Двохосновні карбонові кислоти, оксокислоти, гідроксикислоти більш сильні кислоти, ніж монокарбонові:



Кислотні властивості карбонових кислот у хімічних і біохімічних системах проявляються в реакціях солеутворення. Відрив протона від другої карбоксильної групи ускладнений, тому часто в біохімічних системах дикарбонові кислоти утворюють два типи солей – кислі і середні:



Окиснювально-відновні перетворення кислот мають складний перебіг. На них діють тільки сильні відновники, а окиснюються порівняно легко лише мурашина (за рахунок альдегідної групи) і щавлева. Ферментативним шляхом кислоти окиснюються за α - і β -карбоновим атомом до α - і β -гідроксикислот.

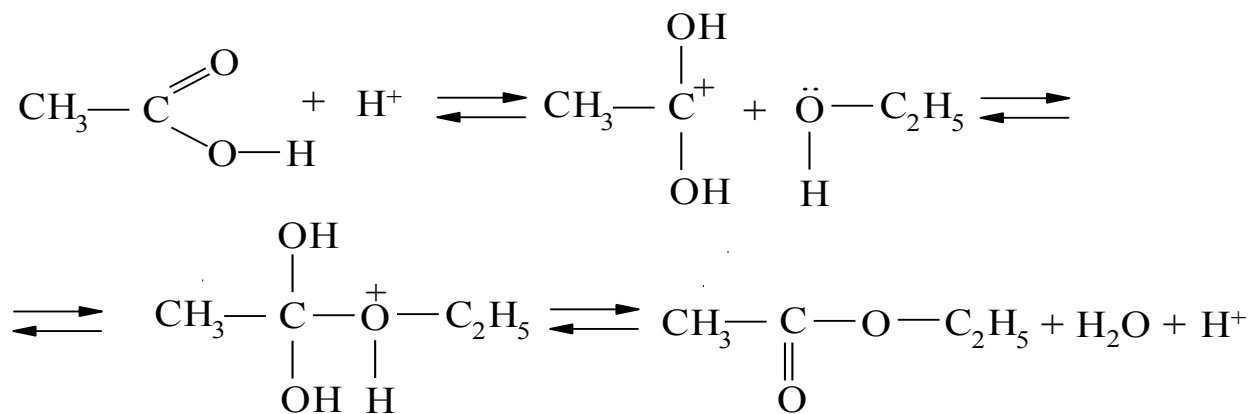
4. Наявність спряження всередині функціональної групи спричиняє те, що реакції нуклеофільного приєднання за карбонілом неможливі. Однак нуклеофільне заміщення $-\text{OH}$ групи можливе, унаслідок впливу карбонільного кисню й виникнення часткового позитивного заряду на карбоні карбоксилу.

Такі реакції протікають або за наявності досить сильного нуклеофілу, або в умовах кислотного каталізу, оскільки частковий позитивний заряд на карбонільних атомах карбону виявляється недостатнім для атаки його нуклеофілом.

Характерними для карбонових кислот типами реакцій нуклеофільного заміщення (заміщення OH -груп) з утворенням відповідних біологічно важливих функціональних похідних є такі:

Утворення естерів (складних ефірів). Реакції естерифікації здійснюються при нагріванні органічної кислоти зі спиртом у присутності мінеральної кислоти. Реакція проходить за механізмом нуклеофільного приєднання–відщеплення і може розглядатися як процес ацилювання спирту кислотою.

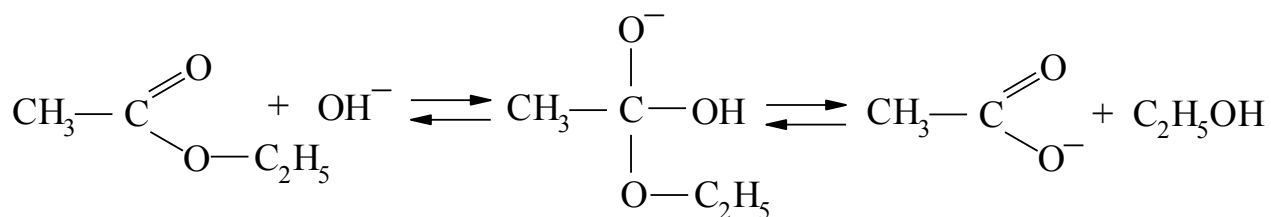
Механізм реакції включає такі стадії: протонування кислоти, нуклеофільна атака катіона спиртом, відщеплення молекули води, депротонізація естеру:



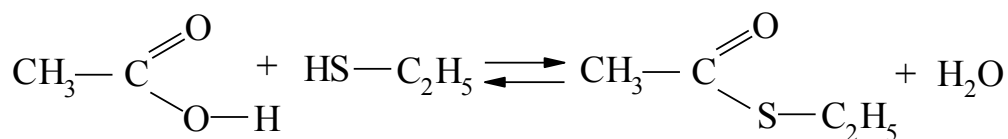
етиловий естер оцтової кислоти (етилацетат)

Складні ефіри нижчих спиртів і кислот при звичайній температурі є рідинами, вищих – твердими речовинами.

Найважливішою властивістю складних ефірів є їх гідроліз, який може бути представлений як в кислому, так і в лужному середовищі. Механізм гідролізу в кислому середовищі може бути представлений реакціями, зворотними процесу етерифікації. Гідроліз в лужному середовищі незворотній внаслідок утворення стійкого ацилат-іона:



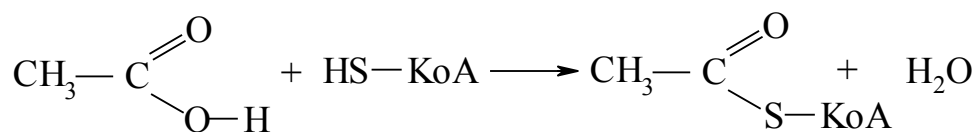
Сірковмісними аналогами складних ефірів є тіоефіри карбонових кислот – продукти взаємодії кислот з тіолами:



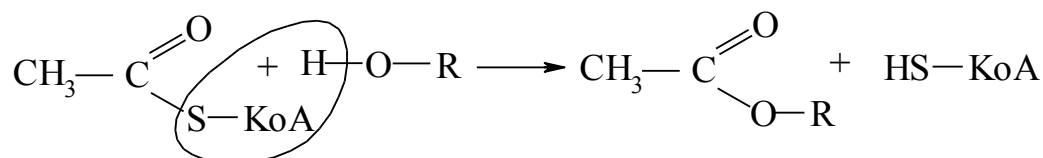
Серед тіоефірів є важливі в біологічному відношенні речовини, зокрема, ацетилкофермент А – тіоефір оцтової кислоти й коферменту А. Кофермент А утворений трьома компонентами: аденозиндифосфатом (АДФ), пантотеновою кислотою (вітамін В₃) і 2-аміноетантіолом:



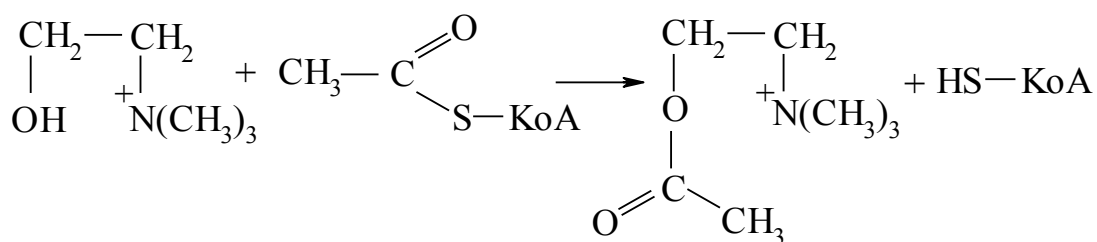
Кофермент А активує карбонові кислоти, перетворюючи їх на реакційно-здатні ефіри тіолів:



Ацильні похідні коферменту А мають велику реакційну здатність до нуклеофільного заміщення. Це обумовлено великим порівняно зі складними ефірами частковим позитивним зарядом на карбонільному вуглеці (+M ефект -S-R групи менший, ніж -O-R). Тому ацетил-КоА може слугувати ацилюючим агентом:

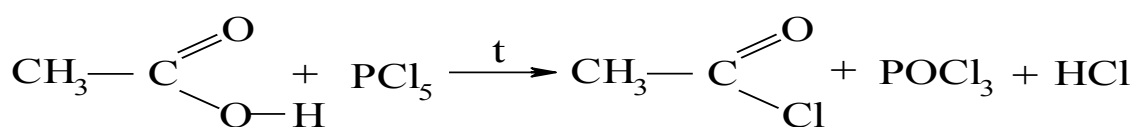


Зокрема, за його участі здійснюється перетворення холіну на ацетилхолін:



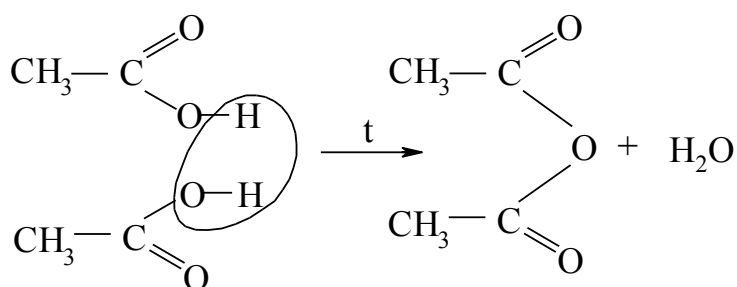
Сполуки, побудовані на зразок складних ефірів, складають обширний клас біологічно активних речовин – омилюваних ліпідів, а **реакція естерифікації** є ключовою при біосинтезі ліпідів.

Утворення галогенангідридів та ангідридів кислот:



хлорангідрид оцтової кислоти
(хлористий ацетил)

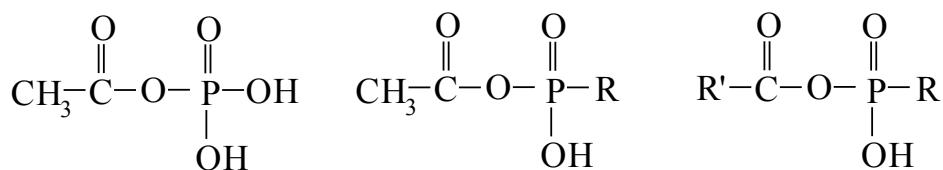
Галогенангідриди карбонових кислот використовуються як ацилюючі засоби при одержанні, наприклад, амідів кислот, у том числі, ті які застосовуються як лікарські препарати.



оцтовий ангідрид

Ангідриди кислот – потужні ацилюючі агенти.

У біохімічних процесах велике значення має утворення змішаних ангідридів карбонових і мінеральних кислот:



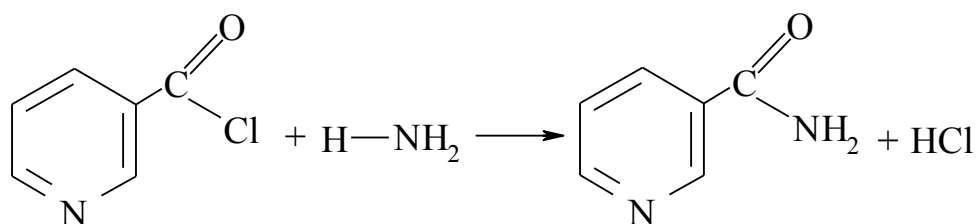
ацетилфосфат

заміщений
ацетилфосфат

заміщений
ацилфосфат

Заміщені ацилфосфати є метаболітами, за участю яких в організмі відбувається перенос ацил-груп до гідроксильних, тіольних і аміно-груп різних сполук.

Утворення амідів. Аміді утворюються в результаті заміщення ОН-групи карбоксилу на аміно-групу при взаємодії таких похідних карбонових кислот, як галогенангідриди, ангідриди, складні ефіри з амоніаком або амінами:



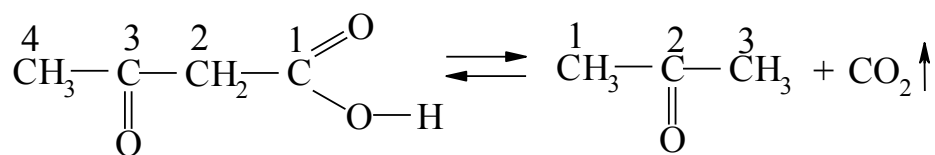
хлористий нікотиноїл

амід нікотинової кислоти (вітамін РР)

У реакції утворення амідів у біохімічних системах вступають різні похідні карбонових кислот, зокрема α -амінокислоти при біосинтезі білків і пептидів.

5. Реакція декарбоксилювання – одна з найбільш важливих в біохімії реакцій карбонових кислот, особливо α - і β -оксокислот, а також α -амінокислот в організмі під дією ферменту декарбоксилази.

Незаміщені монокарбонові кислоти декарбоксилюються надзвичайно важко, а за наявності електроноакцепторного замісника при α - або β -карбоновому атомі ця реакція полегшується:



ацетооцтова кислота
(3-оксобутанова)

ацетон
(пропанон)

Наведений приклад – ілюстрація процесу, який має місце в організмі хворих на цукровий діабет.

Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання за еталонами відповідей

Завдання № 1

1. Наведіть електронну будову карбоксильної групи. Поясніть вплив на кислотність електродонорних і електроноакцепторних замісників у вуглеводневому радикалі кислот. Яка з кислот найбільш сильна?

А. Пропіонова. В. Молочна. С. Півиноградна.

2. Яка зі сполук легше декарбоксилюється? Чому? Напишіть рівняння реакції:

А. Масляна (бутанова). В. Ацетооцтова (3-оксобутанова).

3. До якого типу належить реакція утворення хлорангідриду карбонової кислоти? Опишіть механізм реакції нуклеофільного заміщення у тригонального атома карбону. Напишіть рівняння реакції утворення хлорангідриду оцтової кислоти. Чим пояснюється більш висока реакційна здатність хлорангідридів кислот порівняно з кислотами в реакціях нуклеофільного заміщення?

- А. Нуклеофільного приєднання.
- В. Нуклеофільного заміщення.
- С. Електрофільного заміщення.

Еталони відповідей: 1 – С; 2 – В; 3 – В.

Тема

Кислотно-основні властивості органічних сполук

Актуальність теми. Кислотність та основність є однією з найбільш важливих властивостей речовин, які часто визначають їхню поведінку в організмі.

Загальна мета: вивчити кислотність органічних сполук як найважливіші властивості, що обумовлюють багато хімічних процесів у живих організмах.

Конкретні цілі

1. Уміти прогнозувати кислотні та основні властивості речовин залежно від їх будови.

2. На основі електронної будови функціональних груп уміти пояснити кислотні властивості спиртів, фенолів і карбонових кислот, їхню залежність від числа функціональних груп і наявності замісників при радикалі.

3. Усвідомити, у чому полягає C–N кислотність і як вона впливає на властивості сполуки.

4. На основі електронної будови атома нітрогену пояснити основні властивості аліфатичних і ароматичних амінів, а також нітрогеновмісних гетероциклів.

5. Знати, які класи органічних сполук мають амфотерні властивості.

Теоретичні питання

1. Кислотні властивості органічних сполук. Типи кислотності.

2. Основні властивості органічних сполук.

1. Відповідно до протолітичної теорії Бренстеда кислоти – це нейтральні молекули або іони, здатні віддавати протон (донори протонів). Основи – нейтральні молекули або іони, здатні приєднувати протон (акцептори протонів).

Кислотність і основність не є абсолютними, а є відносними властивостями сполук: кислотні властивості проявляються лише в присутності основ, а основні – у присутності кислот.

Кислотами можуть бути органічні сполуки, що містять атоми гідрогену, з'єднані з більш електронегативним атомом (оксиген, сульфур, нітроген, карбон).

Залежно від того, з яким атомом зв'язаний гідроген, розрізняють:

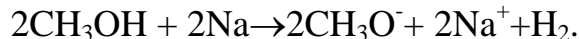
- ОН-кислоти (спирти, феноли, карбонові кислоти);
- SH-кислоти (меркаптани);
- NH-кислоти (аміни, аміди);
- СН-кислоти (вуглеводні та їх похідні).

Для елементів одного періоду здатність віддавати протон зростає зі збільшенням електронегативності. Тому кислоти Бренстеда з однаковими радикалами розташовуються за зростанням кислотності в такому порядку:

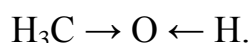
СН-кислоти < NH-кислоти < ОН-кислоти.

З ОН-кислот розглянемо кислотні властивості спиртів, фенолів, карбонових кислот.

Полярність ОН-зв'язку в гідроксильній групі спирту обумовлює її здатність до гетероциклічного розриву. Такий тип розриву зв'язку має місце при взаємодії з активними металами, при цьому утворюються тверді, розчинні в спирті сполуки – алкоголяти з іонним зв'язком оксиген-метал:

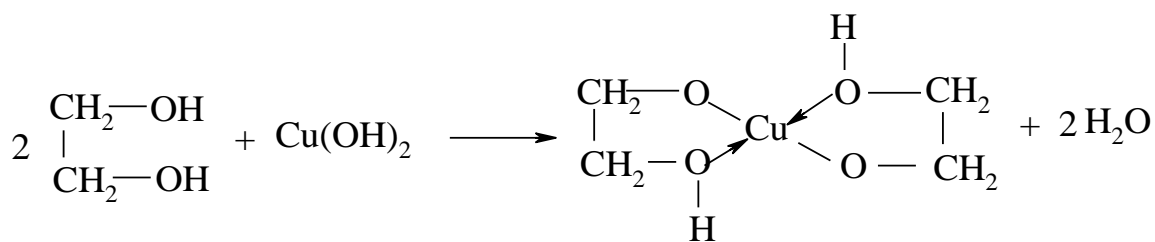


Позитивний індуктивний ефект (+I) карбонового радикалу спричиняє зменшення полярності О–Н зв'язку та ослаблює кислотні властивості спиртів:



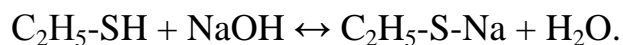
Тому спирти є слабшими кислотами, ніж вода. З цієї ж причини кислотність спиртів зменшується зі збільшенням числа карбонових атомів радикала.

Кислотність багатоатомних спиртів вища, ніж одноатомних, завдяки -I-ефекту гідроксильних груп. Особливо легко атоми гідрогену багатоатомних спиртів заміщуються деякими важкими металами внаслідок утворення хелатних внутрішньокмплексних сполук:

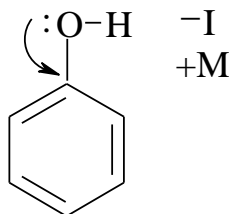


Хелати мають яскраве забарвлення, і їх утворення використовується для якісного визначення багатоатомних спиртів.

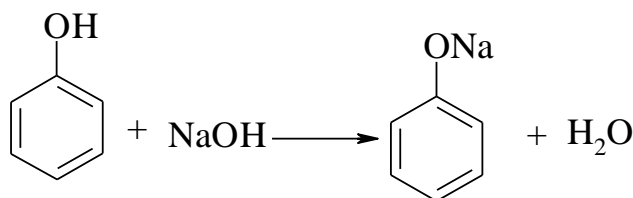
Кислотні властивості тіолів виражені сильніше, ніж у спиртів. Це пов'язано з більшою поляризованістю атома сульфуру порівняно з киснем. Тому тіоли утворюють солі (тіоли або меркаптани) з водними розчинами лугів:



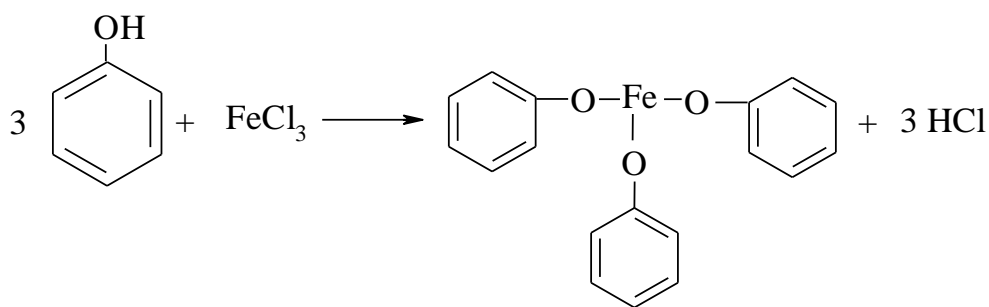
Кислотність фенолів виражена сильніше, ніж у спиртів. Це пояснюється тим, що спарені електрони атома кисню зміщені до ароматичного ядра (+M-ефект), що спричиняє збільшення поляризації O—H зв'язку.



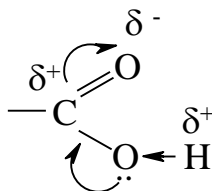
На відміну від аліфатичних спиртів, фенол легко взаємодіє із лугами, утворюючи солі-феноляти:



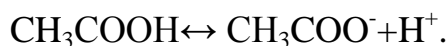
Феноли реагують також з металами, солями, проявляючи всі хімічні властивості кислот. Якісною реакцією на фенольний гідроксил є взаємодія із солями трьохвалентного феруму:



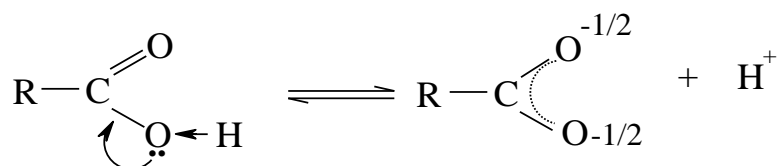
Введення електроноакцепторних замісників в ароматичне ядро підвищує кислотність фенолів, а електронодонорних – знижує її. Найбільш яскраво кислотні властивості виражені в ряду карбонових кислот – сполук, що містять карбоксильні групи –COOH. Наявність сусідньої з гідроксилом карбонільної групи обумовлює спряження спарених електронів кисню гідроксильної групи з електронами π -зв'язку карбонілу:



У результаті електронегативність атома кисню зростає, що призводить до посилення поляризації O-H зв'язку і полегшує можливість відщеплення протона. У водному розчині нижчі карбонові кислоти помітно дисоціюють з утворенням протонів:

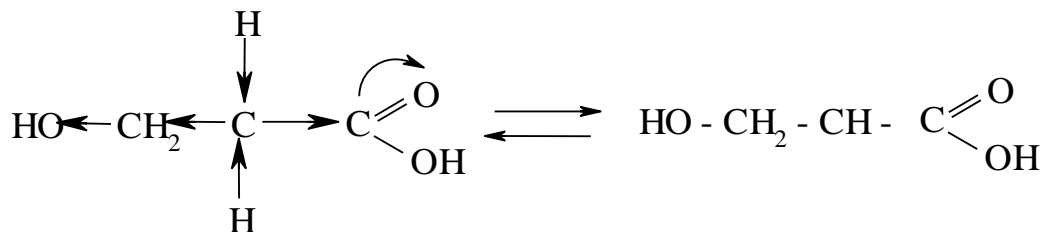


Карбоксилат-аніон являє собою делокалізовану трьохцентрову систему, у якій зв'язки атома карбону з обома атомами кисню вирівняні:



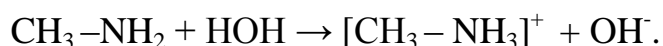
Карбонові кислоти – слабкі електроліти. Чим більш стабільний аніон, який утворюється при дисоціації, тим сильніше рівновага процесу дисоціації

Особливо чітко С–Н кислотність проявляється у сполук, що містять метиленову групу між двома електроноакцепторними замісниками: β-оксикислот, β-амінокислот та ін. У цьому випадку протон у карбонового атома досить легко відщеплюється і молекула перетворюється на карбаніони:



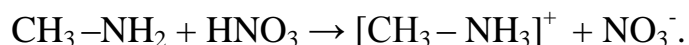
Цим обумовлюються специфічні реакції таких сполук. До основ, відповідно до протолітичної теорії Бренстеда, відносять сполуки – акцептори протонів. Зв'язування протонів органічними сполуками може здійснюватися або за рахунок неподіленої пари електронів, або за рахунок електронів π-зв'язку.

2. Найбільш чітко основні властивості виражені в ряду амінів – сполук, що містять замісники –NH₂; –NHR або R₁–N–R₂. Хімічні властивості амінів багато в чому визначаються наявністю в атома нітрогену неподіленої пари електронів, що надає схожості з амоніаком. Так, при розчиненні у воді відбувається приєднання протона, а надлишкові гідроксильні групи обумовлюють лужну реакцію розчинів:

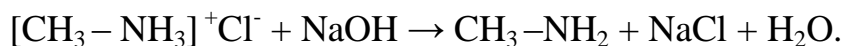


Іон [R-NH₃]⁺ слід розглядати як комплексний іон, центральним атомом в якому є нітроген з координаційним числом, що дорівнює 4, а атоми гідрогену або алкіли розташовані у внутрішній координаційній сфері.

Основні властивості амінів проявляються також в їхній здатності взаємодіяти з кислотами з утворенням солей:

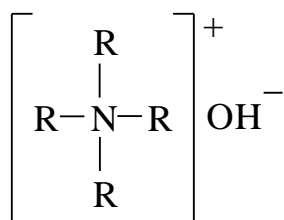


Солі амінів – тверді кристалічні речовини, добре розчинні у воді. Луги, як більш сильні основи, витісняють аміни з цих солей:

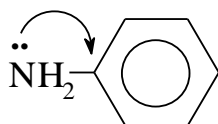


Унаслідок +I ефекту вуглеводневих радикалів аміни є сильнішими основами, ніж амоніак. Введення третьої алкільної групи викликає зменшення основності, що пояснюється просторовим утрудненням через екрануючий вплив трьох алкільних груп.

Основні властивості мають четвертинні амонієві основи, які за силою можна порівняти з лугами.

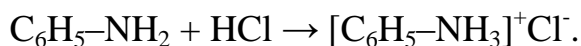


Основні властивості ароматичних амінів виражені набагато слабкіше, ніж в аліфатичних. Це обумовлено спряженням неподіленої пари електронів атома нітрогену з π -електронною системою ядра:



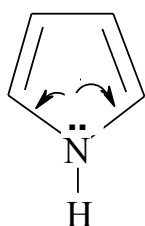
У результаті електронна густина в атомі нітрогену виявляється зниженою, і його здатність приєднувати протон послаблюється.

Водний розчин ароматичних амінів не змінює забарвлення індикаторів, вони не утворюють солі зі слабкими кислотами. При взаємодії із сильними кислотами відбувається утворення солей:

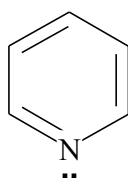


Електроноакцепторні замісники зменшують основність ароматичних амінів, а електронодонорні – збільшують її.

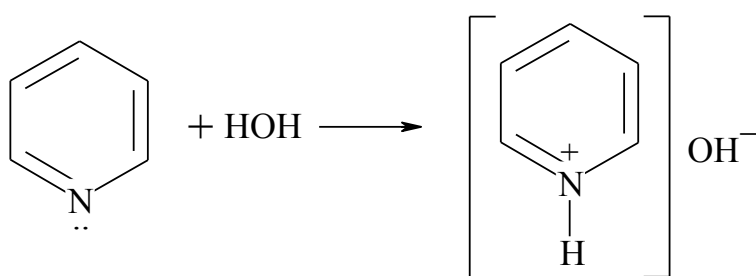
Основні властивості притаманні також нітрогеновмісним гетероциклічним сполукам. При цьому основність значною мірою залежить від того, чи вступає неподілена пара електронів нітрогену в спряження з електронами вуглецевих атомів циклу або ні. Так, у піролу основні властивості виражені вкрай слабо, оскільки спарені електрони нітрогену беруть участь у спряженні, унаслідок чого утворюється ароматичний характер кільця і ускладнюється приєднання протона до атома нітрогену:



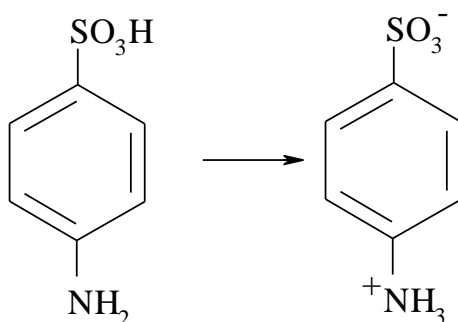
У молекулі піридину спряжена система утворена без участі неподіленої пари нітрогену, тому піридин поводить себе аналогічно до аліфатичних амінів.



Водний розчин піридину має лужну реакцію:

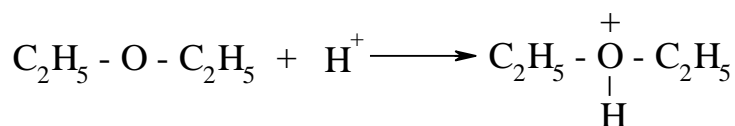


Для сполук, які містять групу основного і кислотного характеру, є характерним утворення внутрішніх солей, у яких протони, що утворюються при дисоціації кислотного угруповання, зв'язуються основною групою:



Внутрішні солі утворюють також гетерофункціональні сполуки, що мають кислотні та основні групи, які будуть розглянуті нижче.

Протон може приєднуватися неподіленою парою електронів оксигенового атома спиртів, альдегідів, ефірів і т. ін. При цьому утворюються оксонієві основи – алкільні похідні іона гідроксонію:



Так само, як іон гідроксонію, оксонієві основи нестійкі: вони є проміжними продуктами в багатьох реакціях, особливо при кислотному каталізі. Прикладом прояву основних властивостей за рахунок приєднання протона електронами π -зв'язку слугує розглянута раніше реакція гідратації алкенів, нуклеофільного заміщення і елімінування спирту.

Виконайте завдання і перевірте правильність їхнього розв'язання за еталонами відповідей

Завдання № 1

1. Яка зі сполук: пірол або піридин є більш сильною основою?
 - A. Пірол.
 - B. Піридин.
 - C. Пірол, піридин.
 - D. Немає відповіді.
2. Яка кислота є більш сильною: оцтова чи хлороцтова?
 - A. Оцтова.
 - B. Хлороцтова.
 - C. Одаковою мірою.
 - D. Немає відповіді.

3. Яка зі сполук – амоніак, метиламін чи диметиламін – є більш сильною основою?

A. Амоніак. В. Метиламін. С. Диметиламін. D. Немає відповіді.

Еталони відповідей: 1-В, 2-В, 3-С.

Завдання № 2

1. Яка зі сполук проявляє слабковиражені кислотні властивості: етанол чи бутанол більшою мірою?

A. Етанол. В. Бутанол. С. Однакові. D. Немає відповіді.

2. Яке середовище у водному розчині аспарагінової кислоти?

A. Нейтральне. В. Кисле. С. Основне. D. Немає відповіді.

3. Яка сполука: етанол чи гліцерин проявляють кислотні властивості більшою мірою?

A. Етанол. В. Гліцерин. С. Не проявляють. D. Немає відповіді.

Еталони відповідей: 1-А; 2-В; 3-В.

Завдання № 3

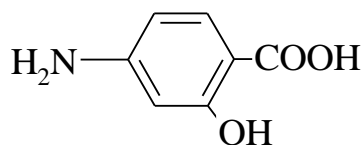
1. Яке середовище у водному розчині лізину?

A. Кисле. В. Основне. С. Нейтральне. D. Немає відповіді.

2. Яка речовина сильніше проявляє кислотні властивості: вода чи метанол?

A. Вода. В. Метанол. С. Вода, метанол. D. Немає відповіді.

3. Яка кількість кислотних центрів у сполуки:



A. 1. В. 2. С. 3. D. 0.

Еталони відповідей: 1-В; 2-А; 3-В.

Тема

Структура, властивості і біологічне значення функціональних похідних карбонових кислот (гідрокси-, кето-, фенолокіслот)

Актуальність теми. Характерною властивістю живої матерії є біологічний обмін речовин з навколишнім середовищем. При цьому мають перебіг численні, надзвичайно різноманітні реакції біосинтезу, розщеплення, окиснення, заміщення та інші. Гетерофункціональні органічні сполуки, зокрема гідрокси- і кетокислоти, є речовинами, які беруть участь у процесах метаболізму. Багато окиснювально-відновних реакцій в організмі пов'язані з утворенням і участю гідрокси- і кетокислот (окиснення вуглеводів і жирних кислот, цикл трикарбонових кислот, трансамінування амінокислот та ін.). Оскільки складні біологічні системи визначаються властивостями простих органічних функцій, то знання хімічних властивостей функціональних груп допомагає прогнозувати властивості фізіологічно активних речовин. Вивчення будови і хімічних властивостей гідрокси- і кетокислот становить основу для розуміння їх метаболічних перетворень в організмі. Низка похідних гідрокси-, кето-, фенолокіслот є лікарськими препаратами. Наприклад, солі молочної кислоти (лактати) застосовуються при недокрів'ї, складний ефір саліцилової кислоти з оцтовою (аспірин) має жарознижувальну та слабку аналгетичну дію і т. ін.

Загальна мета: уміти аналізувати відповідність структури біоорганічних сполук фізіологічним функціям, які вони виконують в організмі людини.

Конкретні цілі

1. Робити висновки й аналізувати взаємозв'язок між будовою, конфігурацією і конформацією біоорганічних сполук.

2. Інтерпретувати залежність реакційної здатності біоорганічних сполук від природи хімічного зв'язку та взаємного впливу атомів у молекулі.

3. Інтерпретувати механізм реакцій різних класів біоорганічних сполук, їх перетворення в біологічних системах.

Теоретичні питання

1. Класифікація та ізомерія гідроксикислот.

2. Хіральність, асиметричний атом карбону, енантіомери, діастереоізомери. Оптична активність.

3. Хімічні властивості і біологічне значення гідроксикислот.

4. Біологічне значення кетонוקислот та їхніх похідних.

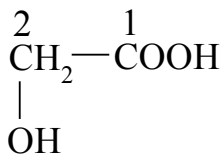
5. Кетоніві тіла, діагностичне значення їх визначення при цукровому діабеті.

6. Кето-енольна таутомерія кетонукислот та їхніх похідних.

7. Фенолокислоти та їх похідні. Використання їх в медицині у вигляді лікарських препаратів.

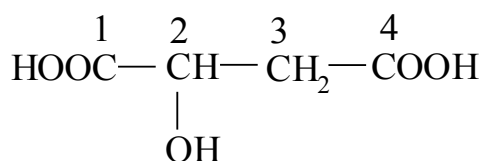
1. *Гідроксикислоти* – це гетерофункціональні органічні сполуки, що містять гідроксильні й карбоксильні групи. Класифікацію гідроксикислот виконують залежно від кількості гідроксильних і карбоксильних груп. При цьому розрізняють:

- *моногідроксимонокарбонові кислоти:*



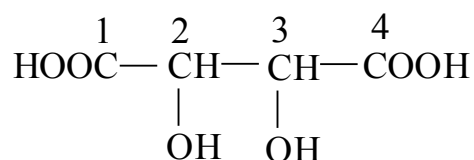
гліколева кислота (2-гідроксиетанова кислота)

- *моногіроксидикарбонові кислоти:*



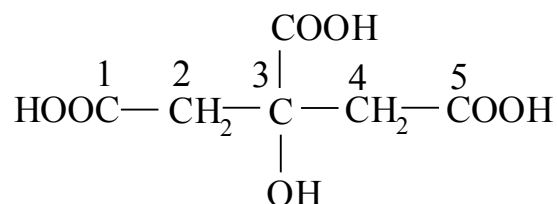
яблучна кислота (2-гідроксибутандіова кислота)

- *дигідроксидикарбонові кислоти:*

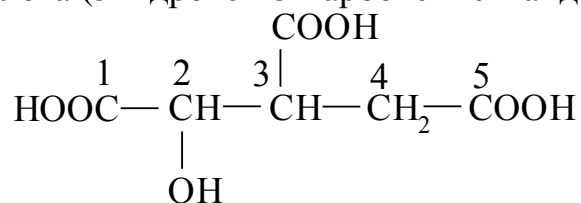


винна кислота (2,3-дигідроксибутандіова кислота)

- *моногідрокситрикарбонові кислоти:*



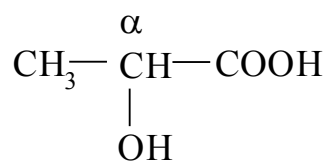
лимонна кислота (3-гідрокси-3-карбоксипентандіова кислота)



ізолимонна кислота (2-гідрокси-3-карбоксипентандіова кислота).

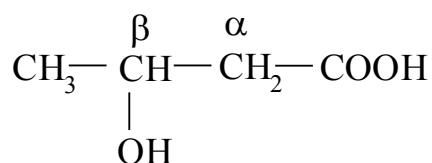
Для гідроксикислот характерна ізомерія, викликана різним розташуванням гідроксильних груп (*функціональна ізомерія*), тому класифікують гідроксикислоти *залежно від положення гідроксигруп*:

- *α-гідроксикислоти:*



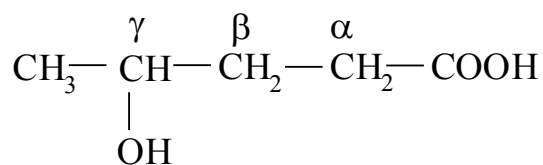
α-гідроксипропіонова кислота (молочна кислота)

- *β-гідроксикислоти:*



β-гідроксимаєляна кислота

- *γ-гідроксикислоти:*



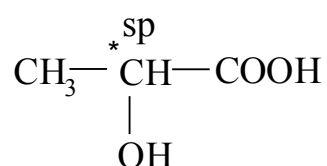
γ-гідроксивалер'янова кислота

Поряд зі структурною ізомерією для гідроксикислот характерна стереоізомерія (просторова ізомерія). Стереоізомери гідроксикислот є конфігураційними ізомерами, які відрізняються різним просторовим розташуванням замісників при атомі карбону.

2. Органічну молекулу можна розглядати як геометричне тіло і застосовувати до неї поняття симетрії геометричних фігур. Одним з елементів симетрії є площина симетрії – це уявна площина, що проходить через молекулу або атом карбону з його замісниками і ділить молекулу на дві однакові частини. Однак існують органічні молекули, що не мають площини симетрії, і такі молекули виявляються несумісними зі своїм дзеркальним зображенням. Ця властивість називається *хіральністю*, а молекули – *хіральними*. Термін «хіральність» означає, що будь-які два предмети знаходяться в таких відносинах один з одним, як ліва і права рука. Хіральність – поняття геометричне, а не хімічне.

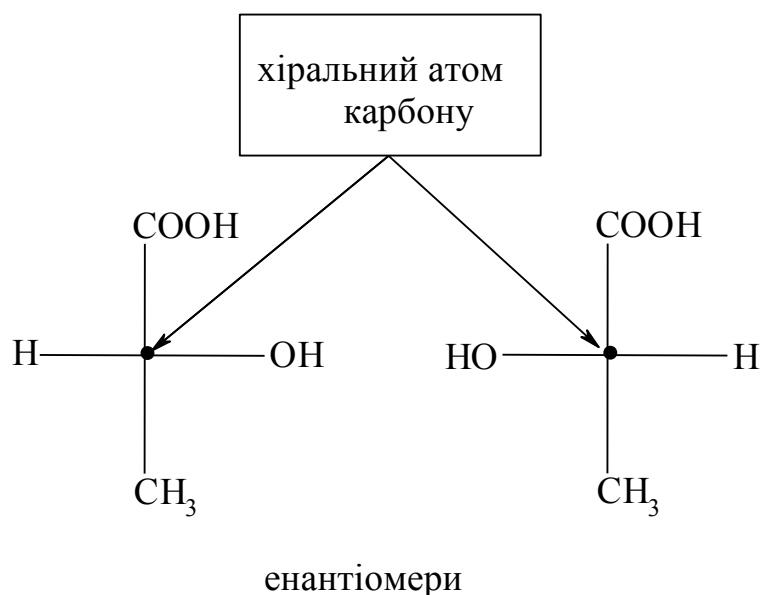
Найпростіший випадок виникнення хіральності молекули обумовлений наявністю центру хіральності, яким слугує sp^3 -гібридизований атом (карбон, нітроген та ін.), що містить чотири різних замісника. У зв'язку з тим, що в такого атома відсутня симетрія, його називають асиметричним і позначають C^* . Однак наявність хірального центру – не єдина умова хіральності молекули.

Більшість молекул гідроксикислот є хіральними. Прикладом слугує молочна кислота:

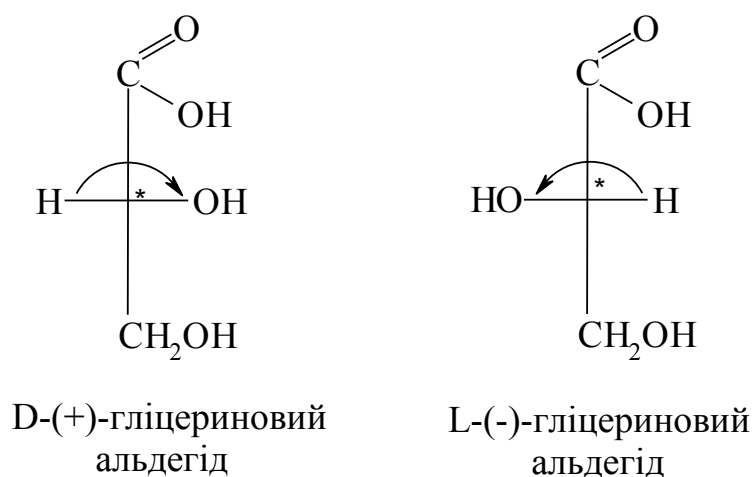


Обидві її функціональні групи розташовані при одному sp^3 -гібридизованому атомі карбону з чотирма різними замісниками. Цей атом карбону називається *хіральним центром*, а молекула молочної кислоти – хіральною. Стереοізомери молочної кислоти за рахунок хіральності молекул, як було зазначено вище, відносяться між собою як предмет і несумісне з ним дзеркальне зображення. Такі стереοізомери називаються *енантіомерами*, вони мають однакові фізичні й хімічні властивості. Відрізняються вони тим, що при пропусканні через розчин, в якому знаходяться енантіомери, поляризованого променя світла площина його поляризації відхиляється на певний кут, то за годинниковою стрілкою, то проти годинникової стрілки. Здатність обертати площину поляризації світла називається *оптичною активністю*. Виходячи з цієї здатності енантіомерів, їх називають *оптичними ізомерами*. Енантіомери мають однакове значення кута обертання (α), але протилежний його напрямок: один лівообертальний (-); інший – правообертальний (+). Величина і знак обертання визначаються експериментально за допомогою приладів (наприклад, поляриметра). Суміш однакових кількостей енантіомерів називається *рацематами*. Останні не мають оптичної активності. Для зображення енантіомерів на площині використовують проєкційні формули Фішера.

Розглянемо зображення енантіомерів на площині на прикладі молочної кислоти. Як зазначалося вище, хіральний атом карбону кислоти знаходиться в sp^3 -гібридизації – гібридні орбіталі спрямовані в просторі до вершин тетраедра, тому молочна кислота в просторі має тетраедричну модель, яку перед проєктуванням на площину розташовують так, щоб вгорі опинилася карбоксильна група (найбільш окиснена), а на горизонтальному ребрі розташовуються атом гідрогену і гідроксигрупа. У точці перетину горизонталі і вертикалі переноситься хіральний атом карбону, він не позначається символом. Замісники, віддалені від спостерігача, розміщуються по вертикалі:

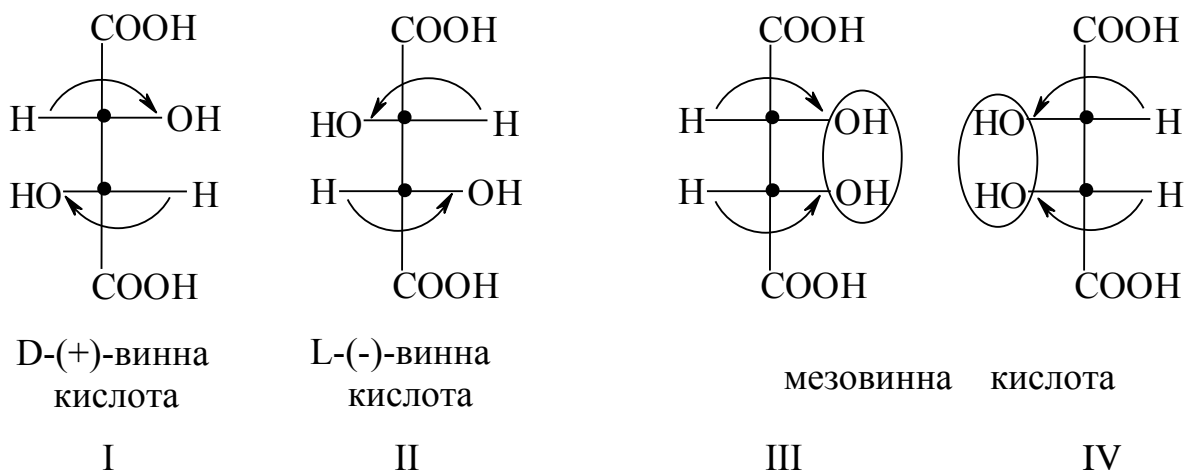


Для позначення конфігурації оптичних ізомерів використовують стереохімічну номенклатуру. Великі букви D і L стали символами цієї номенклатури. До D-стереохімічного ряду належать споріднені до D-гліцеринового альдегіду (конфігураційний стандарт) сполуки з такою конфігурацією хірного центру, коли гідроксигрупа в проєкції Фішера розташовується праворуч від вертикальної, а до L-ряду – ліворуч:



Багато біологічних речовин містять у молекулі кілька центрів хіральності. Підрахунок числа стереоізомерів здійснюється за формулою 2^n , де n – число хіральних центрів. Так, наприклад, винна кислота є представником сполук з

двома центрами хіральності. За розрахунками вона повинна існувати у вигляді двох пар енантіомерів і двох рацематів. Однак у неї є тільки чотири такі форми:



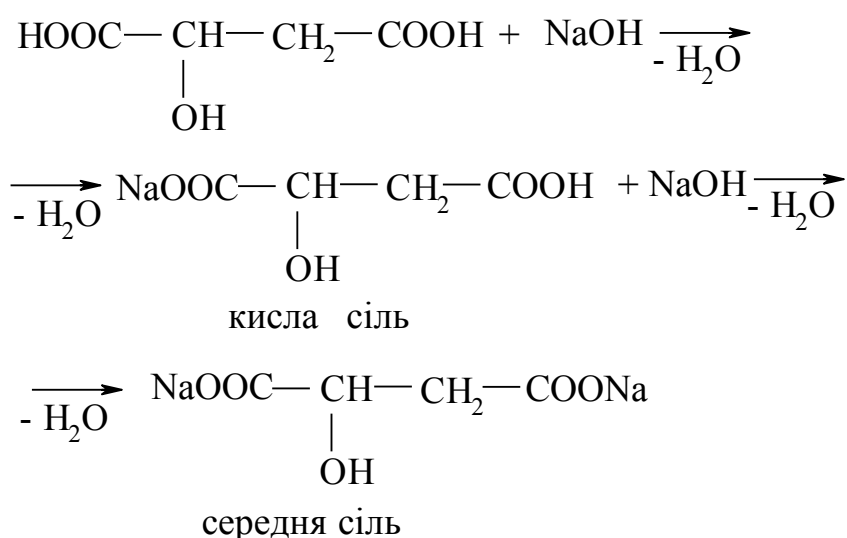
Стереоізомери I і II є парою енантіомерів, що мають протилежні знаки обертання.

Стереоізомери III і IV повинні були б скласти другу пару енантіомерів, проте вони ідентичні. Стереоізомери III і IV не є енантіомерами, тому що при повороті однієї з проєкційних формул на 180° на площині паперу проєкційні формули їх збігаються і відповідають тій самій сполуці – мезовинній кислоті. Це пояснюється тим, що обидва центри хіральності мають однакові замісники. Тому в молекули з'являється площина симетрії, і вона ахіральна, тобто не має оптичної активності. Стереоізомери, які не є дзеркальним зображенням один одного і мають різні фізичні і хімічні властивості, називаються *діастереомерами*. З просторовою будовою молекул пов'язана стереоспецифічність біохімічних процесів, яка, наприклад, проявляється при біологічній дії одного з енантіомерів у той час, як інший енантіомер може бути повністю не активний, хоча їх хімічні властивості однакові. Так, лікарський засіб протипухлинної дії сарколізін є лівообертальним енантіомером, а правообертальний енантіомер сарколізину не активний, що пояснюється так. Активність лікарських речовин проявляється при їх взаємодії з рецепторами клітини. При цьому молекула лікарського препарату повинна мати таку конфігурацію, яка дозволяла б найбільш повно зв'язуватися з рецептором. Макромолекули біологічних каталізаторів – ферментів, побудовані з

L- α -амінокислот, тобто з хіральних молекул, вступають у взаємодію тільки з тими субстратами, які також мають певну конфігурацію. Хіральний реагент проявляє чутливість до хіральності молекул, які з ним реагують, у зв'язку з цим ферментативні реакції дуже специфічні.

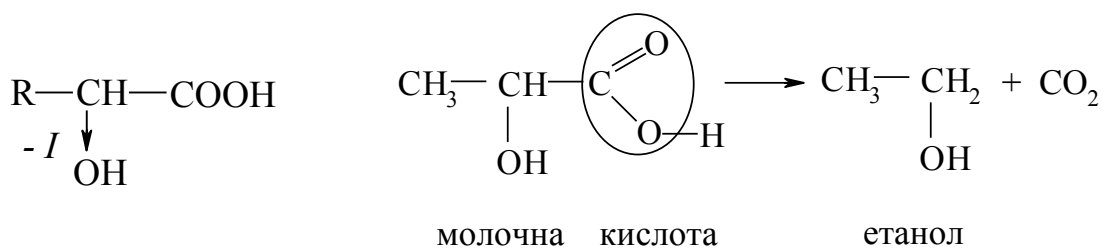
3. Властивості гідроксикислот обумовлені наявністю функціональних груп, що входять до їх складу, і їхнім впливом одна на одну. Наявність карбоксильної групи в гідроксикислоті обумовлює кислотні властивості, декарбоксилювання, здатність утворювати складні ефіри і галогенангідриди. Виявляючи кислотні властивості, гідроксикислоти взаємодіють з металами, оксидами металів, гідроксидами металів, солями. Реакція заміщення протона гідрогену в дикарбонових кислотах відбувається поступово: спочатку утворюється кисла сіль, а потім – середня.

Кислі солі – малорозчинні сполуки, а середні солі добре розчиняються у воді:

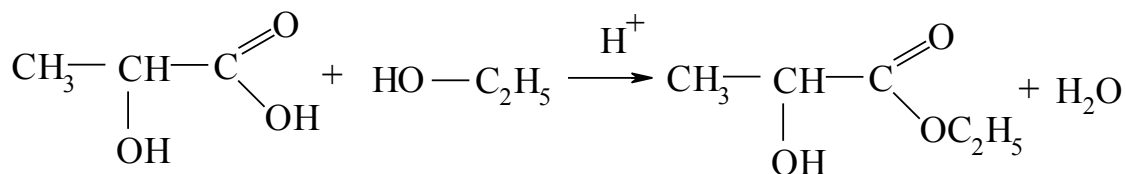


Ця властивість використовується для доказу наявності в кислоті двох карбоксильних груп.

Декарбоксилювання – одна з найбільш важливих реакцій. Наявність у гідроксикислоті гідроксилу (особливо в α -положенні), що є електроноакцепторною групою, і поляризуючого зв'язку атома з карбоксильною групою полегшує процеси декарбоксилювання:

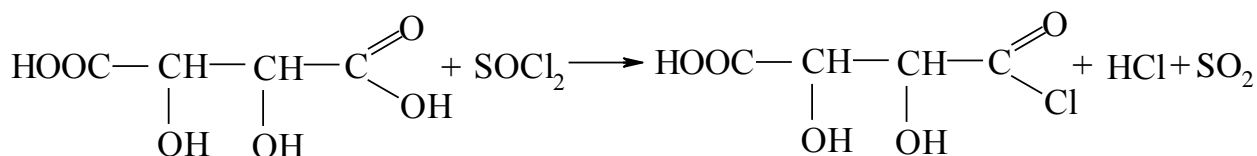


Реакції отримання з гідроксикислот складних ефірів та галогенангідридів за своїм механізмом належать до реакцій нуклеофільного заміщення:



молочна кислота

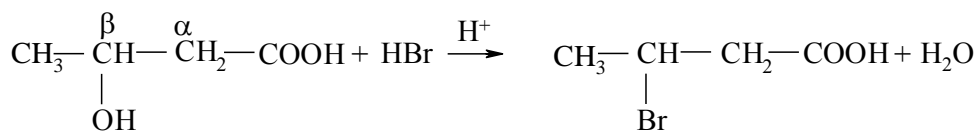
етиловий ефір молочної кислоти



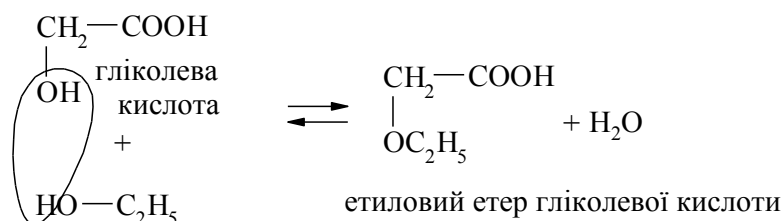
винна кислота

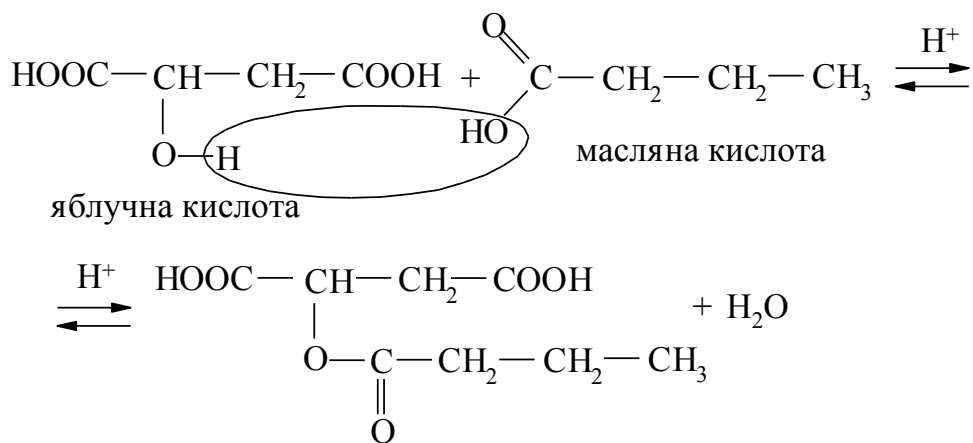
хлорангідрид винної кислоти

За гідроксильною групою для гідроксикислот характерні властивості спиртів – вони утворюють прості й складні ефіри, проявляють кислотність, взаємодіють з галогеноводневими сполуками, окиснюються до кетон- або альдегідо-кислот. Реакції утворення простих і складних ефірів, заміщення гідроксилу на галоген, за механізмом належать до реакцій нуклеофільного заміщення:

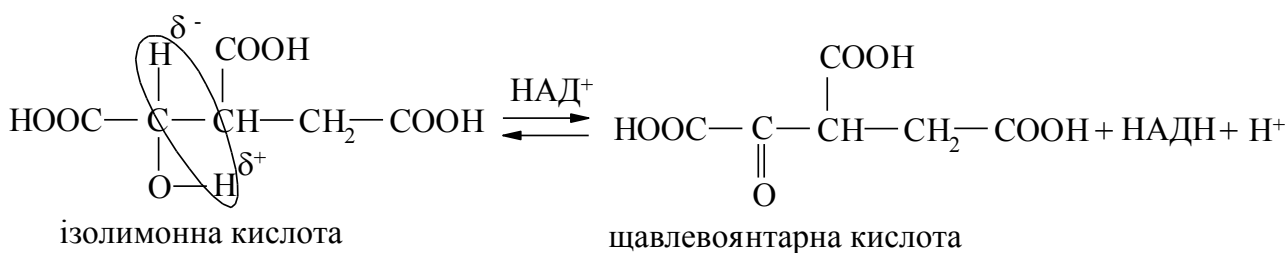


β-гідроксимасляна кислота



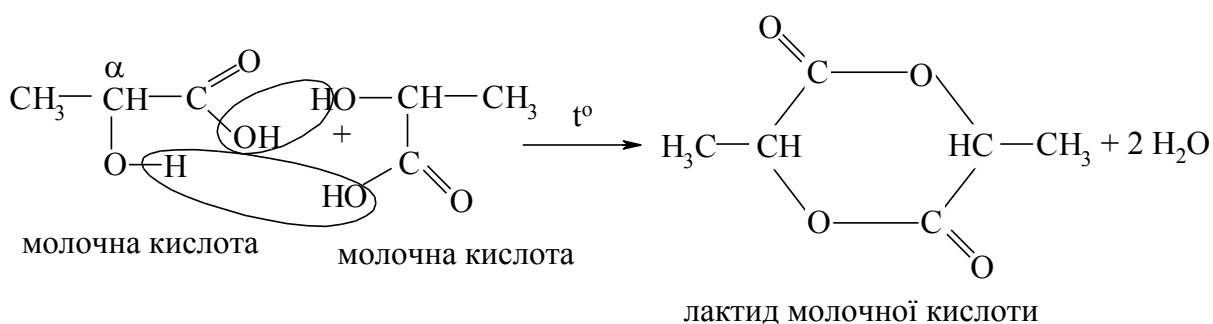


Окиснення гідроксикислот за спиртовою групою (–ОН) до кетона або альдегіду відбувається шляхом дегідрування. Одним з учасників біологічного дегідрування є кофермент НАД⁺, який слугує акцептором гідрид-іона, перетворюючись при цьому на відновлену форму коферменту НАДН:

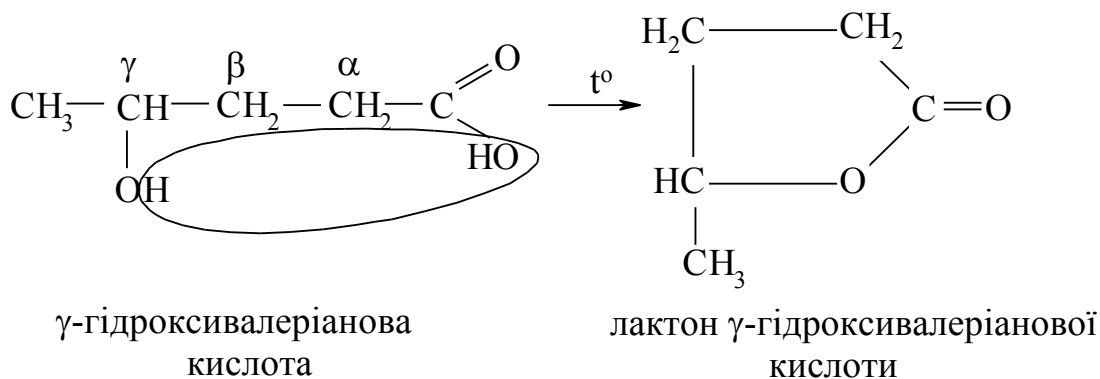


Ця реакція проходить на одній із стадій циклу Кребса. Для гідроксикислот характерні специфічні реакції, обумовлені взаємним розташуванням функціональних груп.

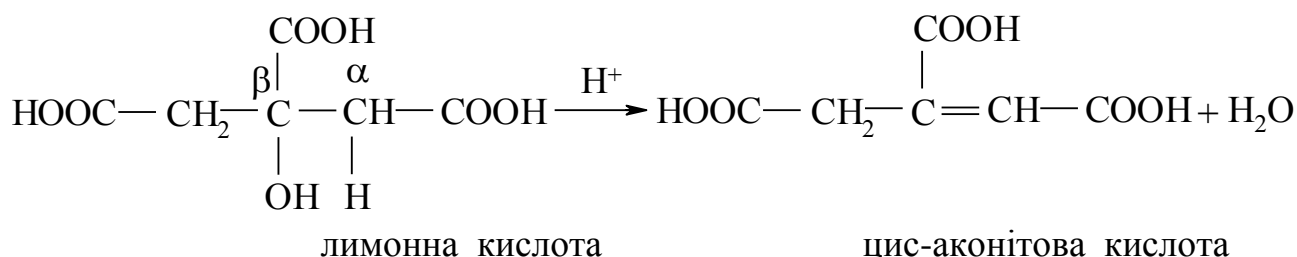
α-Гідроксикислоти при нагріванні зазнають міжмолекулярної дегідратації. При цьому від двох молекул α-функціональної сполуки відщеплюються дві молекули води і утворюються шестичленні кисневмісні гетероцикли, які називаються лактидами і являють собою циклічні складні ефіри:



γ -Гідроксикислоти і кислоти з більш віддаленим розташуванням функціональних груп при нагріванні зазнають внутрішньомолекулярної дегідратації з утворенням п'ятичленного гетероциклу. При цьому утворюються внутрішні циклічні складні ефіри – лактони:



β -Гідроксикислоти при нагріванні внутрішньомолекулярно відщеплюють воду, при цьому утворюються ненасичені карбонові кислоти:



Ця реакція протікає на одній зі стадій циклу трикарбонових кислот, вона обумовлена підвищеною СН-кислотністю атома гідрогену метиленової групи, що знаходиться в α -положенні по відношенню до карбоксилу.

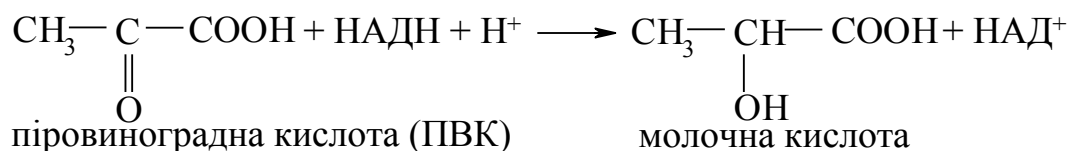
Таким чином, гідроксикислотам притаманні кислотні властивості й реакції нуклеофільного заміщення за обома функціональними групами, реакція декарбоксілювання характерна за карбоксильною групою, реакція окиснення – за гідроксильною групою.

Значна роль гідроксикислот у процесах метаболізму. Так, молочна кислота, що утворилася в процесі гліколізу, окиснюється в процесі дихання до піровиноградної кислоти і саме при повному окисненні цієї сполуки до CO_2 і

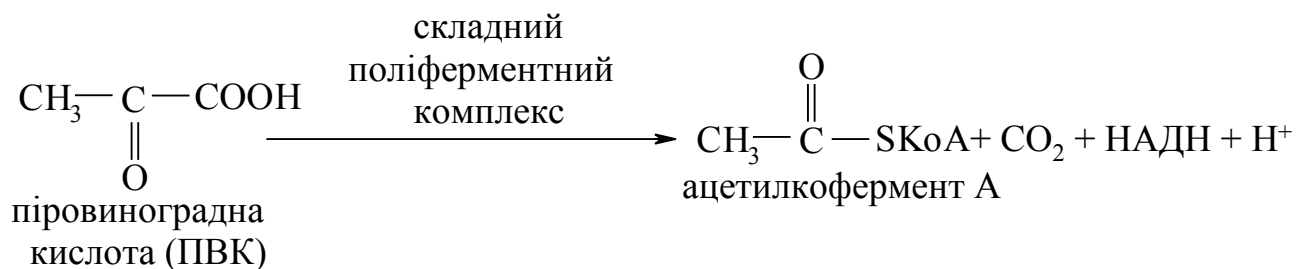
H₂O вивільняється головна маса енергії, сконцентрована у вуглеводах (~ 95 %), і забезпечує цією енергією організм, особливо м'язову систему.

Гідроксикислоти (лимонна, ізолимонна, яблучна) беруть участь у перетвореннях циклу трикарбонових кислот – окиснення оцтової кислоти до CO₂ і H₂O в процесі аеробної фази. У результаті цього процесу вивільняється головна маса енергії вуглеводів, ліпідів, білків. Однак значення циклу трикарбонових кислот не вичерпується тільки вирішальною роллю в забезпеченні організму енергією. При окисненні оцтової кислоти утворюються проміжні речовини, які використовуються для різних процесів біосинтезу.

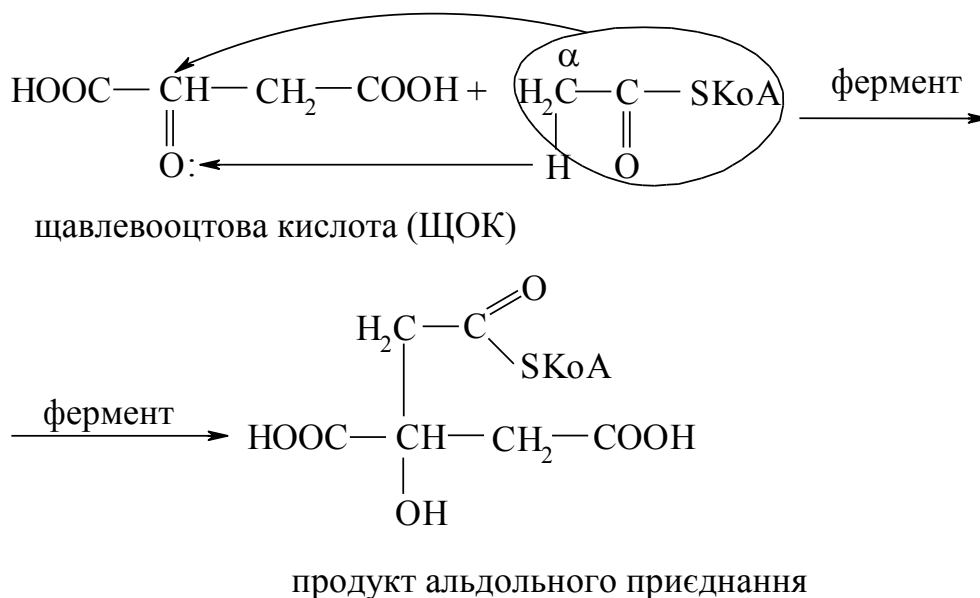
1. Кетокислоти – це сполуки, що містять одночасно карбоксильну і кетонну групи. Їм притаманні властивості за карбоксильною групою такі самі, як і гідроксикислотам. Біологічна роль кетокислот в організмі дуже велика. Так, піровиноградна кислота (ПВК) є продуктом гліколізу. Завдяки наявності кетогрупи, для якої характерна реакція відновлення, ПВК реагує з відновленою формою НАД⁺ (НАДН+Н⁺) і перетворюється на кінцевий продукт гліколізу – молочну кислоту:



Піровиноградна кислота в умовах дихання підлягає окисному декарбоксилюванню (властивість притаманна групі –COOH) та перетворюється на активну форму оцтової кислоти – ацетилкофермент А:



Продукт реакції включається в окиснювальний цикл трикарбонових кислот:



Альдольне приєднання характерне для кетонів за наявності СН-кислотності.

При гіпоксії (нестачі кисню) відбувається відновлення піровиноградної кислоти в молочну під дією (НАДН+Н⁺). Накопичення молочної кислоти може мати негативний вплив на організм, зокрема, послаблювати скорочення м'язів – виникає характерний біль. Під час відпочинку запаси кисню поновлюються, і молочна кислота окиснюється до ПВК.

α-Кетоглутарова в циклі трикарбонових кислот піддається окиснювальному декарбоксілюванню – утворюється янтарна кислота, яка піддається подальшим перетворенням. У результаті утворюється той субстрат, з якого розпочався цикл (ЩОК). α-Кетоглутарова кислота бере участь у різних процесах біосинтезу. Наприклад, вона може перетворюватися на глутамінову кислоту, яка використовується для біосинтезу білків.

З кетокислот – піровиноградної, шавелевооцтової і α-кетоглутарової можливе часткове утворення замінних амінокислот, тому що ці кетокислоти легко амінуються і переамінуються.

Оксокислоти здатні приєднувати аміни (амінокислоти), утворюючи іміни (основи Шиффа), що є проміжними продуктами в багатьох ферментативних процесах, зокрема, у процесах біосинтезу α -амінокислот.

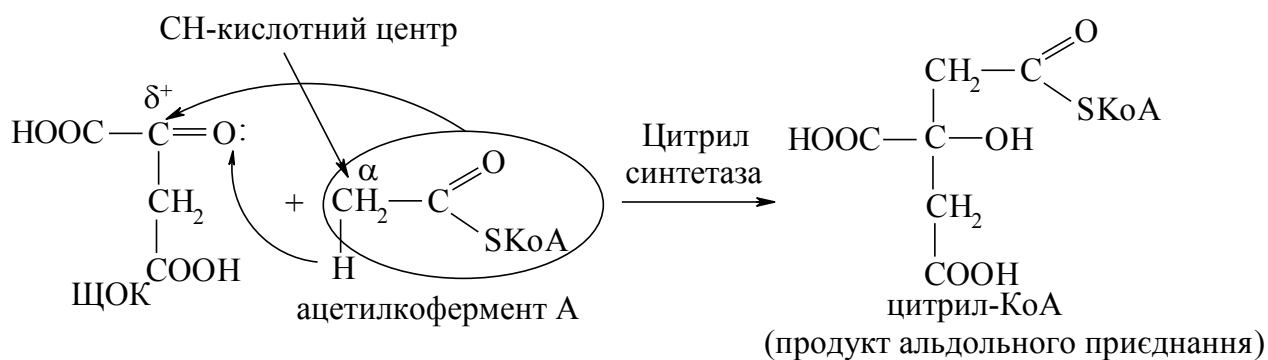
Реакція отримання іміну протікає за механізмом нуклеофільного приєднання-відщеплення (властивість оксогрупи).

Таким чином, кетокислоти беруть участь як у процесах обміну енергії в організмі, так і в різних процесах біосинтезу.

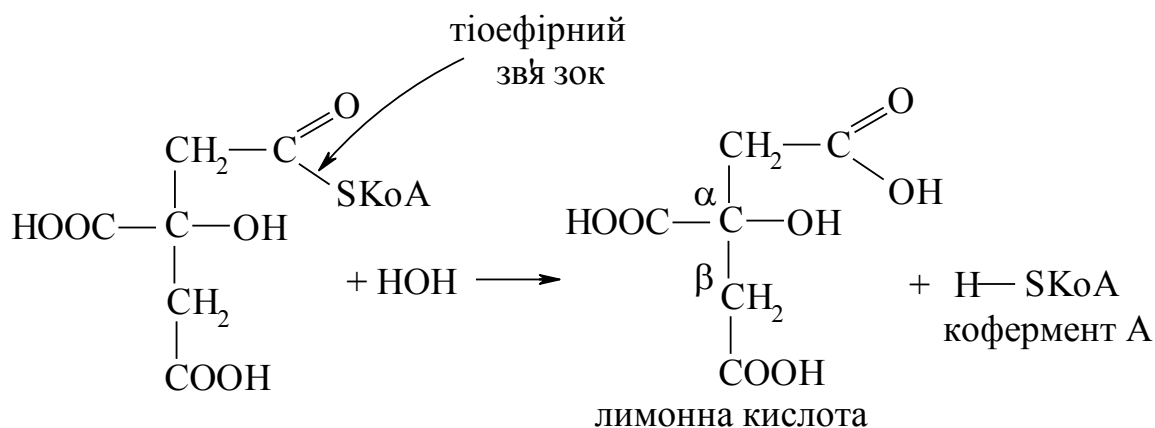
В організмі в будь-якій клітині, тканині, органі одночасно протікають тисячі надзвичайно різноманітних хімічних процесів і реакцій (окиснення, гідратація, декарбоксілювання та ін.). Ці реакції складають ланки єдиного цілого, вони взаємозв'язані, спряжені. При цьому кожна з потікаючих реакцій, обумовлена будовою органічної сполуки, якою визначаються хімічні властивості цієї сполуки.

Як приклад розглянемо *цикл трикарбонових кислот*. Він складається з таких стадій:

1. Біосинтез лимонної кислоти з ЩОК і ацетилкоферменту А:

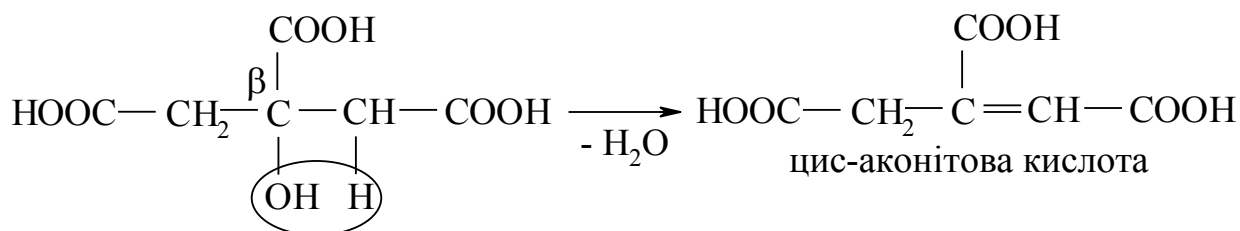


Ця реакція протікає на зразок альдольного приєднання, що характерно для кетонів (кетокислот) при взаємодії з тіоефіром карбонової кислоти. Отримана сполука піддається гідролізу за тіоефірним зв'язком:

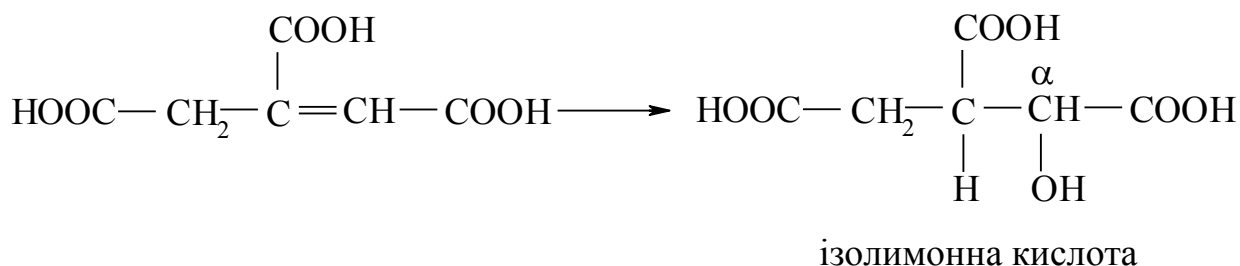


2. Утворення ізолимонної кислоти з лимонної.

Лимонна кислота належать до β -гідроксикислот, а ізолимонна – до α -гідроксикислот. Процес протікає ступінчато: спочатку утворюється ненасичена кислота, а з неї шляхом гідратації – ізолимонна. Утворення ненасиченої кислоти відбувається шляхом дегідратації лимонної кислоти на зразок β -гідроксикислот (внутрішньомолекулярна дегідратація):

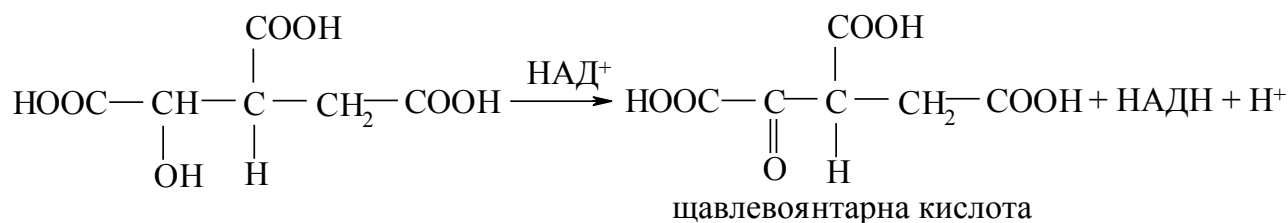


До цис-аконітової кислоти приєднується молекула води за механізмом електрофільного приєднання, і вона перетворюється на ізолимонну:

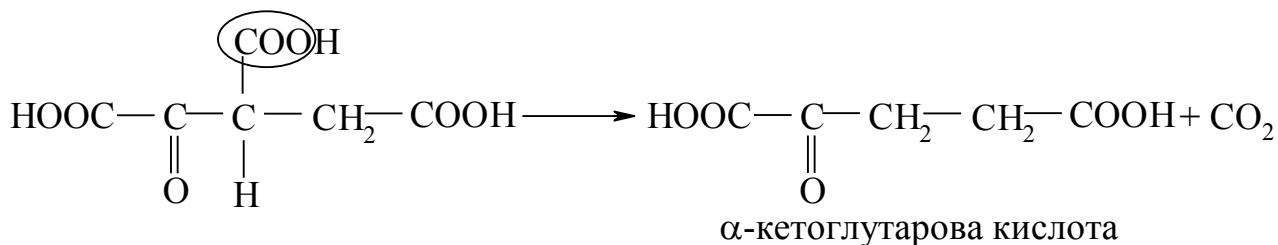


3. Утворення з ізолимонної кислоти α -кетоглутарової кислоти:

а) ізолимонна кислота окислюється за типом одноатомних спиртів:

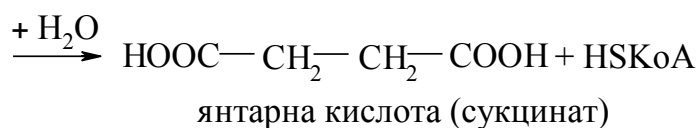
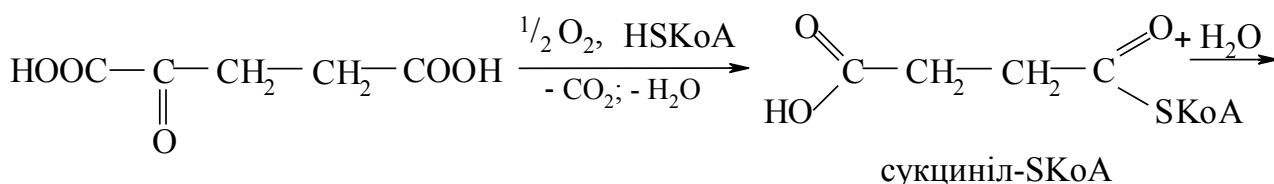


б) декарбоксілювання:

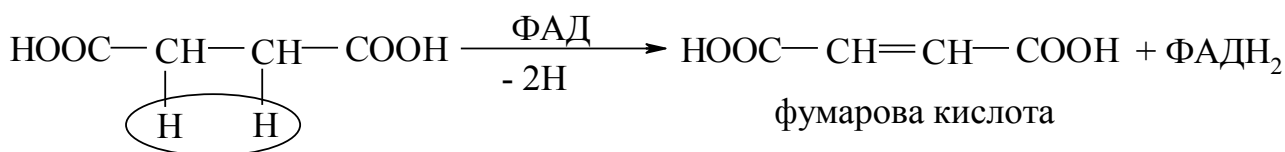


4. Утворення з α-кетоглутарової кислоти фумарової кислоти:

а) окиснювальне декарбоксілювання α-кетоглутарової кислоти:

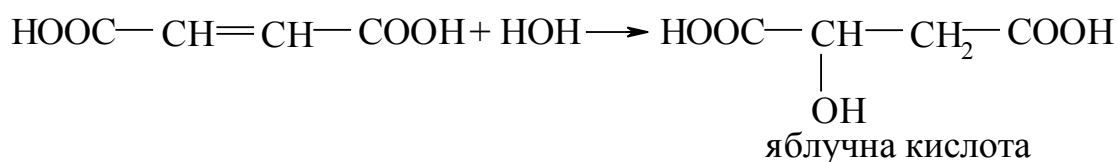


б) дегідрування янтарної кислоти за типом реакції дегідрування алканів:

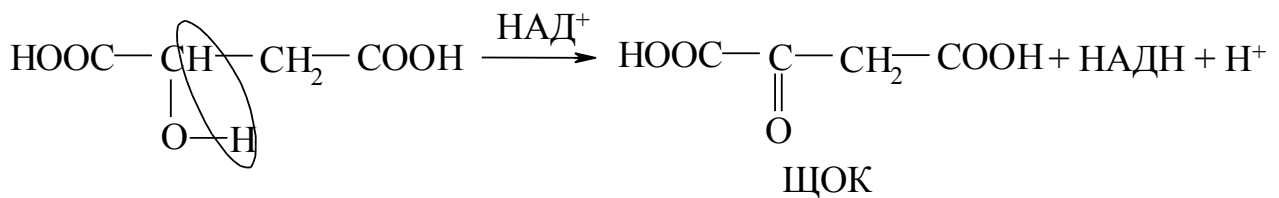


5. Утворення з фумарової кислоти ЩОК:

а) гідратація фумарової кислоти з утворенням яблучної кислоти:



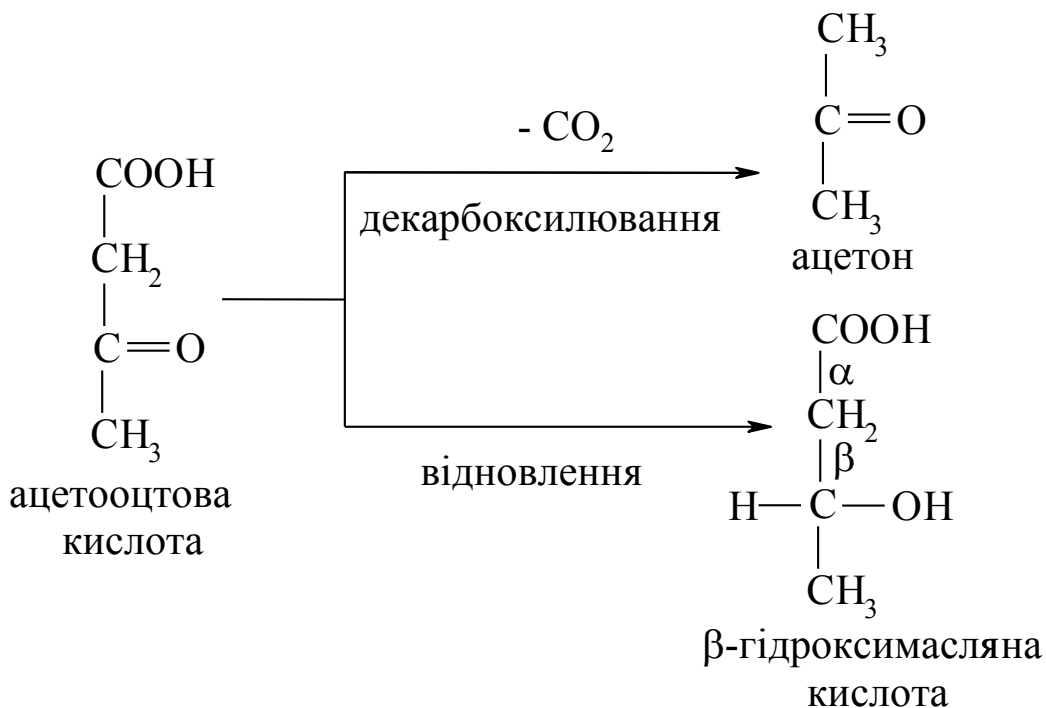
б) окиснення яблучної кислоти до ЩОК:



Отже, у циклі трикарбонових кислот, який відіграє вирішальну роль у забезпеченні організму енергією, протікають прості реакції: альдольне приєднання, гідроліз, гідратація, окиснення за типом одноатомних спиртів, декарбоксилювання, дегідрування. Ці реакції характерні для кетонів, кислот, спиртів.

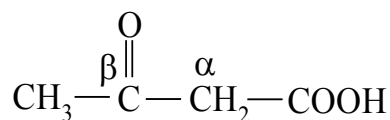
5. Важливим продуктом обміну є активна форма ацетооцтової кислоти, тобто ацетоацетил-КоА, який вступає в різні реакції обміну. Біосинтез вільної ацетооцтової кислоти відбувається складним шляхом у печінці з ацетоацетил-КоА і ацетил-КоА під впливом ферменту.

При тяжких формах діабету посилюється розщеплення жирів, а ресинтез знижується і у великих кількостях утворюється ацетил-КоА, за рахунок цього ацетооцтова кислота накопичується. Частина її декарбоксилюється, утворюючи ацетон, а також вона відновлюється до β-гідроксимасяної кислоти:



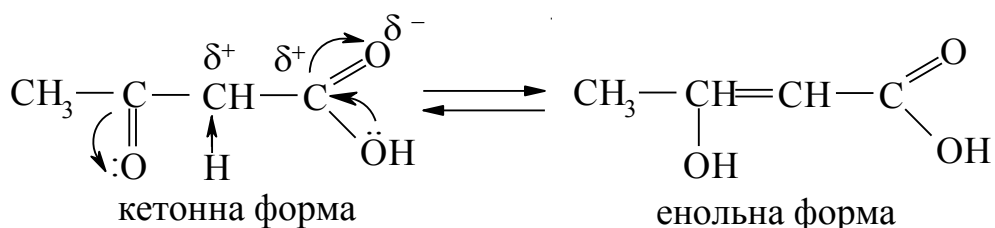
Усі ці три речовини, тобто ацетооцтова кислота, β-гідроксимасляна кислота й ацетон, об'єднують за назвою кетонних (ацетонних) тіл. Накопичення кислих продуктів призводить до зрушення рН крові та інших тканин у кислий бік, тобто до ацидозу, який викликає низку ускладнень в організмі. Тому вивчають здатність організму до нейтралізації кислих продуктів. З цією метою визначають резервну лужність, тобто здатність крові нейтралізувати кислоти.

6. В ацетооцтовій кислоті знаходяться дві функціональні групи (карбоксильна і кетогрупа), розташовані досить близько одна від одної і які чинять взаємний вплив.

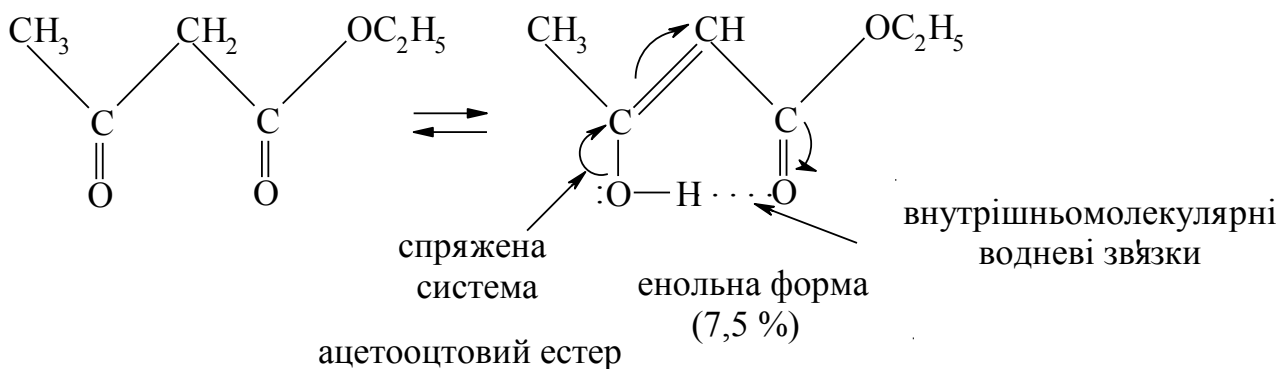


ацетооцтова кислота

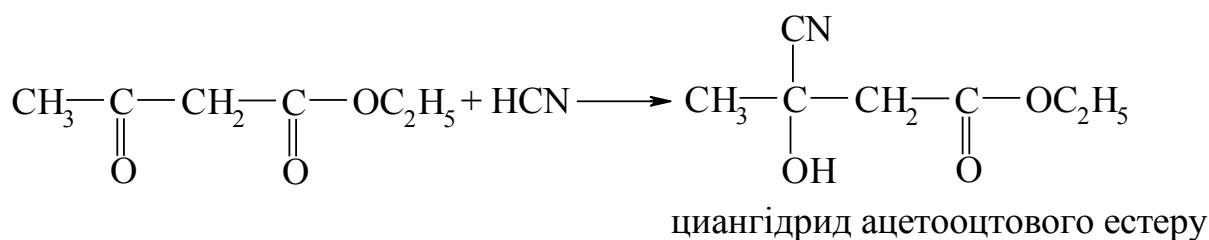
Обидві функціональні групи електроноакцептори. У результаті, в α-положенні з'являється СН-кислотний центр, на якому виникає дефіцит електронної густини, за рахунок цього α-карбоний атом набуває протонної рухливості (СН-кислотність), що призводить до кето-енольної таутомерії:



Кетонна форма існує в рівновазі з енольною формою, яка термодинамічно менш вигідна, ніж кетонна. Однак різниця в енергії може стабілізуватися за рахунок виникнення в молекулі спряження і внутрішньо-молекулярних водневих зв'язків. Така стабілізація має місце в енольній формі ацетооцтового естеру:

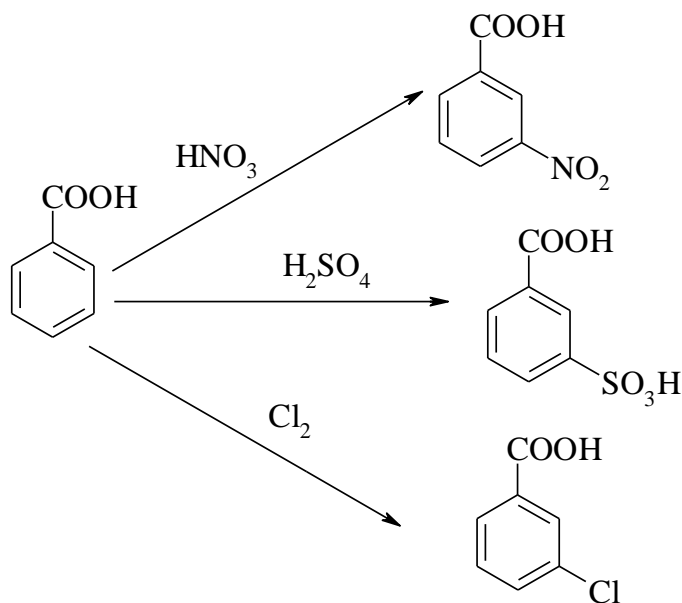


У кетонній формі ацетооцтовий естер вступає в типові реакції нуклеофільного приєднання:



Наявність енольної форми підтверджується реакцією з хлоридом феруму (III), що слугує якісною пробою для виявлення енольного фрагмента – енол дає з FeCl_3 характерне фіолетове забарвлення.

Бензойна кислота міститься в багатьох ягодах, плодах, травах. Вона здатна вступати в реакцію електрофільного заміщення. Карбоксильна група є замісником II-го роду і тому орієнтує електрофіл в мета-положення:

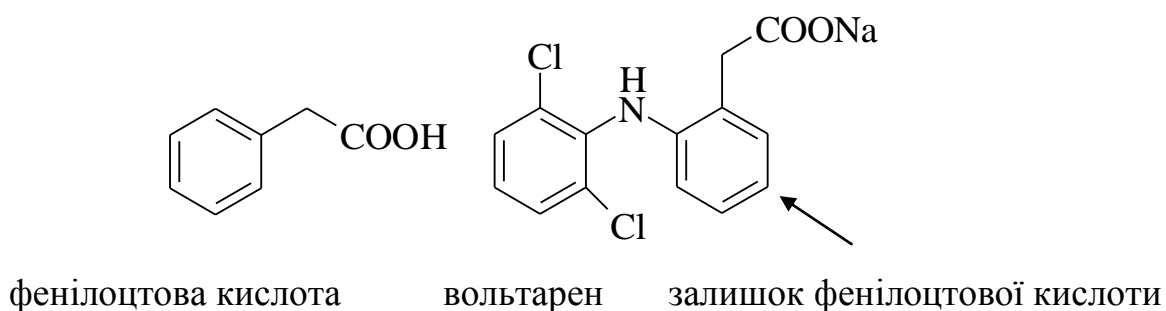


Бензойна кислота є одним з найстаріших медикаментів. Проявляє місцевопоздражнявальну і антисептичну дію, застосовується як зовнішній протимікробний і фунгіцидний засіб. Застосовується всередину у вигляді солі натрію як відхаркувальний засіб. В організмі людини бензойна кислота є кінцевим продуктом окиснення жирних кислот з непарним числом атомів карбону. Бензойна кислота існує також у зв'язаному вигляді: наприклад, у сечі людини і травоядних тварин вона знаходиться у вигляді гіпурової кислоти. Гіпурова кислота $C_6H_5CONHCH_2COOH$ складається із залишків бензойної та амінооцтової кислот, утворюється при дезінтоксикації ароматичних речовин.

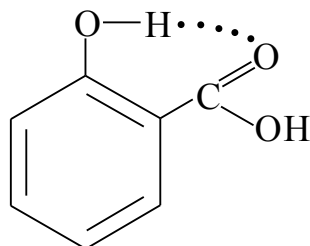
При введенні в бензенове кільце різних хімічних груп (аміно-, нітро- та інших) утворюються заміщені ароматичні кислоти.

Відновлення о-нітробензойної кислоти спричиняє утворення про-амінобензойної або антранілової кислоти – найважливішої речовини для синтезу багатьох лікарських препаратів (фуросемід).

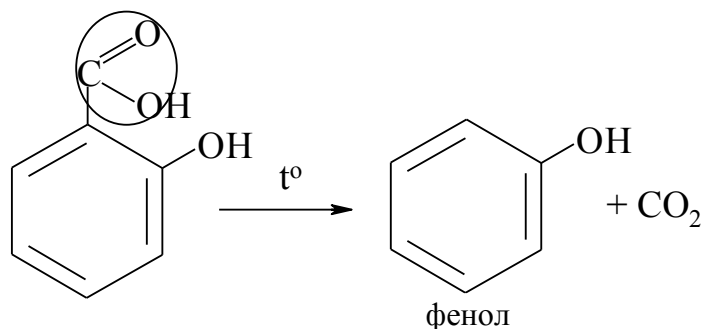
Введення в молекулу бензойної кислоти конструктивних фрагментів гліцину, піразолу, піридину дозволяє припустити, що ці похідні будуть проявляти протизапальну, анальгетичну дію, оскільки об'єднання в одній молекулі двох біологічно активних центрів за допомогою катіонно-аніонного зв'язку дає можливість посилити дію складових частин, підвищити розчинність. Деякі ароматичні кислоти містять карбоксильну групу в бічному ланцюзі (фенілоцтова кислота). І бензойна, і фенілоцтова кислоти є найважливішими продуктами метаболізму, входять до складу багатьох лікарських препаратів, наприклад, «золотим стандартом» при лікуванні запальних процесів є диклофенак натрію (вольтарен).



7. Саліцилова (*o*-гідроксибензойна) кислота – одна з трьох ізомерних гідроксибензойних кислот, які належать до групи фенолокіслот. Вона значно більш сильна, ніж бензойна. Це пов'язано з утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, який сприяє стабілізації карбоксилат-аніона і, отже, спричиняє зростання кислотності:



Подібно до інших α -оксикислот саліцилова кислота при нагріванні легко декарбоксилюється з утворенням фенолу:

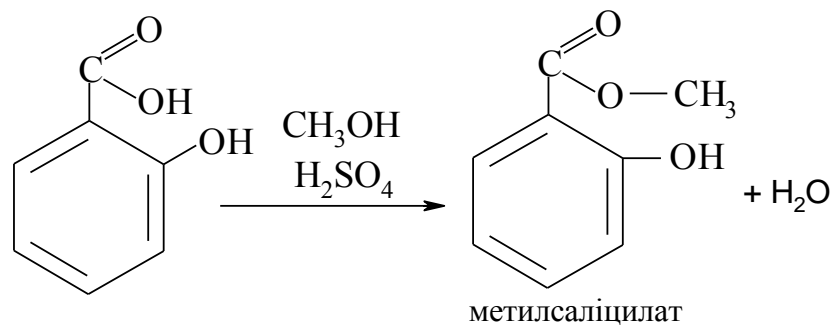


Саліцилова кислота розчинна у воді. Вона дає фіолетове забарвлення з FeCl_3 , що свідчить про наявність вільного фенольного гідроксилу в саліциловій кислоті. Вона має знеболюючу, жарознижувальну, протизапальну дію. Саліциловій кислоті притаманні сильні місцевопоздразнювальні властивості, тому вона застосовується тільки зовнішньо.

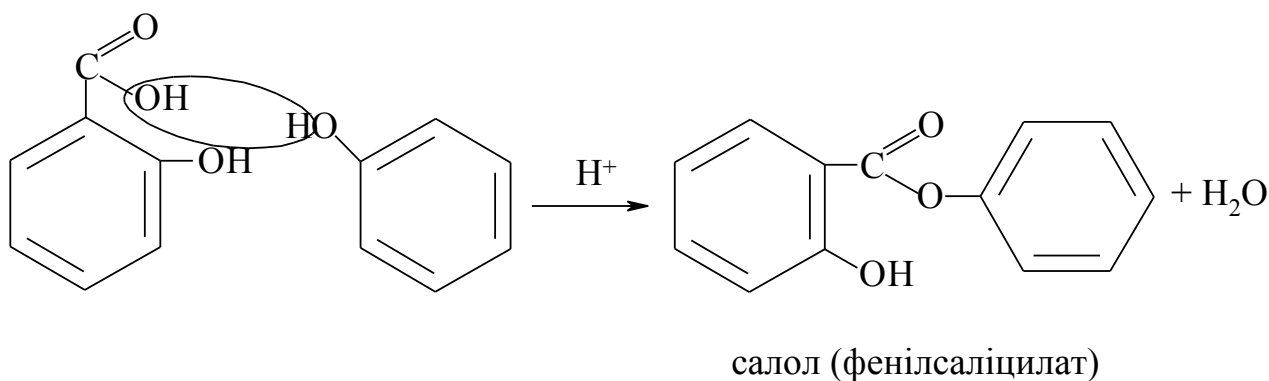
З хімічної точки зору похідні саліцилової кислоти (саліцилати) є в основному естерами, отриманими з використанням обох функціональних груп.

При нагріванні саліцилової кислоти з метиловим спиртом в присутності H_2SO_4 утворюється метилсалікат, який являє собою безбарвну рідину з ароматним запахом, проявляє подразнювальну, анальгетичну і протизапальну

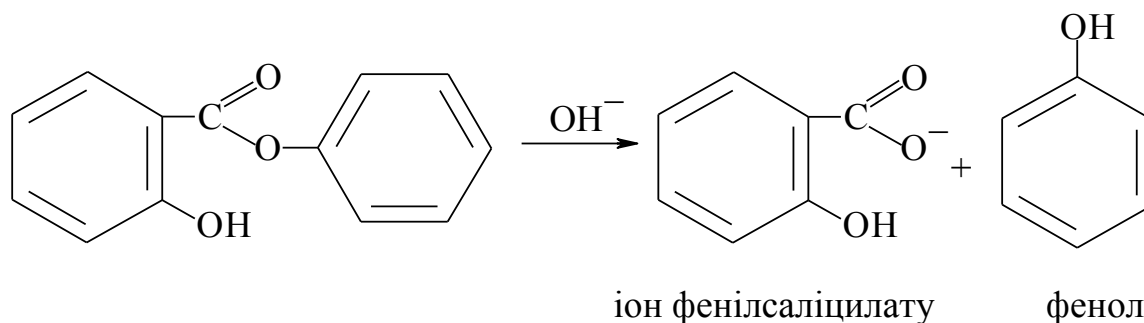
дії. Застосовується для розтирань і компресів (з рослинною олією при суглобовому ревматизмі):



Фенілсаліциат (салол) є естером саліцилової кислоти і фенолу:

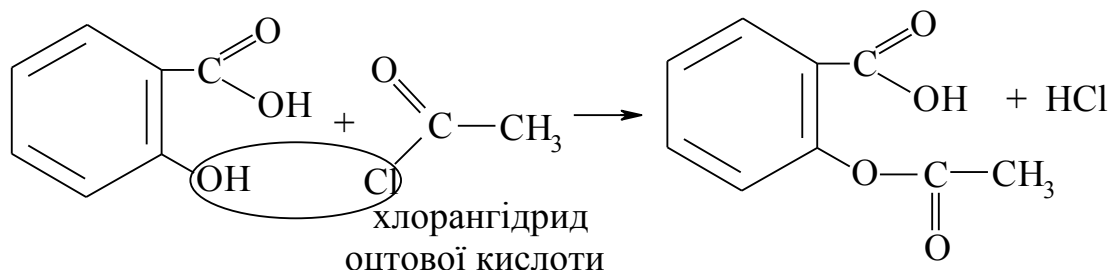


Фенілсаліцилат, проходячи через шлунок не змінюється, а в лужному середовищі кишковика омилується з утворенням солі саліцилової кислоти й фенолу, які й визначають лікувальну дію:



Використовуючи здатність фенілсаліцилату не розчинятися в шлунку, його часто використовують як матеріал для покриття таблеток, щоб у разі необхідності вони не змінювалися в шлунку і виділили інгредієнти в кишківнику. Використовується салол як антисептичний засіб при кишкових захворюваннях.

За фенольними гідроксилами саліцилова кислота утворює складні ефіри з кислотами. Складний ефір саліцилової кислоти з оцтовою кислотою (аспірин) утворюється при взаємодії саліцилової кислоти з ангідридом або хлорангідридом оцтової кислоти:



Препарат являє собою білий кристалічний порошок зі слабким запахом, слабокислого смаку, малорозчинний у воді. Має жарознижувальну, протизапальну дію, аналгетичну і антиагрегативну активність. Застосовується у вигляді порошків і таблеток. Часто комбінується з іншими анальгетиками (аскофен, цитрамон та ін.).

**Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання
за еталонами відповідей**

Завдання № 1

1. Назвіть естер саліцилової кислоти з фенолом:

- А. Фенацетин. В. Салол. С. Аспірин.

2. При нагріванні якої з наведених оксикислот утворюється лактид?

- А. γ-оксикапронової. В. β-оксимасяної. С. α-оксивалер'янової.

3. Для якої з наведених кислот характерна реакція утворення естерів за обома функціональними групами?

- А. Піровиноградної. В. Ацетооцтової. С. Гліколевої.

Еталони відповідей: 1-В; 2-С; 3-С.

Завдання № 2

1. Яка сполука утворюється при нагріванні β -гідроксимасляної кислоти?

- А. Лактид. В. Лактон. С. Ненасичена кислота.

2. Яка з наведених кислот не утворює енантіомерів?

- А. ЩОК. В. α -гідроксипропіонова. С. Яблучна.

3. Який реагент використовують для виявлення ацетону в сечі?

- А. Розчин солі хлориду феруму (III).
В. Йод у присутності лугу.
С. Формальдегід, розчин NaOH, розчин CuSO₄.

Еталони відповідей: 1-С; 2-А; 3-В.

Завдання № 3

1. Яка з наведених кислот не має оптичної активності?

- А. β -гідроксимасляна. В. Мезовинна. С. Яблучна.

2. За яким механізмом перебігає реакція взаємодії галогеноводню з гідроксикислотою?

- А. Нуклеофільне приєднання.
В. Електрофільне заміщення.
С. Нуклеофільне заміщення.

3. Для якої з наведених кислот характерна реакція відновлення?

- А. Ацетооцтова. В. Гліколева. С. β -гідроксимасляна.

Еталони відповідей: 1-В; 2-С; 3-А.

Тема

Вуглеводи. Будова та хімічні властивості моносахаридів

Актуальність теми. Вуглеводи складають велику групу біологічно важливих речовин, що мають надзвичайно широке поширення в природі. Вуглеводи беруть участь в обміні речовин та енергії в організмі людини й тварин. Будучи основним компонентом їжі, вуглеводи постачають більшу частину енергії, необхідної для життєдіяльності (більше половини енергії у людини утворюється за рахунок вуглеводів). Моносахариди є структурними компонентами тваринного крохмалю – глікогену, гепарину та інших найважливіших біополімерів, утворюються в процесі метаболізму і беруть участь у процесах біологічного окиснення.

Загальна мета: сформувати знання особливостей будови і хімічної поведінки найважливіших моносахаридів та їхніх похідних, що мають біологічну активність.

Конкретні цілі

1. Інтерпретувати залежність реакційної здатності моносахаридів від природи хімічного зв'язку та взаємного впливу атомів у молекулі.
2. Прогнозувати основні властивості моносахаридів, пов'язані з наявністю в них карбонільної та гідроксильної груп.
3. Робити висновки щодо існування моносахаридів у різних таутомерних формах, які впливають на їх реакційну здатність і дають можливість лабораторного визначення моносахаридів у біологічних рідинах.

Теоретичні питання

1. Класифікація вуглеводів. Ізомерія. Таутомерні форми моносахаридів. Мутаротація.

2. Хімічні реакції моносахаридів за участю карбонільної групи: окисно-відновні реакції (якісні на виявлення альдегідної групи).

3. Утворення глікозидів, їхня роль у побудові оліго- і полісахаридів, нуклеозидів, нуклеотидів та нуклеїнових кислот. Фосфорні ефіри глюкози й фруктози, їхнє значення в метаболічних перетвореннях вуглеводів.

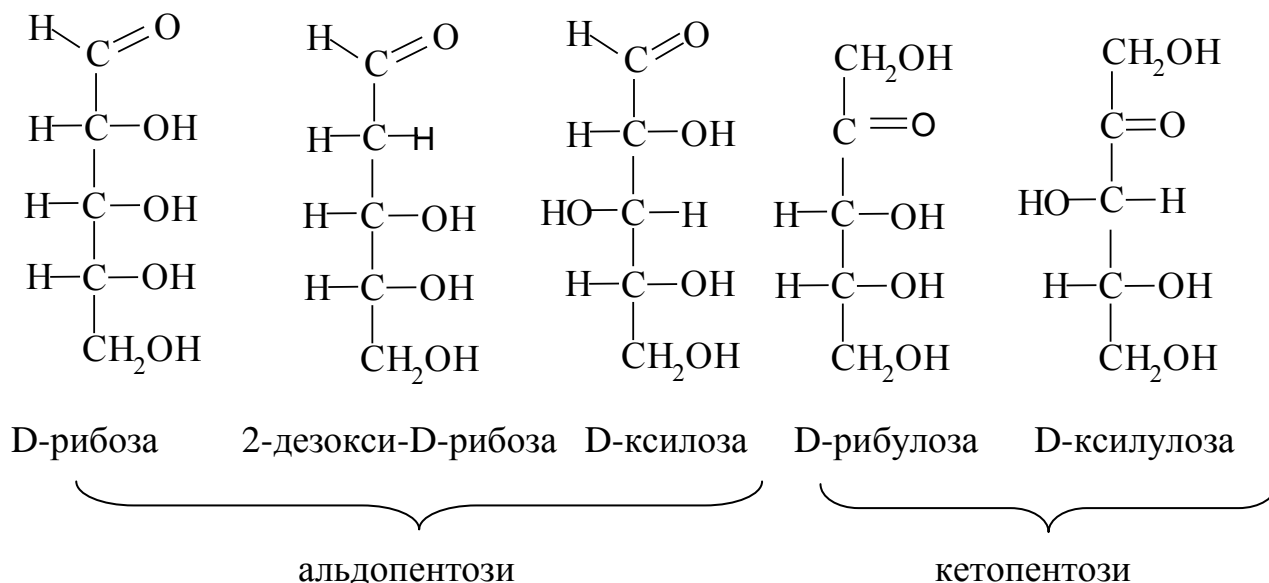
4. Аскорбінова кислота як похідне гексоз, біологічна роль вітаміну С.

1. Вуглеводи складають велику групу сполук, які поділяють на прості і складні. Прості вуглеводи не здатні гідролізуватися з утворенням більш простих вуглеводів, їх називають *моносахаридами*.

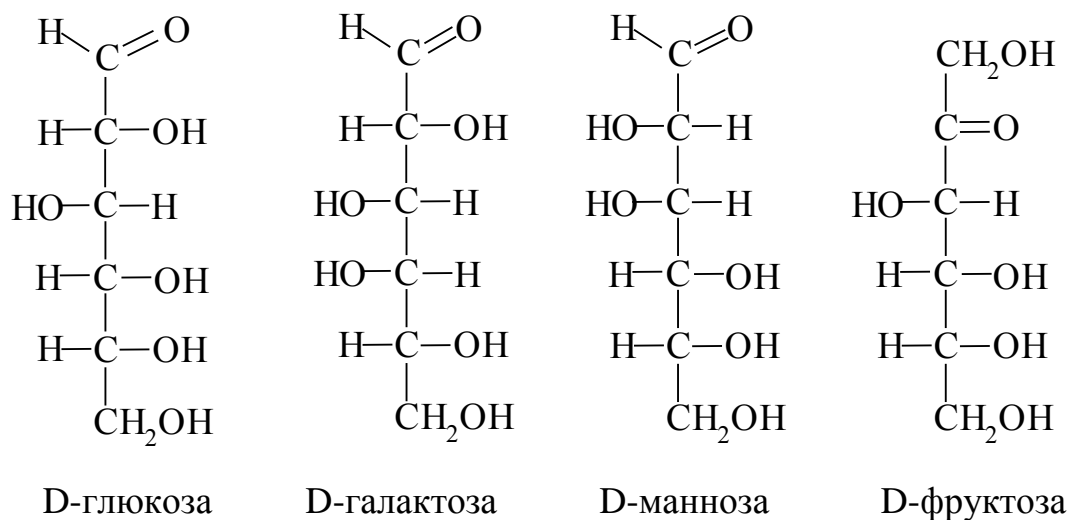
Моносахариди з хімічної точки зору належать до гетерофункціональних сполук, тому що в їх молекулах одночасно містяться одна оксогрупа (альдегідна або кетонна) і кілька гідроксильних груп.

Моносахариди, що містять альдегідну групу, називаються *альдозами*, моносахариди, що містять кетонну групу, - *кетозами*.

Залежно від довжини карбонового ланцюга (3-10 атомів) моносахариди поділяються: на триози, тетрози, пентози, гексози, гептози і т. д. Таким чином, моносахариди класифікують з урахуванням двох ознак: походження оксо-групи і довжини карбонового ланцюга. У природі найбільш поширеними є пентози й гексози. Представниками пентоз є 2-дезоксирибоза, ксилоза, рибулоза, ксилулоза:

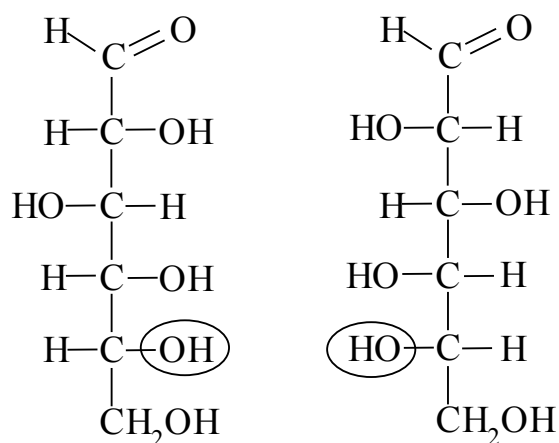


Найважливішими представниками гексоз є глюкоза, галактоза, манноза, фруктоза:



Велике значення вуглеводи мають для деяких життєво важливих органів. Так, функції головного мозку приблизно на 80–85 % забезпечуються енергією за рахунок окиснення глюкози.

Моносахариди – сполуки з нерозгалуженим ланцюгом. Здавалося б, кількість ізомерів має бути невелика. Однак, наявність у молекулах моносахаридів декількох хіральних центрів є причиною існування великого числа стереоізомерів. Наприклад, в альдогексозах є 4 хіральних центри CH_2OH – $(*\text{CHOH})_4\text{CHO}$ і, отже, цій формулі відповідає 16 стереоізомерів (2^4), тобто 8 пар енантіомерів, що відрізняються один від одного за будовою як предмет і його зображення в дзеркалі. Енантіомери мають однакові фізичні й хімічні властивості, за винятком знака обертання площини поляризації світла. У них значення величини кута однакове, але протилежний його напрямок: один – лівообертальний (-), інший – правообертальний (+). Належність до D- або L-стереохімічного ряду визначається шляхом порівняння конфігурації останнього хіального атома карбону, з конфігурацією хіального центру в D- або L-гліцериновому альдегіді:



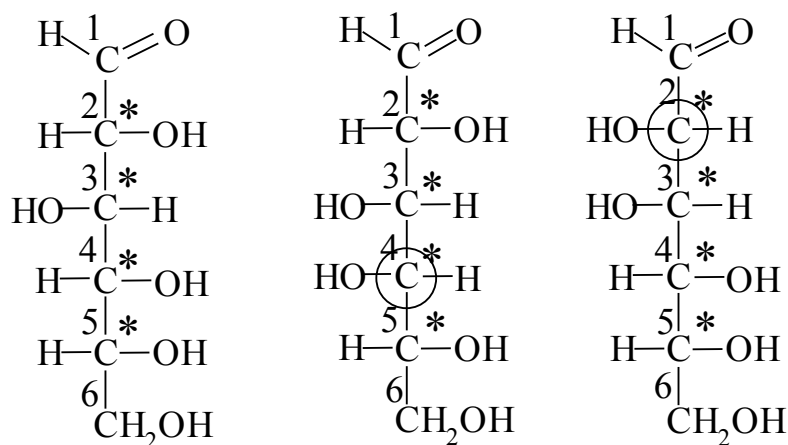
D-глюкоза

L-глюкоза

енантиомери

Переважна більшість моносахаридів належать до D-ряду. Живі організми не впізнають і не вмюють переробляти L-глюкозу.

Ізомери, що мають різне розташування гідроксильних груп, які не є дзеркальним зображенням один одного і мають різні фізичні та хімічні властивості, називаються *діастереомерами*. Наприклад, діастереомером глюкози є галактоза й манноза:



D-глюкоза

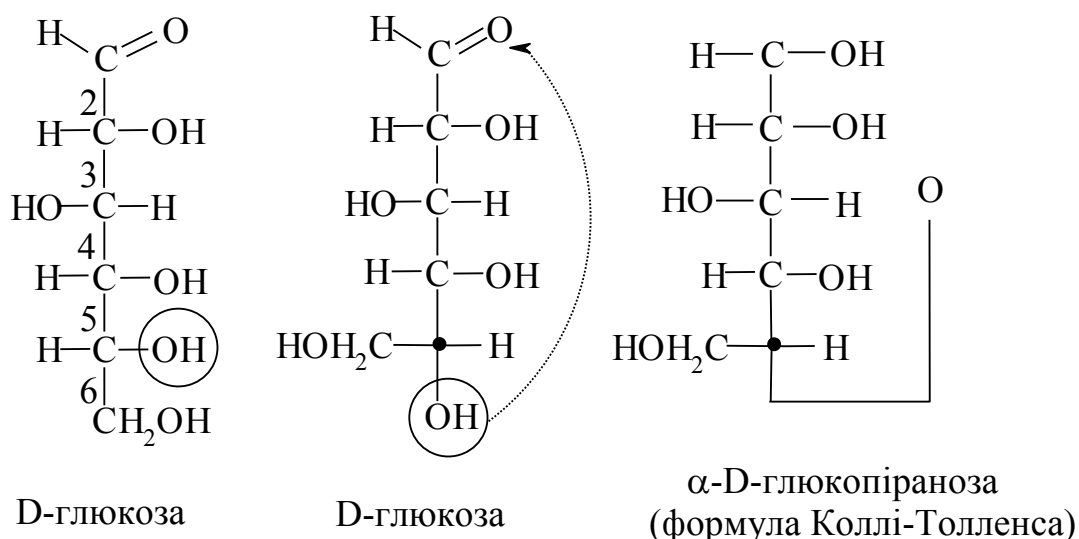
D-галактоза

D-манноза

Для зображення моносахаридів з відкритим незамкнутим ланцюгом на площині використовують *проекційні формули Фішера*. Однак, як показали дослідження, зокрема А.А.Коллі і Б.Толленса, моносахариди можуть перебувати в циклічній формі. Альдегідна або кетонна форми є лише однією з

таутомерних форм моносахаридів, і більшість моносахаридів знаходяться у вигляді таутомерних циклічних форм, що являють собою внутрішні напівацеталі багатоатомних альдегідо- і кетонспиртів.

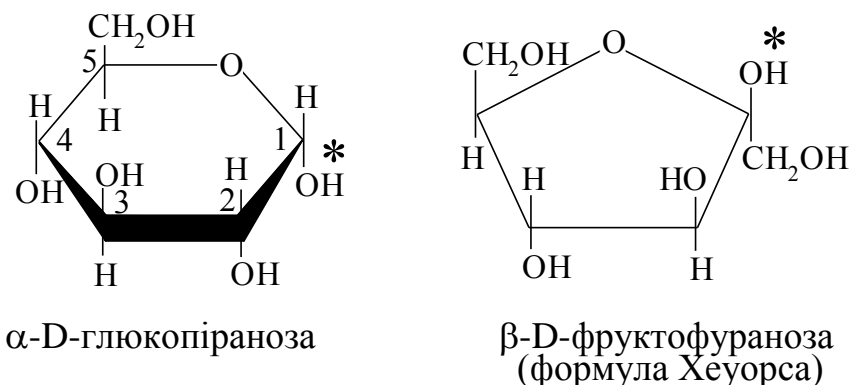
Сутність таутомерного переходу альдегідної і кетонної форм у циклічну полягає в утворенні внутрішнього напівацеталю внаслідок переміщення атома гідрогену від гідроксилу при п'ятому карбоновому атомі до оксигену карбонільної групи. У результаті між атомами карбону встановлюється зв'язок через атом оксигену з утворенням шестичленних або п'ятичленного циклів. При утворенні циклічної форми виникає ще один гідроксил, якого не було у відкритій формі. Він називається *напівацетальним* і за властивостями відрізняється від інших гідроксильних груп, тому що по-перше, він знаходиться в рівновазі з карбонільною групою, а по-друге, входить до складу так званого напівацетального угруповання, в якому електронна густина зміщена до оксигенового атома кільця. Атом карбону, пов'язаний з напівацетальним гідроксилом є хіральним, унаслідок чого можливе існування ще двох циклічних ізомерів, які називають *аномерами* (α і β). У *стереохімічній формулі Коллі-Толленса* напівацетальна гідроксильна група розташовується праворуч від лінії карбонового ланцюга, а у β -аномера – зліва:



В альдогексоз в реакцію вступає переважно гідроксильна група у C_5 . При цьому утворюється термодинамічно стійкий шестичленний цикл, який

називають *піранозним*. Якщо вступає в реакцію гідроксил у С₄, то утворюється п'ятичленний цикл, який називають *фуранозним*.

Моносахариди в циклічній формі прийнято записувати формулами Хеурса. Піранозний і фуранозний цикли у формулах зображуються у вигляді плоских багатокутників, перпендикулярно до площини рисунка. Напівацетальний гідроксил в α-аномері розташований під площиною циклу, а в β-аномері – над площиною циклу:

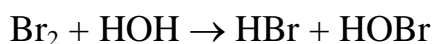


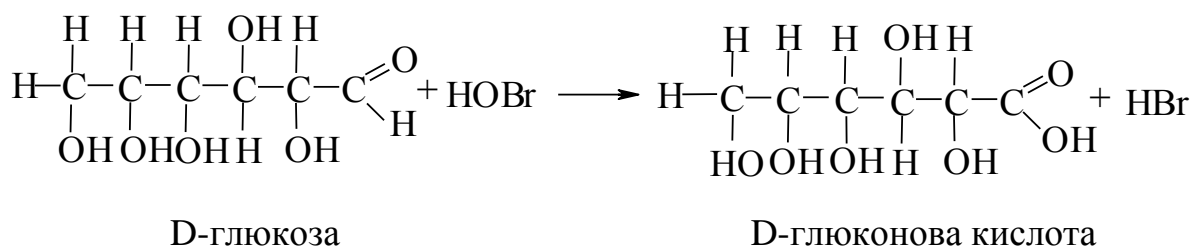
Зміна в часі кута обертання площини поляризації світла розчинами вуглеводів називається *мутаротацією*. Хімічна сутність мутаротації полягає в здатності моносахаридів до існування у вигляді рівноважної суміші таутомерів – відкритої й циклічної форм. Такий вид таутомерії називається *цикло-оксо-таутомерією*.

2. Наявність в молекулах моносахаридів різних функціональних груп, їхня здатність до таутомерних перетворень обумовлює високу реакційну здатність і різноманітність хімічних властивостей.

Проявляючи властивості альдегідів, вони здатні окиснюватися. При цьому залежно від сили окиснювача утворюються різні продукти.

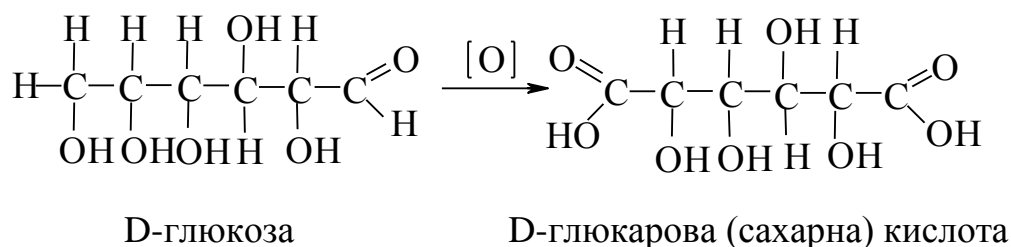
При взаємодії D-глюкози з бромною водою (м'який окиснювач) можна окиснити альдегідну групу в карбоксильну. При окисненні D-глюкози бромною водою з високим виходом утворюється D-глюконова кислота:



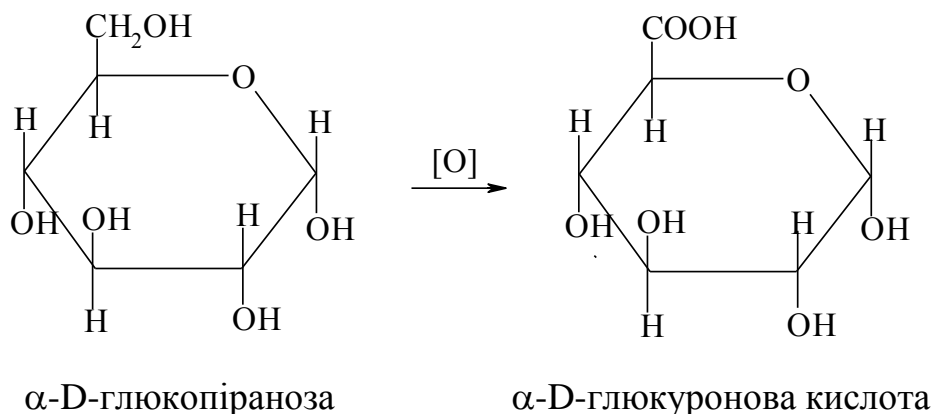


У медицині використовується кальцієва соль глюконової кислоти (кальцію глюконат).

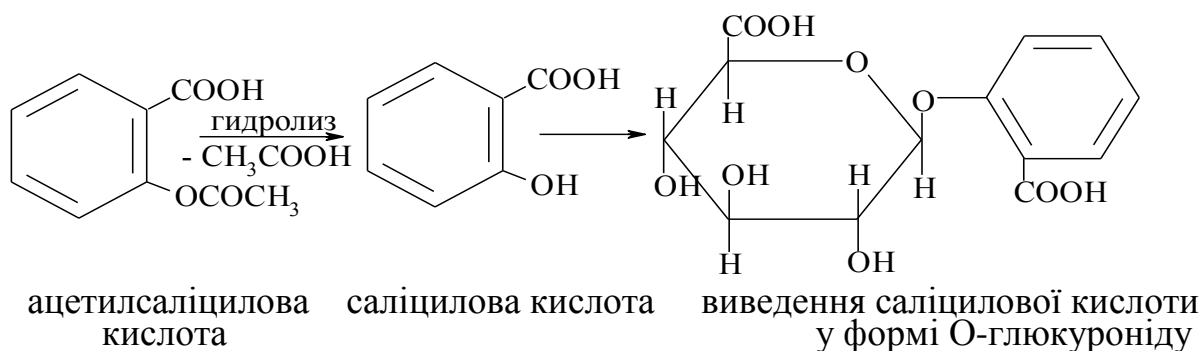
Більш сильні окиснювачі (наприклад, розбавлена нітратна кислота) перетворюють на карбоксил не лише альдегідну, але й первинну спиртову групу. При цьому утворюються дикарбонові кислоти, які називають сахарними:



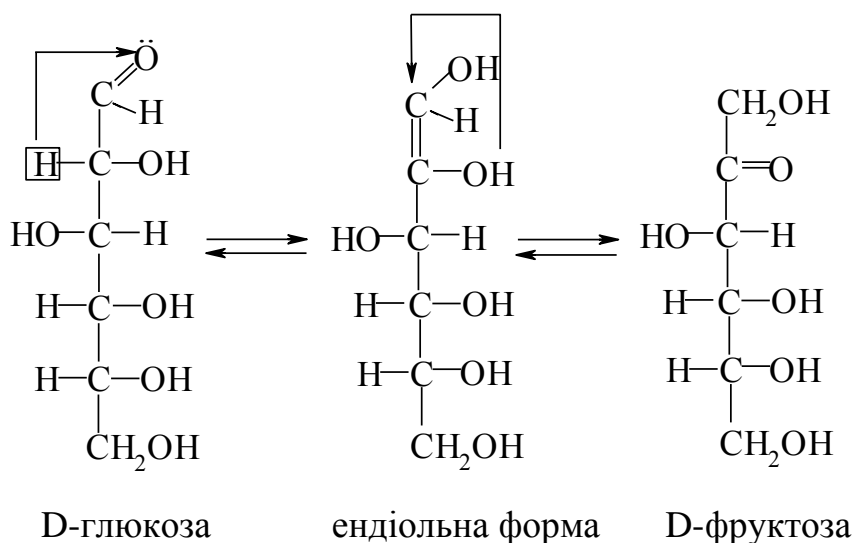
При окисненні первинної спиртової групи у 6-го атома карбону з моносахаридів в циклічній формі утворюються уронові кислоти:



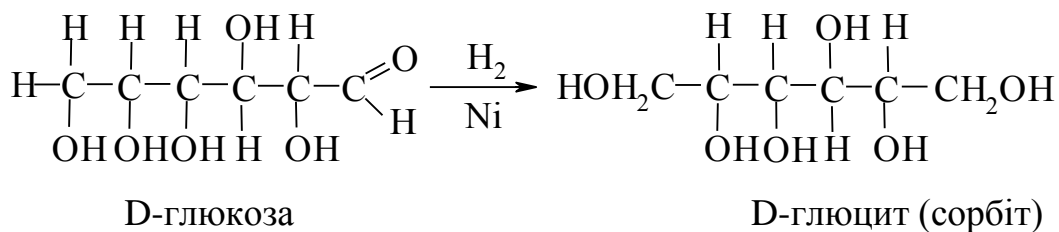
Уронові кислоти виконують важливу біологічну функцію. Вони виводять у вигляді розчинних глюкуронідів токсичні речовини з організму.



За відсутності окиснювачів у слабколужному середовищі наявна кетонольна таутомерія:

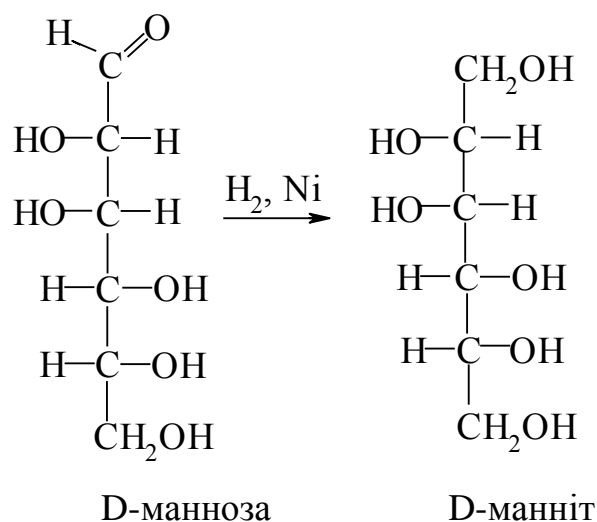


Проявляючи властивості альдегідів, моносахариди здатні відновлюватись у присутності металевого нікелю до багатоатомних спиртів:



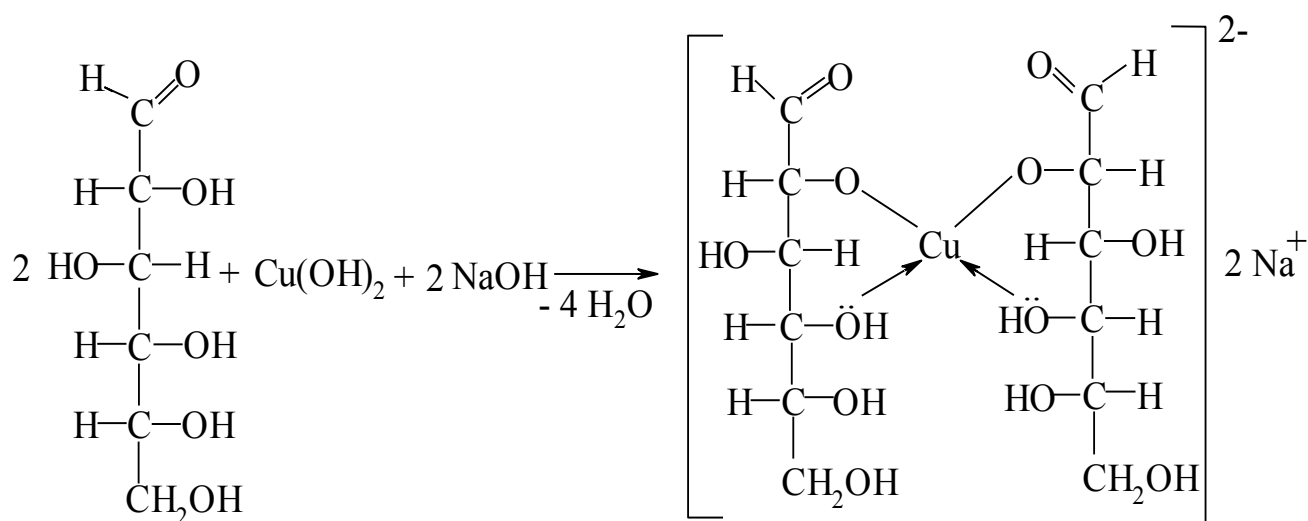
З глюкози у такий спосіб може бути отримано шестиатомний спирт – сорбіт, який застосовується як замінювач цукру для хворих на цукровий діабет.

При відновленні маннози утворюється манніт:



Моносахариди, маючи декілька гідроксильних груп, проявляють властивості багатоатомних спиртів.

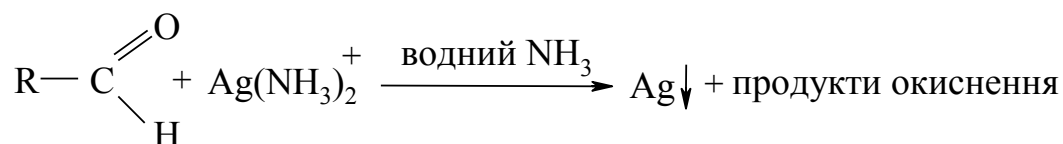
Вони здатні взаємодіяти з гідроксидами важких металів з утворенням хелатних сполук, це якісна реакція на наявність декількох гідроксильних груп:

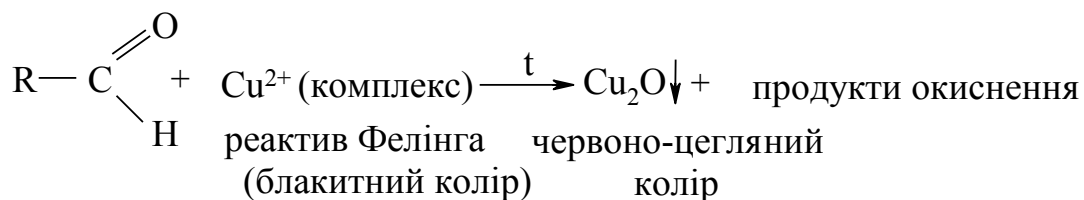


хелат купруму (II) – синє забарвлення

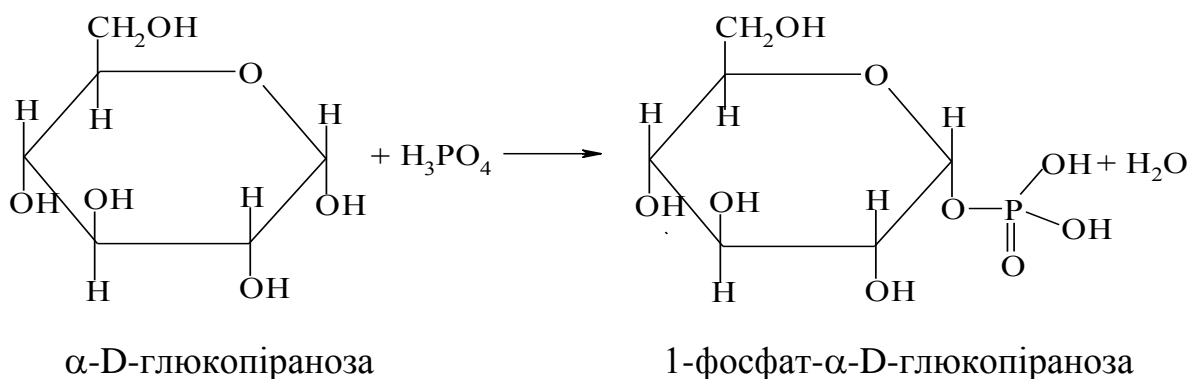
Якісними реакціями на альдозу є реакція «срібного дзеркала» (реактив Толленса) і реакція відновлення лужного розчину тартратного комплексу купруму (II) (реактив Фелінга).

Реактив Толленса:

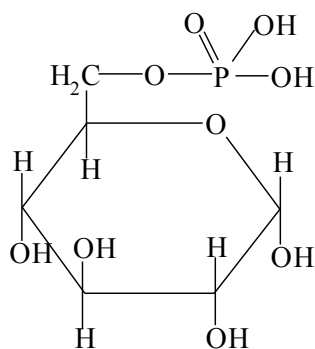




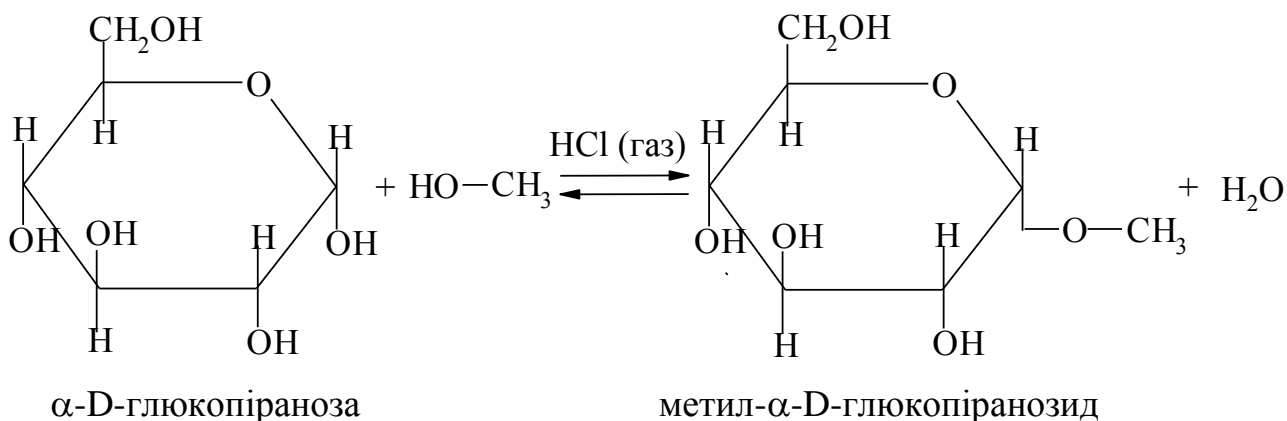
За спиртовими гідроксилами моносахариди утворюють етери зі спиртами і естери з кислотами. Велике біологічне значення мають фосфорнокислі естери моносахаридів:



Утворення фосфатів моносахаридів є першою стадією їх біохімічних перетворень. Метаболізм вуглеводів здійснюється за участю фосфатів моносахаридів. Наприклад, при гідролізі глікогену глюкоза відщеплюється у вигляді 1-фосфату, а при фосфорилуванні глюкози АТФ, утворюється 6-фосфат:

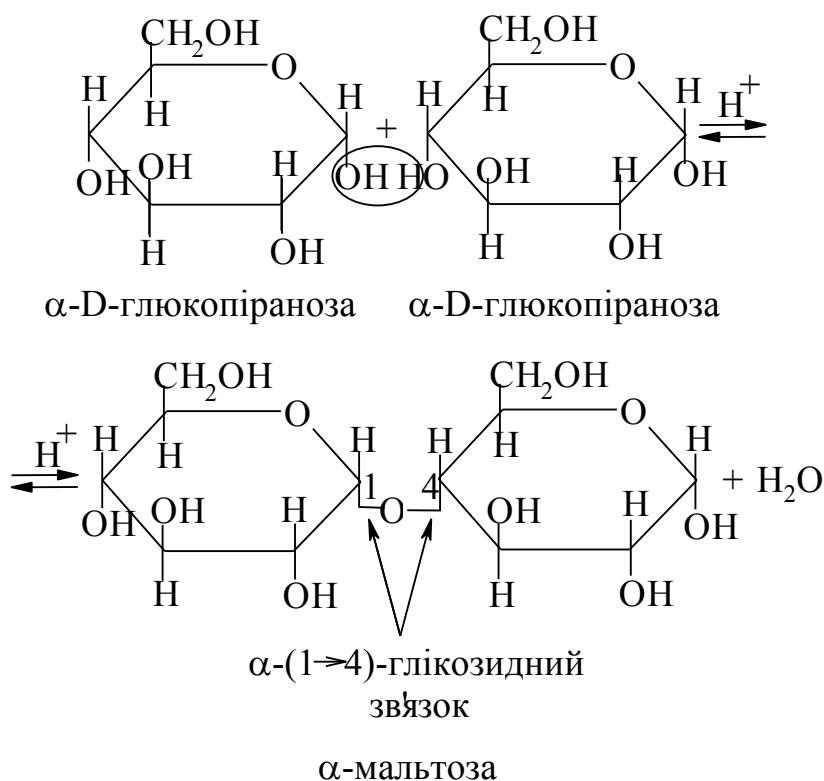


Висока реакційна здатність напівацетального гідроксиду порівняно з рештою гідроксильних груп дозволяє у певних умовах одержувати *циклічні ацетали*, які називають *глікозидами*:



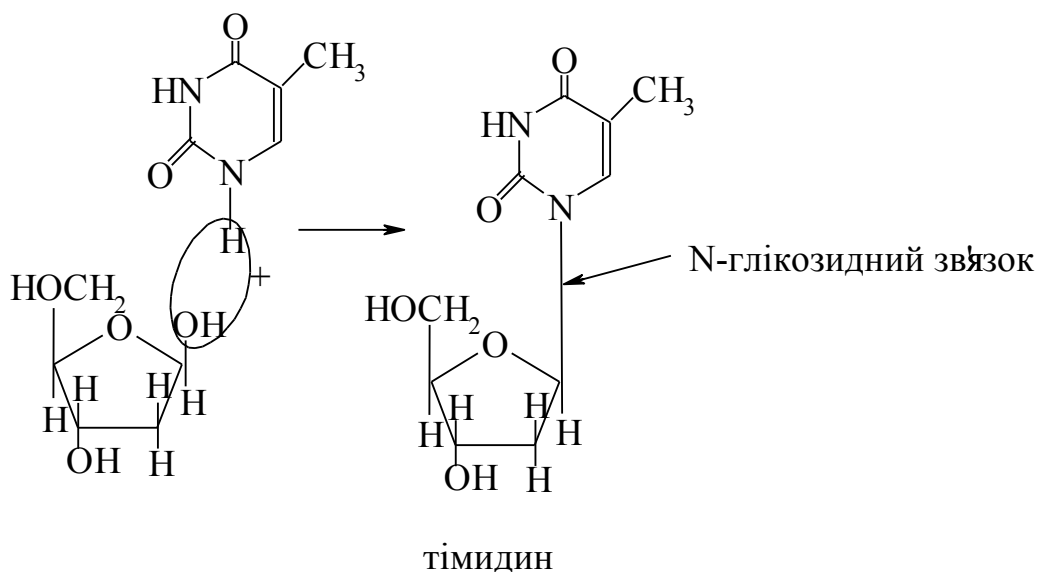
Як і всі ацеталі, глікозиди легко піддаються гідролізу в кислому середовищі. Гідроліз глікозидів – фундаментальна реакція в хімії вуглеводів. Вона лежить в основі гідролітичного розщеплення полісахаридів, який здійснюється в організмі. Гідроліз – це зворотна реакція утворення глікозиду.

Молекулу глікозиду формально можна уявити як таку, що складається з двох частин: цукрової і нецукрової, яка зветься *агліконовою*. У ролі гідроксилвмісних агліконів виступають феноли, стероїди і самі моносахариди:



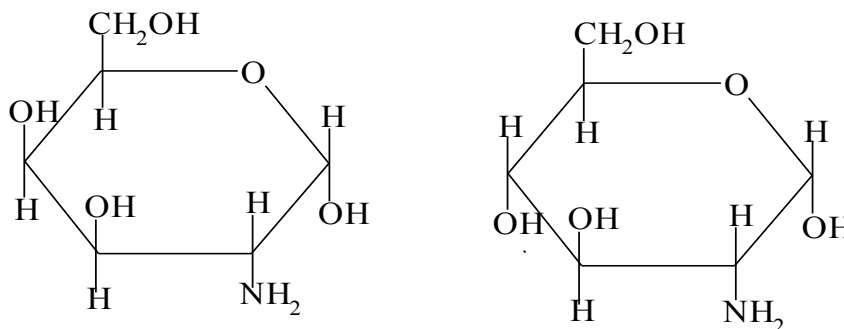
Глікозиди, утворені моносахаридами з NH-сполуками (наприклад, з аліфатичними, ароматичними гетероциклічними амінами), називають

N-глікозидами. До них належать нуклеозиди:



Деякі природні глікозиди є лікарськими препаратами.

Похідними моносахаридів є *аміноцукри*, які отримують шляхом заміщення у другому положенні гідроксильної групи на аміногрупу:

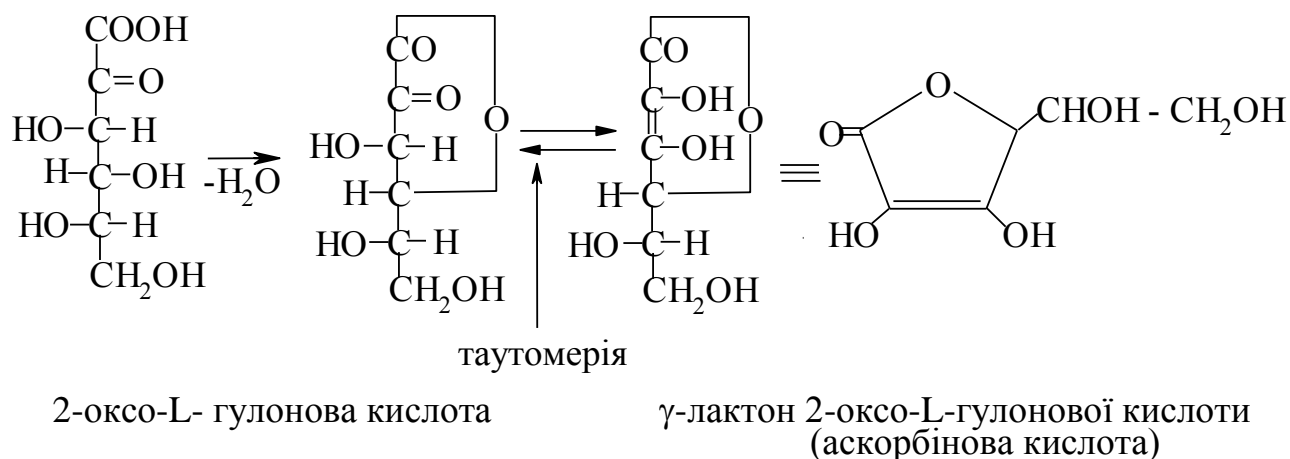


2-дезоксид-2-аміно- α -D-галактопіраноза (галактозамін) 2-дезоксид-2-аміно- α -D-глюкопіраноза (глюкозамін)

Аміноцукри мають сильні основні властивості, утворюючи солі з кислотами, вступають в реакцію ацилювання. Ацильовані глюкозаміни входять до складу деяких полісахаридів сполучної тканини. Наприклад, *N*-ацетилглюкозамін входить до складу гіалуронової кислоти, а *N*-ацетилгалактозамін – до складу хондроїтинсульфатів.

4. Важливе місце серед похідних моносахаридів посідає *аскорбінова кислота* (вітамін С – водорозчинний вітамін). Нестача її в їжі викликає різні захворювання (наприклад, цингу). Вітамін С необхідний для біосинтезу білків

сполучної тканини (колагену). Аскорбінова кислота – це γ -лактон 2-кето-L-гулонової кислоти:



Аскорбінова кислота має сильні відновні властивості. Утворена при її окисненні дегідроаскорбінова кислота легко відновлюється в дигідроаскорбінову.

Цей процес здійснюється в м'яких умовах і забезпечує деякі окиснювально-відновні реакції в організмі, наприклад, окиснення α -амінокислоти проліну.

Нестача аскорбінової кислоти в їжі викликає у людей стан, що має назву гіповітамінозу С. Він характеризується зниженням стійкості організму до різних інфекційних захворювань, легкою стомлюваністю, головними болями, втратою апетиту.

Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання за еталонами відповідей

Завдання № 1

1. За допомогою якої реакції можна довести наявність альдегідної групи в молекулах моносахаридів?

- A. Реакція з NaHSO_3 .
- B. Реакція з CH_3I .
- C. Реакція з $\text{Cu}(\text{OH})_2$ без нагрівання.
- D. Реакція з $\text{Cu}(\text{OH})_2$ під час нагрівання.

2. Укажіть продукт реакції, який утворюється в результаті взаємодії β -D-глюкопіранози з метиловим спиртом:

- A. Метил- β -D-глюкопіраноза.
- B. 1-метил- β -D-глюкопіраноза.
- C. Метил- β -D-глюкопіранозид.
- D. Метил- α -D-глюкопіранозид.

3. Скільки хіральних атомів карбону має молекула галактози?

- A. 4 хіральні атоми.
- B. 1 хіральний атом.
- C. 2 хіральні атоми.
- D. 3 хіральні атоми.

Еталони відповідей: 1-D; 2-C; 3-A.

Завдання № 2

1. Укажіть пару діастереомерів:

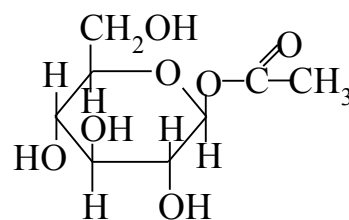
- A. D-глюкоза і D-фруктоза.
- B. D-глюкоза і D-галактоза.
- C. D-глюкоза і D-рибоза.
- D. D-глюкоза і D-ксилоза.

2. Які властивості мають аміноцукри?

- A. Основні.
- B. Кислотні.
- C. Амфотерні.
- D. Нейтральні.

3. Якій сполуці відповідає подана формула?

- A. Ацетил- β -D-глюкопіранозид.
- B. α -D-фруктозодифосфат.
- C. α -D-глюкопіраноза.
- D. α -D-фруктоза.



Еталони відповідей: 1-B; 2-A; 3-A.

Завдання № 3

1. Які основні реакції характеризують хімічні властивості моносахаридів?

A. Реакції напівацетального гідроксилювання, гідролізу, окиснення, відновлення.

B. Реакції напівацетального гідроксилювання, амінування, циклізації.

C. Окиснення та відновлення альдоз і кетоз.

D. Реакції напівацетального гідроксилювання з утворенням глікозидів, O-глікозидів, N-глікозидів і S-глікозидів; реакції за участі карбонільної групи (окиснення, відновлення, фосфорилування).

2. Яку роль виконує в організмі глюкуронова кислота?

A. Проміжний продукт обміну вуглеводів.

B. Енергетична речовина.

C. Структурний мономер гетерополісахаридів та імунних білків.

D. Елемент парних сполук знешкодження токсичних речовин і структурний мономер гетерополісахаридів.

3. Що означає поняття «внутрішній напівацеталь»?

A. Продукт внутрішньомолекулярної взаємодії альдегідної або кетонної групи із спиртовою.

B. Продукт відновлення альдегідної або кетонної групи моносахариду.

C. Продукт взаємодії альдегіду або кетону зі спиртом.

D. Продукт окиснення вуглеводів до кислот.

Еталони відповідей: 1-D; 2-D; 3-A.

Тема

Полісахариди

Актуальність теми. В організмі людини й тварин вміст вуглеводів становить близько 2 %. Серед них кілька десятків моносахаридів і тисячі оліго-

і полісахаридів. Основними є моносахарид глюкоза та гомополісахарид глікоген, утворений залишками глюкози. Усі інші оліго- і полісахариди утворені з різних моносахаридів і рідко зустрічаються у вільному стані. В основному вони входять до складу глікопротеїдів.

Вуглеводи виконують різні функції, серед яких найбільш важливою є енергетична. За рахунок вуглеводів забезпечується 50-60 % енергетичної потреби організму. Вони можуть окиснюватися в аеробних й анаеробних умовах. Глікоген виконує функцію енергетичного депо. Структуруючу роль в організмі виконують гетерополісахариди (глюкозаміноглікани) міжклітинної речовини. Гелеподібні речовини вуглеводної природи слугують змазкою у суглобах. Олігосахаридні компоненти глікопротеїдів і гліколіпідів мембран утворюють центри розпізнавання біомолекулами, забезпечують адгезію клітин при гістогенезі та морфогенезі, виконують роль антигенів. Пентози (рибоза й дезоксирибоза) входять до складу нуклеїнових кислот, коферментів-нуклеотидів. З вуглеводів в організмі синтезуються інші сполуки, наприклад жири, амінокислоти, стероїди.

Вуглеводи та їх похідні використовуються в практичній медицині: глюкоза 40 %, глікозиди (наприклад, дигіталіс) як серцевий засіб, а декстран як кровозамінник.

Порушення обміну вуглеводів характерне для ряду захворювань: для цукрового діабету, непереносимості лактози, фруктози, галактоземії, глікогенозів, уражень печінки й нервової системи.

Знання про будову полісахаридів та їх властивості може бути використане в практиці майбутніх лікарів і в медико-біологічних дослідженнях.

Загальна мета: вивчити відповідність структури біоорганічних сполук фізіологічним функціям, які вони виконують в організмі людини; аналізувати реакційну здатність вуглеводів, що забезпечує їх функціональні властивості й метаболічні перетворення.

Конкретні цілі:

1. Робити висновки й аналізувати взаємозв'язок між будовою, фізичними й хімічними властивостями полісахаридів;
2. Інтерпретувати особливості будови й перетворень в організмі гомополісахаридів як продуктів харчування – джерел енергії для процесів життєдіяльності;
3. Пояснювати механізми біологічної ролі гетерополісахаридів (глюкозаміногліканів) у біологічних рідинах і тканинах.

Теоретичні питання

1. Олігосахариди: будова, властивості. Дисахариди (сахароза, лактоза, мальтоза), їх біомедичне значення.
2. Полісахариди. Гомополісахариди: крохмаль, глікоген, целюлоза, декстрини: будова, гідроліз, біомедичне значення. Якісна реакція на крохмаль.
3. Гетерополісахариди: визначення, структура. Будова й біомедичне значення глікозаміногліканів (мукополісахаридів) – гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфатів, гепарину.

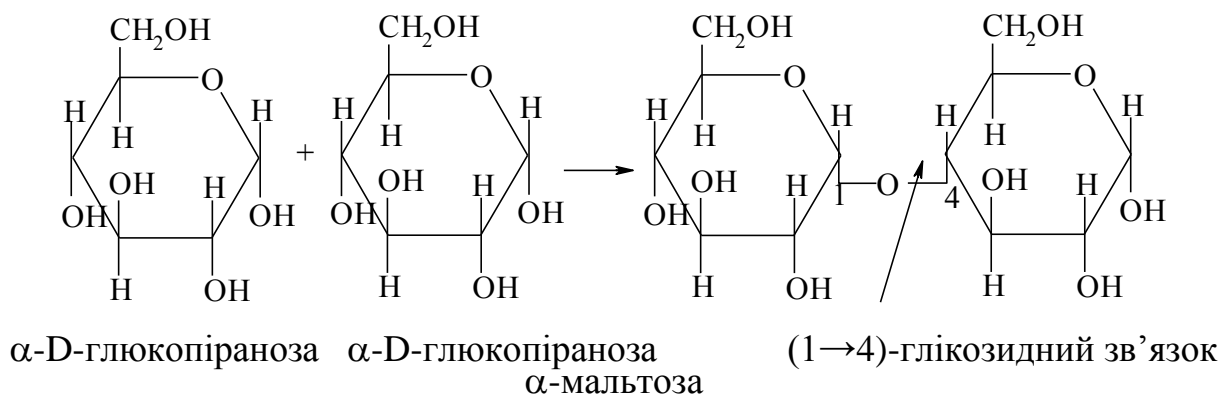
1. Усі полісахариди можна розглядати як ангідриди простих цукрів, які утворюються відщепленням однієї або декількох молекул води від двох і більше молекул моносахаридів. До полісахаридів належать досить різноманітні за своїми властивостями речовини, і тому їх поділяють на дві групи: *олігосахариди* – відносно низькомолекулярні вуглеводи (від 2 до 10 залишків), у результаті гідролізу яких утворюється невелика кількість молекул моносахаридів, і *високомолекулярні полісахариди*, що складаються із сотень і тисяч залишків моносахаридів.

З олігосахаридів найбільше значення мають дисахариди. Вони складаються з двох моносахаридних ланок однакової або різної природи. Серед дисахаридів, які самостійно існують у природі, найбільш важливими є *мальтоза, лактоза, сахароза*. Усі вони побудовані за типом О-глікозидів (друга молекула моносахариду виконує роль аглікону), тобто молекула води

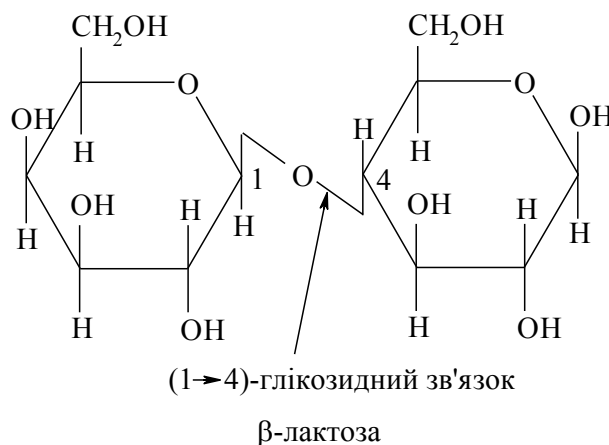
виділяється з двох молекул моносахаридів з обов'язковою участю напівацетального (глікозидного) гідроксилу. Гідроксил аглікону, який бере участь в утворенні глікозидного зв'язку, може бути як спиртовим, так і напівацетальним. У першому випадку молекула дисахариду має напівацетальний гідроксил, такі речовини здатні окиснюватися. Їх називають *відновлювальні* дисахариди. У другому випадку молекула дисахариду утворюється за рахунок взаємодії напівацетальних гідроксилів обох моносахаридів. Такі дисахариди *невідновлювальні*.

Найважливішими відновлювальними дисахаридами є мальтоза й лактоза.

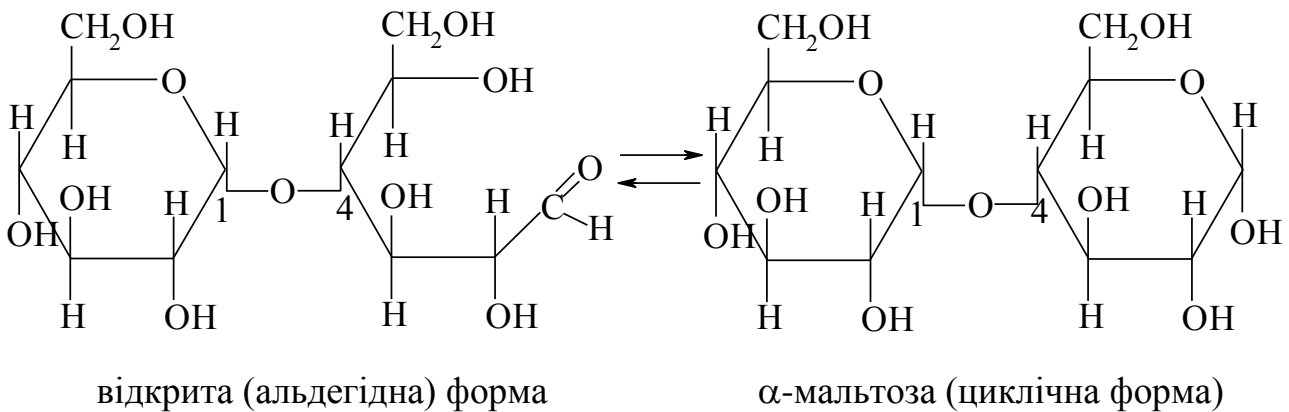
Мальтоза (солодовий цукор) – основний продукт розщеплення крохмалю під дією ферменту β -амілази, що виділяється слинною залозою. Вона складається із залишків двох молекул α -D-глюкопіраноз, з'єднаних (1 \rightarrow 4)-глікозидним зв'язком:



Лактоза (молочний цукор) міститься в жіночому молоці (близько 8 %). Лактоза складається із залишків β -D-галактопіранози і β -D-глюкопіранози, поєднаних β -(1 \rightarrow 4)-глікозидним зв'язком:

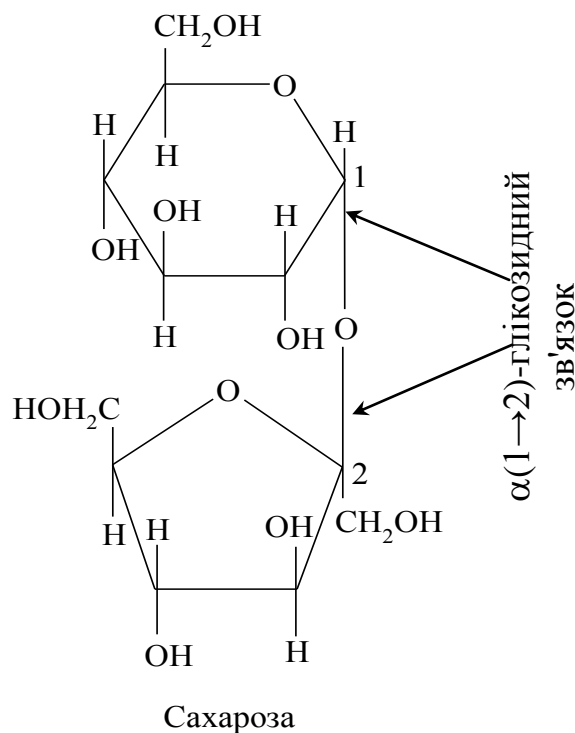


Завдяки наявності в агліконі вільного напівацетального гідроксилу відновлювальні дисахариди здатні до таутомерних перетворень:



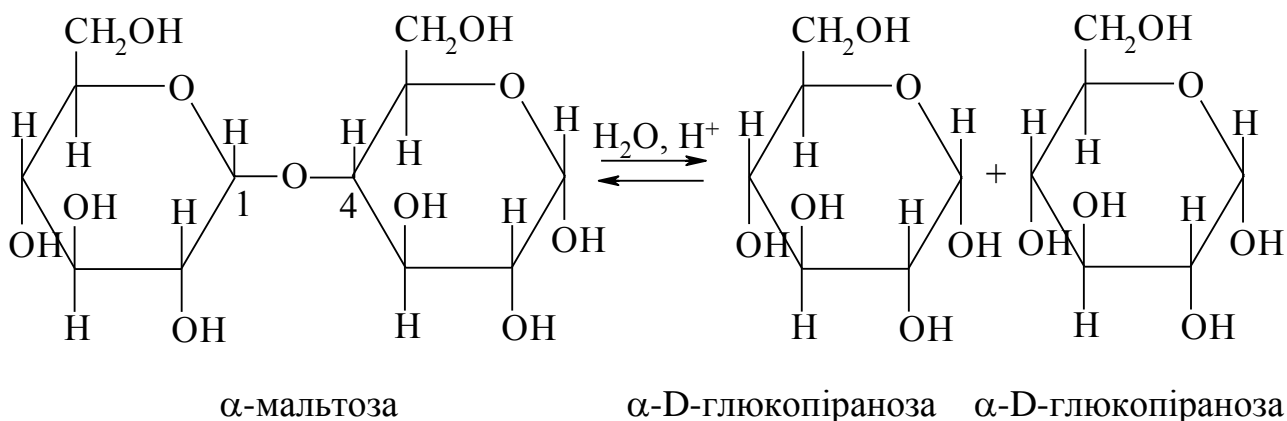
Тому відновлювальні дисахариди проявляють властивості, характерні для моносахаридів. Наприклад, вони окиснюються в глікобіонові кислоти.

Прикладом невідновлювальних дисахаридів є *сахароза (буяковий цукор)*. Вона міститься в цукровій тростині, цукрових буряках, соках рослин і плодах. Молекула сахарози складається із залишків α-D-глюкопіранози і β-D-фруктофуранози, з'єднаних (1→2)-глікозидним зв'язком:

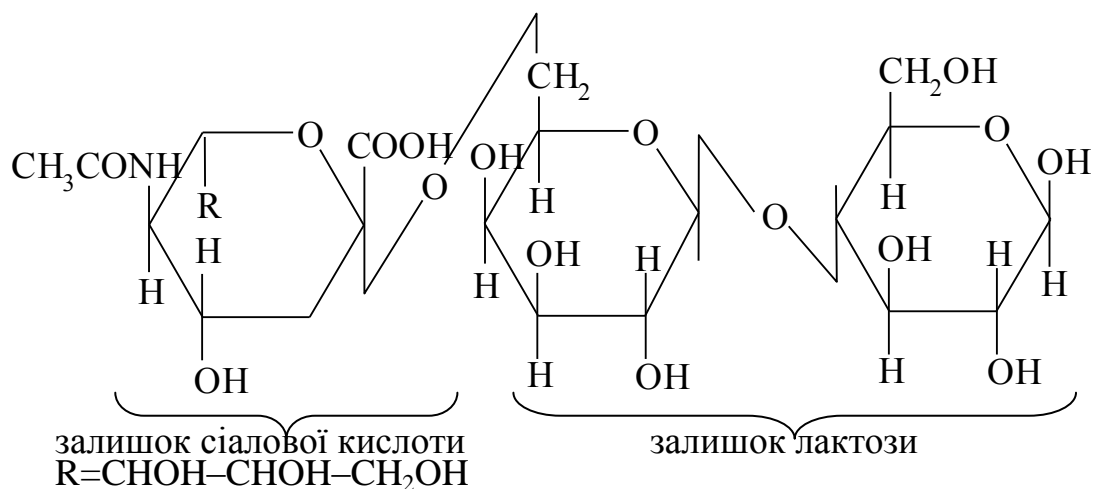


Усі дисахариди, як відновлювальні, так і невідновлювальні, здатні гідролізуватися з утворенням моносахаридних одиниць.

Наприклад:

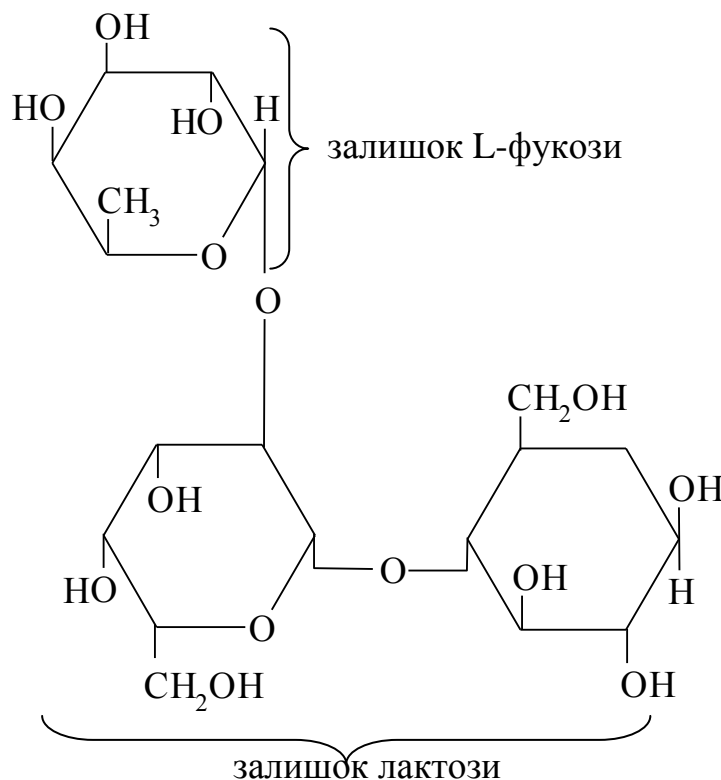


Слід зазначити медико-біологічне значення лактози. У жіночому молоці виділено понад 10 олігосахаридів, структурним фрагментом яких служить лактоза. Їх поділяють на дві групи. До першої групи належать три-, тетра- й пентасахариди, сполучені із залишком сіалової кислоти:



До другої групи належать олігосахариди, що містять залишки фукози, приєднані до лактози. Ці олігосахариди мають велике значення для формування флори новонароджених. Деякі з них пригнічують ріст кишкових хвороботворних бактерій. З їх дією пов'язують цілющі властивості грудного молока. Сіаловмісні олігосахариди активні проти правця і холери.

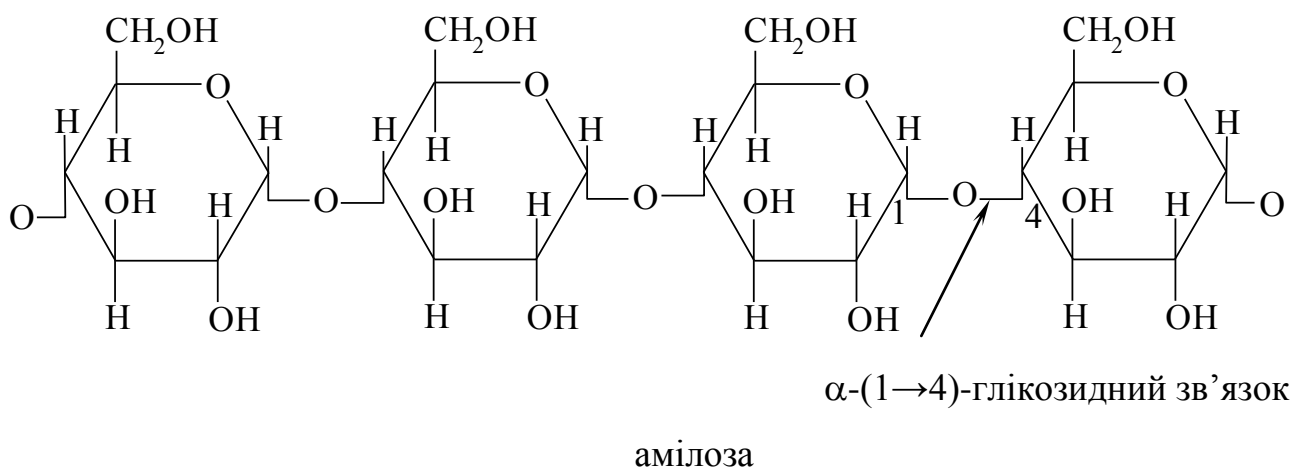
Лактоза використовується у фармацевтичній практиці як наповнювач при виготовленні порошків, таблеток, оскільки вона менш гігроскопічна, ніж цукор, а також використовується як поживний засіб для грудних дітей.



2. Більшість вуглеводів, які зустрічаються в природі, існує у формі високомолекулярних полісахаридів, що містять сотні і тисячі залишків моносахаридів. За хімічною природою їх слід розглядати як поліглікозиди. Повний гідроліз полісахаридів за присутності кислот або специфічних ферментів дає моносахариди або їхні прості похідні.

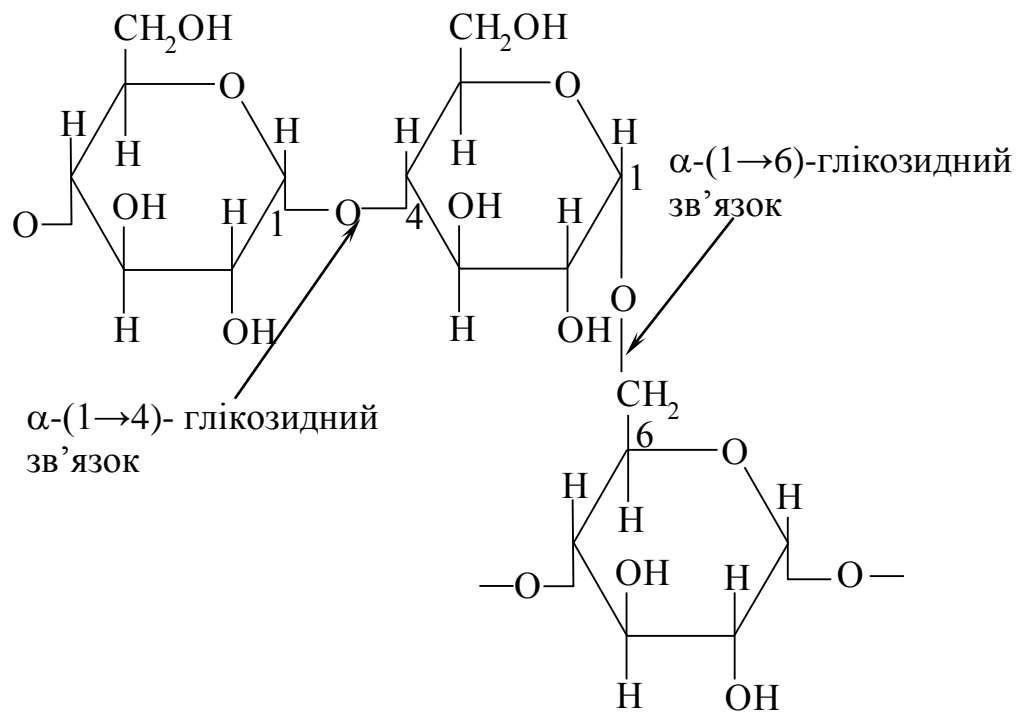
Полісахариди (інша назва *глікани*) відрізняються один від одного природою повторюваних моносахаридних одиниць, довжиною ланцюга й ступенем його розгалуження. Розрізняють *гомополісахариди*, що складаються з моносахаридних одиниць тільки одного типу, і *гетерополісахариди*, що містять моносахаридні одиниці двох або декількох типів. Найважливішими гомополісахаридами є рослинний крохмаль і целюлоза. Обидва ці полісахариди внаслідок повної деструкції перетворюються на глюкозу. Склад обох речовин виражається формулою $(C_6H_{10}O_5)_n$.

Крохмаль складається із залишків α -D-глюкопіраноз, поєднаних глікозидним зв'язком, при цьому одна молекула своїм напівацетальним гідроксилем взаємодіє зі спиртовим гідроксилем іншої молекули. Рослинний крохмаль (продукт фотосинтезу) є сумішшю двох фракцій – амілози й амілопектину. Ланцюг амілози нерозгалужений, у якому всі D-глюкозні одиниці з'єднані α -(1→4)-глікозидними зв'язками:



Ланцюги амілози полідисперсні, у воді вона не дає істинного розчину, але утворює гідратовані міцели. У таких міцелах полісахаридні ланцюги амілози скручені у спіраль. На кожен виток спіралі припадає по 6 моносахаридних ланок. У внутрішній канал спіралі можуть входити молекули інших речовин, утворюючи комплекси, що називаються сполуками включення. Комплекс амілози з йодом має синє забарвлення. Це використовується для визначення як крохмалю, так і йоду (йодокрохмальна реакція).

Амілопектин, на відміну від амілози, має розгалужену будову. Розгалудження існують через кожні 20-25 залишків глюкози. В основному ланцюзі D-глюкопіранози пов'язані α -(1→4)-глікозидним зв'язком, а в точках розгалуження – α -(1→6)-глікозидним зв'язком:



амілопектин

Гідроліз рослинного крохмалю в травному тракті відбувається під впливом ферментів. Під впливом ферменту α -амілази відбувається розрив глікозидних зв'язків α -(1 \rightarrow 4). У свою чергу, α -(1 \rightarrow 6)-глікозидні зв'язки, що знаходяться в точках розгалуження, гідролізуються особливими ферментами – α -(1 \rightarrow 6)-глюкозидазами. Кінцевими продуктами гідролізу крохмалю є глюкоза й мальтоза. Джерелом вуглеводів для живих організмів є фотосинтез, який здійснюється рослинами. У найзагальнішому вигляді фотосинтез може бути представлено як відновлення діоксиду карбону з використанням сонячної енергії:



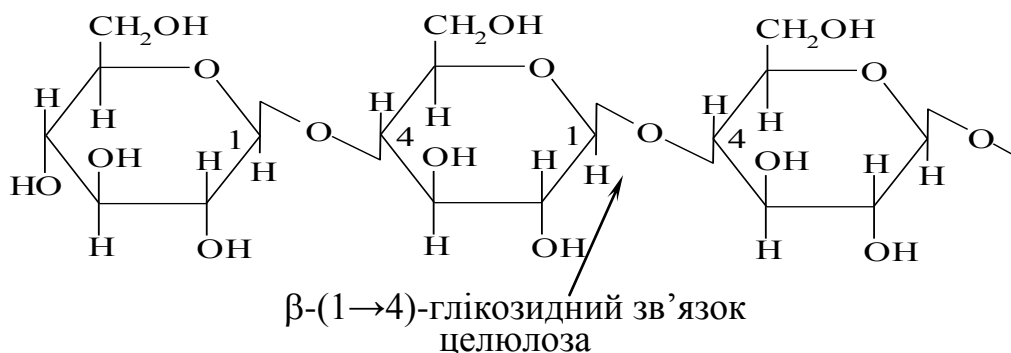
Таким чином, вуглеводи є хімічним «депо» накопиченої енергії. Ця енергія звільняється в результаті метаболізму вуглеводів в організмі.

Джерелом енергії, резервним вуглеводом в організмі є *тваринний крохмаль – глікоген*. Він міститься в тканинах, особливо багато його в печінці (близько 20 %) і м'язах (до 40 %). Глікоген є структурним і функціональним

аналогом амілопектину. Структурними одиницями глікогену є α -D-глюкопіранози. За будовою він подібний до амілопектину, але має більше розгалужень. Точки розгалуження знаходяться у нього в середньому через кожні 8-10 залишків D-глюкози. Така будова молекули сприяє виконанню глікогеном енергетичної функції, особливо коли необхідне швидке надходження енергії (розумове або фізичне напруження, стресові ситуації), тому що тільки за наявності великого числа кінцевих залишків можна забезпечити швидке відщеплення та потрібну кількість молекул глюкози. Молекулярна маса глікогену дуже велика (100 млн.). Така величина макромолекули сприяє виконанню ним функції резервного вуглеводу, тому що макромолекула через великий розмір не проходить через мембрану і залишається всередині клітини (у резерві) до тих пір, поки не виникне потреба в енергії. Усі процеси життєдіяльності, першою чергою робота м'язів, супроводжується розщепленням глікогену. Цей процес супроводжується виділенням енергії.

Гідроліз глікогену в кислому середовищі відбувається дуже легко з кількісним виходом глюкози. Ця властивість використовується в аналізі тканин на вміст глюкози.

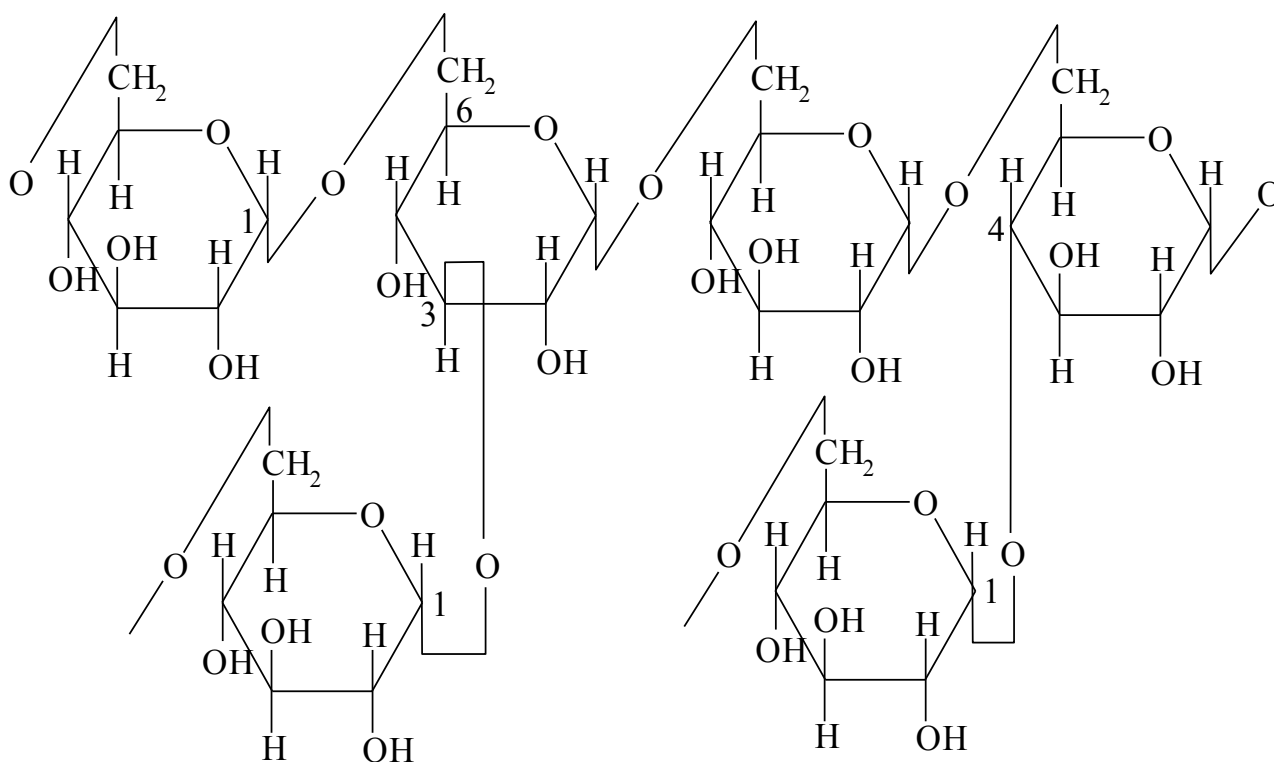
До числа досить поширених у рослинному світі полісахаридів належить *целюлоза (клітковина)*. Вона утворює стінки клітин рослин і за рахунок великої механічної міцності виконує роль опорного матеріалу рослин. Целюлоза належить до структурних полісахаридів. Целюлоза складається із залишків β -D-глюкопіраноз, поєднаних β -(1 \rightarrow 4)-глікозидними зв'язками і має лінійну будову:



β -конфігурація аномерного атома карбону призводить до того, що макромолекула целюлози має строго лінійну будову. Це сприяє утворенню водневих зв'язків усередині ланцюга і між сусідніми ланцюгами, що обумовлює високу механічну міцність, волокнистість, хімічну інертність. При повному гідролізі целюлози (за присутності концентрованих кислот) утворюється тільки β -D-глюкопіраноза. Біозний фрагмент целюлози є целобіозою.

В організмі людини целюлоза не розщеплюється звичайними ферментами шлунково-кишкового тракту, проте вона є необхідною для нормального харчування баластною речовиною.

Декстрини – полісахариди бактеріального походження. Вони складаються з α -D-глюкопіранозних залишків. Макромолекули дуже розгалужені. Основним типом зв'язку є (1 \rightarrow 6)-глікозидний зв'язок, у місцях розгалуження – (1 \rightarrow 4) і (1 \rightarrow 3)-глікозидний зв'язок.



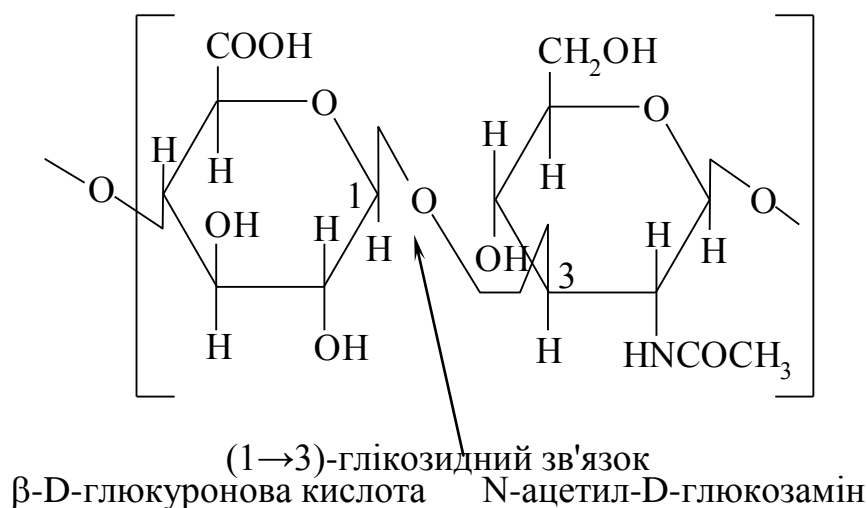
Декстрини часто використовують як замітники плазми крові. Природні декстрини мають молярну масу в кілька мільйонів, що робить їх непридатними для приготування ін'єкційних розчинів через погану розчинність. Їх молярну

масу знижують до 50–100 тис. за допомогою кислотного гідролізу і отримують «клінічні препарати», зокрема поліглюкін, який використовують як замітник крові.

3. Гетерополісахариди – високомолекулярні сполуки, що складаються із залишків різних моносахаридів. Найбільш важливими представниками гетерополісахаридів є полісахариди сполучної тканини (шкіра, хрящі, рогівка, стінки великих кровоносних судин, кістки), які обумовлюють міцність і пружність органів. Полісахариди, що входять до складу сполучної тканини, пов'язані з білками. У цих вуглевод-білкових комплексах, названих *протеогліканами*, переважають вуглеводи.

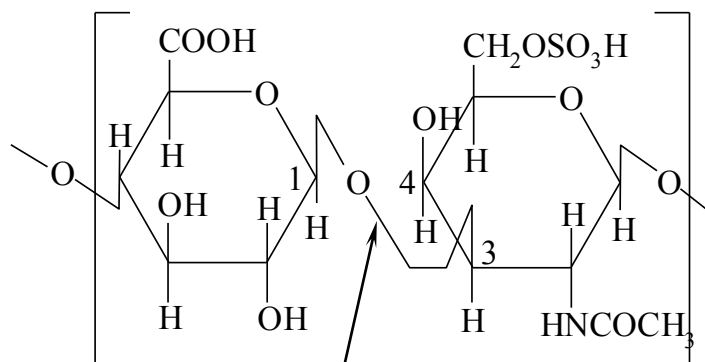
Серед *полісахаридів сполучної тканини* становлять інтерес гіалуронова кислота, хондроїтинсульфати, гепарин. Ці полісахариди мають спільні риси в будові: їх нерозгалужені ланцюги утворені з дисахаридних залишків, до складу яких входять уронова кислота і N-ацетилгексозамін. Деякі з них містять залишки сульфатної кислоти.

Полісахариди сполучної тканини називають *кислими мукополісахаридами*, оскільки вони містять карбоксильні і сульфогрупи, що обумовлюють їх аніонний стан. *Гіалуронова кислота* побудована з дисахаридних залишків, з'єднаних β -(1→4)-глікозидним зв'язком. Дисахаридний фрагмент складається із залишків D-глюкуронової кислоти і N-ацетилглюкозаміну, зв'язаних β -(1→3)-глікозидним зв'язком:



Розчини гіалуронової кислоти мають високу в'язкість, з чим пов'язують її бар'єрну функцію, що забезпечує непроникність сполучної тканини для хвороботворних бактерій. Гіалуронова кислота входить до складу позаклітинної основної речовини більшості видів сполучної тканини хребетних, у великих кількостях присутня у спинномозковій рідині та склоподібному тілі ока. Застосовують гіалуронову кислоту для лікування катаракти, остеоартриту, а також в косметології.

Хондроїтин – мукополісахарид, який входить до складу позаклітинної основної речовини, а також до складу клітинних оболонок, за своєю структурою майже ідентичний гіалуронової кислоті. Єдина відмінність полягає в тому, що він містить залишки N-ацетил-D-галактозаміну. Хондроїтин утворює сульфатнокислі естери (хондроїтин-4-сульфат і хондроїтин-6-сульфат), які є основними структурними компонентами хрящової і кісткової тканини, рогівки та деяких інших видів сполучної тканини хребетних. Фрагмент хондроїтин-6-сульфату має таку будову:



(1→3)-глікозидний зв'язок

У хондроїтин-4-сульфаті естер сульфатної кислоти утворюється в результаті взаємодії із спиртовою групою четвертого атома карбону.

Хондроїтин-сульфати у вільному стані не зустрічаються, вони завжди пов'язані з білками за допомогою тетрасахаридного фрагменту, що послідовно складається із залишків D-глюкуронової кислоти (1), двох ланок галактози (2, 3) і однієї ланки D-ксилози (4):

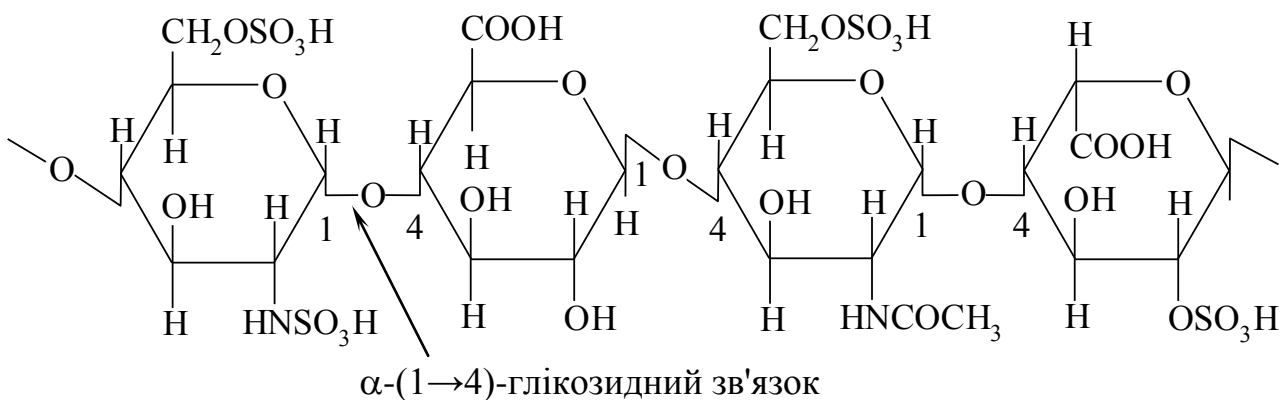


Сучасні лікарські засоби «Хондроксид», «Хондрасил» та ін. містять у своєму складі хондроїтин сульфати. Вони стимулюють регенерацію хрящової тканини, мають протибольову і протизапальну активність, застосовуються при захворюваннях суглобів і хребта.

Гепарин міститься в органах і тканинах тварин і людини. Особливо багато його в печінці, легенях, серці і скелетних м'язах. Він виділений в кристалічному стані і застосовується як засіб проти зсідання крові (антикоагулянт).

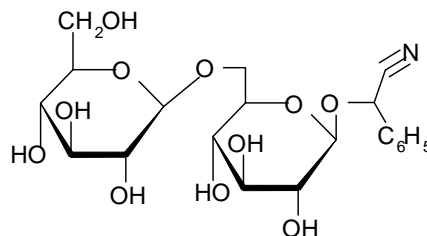
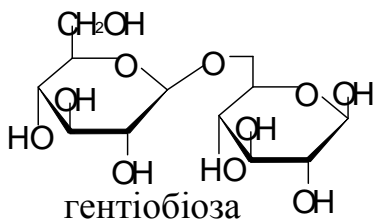
Гепарин складається з дисахаридних одиниць, які повторюються. До їх складу входять залишки D-глюкозаміну і уронової кислоти. Аміногрупа у більшості глюкозамінних залишків сульфатована, а у деякої частини – ацетильована.

У гепарині виявлено дві уронові кислоти – D-глюкуронова і L-ідуронова. У середині дисахаридного фрагменту здійснюється α -(1 \rightarrow 4)-глікозидний зв'язок, а між дисахаридними фрагментами – α -(1 \rightarrow 4)-зв'язок у разі, коли фрагмент закінчується залишком L-ідуронової кислоти і β -(1 \rightarrow 4)-зв'язок, якщо фрагмент закінчується залишком D-глюкуронової кислоти:



гепарин

Гентіобіоза складається з двох залишків β -глюкопіронази, поєднаних між собою β -(1 \rightarrow 6)-глікозидними зв'язками. Гентіобіоза – цукровий фрагмент глікозиду (gluc. (лат.) – цукор) амідгалину, який міститься в кісточках абрикосів, персиків, вишень, гіркою мигдалю та ін. Агліконом амідгалину є бензальдегідціангідрин:



**Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання
за еталонами відповідей**

Завдання № 1

1. Чому сахароза не здатна до цикло-оксо-таутомерії?
 - A. Виявляє властивості одноатомних спиртів.
 - B. Не містить напівацетального гідроксилу.
 - C. Є відновлюючим полісахаридом.

2. Чи буде мутаротувати свіжоприготований розчин лактози?
 - A. Так.
 - B. Ні.
 - C. Потрібні відповідні умови.

3. Чи дає вільна D-глюкоза позитивну реакцію на пробу Троммера?
 - A. Так.
 - B. Ні.
 - C. Потрібна додаткова інформація.

Еталони відповідей: 1-B; 2-A; 3-A.

Тема

Вищі жирні кислоти. Ліпіди. Фосфоліпіди

Актуальність теми. Матеріал цієї теми є основою для розуміння будови, хімічних властивостей ліпідів, які омилюються, та їх структурних компонентів, що складають хімічну основу для вивчення структури біологічних мембран і ліпідного обміну.

Загальні цілі: вивчити будову найважливіших жирних кислот як структурних компонентів ліпідів; розглянути склад, будову фосфоліпідів, сфінгомієлінів, гліколіпідів та їх біологічну роль.

Конкретні цілі:

1. Знати склад і будову вищих жирних кислот, що входять до складу ліпідів.
2. Знати механізм реакції естерифікації та найважливіші хімічні властивості естерів (гідроліз, відновлення, взаємодія з амоніаком і амінами).
3. Знати будову, фізичні властивості, аналітичні характеристики й хімічні властивості жирів, мати уявлення про їх біологічну роль.
4. З'ясувати будову фосфоліпідів (кефаліну й лецитину) і мати уявлення про їх біологічну роль.
5. Вивчити будову восків, сфінголіпідів, гліколіпідів.
6. Знати особливості хімічної поведінки тіоефірів, утворення й властивості ефірів коферменту А.

Теоретичні питання

1. Класифікація та біологічна роль ліпідів.
2. Найважливіші жирні кислоти – структурні компоненти ліпідів.
3. Аналітична характеристика жирів: число омилення; йодне число.
4. Хімічні властивості ліпідів:

- гідроліз жирів:
 - кислотний гідроліз;
 - лужний гідроліз (омилення);
- окиснення жирів.

5. Склад, будова й біологічне значення восків.

6. Будова і властивості фосфоліпідів, сфінгомієлінів, гліколіпідів.

1. За хімічною структурою ліпіди є естерами вищих карбонових (жирних) кислот і спиртів (гліцерину, сфінгозину та ін.).

Розрізняють *прості і складні ліпіди*. Молекули простих ліпідів – це естери жирних кислот і гліцерину. До складу молекул складних ліпідів, крім того, входять залишки і інших речовин (фосфатної кислоти, вуглеводів, аміноспиртів, амінокислот тощо).

За фізіологічним значенням ліпіди поділяються на *резервні і структурні*. Резервні ліпіди депонуються у великих кількостях і потім витрачаються для енергетичних потреб організму. До резервних ліпідів належать ацилгліцериди. Усі інші – до структурних ліпідів. Структурні ліпіди беруть участь у будові біологічних мембран, захисних покривів рослин, комах і шкіри хребетних. Особливо багата на них нервова тканина (до 20–25 %).

Основні біологічні функції ліпідів:

1. *Енергетична* – характерна, в основному, для нейтральних жирів, які за хімічною структурою переважно тригліцериди.

2. *Структурна* – її виконують, в основному, фосфоліпіди, сфінголіпіди, які є основою структури біологічних мембран.

3. *Захисна* – утворюючи механічну прокладку навколо внутрішніх органів, ліпіди захищають органи від ушкодження і переохолодження (*терморегуляторна функція*).

Із жирів виділено близько 50 кислот із числом атомів карбону від 4 до 22. Майже всі вони містять парне число карбонових атомів і нерозгалужений карбоновий ланцюг.

Найбільш важливі жирні кислоти:

Насичені:

лауринова $C_{11}H_{23}COOH$;

міристинова $C_{13}H_{27}COOH$;

пальмітинова $C_{15}H_{31}COOH$;

стеаринова $C_{17}H_{35}COOH$;

Ненасичені:

лінолева $C_{17}H_{31}COOH$;

ліноленова $C_{17}H_{29}COOH$;

олеїнова $C_{17}H_{33}COOH$;

арахідонова..... $C_{19}H_{31}COOH$.

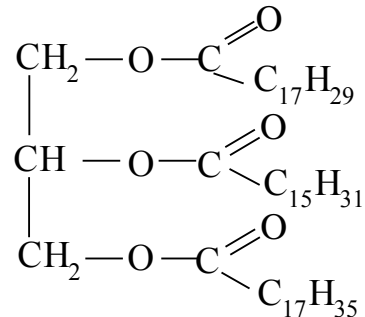
Серед насичених жирних кислот у жирах людини переважає пальмітинова кислота ($C_{15}H_{31}COOH$), серед ненасичених – олеїнова ($C_{17}H_{33}COOH$), яка становить близько 60 % від загальної кількості жирних кислот, що входять до складу тригліцеридів жирової тканини. Наявність у ліпідах значної кількості олеїнової кислоти з низькою температурою плавлення обумовлює рідкий стан жирів тіла людини.

Такі ненасичені кислоти, як лінолева, ліноленова, є *незамінними*, вони надходять в організм з їжею. В організмі людини жирні кислоти також знаходяться частково у вільному стані, головним чином, у плазмі крові.

Вміст жирних кислот у тригліцеридах жирової тканини людини

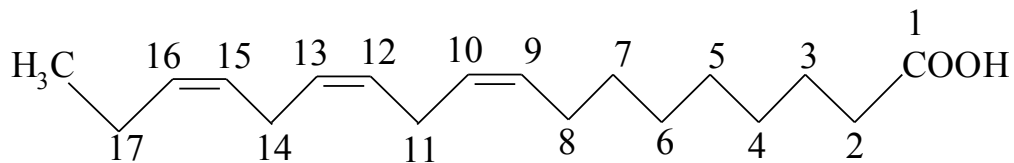
Жирні кислоти	Вміст, %	Температура плавлення, °C
Насичені жирні кислоти		
Міристинова	3	+54,4
Пальмітинова	20	+62,8
Стеаринова	5	+69,6
Ненасичені жирні кислоти		
Олеїнова	55-60	+13,0
Лінолева	10	-11,0
Арахідонова	0,2	-49,5
Пальмітоолеїнова	5	+1,0

3. Жири є тригліцеридами, тобто містять у молекулі три залишки вищих жирних кислот. Зазвичай жирні кислоти, що входять до складу жирів, різні. Наприклад: лінолеопальмітостеарин (1-лінолеоїл-2-пальмітоїл-3-стеароїл-гліцерин):

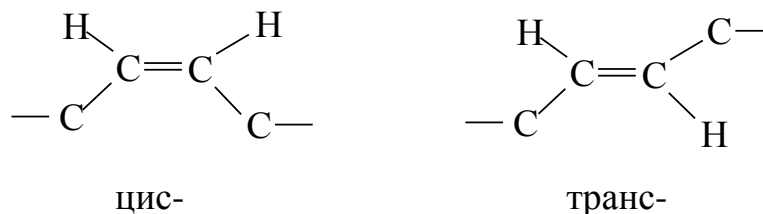


Консистенція жирів залежить від будови кислот, що входять до їх складу. Тверді жири складаються переважно з гліцеридів насичених кислот, а рідкі (часто називаються оліями) містять значну кількість ненасичених кислот.

Вуглеводневі радикали насичених кислот знаходяться в енергетично найбільш вигідній зигзагоподібній конформації. Подвійні зв'язки в молекулах ненасичених кислот є ізольованими:



У цьому випадку зигзагоподібна конформація переривається плоскими ділянками (sp^2 -гібридизація). У зв'язку з цим, може мати місце цис-транс-ізомерія.



В організмі людини нейтральні жири – основна складова частина ліпідів жирової тканини, які є найбільш енергосмними з метаболічного палива.

Нейтральні жири є змішаними тригліцеридами. Завдяки великому вмісту олеїнової кислоти при температурі тіла (близько 37 °С) вони знаходяться в рідкому стані. За рахунок окиснення жирних кислот тригліцеридів організм людини отримує значну кількість енергії, необхідної для життєдіяльності. Добова потреба в жирах дорослої людини – приблизно 70 г, що забезпечує до 30 % добової калорійності їжі (для порівняння: людина отримує за добу приблизно 500 г вуглеводів, їх калорійність становить 70 % від добової потреби).

Тригліцериди, які виконують енергетичну функцію, містять у складі своїх молекул багато атомів гідрогену, тому при їх окисненні шляхом дегідрування звільняється приблизно в 2,5 рази більше хімічної енергії (9,3 ккал/г або 38,94 кДж/г), ніж при окисненні вуглеводів (4,1 ккал/г або 17,17 кДж/г). Біологічною перевагою жирів як енергетичних джерел є також їх здатність утворювати значні енергетичні резерви у вигляді жирових включень у жировій тканині. Це створює умови тривалого енергозабезпечення організму в разі недостатнього надходження енергетично засвоєваних продуктів з їжею.

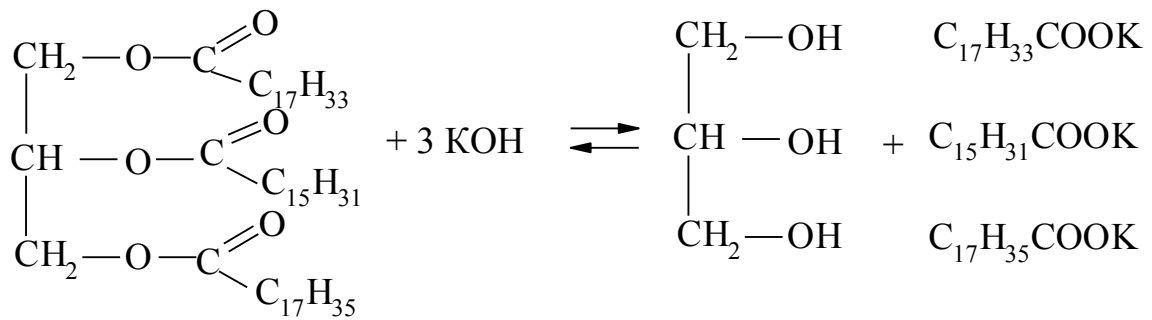
Жирнокислотний склад деяких природних жирів і рідких олій

(Н.А.Тюкавкіна, 1989)

Жир, масло (олія)	Жирні кислоти, %		Температура плавлення, °С	Йодне число
	насичені	ненасичені		
<i>Тваринні жири</i>				
Свинячий жир	48	52	22-32	53-75
Вершкове масло	60	40	18-23	24-32
Трісковий жир	16	84	-15-30	150-175
<i>Рослинні жири</i>				
Соняшникова олія	8-10	90-92	-16-18	119-140
Оливова олія	8-14	86-92	-2-6	80-88
Лняна олія	8-10	90-92	-18-27	174-184

Аналітичними характеристиками жирів є число омилення та йодне число.

Число омилення – це кількість міліграмів гідроксиду калію, необхідна для омилення 1г жиру. В основі визначення лежить реакція:



Розрахунок теоретичного значення числа омилення:

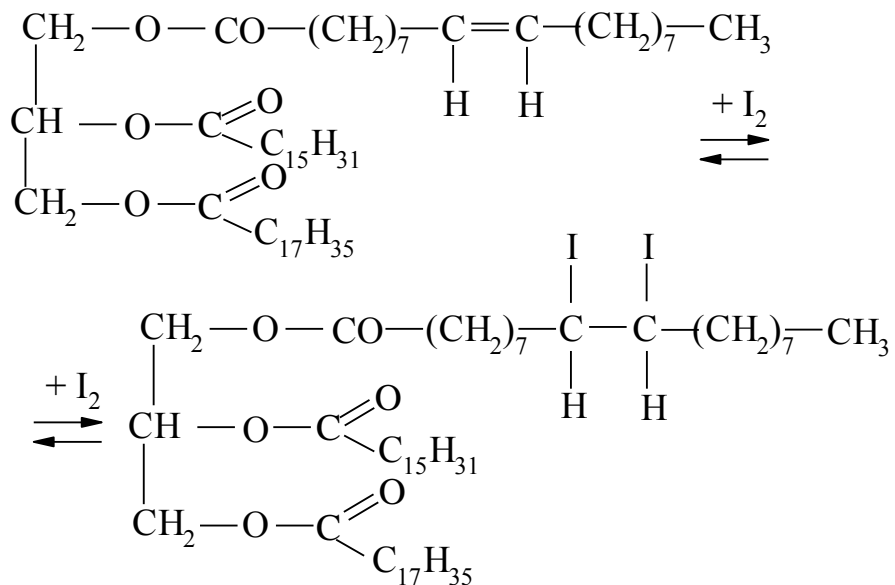
M (олеїноїпальмітоїлстеароїлгліцерину): $(\text{C}_{55}\text{H}_{104}\text{O}_6) = 857$ г/моль,

m (KOH), затраченого на омилення 3 моль жиру; дорівнює 168 г.

Відповідно до рівняння реакції число омилення дорівнює: $168 \cdot 1/857 = 196$ мг.

Число омилення дає можливість визначити молекулярність вищих карбонових кислот, що входять до складу жиру. Малі значення числа омилення вказують на присутність більш високомолекулярних кислот, великі – низькомолекулярних.

Йодне число – кількість грам йоду, що приєднує за допомогою подвійних зв'язків 100 г жиру. Цей показник є мірою визначення вмісту ненасичених жирних кислот (кратних зв'язків).

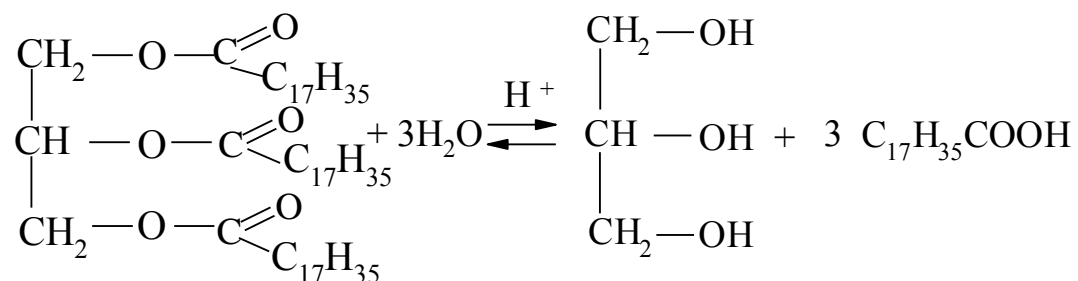


Значення йодного числа дає можливість судити про агрегатний стан жиру. Якщо йодне число менше 70, то жир твердий, якщо більше 70 – рідкий, тобто олія.

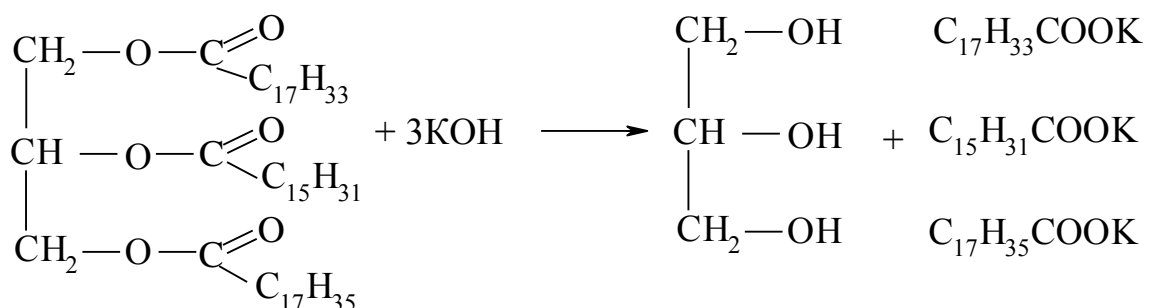
Прикладами твердих жирів служать баранячий та яловичий жир. З підвищенням вмісту ненасичених жирних кислот температура плавлення тваринних жирів знижується, вони стають більш легкоплавкими (свиняче сало, вершкове масло). Рослинні жири, які містять залишки в основному ненасичених жирних кислот, частіше бувають рідкими – соняшникова, лляна та ін. При цьому деякі тваринні жири мають рідку консистенцію (риб'ячий жир); відомі також тверді рослинні жири (наприклад, кокосове масло).

4. Жири як представники естерів здатні гідролізуватися. Гідроліз може бути кислотним і лужним.

Кислотний гідроліз призводить до утворення гліцерину і вищих жирних кислот. У живих організмах відбувається кислотний гідроліз за участю ферментів – ліпаз:

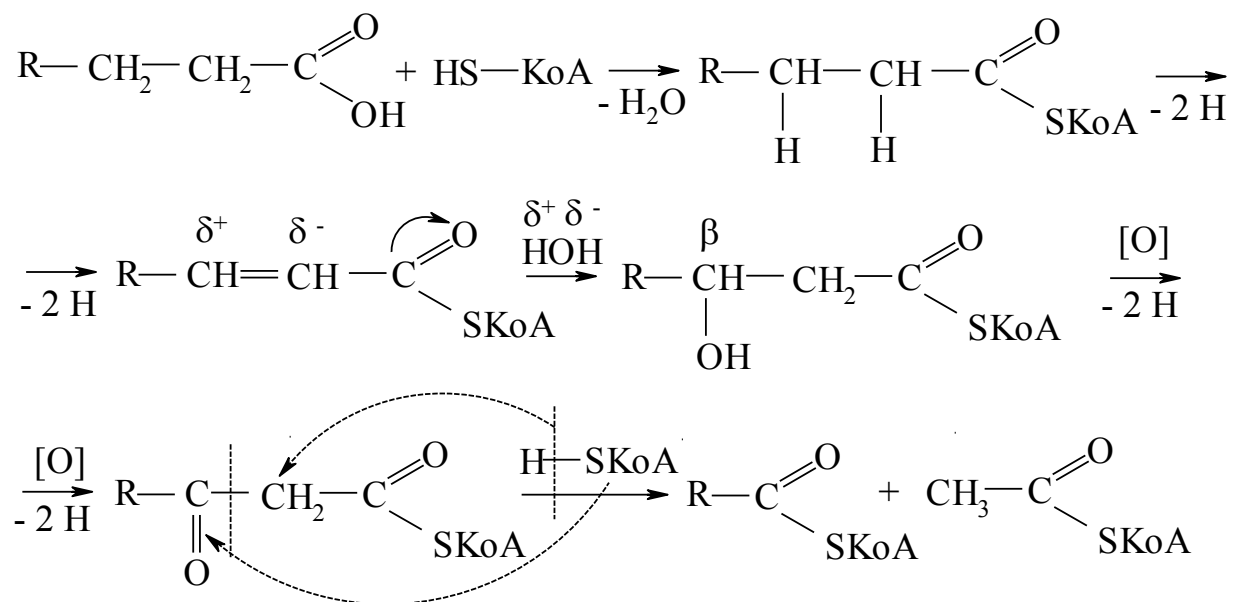


Лужний гідроліз:



У результаті утворюється гліцерин та солі жирних кислот – мила. Реакція омилення необоротна і так само протікає в організмі.

Одним з найважливіших перетворень жирів є β -окиснення.



У зв'язку з тим, що кінцевим продуктом β -окиснення є ацетил-КоА, що містить 2 карбонових атоми, до складу природних ліпідів входять тільки вищі карбонові кислоти з парним числом атомів карбону.

5. Воски – це складні суміші естерів вищих одноосновних первинних аліфатичних спиртів (молекули яких містять парне число атомів карбону) з вищими (особливо ненасиченими) жирними кислотами. Естери восків омиленню піддаються важче. Вони також гірше розчиняються у звичайних розчинниках для жирів. У воді воски нерозчинні. Вони бувають як тваринного, так і рослинного походження. Прикладом тваринних восків служить бджолиний віск, що містить спирти C_{24} – C_{34} , естерифіковані вищими кислотами (наприклад, мірициловий естер пальмітинової кислоти $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COOC}_{31}\text{H}_{63}$), вуглеводні (12–17 %), церотинову кислоту ($\text{C}_{25}\text{H}_{51}\text{COOH}$) та ін.). Китайський віск (продукт виділення кошенільних комах) містить поряд з іншими естерами цериловий ефір церотинової кислоти $\text{C}_{25}\text{H}_{51}\text{COOC}_{26}\text{H}_{53}$.

До складу восків входять естери жирних кислот і спиртів з довгим ланцюгом. Наприклад, цетилпальмітат, естер цетилового спирту $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{OH}$ і пальмітинової кислоти, відомий під назвою спермацетового воску, що виділяється з порожнин голови кашалота.

Вищевказані воски застосовуються в фармації, дерматології і косметології для виготовлення мазей і кремів.

Подібне застосування має ланолін – складна суміш естерів аліфатичних, стероїдних і тритерпеноїдних спиртів з різними жирними кислотами. Він виготовляється з овечої вовни.

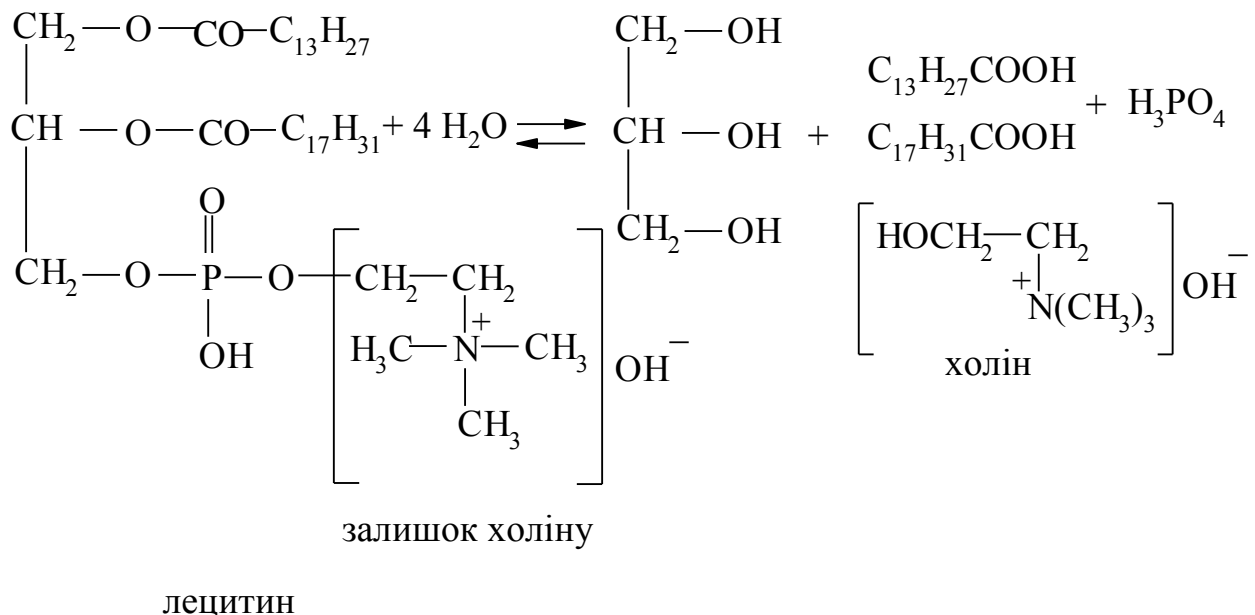
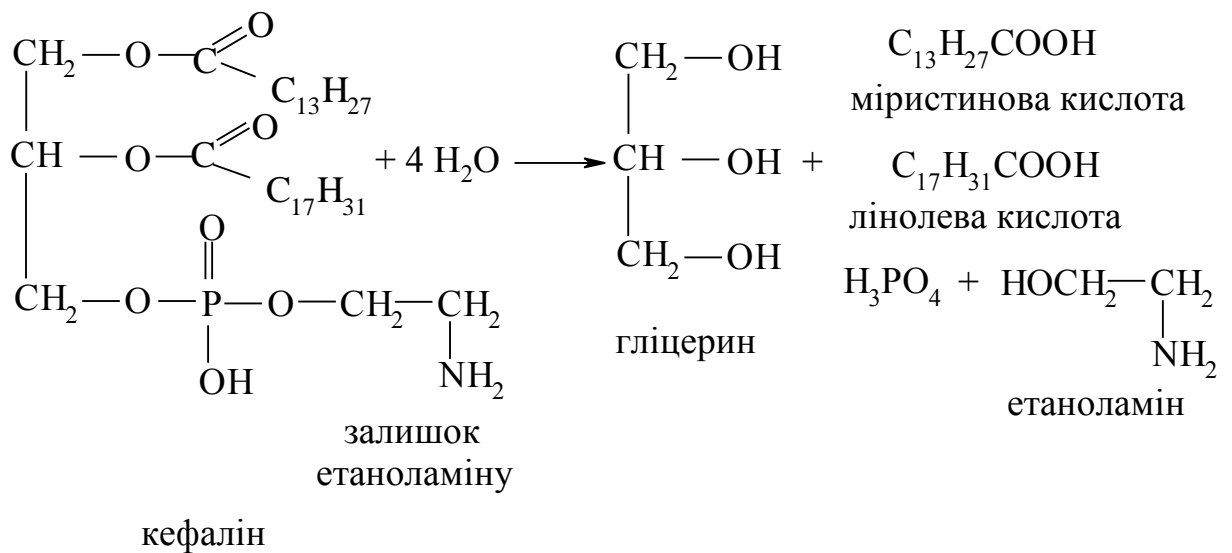
Рослинний віск являє собою складну суміш органічних сполук з великою молекулярною масою. У рослин вони виконують захисну роль, покриваючи тонким восковим шаром листя, плоди і цим самим оберігаючи від ураження і від проникнення вологи. Серед рослинних восків промислове значення мають воски, що покривають листя пальм (карнаубський віск), воски листя рису і соняшнику.

6. Родоначальником фосфоліпідів є фосфатидна кислота. Естери фосфатидної кислоти з аміноспиртами називаються *фосфатидами*, вони належать до групи полярних ліпідів.

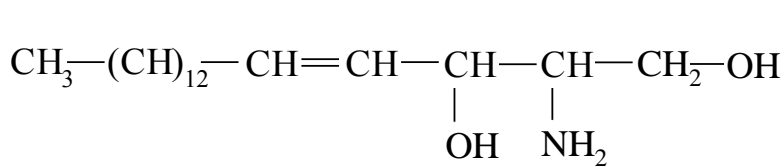
Кефалін і лецитин – незамінні компоненти нервових клітин. Вони разом з деякими білками дають білковоліпідні комплекси – ліпопротеїди, що є компонентами клітинних мембран. На фосфатиди багаті печінка, серцевий м'яз, еритроцити. Фосфатиди присутні в таких продуктах, як яєчний жовток, соєві боби. Їх недолік породжує малокрів'я, захворювання нервової системи тощо. Присутність фосфатидів у складі клітинних мембран надає їм буферні властивості.

Фізіологічне значення рН забезпечує їхнє знаходження як в іонізованій, так і неіонізованій формах, що відповідає досить стійкій буферній системі. Таким чином, сама стінка клітини служить важливим чинником підтримання сталості рН внутрішнього середовища клітини. Особливо важлива її роль у сумарній дії буферних систем крові в процесі підтримання сталого рН внутрішнього середовища еритроцитів.

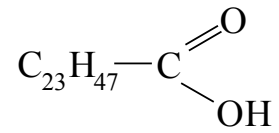
Нижче розглянемо приклад гідролізу кефаліну й лецитину, що містять залишки міристинової і лінолевої кислот:



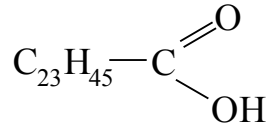
Найбільш поширеними сфінголіпідами є сфінгомієліни. Вони знаходяться в мембранах рослинних і тваринних клітин. Особливо багата на них нервова тканина. Під час гідролізу молекули сфінгомієліну утворюється одна молекула двоатомного ненасиченого аміноспирту – сфінгозину, одна молекула жирної кислоти (пальмітинової, стеаринової, лігноцеринової або нервонової), молекула холіну і фосфатної кислоти:



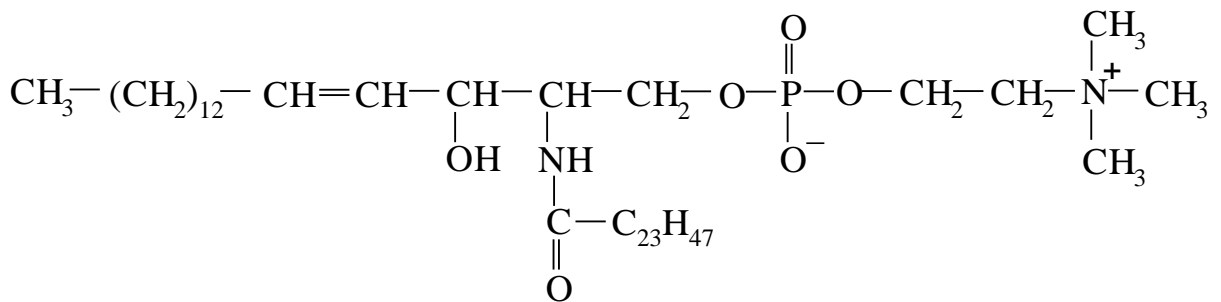
сфінгозин



лігноцеринова кислота



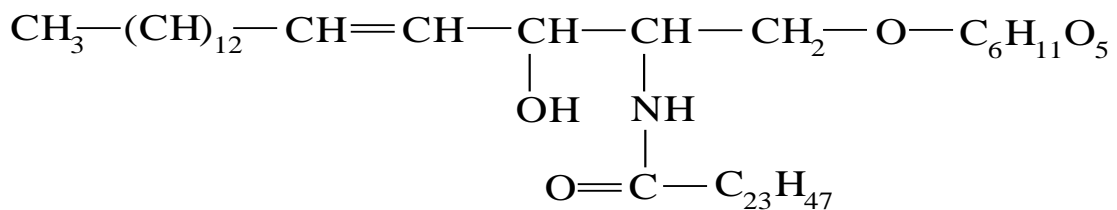
нервонова кислота



сфінгомієлін

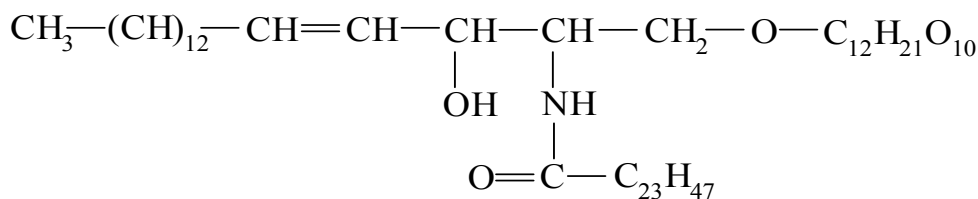
Гліколіпіди – це складні ліпіди, що містять залишки вуглеводів, частіше D-галактози. Найбільш розповсюджені цереброзиди і гангліозиди. Вони мають важливе біологічне значення у зв'язку з їх структурною роллю як компонентів мембран нейронів. Крім того, існує ряд спадкових захворювань з важкими нервово-психічними порушеннями, які пов'язані з генетичними дефектами метаболізму глікосфінголіпідів.

Молекула цереброзиду складається із залишків сфінгозину, лігноцеринової або нервонової кислот і залишку гексози (глюкози і галактози). Містяться цереброзиди в білій речовині мозку, оболонках нервових клітин:



цереброзид (галактозилцерамід)

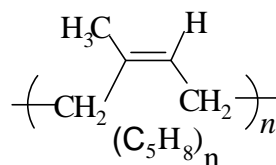
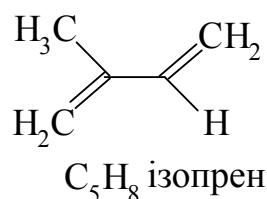
Гангліозиди від цереброзидів відрізняються тим, що замість моносахаридів вони містять олігосахариди (наприклад, лактозу) і присутні в сірій речовині головного мозку:



глобозид (лактозилцерамід)

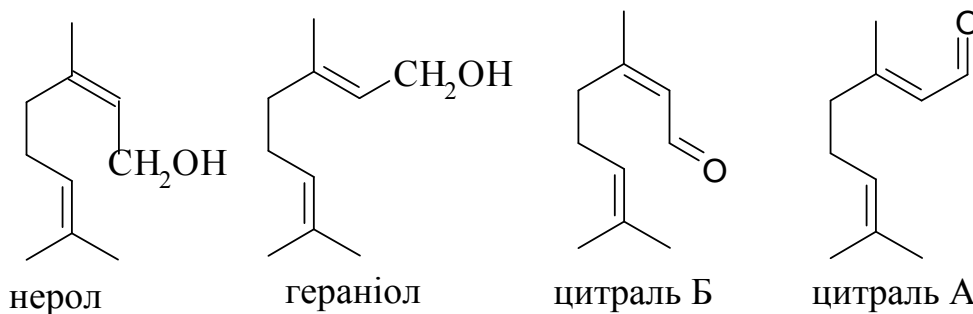
Ізопреноїди, простогландини та жиророзчинні вітаміни належать до найважливіших ліпідів, які неоміляються.

Ізопреноїди побудовані із залишків спряженого дієну ізопрену. Найбільш поширеним ізопреноїдом є натуральний каучук.



натуральний каучук

До біологічно важливих ізопреноїдів належать терпени, каротиноїди та стероїди. Терпеїн-ізопреноїди, які містять два і більше ізопренових фрагменти, мають загальну формулу $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$. За будовою вуглеводневого кістяка терпени поділяються на ациклічні (аліфатичні) та циклічні.



Гераніол і нерол – спирти-терпеноїди, що містяться у квітках пеларгонії та троянди. У результаті їх окиснення утворюються альдегіди – цитраль А і цитраль Б, відповідно. Гераніол і цитраль належать до феромонів.

Тема

Амінокислотний склад білків і пептидів

Актуальність теми. Білки як основа всього живого знаходяться в центрі уваги дослідників. Хімія білка – це проблема, яка ніколи не була тільки «хімічною», а завжди поєднувала в собі ідеї та методи біології, медицини, хімії та фізики. Білки становлять матеріальну основу хімічної діяльності клітини. Амінокислоти є структурними компонентами всіх білків. Склад амінокислот та їх послідовність розташування багато в чому визначають властивості й фізіологічну функцію пептидів і білків.

Загальна мета: уміти інтерпретувати залежність реакційної здатності біоорганічних сполук від природи хімічного зв'язку та взаємного впливу атомів у молекулі; інтерпретувати механізми реакцій різних класів біоорганічних сполук, їх перетворення в біологічних системах.

Конкретні цілі:

1. Інтерпретувати особливості будови амінокислот як основи біополімерів білків, які є структурними компонентами всіх тканин організму.
2. Робити висновки про варіанти перетворень в організмі амінокислот, аналізувати залежність утворення з них фізіологічно активних сполук від будови і реакційної здатності.
3. Пояснювати механізм утворення біологічних амінів та їх впливу на фізіологічні функції організму.
4. Пояснювати залежність фізико-хімічних властивостей білків від їх амінокислотного складу.
5. Аналізувати якісні реакції на α -амінокислоти для визначення амінокислотного складу білків та використовувати біуретову реакцію для кількісного визначення білків.

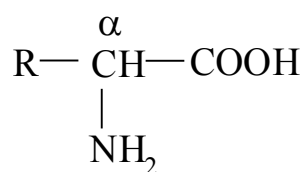
Теоретичні питання

1. Склад, будова і класифікація амінокислот.
2. Хімічні властивості амінокислот.
3. Найважливіші перетворення амінокислот в організмі.
4. Синтез амінокислот.

1. Амінокислоти – це органічні сполуки, у молекулах яких міститься одночасно карбоксильні і аміногрупи. Число карбоксильних груп у молекулі визначає її основність; найбільше значення мають одноосновні і двоосновні амінокислоти.

Залежно від числа аміногруп розрізняють моно- і діамінокислоти.

Оскільки в молекулах амінокислот присутні різні функціональні групи, вони є гетерофункціональними сполуками. Загальна формула амінокислот:



де R – бічний ланцюг (бічний радикал).

Залежно від будови бічного ланцюга, усі амінокислоти поділяються на 4 класи: *неполярні, або гідрофобні* (гліцин, аланін, лейцин, ізолейцин, валін, пролін, феніланін, триптофан, метіонін); *полярні, незаряджені* (серин, треонін, цистеїн, тирозин, аспарагін, глутамін); *полярні, позитивно заряджені* (лізин, аргінін, гістидин); *полярні, негативно заряджені* (аспарагінова кислота, глутамінова кислота).

Крім того, амінокислоти поділяються на дві групи: циклічні і ациклічні.

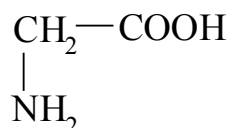
Серед ациклічних можна виділити такі групи: моноаміномонокарбонові, моноамінодикарбонові, діаміномонокарбонові, діамінодикарбонові. Деякі ациклічні амінокислоти містять сірку (тіоамінокислоти) або ОН-групу (гідроксиамінокислота). Циклічні амінокислоти діляться на гомо- та гетероциклічні залежно від того, як утворено кільце: тільки карбоновими або і

іншими атомами. *Гомоциклічні* – це фенілаланін, тирозин; *гетероциклічні* – триптофан, гістидин, пролін.

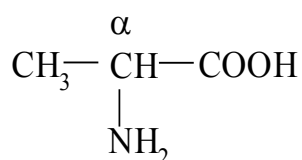
Ізомерія аліфатичних моноамінокарбонових кислот визначається положенням аміногрупи в молекулі відповідно до карбоксильної; будовою вуглеводневого радикала й наявністю в молекулі хірального атома вуглецю.

Назва амінокарбонових кислот утворюється на основі тривіальних або систематичних назв відповідних монокарбонових кислот з додаванням до них префікса «аміно-»; положення аміногрупи в молекулі відповідно до карбоксильної групи позначають цифрами або буквами грецького алфавіту.

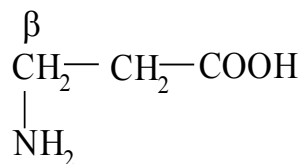
Найпростішою аліфатичною насиченою амінокарбовою кислотою є амінооцтова (2-аміноетанова) кислота, яку називають гліцином або глікоколом:



Амінопропіонової кислоті відповідають два ізомери положення аміногрупи:

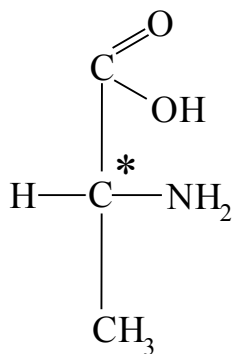


α -амінопропіонова
(2-амінопропанова) кислота

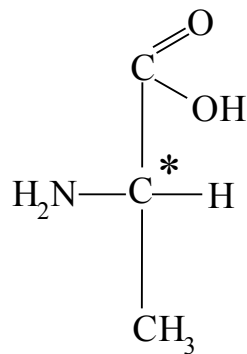


β -амінопропіонова
(3-амінопропанова) кислота

У молекулі аланіну є хіральний атом карбону, тому аланін існує у вигляді двох дзеркальних ізомерів (енантіомерів, оптичних антиподів):



D-(-)-аланін



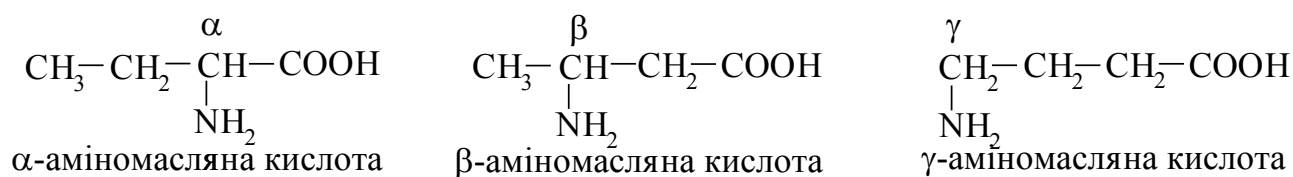
L-(+)-аланін

D-(-)-аланін повертає площину поляризації світла вліво, а L-(+)-аланін – вправо.

Більшість природних амінокарбоних кислот належать до L-ряду.

Усі амінокарбонікислоти – кристалічні речовини, переважно добре розчинні у воді.

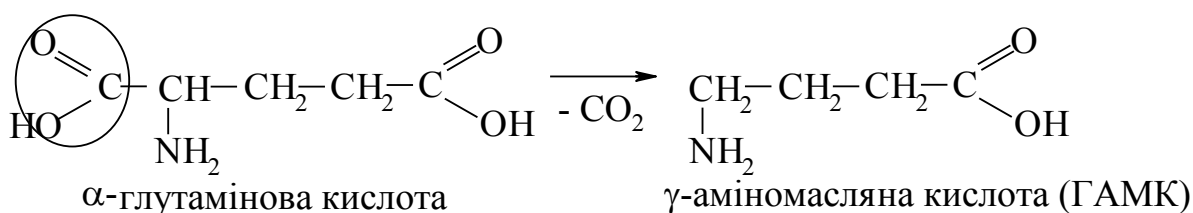
Аміномасляній кислоті відповідають три ізомери за положенням аміногрупи в молекулі:



У молекулі α -аміномасляної кислоти є хіральний атом карбону, тому вона існує у вигляді двох енантіомерів – D-аміномасляної та L-аміномасляної кислот.

α -Аміномасляна кислота не бере участі в утворенні природних білків, але вона зустрічається в біологічних об'єктах у вільному стані. Вміст цієї кислоти в тканинах людини збільшується під час хронічного алкоголізму.

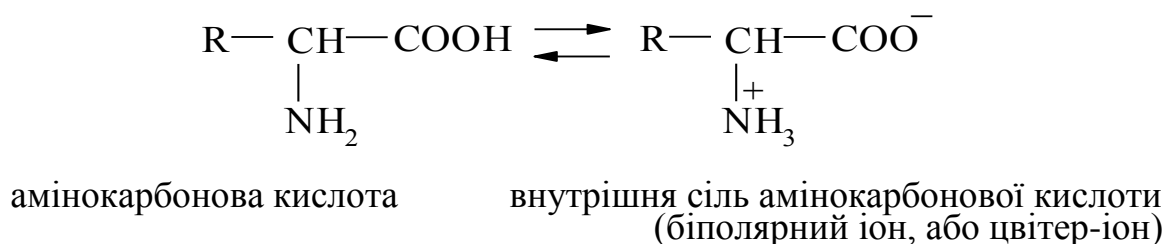
γ -Аміномасляна кислота (ГАМК) – продукт декарбоксілювання глутамінової кислоти:



Лікарські препарати на основі ГАМК – аміналон, гамалон – покращують кровопостачання мозку, знижують нервову напругу, тривогу, страх, нормалізують сон, сприяють розумовій діяльності.

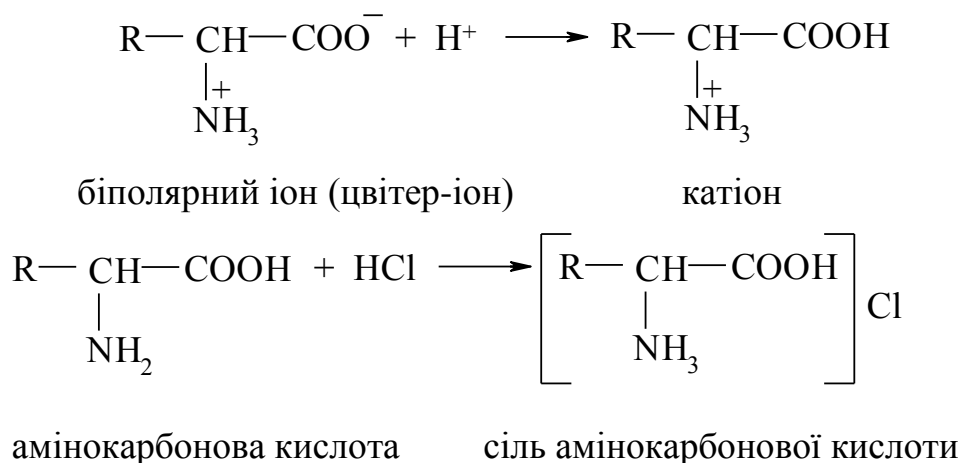
2. Завдяки наявності в молекулах амінокарбоних кислот одночасно карбоксильних і аміногруп вони можуть реагувати як кислоти та як основи.

Деякі властивості амінокислот є результатом взаємного впливу та взаємодії карбоксильних і аміногруп. Кислотні та основні групи всередині молекули амінокислот реагують між собою:

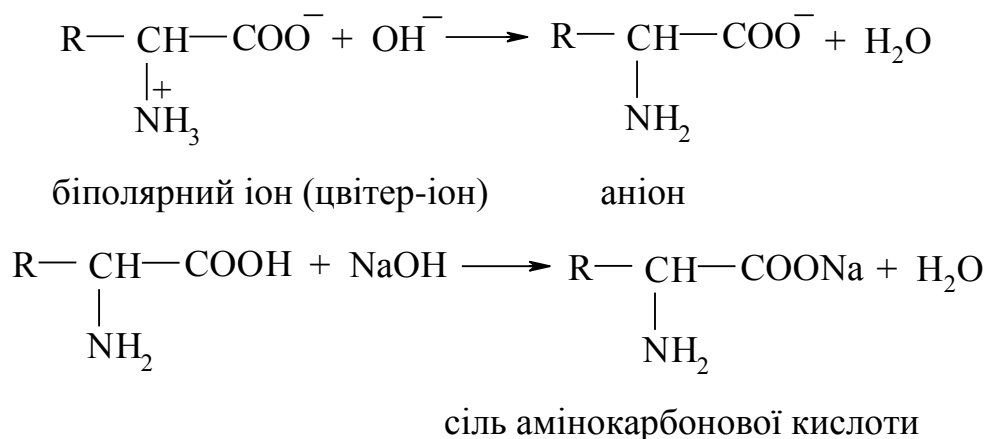


Тому водні розчини одноосновних моноамінокислот мають нейтральну реакцію середовища.

У кислому середовищі (pH < 7) біполярні іони амінокарбонових кислот перетворюються на їхні амонієві катіони:

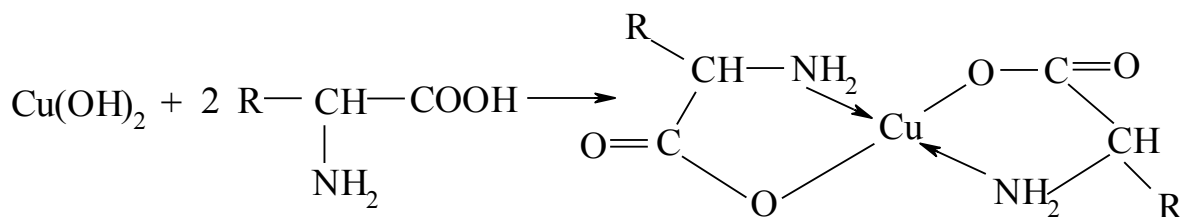


У лужному середовищі (pH > 7) біполярні іони переходять в аніони:

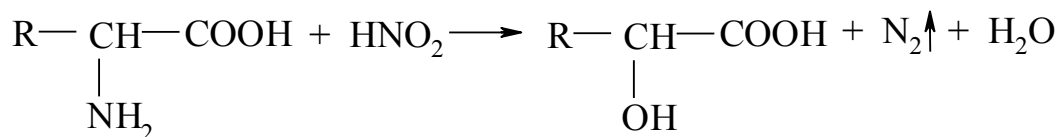


Характерною особливістю амінокарбонових кислот є здатність до утворення внутрішньокмплесних солей з катіонами d-елементів.

Наприклад:



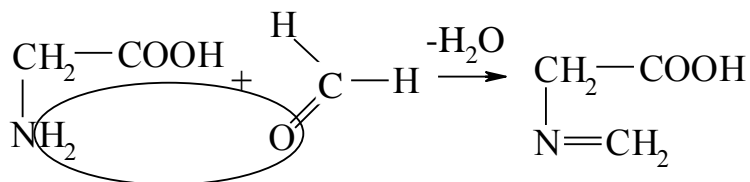
Амінокислоти з первинними аміногрупами (-NH₂) реагують з азотистою кислотою як первинні аміни (реакція використовується для кількісного визначення амінокислот за об'ємом азоту, що виділився (*метод Ван-Слайка*):



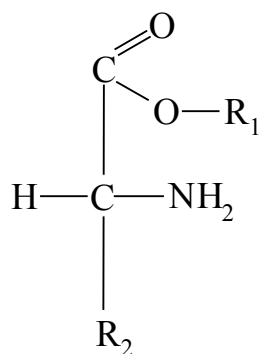
амінокарбонова кислота

гідроксикарбонова кислота

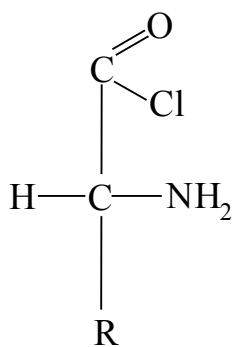
Інший метод кількісного визначення амінокислот заснований на взаємодії з формальдегідом (*метод Зеренсена*):



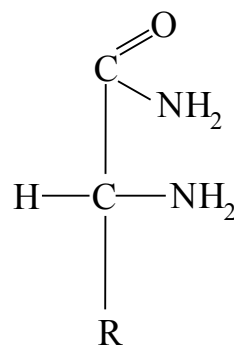
Подібно до карбонових кислот амінокислоти за рахунок карбоксильних груп утворюють різні похідні: естери, галогенангідриди, амід тощо.



складний ефір



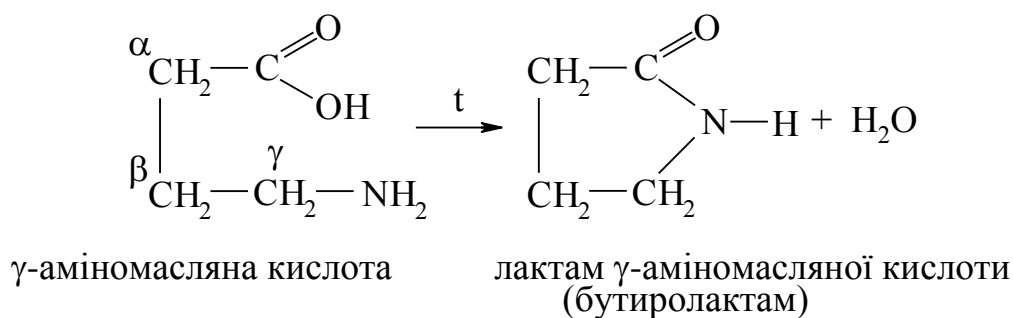
хлорангідрид



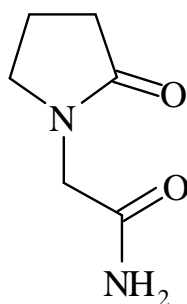
амід

Різне взаємне розташування карбоксильних і аміногруп у молекулах амінокислот надає останнім деякі відмінні властивості.

Так, γ -амінокислоти під час нагрівання легко утворюють внутрішні циклічні амід, які називають *лактамами*:

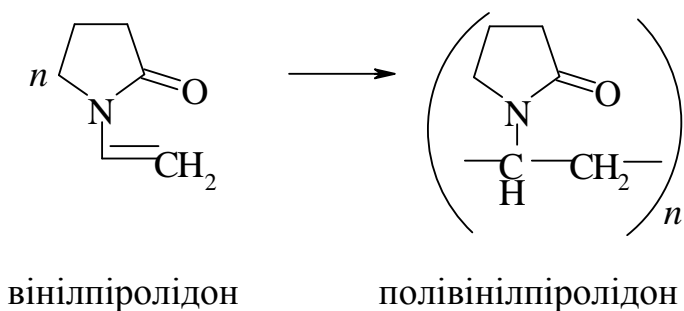


Деякі лактами є структурними компонентами лікарських препаратів. До них належить ноотроп (поос (грец.) – пам'ять) пірацетам.

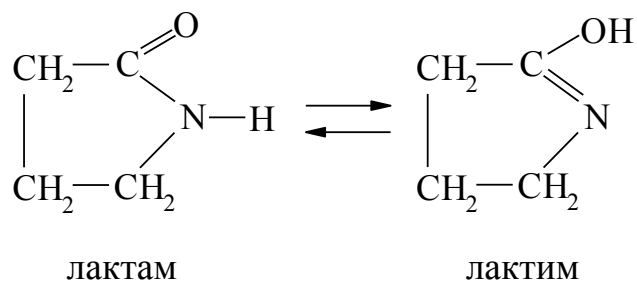


пірацетам

Такий лактам γ -аміномасляної кислоти, як полівінілпіролідон, використовується як замітник крові.

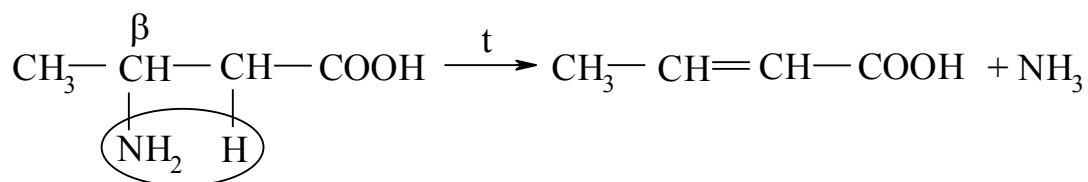


Лактамам властива лактим-лактамна таутомерія:



Лактамами піддаються гідролізу в присутності кислоти або лугу, при цьому знову утворюється відповідна амінокислота.

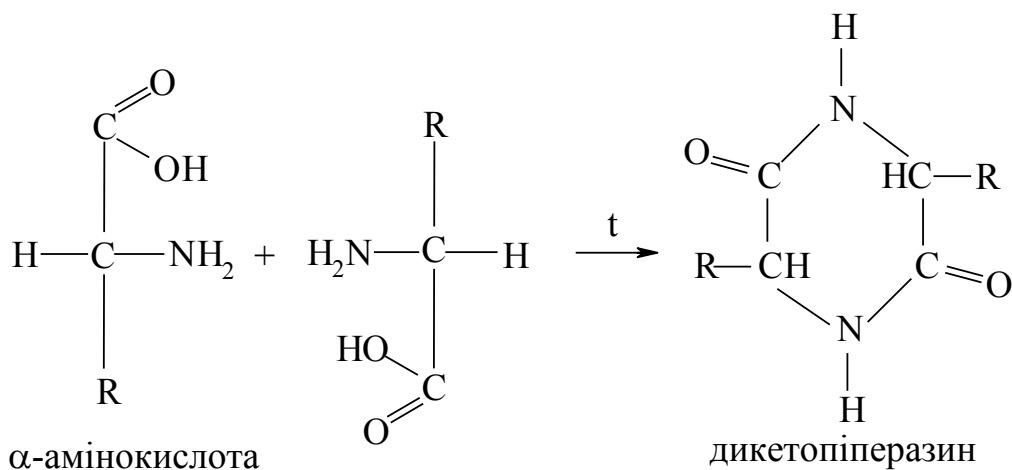
β -Амінокарбонові кислоти під час нагрівання перетворюються на ненасичені карбонові кислоти:



β -аміномасляна кислота

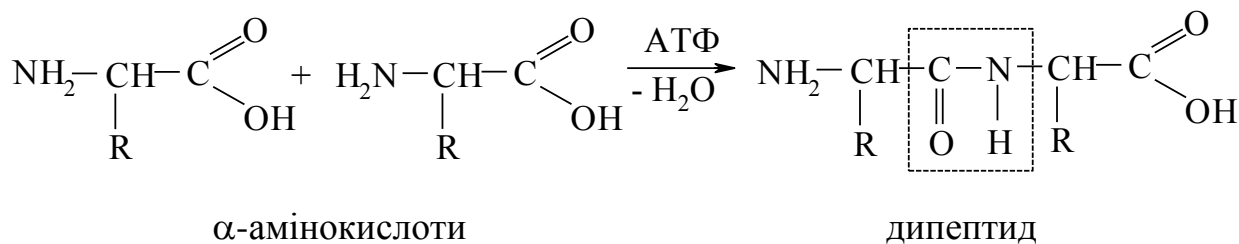
кротонова кислота

α -Амінокарбонові кислоти під час нагрівання утворюють циклічні діаміди, які називають *дикетопіперазинами* (реакція міжмолекулярної дегідратації з утворенням циклічних амідів):

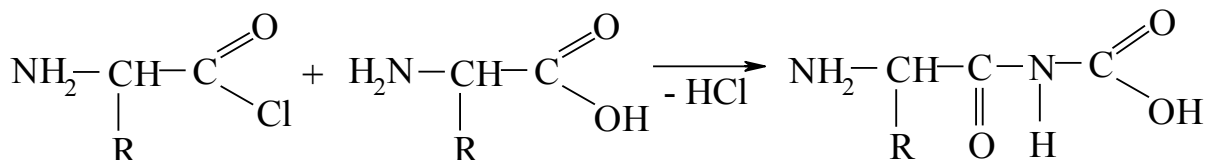


Під дією води за наявності кислоти або лугу дикетопіперазини піддаються гідролізу з утворенням відповідних амінокислот. За певних умов не

самодовільно ($\Delta G > 0$) α -амінокислоти в живому організмі, використовуючи енергію АТФ, беруть участь в утворенні ациклічних амідів, які називають *пептидами*:

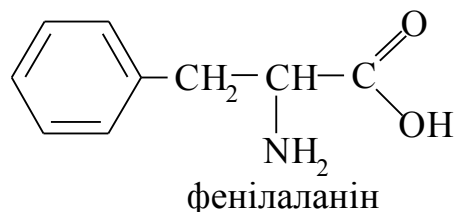


Таким же шляхом можуть утворюватися трипептиди, тетрапептиди і т. д. – поліпептиди. Ще 1902 року Фішер запропонував синтез пептидів з хлорангідридів амінокислот:

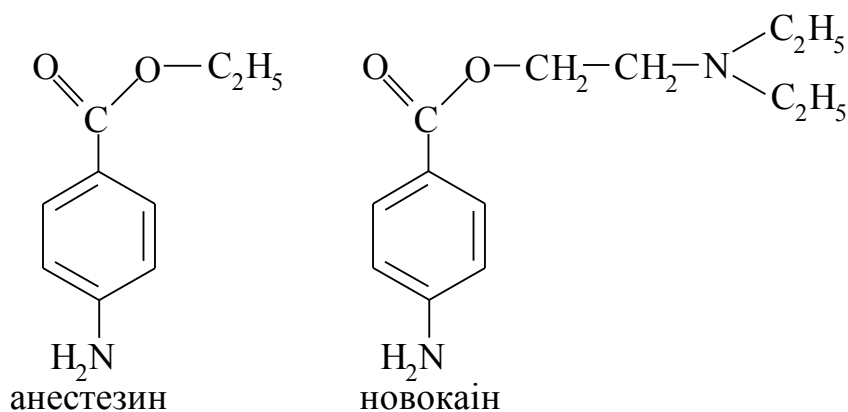


Усі пептиди під дією води в присутності кислот або лугів піддаються гідролізу з утворенням α -амінокислот.

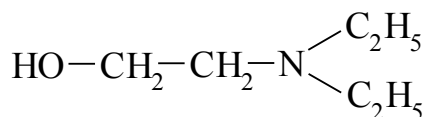
Серед ароматичних амінокарбонових кислот на особливу увагу заслуговують *p*-амінобензойна кислота і фенілаланін:



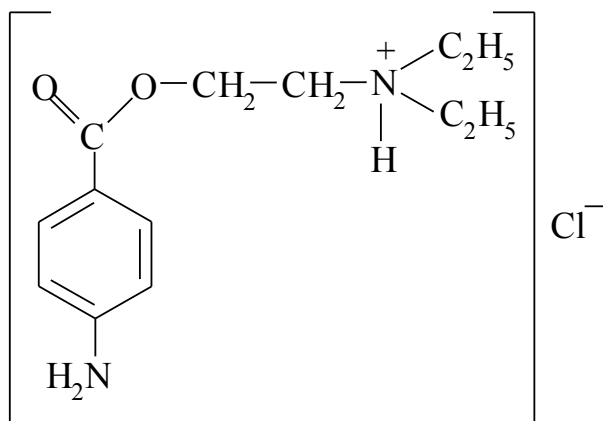
p-Амінобензойна кислота стимулює ріст мікроорганізмів, її зараховують до вітамінів групи В. Вона є вихідною речовиною для синтезу анестезуючих (знеболювальних) засобів локального знеболення. Особливо широке застосування мають анестезин і новокаїн:



Новокаїн є естером п-амінобензойної кислоти і диетиламіноетилового спирту:



Цей ефір використовують у вигляді солі хлороводневої кислоти, яка добре розчиняється у воді:



3. Основним хімічним реактором живого організму, що здійснює найбільш важливі перетворення амінокислот, є печінка.

Найбільш важливі метаболічні перетворення амінокислот – це декарбоксилювання, дезамінування (окиснювальні і відновні) і переамінування (трансамінування):

виділенням енергії або перетворюються на глюкозу, жирні кислоти або кетонів тіла. Це відбувається в основному в печінці. Катаболічний шлях для більшості амінокислот можна розділити на дві фази:

1) видалення аміногрупи і перетворення її на сечовину;

2) перетворення решти карбонового скелета на піруват, ацетил КоА або ацетоацетил КоА.

Амінокислоти, які розпадаються виключно до ацетил КоА або ацетоацетил КоА, називаються *кетогенними*, оскільки їх розпад безпосередньо пов'язаний з утворенням кетонів тіл. Амінокислоти, у результаті розпаду яких може відбуватися утворення глюкози, називають *глікогенними*.

До кетогенних амінокислот належать лейцин і лізин, а ізолейцин, триптофан, феніланін і тирозин можуть бути кетогенними і глікогенними.

Амінокислоти жирного ряду (гліцин, аланін) є протеїногенними кислотами і беруть участь у біохімічних процесах організму як структурні компоненти білків, ферментів та ін.

**Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання
за еталонами відповідей**

Завдання № 1

1. Який атом карбону в аспарагіновій кислоті є хіральним?

А. 1-й. В. 2-й. С. 3-й. D. 4-й.

2. Яке середовище водного розчину лізину?

А. Кисле. В. Основне. С. Нейтральне. D. Не можна визначити.

3. Декарбоксілювання – це процес:

А. Руйнування карбоксильної групи.

В. Введення до карбоксильної групи.

С. Взаємодії з аміногрупою.

D. Позбавлення води.

Еталони відповідей: 1-В; 2-В; 3-А.

Тема

Структурна організація білків. Фізико-хімічні властивості білків.

Реакції осадження білків. Денатурація

Актуальність теми. Білки – це особливий клас речовин, які зустрічаються у всіх живих організмах. Вони відіграють важливу роль у життєдіяльності організму. З огляду на структуру білками називаються високомолекулярні полімери, мономерами яких є амінокислоти. У білках знаходяться 20 різних амінокислот. Білки виконують цілий ряд біологічних функцій. Так, білки-ферменти обумовлюють обмін речовин в організмі, є в організмі транспортні білки, які переміщують речовини в крові, лімфі; частина гормонів – це білки або поліпептиди. Процес передачі спадкової інформації не може відбуватися без білків. Усі форми механічного руху обумовлені білками м'язів. Серед функцій білків найважливішими є здатність білків підтримувати онкотичний тиск крові, регулювати обмін води, підтримувати сталість рН, служити джерелом енергії (до 10 % енергії). Без знань про будову і властивості ВМС неможливо пізнати сутність біологічних процесів.

Загальна мета: уміти аналізувати відповідність структури біоорганічних сполук фізіологічним функціям, які вони виконують в організмі, інтерпретувати особливості будови і перетворення в організмі біоорганічних сполук.

Конкретні цілі:

1. Інтерпретувати особливості будови α -амінокислот як основи біополімерів білків, які є структурними компонентами всіх тканин організму.
2. Пояснювати залежність фізико-хімічних властивостей білків від їх амінокислотного складу.

3. Уміти аналізувати якісні реакції на α -амінокислоти для визначення амінокислотного складу білків і використання біуретової реакції для кількісного визначення білків.

Теоретичні питання

1. Білки як біополімери. Способи сполучення α -амінокислот у молекулах білків.

2. Хімічні зв'язки, що формують первинну, вторинну, третинну і четвертинну структуру білка.

3. Глобулярні і фібрилярні білки. Вивчення рівнів структурної організації білкових молекул.

4. Хімічний синтез пептидів і білків.

5. Чинники стабільності існування білків у колоїдних розчинах.

6. Механізм осадження білків. Види осадження білків. Реагенти, що сприяють висолюванню. Необоротне осадження. Чинники, що викликають необоротне осадження.

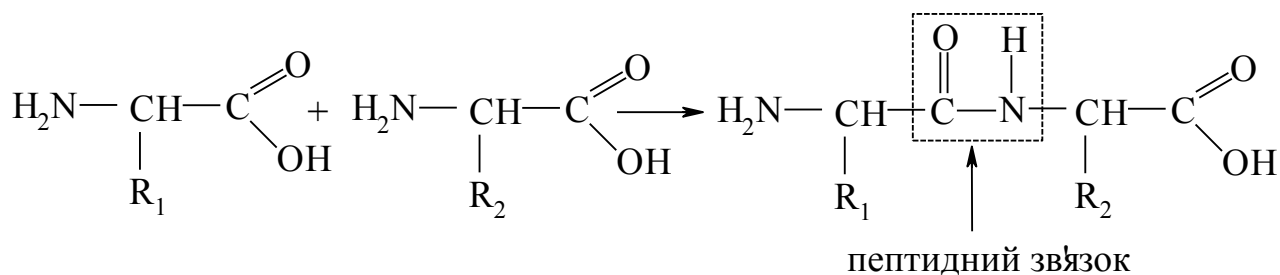
7. Денатурація, її ознаки. Чинники, що сприяють денатурації білків. Ренатурація.

1. *Білки* – це високомолекулярні нітрогеновмісні сполуки, які мають пептидні (амідні) зв'язки і під час гідролізу розщеплюються на амінокислоти.

Білки також можна розглядати як упорядковані біополімери, що являють собою поліконденсати α -амінокислот. Пептидний зв'язок утворюється в результаті взаємодії карбоксильної групи однієї α -амінокислоти з аміногрупою іншої амінокислоти. Утворені сполуки називаються *пептидами* або *поліпептидами*. Унаслідок того, що атом карбону пептидного зв'язку знаходиться в sp^2 -гібридизації, атоми, які беруть участь в утворенні зв'язку, розташовані в одній площині.

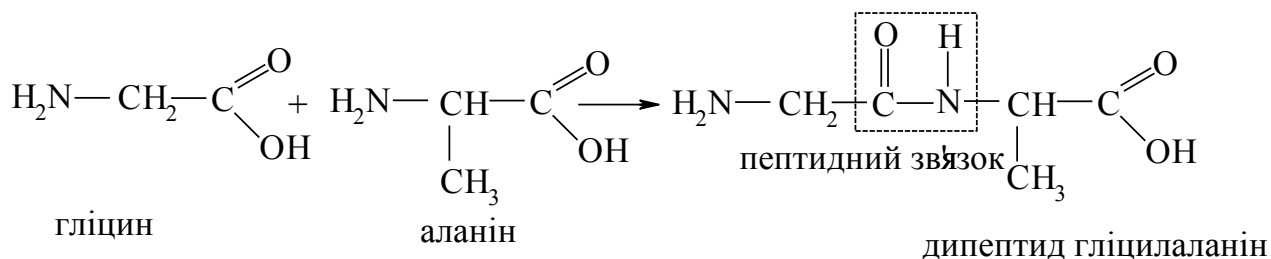
Структура поліпептиду (поліпептидного ланцюга) є основою будови молекули білка. Утворення поліпептидів і білків із залишків амінокислот

пов'язане з відщепленням молекул води, тому білки і поліпептиди є поліконденсатами амінокислот:



За кількістю α -амінокислотних залишків, які беруть участь у будові пептиду, розрізняють *олігопептиди* (низькомолекулярні пептиди), що містять у ланцюзі не більше 10 амінокислотних залишків, і *поліпептиди*, до складу ланцюга яких входять до 100 амінокислотних залишків.

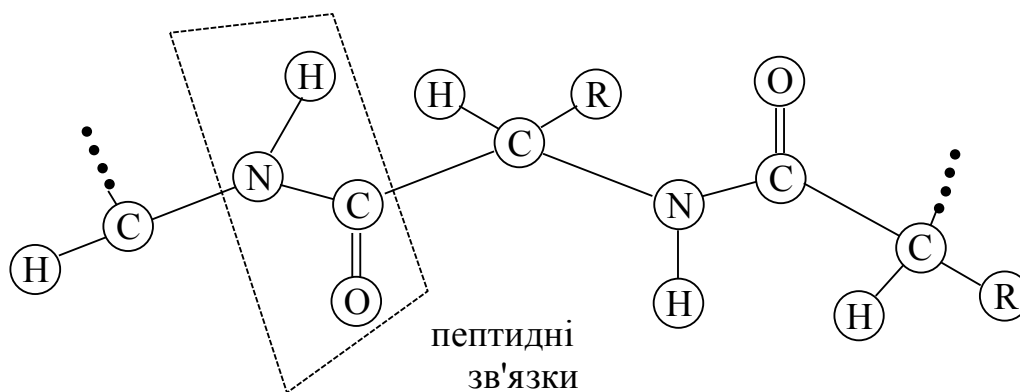
Конструкція поліамідного ланцюга однакова для всього різноманіття пептидів і білків. Цей ланцюг складається з амідних і метинових груп (CH), які чергуються. На одному кінці знаходиться α -амінокислота з вільною NH_2 -групою. Цей кінець ланцюга називають N-кінцем. На іншому кінці ланцюга є вільна COOH -група, називають цей кінець C-кінцем. Пептидні і білкові ланцюги прийнято записувати, починаючи з N-кінця; радикали α -амінокислот розміщують у бічному ланцюзі. Назву пептидів утворюють від назви відповідних амінокислот. При цьому амінокислоти, які беруть участь в утворенні пептидного ланцюга за рахунок карбоксильної групи, мають закінчення *-ил*, а ті, які беруть участь як аміногрупа – закінчення *-ин*.



2. Молекули білків можуть складатися з одного або декількох поліпептидних ланцюгів, кожен з яких має специфічне для цього білка чергування певних α -амінокислотних залишків. Фізико-хімічні і біологічні

властивості білків обумовлюються не тільки хімічною будовою поліпептидного ланцюга, але і просторовою конфігурацією всієї молекули. У білках розрізняють чотири рівні структури.

Первинна структура. Амінокислотна послідовність, тобто порядок чергування α -амінокислотних залишків, становить первинну структуру пептидів і білків. У ланцюзі α -амінокислотні залишки поєднані, як зазначалося вище, між собою пептидним (ковалентним) зв'язком. Усі атоми, які входять у пептидну групу, лежать в одній площині:



В основі поліпептидного ланцюга чергуються плоскі пептидні групи з одними (CH-R), які здатні обертатися навколо зв'язків.

Пептидні зв'язки впливають не тільки на форму первинної структури, але на більш високі рівні організації молекули білка. *Первинна структура* – найпростіший рівень структурної організації молекули білка.

Вторинна структура – це просторова конформація поліпептидного ланцюга. Первинна структура білка фіксується в просторі за допомогою водневих зв'язків, що утворюються в основному між атомами оксигену карбонільних груп і атомом гідрогену амідних груп одного і того ж пептидного ланцюга або між різними поліпептидними ланцюгами. Ці зв'язки стабілізують вторинну структуру білкової молекули. Найбільш типовою для білків є α -спіраль, існування якої довели вперше Л.Полінг і Р.Корі. Закручування поліпептидного ланцюга в спіраль відбувається за годинниковою стрілкою. Водневі зв'язки виникають між пептидними групами кожного першого і

четвертого, другого і п'ятого та ін. залишка амінокислоти. На кожен виток спіралі доводиться 3,6 амінокислотних залишків. α -Спіральна конформація характерна для глобулярних білків. За наявності SH-груп між ними виникають дисульфідні зв'язки в межах одного поліпептидного ланцюга (рис. 5):

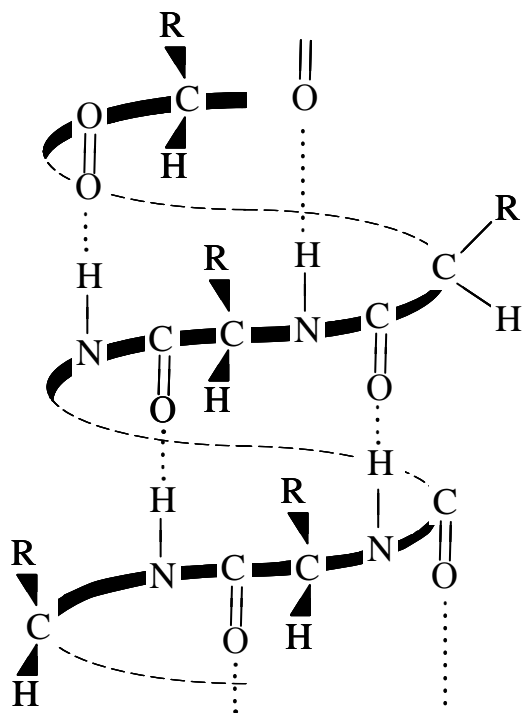


Рис. 5 – α -спіраль

Іншим видом вторинної структури є так звана структура складчастого листка, або β -конформація (рис. 6).

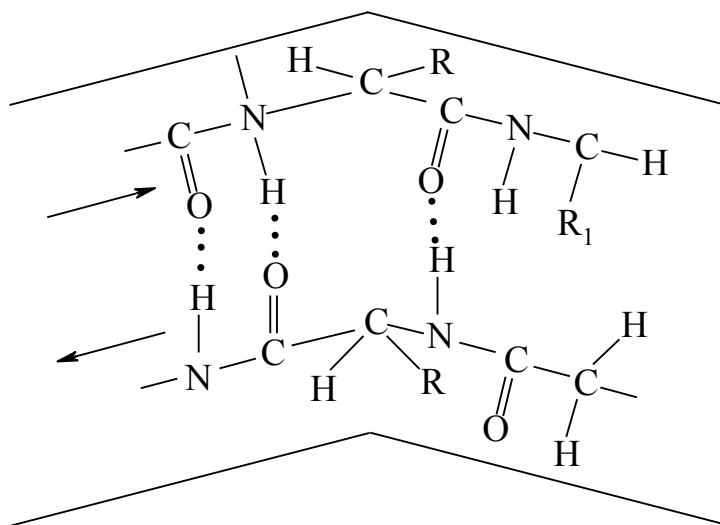


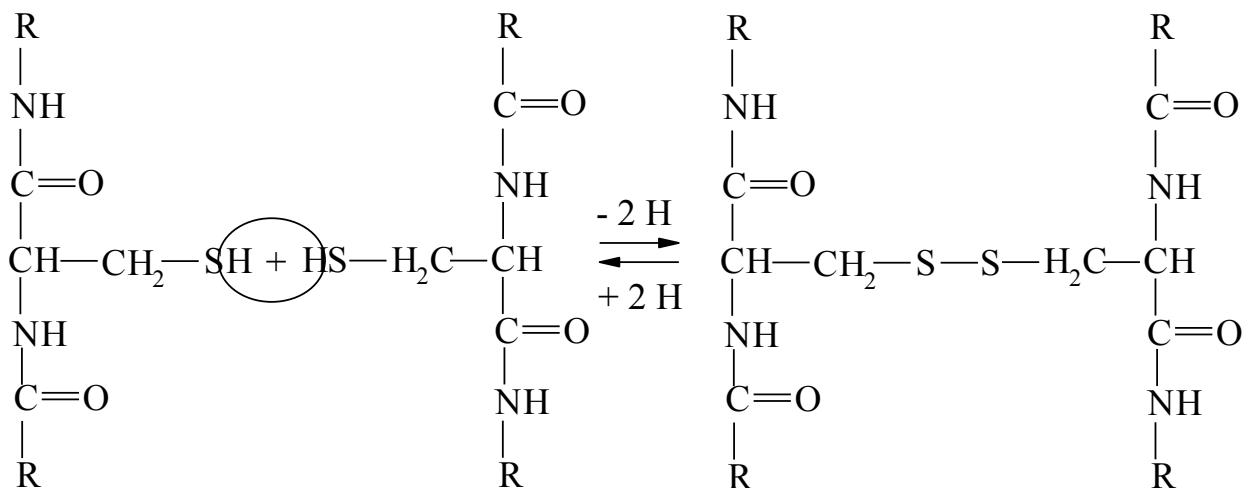
Рис. 6

Вона виникає між антипаралельними ланцюгами, які забезпечують сприятливі умови для утворення водневих зв'язків між ними. Наявність спіральних структур доведено для таких білків, як кератин – білок сполучної тканини, міозин – білок м'язів. β -конформація знайдена в β -кератині та фіброїні шовку. β -конформація властива фібрилярним білкам.

Під *третинною структурою* розуміють форму укладання (упаковки) спіралей, тобто вторинних структур з утворенням глобул різної форми.

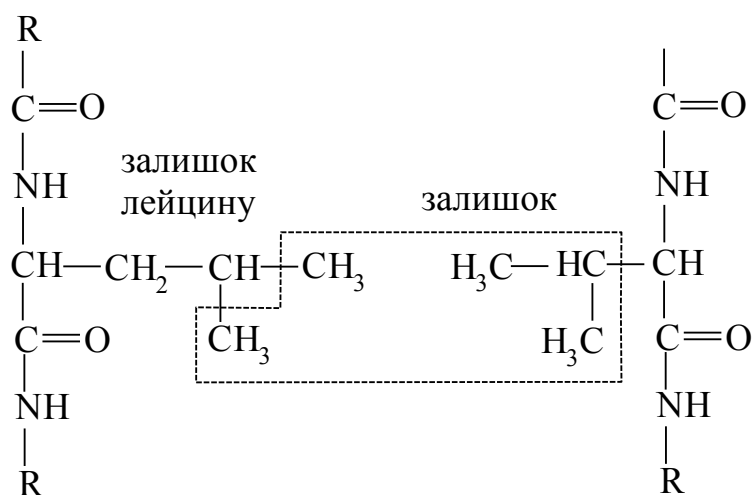
Тим часом як вторинна структура білка визначається водневими зв'язками, численні вигини поліпептидного ланцюга, що надають білкам третинну структуру, залежать не тільки від пептидних і водневих зв'язків, а і від інших типів взаємодії, а саме сульфідних зв'язків у цистеїні (сульфідний зв'язок), іонної та гідрофобної. Дисульфідний зв'язок належить до нековалентних зв'язків та виникає в результаті відщеплення двох атомів гідрогену від залишків цистеїну. Цими зв'язками можуть з'єднуватися залишки амінокислот в одному поліпептидному ланцюзі, особливо тоді, коли вона утворює певні вигини та спіралі. Також дисульфідні зв'язки можуть утворюватися між залишками цистеїну двох поліпептидних ланцюгів. Стійкість деяких білків (колагену) значною мірою обумовлена «прошиванням» дисульфідними зв'язками витків спіралі, утвореної пептидним ланцюгом молекули білка.

Схема утворення дисульфідного зв'язку така:



поверхні білка розміщуються гідрофільні ($-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $=\text{NH}$, $-\text{SH}$), що і обумовлює гідrataцію білків. За умови такого згортання поліпептидних ланцюгів у воді гідрофобні групи білка розміщуються поруч одна з одною, а не з водою.

Схема утворення гідрофобного зв'язку між двома пептидними ланцюгами:



Також у третинній структурі молекул білка мають місце водневі зв'язки. Вони виникають між бічними радикалами амінокислот різних ділянок ланцюга.

Четвертинна структура. Кілька окремих поліпептидних ланцюгів здатні до більш складних утворень – комплексів або агрегатів. При цьому кожен ланцюг, зберігаючи характерну для нього первинну, вторинну та третинну структури, виступає в ролі субодиниці комплексу з більш високим рівнем просторової організації. Такий комплекс являє собою єдине ціле та виконує біологічну функцію, не властиву окремо взятим субодиницям. Четвертинна структура закріплюється за рахунок водневих зв'язків, іонних та гідрофобних взаємодій між субодиничними поліпептидними ланцюгами. Четвертинна структура характерна лише для деяких білків, наприклад гемоглобіну.

У таблиці подано узагальнені дані про зв'язки, які стабілізують різні рівні організації білкової молекули.

<i>Вид структури білка</i>	<i>Зв'язки, що стабілізують структуру</i>
<i>Первинна структура</i> (лінійний поліпептидний ланцюг)	<i>Пептидні зв'язки</i> – між α -аміно- і α -карбоксільними групами амінокислот
<i>Вторинна структура</i> (α -спіраль, β -структура)	<i>Водневі зв'язки</i> – між пептидними групами (кожна перша та четверта) одного поліпептидного ланцюга або між пептидними групами суміжних поліпептидних ланцюгів; <i>дисульфідні зв'язки</i> – між SH-групами в межах одного поліпептидного ланцюга
<i>Третинна структура</i> (глобулярна, фібрилярна)	<i>Дисульфідні зв'язки</i> – між бічними радикалами амінокислот різних ділянок пептидного ланцюга; <i>водневі зв'язки</i> – між бічними радикалами амінокислот різних ділянок ланцюга; <i>іонні зв'язки</i> – між протилежно зарядженими групами амінокислот кожної субодиниці; <i>гідрофобні взаємодії</i> – між неполярними радикалами амінокислот у водному середовищі
<i>Четвертинна структура</i> (глобулярна)	<i>Іонні зв'язки</i> – між протилежно зарядженими групами амінокислот кожної субодиниці; <i>водневі зв'язки</i> – між бічними радикалами амінокислотних залишків кожної субодиниці; <i>гідрофобні взаємодії</i> – між неполярними радикалами амінокислот у водному середовищі

3. Відома велика кількість білків різних за фізико-хімічними властивостями і біологічною роллю. Для систематизації та вивчення запропоновано кілька класифікацій.

В основі класифікації лежить кілька ознак:

- 1) форма білка, тобто просторова структура (конформація);
- 2) фізико-хімічні властивості;
- 3) хімічний склад білків.

За формою молекул білки класифікують як глобулярні та фібрилярні.

Глобулярні білки. Вони мають форму молекул, подібну до кулястої (від лат. globulus – кулька). До них належить більшість розчинних білків, таких як альбуміни, білки молока, яєць та ін.

Фібрилярні білки. Вони мають ниткоподібну, витягнуту або фібрилярну форму молекули. Довжина таких молекул у багато разів перевищує їх діаметр. До них належить білок волосся – кератин, білок шовку – фіброїн, білок м'язів – міозин та низка ін. Ці білки за рахунок зазначеної форми можуть стискатися та розпрямлятися, що обумовлює еластичність білків сполучної тканини і скорочення м'язів.

Так, наприклад, волосся складається з фібрилярного білка (кератину). Він містить велику кількість такої амінокислоти, як цистеїн. За рахунок окиснення цистеїнових залишків утворюються дисульфідні містки, що з'єднують поліпептидні ланцюги. Ці містки надають своєрідну форму волоссю людини (кучеряві, прямі). Використовуючи відновники можна зруйнувати дисульфідні містки та надати волоссю іншу форму, а потім подіяти на волосся окиснювальним агентом. Утворюються нові дисульфідні зв'язки, які нададуть волоссю бажаної форми.

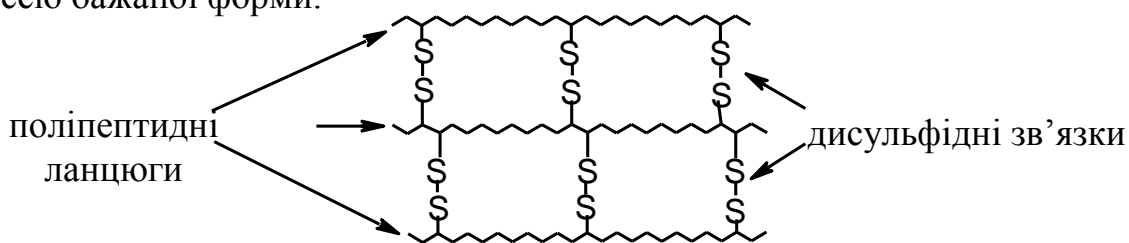


схема структури волосся

За складом білки поділяються на прості (некон'юговані) і складні (кон'юговані).

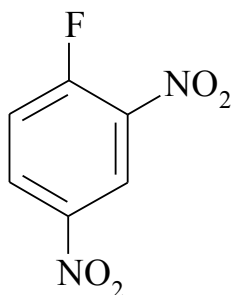
Прості білки під час гідролізу розщеплюються на амінокислоти; *складні білки*, крім амінокислот, у своєму складі містять ще і речовини небілкового характеру, які визначають характер структури і біологічну дію білка, наприклад, гем у гемоглобіні або нуклеїнові кислоти в нуклепротейнах.

Однією з найважливіших задач сучасної науки є вивчення будови природних поліпептидів, які являють собою складові частини білка. Як

зазначалося вище, специфічність білків визначається двома найважливішими характеристиками – амінокислотним складом і амінокислотою послідовністю.

Амінокислотний склад білка встановлюється таким чином: проводиться повний гідроліз, а потім ідентифікація кислот, які утворилися, хроматографічними методами. На сьогодні такий аналіз здійснюється автоматично за допомогою амінокислотних аналізаторів.

Визначення амінокислотної послідовності проводиться шляхом відщеплення α -амінокислоти з N-кінця або C-кінця з подальшою ідентифікацією відщепленої α -амінокислоти. Досить добре розроблено хімічні способи відщеплення α -амінокислот з N-кінця. Уперше *хімічний спосіб* запропонував *Ф. Сенджер*. Пептид обробляють в слабколужному середовищі 2,4-динітрофторбензолом, який взаємодіє з α -амінокислотою на N-кінці, а потім повністю гідролізують отриману сполуку, з гідролізату виділяють і ідентифікують ДНФ-похідне α -амінокислоти, що знаходиться на N-кінці вихідної пептидної молекули.



2,4-динітроторбензол

Інший метод встановлення амінокислотної послідовності називається *методом деградації за Едманом*. Сутність цього методу подібна першому. Як реагент, що відщеплює α -амінокислоту, використовують фенілізотіоціанат. Перевага цього методу полягає в тому, що під час виділення похідної N-кінцевої амінокислоти інша частина пептидної молекули не руйнується, отже, операцію з відщеплення α -амінокислот можна продовжувати. Цей метод відтворено в автоматичному приладі – секвенаторі, за допомогою якого можна здійснити 40-50 відщеплень.

Для визначення амінокислотної послідовності використовують також *частковий кислотний або ферментативний гідроліз*. При цьому поліпептид розщеплюється на олігопептиди, які можна розділити та ідентифікувати хроматографічним методом. Часто поліпептид розщеплюють поступово за допомогою специфічних ферментів, здатних розривати пептидні зв'язки.

Структурний аналіз навіть простого поліпептиду, яким би методом він не проводився, вимагає багато часу і сил. Так, наприклад, Ф. Сенджер 10 років займався розшифровкою будови інсуліну, порівняно нескладного поліпептиду, у складі якого міститься 51 α -амінокислотний залишок.

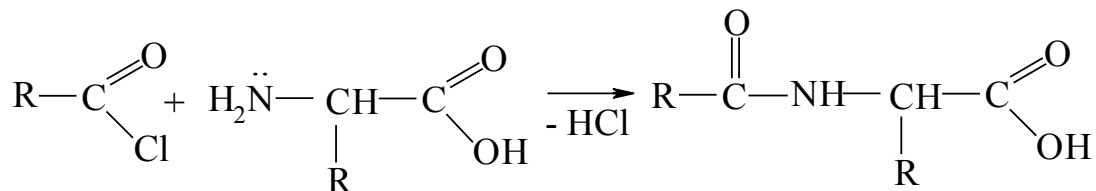
Для визначення в білках α -спіралей і β -структур використовують метод *спектрополяриметрії*. Метод базується на здатності амінокислотних залишків поліпептидного ланцюга повертати площу поляризованого променя. α -Спіралі і β -структури повертають площу поляризації світла вправо. Між кутом обертання та вмістом у білку α - і β -структур існує пряма залежність. Визначають ступінь спіралізації білків (вміст α -спіралей) за допомогою *УФ-спектрофотометрії*.

4. Важливим завданням сучасної науки є синтез пептидів заданої будови та фізико-хімічних властивостей. Пептиди заданої будови не вдається отримати прямою конденсацією α -амінокислот, оскільки останні є біфункціональними сполуками. Навіть у найпростішому випадку поєднання двох компонентів, наприклад гліцину і аланіну, утворюється чотири дипептиди. При збільшенні числа амінокислотних залишків кількість потенційних пептидів збільшується. Так, з 20 амінокислотних залишків можливо отримати 1014 пептидів, тобто дуже велику кількість сполук. Цим і обумовлено велике різноманіття білків та пептидів.

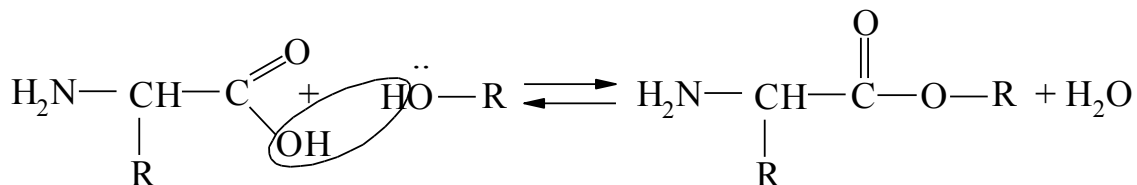
Зараз розроблено методику синтезу пептидів, згідно з якою на певних етапах здійснюється захист (блокування) одних функціональних груп і активація інших функціональних груп.

Активованими повинні бути карбоксильна група однієї амінокислоти та аміногрупи іншої амінокислоти, тобто ті функціональні групи, які утворюють пептидний зв'язок. Одночасно блокують аміногрупу першої кислоти і карбоксильну групу іншої амінокислоти.

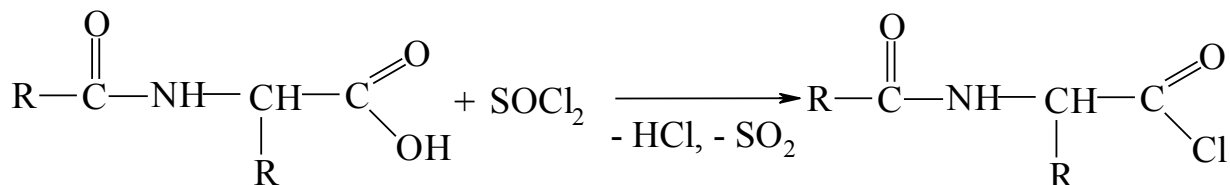
Захист аміногрупи здійснюється ацилюванням:



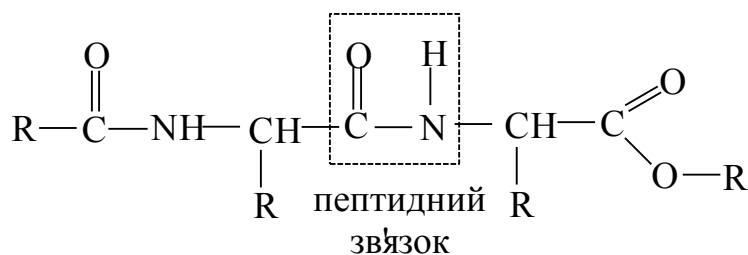
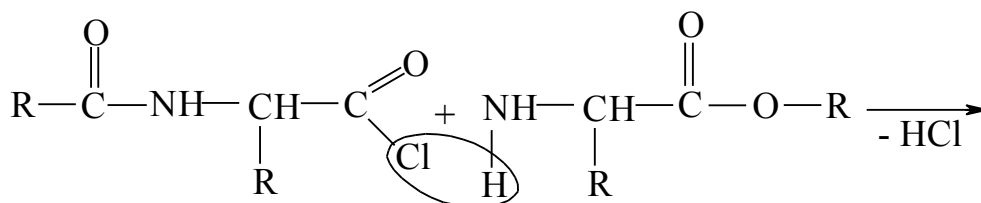
Карбоксильну групу захищають шляхом перетворення її на естер:



Активация карбоксильної групи здійснюється шляхом перетворення її на хлорангідрид:



Утворення пептидного зв'язку відбувається за схемою:



Таким чином, «крок за кроком» послідовно відбувається нарощування ланцюга. При цьому доводиться проводити велику кількість експериментальних операцій з виділення і очищення продукту на кожній стадії, що пов'язане з втратами – вихід продукту не перевищує 1 %.

Більш перспективним методом хімічного синтезу білків є *твердофазний синтез*, запропонований Б. Мерріфілдом (1963 р.). Цей метод відрізняється від вищенаведеного класичного методу синтезу тим, що використовується твердий носій у вигляді зерен полімерної смоли, поверхня яких містить хлорметильні групи $-\text{CH}_2\text{Cl}$ (якірні групи). На початковій стадії перша α -амінокислота із захищеною NH_2 -групою прикріплюється (сідає на якір) до поверхні твердої фази. Таким чином, виникає фіксований С-кінець майбутньої поліпептидної молекули. Захист з NH_2 -групи знімається і додається інша α -амінокислота із захищеною аміногрупою. Утворення пептидного зв'язку відбувається в присутності речовини, що активує карбоксильну групу. Якщо зняти захист з NH_2 -групи, то синтез пептиду можна здійснювати далі. При цьому відмивання від домішок здійснюють після кожного ступеня на носії. І лише після закінчення синтезу поліпептид знімають з носія. На сьогодні цей синтез здійснюється за допомогою приладів-синтезаторів.

Школою академіка М.М.Шемякіна запропонований так званий *рідиннофазний метод синтезу білків*, у якому твердий полімерний носій замінений розчинним полістиролом. У цьому методі зберігаються переваги синтезу, проведеного в розчині: більш висока швидкість реакцій і більш широкий вибір реагентів і захисних груп.

5. Водні розчини білків є термодинамічно стійкими і можуть тривалий час перебувати в такому стані, не випадаючи в осад. Іншими словами, вони мають властивості істинних розчинів. Поряд із цим через високу молекулярну масу (понад 4-5 тисяч дальтон) розчинам білка характерні властивості колоїдних розчинів: мала швидкість дифузії, нездатність проходити через напівпроникні мембрани; висока в'язкість, здатність розсіювати промені

видимого світла. І все-таки розчини білків не є типовими колоїдними розчинами, які проявляють стабільність за наявності стабілізаторів, що дають змогу запобігати осадженню колоїдів. Коагуляція білків може бути оборотною і необоротною. Подвійність властивостей обумовлена амінокислотним складом білка і структурною організацією.

У випадку розчинення білків у воді, завдяки наявності в них вільних аміно- і карбоксильних груп, розміщених на поверхні молекули білка, обумовлюються кислотно-основні властивості. Кислотні властивості білка залежать від присутності глютамінової та аспарагінової кислот. Менший внесок у кислотність білка роблять тирозин і цистеїн, бо ступінь дисоціації їх незначний. Якщо в молекулі білка переважають кислі амінокислоти, то білки проявляють кислотні властивості і називаються кислими білками (наприклад, фермент шлунка пепсин). При цьому заряд молекул білка позитивний. Лужні властивості білків обумовлені переважанням основних амінокислот (лізин, аргінін, гістидин), через здатність проявляти основні властивості білки називаються основними, а заряд молекул білка негативний.

Заряд молекули білка обумовлює стійкість колоїдних розчинів білка за рахунок відштовхування однойменно заряджених молекул.

Під час розчинення білка відбувається поєднання молекул води з дисоційованими функціональними групами – це не проста адсорбція, а електростатичне поєднання. У результаті утворюється гідратна оболонка. Разом із цим з молекулами води взаємодіють і інші полярні групи бічних радикалів (ОН, SH, CONH), з'єднуючись водневими зв'язками, обумовлюючи гідрофільність молекул білка. Крім цього, самі особливості структури білка (вміст у ньому однієї або декількох поліпептидних ланцюгів та їх розміщення в просторі) створюють великий розмір молекули білка, що також сприяє зв'язуванню води. Утворюється гідратна оболонка навколо молекул білка, вона обумовлює стійкість молекул білка в колоїдних розчинах.

У ізоелектричному стані білка відбувається врівноваження негативних і позитивних електричних зарядів – молекула білка електронейтральна. У цьому

випадку гідрофільність молекули білка найменша. Якщо гідрофільність молекул з тієї чи іншої причини знижується, то і стійкість молекул зменшується.

Таким чином, до чинників стабільності існування білків у колоїдних розчинах належить наявність електричного заряду білкових частинок і гідратних оболонок (гідрофільність).

6. Як зазначалося вище, розчини білків термодинамічно стійкі і самодовільно не осідають, чинниками стійкості є гідратна оболонка і електричний заряд.

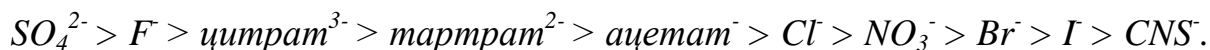
Одним з видів осадження білків з розчинів є процес *висолювання*, який здійснюється за допомогою концентрованих розчинів солей лужних і нелужних металів. Після додавання такого розчину до розчину білка відбувається дисоціація солей. При цьому, якщо врахувати, що розчини солей концентровані, утворюються у великій кількості іони цих солей, які притягують до себе молекули води з подальшим утворенням гідратної оболонки; за рахунок цього руйнується гідратна оболонка білка, яка забезпечує стійкість білка в розчині. Разом із цим одночасно іони солі адсорбуються на заряджених молекулах білка, знижуючи заряд цих молекул або повністю нейтралізуючи заряд, що сприяє осадженню білка.

Як реагенти для висолювання використовують речовини з різко вираженою полярністю молекул (спирт, ацетон), а також активно гідратуючі іони багатьох сильних електролітів (Na_2SO_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, солі магнію і фосфати). Одним з найбільш м'яких дегідратуючих засобів є сульфат амонію. Білки, осаджені цією сіллю, практично не денатуруються. Однак $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ певним чином зміщує рН розчинів у кислий бік, у результаті чого знижується заряд білкових частинок.

Висолювання білків зазвичай проводять за зниженої температури (до 5°C), щоб не викликати денатурацію білків. На розчинність білків під час

використання водовіднімаючих розчинників – метилового, етилового спиртів, ацетону – істотно впливають домішки солей, що змінюють рН розчину.

Висолююча дія електролітів залежить від здатності іонів цих електролітів гідратуватися. Ф.Гофмейстером була встановлена така послідовність висолюючої дії аніонів – *ліотропний ряд*:



Іони, розташовані ліворуч від Cl^- , здатні забирати воду, іони, розташовані праворуч від Cl^- , навпаки, підвищують стійкість білків, самі адсорбуються на них, приносячи із собою додаткову воду і заряд. Найбільше висолююча дія характерна для аніону сульфату (SO_4^{2-}). Катіони розташовуються у ліотропному ряду так:



На практиці для висолювання білків найчастіше використовують солі амонію і натрію.

Процес висолювання за своєю природою і механізмом істотно відрізняється від коагуляції електролітами. Коагуляція відбувається у випадку невеликих концентрацій електролітів, а висолювання – у дуже концентрованих розчинах. Вплив природи іонів на процеси коагуляції та висолювання протилежний.

Осадження білків проводиться під час висолювання без порушення їх нативної природи. Після відмивання електролітів білки можуть бути знову переведені в розчинений стан.

Існують методи, коли осадження необоротне. Це має місце, коли відбувається глибоке порушення структури молекули білка. Так, у разі підвищення температури руйнується гідратна оболонка молекули білка і змінюється її структура. Унаслідок цього білок втрачає гідрофільність і легко осідає.

Механізм осадження білків під дією солей важких металів (Cu, Pb, Hg, Ag та ін.) відрізняється від механізму процесу висолювання. Іони важких металів взаємодіють з білками, утворюючи нерозчинні у воді комплекси. Тому

осадження білка під впливом солей важких металів, також як і в умовах дії високих температур, є процесом необоротним.

7. У нативному стані всі білки мають характерну структуру і вирізняються певними фізико-хімічними та біологічними властивостями. Під впливом зовнішніх чинників – зміна температури, рН-середовища, дія важких металів, опромінення, вплив хімічних речовин – багато білків втрачають свою структуру і властивості, молекула білка переходить у хаотичний стан. У цих умовах білок втрачає нативні специфічні властивості і набуває нових, не характерних для нього. Такі зміни в більшості випадків необоротні або малооборотні і називаються *денатурацією білка*. Найхарактернішою ознакою денатурації білка є різке зниження або повна втрата білком його біологічної активності. Наприклад, денатурований інсулін втрачає свої специфічні якості гормону, пепсин – здатність перетравлювати білки, а білки-антитіла – свої захисні властивості. При денатурації білків, як правило, не відбувається істотних порушень пептидних зв'язків у поліпептидних ланцюгах, тобто зберігається первинна структура білків. В основі денатурації лежить розрив зв'язків, які стабілізують вищі структури білка (четвертинна, третинна, вторинна). У результаті відбувається розрив поліпептидного ланцюга і білок набуває форми неупорядкованого клубка та випадає в осад. Денатурація характерна тільки для природних білків.

До хімічних реагентів, що викликають денатурацію білка, належать кислоти, луги, алкалоїди, солі важких металів (гідраргірум, купрум, кадмій та ін.). Краще денатуються білки в дуже сильних кислотах ($\text{pH} < 2$) або лугах ($\text{pH} > 10-11$). Іони важких металів і алкалоїди утворюють з полярними групами білків міцні нерозчинні комплекси, що супроводжується руйнуванням водневих та іонних зв'язків і повною втратою білком нативних властивостей.

Денатурація може бути зворотною – *ренатурацією*. Вона призводить до легко відновлюваних змін у структурі і до відновлення біологічних властивостей білка. Для денатурованих білків характерні такі ознаки:

1) порівняно з нативними білками, у них збільшується кількість вільних функціональних груп (-COOH, -NH₂, -SH, -OH), тому що частина їх була захована в середині білкової молекули і не виявлялася звичайними методами;

2) зменшення розчинності і випадання в осад (через втрату гідратної оболонки, нейтралізації заряду, підвищення в'язкості, звільнення гідрофобних радикалів);

3) зміна конфігурації білка;

4) втрата біологічної активності.

**Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання
за еталонами відповідей**

Завдання № 1

1. Який заряд має молекула нейтрального білка в лужному середовищі?

A. Негативний.

B. Позитивний.

C. Нейтральний.

2. Які зв'язки практично не руйнуються?

A. Дисульфідні.

B. Пептидні.

C. Іонні.

3. До складу якого білка входить магній?

A. Каталаза.

B. Хлорофіл.

C. Пероксидаза.

Еталони відповідей: 1-A; 2-B; 3-B.

Завдання № 2

1. Який з перерахованих білків є глобулярним?

A. Колаген.

B. Білок яйця.

C. Кератин.

2. Який з перерахованих чинників стабілізує білок у розчині?

A. Величина молекулярної маси.

B. Гідратна оболонка.

C. Концентрація білка в розчині.

3. Необоротне осадження білків у розчині здійснюють під дією:
- A. Насичених розчинів солей лужних і лужноземельних металів.
 - B. Електрофорезу.
 - C. Високої температури.

Еталони відповідей: 1-B; 2-B; 3-C.

Завдання № 3

1. Який реагент викликає оборотне осадження білків?
- A. Хлорид гідраргірису.
 - B. Сульфат натрію.
 - C. Нітрат аргентуму.
2. Який з перерахованих білків належить до складних?
- A. Альбумін.
 - B. Гемоглобін.
 - C. Міозин.
3. Основними зв'язками, що стабілізують вторинну структуру білка, є:
- A. Дисульфідні.
 - B. Водневі.
 - C. Пептидні.

Еталони відповідей: 1-B; 2-B; 3-B.

Тема

Класифікація, будова і значення біологічно важливих гетероциклічних сполук

Актуальність теми. Важливе значення гетероциклічних сполук обумовлено тим, що їх цикли лежать в основі багатьох природних сполук: як біомолекул – структурних компонентів клітин, так і низькомолекулярних фізіологічно активних речовин – рослинних алкалоїдів, синтетичних лікарських препаратів.

Загальна мета: сформувати знання про будову і особливості хімічної поведінки гетероциклічних сполук, що мають біологічну активність.

Конкретні цілі:

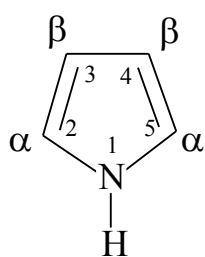
1. Уміти пояснювати залежність реакційної здатності гетероциклічних сполук від їх будови.
2. Уміти прогнозувати їх лабораторний синтез з метою отримання лікарських засобів, а також біосинтез в організмі.
3. Уміти інтерпретувати механізми участі гетероциклів у складі вітамінів, гормонів і коферментів у різних біохімічних перетвореннях.

Теоретичні питання

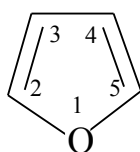
1. Класифікація гетероциклів за розмірами циклу, кількістю і природою гетероатомів.
2. Ароматичність гетероциклів.
3. Біологічно важливі сполук п'ятичленних гетероциклів.
4. Біологічно важливі сполуки шестичленних гетероциклів.
5. Алкалоїди.

1. Гетероцикли, що становлять для нас інтерес, різняться між собою природою гетероатома (одного або двох) і розмірами циклу: п'яти-, шестичленні цикли, рідше – семичленні. Зазвичай використовуються їх тривіальні назви. Нумерацію окремих атомів у циклі починають з гетероатома. Іноді атоми карбону позначаються буквами грецького алфавіту, починаючи з С-атома, який стояв поряд з гетероатомом.

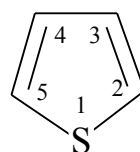
П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом



пірол

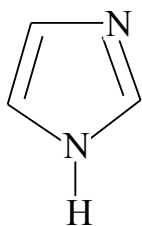


фуран

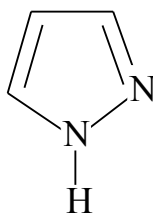


тіофен

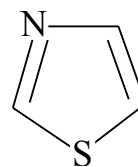
П'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами



імідазол

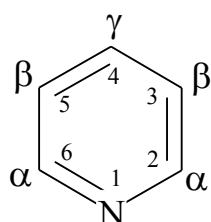


піразол

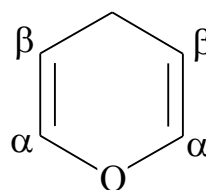


тіазол

Шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом

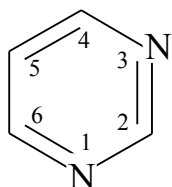


піридин

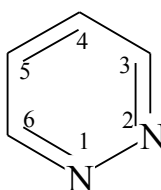


піран

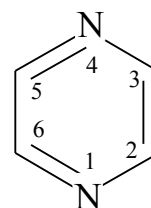
Шестичленні гетероцикли з двома гетероатомами



піримідин

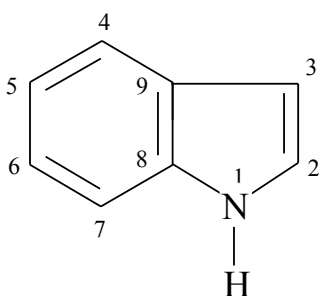


піридазин

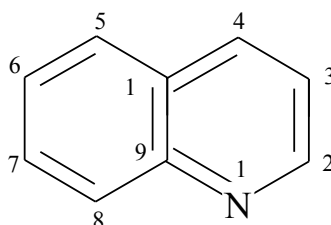


піразин

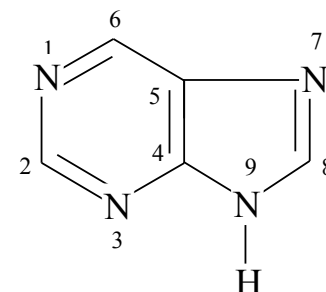
Конденсовані гетероцикли



індол



хінолін



пурин

2. Вищеперераховані гетероциклічні сполуки мають ароматичні властивості (гетероароматичні сполуки). Органічна речовина є *ароматичною*,

якщо її структура являє собою плоский цикл, утворений σ -зв'язками, з кількістю спряжених π -електронів (N), рівних: $N = 4n + 2$, де $n = 1, 2, 3$ (число циклів) та ін. (*правило Хюккеля*).

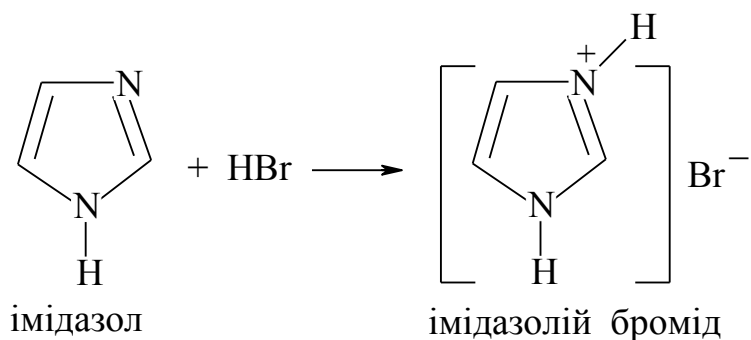
Маючи електронну конфігурацію $1s^2 2s^2 2p^3$, атом нітрогену в складі гетероциклів формує три гібридні sp^2 -орбіталі, які утворюють відповідно три ковалентні σ -зв'язки цього атома. Залежно від розміру циклу (п'яти- або шестичленний) і від того, один або два p -електрони (з двох неспарених електронів нітрогену) будуть включені у спряжену π -систему, вплив гетероатомів нітрогену на утворення ароматичного секстету буде різним. Згідно із цими обставинами розрізняють атоми нітрогену *піридинового* або *пірольного* типу.

У молекулі *піридину* для утворення σ -зв'язку використовуються дві (з трьох) гібридні орбіталі, а на спряження «пішов» негібридний p -електрон. Неподілена пара електронів, що залишилася, на третій гібридній орбіталі визначає властивості піридину як *основи* і *нуклеофілу*. Атом нітрогену як більш електронегативний порівняно з карбоном, відтягує на себе електронну густину з кільця. Тому системи з піридиновим нітрогеном називають *π -недостатніми*.

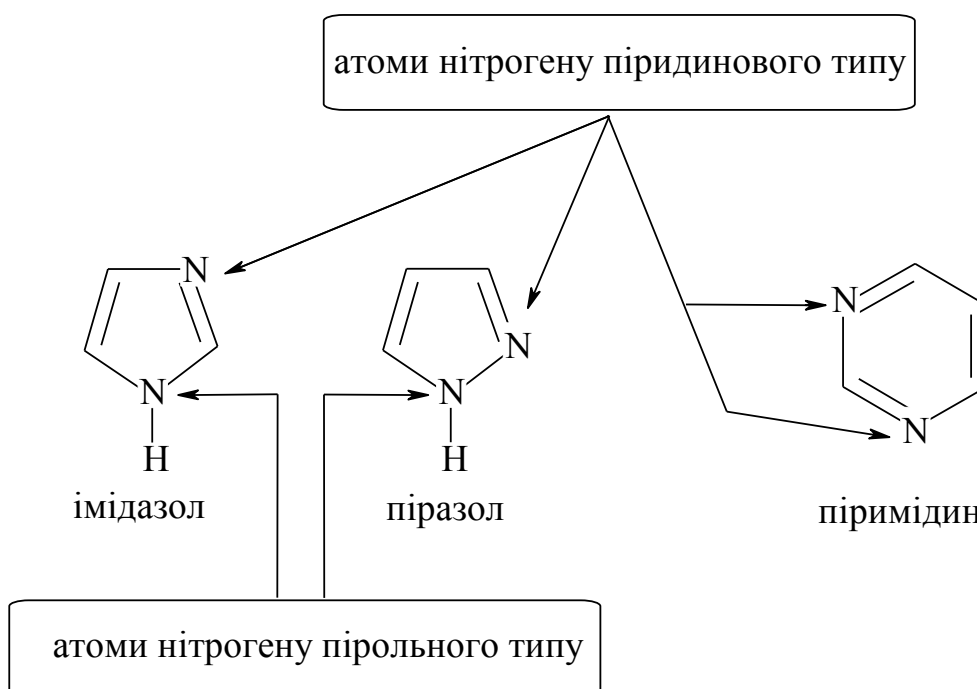
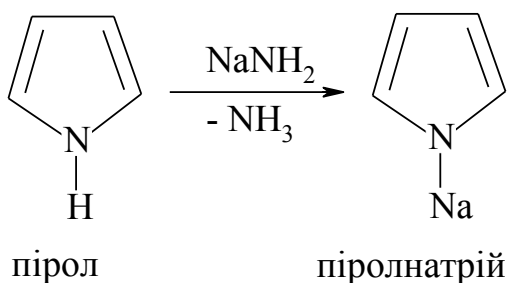
У молекулі *піролу* в утворенні трьох σ -зв'язків беруть участь усі гібридні орбіталі. Для утворення ароматичного секстету п'ятичленного циклу π -електронів використовуються обидва p -електрони, що залишилися і знаходяться на негібридній орбіталі. Таку систему називають *π -надлишковою*. До неї належать також *фуран* і *тіофен*.

Два атоми нітрогену в *імідазолі*, *піразолі* і *піримідині* мають різну електронну будову і по-різному взаємодіють із циклічною структурою молекули, що визначає хімічні властивості відповідних біоорганічних сполук.

Так, сполуки з *піридиновим* атомом нітрогену за рахунок неподіленої пари електронів являють собою основи Льюїса і можуть взаємодіяти із сильними кислотами, утворюючи солі:

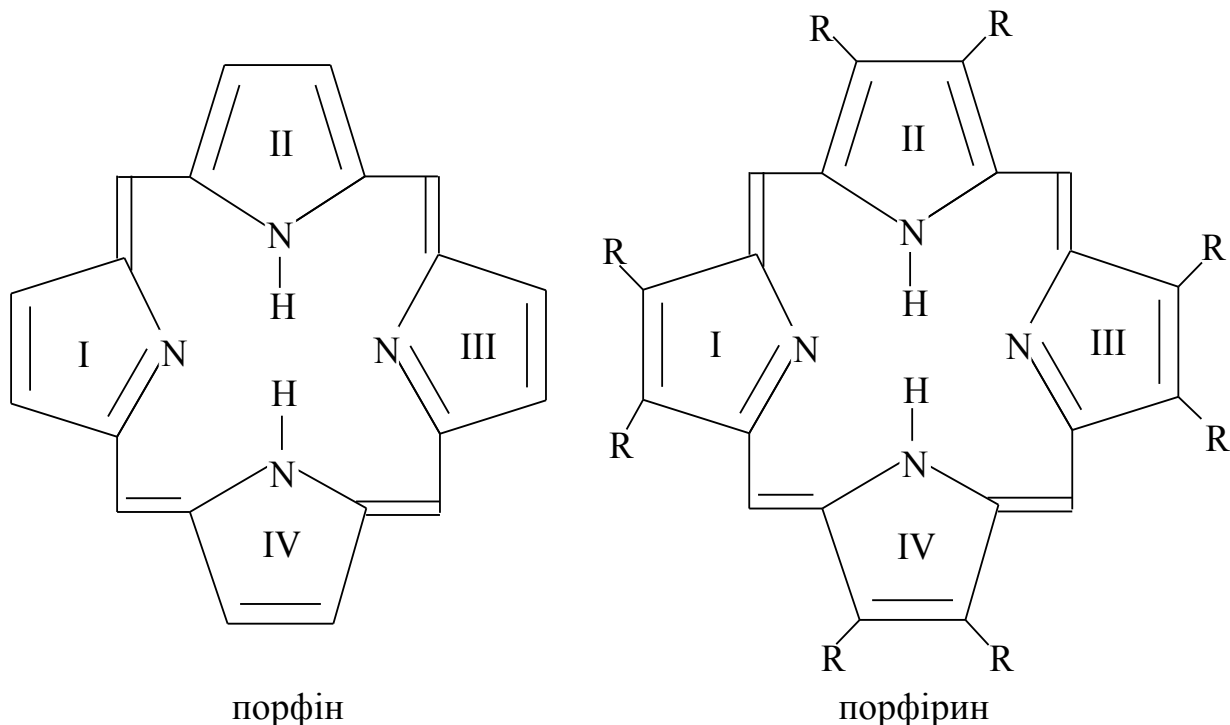


Пірольні ж атоми нітрогену надають гетероциклам властивості слабких NH-кислот. При дії сильних основ від NH-груп може відщеплятися атом гідрогену із заміщенням його на метал:



3. У біологічних структурах дуже часто зустрічається макроцикл *порфін* – тетрапірольний ароматичний цикл, побудований з піролінового (IV),

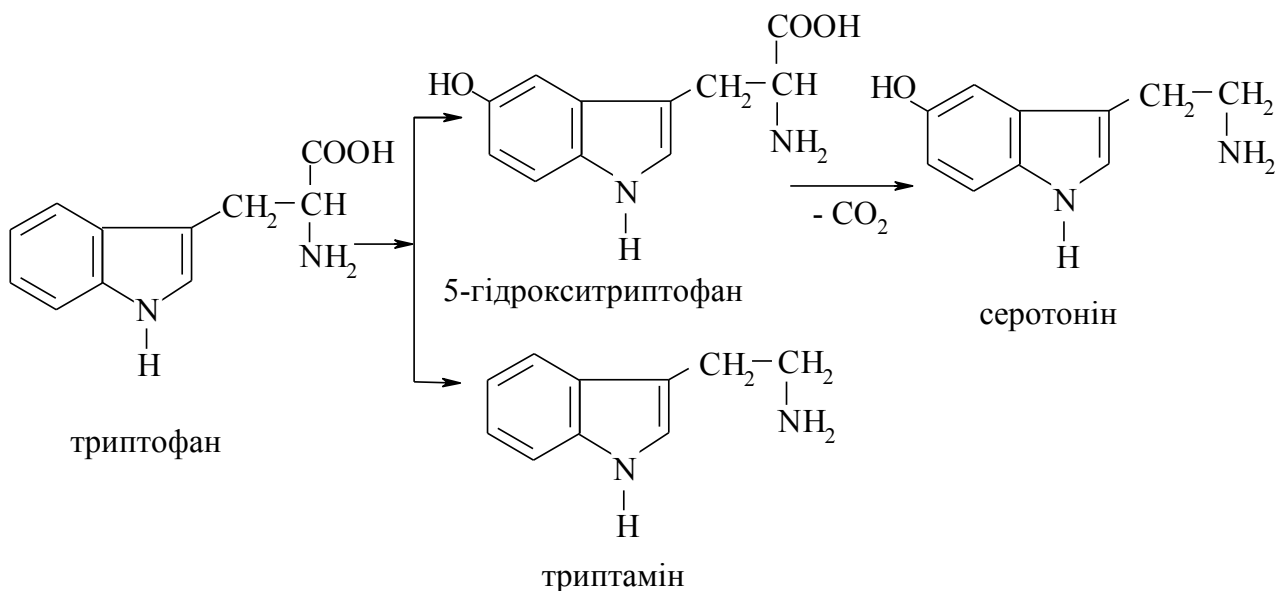
пірольного (II) і двох ізопірольних ядер (I, III), сполучених між собою метиновими групами =CH–.



Порфірини в комплексі з атомом металу – *металопорфірини* – є компонентами (*простетичними групами*) складних білків. Наприклад, *гем* – простетична група *гемоглобіну* (киснетранспортуючий білок еритроцитів) – комплексна сполука ферума (II) з порфіриновим циклом. До металопорфіринових білків належать: *міоглобін* (кисень-депонує білок м'язів), дихальні ферменти мітохондрій – *цитохроми*, ферменти, які беруть участь в обміні перекису гідрогену – *каталаза і пероксидаза*, *хлорофіл* – фотосинтезуючий білок рослин. Модифікована тетрапірольна структура в комплексі з іоном кобальту входить до складу *вітаміну B₁₂*.

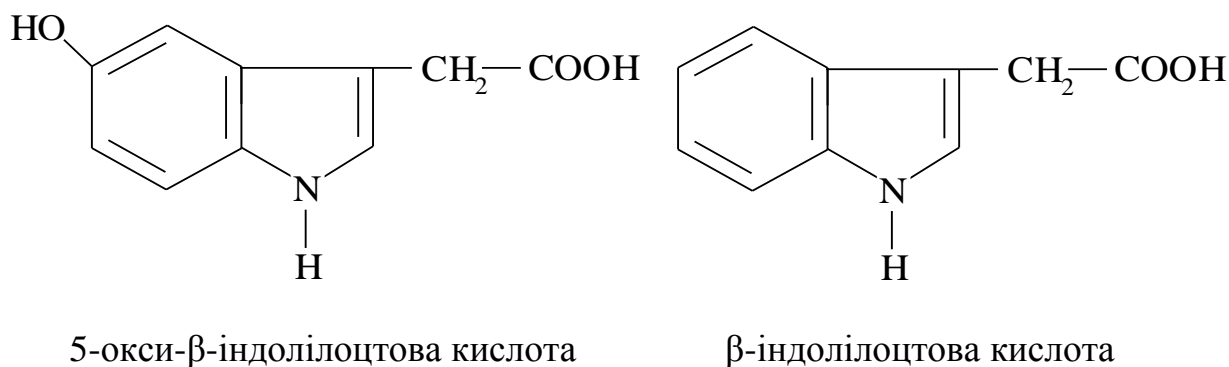
У медицині та фармакології знаходять застосування численні похідні конденсованого гетероциклу на основі піролу – *індолу*, а саме: амінокислота *триптофан* і продукти її перетворення – *серотонін, триптамін, індоксил, β-індолілоцтова кислота*, алкалоїди та лікарські препарати.

Серотонін і триптамін – біогенні аміни, продукти біохімічного перетворення триптофану в організмі:



Серотонін – фізіологічно активна сполука, що має властивості гормону і нейромедіатора; регулює кров'яний тиск, є модулятором важливих психічних функцій людини. З порушенням обміну серотоніну пов'язують розвиток шизофренії, алкоголізму, ендогенної депресії. *Триптамін* проявляє токсичну дію на організм.

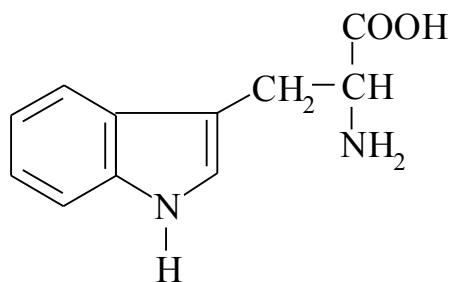
Кінцевими продуктами метаболізму серотоніну і триптаміну в організмі є *5-окси- β -індолілоцтова кислота* і *β -індолілоцтова кислота*, які виділяються із сечею:



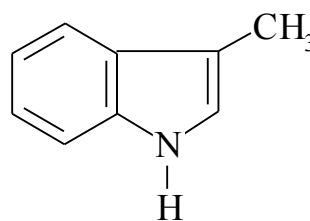
У рослинах β -індолілоцтова кислота виконує роль гормону росту (*гетероауксин*), внаслідок чого використовується в сільському господарстві.

Індоксил (3-оксиіндол) – похідне від триптофану, утворюється в товстому кишечнику («гниття білків у кишечнику») і піддається детоксикації в печінці

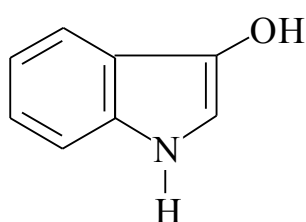
шляхом утворення естеру із сірчаною кислотою, який виводиться нирками у вигляді калієвої солі:



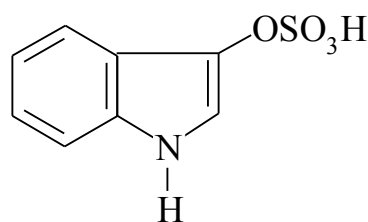
триптофан



скатол



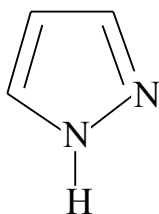
індоксил



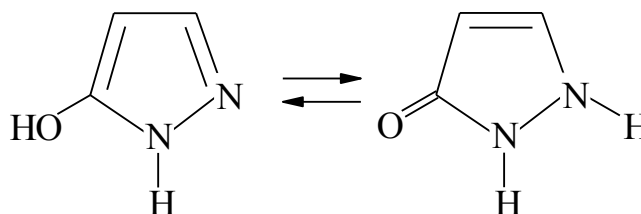
індоксилсульфат

П'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами називають *азолами*, коли хоча б один з гетероатомів є нітрогеном. Становлять інтерес *піразол*, *імідазол* і *тіазол*. Перші два містять у своїй структурі атоми нітрогену пірольного і піридинового типів і, отже, виявляють властивості як основ, так і кислот (див. вище).

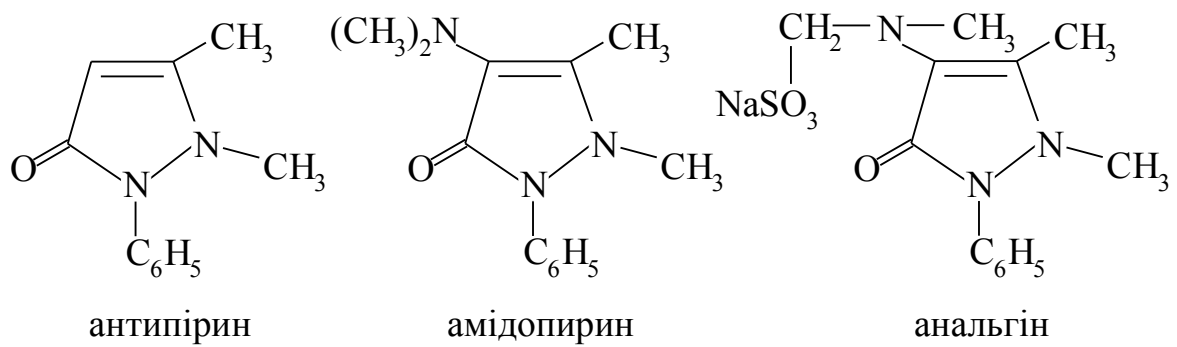
Піразол (1,2-діазол) – синтетична сполука, яку не знайти в природі, але яка широко використовується у фармації: на її основі синтезується важлива група лікарських засобів з анальгетичною та жарознижувальною дією:



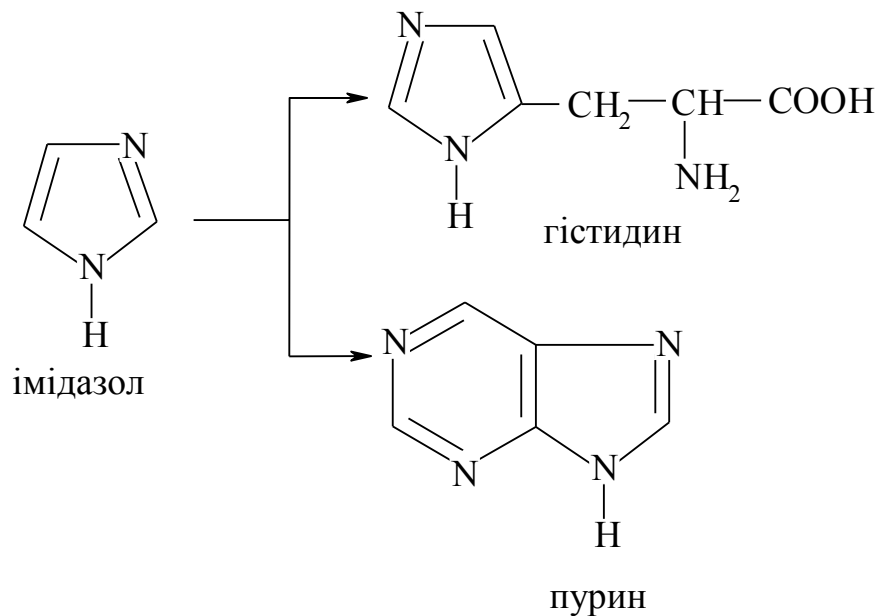
піразол



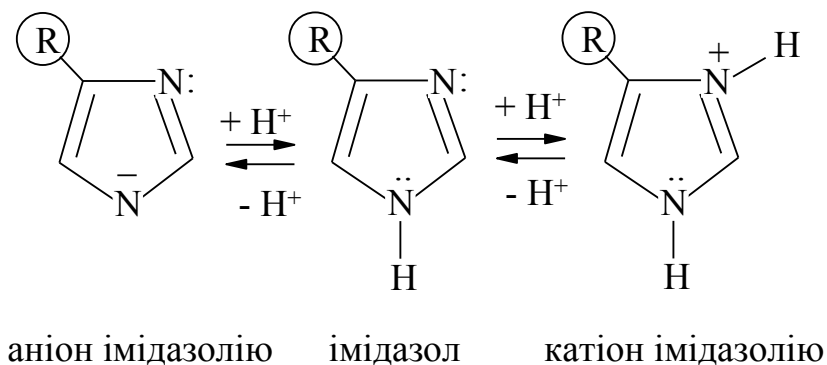
піразолон-5



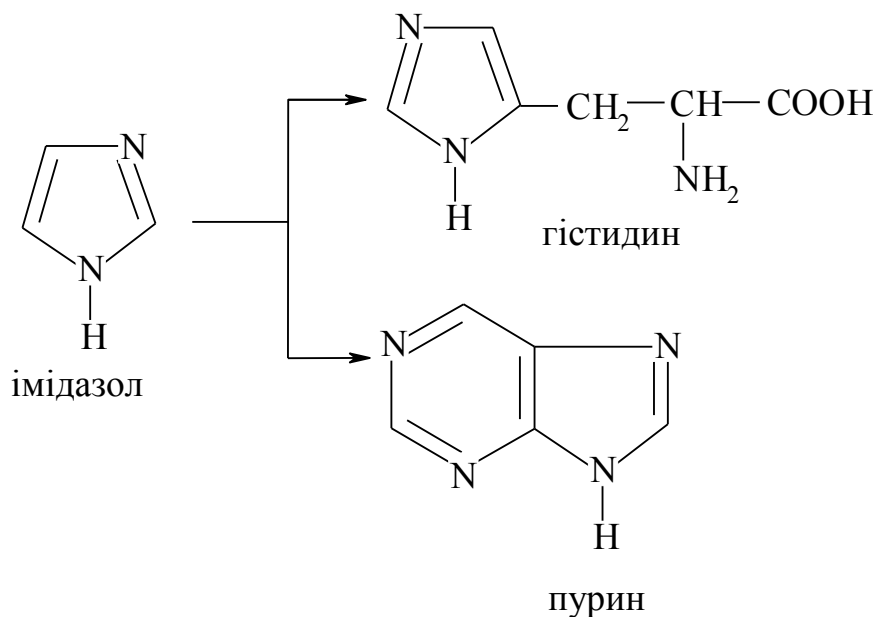
Структура *імідазолу* входить до складу багатьох біомолекул і лікарських засобів, серед яких найбільш важливими є протеїногенна амінокислота *гістидин* і конденсований гетероцикл *пурин*, який входить до складу багатьох вільних нуклеотидів і нуклеотидів як мономерів нуклеїнових кислот:



Здатність різних атомів гістидину проявляти кислотні та основні властивості визначає роль цієї амінокислоти як центру кислотно-основного каталізу в складі багатьох ферментів:

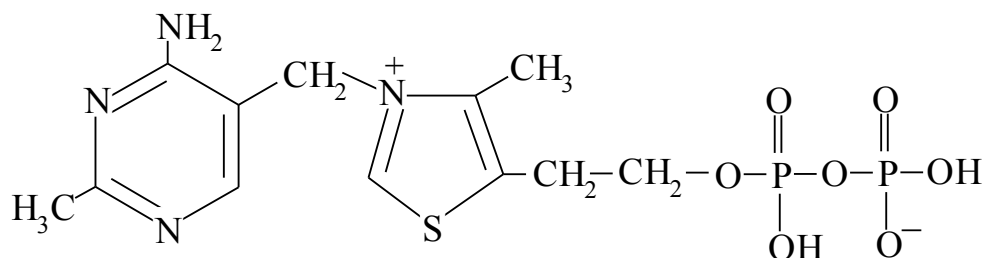


Гістамін – продукт реакції декарбосилування амінокислоти гістидину:



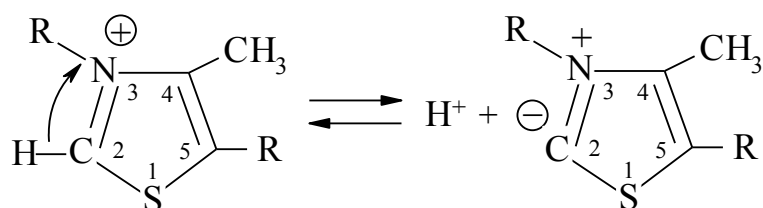
Гістамін – біогенний амін гормональної дії: розширює кровоносні судини; його концентрація в міжклітинному просторі різко зростає в умовах запалення і алергічного стану. Сполуки, які перешкоджають зв'язуванню гістаміну з чутливими рецепторами сполучної тканини, застосовуються як антигістамінні (протиалергічні) препарати – *димедрол*, *діазолін*.

Тіазол – п'ятичленний гетероцикл, що містить, крім атома нітрогену, атом *сульфуру*, разом із шестичленним циклом *піримідином* входить до складу *вітаміну B₁* (*тіамінброміду*). В організмі тіамін перетворюється на тіамінпірофосфат або кокарбоксилазу:



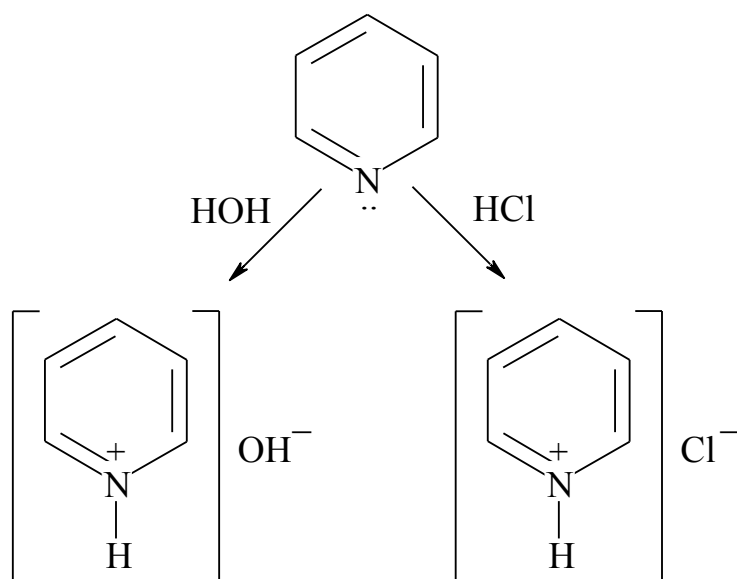
Вітамін B₁ виконує важливу каталітичну функцію як кофермент складних ферментативних систем внутрішньоклітинного метаболізму, зокрема здійснює окисне декарбосилування багатьох α-кетокислот (піровиноградної,

α -кетоглутарової). Можливість участі тямінпірофосфату в цих реакціях обумовлена С-Н-кислотністю 2-го положення в тiazольному фрагменті молекули:

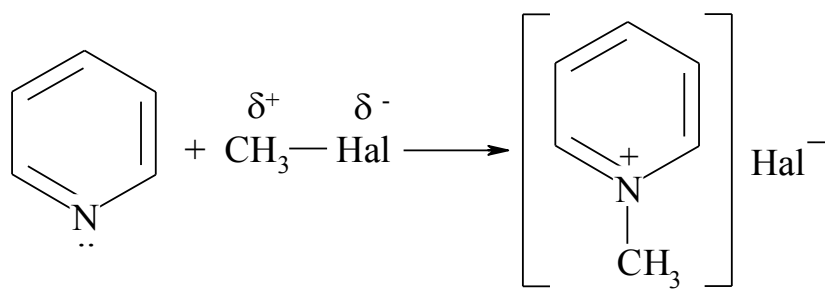


4. Із шестичленних циклів найбільш часто в природних системах зустрічаються: *піридин*, *піримідин* і конденсований на основі піримідину і імідазолу *пурин*.

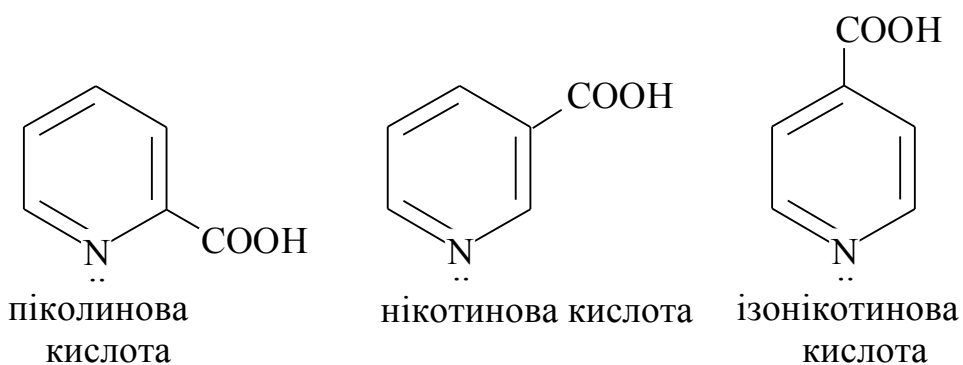
Хімічні властивості піридинового циклу обумовлені його електронною будовою, розглянутою раніше. Як основа піридин зв'язує вільний протон, що лежить в основі його взаємодії з водою (обумовлюючи слабколужний характер розчинів) і сильними кислотами (утворюючи піридинієві солі):



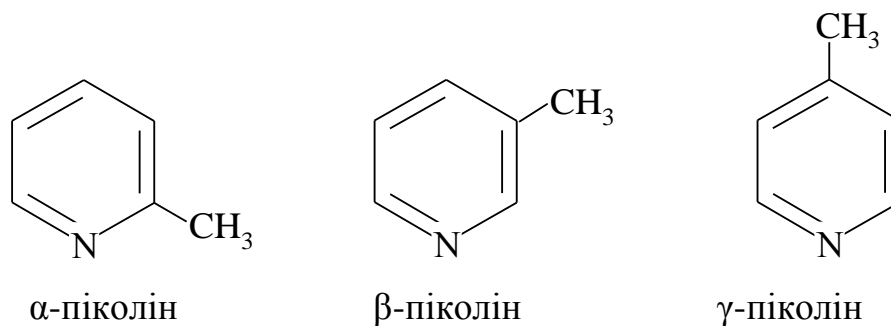
Як нуклеофіл піридиновий атом нітрогену атакує електрофільні центри в молекулах алкілгалогенідів з утворенням солей алкілпіридинію:



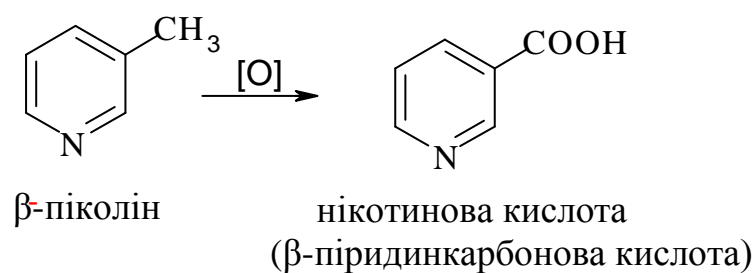
З похідних піридину важливе біологічне значення мають *піридинкарбонові кислоти*:



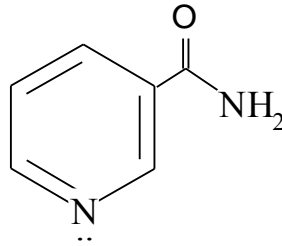
одержувані шляхом окиснення α -, β -, γ -піколінів:



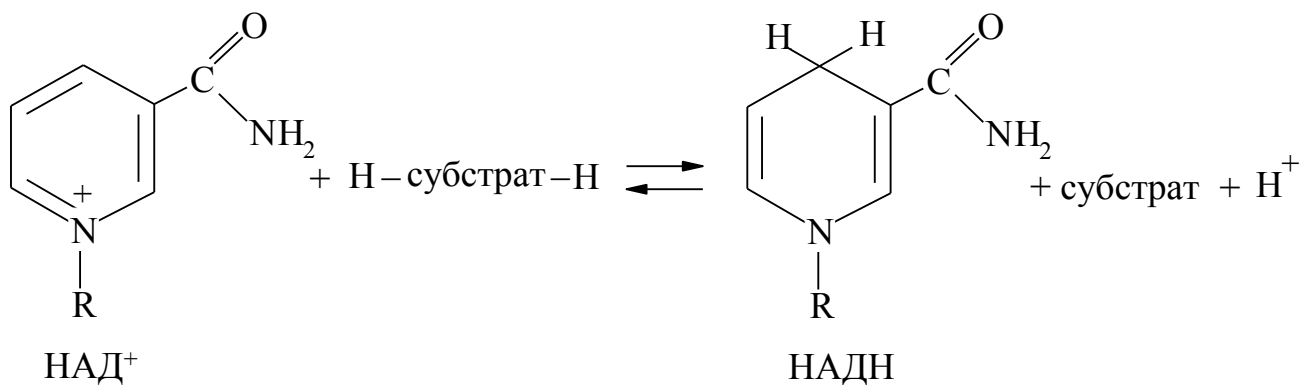
За рахунок бічного ланцюга гомологи піридину окиснюються легко з утворенням α -, β -, γ -піридинкарбонових кислот. Найважливіші з них – нікотинова та ізонікотинова кислоти.



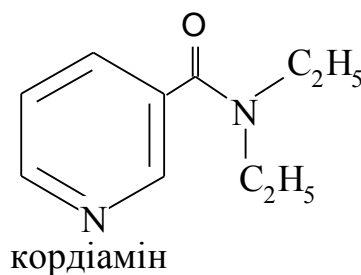
Нікотинова кислота та її амід проявляють вітамінну активність, застосовуються як антипелагричні засоби. Нікотинамід (вітамін РР) є структурним компонентом коферменту НАД⁺, що виконує функцію акцептора гідрид-іона під час біологічного дегідрування.



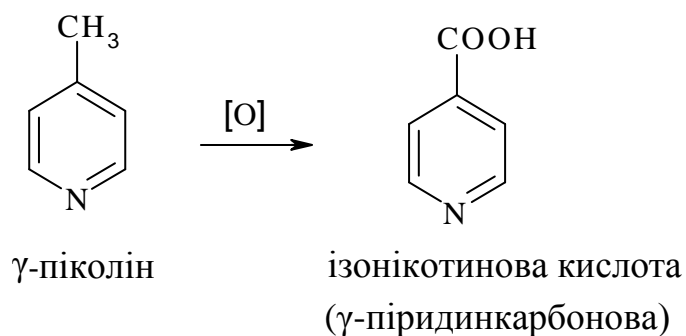
нікотинамід (вітамін РР)



Діетиламід нікотинової кислоти називається *кордіамін* – лікарський засіб, що застосовується при серцевій недостатності:



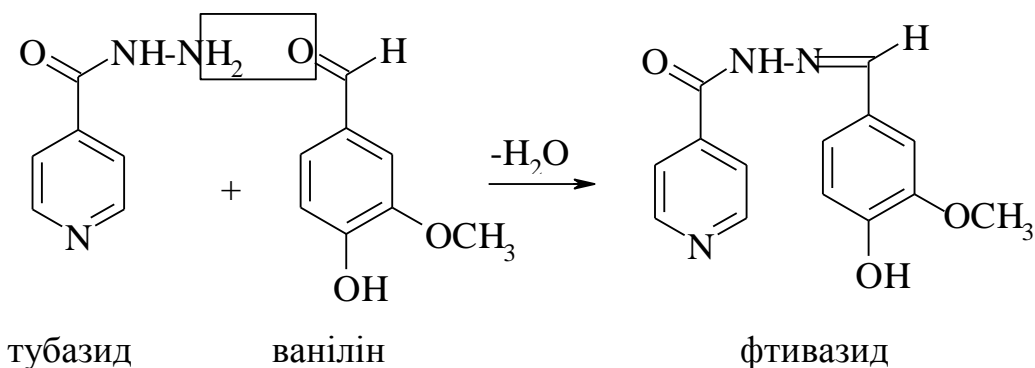
кордіамін



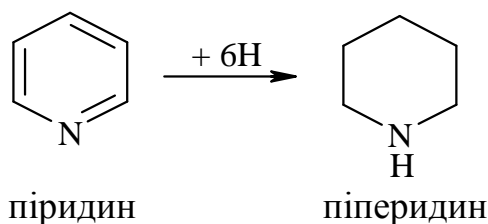
γ-піколін

ізонікотинова кислота
(γ-піридинкарбонова)

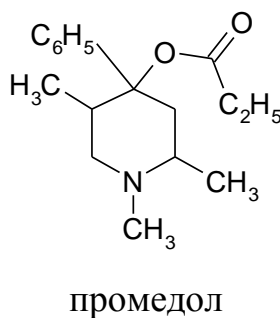
Гідразид ізонікотинової кислоти має назву *ізоніазид (тубазид)* – високоєфективний протитуберкульозний лікарський препарат. Для зниження токсичності ізоніазид конденсували з ваніліном. Отриманий продукт називається *фтивазидом*, який також є високоєфективним протитуберкульозним засобом.



У результаті повного гідрування піридину утворюється піперидин:

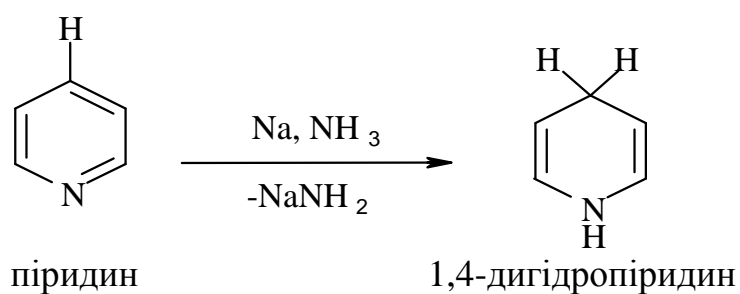


Похідне піперидину *промедол* – є особливо небезпечним наркотичним анальгетиком, до якого виникає звикання:

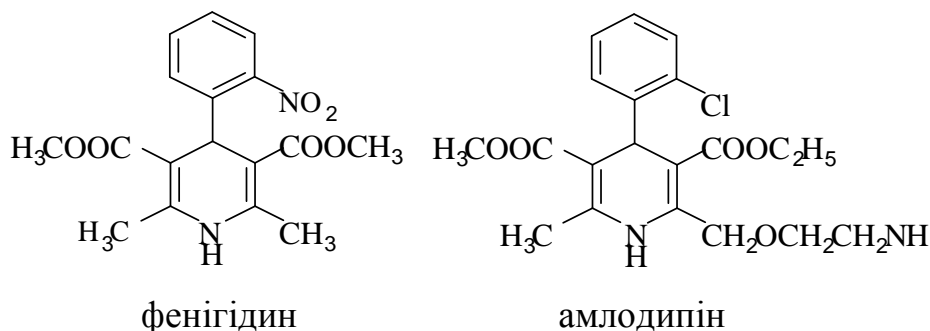


Піперидинове кільце входить до складу алкалоїдів атропіну, кокаїну, лобеліну.

При відновленні піридину металевим натрієм за присутності амоніаку утворюється 1,4-дигідропіридин:



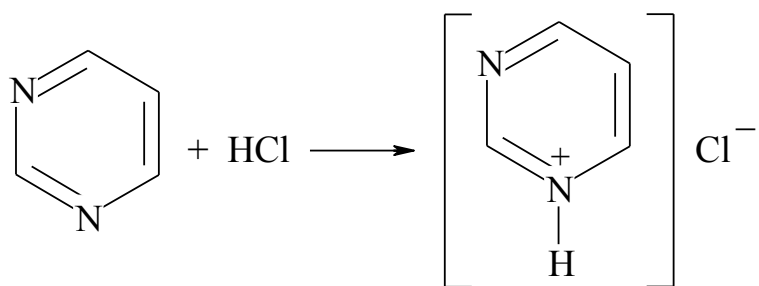
Похідні 1,4-дигідропіридину є антагоністами іонів кальцію, деякі з них застосовуються в медичній практиці для лікування серцево-судинних захворювань, гіпертонічної хвороби (фенігідин, коринфар та амлодипін). Вони блокують проникнення іонів кальцію в клітини гладких м'язів серця, викликають їх розширення та зниження артеріального тиску.



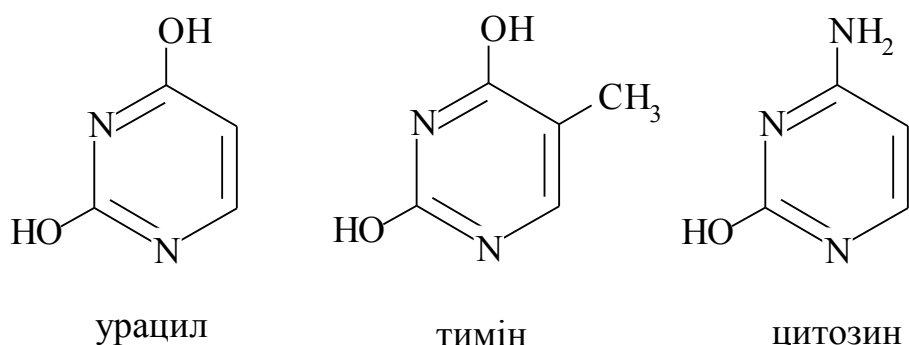
Ядро конденсованого на основі піридину і бензену гетероциклу – *хіноліну* – входить до складу деяких природних алкалоїдів: *хініну*, *морфіну*, *кодеїну*, *героїну*, а також синтетичних протимікробних препаратів: *нітроксоліну*, *ентеросептолу*.

Із шестичленних гетероциклів з двома гетероатомами найбільш поширений у біохімічних системах *піримідин* і його похідні.

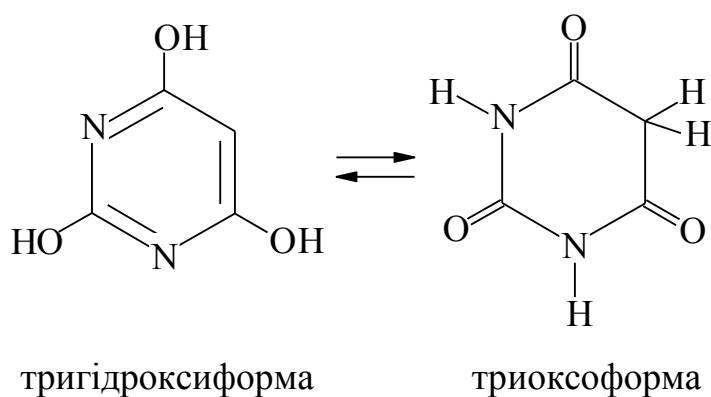
Піримідин – ароматична система з двома атомами нітрогену *піридинового* типу. Наявність двох електронегативних атомів нітрогену призводить до значного зменшення електронної густини на кільці і знижує здатність його до електрофільного заміщення. Крім того, незважаючи на наявність двох центрів основності, основні властивості піримідину слабші, ніж у піридину, – діазини реагують тільки з одним еквівалентом кислоти з утворенням солей:



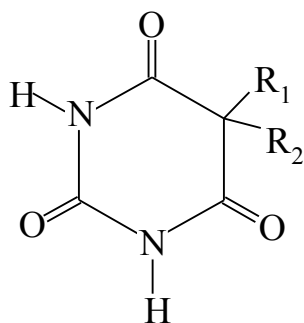
Похідними піримідину, присутніми в живих організмах, є переважно гідрокси- та амінопіримідини, які входять до складу нуклеотидів нуклеїнових кислот, вітамінів та коферментів, так звані «азотисті основи»:



Серед лікарських препаратів – похідних піримідину – важливе місце посідають препарати, які синтезуються на основі *барбітурової кислоти* (2,4,6-тригідроксипіримідину). Барбітурова кислота у водних розчинах може існувати в декількох таутомерних формах. *Лактам-лактимна* таутомерія обумовлена міграцією атома гідрогену між NH- та карбонільними групами, *кето-енольна* таутомерія – міграцією гідрогену між метиленовими –CH₂– та карбонільними групами:



Барбітурати – лікарські препарати на основі барбітурової кислоти, фармакологічна дія яких проявляється в снодійній, заспокійливій та протисудомній дії. Наприклад, фенобарбітал (люмінал), барбітал (веронал):

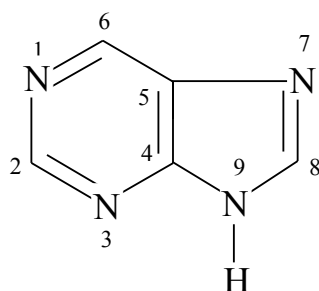


барбітурати (5,5-похідні барбітурової кислоти)

Фенобарбітал: $R_1 = C_2H_5$; $R_2 = C_6H_5$.

Барбітал: $R_1 = R_2 = C_2H_5$.

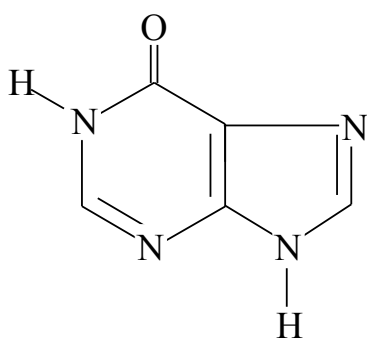
Пурин – конденсована система, ароматична, складається із шестичленного піримідину та п'ятичленного імідазолу:



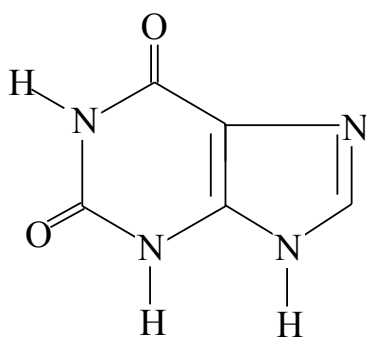
пурин

Найбільш важливими серед похідних пурину є гідрокси- та амінопурини, які беруть активну участь у процесах життєдіяльності.

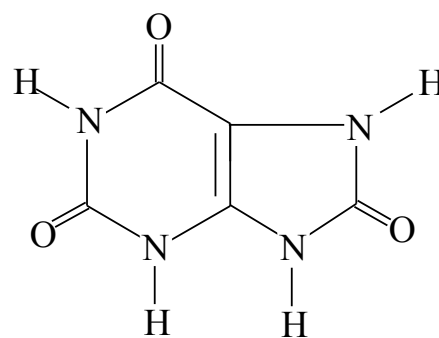
Гідроксипурини – *гіпоксантин*, *ксантин* та *сечова кислота* – утворюються в організмі під час метаболізму нуклеїнових кислот:



гіпоксантин

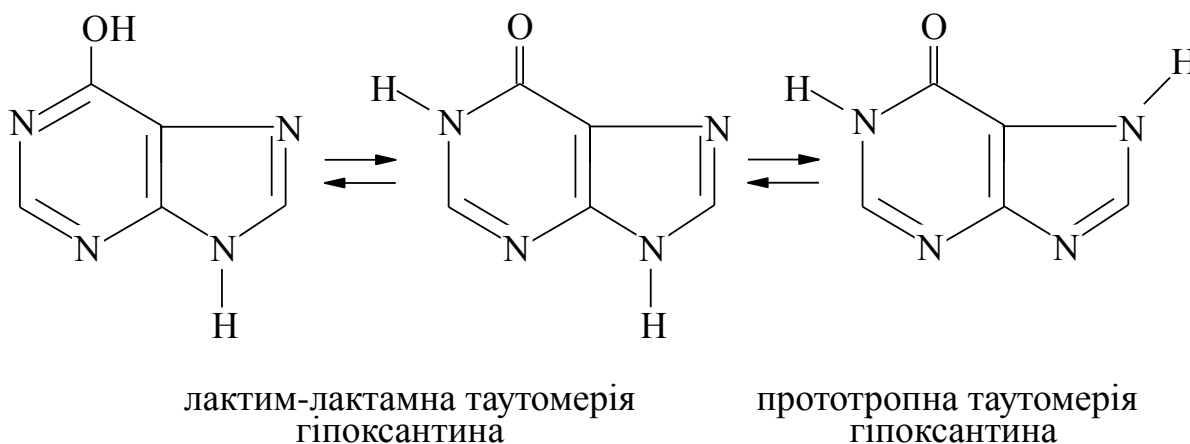


ксантин

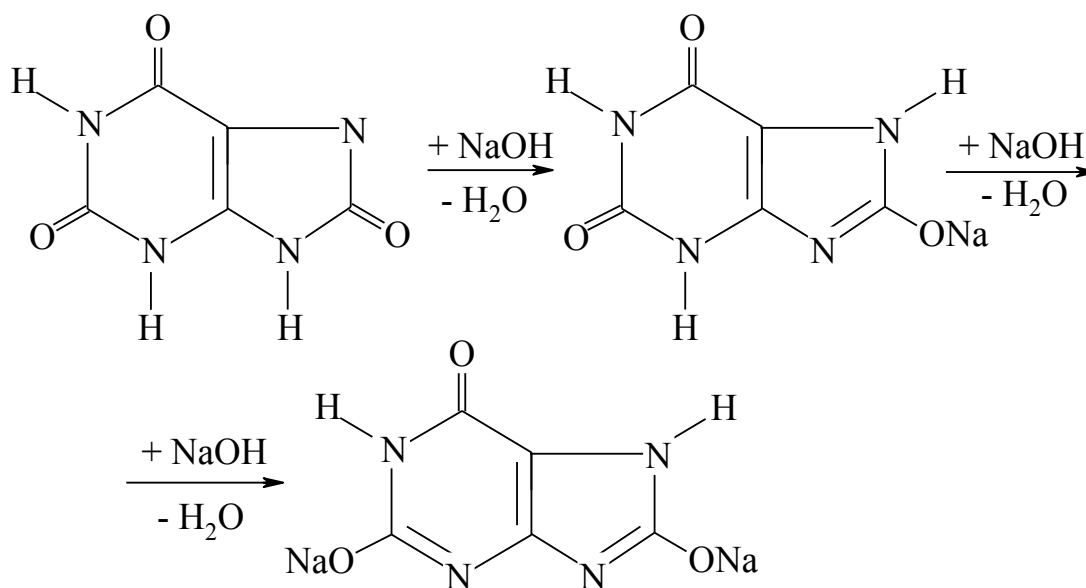


сечова кислота

Для сполук, що містять пуриновий цикл, можлива як лактим-лактамна таутомерія, так і міграція гідрогену між атомами нітрогену в положеннях 7 та 9 імідазольного кільця (*прототропна таутомерія*):

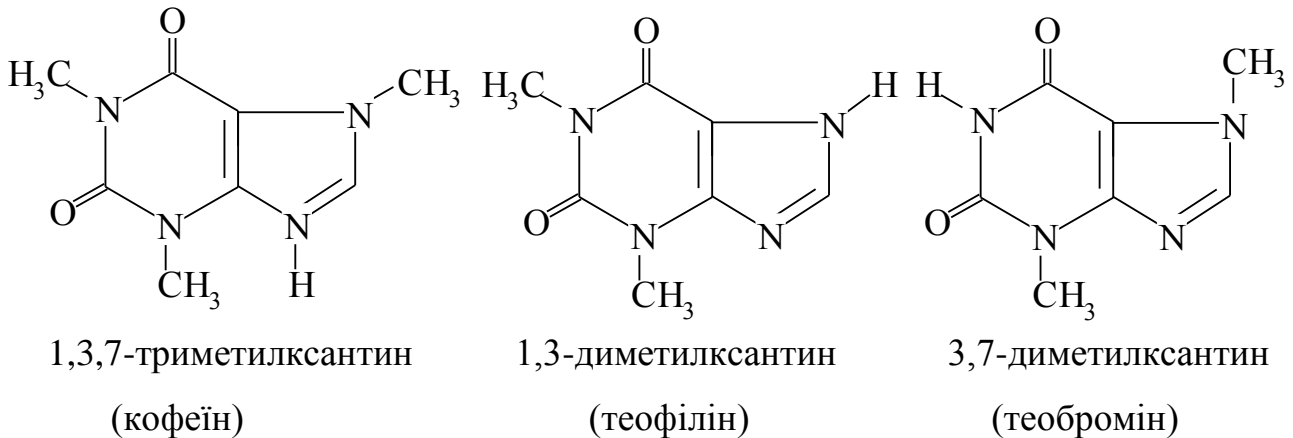


Сечова кислота – кінцевий продукт метаболізму пуринових сполук в організмі. Вона виділяється із сечею в кількості 0,5-1 г на добу. Сечова кислота двохосновна, погано розчиняється у воді, але легко розчиняється в лугах, утворюючи кислі або середні солі – урати:



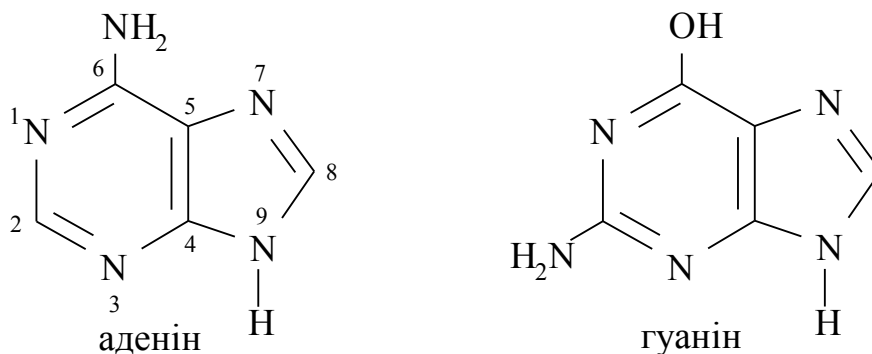
Унаслідок деяких порушень в організмі солі сечової кислоти, особливо кислі, можуть відкладатися в суглобах, наприклад, при подагрі, а також у вигляді ниркових каменів.

N-метилзаміщені похідні ксантину належать до алкалоїдів – *кофеїн*, *теофілін*, *теобромін*:



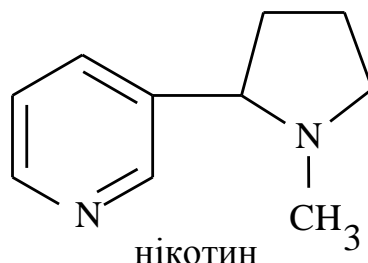
Природним джерелом цих алкалоїдів служать листя чаю, зерна кави, боби какао. Кофеїн – ефективний засіб, що збуджує нервову систему і стимулює роботу серця. Загальностимулююча дія теофіліну і теоброміну виражена менше, проте вони є досить сильними діуретиками.

З амінопуринів найбільш важливі 6-амінопурін, або *аденін*, і 2-аміно-6-гідроксипурін, або *гуанін*, які є обов'язковими компонентами нуклеїнових кислот:

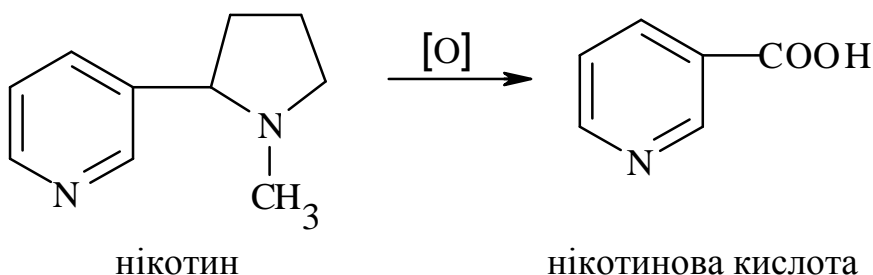


5. Алкалоїди – нітрогеновмісні органічні сполуки переважно рослинного походження, які мають основні властивості і високу біологічну активність. Алкалоїди є токсичними сполуками, але в малому дозуванні багато з них використовуються як лікарські препарати. Більшість має гетероциклічну структуру.

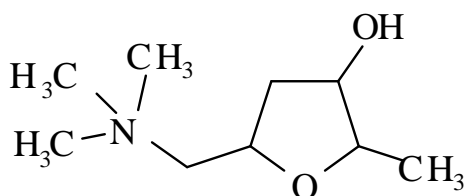
Алкалоїди групи піридину і піперидину. Найбільш важливими із цієї групи є нікотин і лобелін. Нікотин міститься в листі тютюну. До складу його молекули входять два гетероциклічних фрагменти – піридину і N-метильованого повністю гідрованого піролу – піролідину.



Нікотин – дикислотна основа. Піридиновий атом нітрогену обумовлює основні властивості, а N-метилпіролідінове кільце можна розглядати як третинний амін, який забезпечує молекулі нікотину порівняно високу основність. Під час окиснення нікотину утворюється нікотинова кислота:



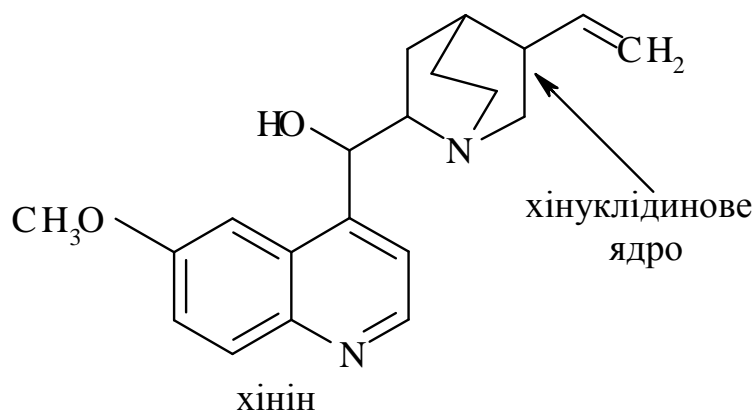
В організмі людини є холінорецептори, які стимулюються ацетилхоліном. Крім ацетилхоліну, вони можуть активуватися мускарином (M-холінорецептори); мускарин – токсин гриба мухомора:



мускарин (тетрагідрофурановий цикл)

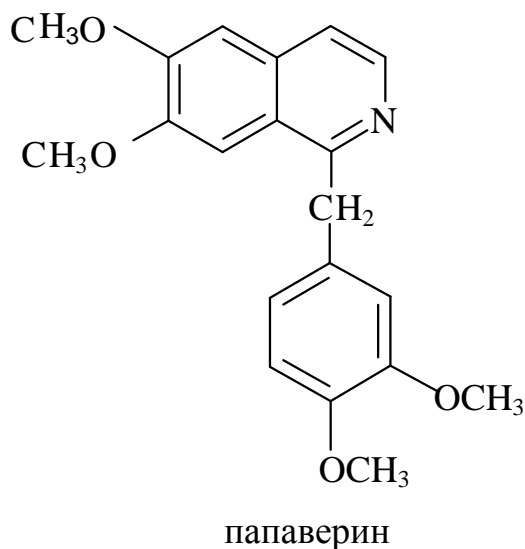
Крім мускаринових рецепторів, існують ще і нікотинові (N-холінорецептори), які активуються нікотинном.

Алкалоїди групи хіноліну. До цієї групи належать алкалоїди, виділені з кори хінного дерева (найбільш важливим з них є хінін).

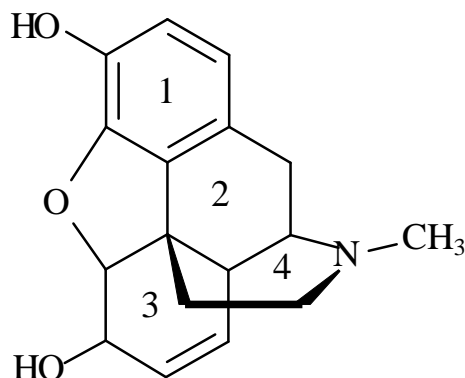


Хінін, аналогічно нікотину, є дикислотною основою. Піридинове кільце забезпечує молекулі слабкі основні властивості, а хінуклідинове ядро обумовлює високу основність. Завдяки вінільному радикалу хінолін знебарвлює бромну воду, а вторинний спиртовий гідроксил обумовлює властивості вторинних спиртів. Хінін – ефективний протималарійний засіб, здатний стимулювати пологову діяльність.

Алкалоїди групи ізохіноліну і фенантренизохіноліну. Папаверин – алкалоїд, який уперше був виділений з маку снотворного (*Papaver somniferum*), має спазмолітичну та судинорозширювальну дію.



Морфін являє собою складну поліциклічну систему. Кільця 1, 2 і 3 складають частково гідроване фенантренове ядро, а кільця 3 і 4 утворюють ядро гідрованого ізохіноліну.

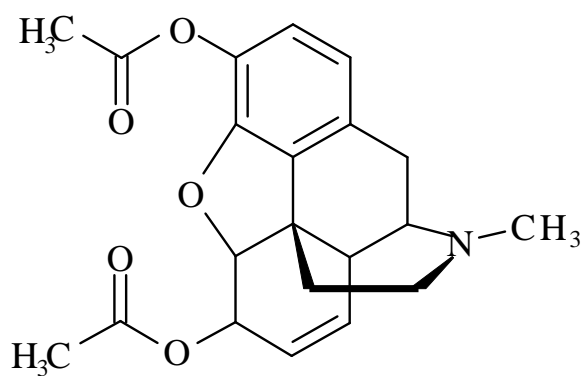


морфін

Морфін містить фенольний (тому з лугами утворює феноляти, а з FeCl₃ – комплексні сполуки синього кольору) і спиртовий гідроксили (тому морфін проявляє властивості вторинного спирту), а також третинну аміногрупу (тому проявляє основні властивості, з мінеральними кислотами утворює солі).

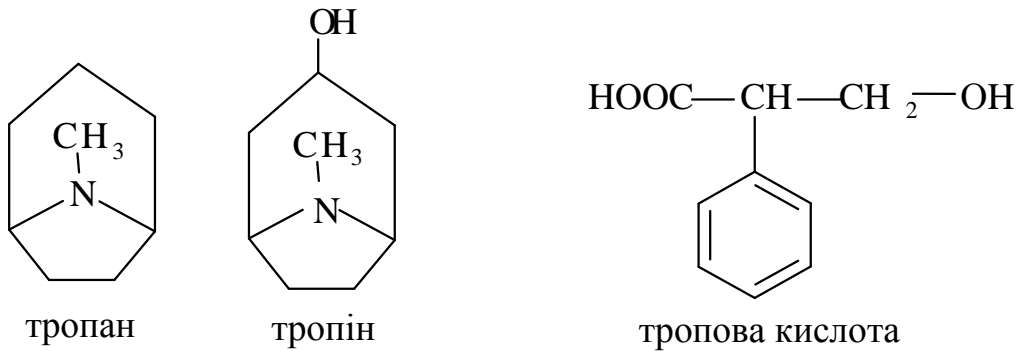
Уперше морфін був виділений з опію. У медичній практиці застосовується при сильних і надсильних болях як наркотичний анальгетик. До морфіну швидко виникає звикання (наркоманія) – морфінізм, тому його використовують під суворим контролем.

Повний оцтовокислий естер морфіну називається *героїном*, який є найбільш поширеним наркотиком, унаслідок звикання до нього розвивається героїнізм.

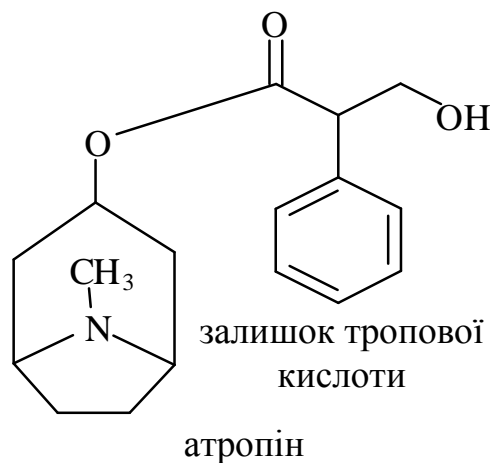


героїн

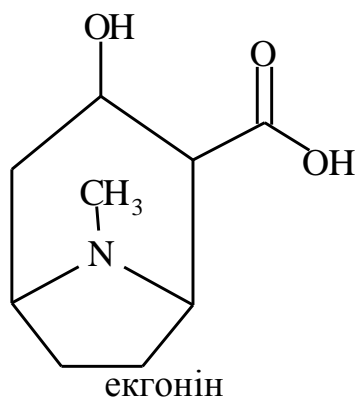
Алкалоїди групи тропану. Найбільш важливими представниками цієї групи алкалоїдів є атропін і кокаїн. В основі лежить тропанове ядро.



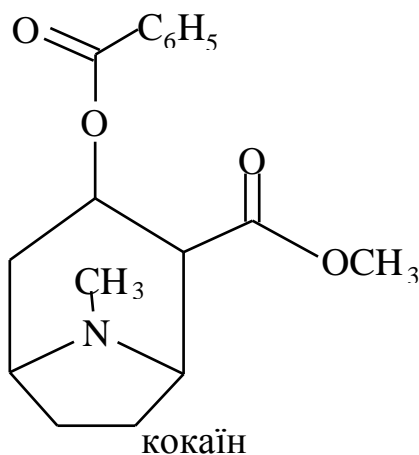
Атропін – естер спирту тропіну і тропової кислоти. Є отруйною речовиною. Міститься в такій рослині, як беладона – *Atropa belladonna* (лат.). У малих дозах застосовується в медичній практиці як спазмолітичний і М-холіноблокуючий засіб (блокує М-холінорецептори). В офтальмології його використовують для розширення зіниці і діагностики очного дна (викликає мідріаз).



Кокаїн – подвійний естер екгоніну (екгонін – похідний тропану, гідроксикислота).

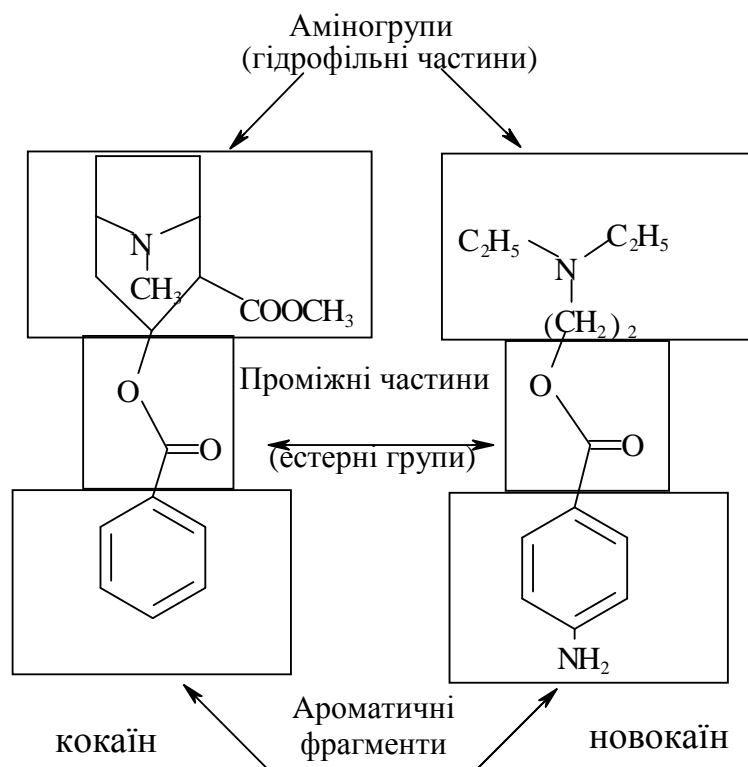


Екгонін в одному випадку виступає як спирт, в іншому – як кислота. Спиртовий гідроксил екгоніну естерифікований бензойною кислотою, а карбоксильна група – метиловим спиртом.



Міститься кокаїн у кущі Соса, який виростає в Південній Америці. Виявляє сильну знеболювальну дію, більшу, ніж анестезин і новокаїн. Аналогічно до морфіну, кокаїн викликає кокаїнізм, тому застосовується рідко, лише в офтальмології та для знеболювання слизових оболонок рота і носа при хірургічних втручаннях. Знеболювальна дія новокаїну та кокаїну обумовлена наявністю в їхніх молекулах спільних фрагментів.

Ці два анестетики подібні за будовою, вони однаково взаємодіють з рецепторами організму людини.



**Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання
за еталонами відповідей**

Завдання № 1

1. Напишіть схему реакції одержання метилпіридиній йодиду.

Можливість реакції N-метилування обумовлена:

- A. Слабкокислотними властивостями піридинового азоту.
- B. Недостатньою електронною густиною на піридиновому нітрогені.
- C. Нуклеофільними властивостями піридинового нітрогену.

2. Напишіть рівняння реакцій нітрування піролу і піридину. До якого типу належать ці реакції?

- A. Електрофільне приєднання.
- B. Електрофільне заміщення.
- C. Нуклеофільне заміщення.
- D. Нуклеофільне приєднання.

3. Доведіть ароматичний характер з урахуванням електронної будови гетероатомів імідазолу. У молекулі імідазолу є:

А. Пірольний і піридиновий атоми нітрогену.

В. 2 пірольні атоми нітрогену.

С. 2 піридинові атоми нітрогену.

Еталони відповідей: 1-С; 2-В; 3-А.

Тема

Структура та біохімічні функції нуклеозидів, нуклеотидів і нуклеїнових кислот

Актуальність теми. Одна з найцікавіших і фундаментальних проблем, пов'язаних із синтезом білка, полягає у виявленні того, що змушує амінокислоти, які входять до складу білка, поєднуватися між собою в певній послідовності, строго визначеній для білка кожного типу. Із цим тісно пов'язане питання про те, яким чином інформація про послідовність амінокислот відтворюється в кожному новому поколінні клітин. На сьогодні відомо, що існують речовини, які містяться в хромосомах клітинних ядер, відповідають за передачу спадкових ознак (генетичної інформації) і беруть участь в управлінні біосинтезом білка. Оскільки ці речовини виділені з ядра клітини (nucleus – ядро) і мають кислотні властивості, вони називаються нуклеїновими кислотами.

Знання про будову та властивості цих найважливіших біополімерів необхідне майбутньому лікарю для розуміння сутності нормальних процесів і патології, походження низки спадкових захворювань, перспективних проблем управління деякими процесами життєдіяльності.

Загальна мета: вивчити будову і біологічні функції нуклеїнових кислот – найважливіших структурних компонентів клітини на рівні їх первинної та вторинної структури.

Конкретні цілі:

1. Аналізувати значення мононуклеотидів для будови нуклеїнових кислот і дію нуклеотидних коферментів.
2. Інтерпретувати механізми участі вітамінів у побудові коферментів, що каталізують біохімічні перетворення в організмі.

Теоретичні питання

1. Нуклеїнові кислоти – біополімери, що зберігають, передають спадкову інформацію та беруть участь у біосинтезі білка.
2. Склад і структура компонентів нуклеїнових кислот: азотистих основ, моносахаридів.
3. Нуклеозиди і нуклеотиди – продукти неповного гідролізу нуклеїнових кислот. Структура нуклеотидів.
4. Будова й значення 3', 5'-цАМФ.
5. Будова та біохімічні функції ДНК.
6. Типи РНК, їх структурна організація та біологічна роль. Відмінності в будові, локалізації і функціях ДНК і РНК.
7. Фосфорильовані похідні нуклеотидів. Значення АДФ, АТФ.
8. Участь нуклеотидів у побудові коферментів. Механізм дії НАД⁺.

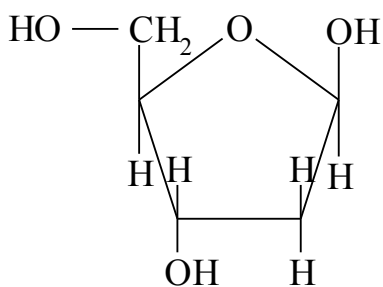
1. Нуклеїнові кислоти (nucleus – ядро) уперше виявлені 1968 року швейцарським хіміком Мішером Ф. у ядрах клітин. Пізніше аналогічні речовини було знайдено також у протоплазмі клітин.

Нуклеїнові кислоти забезпечують зберігання і передачу спадкових ознак, беруть безпосередню участь у синтезі клітинних білків. Вони входять у структуру складних білків – нуклеопротеїдів, що містяться у всіх клітинах організму людини, тварин, рослин, бактерій, вірусів. Вміст нуклеїнових кислот у нуклеопротеїдах, крім вірусних, коливається в межах 40-65 %.

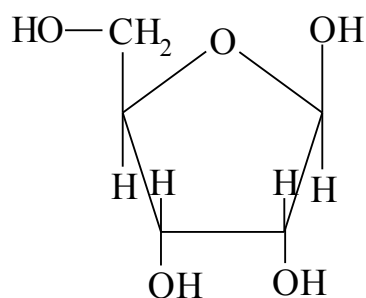
Нуклеїнові кислоти – біополімери, мономерами яких є мононуклеотиди, що гідролізуються з утворенням піримідинової або пуринової основи,

моносахаридів рибози або дезоксирибози та фосфатної кислоти. Нуклеїнові кислоти є полінуклеотидами.

2. Нуклеїнові кислоти, до складу яких входить дезоксирибоза, називаються *дезоксирибонуклеїновими (ДНК)*. У складі *рибонуклеїнових кислот (РНК)* є моносахарид рибоза. Обидва моносахариди входять до складу нуклеїнових кислот у β -фуранозній формі:



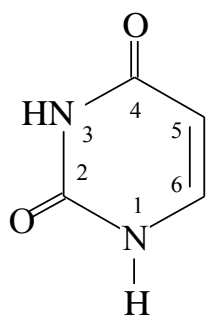
β -D-дезоксирибофураноза



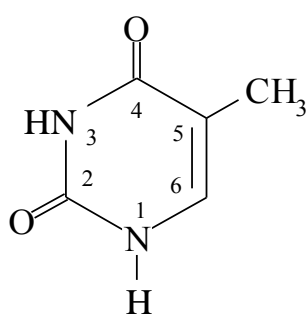
β -D-рибофураноза

Азотисті основи, що утворюють нуклеїнові кислоти, є похідними піримідину або пурину.

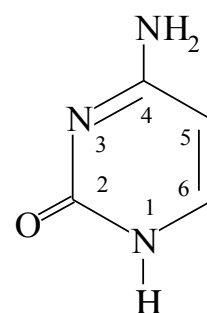
Основними нуклеїновими основами є 3 піримідинові (урацил, тимін, цитозин) і 2 пуринові основи (аденін, гуанін):



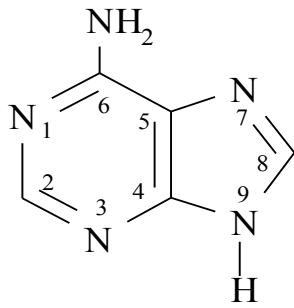
урацил (У)
2,4-діоксопіримідин



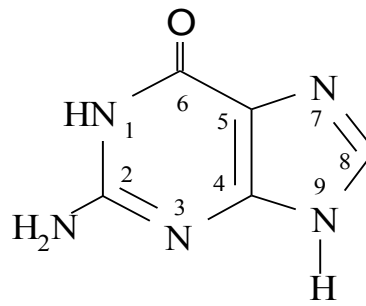
тимін (Т)
5-метилурацил
5-метил-2,4-діоксопіримідин



цитозин (Ц)
4-аміно-2-оксопіримідин

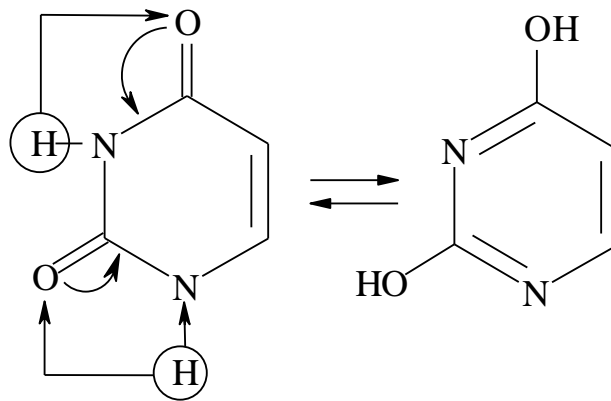


аденін (А)
6-амінопурін



гуанін (Г)
2-аміно-6-оксопурін

Тимін входить тільки до складу ДНК, урацил – тільки РНК, інші основи – і в ДНК, і в РНК. Оксопохідним пурину і піримідину, у зв'язку з тим, що ці сполуки виявляють NH-кислотність, характерна лактим-лактамна таутомерія:

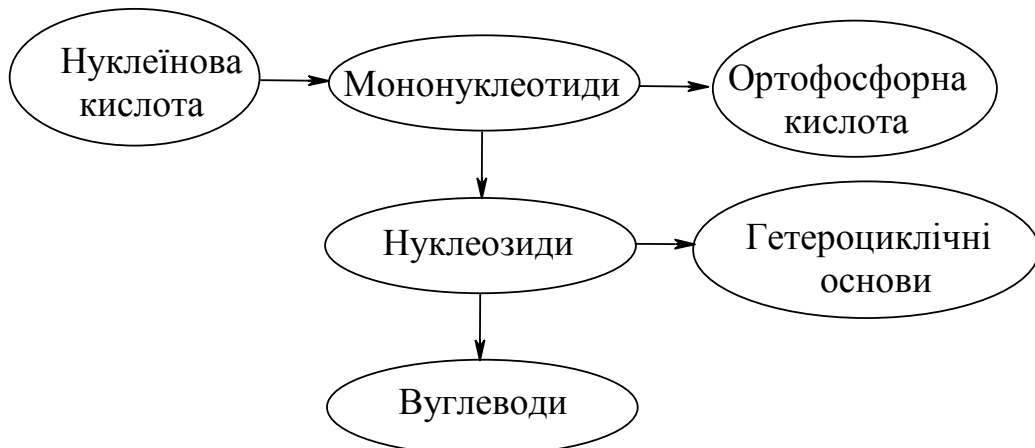


лактамна форма

лактимна форма

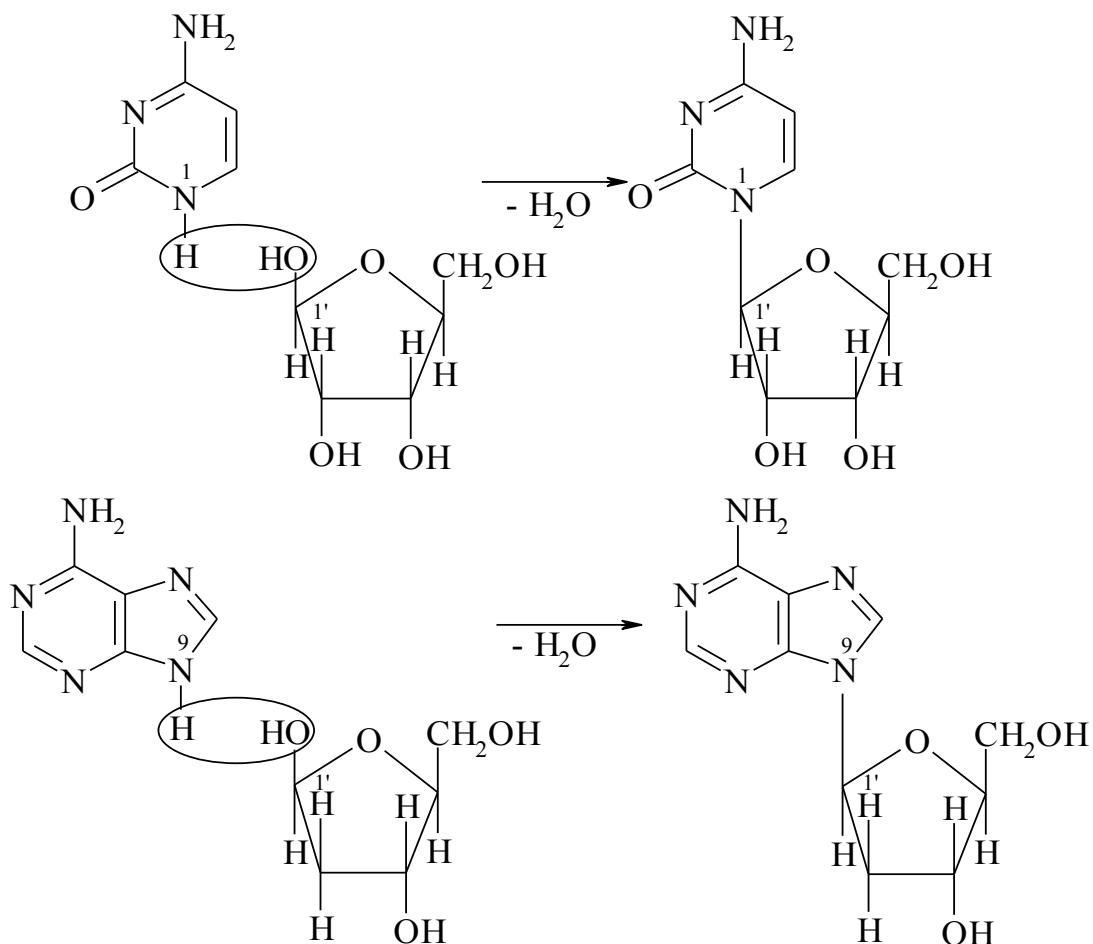
З двох форм стабільніша лактамна (оксо-) форма, тому до складу нуклеїнових кислот азотисті основи входять у лактамній формі.

3. Гідроліз нуклеїнових кислот можна показати на схемі:



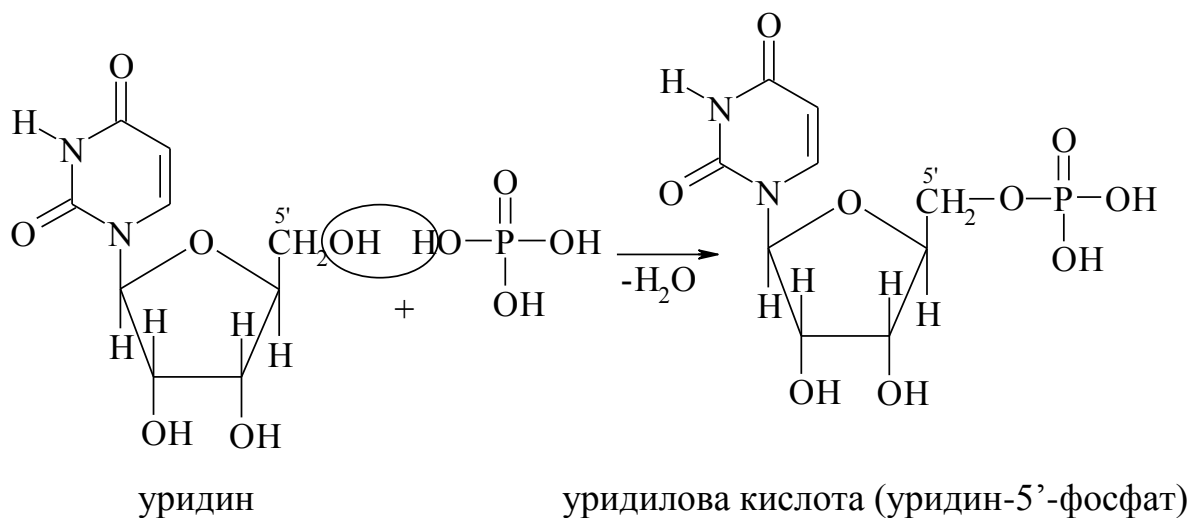
Відповідно схема формування первинної структури нуклеїнової кислоти (полінуклеотиду) має зворотній напрямок.

Зв'язок між моносахаридом і основою здійснюється за участю глікозидного гідроксилу рибози або дезоксирибози і першого атома нітрогену піримідинової основи або дев'ятого атома нітрогену пуринової основи:



Цей зв'язок називається N-глікозидним зв'язком, а сполуки, які утворюються, N-глікозидами або нуклеозидами. Назви нуклеозидів утворюють від тривіальних назв основ за допомогою закінчень *-идин* (*-ідин*) для піримідинових і *-озин* для пуринових нуклеозидів: уридин (У), тимідин (Т), цитидін (Ц), дезоксицитидин (ДЦ), аденозин (А), дезоксиаденозин (дА), гуанозин (Г), дезоксигуанозин (дГ). Нуклеозиди стійкі до гідролізу в слабколужному середовищі, розщеплюються в кислому середовищі з утворенням вихідних речовин.

Нуклеотиди – це фосфати нуклеозидів за 5'-положенням залишку моносахариду. Залежно від структури пентози розрізняють рибонуклеотиди (мономери РНК) і дезоксирибонуклеотиди (мономери ДНК).



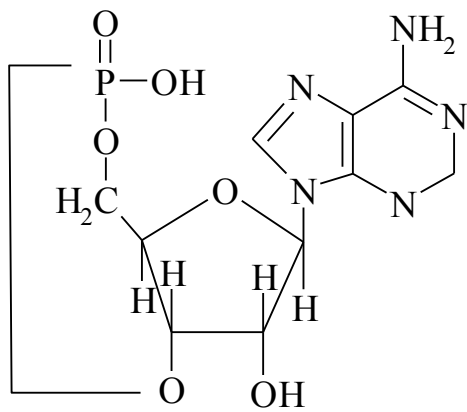
Нуклеотиди можна розглядати, з одного боку, як естери (фосфати), з іншого боку – як кислоти, оскільки містять залишок фосфатної кислоти. Тому для нуклеотидів використовують два види назв.

Найважливіші нуклеотиди, що входять до складу нуклеїнових кислот

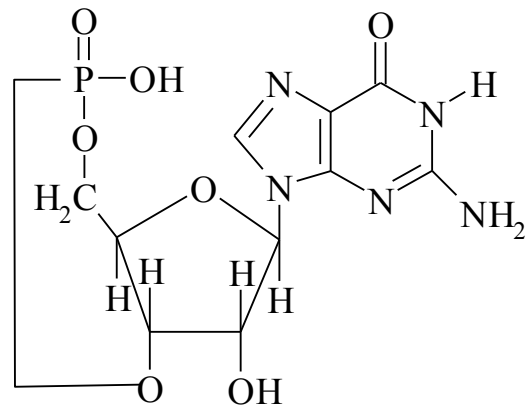
Назва нуклеотидів		Скорочена назва
як монофосфатів*	як кислот	
Аденозин-5'-фосфат	5'-аденілова кислота	АМФ
Гуанозин-5'-фосфат	5'-гуанілова кислота	ГМФ
Цитидин-5'-фосфат	5'-цитидилова кислота	ЦМФ
Уридин-5'-фосфат	5'-уридилова кислота	УМФ
Дезоксиаденозин-5'-фосфат	Дезоксиаденілова кислота	дАМФ
Дезоксигуанозин-5'-фосфат	Дезоксигуаніловаа кислота	дГМФ
Дезоксицитидин-5'-фосфат	Дезоксицитидилова кислота	дЦМФ
Тимідин-5'-фосфат	Тимідилова кислота	дТМФ

* – замість монофосфат часто пишуть просто фосфат.

4. Відомі нуклеотиди, у яких фосфорна кислота етерифікує два спиртових гідроксили моносахариду – 3' і 5'. Практично у всіх клітинах присутні два циклофосфати – циклічна 3',5'-аденілова (цАМФ) і циклічна 3',5'-гуанілова (цГМФ) кислоти.



цАМФ



цГМФ

Ці нуклеотиди беруть участь у регуляції найважливіших внутрішньоклітинних процесів. Наприклад, цАМФ перетворює інертні білки на ферменти, так звані цАМФ-залежні протеїнкінази. Під дією цих ферментів відбуваються біохімічні реакції, які лежать в основі проведення нервових імпульсів та ін.

5. Утворення первинної структури НК – полінуклеотиду – відбувається внаслідок етерифікації спиртового гідроксилу при С-3' моносахариду попереднього мононуклеотиду залишком фосфорної кислоти при С-5' наступного мононуклеотиду. При цьому рибонуклеотиди утворюють РНК, дезоксирибонуклеотиди – ДНК.

Наприклад, первинну структуру ділянки ланцюга ДНК дА-дЦ-дГ-Т можна подати так (див. рис. 7).

Принцип побудови ланцюга РНК такий же, але з двома винятками: пентозним залишком у РНК є β -D-рибофураноза і в наборі гетероциклічних основ замість тиміну присутній урацил.

Нуклеотидний склад нуклеїнових кислот служить важливою характеристикою. Генетична інформація, тобто інформація про синтез певних білків, записана (закодована) у нуклеотидній послідовності ДНК. Одну амінокислоту кодує триплет нуклеотидів, який називається *кодон*.

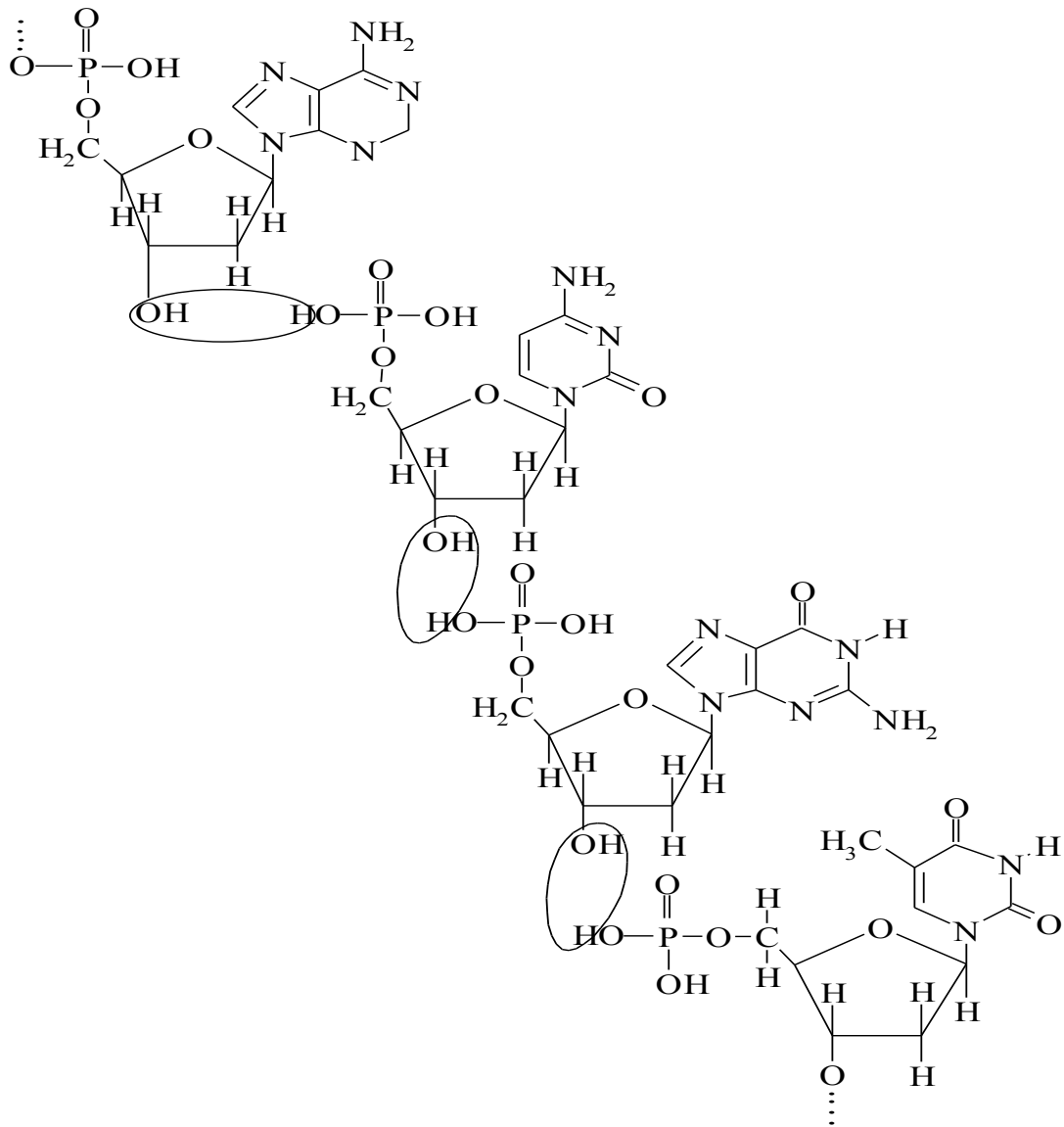
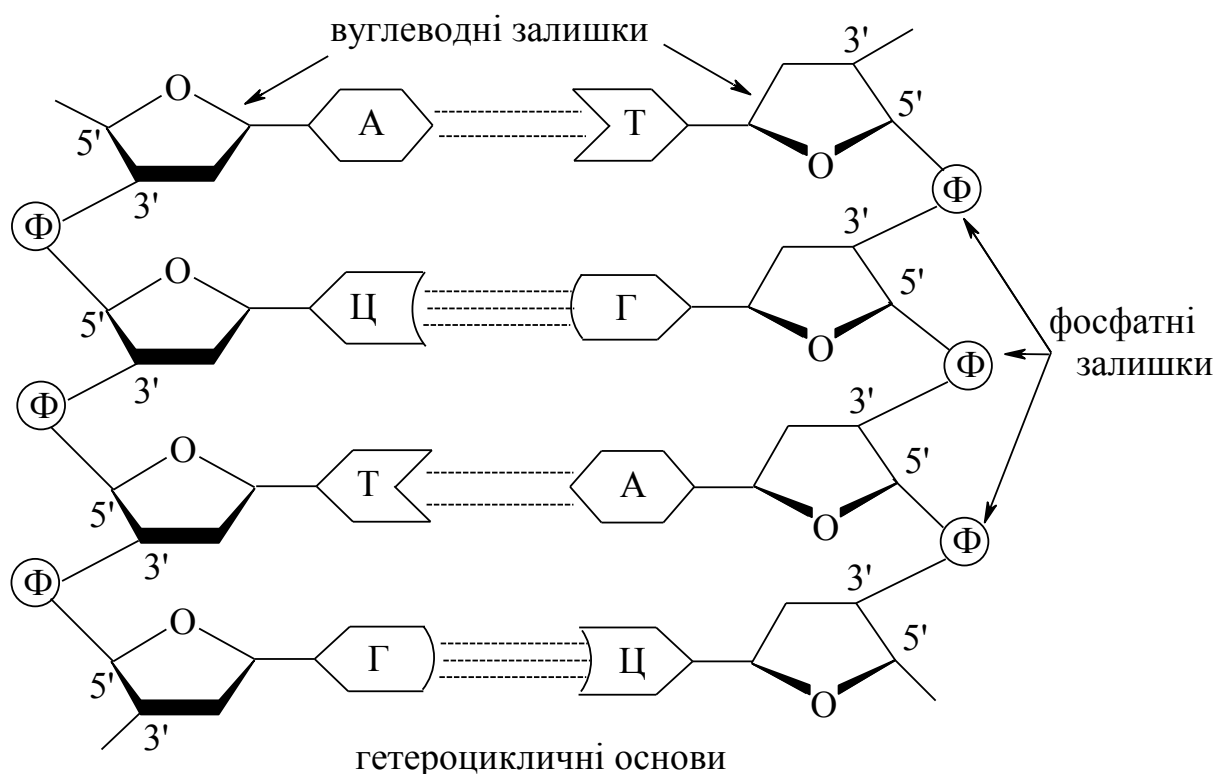
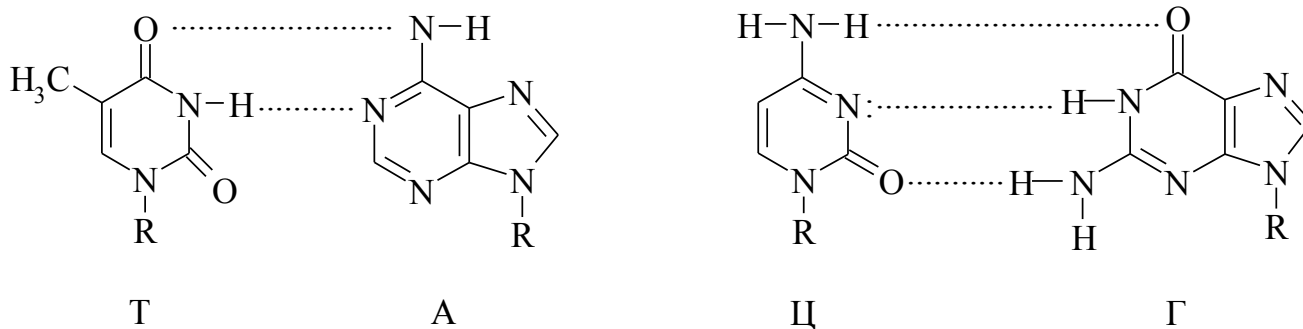


Рисунок 7 – Первинну структуру ділянки ланцюга ДНК дА-дЦ-дГ-Т

Вторинна структура ДНК – просторова організація полінуклеотидних ланцюгів у її молекулі. Вторинна структура ДНК є подвійною вправозакрученою спіраллю (Дж.Уотсон і Ф.Крик, 1953 год), фіксованою ван-дер-ваальсовими силами, які діють уздовж спіралі, а також стабілізованою водневими зв'язками між комплементарними азотистими основами двох ниток. Діаметр спіралі становить 1,8-2,0 нм, кожен виток спіралі містить 10 пар основ. Крок спіралі дорівнює 3,4 нм. Відстань між площами основ – 0,34 нм. Полінуклеотидні ланцюги в спіралі антипаралельні, тобто в одному ланцюгу фосфодієфірні зв'язки утворюються в напрямку 3'→5', в іншому – 5'→3'.

Комплементарними парами є: аденін – тимін і гуанін – цитозин.



Комплементарність ланцюгів у подвійній спіралі ДНК

У зв'язку із цим нуклеотидний склад ДНК різного походження підпорядковується закономірностям, які називаються *правилами Чаргаффа*:

- 1) кількість пуринових основ дорівнює кількості піримідинових основ:
 $A + Г = Ц + Т$;
- 2) кількість аденіну дорівнює кількості тиміну ($A = Т$), кількість гуаніну дорівнює кількості цитозину ($Г = Ц$);

3) кількість основ, що містять аміногрупу в положенні 4 піримідинового циклу і положенні 6 пуринового циклу, дорівнює кількості основ, що містять у цих же положеннях оксогрупу, тобто $A + Ц = Г + Т$.

На РНК правила Чаргаффа не поширюються.

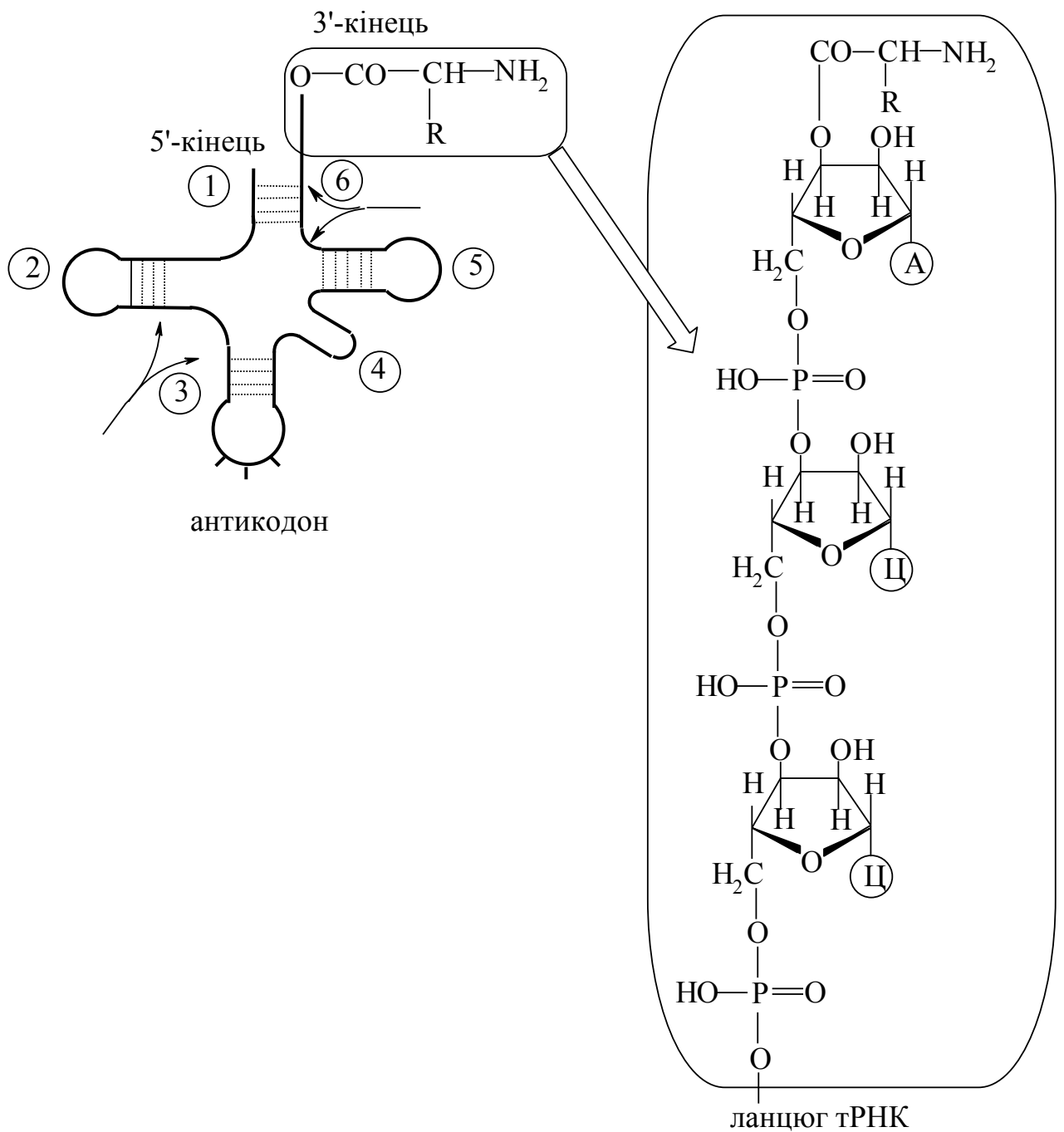
Комплементарність ланцюгів є хімічною основою найважливішої функції ДНК – зберігання і передачі спадкових ознак.

Під час ділення клітин подвійна спіраль розкручується і поділяється на два ланцюги. На кожному із цих ланцюгів, як на матриці, відбувається біосинтез нової ДНК за принципом комплементарності. У результаті утворюються 2 нові однакові двоспіральні молекули ДНК, одна з яких залишається в батьківській клітині, а друга переходить у дочірню клітину. Цей процес називається *реплікацією*. Аналогічно на деспіралізованому ланцюгу ДНК у ядрі відбувається синтез молекули матричної (інформаційної) РНК, яка слугує матрицею для біосинтезу білка в цитоплазмі. Синтез мРНК є переписуванням генетичної інформації з ДНК на мРНК і називається *транскрипцією*.

ДНК міститься в основному в ядрах клітин, РНК переважно знаходиться в рибосомах та протоплазмі клітин. Загальна роль РНК полягає в безпосередній участі в біосинтезі білка.

6. *Залежно від функцій виділяють три види РНК: транспортна РНК (тРНК), матрична РНК (мРНК) і рибосомна РНК (рРНК).* Вони розрізняються за місцем розташування в клітині, складом і розмірами, а також функціями.

На частку тРНК припадає 10-20 % від усіх клітинних РНК. Основна роль тРНК – транспортування амінокислот до місця синтезу білка – у рибосоми. Макромолекула тРНК – єдиний ланцюг (однотяжова) структура), який у просторі складається, утворюючи вторинну структуру, що отримала назву *«листок конюшини»*. Для цієї структури характерна наявність чотирьох зон зі спареними основами та трьох петель з неспареними основами.



1. 5'-Кінцева ділянка, як правило, у всіх РНК закінчується залишком гуанілової кислоти.
2. Дигідроуридилова гілка містить кілька залишків дигідроуридилової кислоти.
3. Антикодонова гілка містить триплет основ, який називається *антикодоном* і відповідає певній α -амінокислоті.

4. Додаткова петля розташовується між антикодоновою і універсальною гілками; ця петля має різну довжину для різних тРНК.

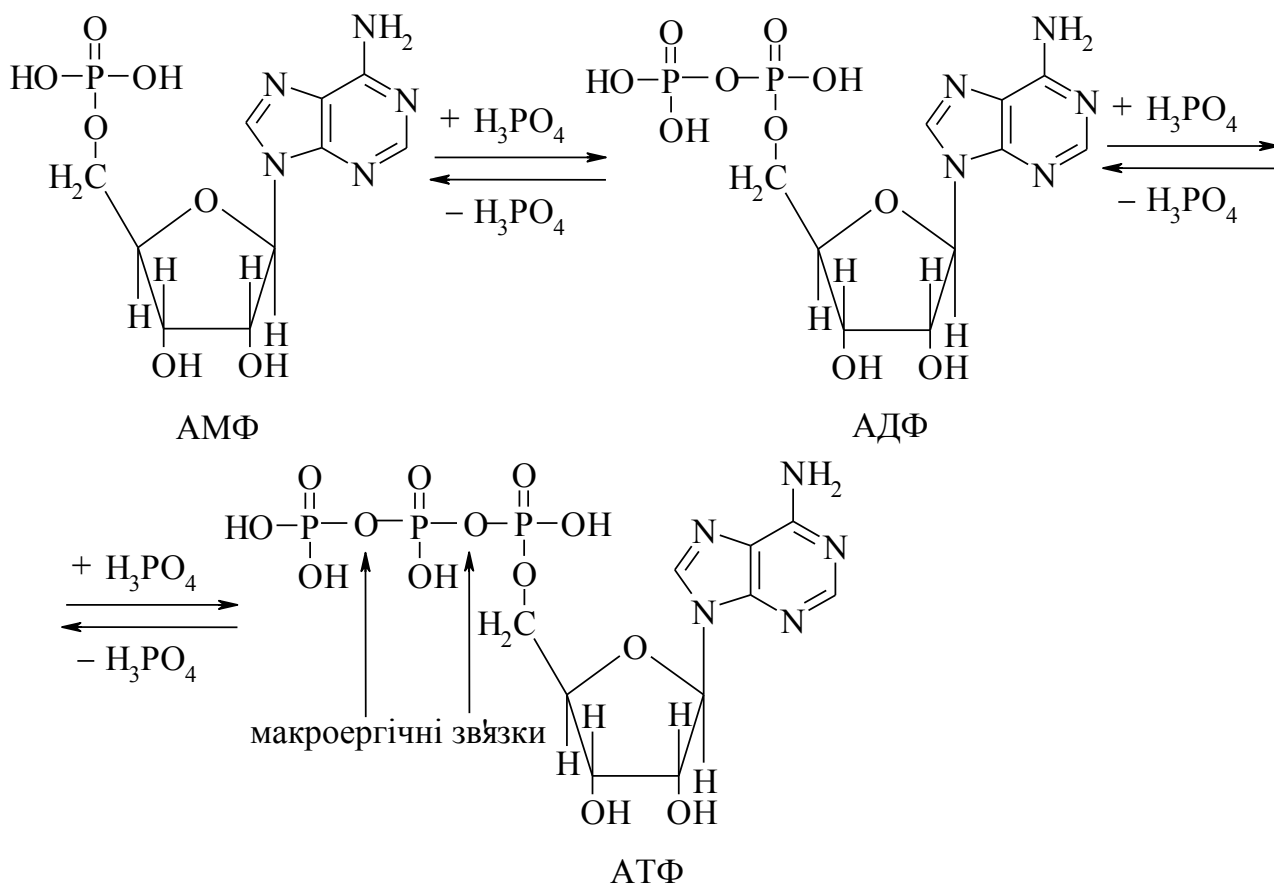
5. Універсальна гілка однакова для всіх тРНК і має олігонуклеотидну ділянку ГТЦ.

6. 3'-кінцева ділянка закінчується триплетом УЦА. Це місце зв'язування з α -амінокислотою.

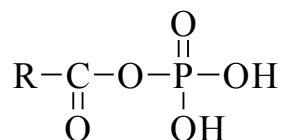
Хімічна сутність перенесення α -амінокислоти за допомогою тРНК полягає в тому, що α -амінокислота ацилює 3'-ОН групу аденілової кислоти, що стоїть на 3'-кінці тРНК за наявності АТФ (активатор). Потім тРНК транспортує сполучену з нею α -амінокислоту в рибосому, де за рахунок водневих зв'язків комплементарних основ знаходить кодон у мРНК, що відповідає власному антикодону. мРНК (іРНК) є матрицею для синтезу білка. Вона складається з одного ланцюга, довжина якого визначається довжиною білкової молекули, що синтезується. У полінуклеотидному ланцюгу мРНК рибонуклеотиди утворюють послідовність, яка визначається комплементарними взаємодіями з нуклеїновими основами ДНК, тобто кодону ДНК відповідає антикодону у мРНК. Антикодону у мРНК зазвичай називають *кодоном*. До мРНК, що знаходиться в рибосомі, прикріплюються своїми антикодоновими ділянками тРНК, що несуть α -амінокислоти. Між наближеними α -амінокислотами утворюється пептидний зв'язок. Рибосомна РНК (рРНК) безпосередньо бере участь у синтезі білків у рибосомах. На частку рРНК доводиться до 80 % від суми клітинних РНК.

Рибосоми – складні структури, що утворюються з чотирьох рРНК і декількох десятків білків. Рибосоми – «фабрики» з виробництва білків. Більш докладно проблему біосинтезу білка буде розглянуто в курсі біологічної хімії.

7. Деякі мононуклеотиди беруть участь не тільки в будові нуклеїнових кислот, але на їх основі в організмі синтезуються інші важливі біологічні речовини. Так, при послідовному фосфорилуванні АМФ утворюються, відповідно АДФ (аденозин-5'-дифосфат) і АТФ (аденозин-5'-трифосфат).



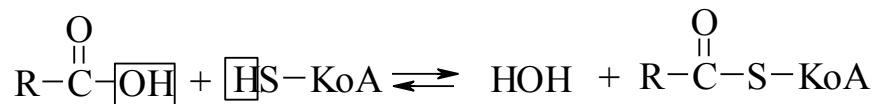
Ці три нуклеотиди здатні зворотньо перетворюватися один в одного. При цьому утворення АДФ і АТФ супроводжується акумулюванням енергії в ангідридних (макроергічних) зв'язках Р~О. При гідролізі АТФ і АДФ ця енергія (32 кДж/моль) виділяється і тому АТФ у біохімічних перетвореннях (спряжених реакціях) виступає як "джерело" енергії. Крім того, АТФ у багатьох біохімічних процесах є активатором жирних кислот, амінокислот, жовчних кислот та ін. сполук шляхом утворення ацилфосфатів.



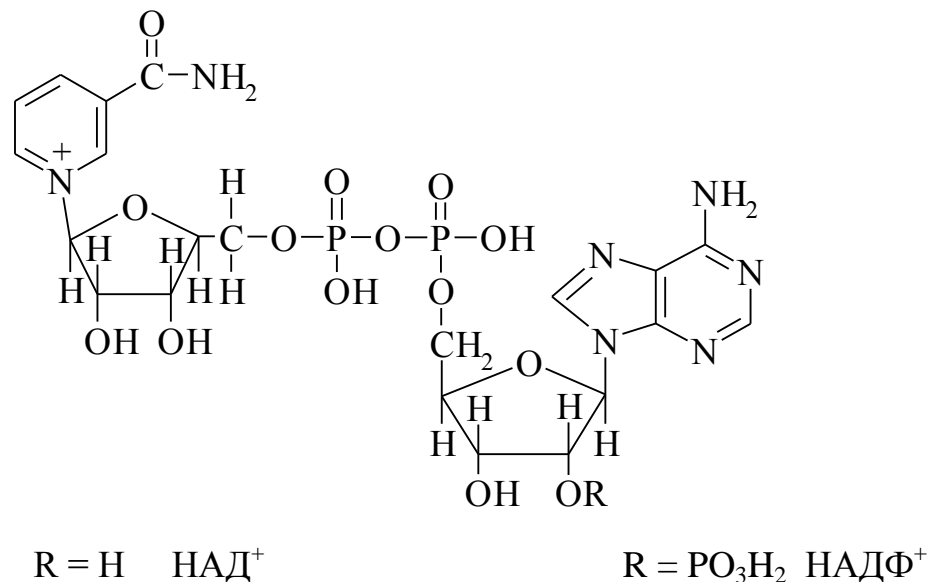
Відомі і інші трифосфати, які виконують аналогічні функції: ЦТФ необхідний для біосинтезу ліпідів, ГТФ – для біосинтезу білків. АМФ бере участь також у будові структур деяких нуклеотидних коферментів. Так, АМФ є складовою частиною коферменту А (КоА-SH).



Кофермент А активує карбонові кислоти, перетворюючи їх в реакційноздатні естери тіолів:

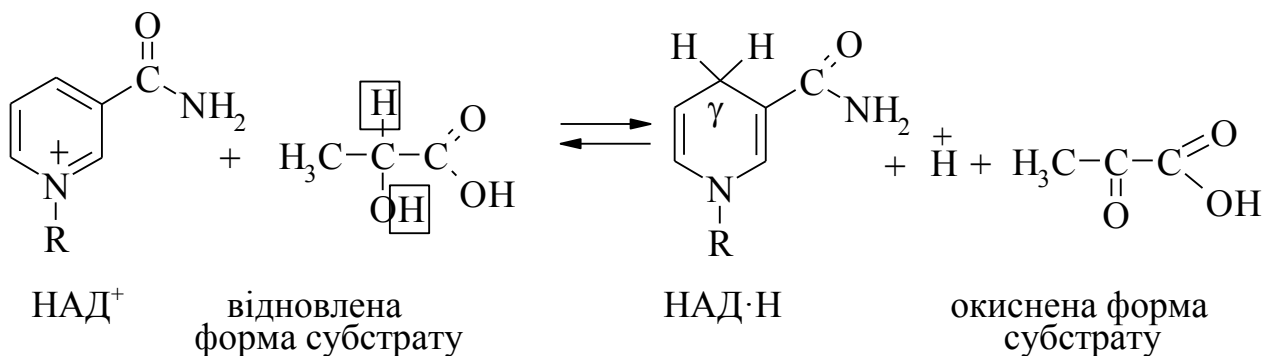


8. Іншою важливою групою нуклеотидних коферментів, що містять АМФ, є *нікотинамідаденіндинуклетид (НАД⁺)* і *нікотинамідаденіндинуклетидфосфат (НАДФ⁺)*. Ці речовини – коферменти окиснювально-відновних ферментів – дегідрогеназ.



Під час біологічного дегідрування (один з можливих випадків окиснення) субстрат втрачає два гідрогена – протон (H⁺) і гідрид-іон (H⁻). Кофермент НАД⁺ у ході реакції приєднує гідрид-іон до γ-положення піридинового циклу, тому

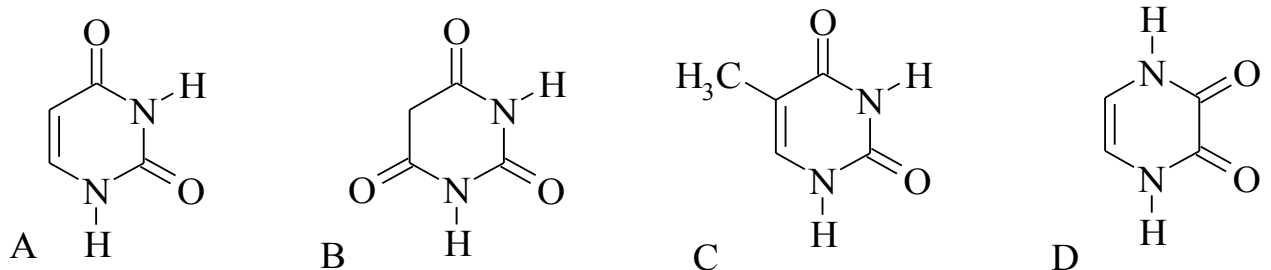
що цей карбон має найбільший позитивний заряд. Унаслідок цього утворюється відновлена форма НАД⁺ – НАД·Н. Цей процес відзначається втратою ароматичності піридинового кільця і перетворенням його в хіноїдну форму, що супроводжується збільшенням енергії системи. У зворотній реакції відбувається окиснення, а енергія, яка при цьому виділяється, витрачається на біохімічні процеси. Наприклад, реакція окиснення молочної кислоти відбувається за участю ферменту лактатдегідрогенази, коферментом якого є НАД⁺:



Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання за еталонами відповідей

Завдання № 1

1. Укажіть структуру урацилу:



2. Пуринові азотисті основи утворюють N-глікозидний зв'язок з моносахаридом за рахунок до атома нітрогену в положенні:

- A. 3. B 1. C. 7. D. 9.

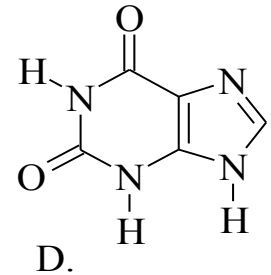
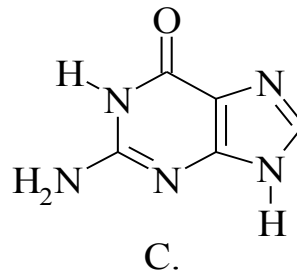
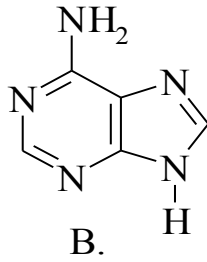
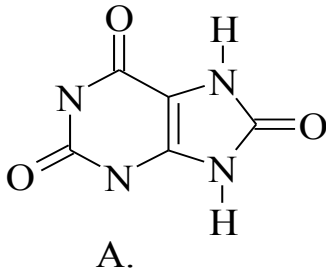
3. НАД⁺ – кофермент ферментів:

- A. Декарбоксилази. B. Дегідрогенази. C. Трансферази. D. Каталази.

Еталони відповідей: 1-A; 2-D; 3-B.

Завдання № 2

1. Укажіть формулу аденіну:



2. Мононуклеотид – продукт фосфорилування нуклеозиду відповідно до –ОН групи моносахариду в положенні:

A. 2'.

B. 3'.

C. 5'.

D. 3' і 5'.

3. Кофермент А в організмі необхідний:

A. Для активації залишків карбонових кислот.

B. Для участі в процесі декарбоксілювання.

C. Для участі в процесі карбоксилювання.

D. Для участі в процесі синтезу білків.

Еталони відповідей: 1-B; 2-C; 3-A.

Завдання № 3

1. Які продукти утворюються в результаті повного гідролізу тимідилової кислоти?

A. Тимідин і фосфорна кислота.

B. Тимін, рибоза і фосфорна кислота.

C. Тимін, дезоксирибоза і фосфорна кислота.

D. Тимін і дезоксирибоза.

2. Яка кількість пуринових і піримідинових основ у ДНК?

A. Однакова.

B. Кількість піримідинових основ більша, ніж пуринових.

С. Кількість піримідинових основ менша, ніж пуринових.

Д. Їх співвідношення не має значення.

3. Макроергічною сполукою в організмі є:

А. НАД⁺. В. НАДФ⁺. С. Кофермент А. Д. АТФ.

Еталони відповідей: 1-С; 2-А; 3-Д.

Тема

Біологічно важливі гетерофункціональні сполуки

Актуальність теми. Гетерофункціональні сполуки є родоначальниками найважливіших груп лікарських і фізіологічно активних речовин: ненаркотичні анальгетики, місцевоанестезуючі речовини, протимікробні та протипаразитарні засоби, препарати для лікування туберкульозу.

Загальна мета: закріпити знання про будову і хімічні властивості найважливіших гетерофункціональних сполук, що мають лікарське значення.

Конкретні цілі: аналізувати зв'язок біологічної та фармакологічної активності з електронною структурою і функціональним складом.

Теоретичні питання

1. Аміноспирти та їх похідні як лікарські препарати.
2. Похідні п-амінобензойної і сульфанілової кислот.
3. Природні і штучні аромати.

1. Гетерофункціональні сполуки – це похідні вуглеводнів, які містять у своєму складі дві і більше різні функціональні групи:

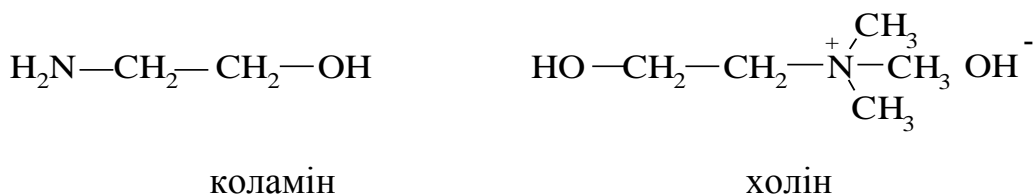


А і В – різні функціональні групи.

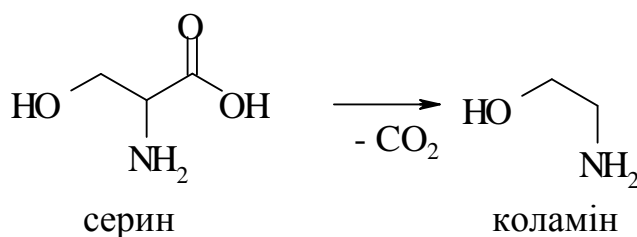
До найбільш важливих класів гетерофункціональних сполук належать аміноспирти, амінофеноли, аміносульфокислоти, гідроксикислоти, оксокислоти, амінокислоти.

Аміноспирти одночасно мають у складі своїх молекул спиртовий гідроксил і аміногрупу, тому є одночасно і спиртами, і амінами.

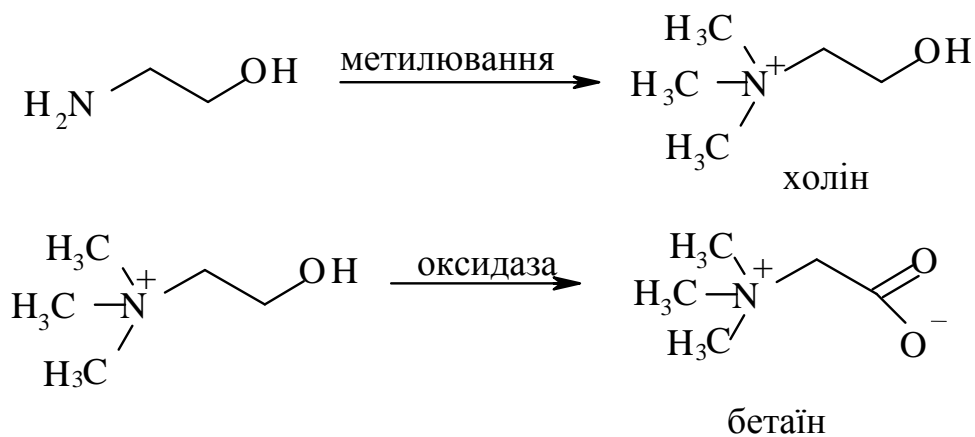
До найбільш важливих аміноспиртів належить *коламін* (2-аміноетанол) і *холін* ((2-гідроксиетил)-триметиламонію гідроксид), які мають найбільше значення як продукти метаболізму. Вони входять до складу фосфоліпідів, є структурними фрагментами деяких катехоламінів і багатьох лікарських препаратів.



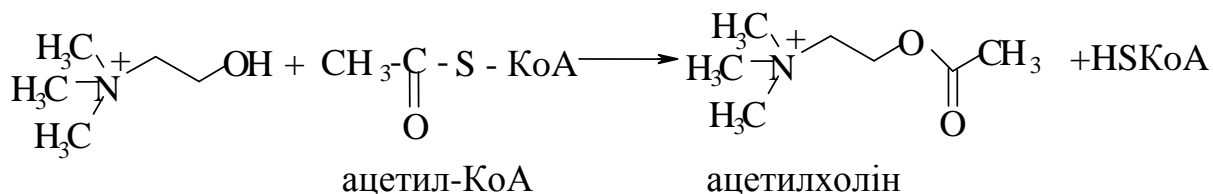
Утворюється коламін у живому організмі шляхом декарбоксілювання амінокислоти серину, який містить три різні функціональні групи (карбоксильну, аміно- і гідроксильну).



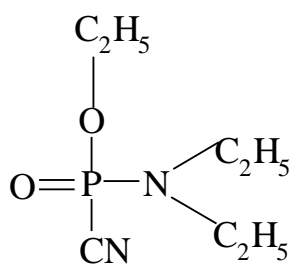
При метилюванні коламіну в організмі утворюється холін, який під впливом ферменту оксидази окиснюється з утворенням біполярного іона бетаїну, що є постачальником метильних груп під час метилювання багатьох продуктів метаболізму:



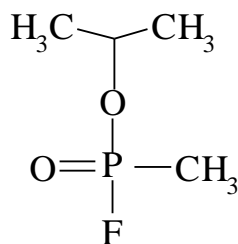
В організмі бетаїн є постачальником метильних груп під час метилювання багатьох продуктів метаболізму. Холін за допомогою ацетил-КоА в організмі ацетилюється з утворенням ацетилхоліну, який є естером аміноспирту холіну і оцтової кислоти:



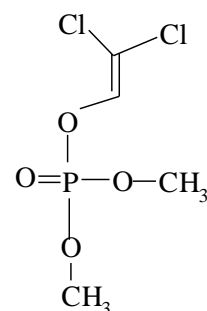
Ацетилхолін – один з найбільш важливих нейромедіаторів (головний нейромедіатор парасимпатичної нервової системи), він взаємодіє з холінорецепторами, активує їх, при цьому скорочується мускулатура і людина здійснює різні рухи. Сам ацетилхолін гідролізується під дією ферменту ацетилхолінестерази. Якщо ж в організм увести сполуки, що блокують ацетилхолінестеразу, то відбувається накопичення значної кількості ацетилхоліну, відбувається сильне збудження нервової системи, безперервні м'язові скорочення, що спричиняє загибель живого організму. На цьому ґрунтується токсична дія бойових отруйних речовин (зарин, табун), інсектицидних засобів (дихлофос). Вони взаємодіють із залишками амінокислоти серину, який входить до складу ацетилхолінестерази, при цьому блокується її активність.



табун



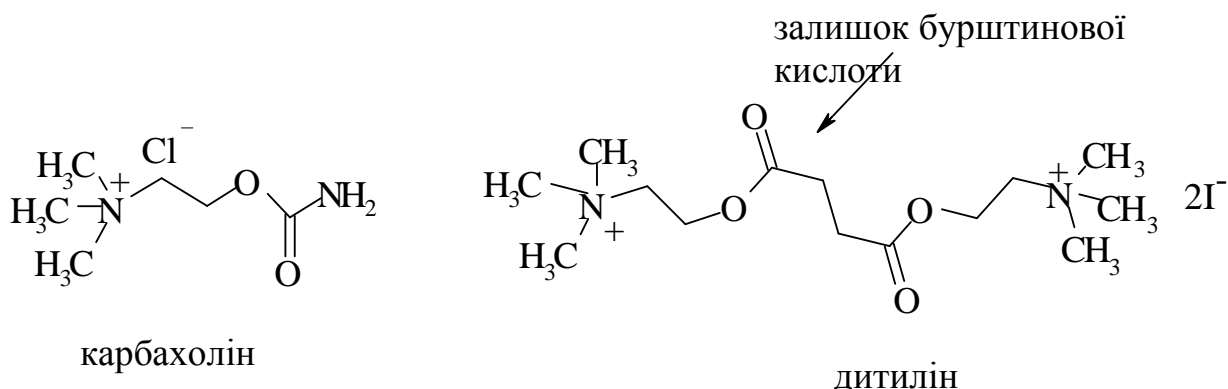
зарин



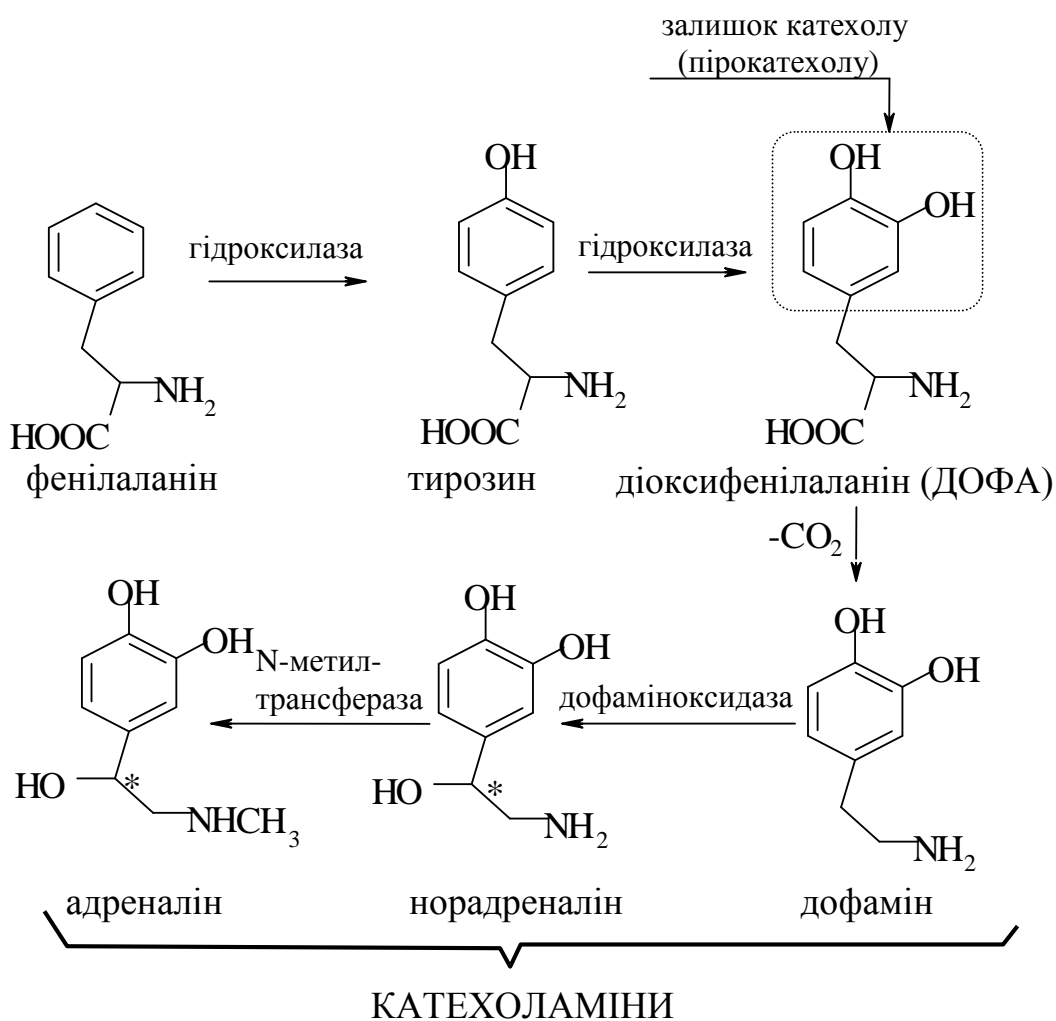
дихлофос

У медичній практиці застосовуються похідні холіну: ацетилхоліну хлорид (знижує частоту серцевих скорочень, розширює периферичні судини, знижує тиск); карбохолін (естер карбамінової кислоти і холіну); під дією ацетилхолінестерази він не гідролізується, тому діє більш пролонговано, ніж

ацетилхолін; дитилін (естер холінїодиду та бурштинової кислоти) використовується для розслаблення мускулатури під час короткочасних операцій і ортопедичних втручань.



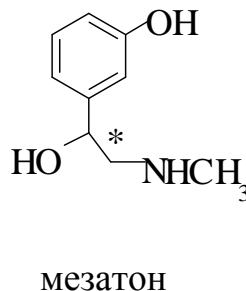
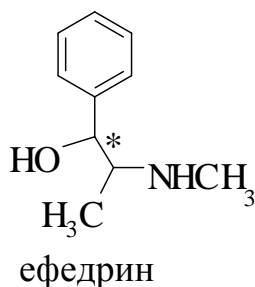
Залишок коламіну є структурним компонентом таких найважливіших катехоламінів, як норадреналін і адреналін. В організмі катехоламін утворюється з незамінної амінокислоти фенілаланіну:



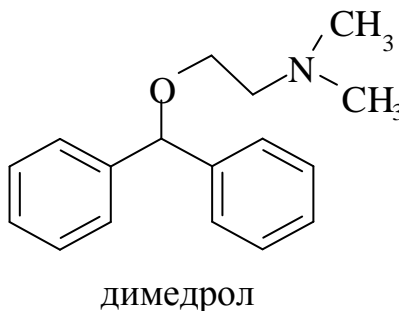
Адреналін є гормоном мозкового шару надниркових залоз, у стресових ситуаціях значна кількість його виділяється в кров – і виникає відчуття тривоги, страху; тому він і отримав назву «гормон страху». Адреналін впливає на роботу серця, звужує судини, підвищує артеріальний тиск. У медичній практиці застосовують лікарський препарат адреналіну гідрохлорид. *Норадреналін* є головним нейромедіатором симпатичної нервової системи.

У молекулах норадреналіну і адреналіну знаходиться асиметричний атом карбону, тому обидві ці сполуки існують у вигляді двох просторових ізомерів: один – фізіологічно активний, інший – неактивний (не може взаємодіяти з рецепторами клітини, оскільки з ними не сумісні атомні групи такої сполуки).

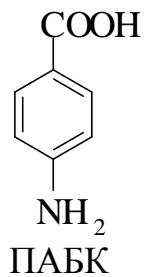
За будовою і фізіологічною дією схожі на адреналін лікарські препарати ефедрин і мезатон:



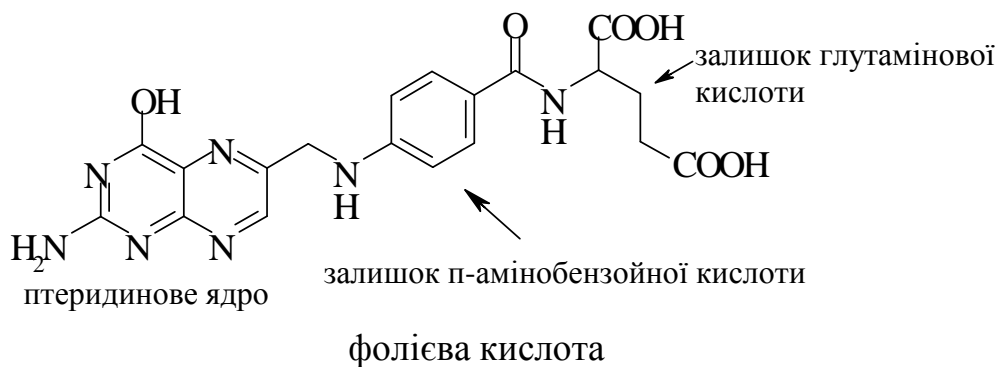
Залишок коламіну входить у структуру антигістамінного препарату димедрол зі снодійним ефектом:



2. До гетерофункціональних сполук, що містять кислотну і аміногрупу, належать *p*-амінобензойна (ПАБК) і сульфанілова кислоти:

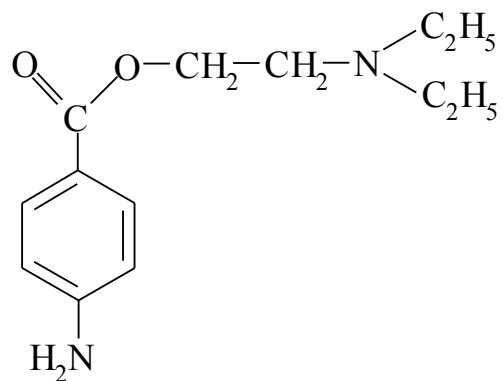
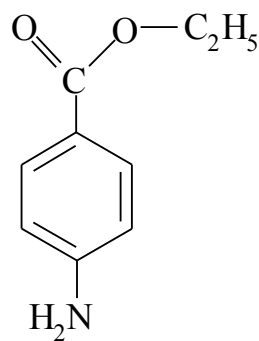


ПАБК – є найважливішим метаболітом, входить до складу фолієвої кислоти, яку у великій кількості можна знайти в листі шпинату, у моркві та ін. рослинах. В організмі вона не синтезується, надходить з продуктами харчування. Назва «фолієва» походить від лат. слова *folium* – листок, лист.



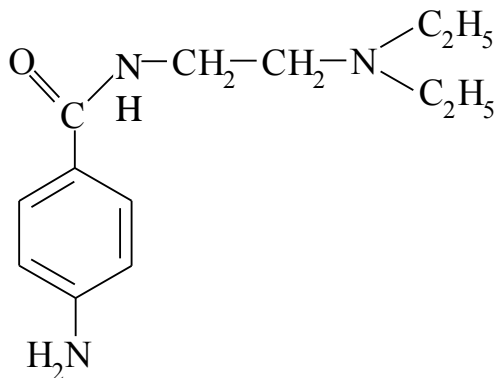
Птеридинове ядро, пов'язане із залишками ПАБК, називають птероевою кислотою.

Найважливішими похідними ПАБК є такі препарати, як анестезин, дикаїн, новокаїн. Це складні ефіри ПАБК, що застосовуються в анестезіологічній практиці. Новокаїн чинить помірну антиаритмічну дію.



Новокаїн застосовується у вигляді солі – β -диетиламіноетилового естеру п-амінобензойної кислоти гідрохлорид.

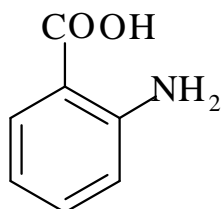
Активним антиаритмічним засобом, що має місцевоанестезуючу активність, є новокаїнамід:



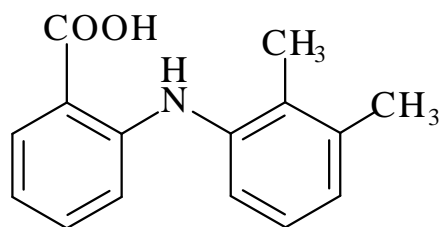
новокаїнамід

Новокаїнамід також застосовується у вигляді солі – β -диетиламіноетиламиду п-амінобензойної кислоти гідрохлорид.

о-Амінобензойна (антранілова) кислота є основою будови протизапального засобу – мефенамінової кислоти:



антранілова кислота

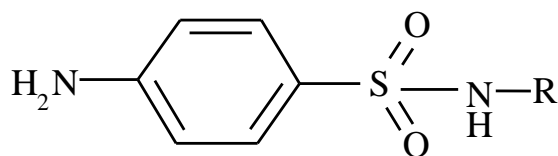


мефенамінова кислота

У своєму складі мефенамінова кислота містить і елементи структурної схожості із саліциловою кислотою, виявляє аналогічну фармакологічну дію – протизапальну, анальгетичну, жарознижувальну.

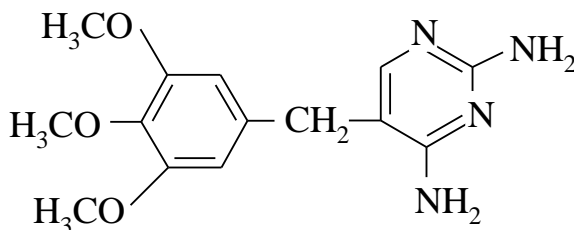
Більшість сучасних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у своїй структурі містить карбоксильну групу, яка в цьому випадку є протизапальним фармакофором.

Сульфанілова кислота також належить до амінокислот, у яких роль кислотного центру виконує сульфогрупа. Сульфанілова кислота, як і карбонові амінокислоти, утворює біполярні іони. Амід сульфанілової кислоти відомий у медичній практиці як білий стрептоцид, який є родоначальником великої групи синтетичних хіміотерапевтичних засобів – сульфаніламідних препаратів із загальною формулою:



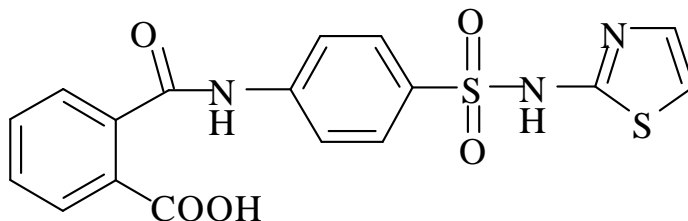
Один з атомів гідрогену аміногрупи, що знаходиться в 4 положенні, теж може бути заміщений різними радикалами.

Комбінація сульфаніламідного препарату сульфаметоксазолу і похідного діамінопіримідину – триметоприму – у препараті ко-тримоксазол (бісептол, бактрим) сприяє його бактерицидній (сідо (грец.) – убиваю) дії.



триметоприм (2,4-діаміно-5-(3,4,5-триметоксибензил)-піримідин

Заміщення одного з атомів гідрогену, що знаходиться при аміногрупі у 4 карбону, на радикали сприяло утворенню кишкових сульфаніламідних препаратів (фталазол використовують під час дизентерії, ентероколітах, колітах).

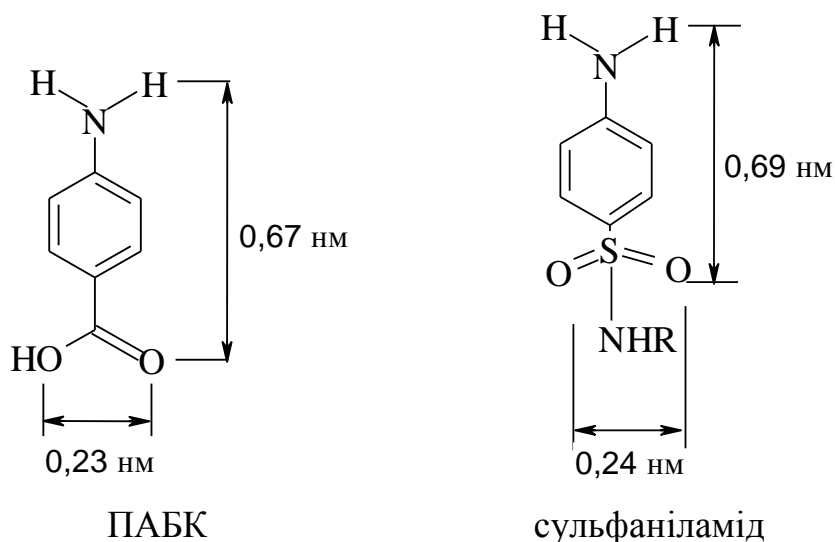


фталазол

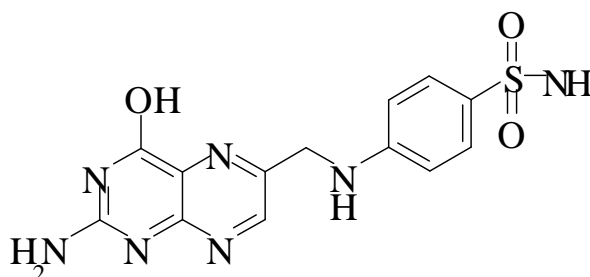
Існують комбіновані лікарські препарати, які за хімічною будовою є азосполуками сульфapіридину (сульфасалазин) і сульфapіридазину.

Комбінації сульфадиметоксину (салазопіридазин, салазодиметоксин) із саліциловою кислотою надають антибактеріальну і протизапальну дію за рахунок поступового вивільнення 5-аміносаліцилової кислоти із сульфаніламідних препаратів.

Якщо в молекулі амід сульфокислоти в 4 положенні замість аміногрупи знаходиться інша, то такий препарат не проявляє антимікробної дії. Відсутня протимікробна дія також в орто- і мета-ізомерів стрептоциду. Таке ж явище спостерігається внаслідок введення в бензенове ядро сульфаніламідів додаткових замісників. Сульфаніламідні препарати структурно схожі на ПАБК:

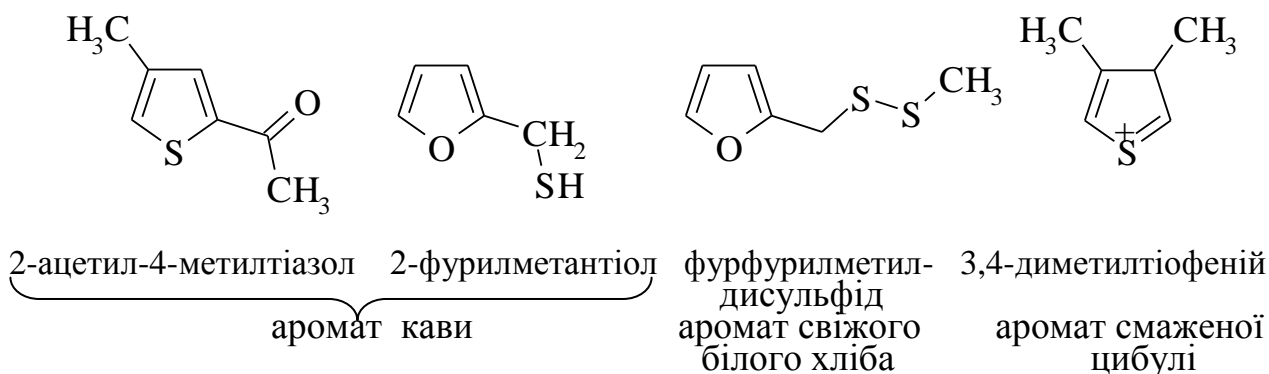


Антимікробна дія сульфаніламідних препаратів пояснюється тим, що в організмі вони конкурують зі структурно схожою на них ПАБК на стадії синтезу птероевої кислоти, утворюючи сполуку, наведену нижче (тобто антиметаболіт ПАБК):



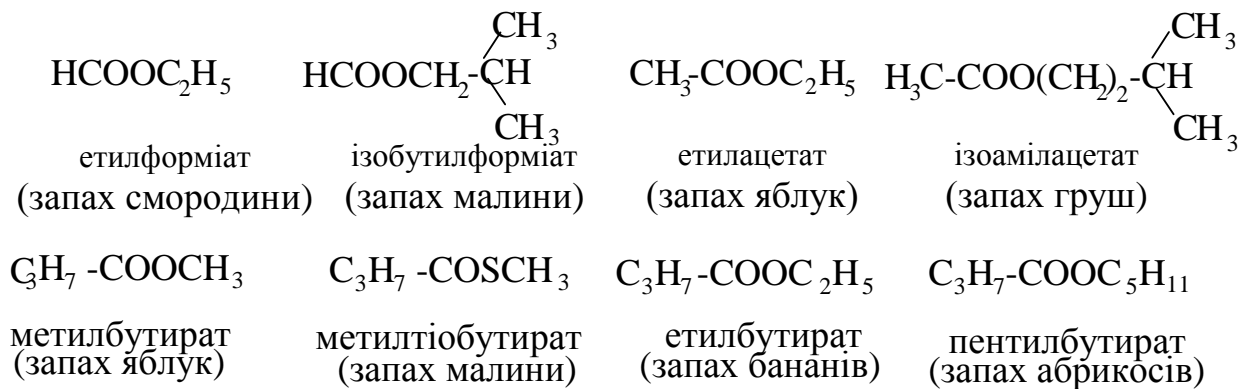
При цьому синтез фолієвої кислоти припиняється і мікроорганізми гинуть.

3. З більшості природних продуктів ученими були виділені відносно прості сполуки, які обумовлюють їхній приємний і характерний запах. Деякі із цих ароматизаторів мають гетероциклічну природу:

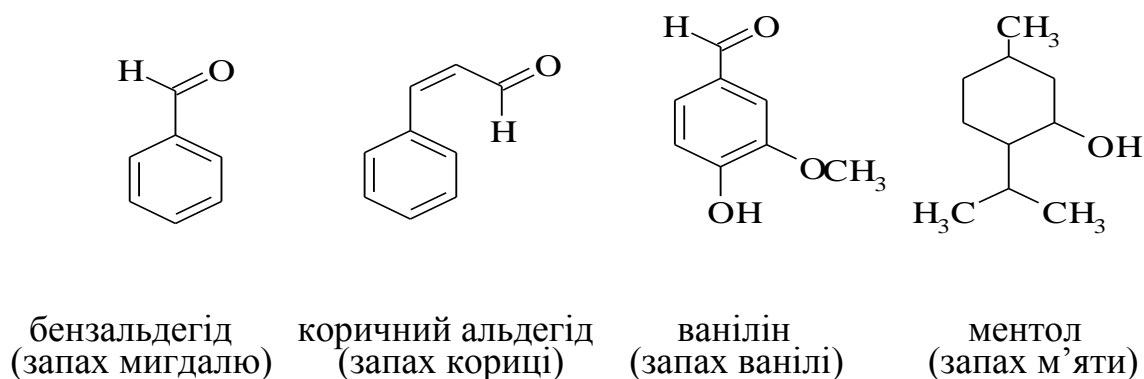


Часто запах і смак природних продуктів визначає не одна, а кілька речовин, точніше їх суміш.

Приємні запахи мають естери карбонових кислот:



Деякі представники альдегідів і фенолів також мають приємні запахи:



**Виконайте завдання та перевірте правильність їх розв'язання
за еталонами відповідей**

Завдання № 1

1. У живому організмі аміноспирт коламін утворюється з:

- A. Серину.
- B. Аланіну.
- C. Гліцину.
- D. Гліцерину.

2. Гідроліз новокаїну призводить до утворення:

- A. п-Амінофенолу.
- B. п-Амінобензойної кислоти.
- C. Сульфанілової кислоти.
- D. Потрібні додаткові відомості.

3. В організмі адреналін утворюється з:

- A. Фенілаланіну.
- B. Серину.
- C. Валіну.
- D. Аланіну.

Еталони відповідей: 1-А; 2-В; 3-А.

ЗМІСТ

Класифікація, номенклатура і ізомерія біоорганічних сполук. Природа хімічного зв'язку	4
Просторова будова органічних молекул. Взаємний вплив атомів	22
Реакційна здатність біоорганічних сполук. Насичені, ненасичені і ароматичні вуглеводні, спирти і феноли, аміни	33
Будова і властивості альдегідів і кетонів	52
Структура, властивості і біологічне значення карбонових кислот	65
Кислотно-основні властивості органічних сполук	76
Структура, властивості і біологічне значення функціональних похідних карбонових кислот (гідрокси-, кето- і фенолокіслот)	87
Вуглеводи. Будова і хімічні властивості моносахаридів	111
Полісахариди	125
Вищі жирні кислоти. Ліпіди. Фосфоліпіди	140
Амінокислотний склад білків і пептидів	153
Структурна організація білків. Фізико-хімічні властивості білків. Реакції осадження білків. Денатурація	166
Класифікація, будова і значення біологічно важливих гетероциклічних сполук	185
Структура та біохімічні функції нуклеозидів, нуклеотидів і нуклеїнових кислот	210
Біологічно важливі гетерофункціональні сполуки	226

Сирова Г.О., Петюніна В.М., Макаров В.О., Лук'янова Л.В.

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

«Основи біоорганічної хімії»