

СОВРЕМЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Методические указания

Рязань, 2021 г.

УДК 577.1
ББК 22.239
Б13

Биоорганическая химия: - Методические указания.(Электронный ресурс)/Сост. А.В.Никулин, А.Г Ширяев.

Совр. техн. универ-т. – Рязань, 2021. – 81 с.

Рецензент: д.х.н., зав. лабораториями ООО «Экотранс» Гаврилов К. Н.

Рассмотрены основные методы биоорганической химии и классы соединений, которые исследует эта область химии. Приведены методики синтеза некоторых производных аминокислот, углеводов и липидов.

*Издается по решению Ученого Совета
Современного технического университета*

УДК 577.1
ББК 22.239
Б13

© А.Г. Ширяев, А.В. Никулин
© Современный технический университет, 2021

ВВЕДЕНИЕ

Биоорганическая химия как наука сложилась во второй половине XX века на стыке органической химии и биохимии на основе исследования химии и выяснения биологических функций наиболее важных природных и синтетических соединений. Объектами изучения являются биополимеры, липиды, витамины, гормоны, феромоны, антибиотики, природные биологически активные вещества (алкалоиды, стероиды, флаваноиды, пиретроиды, простагландины и др.), а также синтетические регуляторы биологических процессов (лекарственные препараты, пестициды, инсектициды и др.) [1]. Главной целью биоорганической химии является выявление связи между строением органического соединения и его биологической функцией, что предопределяет связь этой науки с практическими задачами медицины, сельского хозяйства, пищевой, химической и микробиологической промышленности. Она также тесно связана с такими науками, как химия природных соединений [2], биохимия [3,4], молекулярная биология, медицинская химия, бионеорганическая химия, генная инженерия.

К основным задачам биоорганической химии относятся [1,5,6]:

- 1) разработка методов выделения и очистки природных соединений;
- 2) определение структуры и пространственного строения исследуемого соединения с привлечением методов органического синтеза, ферментативных, спектральных методов (ЯМР, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ и др.), методов меченых атомов и др.;
- 3) изучение зависимости биологического действия от строения;
- 4) разработка методов синтеза наиболее практически значимых природных соединений, их производных и аналогов;
- 5) выяснение механизма взаимодействия биологически активного соединения с живой клеткой на основе выявления биологической мишени, в качестве которой может выступать рецепторный, мембранный или внутриклеточный белок, ионный канал, фермент и др.

Большинство природных и биологически активных соединений представлены в виде индивидуальных энантиомеров, и задачи биоорганической химии не могут быть решены без исследования стереохимических аспектов строения и реакционной способности органических соединений.

Развитие биоорганической химии [1] связано с именами Л. Полинга (открытие α -спирали как одного из главных элементов пространственной структуры белков), А. Тодда (выяснение строения нуклеотидов и первый синтез динуклеотида), Ф. Сенгера (разработка метода определения аминокислотной последовательности в белках и расшифровка с его помощью структуры инсулина), Дю Виньо (синтез гормона окситоцина), Д. Бартона и В. Прелога (конформационный анализ), Р. Вудворда (полный синтез резерпина, хлорофилла, витамина B12 и других сложных природных

соединений). В 60-70-х годах XX века при синтезе сложных веществ стали применяться ферменты в качестве катализаторов, и этот подход был использован Г. Кораной для первого синтеза гена. Группа исследователей под его руководством впервые определила последовательность нуклеотидов в триплетях, кодирующих каждую из 20 аминокислот. В 1968 Хар Гобинд Корана (совместно с Робертом Уильямом Холли и Маршаллом Ниренбергом) был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине «за расшифровку генетического кода и его роли в синтезе белка».

В нашей стране инициатором исследований по биоорганической химии в начале 60-х годов XX века явился М. М. Шемякин. Он начал работы по изучению циклических пептидов, и эти работы впоследствии получили широкое развитие в связи со способностью циклических пептидов выступать в качестве ионофоров. Огромную роль в становлении биоорганической химии сыграли работы Н. Д. Зелинского, А. Н. Белозерского, И. Н. Назарова, Н. А. Преображенского, Ю. А. Овчинникова и др.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ. КЛАССЫ ПРИРОДНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Среди соединений, встречающихся в природе и обладающих биологической активностью, встречаются только определённые классы органических веществ. Это связано прежде всего с тем, что жизненные процессы невозможны без воды, и соединения должны каким-либо с ней взаимодействовать. Одно из замечательных свойств воды — способность образовывать водородные связи, и поэтому большинство природных и биологически активных соединений содержат атомы кислорода и азота. Размер неподелённых электронных пар этих атомов оптимален для участия в водородных связях и других нековалентных взаимодействиях, а также в нуклеофильных реакциях, наиболее часто встречающихся в биологических процессах. Роль нековалентных взаимодействий исключительно важна для веществ, составляющих основу жизненных процессов [7]. Таким образом, основными объектами исследования биоорганической химии являются алифатические, ароматические, алициклические и гетероциклические структуры, содержащие атомы кислорода и азота в составе функциональных групп и циклов [1,5]:

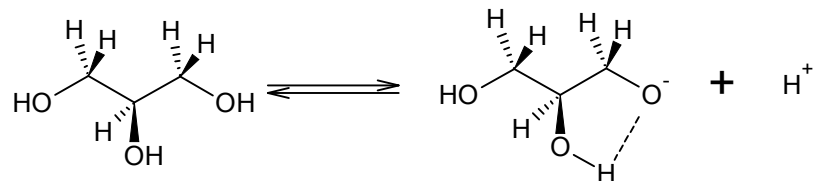
- спирты и полиспирты;
- альдегиды и кетоны, гидроксикарбонильные соединения;
- фенолы, фенолоспирты, фенолоальдегиды;
- карбоновые кислоты, гидроксикислоты, кетокислоты;
- амины, полиамины, гетероциклические амины;
- аминокислоты;
- кислород- и азотсодержащие гетероциклы — пираны, бензопираны, фураны, пиридины, хинолины, пиримидины, индолы, пурины и др.

Биологически активные соединения могут содержать и другие гетероатомы (сера, фосфор, галогены), но их роль в разнообразии химических свойств данных соединений менее значима.

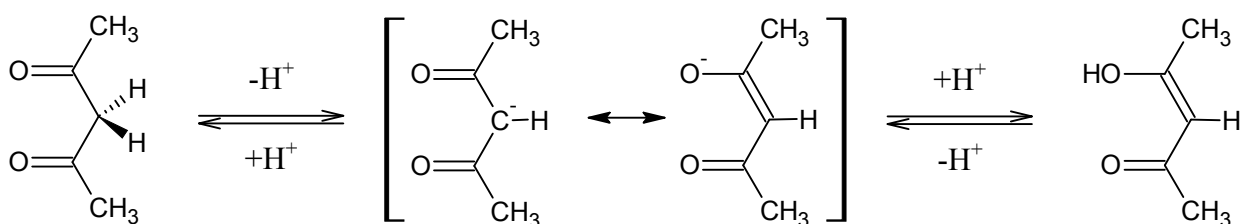
1. Кислородсодержащие соединения

Моно- и полифункциональные спирты, карбонильные соединения и карбоновые кислоты обладают некоторыми особыми свойствами, которые определяют их широкое распространение как в живой природе, так и среди биологически активных синтетических веществ.

Простейшее соединение — этанол — вырабатывается как низшими, так и высшими живыми организмами и имеет определённую биологическую функцию. Но чаще встречаются полиспирты, и это связано с их более высокой кислотностью, способностью к комплексообразованию и к образованию циклических и сложных разветвлённых структур. Например, значения pK_a этанола (18), этиленгликоля (15.1) и глицерина (13.3) показывают, что из этих соединений глицерин обладает наибольшей кислотностью. Повышенная кислотность глицерина объясняется как электронным взаимным влиянием соседних гидроксильных групп, так и способностью образовывать внутримолекулярные водородные связи, которые стабилизируют анион, и, следовательно, кислотность соединения увеличивается. Глицерин безгранично смешивается с водой, способен образовывать межмолекулярные и внутримолекулярные водородные связи, способен давать огромное число различных О-ацилированных производных, которые образуют группу природных соединений, называемых липидами.



Кисотно-основные свойства карбонильных соединений ещё в большей степени зависят от числа и взаимного расположения карбонильных групп. Наибольшей кислотностью обладают 1,3-дикарбонильные соединения вследствие электроноакцепторного действия двух карбонильных групп на метиленовую группу, расположенную между ними. Дополнительной стабилизации образующегося аниона способствует делокализация отрицательного заряда между атомом углерода и двумя атомами кислорода:

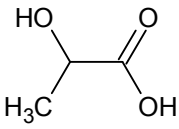
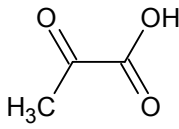
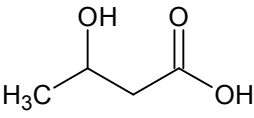
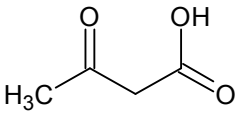
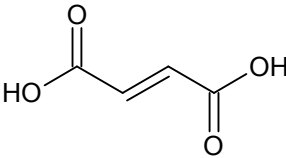
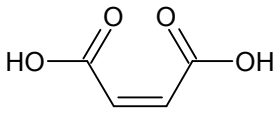
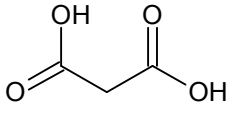
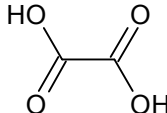
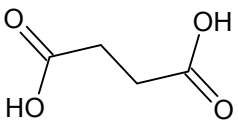
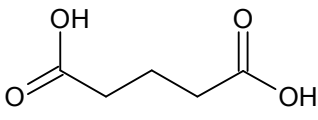


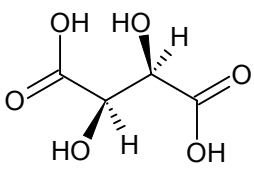
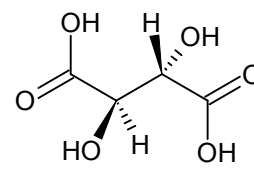
Далее протон присоединяется либо к атому углерода, либо к атому кислорода, и в результате устанавливается равновесие между кетонной и енольной формами. Енольная форма дополнительно может стабилизироваться внутримолекулярной водородной связью. Если в ацетоне содержание енольной формы незначительно (0.0002%), то в ацетилацетоне она преобладает (76.4%). В эфирах 3-кетокислот содержание енольной формы значительно меньше в сравнении с 1,3-дикарбонильными соединениями (*почему?*): например, её содержание в ацетоуксусном эфире составляет 7.5%.

Кислотно-основные свойства карбоновых кислот существенно зависят от структуры радикала, присутствия дополнительных функциональных групп и их взаимного расположения [5]. Чем дальше друг от друга располагаются функциональные группы, тем меньше их взаимное влияние, и подобные структуры в природе встречаются редко. Кислотность гидрокси-, кетокислот и дикарбоновых кислот иллюстрирует эту зависимость (табл. 1, для сравнения: pK_a уксусной и муравьиной кислот 4.76 и 3.77 соответственно).

Таблица 1

Кислотность некоторых карбоновых кислот

Соединение	pK_a	Соединение	pK_a
	3.86		2.45
Молочная кислота		Пировиноградная кислота	
	4.40		3.58
3-Гидроксипропановая кислота		Ацетоуксусная кислота	
	3.02 4.38		1.92 6.23
Фумаровая кислота		Малеиновая кислота	
	2.83 5.69		1.23 4.19
Малоновая кислота		Щавелевая кислота	
	4.21 5.20		4.34 5.42

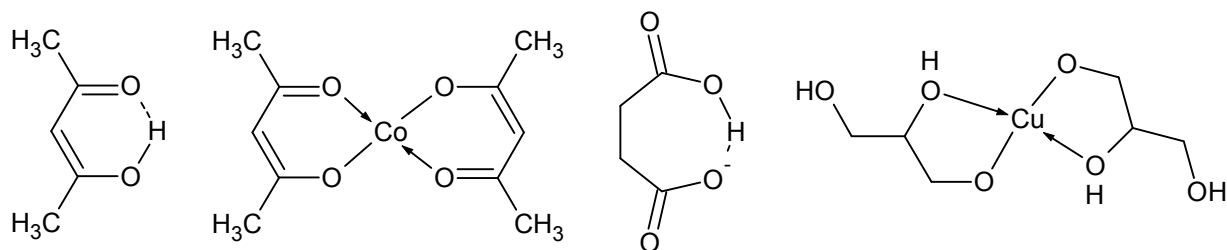
Соединение	pK_a	Соединение	pK_a
Янтарная кислота		Глутаровая кислота	
	3.03 4.45		3.29 4.92
<i>L</i> -(+)-Винная кислота ((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-дигидрокси- бутандиовая кислота)		<i>мезо</i> -Винная кислота ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-дигидрокси- бутандиовая кислота)	

Из сравнения pK_a можно заметить следующие закономерности:

- кетокислоты сильнее гидроксикислот,
- сила дикарбоновых кислот снижается при удалении карбоксильных групп (для pK_{a1}) и приближается к уксусной,
- малеиновая кислота (*цис*-изомер) сильнее фумаровой (*транс*-изомер) (pK_{a1}), но для второй ступени ионизации (pK_{a2}) — наоборот, что свидетельствует о стабилизации аниона малеиновой кислоты за счёт внутримолекулярной водородной связи,
- конфигурация асимметрического атома оказывает заметное влияние на силу кислоты (винные кислоты).

Способность образовывать водородные связи и кислотные свойства молекул играют решающую роль в формировании биополимеров, в проявлении каталитических и рецепторных свойств белков. Несмотря на слабость отдельной водородной связи, огромное их количество, расположенное в определённом порядке, работает подобно замку "молния", удерживая, например, две нуклеотидных цепочки в молекуле ДНК.

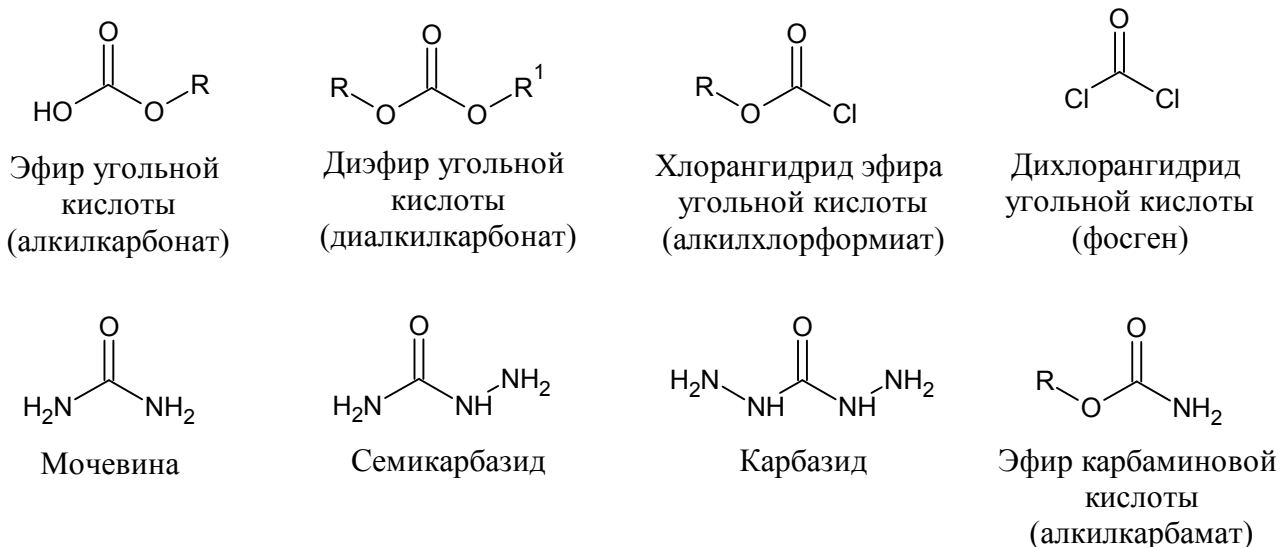
Полифункциональные кислородсодержащие соединения способны образовывать циклические формы в результате внутримолекулярных и межмолекулярных реакций, а также за счёт образования хелатных комплексов. Например, циклические формы образуют енолы и комплексы 1,3-дикарбонильных соединений, моноанионы дикарбоновых кислот, комплексы глицерина:



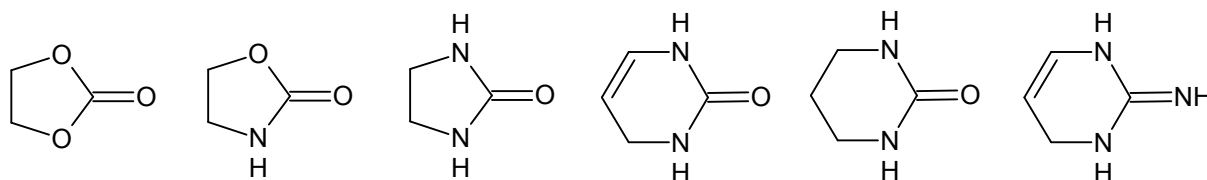
Это свойство также является биологически важным, поскольку способствует образованию упорядоченных структур за счёт межмолекулярных взаимодействий, а хелатные комплексы позволяют вовлекать в биологические процессы ионы металлов, обладающие каталитическими свойствами.

1.1. Производные угольной кислоты

В период возникновения жизни атмосфера Земли была насыщена углекислым газом, который сыграл решающую роль как при её зарождении, так и при возникновении процесса фотосинтеза. Поэтому среди кислородсодержащих соединений особое место принадлежит химии угольной кислоты и её производных. Несмотря на то, что сама угольная кислота неустойчива, её кислотность экспериментально измерена ($pK_a = 6.5$), а многие её производные являются стабильными соединениями, встречаются в живой природе и широко применяются в качестве реагентов:

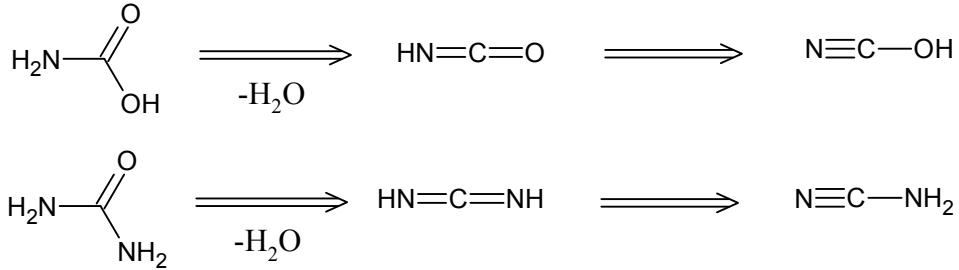


Из приведённых выше соединений неустойчивыми являются только моноэфиры угольной кислоты, которые могут существовать только в виде солей, как и сама угольная кислота. Многие диэфиры, замещённые мочевины, карбаматы, гуанидины являются циклическими соединениями, если их синтез проводился реакцией производного угольной кислоты с бифункциональными соединениями. Например, циклокарбонаты, получаемые реакцией углекислого газа с оксиранами, оксазолидиноны, имидазолидиноны, пиримидиноны, 2-аминопиримидины, их гидрированные производные и др.:

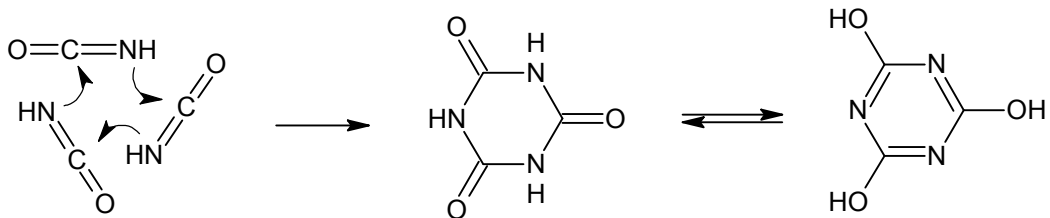


Данные циклические соединения широко распространены в природе, на их основе создано огромное число лекарственных препаратов.

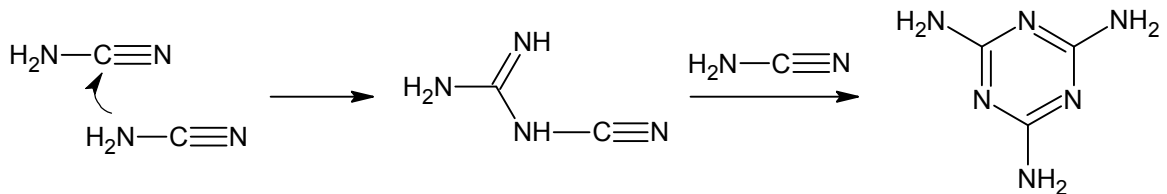
Внутренними ангидридами карбаминовой кислоты и мочевины являются изоциановая и циановая кислоты, карбодиимид и цианамид:



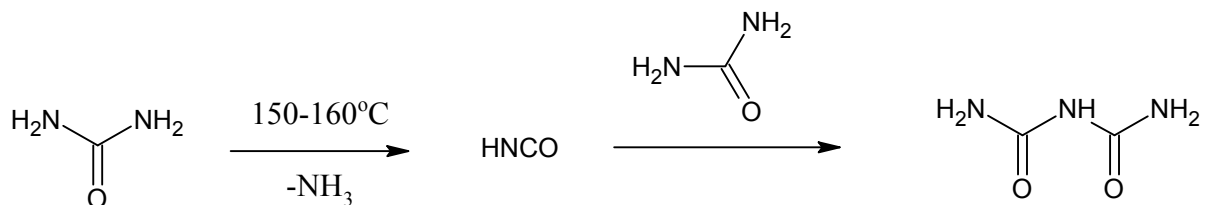
Наиболее устойчивыми "ангидридами" являются изоциановая кислота и цианамид. Изоциановая кислота является π -обогатённой системой, и поэтому легко тримеризуется с образованием циануровой кислоты, существующей в лактамной и лактимной формах:



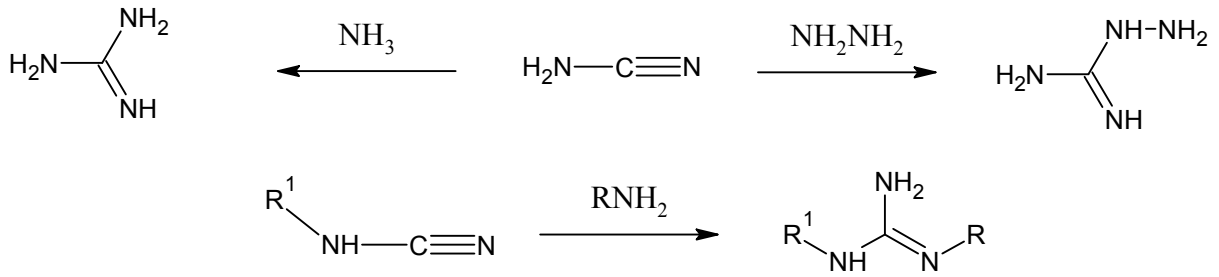
Цианамид производится в виде кальциевой соли, которая применяется в качестве удобрения. При нагревании цианамид димеризуется в дициандиамид (цианогуанидин), который при дальнейшем нагревании превращается в меламин (2,4,6-триамино-1,3,5-триазин):



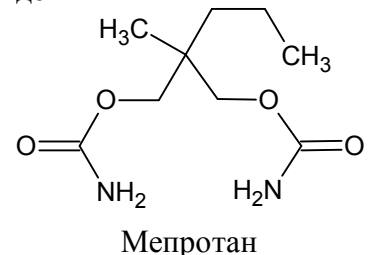
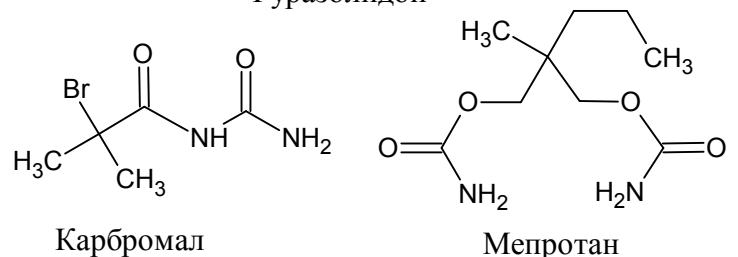
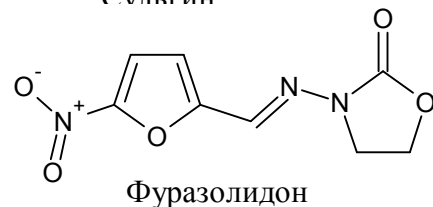
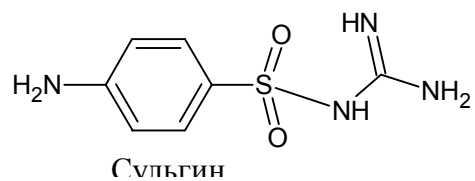
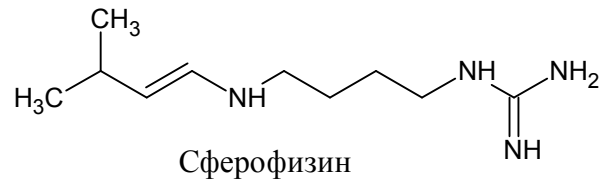
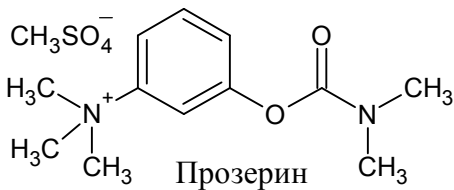
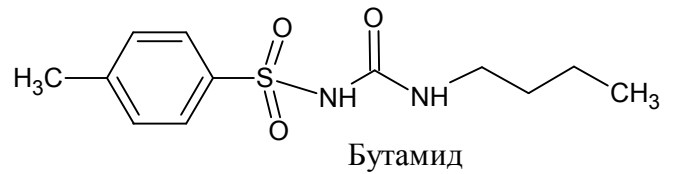
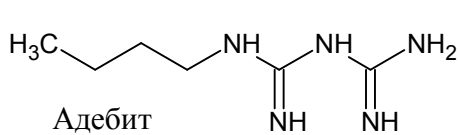
Мочевина при нагревании отщепляет молекулу аммиака, превращаясь в изоциановую кислоту, которая при взаимодействии с другой молекулой мочевины даёт биурет:



Азотистый аналог мочевины называется гуанидином, и он может быть получен реакцией цианамидов с аммиаком. Реакцией замещённых цианамидов с аминами синтезируют различные производные гуанидина, реакция с гидразином даёт аминогуанидин:



Подавляющее большинство производных угольной кислоты обладает биологической активностью и является составной частью многих лекарственных препаратов [8]. Например, противомикробные сульфамидные препараты (уросульфам, сульгин) и нитрофурановые (фурацилин, фуразолидон, фуразолин и др.) препараты, противомаларийный препарат бигумаль, противодиабетические средства (бутамид, адебит, букарбан, цикламид и др.), успокаивающие и снотворные препараты (карбромал, бромизовал), гипотензивное (сферофизин), антихолинэстеразные (прозерин, пиридостигмин, физостигмин) препараты, транквилизаторы (мепротан, изопротан) и др.



1.2. Липиды и производные глицерина

Липидами часто называют большую и разнородную группу природных соединений, объединяемых общим свойством – их практической нерастворимостью в воде и растворимостью в органических растворителях, таких как хлороформ, эфир, бензол. Но не все из этих соединений можно отнести к липидам. Обычно негидролизуемые соединения, играющие роль молекулярных биорегуляторов (стероиды, терпены, жирорастворимые витамины, простагландины), не относят к липидам. К липидам относят не растворимые в воде соединения, которые могут быть гидролизованы и выполняют резервную или структурную функцию [2,8]. Резервные липиды накапливаются в больших количествах и затем расходуются для энергетических нужд организма, к ним относятся *ацилглицерины*, или *жиры*. Все остальные сложные эфиры относятся к структурным, так как они участвуют в построении биологических мембран, защитных покровов растений, насекомых и кожи позвоночных.

Нерастворимые в воде природные соединения

Липиды

Простые липиды:

жиры и масла,
воски

Сложные липиды:

фосфолипиды,
сфинголипиды,
гликолипиды

Стероиды,
терпены,

жирорастворимые витамины,
простагландины

Жиры представляют собой сложные эфиры глицерина и насыщенных или ненасыщенных жирных кислот, имеющих линейное строение. Наиболее распространённые жирные кислоты приведены в табл.2.

Таблица 2

Природные жирные кислоты

Название	Структурная формула	Число углерод. атомов	Природный источник	Содержание, %
Лауриновая	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	12	молоко	0.1-0.7
Пальмитиновая	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	16	животные липиды	21-25
Стеариновая	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	18	животные липиды	2-8.5
Олеиновая	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18	растения	39-47
Линолевая	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18	растения	0.05-0.4
Линоленовая	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18	растения	4-24
Арахидоновая	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_4(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	20	растения	0.2-22

Химические свойства жиров определяются наличием трёх реакционных центров: (1) sp^2 -гибридный атом углерода сложноэфирной группы, (2) двойные углерод-углеродные связи остатков ненасыщенных жирных кислот и (3) аллильные метиленовые группы. Типичные реакции жиров: гидролиз (щелочной гидролиз — омыление, или сапонификация), переэтерификация (трансацилирование), присоединение галогенов или водорода по двойным связям, *цис/транс*-изомеризация относительно двойных связей (например, элаидирование — превращение остатка олеиновой кислоты в элаидиновую), радикальное окисление и полимеризация.

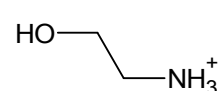
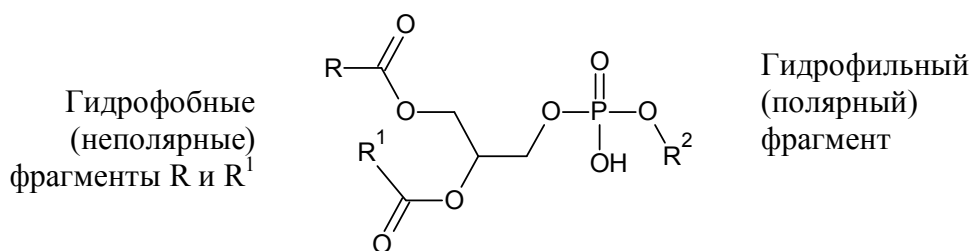
Реакция автоокисления масел часто сопровождается полимеризацией, что весьма важно с точки зрения образования защитных покрытий с помощью красок и лаков. По лёгкости образования пленок растительные масла делятся на три категории: высыхающие (йодное число более 150 — количестве граммов йода, присоединяющееся к 100 г жира), полувысыхающие (90-150) и невысыхающие (ниже 90).

К воскам относят сложные смеси эфиров одноатомных первичных спиртов линейного строения и жирных одноосновных карбоновых кислот. Кислоты и спирты, входящие в состав восков, обычно содержат четное число углеродных атомов с длиной цепи C_{16} - C_{36} . Кроме того, воски всегда содержат свободные кислоты и спирты, а часто и высшие углеводороды. Сложные эфиры восков труднее подвергаются омылению по сравнению с жирами.

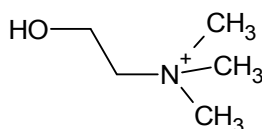
Подавляющее большинство восков имеет растительное происхождение. У растений 80% всех липидов составляют воски, которые покрывают тонким слоем листья, стебли, плоды, защищая растения от вредителей и болезней, а также от лишней потери воды. Растительные воски применяются в фармакологии, косметике, в технике и быту, например, они используются в качестве консервантов для автомобильных кузовов, для натирания паркетных полов.

Фосфолипиды являются эфирами **фосфатидных кислот**, в структуре которых в 1-м положении глицеринового фрагмента находится ацильный остаток насыщенной жирной кислоты ($RC=O$), во 2-м — остаток ненасыщенной жирной кислоты ($R^1C=O$), а в 3-м — остаток фосфорной кислоты, этерифицированный моноэтаноламином, холином, серином, инозитом и др.

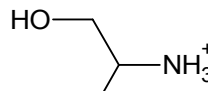
Природными фосфолипидами являются фосфатидилэтаноламин (кефалин), фосфатидилхолин (лецитин), фосфатидилсерин, фосфатидилинозит. В условиях живого организма аминные и карбоксильные группы этих соединений ионизированы. Фосфолипиды составляют основу липидного двойного слоя биологических мембран. В результате межмолекулярных гидрофобных взаимодействий, удерживающих друг возле друга углеводородные радикалы, образуется внутренний липофильный (гидрофобный) слой мембраны. Гидрофильные фрагменты располагаются на поверхностях мембраны, обращённых внутрь и вне клетки.



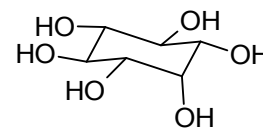
Моноэтаноламин



Холин



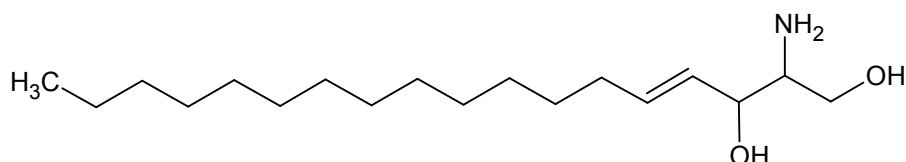
Серин



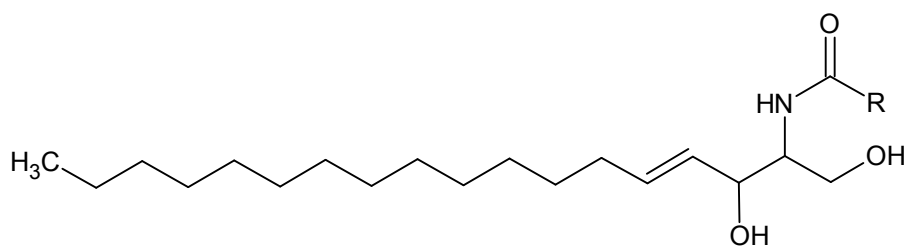
Инозит

Фосфолипиды со свободной гидроксильной группой при 2-м атоме глицеринового остатка называются **лизофосфолипидами**. В отличие от большинства липидов, они встречаются в природе виде одного энантиомера и выполняют межклеточные регуляторные функции: рост клеток, их дифференциацию, миграцию, адгезию. Лизофосфолипиды участвуют также в процессе транскрипции генов, мышечной релаксации, расщеплении липопротеинов низкой плотности, ответственных за атеросклероз и др. [14] (см., например, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 1691-1698).

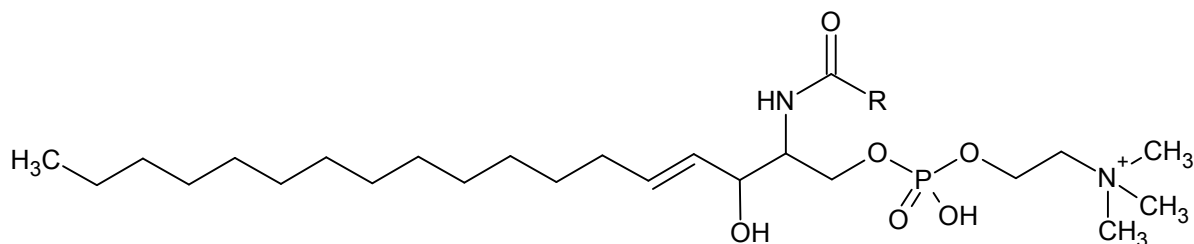
Сфинголипиды – структурные аналоги фосфолипидов, содержащие вместо глицерина **сфингозин** – ненасыщенный двухатомный аминоспирт линейного строения:



Наиболее распространенными сфинголипидами являются **церамиды** и **сфингомиелины**. Церамиды – это *N*-ацильные производные сфингозина, в которых аминогруппа ацилирована высшими жирными кислотами:

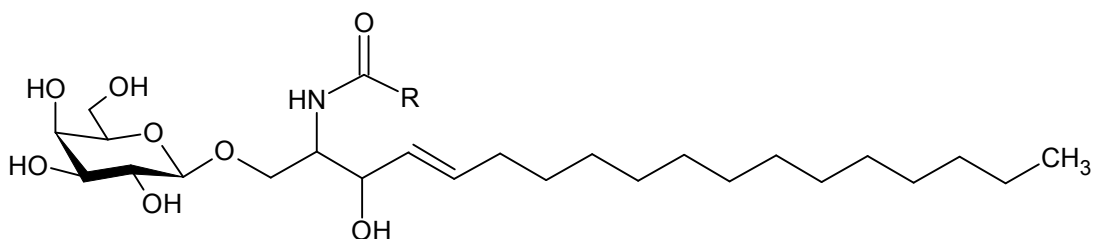


Сфингомиелины – производные церамидов, содержащие фосфорилхолиновую группу, присоединенную к первому углеродному атому:



Сфингомиелины характеризуются высокой устойчивостью к действию окислителей по сравнению с фосфолипидами. Они не растворимы в эфире, что используется при отделении их от фосфолипидов. Сфингомиелины также являются компонентами биологических мембран.

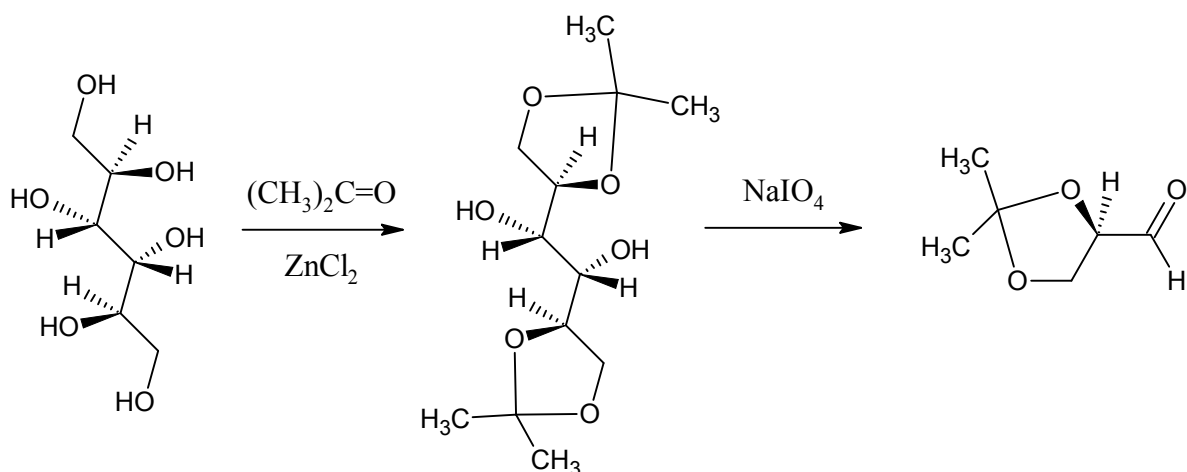
Гликолипиды включают остатки углеводов – глюкозы, галактозы, а также олигосахаридов, присоединенные к первому углеродному атоме церамидов:



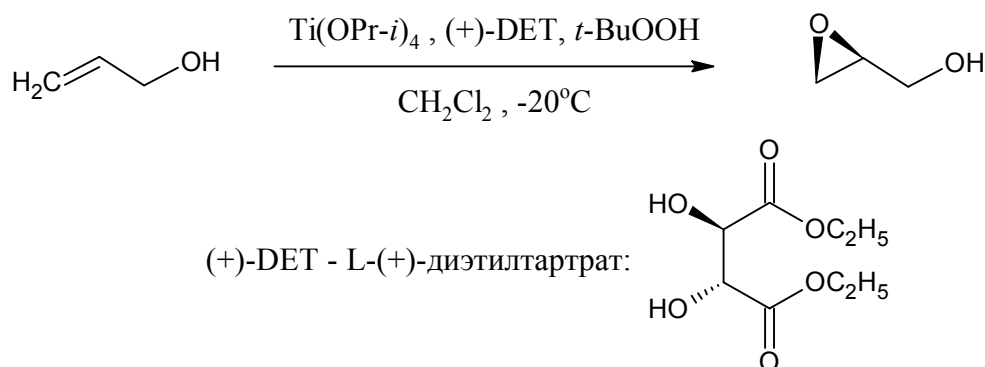
галактоцереброзиды (RC=O – остаток жирной кислоты)

К гликолипидам относятся также диацилглицерины, содержащие в 1-м положении остаток глюкопиранозы. Гликолипиды впервые были выделены из серого вещества мозга. Они входят в состав миелиновой оболочки нервных волокон, регулируют рост клеток, являются маркерами трансформации нормальных клеток в раковые, взаимодействуют с белковыми токсинами и выполняют ряд других функций.

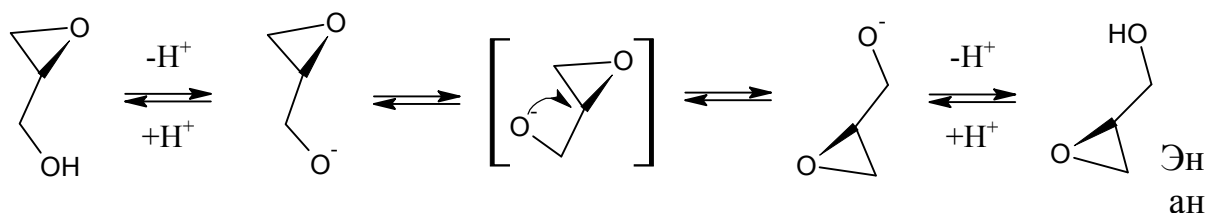
В состав большинства липидов входит остаток глицерина, в связи с чем его производные являются важнейшими синтонами (*synthon*, хиральные синтоны — хироны, *chiron*) при синтезе природных липидов, их аналогов, а также ряда лекарственных препаратов. Глицерин содержит три гидроксильных группы, обладающие почти одинаковой реакционной способностью, что во многих случаях даёт смесь продуктов и не позволяет получать оптически активные производные. Поэтому глицерин непосредственно очень редко используется для получения соответствующих производных. Наиболее ценными синтонами, содержащими трёхуглеродный "глицериновый" фрагмент, являются ацетонид *D*-глицеринового альдегида (например, см. *SynLett*, 2009, N 11, 1861), глицидол (см. *Chem. Rev.*, 1991, 437) и эпихлоргидрин. Ацетонид *D*-глицеринового альдегида синтезируют окислением периодатом натрия 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден-*D*-маннита, получаемого из доступного природного *D*-маннита:



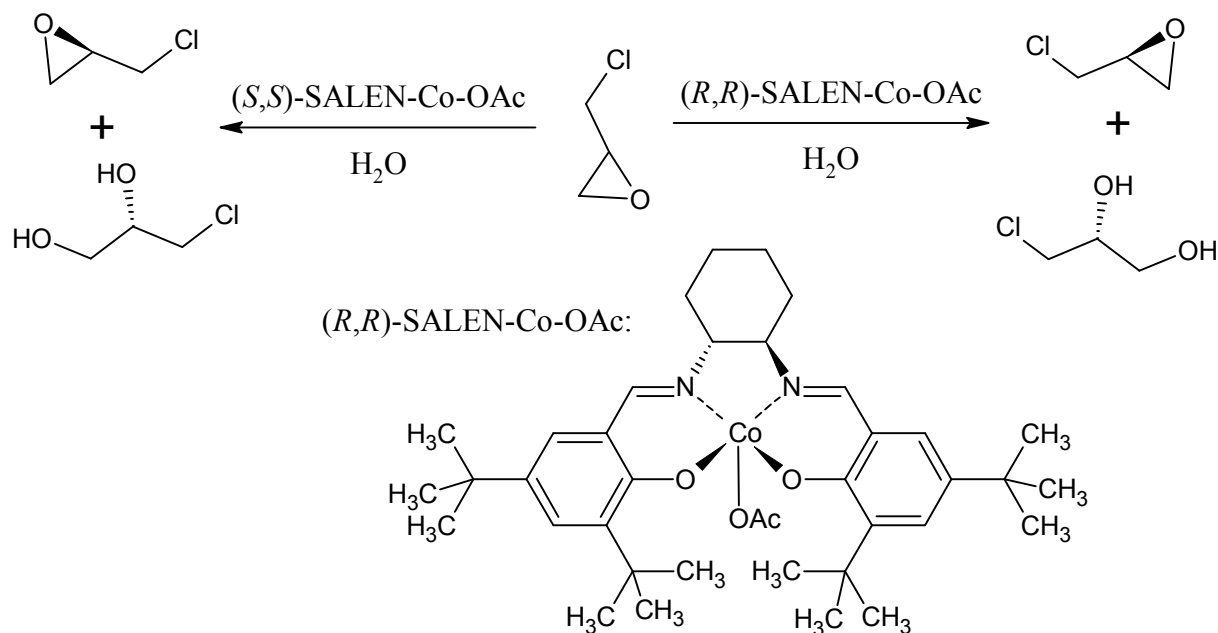
Рацемические глицидол и эпихлоргидрин являются недорогими промышленными реактивами, и в настоящее время доступны также оба их энантиомера. Оптически активный глицидол получают асимметрическим эпексидированием аллилового спирта по методу Шарплесса (см. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1987, 5765; *J. Org. Chem.*, 1986, 3710):



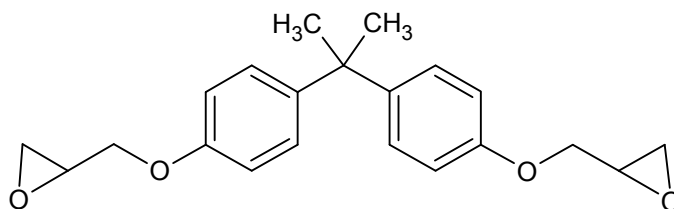
Для оптически активного глицидола характерна перегруппировка Пейна (Payne), в результате которой конфигурация молекулы не меняется, но если использовать меченое по одному из крайних атомов соединение, то метка распределяется поровну между крайними атомами:



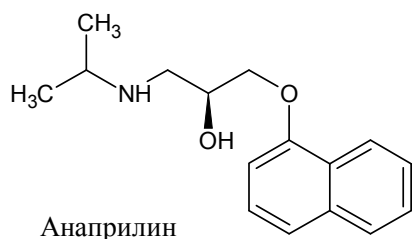
тиомерно чистый глицидол можно получить также из оптически активного эпихлоргидрина, легко синтезируемого в свою очередь методом гидролитического кинетического расщепления (см.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 2002, 1307):

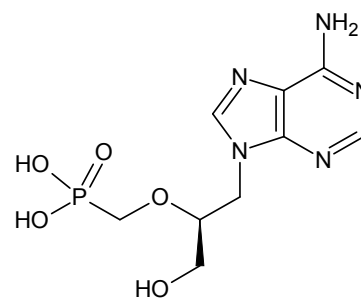
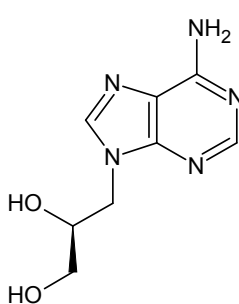
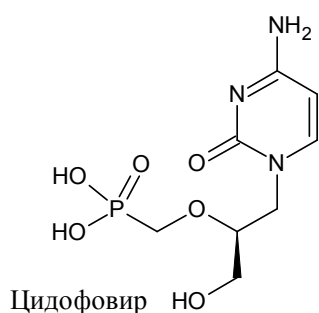
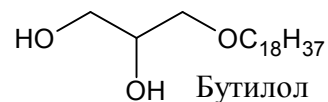
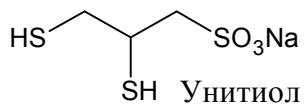
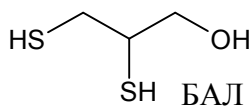


Рацемический эпихлоргидрин используется в промышленности для получения эпоксидных смол. Наиболее распространёнными являются диановые смолы — олигомеры диглицидилового эфира дифенилпропана (в названии марки смолы указывается процентное содержание эпоксидных групп, например, ЭД-16, ЭД-20):



Глицериновый фрагмент содержится в структуре многих биологически активных соединений и лекарственных препаратов. Например, бэта-адреноблокаторы ((2*S*)-анаприлин, (2*S*)-пропранолол), спазмолитик нитроглицерин, миорелаксант диоксоний, средства при отравлении тяжёлыми металлами (БАЛ, унитиол), профилактическое средство при лучевой болезни бутилол, противовирусные препараты (цидофовир, (*S*)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденин, (*S*)-9(3-гидрокси-2-фосфонилметокси-пропил)аденин) и др.





1.3. Моносахариды и их полимеры

В XIX веке для группы природных соединений, которые обладают составом как бы «гидратов» углерода с общей формулой $C_m(H_2)_n$ было предложено общее название – углеводы. К классу углеводов относятся сахара и подобные им по строению соединения. Большинство углеводов принадлежит к группе полигидроксикарбонильных соединений – к полигидроксиальдегидам или к полигидроксикетонам. По типу карбонильной группы монозы подразделяют на альдозы и кетозы. По числу атомов кислорода моносахариды подразделяют на триозы (3 атома кислорода), тетрозы (4 атома), пентозы (5 атомов), гексозы (6 атомов) и т.д. Существует три изомерных триозы – *D*- и *L*-глицериновые альдегиды и 1,3-дигидроксиацетон; для высших моноз число изомеров велико и каждая пара энантиомеров имеет тривиальное название. Разные энантиомеры обозначают буквой *D* или *L* соответственно конфигурации последнего асимметрического атома (наиболее удалённого от альдегидной группы). Конфигурацию этого атома сравнивают с конфигурацией правовращающего (*Dextrorotary*) *D*- или левовращающего (*Levorotary*) *L*-глицеринового альдегида. Deskриптор *D* или *L* обозначает относительную конфигурацию соединения (по отношению к глицериновому альдегиду), а не угол вращения, который может быть как положительным, так и отрицательным, и обозначается знаками (+) или (-). Необходимо помнить, что величина и даже знак угла вращения зависит от природы растворителя, температуры, концентрации, длины волны света.

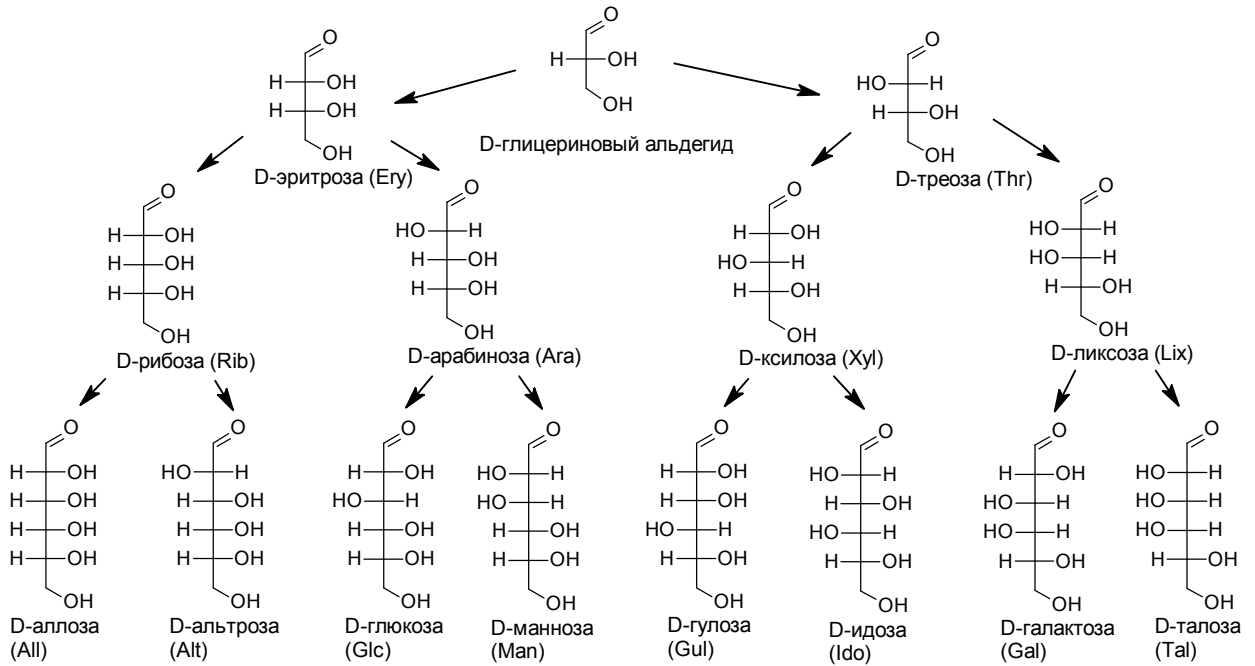
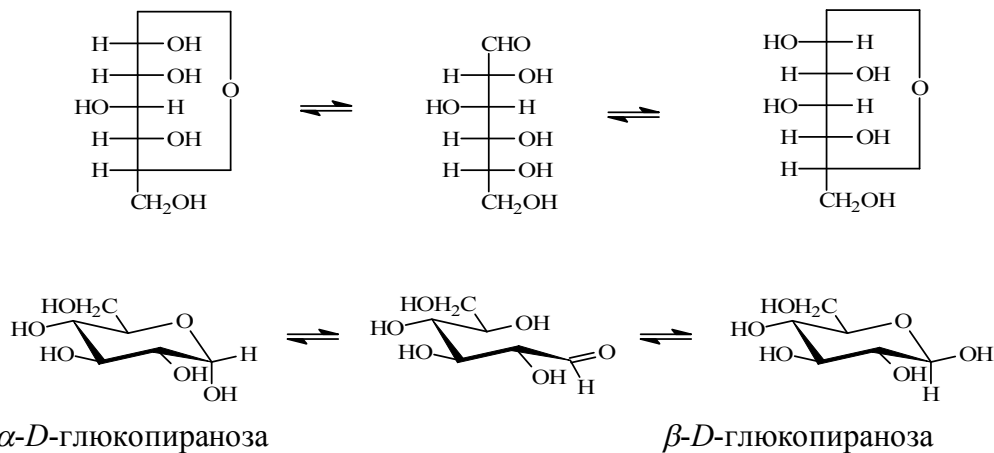


Рис. 1. Гомологический ряд моносахаридов

Для запоминания названий альдогексоз можно выучить следующую английскую фразу: "All Altruists Gladly Make Gum In Gallon Tanks".

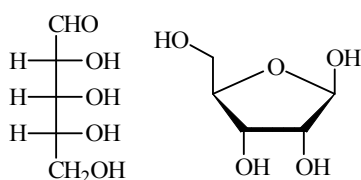
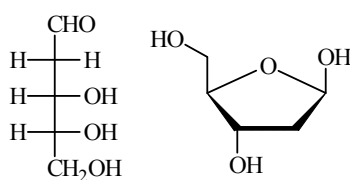
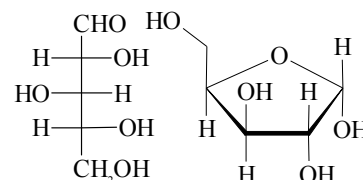
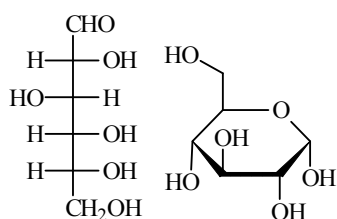
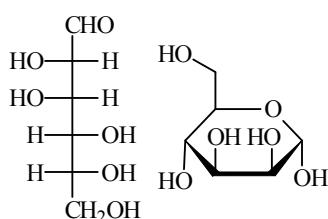
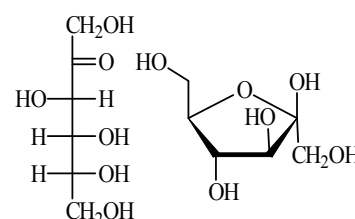
Вследствие кольчато-цепной таутомерии монозы образуют пятичленные (фуранозы) или шестичленные (пиранозы) циклические полуацетали (или полукетали). Циклические формы существуют в виде двух изомеров, в зависимости от расположения ацетальной гидроксильной группы относительно плоскости кольца – аксиального (α -изомер) или экваториального (β -изомер). Аномеры — это частный случай *эпимеров* — соединений с несколькими асимметрическими атомами, отличающиеся конфигурацией только одного атома (часто эпимерами называют углеводы, отличающиеся только конфигурацией атома C2). В водном растворе α - и β -формы взаимопревращаются друг в друга через альдегидную форму:



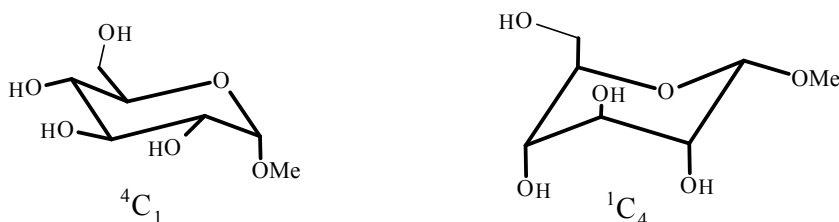
Превращение открытой формы (оксо-формы) или циклической формы монозы в равновесную смесь называется *мутаротацией*, которую можно

наблюдать по изменению удельного вращения. Если образец *D*-(+)-глюкозы перекристаллизовать из воды (при температуре ниже 50°C) или из спирта и растворить в воде, то удельное вращение раствора сначала будет $[\alpha]_D^{20} + 112.2^\circ$, что соответствует чистому α -аномеру. Если образец *D*-(+)-глюкозы перекристаллизовать из пиридина и растворить в воде, то удельное вращение раствора сначала будет иным: $[\alpha]_D^{20} + 17.5^\circ$, что соответствует чистому β -аномеру. Вращение обоих свежеприготовленных растворов постепенно изменяется до тех пор, пока не достигнет величины $[\alpha]_D^{20} + 52.7^\circ$. Вследствие существования преимущественно в циклической форме моносахариды не вступают в некоторые типичные для карбонильных соединений реакции, например, не образуют бисульфитные производные.

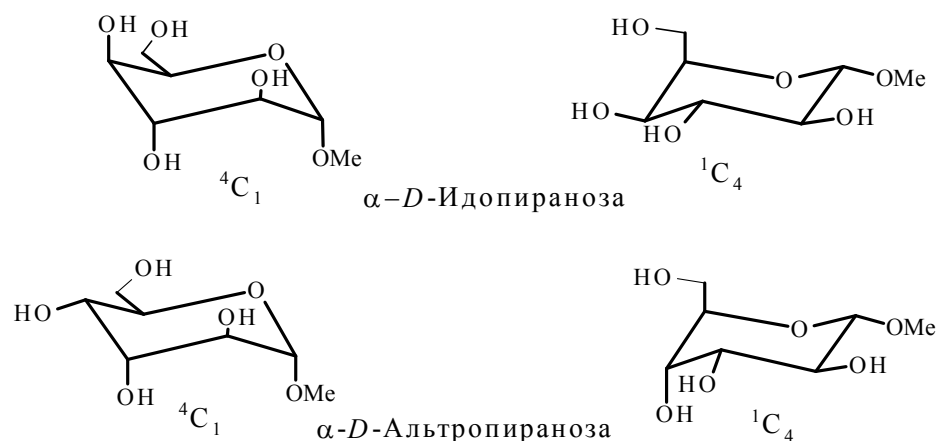
Важнейшие моносахариды - глюкоза, фруктоза, рибоза и др.:

*D*-Рибоза2-Дезокси-*D*-рибоза*D*-Ксилоза*D*-Глюкоза*D*-Манноза*D*-Фруктоза

Конформации моносахаридов были исследованы Ривзом (R.E. Reeves) в 50-х годах 20-го века при изучении комплексов углеводов с ионом тетраамминмеди (II) $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$. Этот ион образует комплексы с vicинальными диолами, для которых торсионный угол O-C-C-O не превышает 60° . Этот ион образовывал комплекс с метил- α -*D*-глюкопиранозидом, поэтому для него была приписана конформация ${}^4\text{C}_1$, так как в альтернативной конформации ${}^1\text{C}_4$ гидроксильные группы располагаются аксиально и не могут давать комплекс:



иды наиболее распространенных гексоз — глюкозы, маннозы и галактозы — находятся в конформации 4C_1 . В этой конформации большинство гидроксильных групп располагается экваториально. Гликозиды α -D-идозы и α -D-альтрозы отличаются конформационной нестабильностью и могут существовать в виде смеси двух конформеров. Методом ЯМР было показано, что для производных α -D-идопиранозы и α -D-альтропиранозы конформация 4C_1 немного более выгодна.

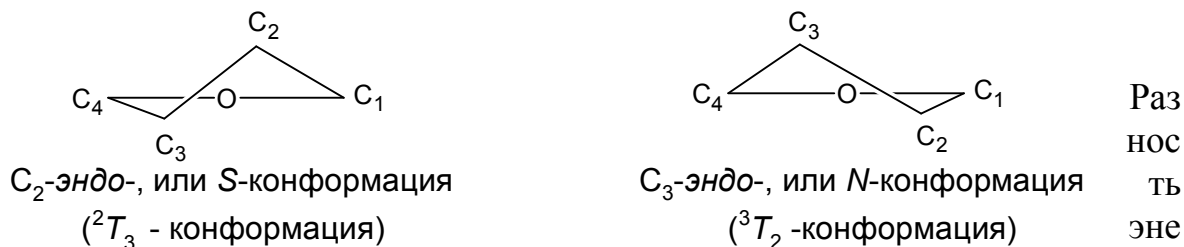


Конформации фуранозных циклов определить труднее, так как эти циклы более подвижны. Эти циклы не плоские, и для них возможно два типа конформаций:

1) *E*-конформация (*envelope* - конверт) — форма конверта, 4 атома лежат в одной плоскости, один — вне; этот атом обозначается индексом, например E^1

2) *T*-конформация (*twist* – скрученный) — скрученная форма, по разные стороны от плоскости трёх атомов лежат 2 остальных; эти два последних обозначаются индексами, например 3T_4 .

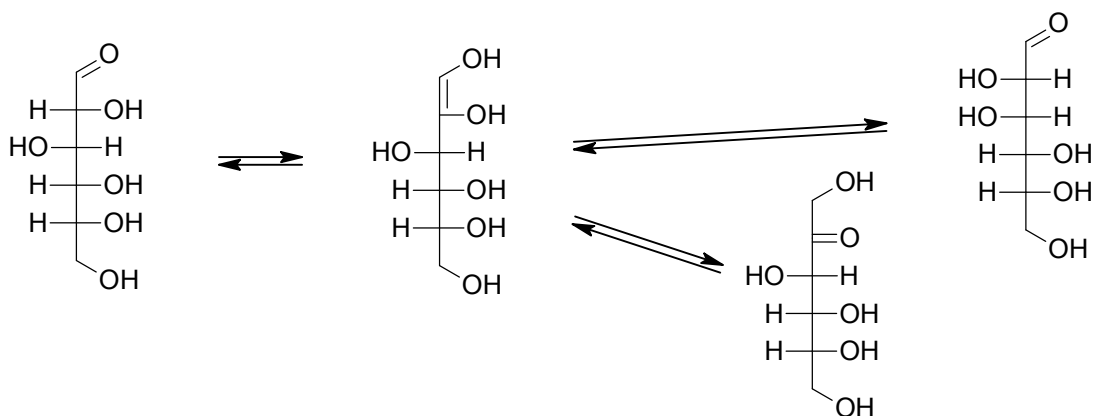
Твист-конформации имеют и другое обозначение: приставкой "эндо-" обозначают атом, лежащий выше плоскости C_4OC_1 , при этом другой атом лежит несколько ниже этой плоскости, находится в *экзо*-конформации:



й между *E*- и *T*-конформациями невелика. В ДНК и РНК наиболее устойчивыми являются *T*-конформациями. Объёмные заместители располагаются обычно в квази-экваториальных положениях. Электроотрицательные заместители при C_1 предпочтительно располагаются в квази-аксиальном положении вследствие проявления аномерного эффекта

— в конформации E^1 . Для фураноз более устойчив аномер с 1,2-*транс*-расположением заместителей.

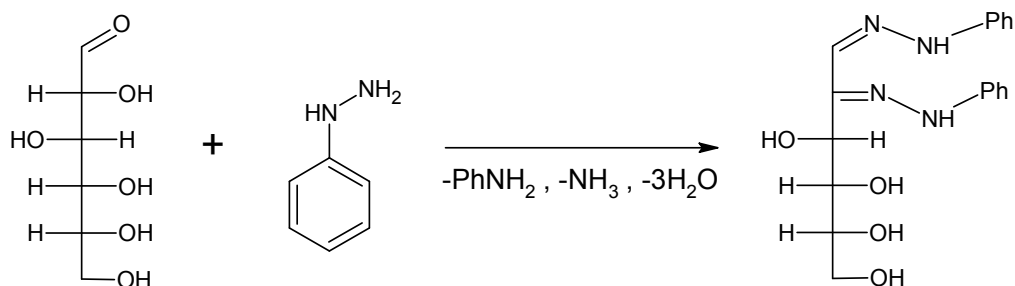
Моносахариды вступают в реакции ацилирования, гликозилирования, образования циклических ацеталей, окисления, восстановления и др. При взаимодействии с разбавленными растворами щелочей индивидуальные моносахариды превращаются в равновесную смесь моносахаридов вследствие кето-енольной таутомерии. Например, при перегруппировке Лобри-де-Брюина и Ван-Экенштейна (0.01 М раствор NaOH, 35°C, 4 дня) из *D*-глюкозы образуется смесь, содержащая наряду с глюкозой 3% *D*-маннозы (эпимер глюкозы) и 28% *D*-фруктозы:



В более жестких щелочных условиях происходит ряд более глубоких перегруппировок с образованием сахариновых кислот.

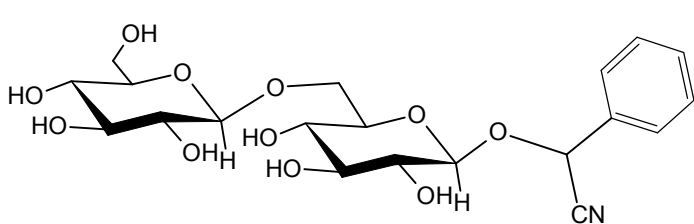
В кислой среде, в зависимости от условий, получают разные продукты дегидратации. При упаривании растворов альдоз в разбавленных растворах минеральных кислот (менее 0.01 М) происходит межмолекулярная дегидратация с образованием гликозидных производных. В результате этого процесса, называемого *реверсией*, получают ди-, три- и олигосахариды.

Моносахариды реагируют с 3 молями фенолгидразина, что приводит к озаонам. Озаоны представляют собой бис-фенолгидразоны 1,2-дикарбонильных соединений, образующихся путем окисления гидроксильной группы моносахарида фенолгидразином. Эпимерные моносахариды, например, *D*-глюкоза, *D*-манноза и *D*-фруктоза, дают идентичные озаоны.

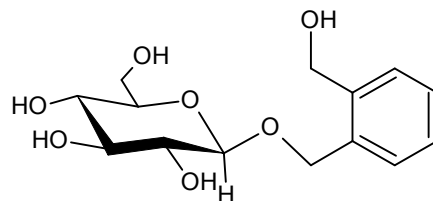


Ацетали и кетали, полученные из альдоз и кетоз, называются *гликозидами*, а соответствующая ацетальная или кетальная связь —

гликозидной. Гликозиды (и прежде всего β -гликозиды) содержатся в растениях. Например, амигдалин содержится в миндале, салицин — в иве.



Амигдалин



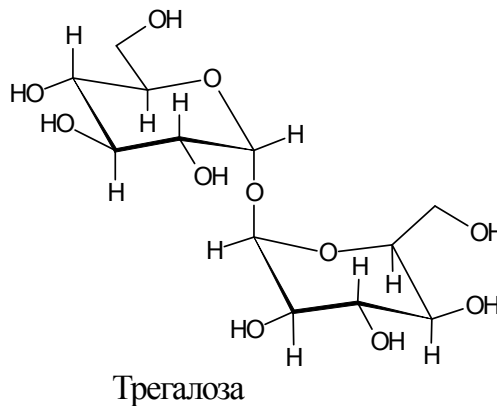
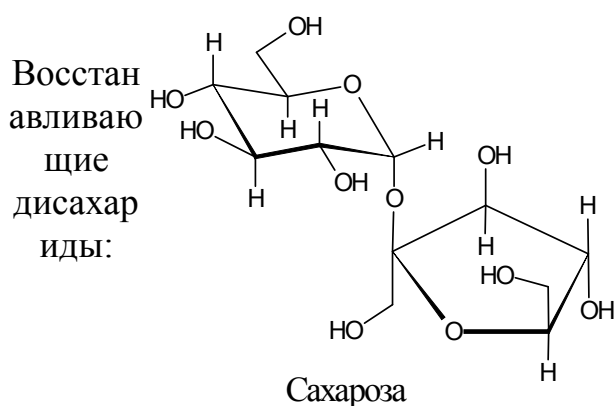
Салицин

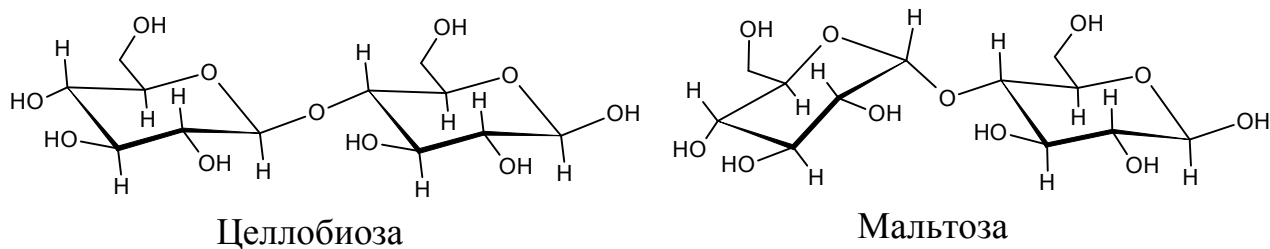
В олигосахаридах гликозидной связью соединено от 2 до 10 звеньев моносахаридов. Связывание двух моносахаридов в дисахарид может протекать либо за счет гликозидных гидроксильных групп обоих моносахаридов (тип 1, невосстанавливающие дисахариды), либо с участием гликозидной гидроксильной группы одного и спиртовой гидроксильной группы другого моносахарида (тип 2, восстанавливающие дисахариды).

Дисахариды типа 2, в отличие от дисахаридов типа 1, обладают восстанавливающими свойствами (например, они восстанавливают аммиачный раствор гидроксида серебра до металлического серебра) и обнаруживают явление мутаротации, так как в них вследствие кольчато-цепной (оксо-цикло) таутомерии возможен переход открытой и циклической форм одного из остатков моносахаридов.

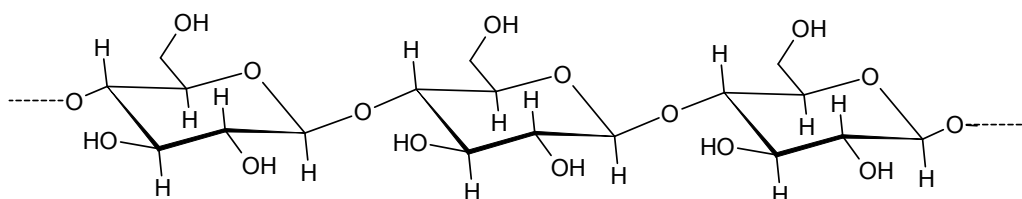
Важнейшие дисахариды: сахароза (тростниковый или свекловичный сахар, α -*D*-глюкопиранозидо- β -*D*-фруктофуранозид, тип 1), мальтоза (4-(α -*D*-глюкопиранозидо)-*D*-глюкопираноза, солодовый сахар, тип 2), целлобиоза (4-(β -*D*-глюкопиранозидо)-*D*-глюкопираноза), лактоза (4-(β -*D*-галактопиранозидо)-*D*-глюкопираноза, молочный сахар).

Невосстанавливающие дисахариды:





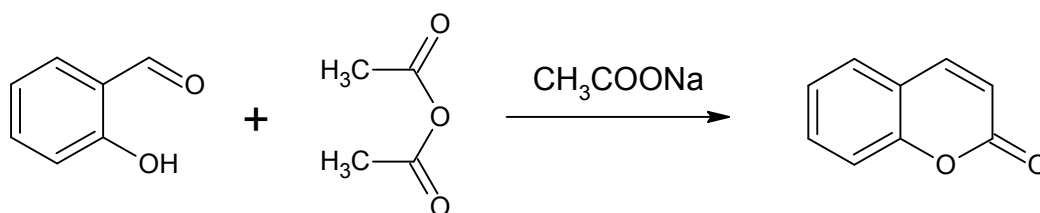
Важнейшими полисахаридами являются крахмал, гликоген и целлюлоза. Гликоген и крахмал построены на базе α -D-глюкопиранзы и служат в растительных и животных организмах резервными углеводами питания или углеводами для построения остова клеточной ткани. Целлюлоза является полимером β -D-глюкопиранзы:



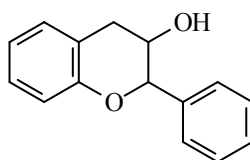
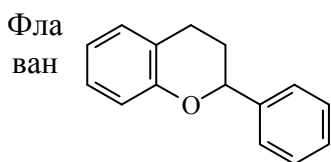
Крахмал под действием фермента диастазы расщепляется с образованием мальтозы. Разложение крахмала под действием других ферментов приводит к смеси олигосахаридов, называемых *декстринами*. Декстрины используются в качестве клеящих средств. При разложении декстринов ферментом *гликозилтрансферазой* олигосахариды подвергаются циклизации с образованием циклодекстринов. Индивидуальные циклодекстрины выделяют из смеси путем комплексообразования с неполярным гостем — толуолом, нафталином и т.п. Образующийся комплекс "гость-хозяин" практически не растворим в воде, что и позволяет получать индивидуальные циклодекстрины с чистотой более 99% в промышленных масштабах. Большая часть производимых циклодекстринов используется в пищевой промышленности.

1.4. Производные бензопирана

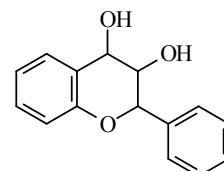
К душистым веществам, содержащим лактонную функциональную группу, относятся некоторые производные *кумарина* (2H-хроменон-2). Кумарин встречается в душистом ясеннике и в лаванде. Он обладает приятным запахом, используется при изготовлении эссенций и может быть получен конденсацией салицилового альдегида с уксусным ангидридом.



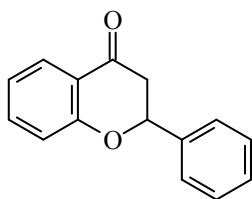
Производные 2-фенилхромана (флавана) и 2-фенилхромена-4 (флавона) называется **флавоидами**. В природе встречается несколько сотен производных флавона, которые играют роль растительных пигментов. Разнообразие флавоноидов связано с различной степенью окисления 3-го, 4-го, 5-го и 7-го углеродных атомов гетероцикла: производные флавана (2-фенилхроман), флаванола-3 (катехины), флавандиола-3,4, флаванона-5 и др.



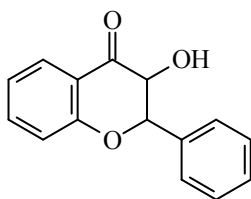
Флаван-3-ол



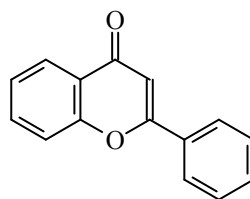
Флаван-3,4-диол



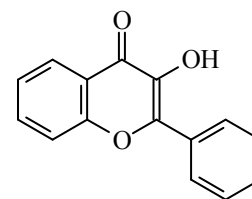
Флаванон



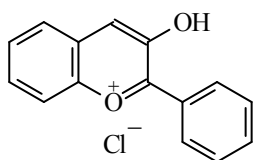
Флаванон-3-ол



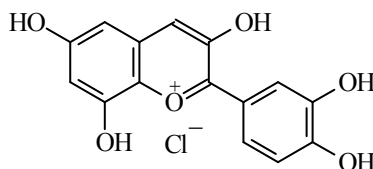
Флафон



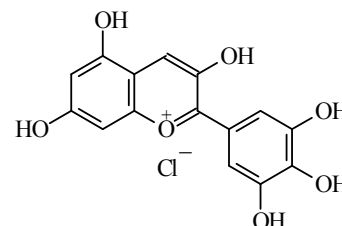
Флафон-3-ол



3-Гидрокси-2-фенилхромелийхлорид (антоцианидины)



Цианидин



Дельфинидин

Большинство природных флавоноидов встречается в виде О-гликозидов глюкозы, рамнозы, галактозы, арабинозы. В антоцианах хроменый цикл находится в виде пирилиевои соли, например, хлорид 2-(4-гидроксифенил)-5,7-дигидроксибензпирилия. Антоцианидины являются агликонами антоцианов.

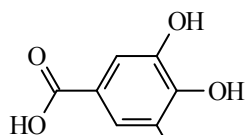
Флаванолы, флавандиола и антоцианидины легко окисляются при нагревании, под действием солнечного света и ферментов. Флавоны и флавонолы (карбонильные производные бензопирана) более устойчивы к окислению.

Все флаваноны, флаванолы не обладают окраской. Флавоны, флавонолы, ауруны – кристаллы желтого цвета. Антоцианидины окрашены от розового до синего и фиолетового цветов. Флавоноиды образуют комплексы с ионами металлов; антоцианы также образуют комплексы с флавонолами и флаванами за счет водородных связей между гидроксильными группами. В результате такого взаимодействия достигается огромное разнообразие окраски цветков растений.

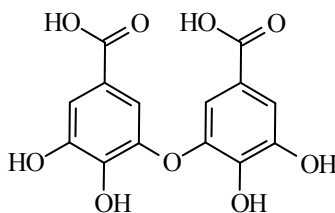
Некоторые флавоноиды, например, катехин, рутин, относятся к группе витамина Р и обладают капилляроукрепляющим действием. Флавоноиды используются в медицине в качестве радио- и гепатопротекторов, а также в качестве желчегонных и диуретических средств. Флавоноиды используются в пищевой промышленности в производстве чая, кофе, какао, в виноделии. Продукты окисления флавоноидов ответственны за специфические вкусовые свойства, цвет и аромат продуктов переработки.

Таннины (дубильные вещества) представляют собой фенольные соединения растительного происхождения, содержащие большое число фенольных гидроксильных групп. Молекулярная масса таннинов – в пределах 500 – 3000. Таннины обладают дубящим действиям на кожу. Дубящее действие основано способности таннинов образовывать прочные связи с белками и полисахаридами. Таннины содержатся в коре, древесине, листьях многих растений (дуб, каштан, акация, чай и др.). Таннины придают листьям и плодам терпкий вкус.

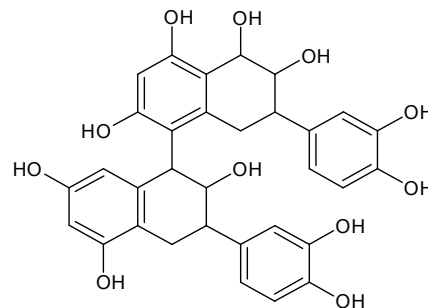
Таннины подразделяют на гидролизуемые и негидролизуемые (или конденсированные). Гидролизуемые таннины представляют собой сложные эфиры галловой кислоты, ди- и тригалловых кислот с глюкопиранозой или другими сахарами. Сложноэфирные связи легко гидролизуются кислотами, основаниями или ферментами с образованием углеводов и полифенолкарбоновых кислот. Последние при нагревании образуют пирогаллол. Конденсированные таннины являются производными флаванолов, которые образуют димеры 3-флаванола или 3,4-флавандиола. Под действием кислот и оснований они не гидролизуются, а образуют нерастворимые, часто окрашенные в красный цвет полимеры, которые при пиролизе дают пирокатехин.



Галловая кислота



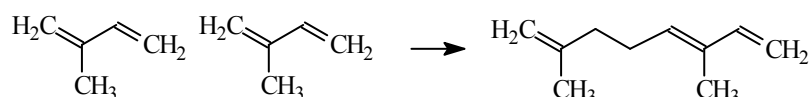
Дигалловая кислота



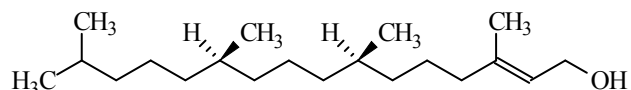
Таннины подавляют рост патогенных для растений микроорганизмов, защищают растения от поедания их животными. Они используются для дубления кожи и меха, для приготовления чернил, протравливания текстильных волокон, в качестве вяжущего лекарственного средства, а также для придания напиткам терпкого и вяжущего вкуса.

1.5. Кислородсодержащие терпены

Терпенами называют как углеводороды, так и их кислородсодержащие производные, построенные в основном из **изопреновых** фрагментов. Изопреновые фрагменты связаны между собой по типу «голова к хвосту»:



Терпеновые углеводороды имеют общую формулу $(C_5H_8)_n$, и их часто называют **изопреноидами** [2, 13]. Число атомов водорода может не соответствовать этой формуле, но число атомов углерода в терпенах всегда кратно пяти. Например, дитерпеновый спирт фитол содержит большее число атомов водорода в сравнении с общей формулой, так как в нём меньше двойных связей:



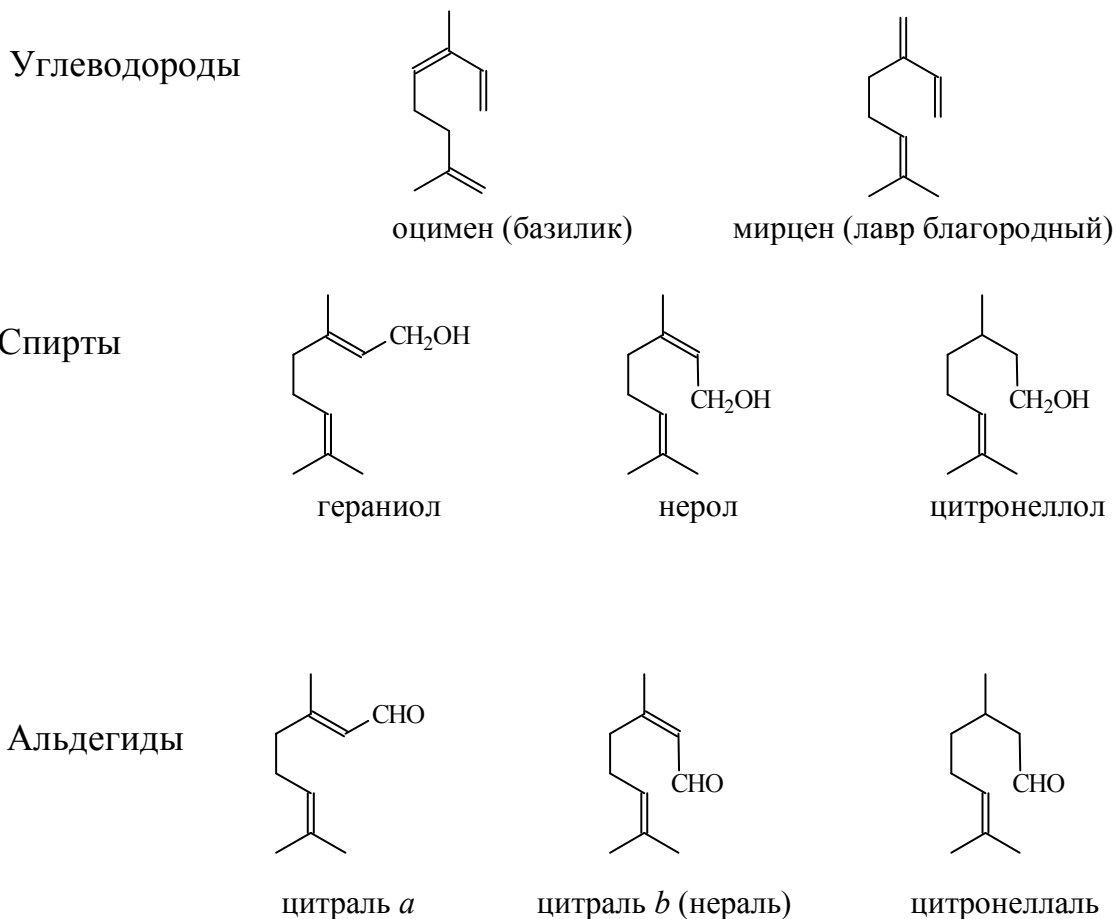
Терпены классифицируют по числу изопреновых фрагментов: монотерпены (терпены) – два изопреновых фрагмента (C_{10}), сесквитерпены – три изопреновых фрагмента (C_{15}), дитерпены – четыре изопреновых фрагмента (C_{20}), тритерпены – шесть изопреновых фрагментов (C_{30}).

Наиболее распространенными кислородсодержащими производными изопреноидных углеводородов являются спирты, альдегиды, кетоны и карбоновые кислоты.

Терпены являются составной частью **эфирных масел** [9] и содержатся в различных растениях. Эфирными маслами называются нерастворимые в воде маслообразные продукты, которые, в отличие от жиров, полностью испаряются и не оставляют на бумаге жирных пятен. Они применяются в производстве душистых веществ для приготовления экстрактов, а также для ароматизации мыла и косметических средств [10].

Монотерпены вследствие своей летучести и запаха особенно ценны для промышленности душистых веществ. Их подразделяют на *ациклические*, *моноциклические* и *бициклические*.

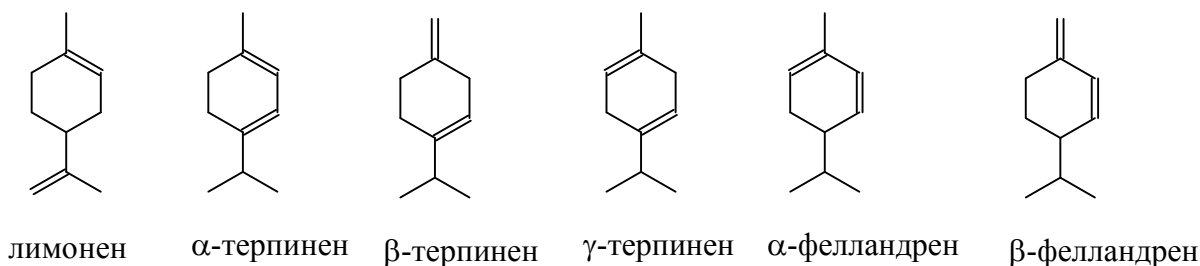
Наиболее распространены в природе ациклические терпены (такое название традиционно закреплено за монотерпенами), например:



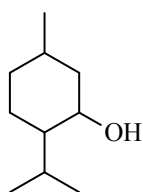
Окончания в названиях терпенов указывают на принадлежность к соответствующему классу (-ен, -ол, -аль).

Основой структуры моноциклических монотерпенов (терпенов) является *n*-ментан (1-(2-пропил)-4-метилциклогексан).

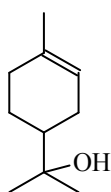
Углеводороды:



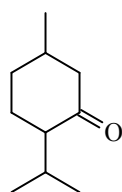
Спирты:



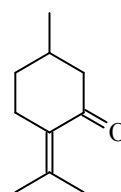
ментол

 α -терпинеол

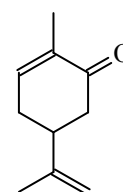
Кетоны:



ментон

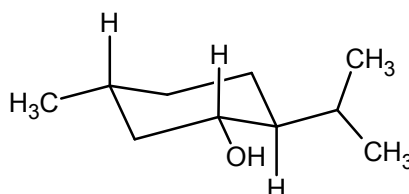


пулегон



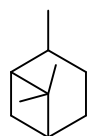
карвон

Ментол представляет собой 3-гидроксипроизводное *n*-ментана. Всего существует 4 диастереоизомера 3-гидроксипроизводное *n*-ментана. В структуре (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-ментола все заместители в циклогексановом фрагменте располагаются в экваториальных положениях, и ментол является наиболее термодинамически устойчивым соединением по сравнению с другими диастереомерами (изоментол, неоментол, изонеоментол):

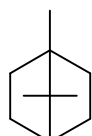
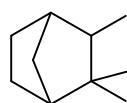


Ментол является составной частью масла мяты перечной, обладает характерным вкусом мяты и свойствами слабого антисептика.

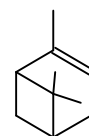
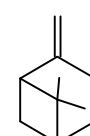
В структурах бициклических терпенов содержатся трех-, четырех-, пяти- и шестичленные насыщенные циклы. Наиболее распространены камфана, изокамфана, пинана:



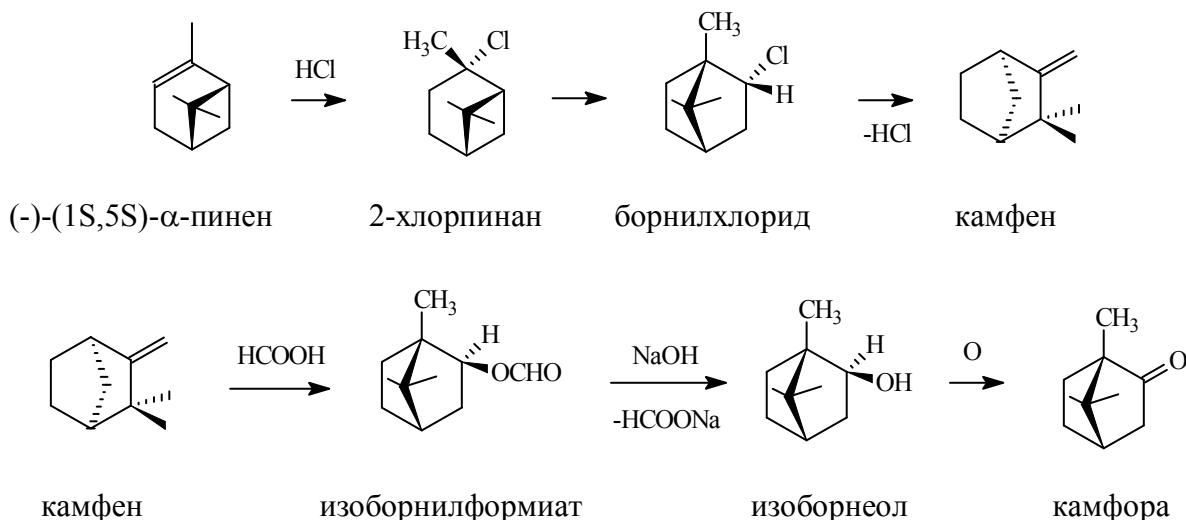
пинан

камфан
(борнан)

изокамфан

 α -пинен β -пинен

К бициклическим монотерпенам относятся камфора, борнеол, изоборнеол. Природная камфора обладает оптической активностью ($[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$) и образует бесцветные кристаллы с т. пл. 177°C . Камфора обладает характерным запахом. В настоящее время камфору получают из α -пинена:

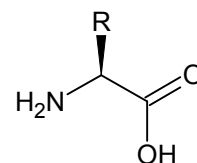


2. Азотсодержащие и полифункциональные соединения

К азотсодержащим природным и биологически активным соединениям относятся аминокислоты, алкалоиды [13], нуклеозиды и их производные, азотсодержащие гетероциклы, порфирины и др., а также большая часть лекарственных препаратов. Широкая распространённость азотистых соединений связана со способностью атома азота участвовать в образовании водородных связей, комплексных соединений и водорастворимых солей. Поэтому практически все соединения содержат трёхвалентный атом азота, за редкими исключениями, к которым относится, например, антибиотик левомецетин, содержащий нитрогруппу, связанную с бензольным кольцом.

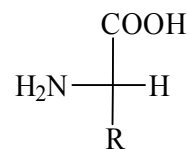
2.1. Аминокислоты и пептиды

Встречающиеся в природе α -аминокислоты, за исключением глицина, содержат асимметрический атом углерода, связанный с аминогруппой и карбоксильной группой. Обозначение конфигураций этих соединений до сих пор проводят по *DL*-системе.



Конфигурацию, соответствующую левовращающему (*Dextrorotary*) глицериновому альдегиду, обозначают буквой *D*, а противоположную — буквой *L* (от *Levorotary* — левовращающий; необходимо помнить, что дескрипторы *D* или *L* обозначают конфигурацию соединения, а не знак угла вращения).

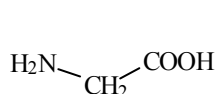
Природные α -аминокислоты принадлежат к *L*-ряду. В проекции Фишера аминогруппа оказывается слева, а том водорода – справа.



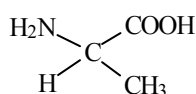
В зависимости от строения радикала R аминокислоты подразделяют на следующие группы:

алифатические аминокислоты, алифатические гидроксиаминокислоты, серусодержащие аминокислоты, дикарбоновые аминокислоты, диаминокарбоновые кислоты, жирноароматические аминокислоты, гетероциклические аминокислоты и иминокислоты.

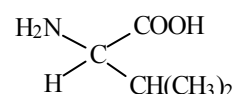
Алифатические аминокислоты



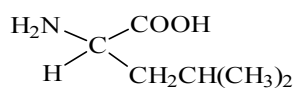
Глицин (*Gly*)



Аланин (*Ala*)



Валин (*Val*)

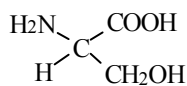


Лейцин (*Leu*)

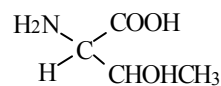


Изолейцин (*Ile*)

Гидроксиаминокислоты

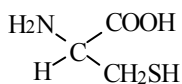


Серин (*Ser*)



Треонин (*Thr*)

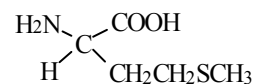
Серусодержащие аминокислоты



Цистеин (*Cys-SH*)

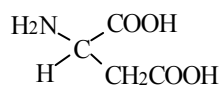


Цистин (*Cys-S-S-Cys*)

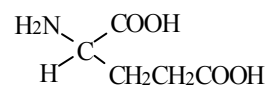


Метионин (*Met*)

Аминодикарбоновые кислоты

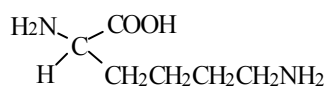
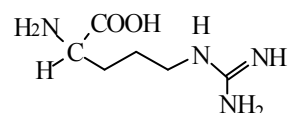


Аспарагиновая кислота (*Asp*)

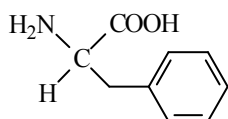
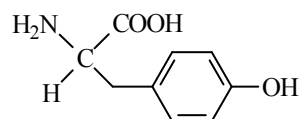


Глутаминовая кислота (*Glu*)

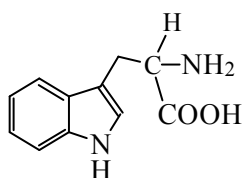
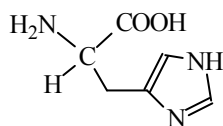
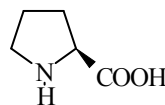
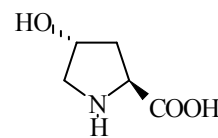
Диаминокарбоновые кислоты

Лизин (*Lys*)Аргинин (*Arg*)

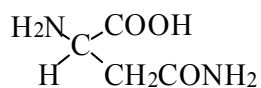
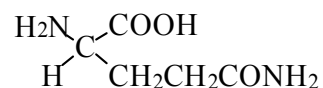
Жирноароматические аминокислоты

Фенилаланин (*Phe*)Тирозин (*Tyr*)

Гетероциклические аминокислоты (иминокислоты)

Триптофан (*Try*)Гистидин (*His*)Пролин (*Pro*)Гидроксипролин (*HyPro*)

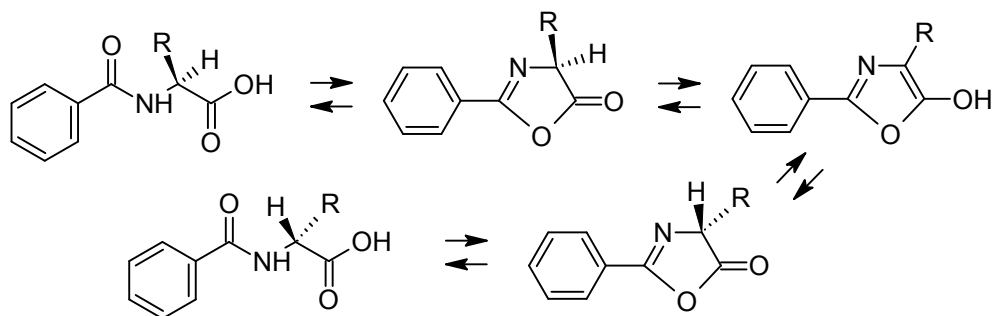
Для написания отдельных аминокислот (и их остатков) применяют сокращенные обозначения, представляющие собой первые три латинские буквы тривиального названия. Из природных аминокислот для нормального питания человека наиболее важны восемь: фенилаланин, треонин, метионин, валин, лейцин, изолейцин, лизин и триптофан. В природе встречаются также амиды аспарагиновой и глутаминовой кислот:

Аспарагин (*Asn*)Глутамин (*Gln*)

Аминокислоты вступают практически во все реакции, характерные для карбоновых кислот и аминов (этерификация, восстановление, ацилирование, алкилирование и др.), образуют циклические структуры (пиперазины, оксазолиноны и др.), и основные проблемы химии аминокислот связаны с разработкой методов получения олигомеров (пептидов), белков с сохранением конфигурации оптически активных аминокислот.

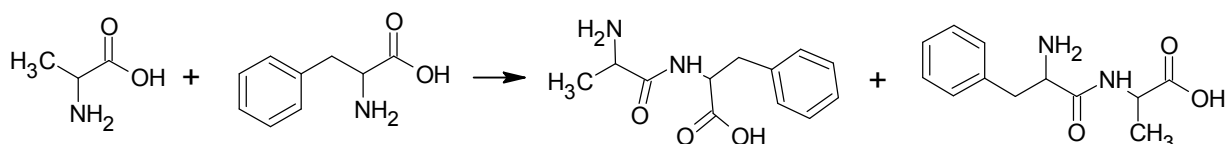
В настоящее время большинство аминокислот получают синтетически в рацемической форме, и почти для всех природных аминокислот найдены производные, кристаллизующиеся в виде отдельных энантиомеров, что позволяет легко получать энантиомерно чистые соединения методом прямой кристаллизации или кристаллизации вовлечением (*Chem. Rev.*, 1980, N.3,

215-230). Рацемизация используется в производстве для превращения ненужного энантиомера в целевой продукт. Аминокислоты рацемизируются при нагревании выше 150°C, под действием кислот, оснований и некоторых реагентов. Например, ацетиларгенин не претерпевает заметной рацемизации при кипячении в течение нескольких часов в ледяной уксусной кислоте, но при добавлении небольшого количества уксусного ангидрида он быстро теряет оптическую активность. Многие N-ацильные производные частично рацемизируются из-за промежуточного образования оксазолинона (азлактона):



Многие пептиды обладают биологической активностью, и в настоящее время ведётся активный поиск новых лекарственных соединений пептидной природы, построенных как из природных аминокислот, так и из соединений, не встречающихся в природе.

Для связывания двух молекул аминокислот необходимо соединить аминогруппу одной с карбоксильной группой другой. При этом образуется пептидная связь и формально должна выделиться молекула воды. Две разных аминокислоты могут дать два разных дипептида:



Чтобы получить только один из возможных продуктов, нужно **защитить** аминогруппу одной аминокислоты и карбоксильную группу другой. Кроме того, необходимо **активировать** оставшуюся карбоксильную группу для облегчения образования пептидной связи. В соответствии с этим, синтез дипептида состоит из следующих стадий:

- защита аминогруппы,
- защита карбоксильной группы,
- образование пептидной связи,
- удлинение пептидной цепочки,
- снятие защитных групп.

Карбоксильные группы обычно защищают этерификацией этанолом, метанолом или бензиловым спиртом. Наиболее распространённой защитой

аминогруппы является уретановая группа — *трет*-бутоксикарбонильная (BOC), бензилоксикарбонильная (Z), флуоренилметоксикарбонильная (Fmoc) и др. Защитные группы выбирают таким образом, чтобы избирательно снимать одни с сохранением других, чтобы избежать рацемизацию аминокислотных остатков, получить наибольший выход продукта. В настоящее время разработаны различные методы конденсации защищённых аминокислот и пептидов (азидный, карбодиимидный, конденсация под действием изоксазолиевых солей, окислительно-восстановительных процессов и др.), в том числе и эффективный метод с применением полимерных подложек, за разработку которого Мэррифилд получил Нобелевскую премию по химии.

К стратегии и тактике пептидного синтеза относится определение последовательности наращивания фрагментов, метода их конденсация, выбор защитных групп. Можно выделить две стратегии: ***последовательное наращивание*** и ***конденсация фрагментов***. Исходя из этих двух стратегий возможны три подхода к синтезу пептида:

- постепенное наращивание цепи со стороны концевой аминогруппы,
- постепенное наращивание цепи со стороны концевой карбоксильной группы,
- конденсация фрагментов.

Первый способ применяется редко, несмотря на его близость к биосинтезу белка. Он включает удаление защиты карбоксильной группы, её активацию и конденсацию. У этого метода два основных недостатка: (1) риск рацемизации максимален и (2) дополнительная стадия активации пептидной карбоксильной группы снижает общий выход. Последний недостаток следует из экспериментов, показывающих, что при использовании активированных ациламино кислот выходы выше, чем при использовании активированных пептидов (активация карбоксильной группы!).

Чаще всего используется наращивание со стороны концевой карбоксильной группы. Активированными реагентами в этом случае являются простые производные аминокислот, которые можно легко предохранить от рацемизации с помощью уретановых защитных групп. Выходы в пептидном синтезе можно значительно улучшить, если ацилирующий агент брать в умеренном избытке. Особенно это существенно для твёрдофазного синтеза, где избыток растворимого реагента легко отделяется от нерастворимого полимера. Метод последовательного наращивания эффективен для пептидов средней длины — до 20 аминокислот. Например, в растворе этим методом был получен гормон секретина, содержащий 27 аминокислот.

Преимущество метода конденсации фрагментов состоит в меньшем количестве последовательных конденсаций. При этом можно получать достаточно длинные пептиды. Успех метода зависит от правильного выбора

мест сшивки пептидных блоков. Предпочтительными местами сшивки являются аминокислоты, для которых невозможна рацемизация. Для этого C-концевой аминокислотой блока должен быть глицин или пролин. Пролин не может давать азлактона и поэтому не способен рацемизоваться по этому механизму.

Выбор защитных групп и способов активации. В пептидном синтезе используют два типа защитных групп — постоянные и временные. Первые защищают боковые радикалы и концевые группы и сохраняются на протяжении всего процесса наращивания аминокислотной цепочки. Вторые защищают аминокислотные группы на определённых стадиях и должны избирательно удаляться в присутствии постоянных защит. Эти задачи обычно легко решаются комбинацией бензильной и *трет*-бутильной защит. Например, карбоксильные группы (аспарагиновой и глутаминовой кислот) защищают превращением в *трет*-бутиловые сложные эфиры, гидроксильные группы (серина, тирозина и треонина) превращают в *трет*-бутиловые простые эфиры, аминогруппу лизина — *трет*-бутоксикарбонильной защитой. Аминогруппы аминокислот защищают бензилоксикарбонильными защитами. Последние снимаются гидрированием на палладии в процессе наращивания пептида, а в конце синтеза кислотным гидролизом удаляются *трет*-бутильные группы.

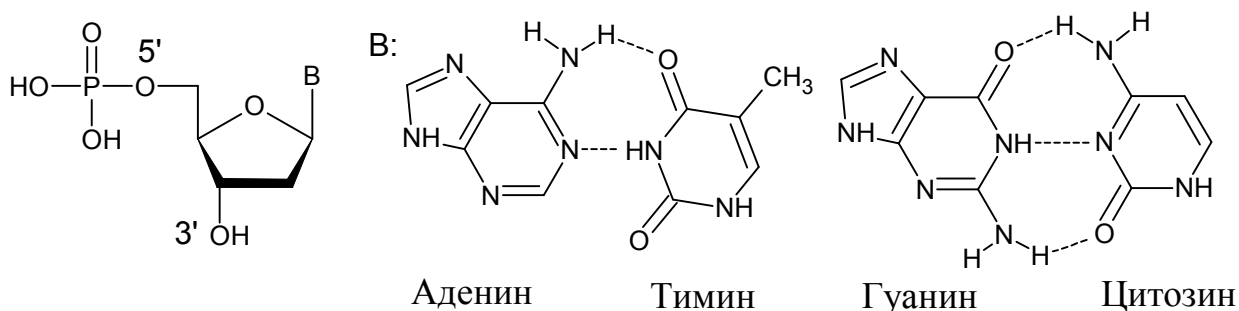
В присутствии двухвалентной серы (цистеин, цистин, метионин) гидрирование неприменимо. В этом случае удаётся решить задачу, поменяв местами бензильную и *трет*-бутильную группы. Первую используют в качестве постоянной, вторую — в качестве временной защиты. По окончании синтеза бензильные группы снимают действием более сильной кислоты.

2.2. Нуклеозиды, их производные и аналоги

Изучение химии нуклеиновых кислот было начато Фридрихом Мишером в 1868 г. с исследования химического состава гнойных клеток, которые он выделил промыванием использованных бинтов из клиники города Базеля. Мишер выделил фосфорсодержащее вещество, которое не поддавалось перевариванию протеолитическим ферментом пепсином. Он назвал это вещество **нуклеин**. Далее он выделил нуклеин из молок рейнского лосося и определил его эмпирическую формулу $C_{29}H_{49}N_9O_{22}P_3$. После работ Мошера химики все свои усилия направили на исследования белков. Интенсивное исследование нуклеиновых кислот началось только после 1-й мировой войны.

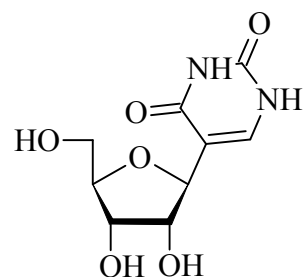
Первичная структура ДНК представляет собой полинуклеотидную цепочку, в которой остатки 2'-дезоксирибозы связаны в полимерную цепочку фосфатными мостками по 3'- и 5'-положениям. К остаткам дезоксирибозы

присоединено гетероциклическое основание с помощью β -гликозидной связи. В состав ДНК входят 4 основания: аденин, гуанин, цитозин и тимин.



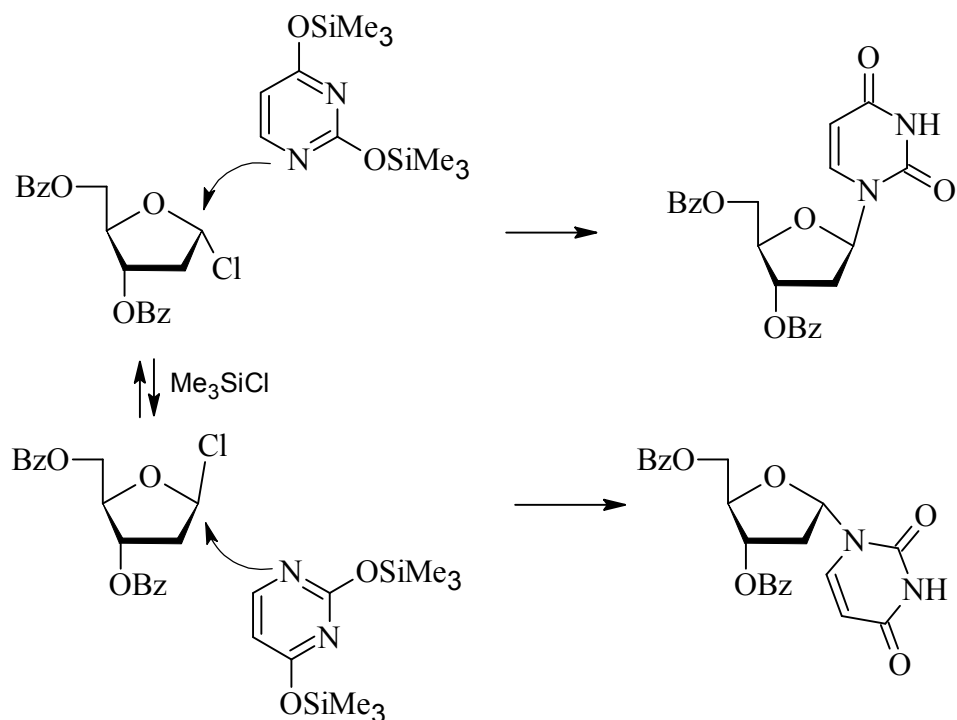
Вторичная структура ДНК была установлена Уотсоном и Криком в начале 50-х годов 20-го века (J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature*, 1953, **171**, 737). Лайнус Полинг предложил спиральную модель ДНК с основаниями, расположенными наружу. Уотсон и Крик установили, что основания находятся внутри спирали, образуемой углеводно-фосфатным скелетом. Между основаниями существуют водородные связи, что было определено исследованиями кислотно-основного титрования ДНК. Экспериментально было известно соотношение оснований в ДНК (правила Чаргаффа): (1) количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых и (2) соотношение "аденин : тимин" и "гуанин : цитозин" всегда близко к единице. Уотсон рассмотрел основания в их кето-формах, и сразу стало ясно, что водородные связи образуются между парами оснований "аденин - тимин" и "гуанин — цитозин". Плоскости оснований почти перпендикулярны оси двойной спирали. Две цепочки спирали антипараллельны. На один оборот в 3.4 нм приходится 10 нуклеотидных остатков для В-конформации ДНК. В более высококристаллической А-форме на один оборот спирали в 2.8 нм приходится 11 нуклеотидных остатков. Пары оснований повернуты на 20° от плоскости, перпендикулярной оси спирали.

В состав РНК входят 4 основных нуклеозида – аденозин, гуанозин, уридин (вместо тимидина ДНК) и цитозин. Кроме основных 8 нуклеозидов, нуклеиновые кислоты содержат и незначительные количества некоторых модифицированных нуклеозидов. Особенно много их в РНК. Например, псевдоурацил – 5- β -D-рибофуранозилурацил:



Синтез основных природных нуклеозидов заключается в гликозилировании гетероциклических оснований производными рибозы или 2-деоксирибозы. Наиболее популярным методом гликозилирования является **метод Гилберта-Джонсона**. Он применим в основном для пиримидиновых производных и основан на реакции О-алкильных производных пиримидинов с галогенозами. В настоящее время вместо алкоксипиримидинов используют

соответствующие силильные производные, которые легко получают из оснований. После гликозилирования силильные группы легко гидролизуются. Наилучшие выходы достигаются при проведении реакции в ацетонитриле при катализе HgBr_2 . Механизм реакции подобен реакции Гилберта-Джонсона. Отличие состоит только в уходящей группе: в реакции Гилберта-Джонсона уходит этильная группа, а в данном случае — триметилсилильная.



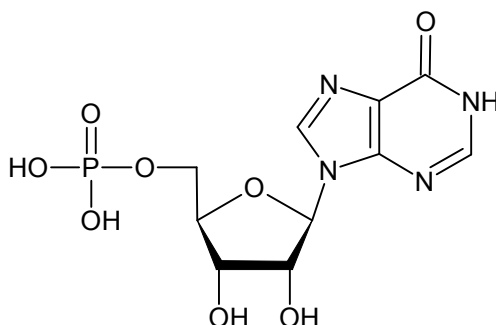
На соотношение аномеров влияет присутствие в реакционной смеси триметилсилилхлорида. Если условия реакции таковы, что он удаляется, то получается исключительно β -аномер. В присутствии триметилсилилхлорида образуется преимущественно α -аномер. Триметилсилилхлорид катализирует аномеризацию хлоруглевода, и из его β -аномера при $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции получается α -гликозид. Это справедливо и как для рибонуклеозидов, так и для 2'-дезоксирибонуклеозидов.

В отличие от обычного метода Гилберта-Джонсона, силильный метод применим и для синтеза пуриновых нуклеозидов. При синтезе последних первичными продуктами являются N3-гликозильные производные пуринов, которые далее перегруппировываются в N9-производные.

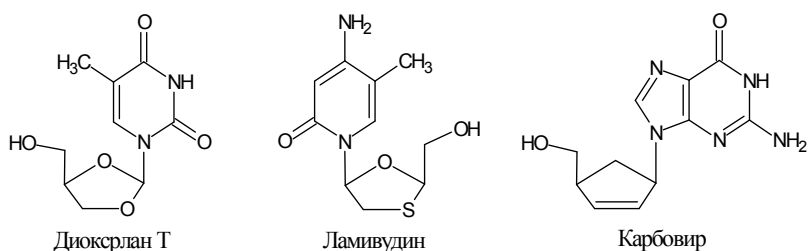
Эффективным вариантом силильного метода, разработанным Форбрюггеном, является реакция силилированного гетероцикла с полностью ацилированным углеводом в присутствии кислоты Льюиса (SnCl_4) в качестве катализатора. Реакцию проводят в дихлорэтаноле или ацетонитриле, выходы достигают 90% и более, образуется почти всегда β -аномер. Реакция идет через карбокатион, стабилизированный ацильной группой в 2'-положении, что объясняет высокую стереоселективность реакции.

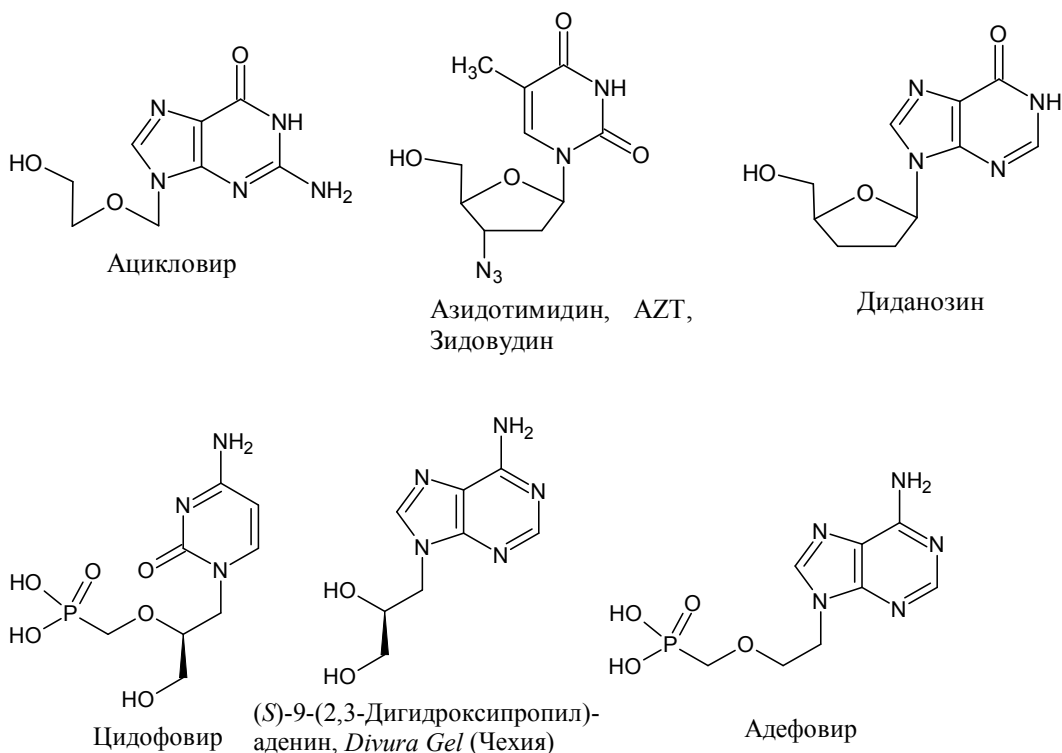
Нуклеотиды являются эфирами нуклеозидов и фосфорной кислоты. Фосфорная кислота может быть присоединена к любой гидроксильной группе углеводного остатка. Большинство нуклеозидов являются моноэфирами; кроме эфиров фосфорной кислоты, нуклеозиды могут содержать также эфиры пирофосфорной (АДФ) и триполифосфорной кислоты (АТФ).

Впервые нуклеотид — инозинмонофосфат — был выделен Либихом в 1847 г. из гидролизата мяса. Этот нуклеотид мало распространён в природе, и он образовался в результате дезаминирования аденозина при обработке Либихом гидролизата нитритом натрия.



Нуклеотиды являются мономерами в синтезе ДНК и РНК, и это их свойство используется при разработке новых противовирусных препаратов. Так как полимеризация нуклеиновой кислоты идёт путём присоединения 5'-фосфорилированного нуклеозида к свободной 3'-гидроксильной группе полимерной цепочки, то отсутствие в нуклеозиде гидроксильной группы в 3'-положении прекратит процесс полимеризации. После присоединения подобного нуклеозида к 3'-концу растущей цепочки следующий нуклеозид не "найдёт" 3'-гидроксильной группы, не сможет присоединиться к модифицированному нуклеозиду, и рост цепи нуклеиновой кислоты прекратится. Наиболее интенсивно синтез ДНК или РНК идёт в раковых клетках и в клетках, поражённых вирусами, и среди модифицированных нуклеозидов найдено множество соединений, обладающих противовирусным и противораковым действием (*Chem. Rev.*, 2010, 3337-3370; E. De Clercq, *Antiviral Research*, 2005, 67, 56-75). В качестве модификации 3'-гидроксильную группу заменяют какой-либо другой (азидотимидин — первый препарат против вируса иммунодефицита), просто удаляют её (3'-дезоксидегидроцитозин), заменяют углеводный фрагмент подобной ему нециклической структурой (противогерпетические препараты ацикловир, цидофовир, адефовир):





2.3. Алкалоиды

Алкалоидами называются азотистые основания, содержащиеся в растениях [11]. В растениях алкалоиды существуют в виде солей с органическими кислотами. Многие алкалоиды оказывают специфическое физиологическое действие на организм человека и животных. Препараты, содержащие алкалоиды, давно используются в качестве лекарственных, наркотических и вкусовых веществ.

Алкалоиды выделяют путем обработки измельченных частей растений щелочами. При этом алкалоиды переходят в свободные основания, которые могут быть выделены экстракцией органическими растворителями или перегонкой с водяным паром.

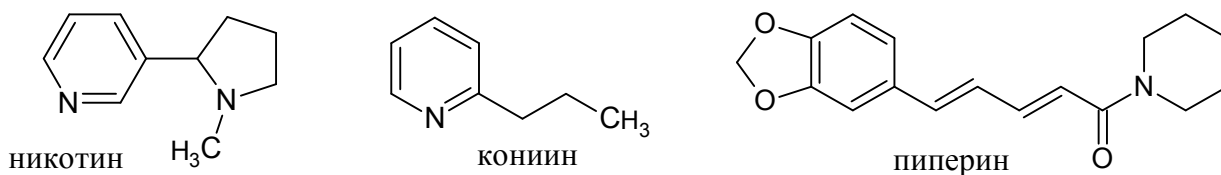
Большинство алкалоидов являются гетероциклическими соединениями, и их классифицируют по типам гетероциклов или по растениям, в которых они встречаются.

К алкалоидам пиридинового ряда относят содержащиеся в растениях соединения, имеющие в структуре пиридиновое или пиперидиновое кольцо.

Никотин (3-(N-метил-2-пирролидинил)пиридин) наряду с другими алкалоидами содержится в листьях табачных растений. Он сильно ядовит (летальная доза 30-60 мг), воздействуя на вегетативную нервную систему – повышает кровяное давление за счет сужения кровеносных сосудов. Никотин используется для борьбы с вредными насекомыми.

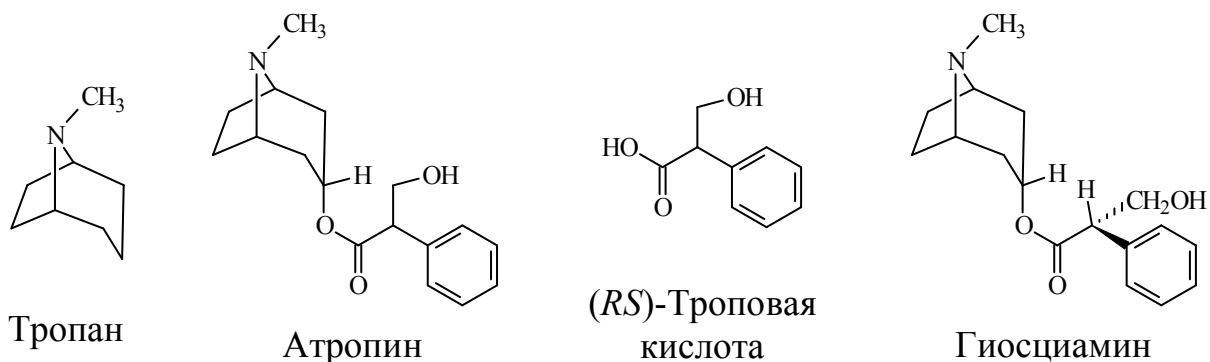
Кониин (2-пропилпиридин) содержится в крапчатом болиголове и также очень ядовит.

Пиперин – основной алкалоид черного перца, является носителем вкуса перца.

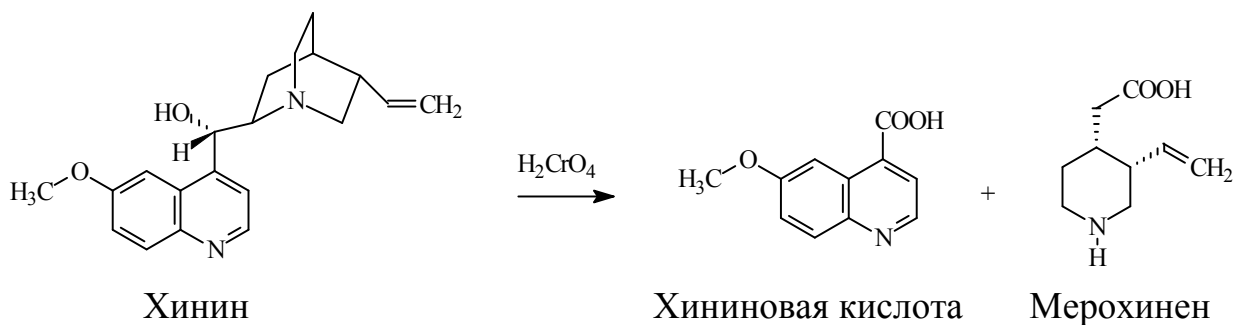


В основе структуры алкалоидов тропанового ряда алкалоидов лежит *тропан* – 8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан.

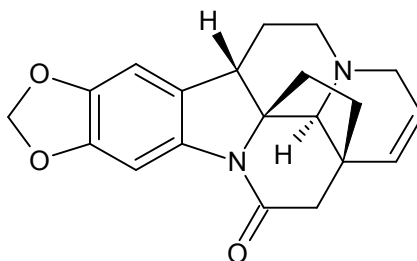
Атропин содержится в красавке и является сложным эфиром тропина и (*RS*)-троповой кислоты. Вызывает расширение зрачка и применяется в глазной практике в качестве мидриатического средства. Левовращающий энантиомер (*гиосциамин*) содержит (*S*)-троповую кислоту и был выделен из белены.



К алкалоидам хинолинового ряда относится *хинин*, содержащийся в коре хинного дерева (цинхоне). Хинин применялся в качестве антисептического средства и долгое время был единственным средством против острых малярийных заболеваний. Хинин содержит хинолиновый фрагмент и хинуклидиновое ядро (1-азабицикло[2,2,2]октан). При окислении хинина хромовой кислотой хинуклидиновое ядро разрушается и образуются *хининовая кислота* и *мерохинен*:



В настоящее время химики продолжают выделять новые алкалоиды и исследовать их структуру. Структуры встречаются достаточно сложные, содержащие несколько асимметрических атомов в конформационно подвижной конденсированной системе гетероциклов, например, алкалоид шизозигин (schizozygine), выделенный из восточноафриканского растения *Schizozygia caffaeoides*, используемого в Кении для лечения кожных заболеваний (*J. Org. Chem.*, 2007, 2508):



Перечень вопросов по всему курсу

1. Какое место занимает биоорганическая химия в системе химических и биологических наук?
2. Что является объектом исследования биоорганической химии?
3. Какие важнейшие моносахариды Вы знаете? Изобразите их структуру.
4. Приведите примеры изомерии моносахаридов: структурная изомерия, кольчато-цепная таутомерия, конформационная и оптическая изомерия. Какие соединения называются эпимерами, аномерами?
5. Дайте объяснение аномерному эффекту.
6. Как можно оценить устойчивость конформаций пираноз?
7. Приведите порядок ацилирования гидроксильных групп альдопираноз.
8. С помощью каких реакций можно осуществить взаимопревращения моносахаридов? (Распад по Руффу, по Волю, расщепление дисульфонов, синтез по Фишеру-Килиани)
9. Какие методы изменения конфигурации асимметрических атомов моносахаридов Вы знаете?
10. Какие соединения образуются при восстановлении глюкозы, фруктозы, маннозы?
11. Приведите структурные формулы возможных продуктов окисления глюкозы и маннозы в различных условиях (кетопроизводные, карбоновые кислоты и др.).
12. Какие превращения наблюдаются при действии на альдогексозы разбавленного раствора щёлочи (0.01 M NaOH)?

13. Изобразите структурную формулу озона и приведите схему его получения из глюкозы.
14. Какие методы гликозилирования Вы знаете? Приведите примеры.
15. Какие структурные фрагменты называются агликонами?
16. Приведите классификацию дисахаридов. К какому типу дисахаридов относятся сахароза, мальтоза, целлобиоза?
17. Охарактеризуйте роль углеводов в живом организме.
18. Какую структуру имеют циклодекстрины и где они применяются?
19. Какие методы получения α -аминокислот Вы знаете? Как можно получить оптически активные аминокислоты?
20. Перечислите основные химические свойства α -аминокислот.
21. Какие защитные группы используются при синтезе пептидов?
22. Ангидридный, азидный метод конденсации защищенных аминокислот, применение карбодиимидов, изоксазолиевых солей, конденсация при окислительно-восстановительном процессе.
23. В каких условиях происходит рацемизация аминокислот?
24. Твердофазный пептидный синтез.
25. Стратегия и тактика пептидного синтеза: последовательное наращивание и конденсация фрагментов, выбор защитных групп и способов активации.
26. Какова структура нуклеиновых кислот? Чем объясняется принцип комплиментарности оснований?
27. Упаковка ДНК: нуклеотаж, соленоид, единичное волокно и хроматид.
28. Структура и типы РНК: рибосомальная, матричная (информационная), транспортная.
29. Классификация нуклеозидов и нуклеотидов, их биологическая роль.
30. Методы синтеза нуклеозидов: реакция Кенигса-Кнорра, метод Гилберта-Джонсона, силильный метод, метод Гельфериха.
31. Взаимопревращения природных нуклеозидов: дезаминирование, аминирование, 2'-дезоксигенирование.
32. Цикло-(ангидро-)нуклеозиды.
33. Ацилирование, алкилирование нуклеозидов, образование ацеталей.
34. Гидролиз гликозидной связи.
35. Фосфорилирование нуклеозидов, образование фосфодиэфирной и пирофосфатной связи. Фосфорилирующие реагенты.
36. Синтез олигонуклеотидов через фосфодиэфиры, фосфотриэфиры, с использованием твердофазной подложки.
37. Основные методы синтеза модифицированных и ациклических нуклеозидов. Поиск новых противовирусных препаратов.
38. Классификация липидов, их роль в живых организмах.
39. Строение и свойства простых липидов – жиров и восков.

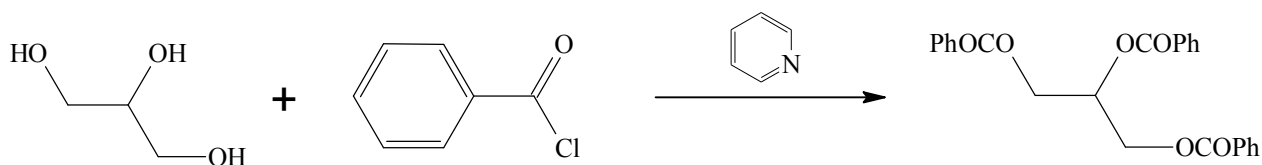
40. Химические свойства жиров: гидролиз, переэтерификация, изомеризация (элаидирование), окисление, присоединение по двойной связи и полимеризация.

41. Строение и биологические функции сложных липидов – фосфолипидов, сфинголипидов и гликолипидов.

СИНТЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1. Глицеринтрибензоат

Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Дрофа, 2001. С. 208.



В коническую колбу объемом 50 мл помещают 8 мл абсолютного пиридина (отмеряют под тягой!) и 1.8 г безводного глицерина. Смесь охлаждают в бане с холодной водой. Медленно, в 3-4 порции, приливают 8.4 г (6.8 мл) бензоилхлорида (под тягой!). Реакционную массу оставляют стоять на 1 ч, затем подогревают до 50-60°C на горячей водяной бане. Охлаждают на бане с холодной водой и разбавляют 30 мл 5%-ной соляной кислоты. Декантируют водный раствор с густого маслообразного трибензоата глицерина. Промывают его трижды по 25 мл воды декантацией. Продукт растворяют при нагревании в 15 мл 70%-го этанола. После охлаждения в ледяной бане выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера и сушат на воздухе.

Выход около 4.5 г, т. пл. 73-74°C.

Контрольные вопросы:

Какие вещества, кроме продукта, содержатся в реакционной массе по окончании реакции?

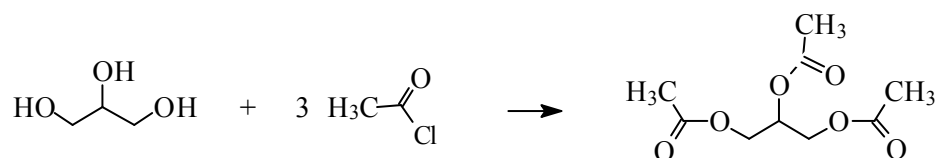
Можно ли пиридин заменить другим основанием и каким?

Является ли продукт хиральным соединением? Какие хиральные производные глицерина Вы знаете?

Какие производные глицерина встречаются в природе, среди лекарственных препаратов?

2. Глицеринтриацетат

Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Дрофа, 2001. С. 210.



В колбу круглодонную одногорлую объемом 50 мл помещают 24 г (22 мл) хлористого ацетила (или уксусного ангидрида) и 1 г безводного хлорида цинка (под тягой!). Присоединяют к колбе обратный холодильник и прибавляют по каплям через обратный холодильник 7.2 г безводного глицерина. Кипятят смесь в течение 1 ч и выливают в стакан, содержащий 50 мл воды. Осторожно, во избежания вспенивания и выбросов (под тягой!), присыпают поташ (K_2CO_3) до прекращения выделения углекислого газа и исчезновения запаха хлористого ацетила. Добавляют еще некоторое количество поташа. Выделившийся триацетат глицерина экстрагируют этилацетатом. Растворитель отгоняют и перегоняют продукт при 171°C и 40 мм рт. ст. Выход 9.5 г, n_D^{20} 1.4319.

Контрольные вопросы:

Какие вещества, кроме продукта, содержатся в реакционной массе по окончании реакции?

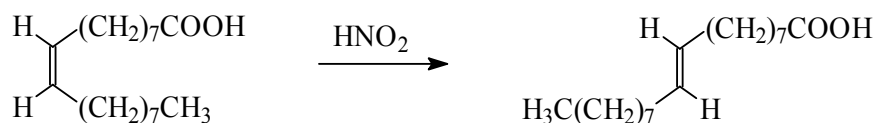
Можно ли хлорид цинка заменить другим катализатором и каким?

Является ли продукт хиральным соединением? Какие хиральные производные глицерина Вы знаете?

Какие производные глицерина встречаются в природе, среди лекарственных препаратов?

3. Элаудиновая кислота

Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Дрофа, 2001. С. 211.



В коническую или плоскодонную колбу помещают 10 г олеиновой кислоты и 30 мл 20%-ной серной кислоты. Смесь встряхивают и небольшими

порциями вносят 7 г нитрита натрия. После добавления каждой порции смесь встряхивают. После прибавления всего нитрита натрия смесь оставляют на час, охлаждая льдом. Отделяют застывший слой элаидиновой кислоты, отфильтровывают ее от остатков олеиновой кислоты.

Выход 1-2 г, т. пл. 50-51°C.

Контрольные вопросы:

Какой фактор оказывает определяющее влияние на выход элаидиновой кислоты?

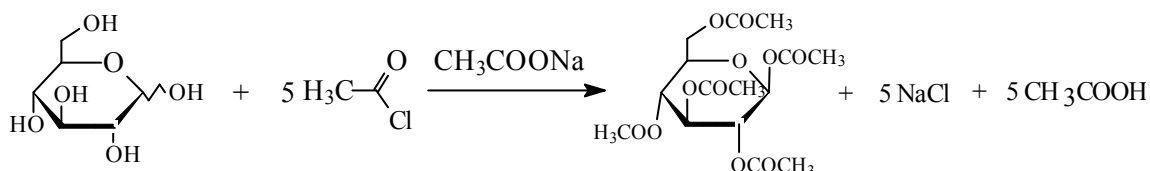
В чём состоит роль нитрита натрия?

Можно ли данный метод использовать для превращения элаидиновой кислоты в олеиновую и почему?

В виде каких изомеров (*Z* или *E*) существуют другие ненасыщенные жирные кислоты?

4. Пентаацетат β -D-глюкопиранозы

Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Дрофа, 2001. С. 213.



Тщательно растирают в ступке 1 г безводной *D*-глюкозы и 0.6 г безводного ацетата натрия. Смесь помещают в круглодонную колбу, присоединяют обратный холодильник и приливают через холодильник 6 мл хлористого ацетила (или уксусного ангидрида). Реакционную массу нагревают на кипящей водяной бане в течение 3 ч и выливают в 30 мл холодной воды. Полученную кристаллическую массу растирают и оставляют на 30 минут под слоем воды. Продукт отфильтровывают на воронке Бюхнера и перекристаллизовывают из 8 мл этилового спирта.

Выход 1.5 г, т. пл. 130-131°C.

Контрольные вопросы:

Почему в ходе реакции образуется исключительно β -аномер?

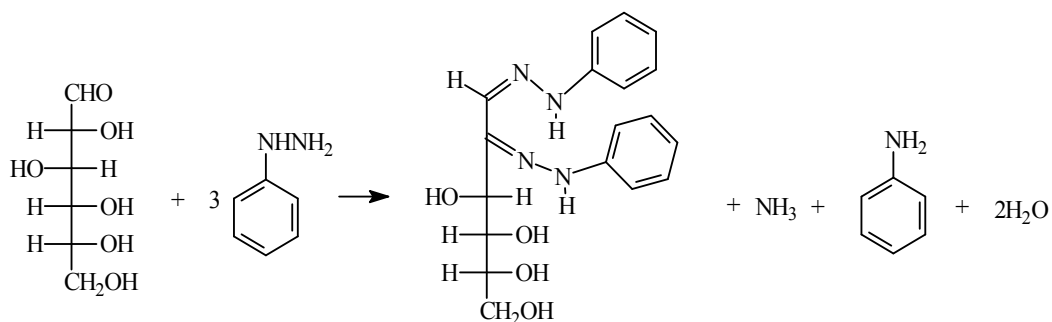
Чем объясняется широкая распространённость глюкозы в природе?

В виде каких конформаций существуют пиранозы?

Какие гидроксильные группы *D*-глюкозы труднее бензоилируются и почему?

5. Фенилоззон *D*-глюкозы

Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Дрофа, 2001. С. 215.



В колбе объемом 100 мл, снабженной обратным холодильником, растворяют 1 г *D*-глюкозы в 50 мл воды. Прибавляют 2.4 г свежеперегнанного фенилгидразина и 1.3 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают 2 ч на кипящей водяной бане и охлаждают. Отфильтровывают выпавший фенилоззон на воронке Бюхнера, промывают его небольшим количеством 10%-ной уксусной кислоты, водой, холодным этанолом и сушат.

Выход 0.9 г, т. пл. 203-204°C.

Контрольные вопросы:

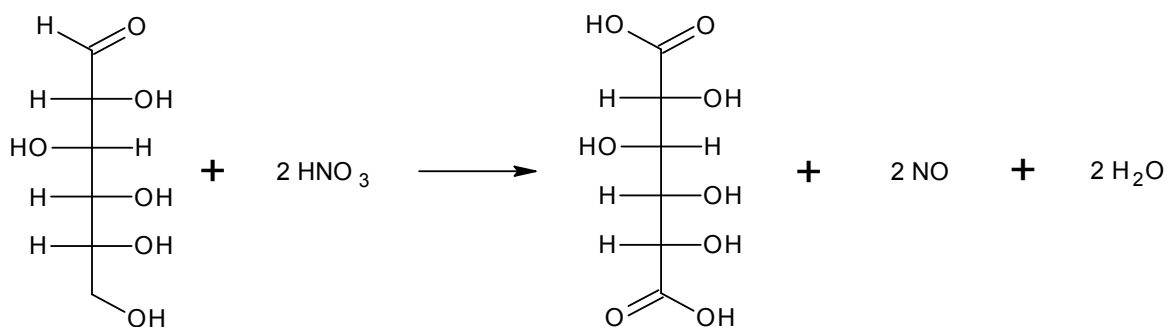
Каков механизм Вы можете предложить для реакции получения фенилоззона?

Можно ли превратить фенилоззон в карбонильное соединение? Предложите реагент для этого превращения.

Какие моносахариды дают одинаковые, а какие — разные фенилоззоны?

6. Глюкосахарная кислота

Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Дрофа, 2001. С. 216.



В фарфоровой чашке смешивают 5.4 г *D*-глюкозы с 32 мл 25%-ной азотной кислоты и нагревают смесь на кипящей водяной бане под тягой при непрерывном перемешивании до прекращения выделения окислов азота. Раствор упаривают до консистенции сиропа, добавляют 10 мл воды, нагревают до 50-60°C и осторожно нейтрализуют (сильное вспенивание!) растертым в порошок карбонатом калия (карбонат натрия использовать нельзя) до pH 6-8. Раствор фильтруют, охлаждают и по каплям добавляют уксусную кислоту до pH 5 (слабый запах кислоты). Смесь оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы монокалиевой соли сахарной кислоты отфильтровывают на маленькой воронке Бюхнера и промывают 2 мл ледяной воды. Для очистки соль перекристаллизовывают из 4 мл воды.

Выход 1 г.

Контрольные вопросы:

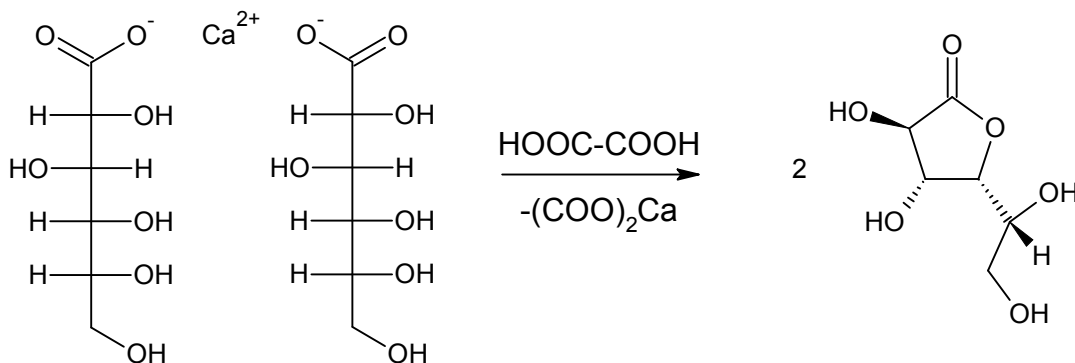
Почему глюкосахарную кислоту выделяют в виде монокалиевой соли?

Изобразите стереохимическую проекцию молекулы глюкосахарной кислоты, манносахарной кислоты, галактосахарной кислоты.

Почему сахарные кислоты плохо кристаллизуются? В каких формах они существуют?

7. γ -Лактон *D*-глюконовой кислоты

Источник: O. F. Hedenburg *J. Amer. Chem. Soc.* 1915. Vol. 37. N. 2. P. 345-372.



Смесь 15.1 г (0.035 моль) *D*-глюконата кальция и 4.4 г (0.048 моль) кристаллической щавелевой кислоты нагревают в 200 мл воды на кипящей водяной бане в течение 1 ч. Смесь охлаждают и отфильтровывают оксалат кальция. Отгоняют воду в вакууме на роторном испарителе при температуре бани 45°C. Полученный сироп нагревают на масляной бане при температуре 120-130°C в течение 4-5 ч и затем растворяют в 200 мл абсолютного этанола или 2-пропанола. Отделяют раствор лактона от не растворившегося остатка полиглюконовой кислоты и отгоняют спирт при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из 50 мл абсолютного спирта (или 40 мл 2-пропанола) и получают около 2 г продукта с т. пл. 134-135°C и $[\alpha]_D^{20}$ 67° (через 7 минут после растворения).

Контрольные вопросы:

С какой целью применяется глюконат кальция в медицине?

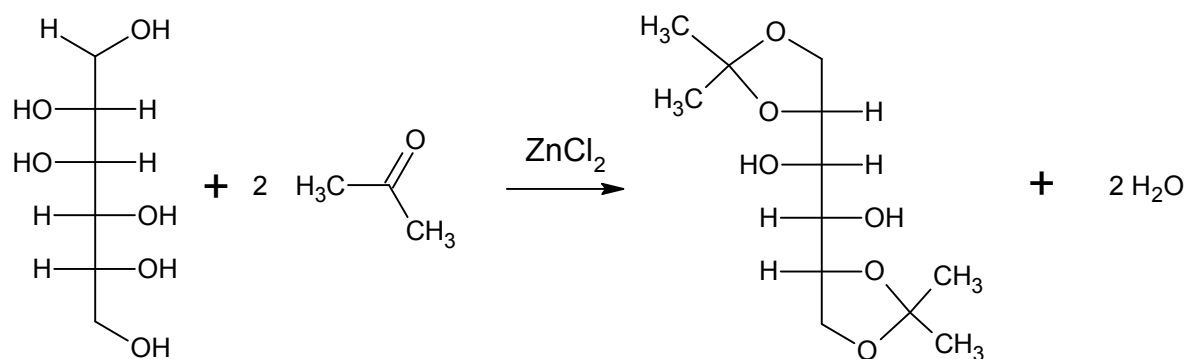
Каким методом можно получить глюконат кальция?

Почему для величины удельного вращения указано время его измерения после астворения?

Может ли глюконовая кислота обрвать шестичленный лактон?

8. 1,2:5,6-Ди-*O*-изопропилиден-*D*-маннит

Источник: Н. Yokoyama, Н. Kobayashi, М. Miyazawa, S. Yamaguchi, Y. Hirai. *Heterocycles*. 2007. Vol. 74. P. 283-292.



К смеси 300 мл сухого ацетона и 33 г *D*-маннита, охлажденной до 0°C, при перемешивании присыпают 48 г безводного хлорида цинка. Перемешивание продолжают в течение 24 ч при комнатной температуре, при этом маннит растворяется. Раствор охлаждают до 0°C и быстро выливают в суспензию 48 г мелко растертого карбоната калия в 60 мл воды, охлажденной также до 0°C. Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, фильтруют через складчатый фильтр, осадок промывают

ацетоном (или этилацетатом, 3×50 мл). К объединенным фильтратам добавляют 1 мл концентрированного раствора аммиака и отгоняют ацетон при пониженном давлении на роторном испарителе.

К остатку добавляют 30 мл воды и экстрагируют продукт этилацетатом (3×50 мл). Полученный раствор сушат сульфатом натрия, упаривают досуха на роторном испарителе. Из остатка экстрагируют продукт петролейным эфиром несколько раз: нагревают на водяной бане с 400 мл петролейного эфира, горячий раствор декантируют в другую колбу, охлаждают, отфильтровывают выпавшие белые игольчатые кристаллы и фильтрат опять используют для экстракции.

Выход 34 г (60 %), т. пл. 118-120°C.

Контрольные вопросы:

Почему для высушивания ацетона не используют осушители, обладающие кислотными или основными свойствами?

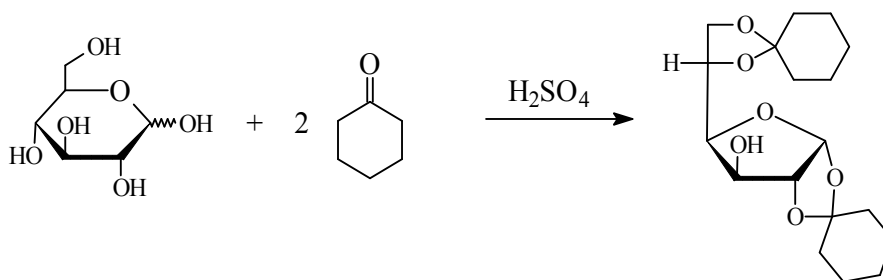
Какие примеси образуются в ходе реакции?

Какие ещё катализаторы, кроме хлорида цинка, можно использовать для получения диацетонида маннита?

Какие факторы влияют на выход продукта?

Почему ацетон даёт диоксолановые, а не 1,3-диоксановые производные углеводов?

9. 1,2:5,6-Ди-О-циклогексалиден-D-глюкофураноза



Метод 1. Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Дрофа, 2001. С. 217.

В стакане смешивают 8 мл циклогексанона, 5 мл диоксана и 6.5 г безводной растертой D-глюкозы. Смесь нагревают на водяной бане до 60°C и при перемешивании стеклянной палочкой прибавляют по каплям 1.5 мл концентрированной серной кислоты. Через 10 минут реакционная масса становится коричневой, а через час густеет и затвердевает. Смесь оставляют стоять еще 30 минут и растирают с 20 мл воды. Продукт отфильтровывают на воронке Бюхнера и еще дважды растирают с 20 мл воды для удаления остатков серной кислоты. Промывные воды после третьей обработки должны иметь pH 4-5. Полученные кристаллы сушат и перекристаллизовывают из

180 мл петролейного эфира в круглодонной колбе с обратным холодильником.

Выход 4.8 г, т. пл. 132-133°C.

Метод 2. *Источник:* R. C. Hockett, R. E. Miller, A. Scattergood. *J. Amer. Chem. Soc.* 1949. Vol. 71. N. 9. P. 3072-3076.

Смесь 45 г (0.25 моль) безводной *D*-глюкозы, 100 мл (1 моль) циклогексанона и 6.5 мл концентрированной серной кислоты (*d* 1.84) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. К реакционной массе добавляют 250 мл гептана и нагревают на водяной бане до растворения твердого осадка и образования двух жидких слоев. Гептановый слой отделяют от темного маслянистого слоя, охлаждают и помещают в морозильную камеру (-5...-10°C) на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного петролейного эфира и сушат. Выход 36 г (43%). Продукт размягчается при 105°C и плавится при 109-113°C. После перекристаллизации из метилциклогексана (6 мл/г) и гептана (20 мл/г) получают продукт с т. пл. 131-132°C и $[\alpha]_D^{31} -2.2^\circ$ (с 2.27, этанол).

Контрольные вопросы:

Какие примеси образуются в ходе реакции?

Какие ещё катализаторы, кроме серной кислоты, можно использовать для получения диацетонида маннита?

Какие факторы влияют на выход продукта?

Почему циклогексанон даёт диоксолановые, а не 1,3-диоксановые производные углеводов?

10. *D*-(-)-Винная кислота

Источник: M. Saotome, Y. Yamamoto, N. Watani, R. Kayama. Патент США 3953504. Рацемизация оптически активной винной кислоты. 1976.

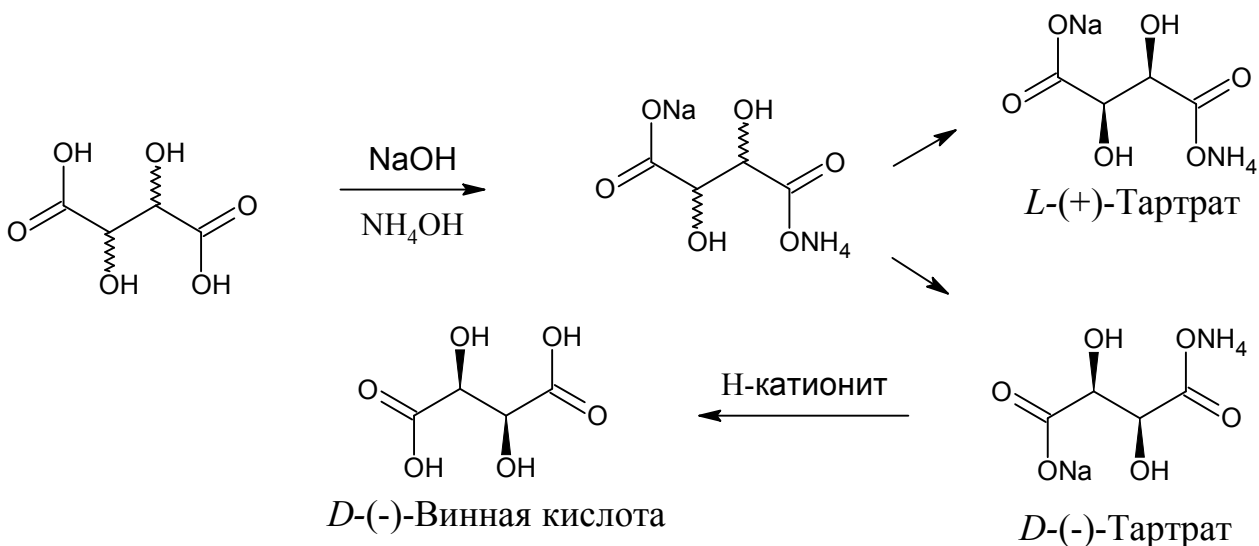
В природе встречается *L*-(+)-винная кислота, которая широко используется в синтетической практике для расщепления рацемических аминов. При этом выделяется один из энантиомеров, и для выделения его антипода необходимо использовать *D*-(-)-винную кислоту. *D*-(-)-Винная кислота может быть получена путём самопроизвольной кристаллизации отдельных энантиомеров из натрий-аммониевой соли рацемической винной кислоты (виноградной кислоты). Впервые этот процесс открыл Луи Пастер в середине 19 века, и натрий-аммониевая соль винной кислоты получила его имя. Солью Пастера называют тетрагидрат натрий-аммониевой соли винной кислоты, который является конгломератом (смесью отдельных кристаллов чистых энантиомеров) и кристаллизуется при температуре ниже 27°C. При

более высокой температуре выпадает дигидрат, который не является конгломератом и не может быть разделён на чистые энантиомеры методом избирательной кристаллизации (или кристаллизации вовлечением).

В настоящее время найдено лишь несколько сотен веществ, кристаллизующихся в виде конгломератов, которые могут быть разделены кристаллизацией на энантиомеры. Подобное разделение не требует дополнительных реагентов, дополнительных химических реакций, и поэтому используется в производстве лекарственных препаратов (например, левомицетин), оптически активных аминокислот и других важных продуктов.

Процесс получения *D*-(-)-винной кислоты состоит из трёх стадий:

- 1) получение натрий-аммониевой соли *D/L*-винной кислоты,
- 2) расщепление рацемической соли на отдельные энантиомеры методом кристаллизации из дистиллированной воды,
- 3) выделение *D*-(-)-винной кислоты из соли с помощью ионообменной



СМОЛЫ.

Физические свойства винных кислот:

<i>L</i> -(+)-Винная кислота ((<i>R,R</i>)-2,3-дигидроксибутандиовая)	т. пл. 170-172°C	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +12^\circ$ (<i>c</i> = 20, вода)
<i>D</i> -(-)-Винная кислота ((<i>S,S</i>)-2,3-дигидроксибутандиовая)	т. пл. 172-174°C	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -12^\circ$ (<i>c</i> = 20, вода)
<i>DL</i> -Винная кислота (рацемат) (виноградная кислота)	т. пл. 210-212°C	
<i>мезо</i> -Винная кислота	т. пл. 165-166°C	

Растворяют 150 г (1 моль) *DL*-винной кислоты в 280 мл дистиллированной воды, добавляют 40 г (1 моль) NaOH и 1 моль раствора аммиака (около 80 мл, до pH>8). Полученный раствор фильтруют тёплым от механических примесей во *взвешенную свежемытую дистиллированной водой литровую колбу*, доводят массу раствора дистиллированной водой до 560 г (воду добавляют через тот же фильтр) и выдерживают 5-10 мин. при 40°C. Вычисляют концентрацию раствора в расчёте на тетрагидрат натрий-аммониевой соли винной кислоты и заносят данные в таблицу:

Номер кристаллизации	Раствор				Кристаллы	
	Масса раствора, г	Масса соли, г	Концентрация, %	α_D^{20} (кювета 2 дм)	Масса, г	α_D^{20} (400 мг в 20 мл H ₂ O, кювета 2 дм)
1	560	261	47	0	30	+1.0
2	513	231	47	-4.5	30	-1.0
...

Охлаждают раствор до 15°C, добавляют свежеприготовленную затравку *D*-(-)-соли Пастера (или *L*-(+)-соли) и кристаллизуют при медленном охлаждении до 10°C в течение 1 ч. (*При охлаждении до 15°C раствор должен оставаться прозрачным и не мутнеть. Если раствор помутнел, то добавляют несколько капель раствора аммиака. Затравка не должна растворяться при 15°C.*) В процессе кристаллизации время от времени осторожно встряхивают колбу, чтобы выделяющиеся кристаллы меньше оседали на её стенках.

Отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают их минимальным количеством дистиллированной воды, охлажденной до 5°C, высушивают при комнатной температуре, взвешивают и заносят данные в таблицу.

Измеряют вращение (α_D^{20}) полученного продукта, которое должно составлять около 1° (по абсолютной величине) для раствора 400 мг соли в 20 мл воды при 20°C, кювета длиной 2 дм, что соответствует $[\alpha]_D^{20}$ 25°. Если измеренное значение α_D^{20} меньше 0.8°, то кристаллы загружают в маточный раствор и кристаллизацию повторяют. Определяют также вращение маточного раствора, которое должно быть противоположного знака. Заносят все данные в таблицу.

Отгоняют на ротаторном испарителе воду из маточного раствора для получения исходной концентрации соли. Для этого лучше взять часть раствора. После отгонки части воды растворы объединяют, отфильтровывают при температуре 40-50°C во взвешенную колбу и доводят до нужной массы дистиллированной водой (воду добавляют через тот же фильтр), добавляют несколько капель раствора аммиака.

Охлаждают раствор до 15°C, добавляют свежеприготовленную затравку энантиомера соли Пастера, находящегося в избытке в растворе (*L*-(+)-соли если раствор вращает по часовой стрелки или *D*-(-)-соли - если

вращает против) и кристаллизуют при медленном охлаждении до 10°C в течение 1 ч. (*При охлаждении до 15°C раствор должен оставаться прозрачным и не мутнеть. Если раствор помутнел, то добавляют несколько капель раствора аммиака. Затравка не должна растворяться при 15°C.*) В процессе кристаллизации время от времени осторожно встряхивают колбу, чтобы выделяющиеся кристаллы меньше прилипали к стенкам и образовывалось больше центров кристаллизации.

Отфильтровывают выпавшие кристаллы и далее повторяют все предыдущие операции несколько раз, пока масса раствора не будет менее 100 г.

Объединяют порции левовращающей соли, перекристаллизовывают их из минимального количества дистиллированной воды (температура начала кристаллизации должна быть ниже 20°C) и выделяют *D*-(-)-винную кислоту с помощью катионита. Оставшиеся маточные растворы и правовращающую соль сдают лаборанту.

Приготовление H⁺-формы катионита. Выдерживают катионит KSA-9Na⁺ в дистиллированной воде в течение суток. Количество катионита берут из расчёта 200 мл на 0.1 моль соли Пастера (200 мл катионита содержит 0.3 экв. Na⁺). Загружают катионит в колонку и промывают 10%-ной соляной кислотой (1 л на 200 мл катионита). H⁺-Форма катионита имеет более тёмный цвет. Затем промывают катионит дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод.

Загружают на колонку насыщенный раствор *D*-(-)-соли Пастера и промывают колонку дистиллированной водой до нейтральной среды промывных вод. Водный раствор упаривают досуха на ротаторном испарителе и определяют выход продукта, его температуру плавления продукта и угол вращения.

Контрольные вопросы:

Сколько существует стереоизомеров винной кислоты? Изобразите их проекции Фишера.

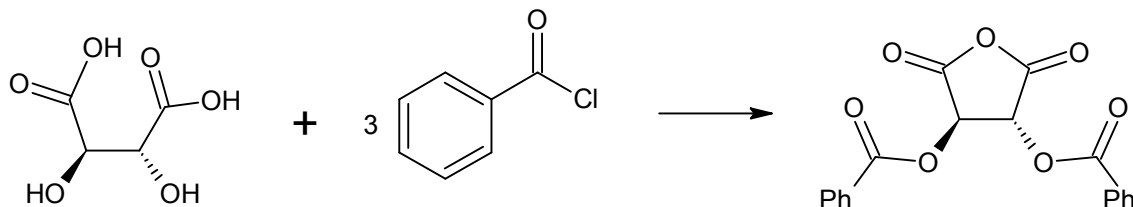
Почему для выделения винной кислоты из соли используют катионит, а, например, не более сильную кислоту?

Что такое конгломерат? Какими методами можно установить, что рацемат кристаллизуется в виде конгломерата? Какие ещё соединения, образующие конгломераты, Вы знаете?

Какие углеводы можно превратить в винные кислоты?

11. (2R,3R)-2,3-Ди-О-бензоилвинный ангидрид

Источник: С. L. Butler, L. H. Cretcher. *J. Amer. Chem. Soc.* 1933. Vol. 55. N. 6. P. 2605-2606.



Смесь 3 г (2R,3R)-винной кислоты и 8.5 г хлористого бензоила нагрывают на масляной бане при 140-150°C в течение 3 ч. Охлажденную смесь кристаллизуют из 80 мл толуола и получают 5.2 г (86%) белого кристаллического продукта с т. пл. 155-160°C, т. пл. чистого ангидрида 171-172°C (ксилол).

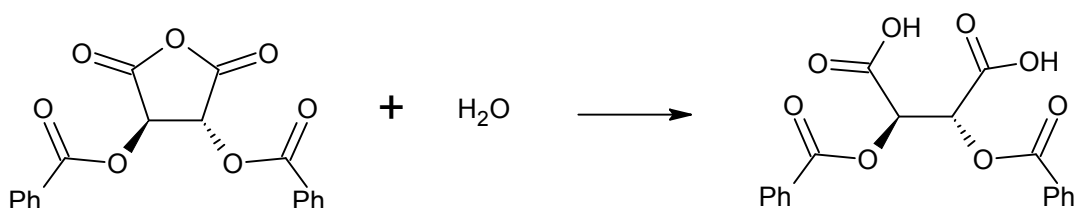
Контрольные вопросы:

Какие побочные продукты могут образоваться в ходе данной реакции?
В каких условиях происходит рацемизация винной кислоты?

Какой продукт получится при кипячении винной кислоты в избытке уксусного ангидрида?

12. (2R,3R)-2,3-Ди-О-бензоилвинная кислота

Источник: С. L. Butler, L. H. Cretcher. *J. Amer. Chem. Soc.* 1933. Vol. 55. N. 6. P. 2605-2606.



Смесь 5 г ангидрида (2R,3R)-2,3-добензоилвинной кислоты и 100 мл воды осторожно кипятят в течение 0.5 ч и оставляют для кристаллизации при комнатной температуре. Если к остывшей смеси добавить затравку закристаллизовавшейся кислоты, то кристаллизация проходит за несколько минут. Выход количественный, т. пл. 88-89°C, $[\alpha]_D^{20} -116^\circ$.

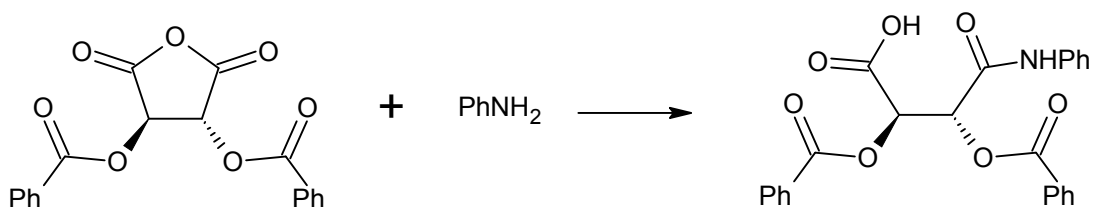
Контрольные вопросы:

Почему в процессе реакции не наблюдается гидролиз сложноэфирных групп?

Объясните, почему оптически активная дибензоилвинная кислота используется для расщепления рацематов? Какие ещё производные винной кислоты используются в этих целях?

13. (2R,3R)-2,3-Дибензоилокси-3-(фенилкарбамоил)пропановая кислота

Источник: К. Н. Bell. *Australian J. Chem.* 1987. Vol. 40. N. 10. P. 1723-1735.



Смесь 3.4 г ангидрида (2R,3R)-2,3-дибензоилвинной кислоты, 1.1 мл свежеперегнанного анилина и 50 мл толуола осторожно кипятят в течение 1 ч и оставляют для кристаллизации при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 3 г (68%), т. пл. 103-104°C, $[\alpha]_D^{20} -77.8^\circ$ (с 0.45, этанол).

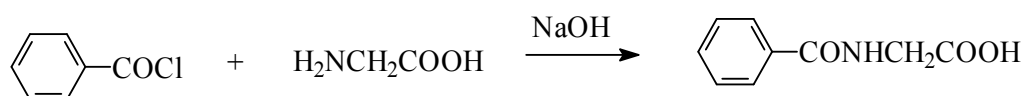
Контрольные вопросы:

Почему в процессе реакции сложноэфирные группы не взаимодействуют с анилином?

Объясните, почему оптически активные тартраниловые кислоты используются для расщепления рацематов? Какие ещё производные винной кислоты используются в этих целях?

14. Гиппуровая кислота

Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Высшая школа, 1973. С. 144.



В конической колбе объемом 50 мл растворяют 1 г глицина в 12 мл 10%-го раствора гидроксида натрия. Колбу помещают в водяную баню с температурой воды 18-20°C, поставленную на магнитную мешалку. Прибавляют в два приема 2.2 г (1.8 мл) бензоилхлорида (под тягой!) при перемешивании и охлаждении, поддерживая температуру не выше 20°C. (При более высокой температуре гидролиз бензоилхлорида ускоряется и выпадает осадок, представляющий собой смесь кислот. В этом случае добавляют дополнительное количество щелочи до растворения осадка.) После того, как весь хлористый бензоил прореагировал, смесь перемешивают до исчезновения его запаха.

Вносят в колбу несколько кусочков льда и по каплям при перемешивании добавляют концентрированную соляную кислоту до pH 3. Осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают холодной водой, перекристаллизовывают из 30 мл воды и сушат на воздухе.

Выход 1.8 г, т. пл. 186-187°C.

Контрольные вопросы:

Какие побочные реакции протекают при получении гиппуровой кислоты, как их можно полностью устранить?

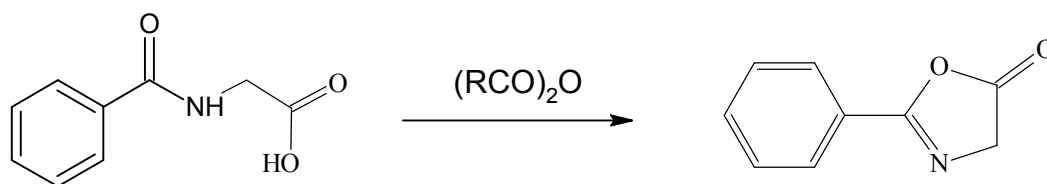
Какие примеси присутствуют в продукте?

Для ацилирования каких аминокислот можно применить данную методику?

Приведите структуры конформеров гиппуровой кислоты.

15. 2-Фенил-5(4H)-оксазолон

Источник: патент США 5157149, 1992.



В круглодонной колбе объемом 50 мл помещают 2.0 г гиппуровой кислоты и 12 мл пропионового ангидрида. Смесь интенсивно перемешивают и нагревают быстро на водяной бане при 90°C в течение 15 мин. При этом гиппуровая кислота растворяется. Раствор выливают в смесь 20 мл толуола и 20 мл ледяной воды и перемешивают в течение 5 мин. Органический слой отделяют и перемешивают с 2 %-ным раствором бикарбоната натрия (100 мл) в течение 10 мин. Органический слой отделяют, сушат сульфатом натрия и отгоняют растворитель на роторном испарителе. Получают желтоватый твёрдый продукт. Выход 1.2 г (66%), т. пл. 83-86°C.

^1H ЯМР (CDCl_3): 4.38 (с, 1H), 7.45 (т, 2H, $J=7$ Гц), 7.55 (т, 1H, $J=7$ Гц), 7.95 (д, 2H, $J=7$ Гц).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): 54.9, 125.8, 127.7, 128.8, 132.7, 163.4, 175.9.

Контрольные вопросы:

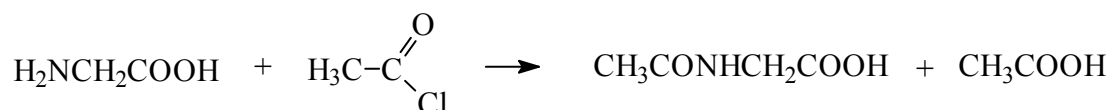
Какие побочные реакции протекают при получении азлактона, как их можно полностью устранить?

Какие примеси присутствуют в продукте?

Для синтеза каких аминокислот можно применить данную методику?

16. Ацетилглицин

Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Дрофа, 2001. С. 221.



В стакан объемом 100 мл, снабженный механической (или магнитной) мешалкой и помещенный под тягу, загружают 3.7 г глицина и 15 мл воды. После почти полного растворения глицина прибавляют 12 мл хлористого ацетила (или уксусного ангидрида), энергично перемешивают в течение 30 минут и оставляют на ночь в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера, Промывают 5 мл холодной воды и сушат в сушильном шкафу при 100°C .

Выход 3.5 г, т. пл. $205-206^\circ\text{C}$.

Контрольные вопросы:

Какие побочные реакции протекают при получении ацетилглицина, как их можно полностью устранить?

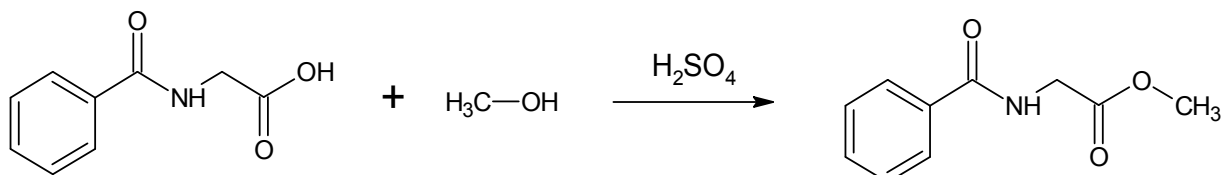
Какой ещё реагент Вы можете предложить для получения ацетилглицина (ацетуровой кислоты)?

Для ацилирования каких аминокислот можно применить данную методику?

Приведите структуры конформеров ацетилглицина.

17. Метилловый эфир гиппуровой кислоты

Источник: E. J. Brnardic. Synthesis of Aza-Tryptophan Derivatives. Thesis for the Degree of Master of Science at the University of Windsor. Ontario, Canada, 1998. P. 50.



К раствору 10.0 г (55.8 ммоль) гиппуровой кислоты в 150 мл абсолютного метанола добавляют каталитическое количество серной кислоты (1 мл). Смесь кипятят в течение 20 ч. Избыток спирта отгоняют при пониженном давлении на роторном испарителе, а остаток растворяют в этилацетате, промывают раствором бикарбоната натрия (2×50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой высушивают сульфатом натрия, отгоняют этилацетат при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из смеси этилацетата с гексаном и получают кристаллический продукт с т. пл. 81-83°C.

Выход 9.5 г (93%).

Контрольные вопросы:

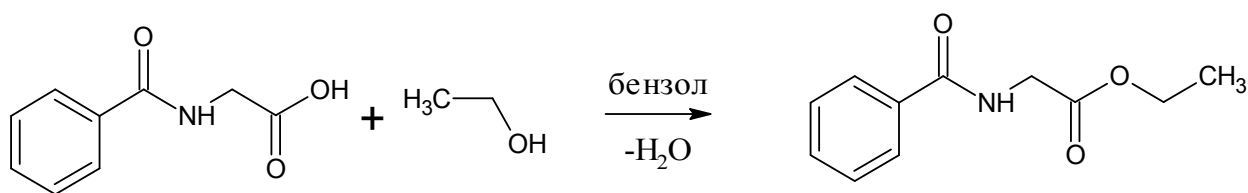
Изобразите схему предполагаемого механизма реакции.

Какие ещё способы получения сложных эфиров Вы знаете? Какие из них можно использовать для получения метилового эфира гиппуровой кислоты?

Предложите способы связывания воды для увеличения выхода продукта. Какой продукт получится при взаимодействии гиппуровой кислоты с уксусным ангидридом?

18. Этиловый эфир гиппуровой кислоты

Источник: T. P. Andersen, A.-B. A. G. Ghattas, S.-O. Lawesson. *Tetrahedron*. Vol. 39. 1983. N. 20. P. 3419-3427.



Смесь 26.9 г (0.15 моль) гиппуровой кислоты, 18 мл (0.30 моль) абсолютного этанола, 6 капель концентрированной серной кислоты и 75 мл сухого бензола кипятят с насадкой Дина-Старка до исчезновения гиппуровой кислоты (по ТСХ, элюент – 25% спирта в эфире). После охлаждения смесь выливают в 60 мл воды, отделяют водную фазу и экстрагируют ее эфиром (или этилацетатом, 2 × 20 мл). Органические слои объединяют и сушат над сульфатом натрия. Осушитель отфильтровывают, отгоняют растворитель при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток кристаллизуют из смеси эфира и петролейного эфира.

Выход 0.33 г (94%), т. пл. 58-60°C.

Контрольные вопросы:

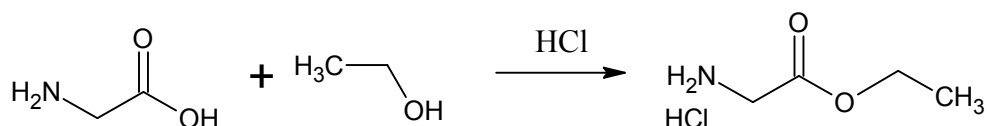
Изобразите схему предполагаемого механизма реакции.

Какие ещё способы получения сложных эфиров Вы знаете? Какие из них можно использовать для получения этилового эфира гиппуровой кислоты?

Предложите способы связывания воды для увеличения выхода продукта. Какой продукт получится при взаимодействии гиппуровой кислоты с уксусным ангидридом?

19. Этиловый эфир гидрохлорида глицина

Источник: Л. Титце, Т. Айхер. Препаративная органическая химия. М: Мир, 1999. С. 156.



Метод 1. Суспензию 1.5 г (20 ммоль) глицина в 150 мл абсолютного этанола насыщают сухим хлористым водородом в течение 30 минут при 0°C. Растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают холодным эфиром и фильтруют. Выход гидрохлорида этилового эфира глицина количественный, т. п. 144-145°C (этанол).

Метод 2. К суспензии 15 г (0.2 моль) глицина в 150 мл 96%-го этанола **осторожно** прикапывают 36 г (0.3 моль) хлористого тионила с такой

скоростью, чтобы смесь слабо кипела. (Реакцию проводят под тягой, так как при этом выделяется HCl и SO₂!) Затем смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Отгоняют растворитель в вакууме на роторном испарителе, к остатку добавляют эфир и отфильтровывают продукт. Выход количественный, т. пл. 133-135°C. Перекристаллизация из смеси этанола с эфиром даёт продукт с т. пл. 145-146°C.

Контрольные вопросы:

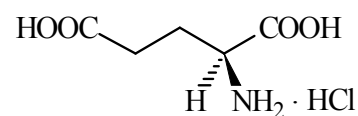
Чем отличаются методы этерификации аминокислот от общих методов получения сложных эфиров, не содержащих дополнительных функциональных групп?

Напишите схему механизма реакции. Объясните, какие факторы благоприятствуют смещению равновесия в сторону образования сложного эфира.

20. L-(+)-Глутаминовая кислота (S-2-аминоглутаровая кислота)

Источник: Синтезы органических препаратов. Сборник 1. М: ИНЛИТ, 1949. С. 170.

Глутаминовая кислота и ее соли (мононатриевая – глутамат натрия) имеют большое практическое значение. Это единственная кислота, вырабатываемая из природного сырья и получаемая синтетически в промышленных масштабах, например, в Японии - несколько тысяч тонн в месяц.



$$[\alpha]_D = +32^\circ \text{ (5 Н HCl)}$$

$$[\alpha]_D = +12^\circ \text{ (вода)}$$

Глутаминовая кислота применяется в синтезах различных веществ, натриевая соль используется в качестве вкусовой добавки. Она участвует в процессах обмена тканей мозга и играет важную роль в питании нервных клеток.

Сырье и реактивы: пшеничная мука - 100 г, концентрированная соляная кислота - 50 мл, активированный уголь.

Из муки замешивают тесто, делят его на четыре части. В фарфоровую чашку наливают 50 мл воды и отмывают клейковину муки от крахмала. Для этого шарик теста разминают пальцами в воде, следя за тем, чтобы не было потерь кусочков. Когда останется вязкий остаток клейковины, уже не уменьшающийся в объеме, воду заменяют свежей. Крахмал отмывают до тех пор, пока вода, стекающая с пальцев, остается мутной.

Отмытую клейковину помещают в колбу объемом 500 мл, добавляют 50 мл концентрированной соляной кислоты, присоединяют обратный холодильник Либиха и кипятят в течение 6 ч под тягой. К полученному

раствору добавляют 50 мл воды, отфильтровывают черный осадок, к маточнику добавляют 3-4 г мелко растертого активированного угля и кипятят в течение 15 мин. Отфильтровывают уголь через складчатый фильтр и маточник упаривают из фарфоровой чашки под тягой до объёма 20-30 мл. Раствор охлаждают в бане со льдом, выпавший осадок отфильтровывают и сушат. Выход составляет 5-10 г.

Контрольные вопросы:

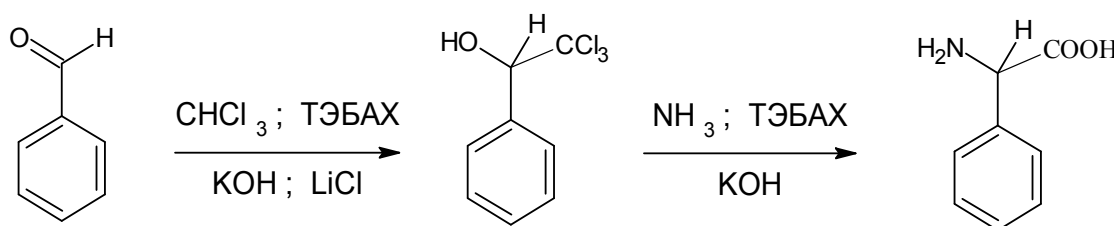
Какие соединения входят в состав клейковины? Зачем её отмывают от крахмала?

Предложите синтетический способ получения глутаминовой кислоты. Каким образом можно получить *L*-аминокислоту?

Какой продукт получится при действии какого-либо водоотнимающего реагента на глутаминовую кислоту?

21. D/L-Фенилглицин

Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Дрофа, 2001. С. 222.



Стакан объёмом 250 мл, снабжённый механической мешалкой, термометром, капельной воронкой и трубкой для барботирования газа, помещают в охлаждающую баню, заполненную мелко измельчённым льдом с солью. Загружают в стакан 13.2 г гидроксида калия, 3.4 г хлорида лития, 22 мл концентрированного раствора аммиака, 1 г хлорида триэтилбензиламмония (ТЭБАХ) и 20 мл дихлорметана. Смесь охлаждают до 0°C и барботируют через неё газообразный аммиак, полученный прикапыванием концентрированного раствора аммиака к твёрдой щёлочи (в колбе Вюрца). Продолжая пропускать аммиак, при перемешивании прикапывают смесь 4.2 мл свежеперегнанного бензальдегида, 5.2 мл хлороформа и 20 мл дихлорметана, поддерживая температуру в пределах от -3 до $+3^\circ\text{C}$. После прибавления всей смеси реакционную массу перемешивают 6 ч при 0°C и 12 ч при комнатной температуре.

Прибавляют 60 мл воды и 20 мл дихлорметана и перемешивают смесь 15 мин. Водный слой отделяют, промывают дихлорметаном (2×30 мл), упаривают на роторном испарителе **точно** до объёма 60 мл, охлаждают до

+5°C, фильтруют, подкисляют концентрированной соляной кислотой до рН 6-7 и охлаждают до 0°C.

Выпавший продукт отфильтровывают, промывают на фильтре холодной водой (2×5 мл), этанолом (5 мл), эфиром (10 мл) и сушат.

Выход 3.2 г.

Контрольные вопросы:

Можно ли на основе данной методики разработать метод получения оптически активного фенилглицина?

Какие аминокислоты можно получить с помощью данного метода, а какие нет и почему?

Какой ещё способ получения фенилглицина Вы можете предложить?

22. Казеин и тирозин из молока

Источник: Г. В. Лазурьевский, И. В. Терентьева, А. А. Шамшурин. Практические работы по химии природных соединений. Выпуск 1. Методы выделения, разделения и идентификации. М.: Высшая школа, 1961. С. 131.

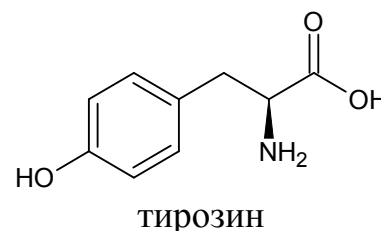
Молоко (1 л) разбавляют дистиллированной водой (2 л) и приливают 6 мл уксусной кислоты. Полученную сыворотку отфильтровывают через ткань, хорошо отжимают и промывают водой. Сыворотку, содержащую казеин и жир, растирают в

фарфоровой чашке с небольшим объемом 1%-го раствора едкого натра. Густую кашицу при перемешивании нейтрализуют этим же раствором едкого натра по фенолфталеину и слабо подогревают. Получается раствор, который переливают в стакан и оставляют на ночь. Всплывший на поверхность жир отделяют, а раствор фильтруют от остатков жира через тонкое полотно.

Фильтрат подкисляют уксусной кислотой (6-10 мл), осадок казеина отцеживают, промывают, еще раз растворяют в щелочи и осаждают уксусной кислотой. Казеин отфильтровывают, растирают с небольшим количеством спирта и сушат на воздухе.

Выход казеина 20 - 25 г.

В колбе объемом 500 мл, снабженной обратным холодильником, кипятят в течение 16 ч весь полученный казеин с трехкратным весовым количеством 25%-ной серной кислоты. К реакционной смеси добавляют раствор гидроксида бария (или нейтрализуют карбонатом кальция). Осадок отфильтровывают и промывают небольшим количеством воды. Фильтрат упаривают в чашке, пока не начнут выделяться кристаллы. Охлажденную смесь фильтруют, маточный раствор снова упаривают до появления



кристаллов тирозина. Выпавшие фракции тирозина объединяют и перекристаллизовывают из горячей воды, добавляя активированный уголь.

Выход тирозина около 1 г, т. пл. 314-316°C.

Контрольные вопросы:

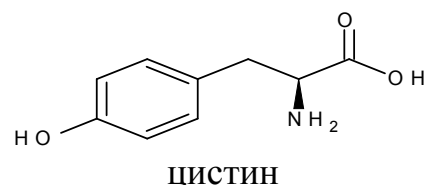
Предложите синтетический способ получения тирозина. Каким образом можно получить *L*-аминокислоту?

К какому классу соединений относится казеин? Какие ещё соединения содержатся в молоке?

23. *L*-Цистин

Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Высшая школа, 1973. С. 150.

В фарфоровой чашке промывают тёплым мыльным раствором 20 г волос. Помещают волосы в колбу, добавляют 60 мл концентрированной соляной кислоты и кипятят смесь в течение 5 ч.



Обрабатывают раствор несколько раз активированным углём до обесцвечивания. Отфильтрованный уголь промывают 50 мл горячей воды и объединяют все водные растворы. К полученному раствору добавляют при охлаждении две трети необходимого для нейтрализации 20%-го раствора едкого натра и затем присыпают сухой ацетат натрия до pH 4.5-5.5. Раствор оставляют кристаллизоваться в холодном месте. Выпавший продукт отфильтровывают и сушат. Выход около 1 г.

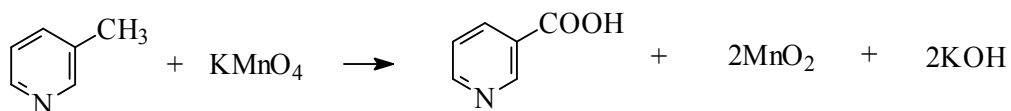
Контрольные вопросы:

Предложите синтетический способ получения цистина. Каким образом можно его получить из цистеина?

Какую роль играет цистин в формировании трёхмерной структуры белка?

24. Никотиновая кислота

Источник: И. И. Грандберг. Практические занятия и семинарские занятия по органической химии. М: Дрофа, 2001. С. 234.



В трёхгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную мешалкой и обратным холодильником (третье горло закрыто пробкой и используется для присыпания перманганата), помещают 3.1 мл β -пиколина и 35 мл воды. Смесь нагревают на водяной бане до 80°C и прибавляют 14 г перманганат калия порциями по 1.5 г. Очередную порцию прибавляют только после того, как предыдущая полностью прореагировала (наносит каплю раствора на фильтровальную бумагу и наблюдают окраску). Когда весь перманганат калия прореагирует, горячую реакционную смесь фильтруют на воронке Бюхнера от диоксида марганца, осадок на воронке промывают кипящей водой три раза по 15 мл. Объединенный фильтрат упаривают до объема 25 мл и в стакане объемом 200 мл осторожно, не допуская вспенивания, нейтрализуют концентрированной соляной кислотой до pH 3-5. Смесь нагревают до растворения никотиновой кислоты и оставляют медленно кристаллизоваться. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают 1 мл холодной воды и сушат при 100°C.

Выход 2.2 г, т. пл. 233-234°C.

Контрольные вопросы:

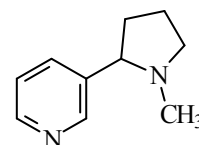
К какому классу природных соединений относится никотиновая кислота? Напишите реакцию её получения из алкалоида никотина. Почему в реакции окисляется метильная группа, а не пиридиновый цикл?

Какие биологически активные производные пиридина Вы знаете?

25. Оксалат никотина из табака

Источник: Г. В. Лазурьевский, И. В. Терентьева, А. А. Шамшурин. Практические работы по химии природных соединений. Выпуск 1. Методы выделения, разделения и идентификации. М.: Высшая школа, 1961. С. 109.

Табак (50 г) вместе с гидроксидом кальция (50 г) тщательно перетирают в ступке. Смесь загружают в колбу Вюрца и перегоняют с водяным паром, собирая около 500 мл отгона.



НИКОТИН

Дистиллят подкисляют кристаллической щавелевой кислотой до кислой реакции и упаривают на водяной бане до сиропа. Выпавший осадок оксалата никотина отфильтровывают и сушат.

Выход 1-2 г.

Контрольные вопросы:

К какому классу природных соединений относится никотин? Почему для его извлечения из растительного сырья используется основание?

Какой из энантиомеров никотина содержится в табаке?

Какое соединение получается при окислении никотина?

26. Кофеин из чая

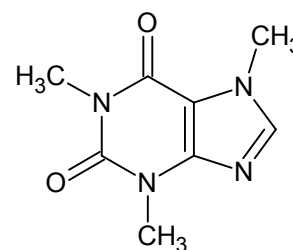
Источник: Г. В. Лазурьевский, И. В. Терентьева, А. А. Шамшурин. Практические работы по химии природных соединений. Выпуск 1. Методы выделения, разделения и идентификации. М.: Высшая школа, 1961. С. 122.

К тонко измельченному чаю или чайной пыли (50 г) приливают суспензию 25 г оксида магния в 150 мл воды, затем еще 250 мл воды и смесь кипятят 10-15 мин. Водный раствор декантируют. Кипячение и декантацию повторяют еще дважды с новыми порциями воды по 150 мл.

Объединенную водную вытяжку отфильтровывают, подкисляют разбавленной серной кислотой до кислой реакции среды (по конго) и упаривают в чашке на водяной бане до одной трети объема.

Горячий раствор фильтруют через складчатый фильтр и экстрагируют хлороформом (5 × 30 мл). Хлороформный раствор промывают 2-5 мл разбавленного раствора щелочи, таким же количеством воды и сушат сульфатом натрия. Растворитель отгоняют на водяной бане, остаток кристаллизуют из 8-10 мл воды и получают кофеин. Выход 0.8 - 1.0 г, т. пл. 234°C.

Небольшое количество кофеина можно получить возгонкой. Небольшое количество растертого чая помещают на часовое стекло или в фарфоровую чашку и накрывают вторым часовым стеклом. При осторожном нагревании кофеин возгоняется и оседает на верхнем стекле в виде длинных слегка окрашенных игл.



кофеин

Контрольные вопросы:

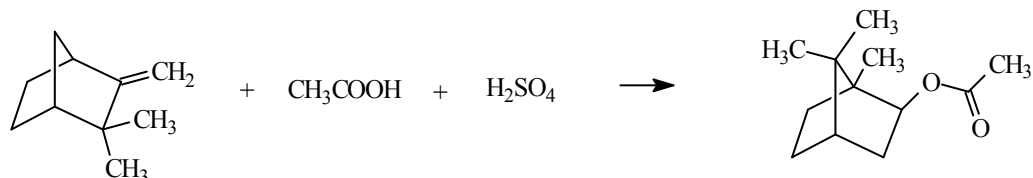
Какие ещё алкалоиды пуринового ряда встречаются в растительных продуктах? Приведите их структурные формулы.

В каких ещё продуктах, кроме чая, содержится кофеин?

Каким биологическим действием обладает кофеин?

27. Изоборнилацетат и изоборнеол

Источник: Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / Перевод с нем. В. Коваленко и А. А. Залкина под ред. Н. Н. Суворова. М: Химия, 1968. С. 279.



Смесь 10 г камфена, 25 мл ледяной уксусной кислоты и 1 г 50%-ной серной кислоты нагревают в течение 6 ч при 50-60°C. В процессе реакции верхний слой постепенно исчезает и образуется прозрачный красноватый гомогенный раствор. Смесь охлаждают, добавляют 200-300 мл воды и отделяют на делительной воронке изоборнилацетат.

Выход 8-10 г, т. кип. 107-110°C при 13-15 мм рт. ст.

Смесь 10 г изоборнилацетата и 20 мл 20%-го раствора едкого натра кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 8-10 ч. Образовавшийся изоборнеол отгоняют с водяным паром и кристаллизуют из спирта. Выход 5-6 г, т. пл. 212-214°C.

Контрольные вопросы:

Из какого природного сырья получают камфен? Приведите схему реакции.

Различается ли реакционная способность изоборнилацетата и борнилацетата? Если различается, то почему?

28. Борнилацетат и борнеол

Источник: Ю. Швицер. Производство химико-фармацевтических и технико-химических препаратов / Перевод с нем. П. Ф. Рюмшина и М. Н. Базырина под ред. В. М. Родионова. М: РедХимЛит, 1934. С. 203.



Смесь 20 г пиненовой фракции, полученной из скипидара, 12 мл ледяной уксусной кислоты и 1 г тонко растертого борного ангидрида (борный ангидрид готовят нагреванием борной кислоты в вакууме до 200°C) нагревают до 100°C в колбе с обратным холодильником. Нагревание прекращают до окончания бурной реакции. Через некоторое время смесь становится однородной. Реакционную массу нагревают при слабом кипении в течение 6 ч и охлаждают. Смесь промывают водой (3 × 50 мл) и сушат хлористым кальцием. Не вступивший в реакцию пинен отгоняют в вакууме или превращают в нитрозохлорид (см. методику).

Выход 8-10 г, т. кип. 107-110°C при 13-15 мм рт. ст.

Смесь 10 г борниацетата и 20 мл 20%-го раствора едкого натра кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 8-10 ч. Образовавшийся борнеол отгоняют с водяным паром и кристаллизуют из спирта. Выход 5-6 г, т. пл. 206-209°C.

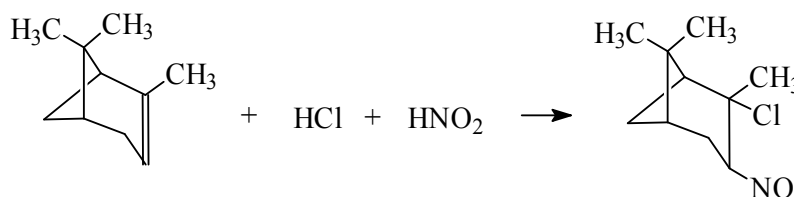
Контрольные вопросы:

Почему из двух разных соединений получается один продукт? Напишите схему механизма реакции.

Различается ли реакционная способность изоборниацетата и борниацетата? Если различается, то почему?

29. Нитрозохлорид пинена

Источник: Г. В. Лазурьевский, И. В. Терентьева, А. А. Шамшурин. Практические работы по химии природных соединений. Выпуск 1. Методы выделения, разделения и идентификации. М.: Высшая школа, 1961. С. 96.



Скипидар сушат над сульфатом натрия и перегоняют из колбы Вюрца при атмосферном давлении. Собирают фракцию, кипящую при 150-160°C.

В стакане, погруженном в охлаждающую смесь (-10°C), смешивают 5 г пиненовой фракции, 5 г уксусной кислоты и 5 г изоамилнитрита (или эквивалентное количество измельченного нитрита натрия). Прибавляют по каплям 1.5 мл концентрированной соляной кислоты. Выпавший продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

Выход 3.5 г, т. пл. 113-114°C (для рацемата).

Контрольные вопросы:

Почему в процессе реакции не наблюдается перегруппировка пинановой структуры в камфановую или изокамфановую?

Какие ещё продукты получают из смолы хвойных деревьев при производстве скипидара?

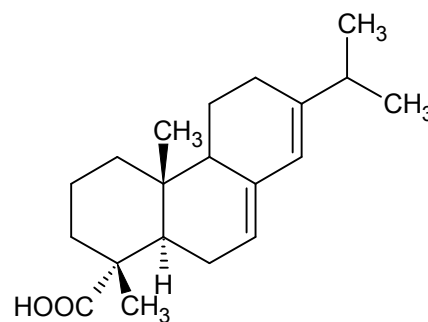
Какие напряжения присутствуют в пинановом цикле?

30. Абиетиновая кислота

Источник: Г. В. Лазурьевский, И. В. Терентьева, А. А. Шамшурин. Практические работы по химии природных соединений. Выпуск 1. Методы выделения, разделения и идентификации. М.: Высшая школа, 1961. С. 102.

В двугорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником и газоподводящей трубкой, помещают 25 г канифоли, 75 мл этанола и 5 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь кипятят 2 ч, пропуская через нее умеренный ток углекислого газа (азота или аргона). Обратный холодильник заменяют на прямой и с водяным паром отгоняют спирт и соляную кислоту.

Остаток растворяют в 100 мл эфира (или дихлорметана), органический слой отделяют, дважды промывают водой и сушат над сульфатом натрия. К высушенному раствору медленно приливают 8 мл диэтиламина и раствор помещают в холодильник. Выпавшие кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера и перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход 3-5 г, т. пл. 110-113°C (т. пл. чистой кислоты 170-174°C), $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ (спирт).



абиетиновая кислота

Контрольные вопросы:

Почему реакцию ведут не просто в атмосфере инертного газа, а инертный газ барботируют через реакционную смесь? Какие реакции протекают в процессе выделения абиетиновой кислоты из канифоли?

Определите конфигурации асимметрических атомов абиетиновой кислоты. В каких сочленениях находятся циклы – *цис*- или *транс*-?

К какому классу природных соединений относится абиетиновая кислота?

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. 815 с.
2. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений – Казань, 2001. 376 с.
3. Ленинджер А. Основы биохимии. В 3 т. М.: Мир, 1985. 1056 с.
4. Страйер Л. Биохимия. В 3 т. М.: Мир, 1984-1985. 936 с.
5. Сорочинская Е. И. Биоорганическая химия. Биологически важные классы соединений. СПб.: Изд-во С.-Петербургского ун-та, 1998. 190 с.
6. Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. И. Биоорганическая химия. М.: Медицина, 1985. 490 с.
7. Кнорре Д. Г., Мызини С. Д. Биологическая химия. М.: Высш. Шк., 1992. 416 с.
8. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Т. 1, Т.2. М.: Изд. Новая Волна, 2002. Т. 1, 540 с. Т.2, 608 с.
9. Тютюнников Б. Н., Бухштаб З. И., Гладкий Ф. Ф., Мельник А. П. Химия жиров. Учебник для студентов вузов, 3-е изд. М.: Колос, 1992. 448 с.
10. Войткевич С. А. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии. М.: Пищевая прм-ть, 1999. 284 с.
11. Щербаков В. Г., Лобанов В. Г., Прудникова Т. Н., Федорова С. А. Биохимия растительного сырья. М.: Колос, 1999. 375 с.
12. Юнусов С. Ю. Алкалоиды. Справочник. Таш.: 1981. 297 с.
13. Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes / Ed.: Kishan Gopal Ramawat, Jean-Michel Mérillon. Springer, 2013. 4242 p.
14. Ueda H., Matsunaga H., Olaposi O. I., Nagai J. Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2013. – Vol. 1831. – P. 61-73.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ. КЛАССЫ ПРИРОДНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	4
1. Кислородсодержащие соединения	5
1.1. Производные угольной кислоты	8
1.2. Липиды и производные глицерина	11
1.3. Моносахариды и их полимеры	17
1.4. Производные бензопирана.....	23
1.5. Кислородсодержащие терпены	26
2. Азотсодержащие и полифункциональные соединения	29
2.1. Аминокислоты и пептиды	29
2.2. Нуклеозиды, их производные и аналоги	34
2.3. Алкалоиды	38
Перечень вопросов по всему курсу	40
СИНТЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	42
1. Глицеринтрибензоат	42
2. Глицеринтриацетат	43
3. Элаидиновая кислота	43
4. Пентаацетат β -D-глюкопиранозы	44
5. Фенилоззон D-глюкозы	45
6. Глюкосахарная кислота	45
7. γ -Лактон D-глюконовой кислоты	46
8. 1,2:5,6-Ди-O-изопропилиден-D-маннит	47
9. 1,2:5,6-Ди-O-циклогексиден-D-глюкофураноза	48
10. D-(-)-Винная кислота	49
11. (2R,3R)-2,3-Ди-O-бензоилвинный ангидрид	53
12. (2R,3R)-2,3-Ди-O-бензоилвинная кислота	53

13. (2R,3R)-2,3-Дибензоилокси-3-(фенилкарбамоил)пропановая кислота	54
14. Гиппуровая кислота.....	54
15. 2-Фенил-5(4H)-оксазолон	55
16. Ацетилглицин.....	56
17. Метиловый эфир гиппуровой кислоты.....	57
18. Этиловый эфир гиппуровой кислоты	57
19. Этиловый эфир гидрохлорида глицина	58
20. L-(+)-Глутаминовая кислота (S-2-аминоглутаровая кислота).....	59
21. D/L-Фенилглицин	60
22. Казеин и тирозин из молока	61
23. L-Цистин	62
24. Никотиновая кислота.....	62
25. Оксалат никотина из табака	63
26. Кофеин из чая	64
27. Изоборнилацетат и изоборнеол.....	65
28. Борнилацетат и борнеол	65
29. Нитрозохлорид пинена.....	66
30. Абиетиновая кислота	67
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	68

Подписано в печать 15.03.21

Издательство Современного технического университета
390048, г. Рязань, ул. Новоселов, 35А.
(4912) 300630, 30 08 30