

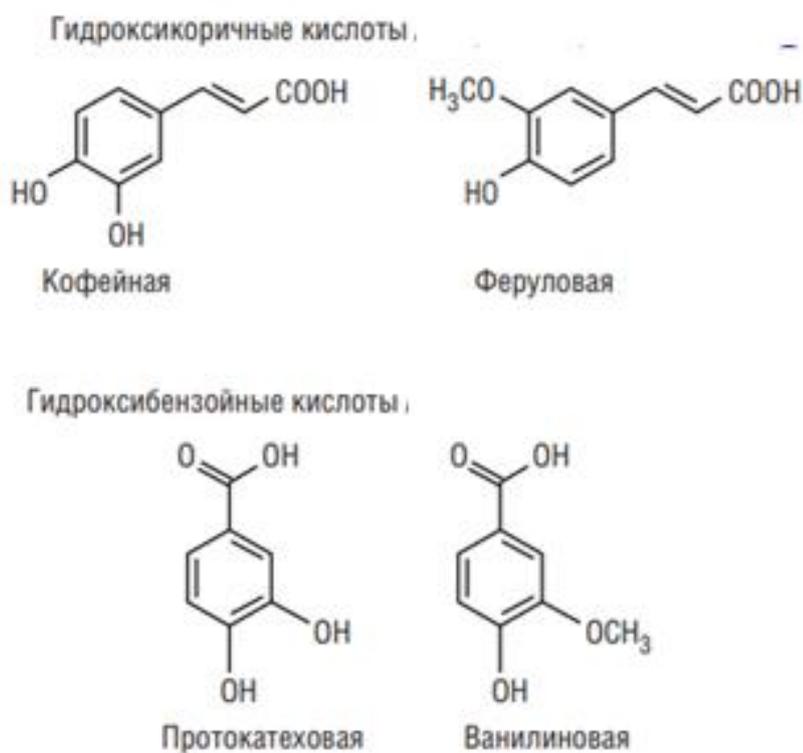
КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

ПОЛИФЕНОЛЫ

Полифенолы (ПФ) в последние годы привлекают большое внимание как исследователей в области физиологии и медицины. Это одна из самых многочисленных и широко распространенных групп веществ растительного мира. К данной группе относятся соединения, имеющие гидроксильные группы в ароматических кольцах.

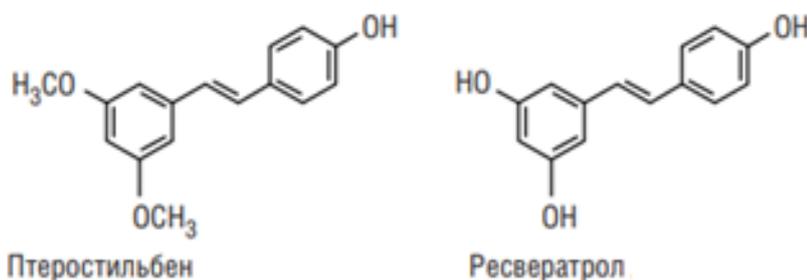
Классификация полифенолов. Общепринято выделение следующих групп.

- **Фенольные кислоты.** Они содержатся в тканях растений, чаще в связанной с сахарами или другими полифенолами форме. В организме человека они образуются в результате микробного расщепления в толстой кишке либо при внутриклеточном метаболизме более конденсированных молекул.



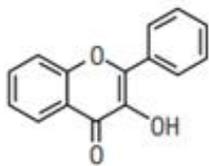
- **Стильбены.** Представлены цис- и трансизомерами, способными к взаимному переходу. В растениях наиболее распространены

гидроксилированные (ресвератрол) и метоксилированные (птеростильбен) производные.

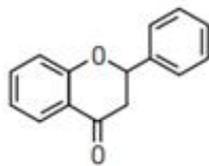


В значительных количествах они содержатся в винограде, чернике и орехах.

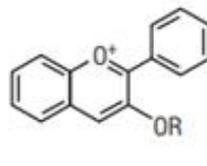
- Флавоноиды. Наиболее разнообразная группа. В зависимости от структурных изменений в кольцах (степени гидрирования, гидроксилирования, окисления) флавоноиды подразделяют на несколько семейств: флавонолы, флавоны, флаваноны, катехины, лейкоантоцианидины, антоцианы и др. Наиболее распространены и изучены представители флавонолов кверцетин и кемпферол. Они содержатся в овощах, фруктах и зерновых культурах. Типичный представитель флаванолов – дигидрокверцетин. В большом количестве катехины содержатся в чае, особенно в зеленом, а также в некоторых фруктах. Близкими к катехинам являются лейкоантоцианидины. При окислении эти бесцветные вещества образуют антоцианидины. Антоцианы (антоцианины) – гликозилированные антоцианидины – это пигменты красного, фиолетового цвета (пеларгонидин, цианидин, дельфинидин, мальвидин и др.). Углеводные остатки могут быть представлены моносахаридами – глюкозой, галактозой, ксилозой и др., а также различными ди-, три- и тетрасахаридами, что и определяет их разнообразие. Также в растениях широко распространены конденсированные антоцианидины, называемые проантоцианидинами и относящиеся к классу танинов. Лигнаны – производные димеров фенилпропановых единиц, соединенных между собой β-углеродными атомами боковых цепей. Наиболее богаты ими семена льна, кунжута, лимонника китайского, корни элеутерококка колючего.



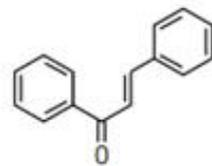
Флавонол
(кверцетин, кемпферол,
мирицетин, галангин)
Флавонол
(кверцетин, кемпферол,
мирицетин, галангин)



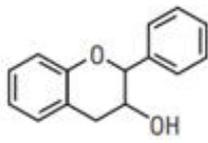
Флаваноны
(нарингенин, гесперитин)
Флаваноны
(нарингенин, гесперитин)



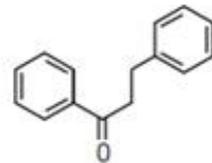
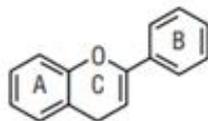
Антоцианины
(цианидин, дельфинидин,
пеларгонидин)
Антоцианины
(цианидин, дельфинидин,
пеларгонидин)



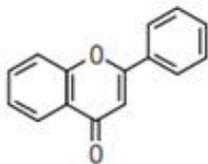
Халконы
(бутеин, изоликвиритигенин)
Халконы
(бутеин, изоликвиритигенин)



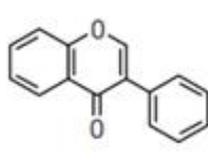
Катехины
(галлокатехин, эпикатехин,
эпигаллокатехин)
Катехины
(галлокатехин, эпикатехин,
эпигаллокатехин)



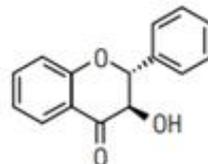
Дигидрохалконы
(флоретин, неогесперидин)
Дигидрохалконы
(флоретин, неогесперидин)



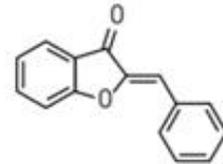
Флавоны
(лютеолин, апигенин,
хризин)
Флавоны
(лютеолин, апигенин,
хризин)



Изофлавоны
(генистеин, даидзеин)
Изофлавоны
(генистеин, даидзеин)



Флавонолы
(дигидрокверцетин)
Флавонолы
(дигидрокверцетин)



Ауроны (сульфуретин)
Ауроны (сульфуретин)

Первоначально интерес к ПФ был обусловлен открытием их **антиоксидантных свойств**. В патогенезе многих заболеваний современного человека лежит повреждение клеток активными формами кислорода (АФК), такими как супероксидный анион-радикал, перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал. Средствами защиты при окислительном стрессе выступают антиоксидантные системы организма. Наряду с ферментами, такими как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионтрансфераза, антиоксидантными свойствами обладают экзогенные вещества – витамины А, С, Е, D, а также ПФ. Антирадикальные свойства фенольных соединений обусловлены наличием нескольких гидроксильных групп. Так, на основе теоретической модели строения молекул кверцетина и кверцитрина была установлена решающая роль атома кислорода в В-кольце в проявлении

антиоксидантной активности (АОА). В основе окислительного стресса и хронического воспаления лежит усиленное образование конечных продуктов гликирования (КПГ), что получило название «карбонильного стресса». Он во многом обуславливает патогенез естественного старения организма, развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых расстройств.

Антигликемический эффект ПФ проявляется также за счет ингибирования гликолитических ферментов уже в просвете кишечника, что замедляет расщепление и всасывание глюкозы в кровь. Исследования последних лет позволили накопить большой массив данных, свидетельствующих о перспективности использования полифенолов как эффективных компонентов **противораковой терапии**. Если первоначально механизм их антиканцерогенного эффекта видели в способности поглощать свободные радикалы, то в настоящее время получены доказательства их непосредственной вовлеченности в регуляцию сигнальных путей канцерогенеза, взаимодействие с белками, контролирующими клеточный цикл. Серьезную угрозу здоровью человека и животных представляют плесневые грибы. Поэтому актуальным является поиск натуральных, безопасных фунгицидных средств. В частности, была установлена **фунгицидная активность** кверцетина. **Антибактериальные свойства** ПФ подтверждены рядом исследований. Было показано, что полифенольный экстракт оливкового масла ингибирует рост *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Salmonella typhimurium* и *Staphylococcus aureus*. Авторами отмечается сходный механизм такого эффекта – существенное снижение концентрации внутриклеточной АТФ, бактериального белка и ДНК, повреждение клеточных мембран. **Противовирусная активность** также выявлена у ПФ чая – проантоцианидина А2, катехинов и их производных.

АМИНОСПИРТЫ

Гетерофункциональные соединения, содержащие в молекуле амино- и гидроксигруппы называются – **аминосспиртами**.

Химические свойства Аминосспирты проявляют химические свойства аминов и спиртов. Вместе с тем, наличие двух функциональных групп обуславливает ряд особенностей. Они проявляют менее основные свойства по сравнению с алифатическими аминами и способны образовывать соли только с сильными кислотами. В реакцию этерификации аминсспирты вступают сложнее, чем обычные спирты, вследствие пониженной нуклеофильности гидроксигруппы.

Отдельные представители

$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$ Коламин (2-аминоэтанол)
Биогенный аминсспирт, образуется при декарбоксилировании серина. Входит в состав тканей организма, участвует в построении клеточных мембран.

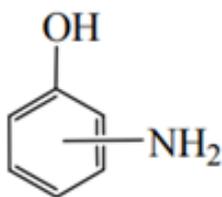
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2 \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \end{array}$ Холин
Входит в состав тканей организма, участвует в построении клеточных мембран.

$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ Ацетилхолин
Нейромедиатор.

$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ Трисамин
Является буферным веществом. Снижает концентрацию водородных ионов и повышает щелочной резерв крови, устраняет ацидоз.

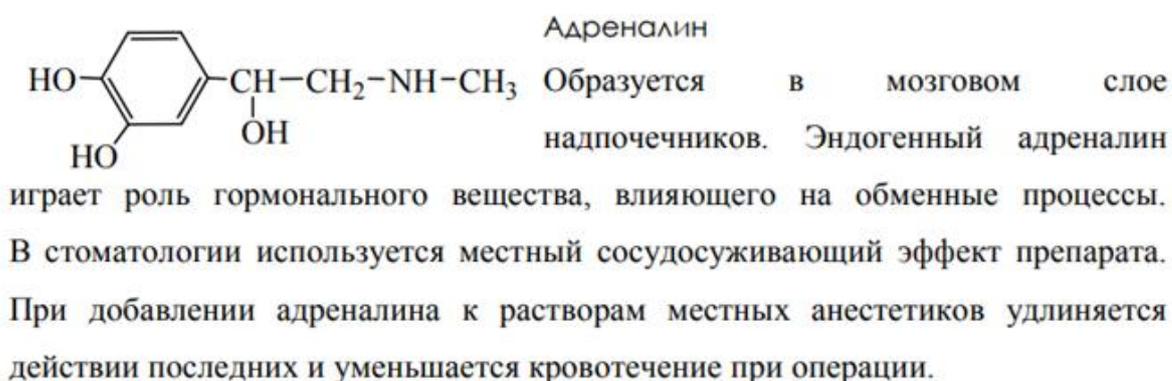
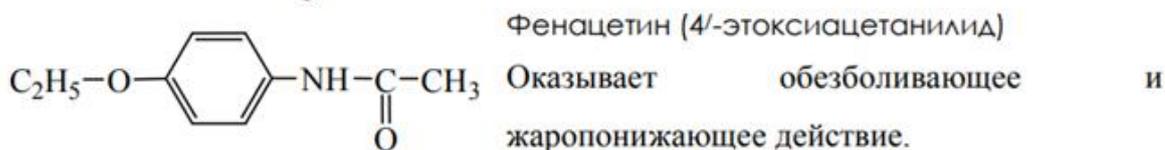
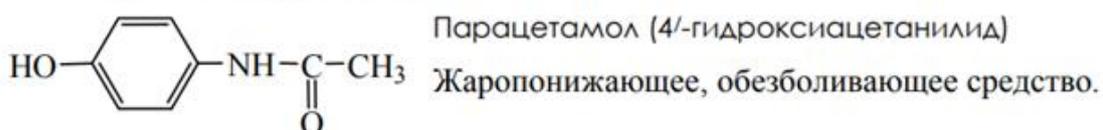
АМИНОФЕНОЛЫ

Гетерофункциональные соединения, содержащие в молекуле бензола амино- и гидроксигруппы называются – **аминофенолами**.

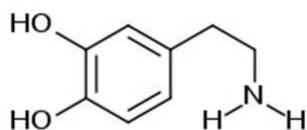


Химические свойства. Аминофенолы амфотерны, проявляют свойства и фенолов и ароматических аминов. На воздухе орто- и пара-изомеры легко окисляются, окрашиваясь в темно-коричневый цвет; мета-изомер довольно стабилен. Аминофенолы труднее сульфироваться по ароматическому кольцу, легко образуют N-ацетилпроизводные. Аминофенолы применяют в производстве азокрасителей, в синтезе лекарственных средств.

Отдельные представители

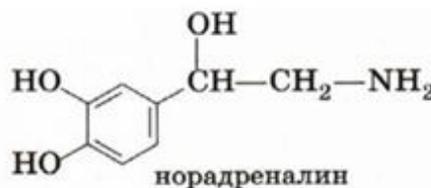
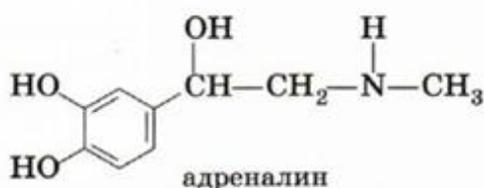


Дофамин — нейромедиатор, вырабатываемый в мозге людей и животных. Также гормон, вырабатываемый мозговым веществом надпочечников и другими тканями (например, почками), но в подкорку мозга из крови этот гормон почти не проникает. По химической структуре дофамин относят к катехоламинам. Дофамин является биохимическим предшественником норадреналина (и адреналина).



Дофамин является одним из химических факторов внутреннего подкрепления (ФВП) и служит важной частью «системы поощрения» мозга, поскольку вызывает чувство удовольствия (или удовлетворения), чем влияет на процессы мотивации и обучения. Нейробиологические эксперименты показали, что даже воспоминания о позитивном поощрении могут увеличить уровень дофамина, поэтому данный нейромедиатор используется мозгом для оценки и мотивации, закрепляя важные для выживания и продолжения рода действия.

Норадреналин, соединение из группы катехоламинов, нейрогомонов. Образуется в нервной системе, где служит медиатором (передатчиком) проведения нервного импульса, и в надпочечниках. В качестве гормона оказывает сильное сосудосуживающее действие, в связи с чем секреция норадреналина играет ключевую роль в механизмах регуляции кровотока.

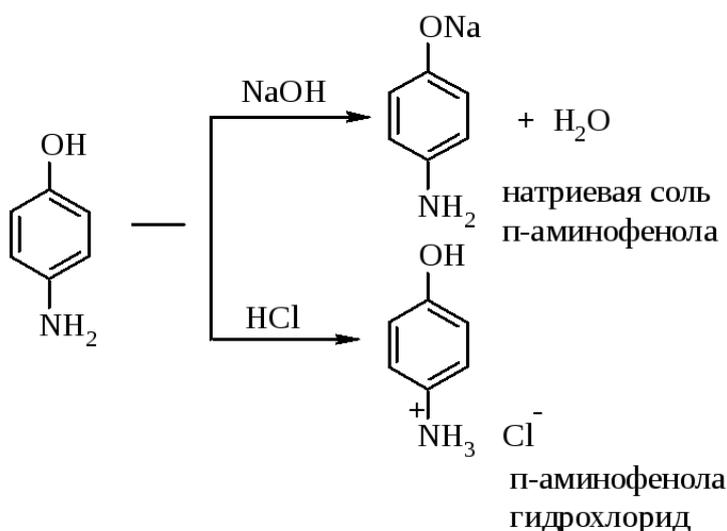


Действие норадреналина связано с преимущественным влиянием на α -адренорецепторы. Норадреналин отличается от адреналина гораздо более сильным сосудосуживающим и прессорным действием, значительно меньшим стимулирующим влиянием на сокращения сердца, слабым действием на гладкую мускулатуру бронхов и кишечника, слабым влиянием на обмен веществ (отсутствием выраженного гипергликемического, липолитического и общего катаболического эффекта). Норадреналин в меньшей степени повышает потребность миокарда и других тканей в кислороде, чем адреналин.

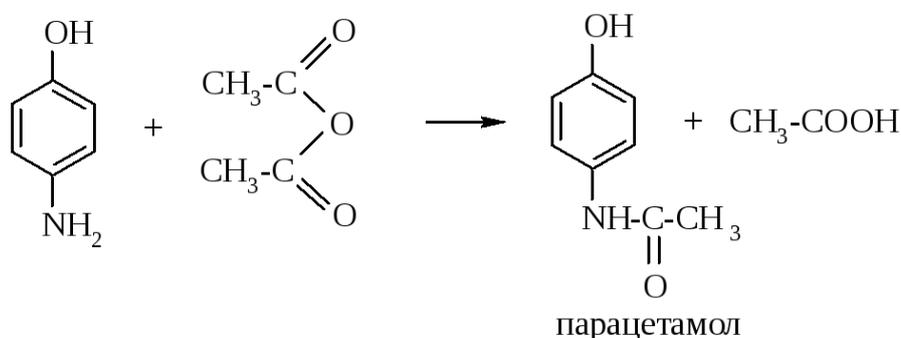
Адреналин (эпинефрин) (L-1(3,4-Диоксифенил)-2-метиламиноэтанол) - основной гормон мозгового вещества надпочечников, а также

нейромедиатор. По химическому строению является катехоламином. Адреналин содержится в разных органах и тканях, в значительных количествах образуется в хромоаффинной ткани, особенно в мозговом веществе надпочечников. Адреналин — катаболический гормон и влияет практически на все виды обмена веществ. Под его влиянием происходит повышение содержания глюкозы в крови и усиление тканевого обмена.

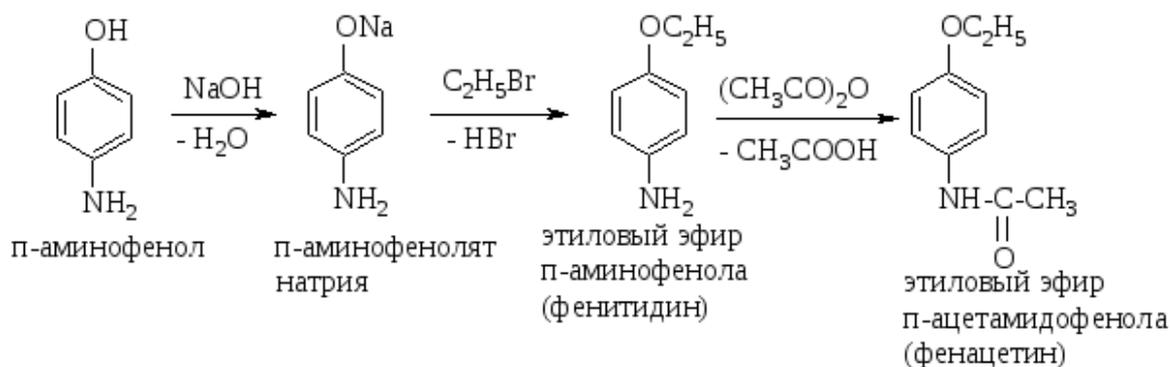
Как фенол п-аминофенол проявляет кислотные свойства, как ароматический амин – основные:



п-Аминофенол проявляет нуклеофильные свойства и способен к реакциям ацилирования. При взаимодействии его с уксусным ангидридом образуется N-ацетил-п-аминофенол (п-ацетаминофенол), который используется в медицине под названием *парацетамол* - (жаропонижающий препарат).

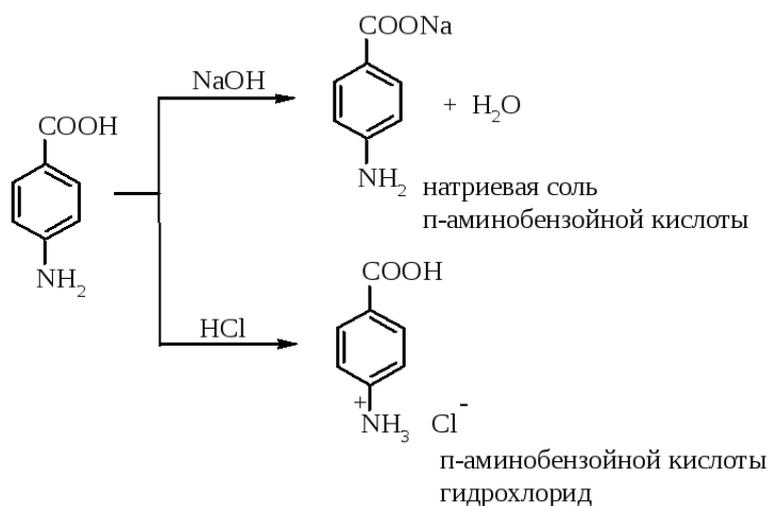


Фенацетин также используется как жаропонижающий препарат. Фенацетин – этиловый эфир п-ацетаминофенола – получают в результате следующих превращений:

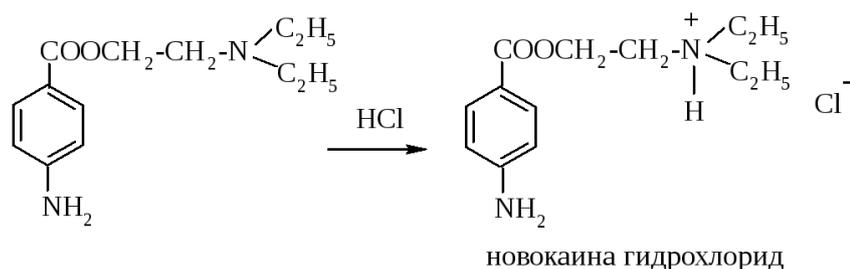


п-АМИНОБЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

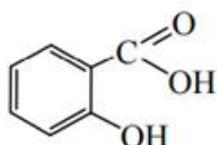
Аминобензойная кислота проявляет свойства карбоновых кислот и первичных ароматических аминов. Она обладает и кислотными, и основными свойствами:



За счет карбоксильной группы п-аминобензойная кислота образует функциональные производные, например, сложные эфиры. Некоторые из них используются в медицинской практике как местноанестезирующие препараты (т.е. вызывают потерю чувствительности): этиловый эфир – **анестезин**, N,N-диэтиламиноэтиловый эфир – **новокаин**

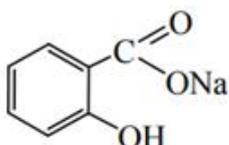


ФЕНОЛОКИСЛОТЫ (ФЕНОЛ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ)



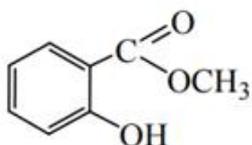
Салициловая (2-гидроксibenзойная) кислота

Обладает жаропонижающим, антимикробным действием. Применяют только наружно. Ее производные имеют большое значение.



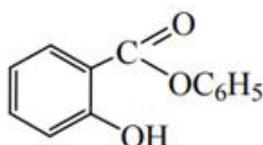
Салицилат натрия

Обладает жаропонижающим, антимикробным действием. Применяют только наружно.



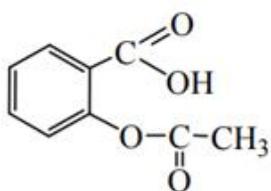
Метилсалицилат (метилловый эфир салициловой кислоты)

Оказывает анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Из-за раздражающего действия используют наружно в составе мазей.



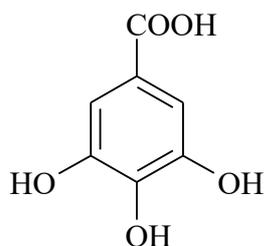
Фенилсалицилат (фениловый эфир салициловой кислоты, салол)

Применяется как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях. Распадается только в кишечнике, в кислой среде желудка не гидролизуется. Используется в качестве материала для защитных оболочек некоторых лекарственных средств, нестабильных в кислой среде.



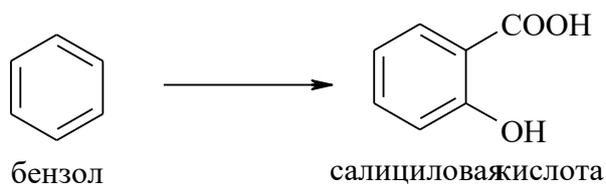
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Оказывает анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие.



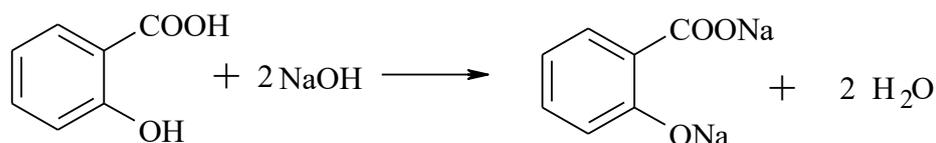
Галловая кислота (3, 4, 5 – триоксибензойная кислота) содержится в чае, дубильных экстрактах; она участвует в построении – танина.

Простейшим представителем фенолоксилов является о-оксибензойная или салициловая кислота.

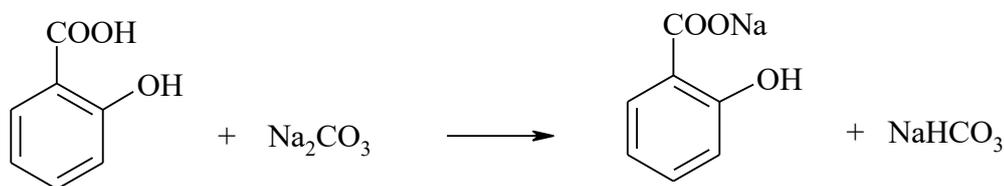


В фенолокислотах сочетаются свойства ароматических кислот и фенолов.

При действии едких щелочей фенолокислоты растворяются с образованием фенолят солей щелочных металлов:

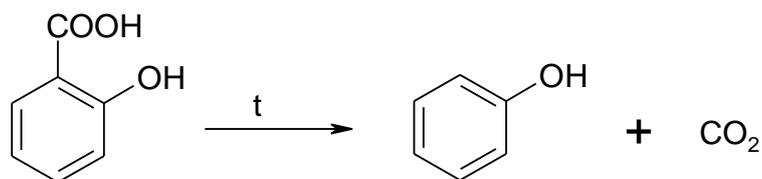


При действии на фенолокислоты карбонатом натрия проявляется различная степень кислотности карбоксила и фенольного гидроксила и образуются соли. Карбоксильная группа фенолокислот разлагает карбонаты с вытеснением слабой угольной кислоты, тогда как фенольный гидроксил, обладающий более слабыми кислотными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



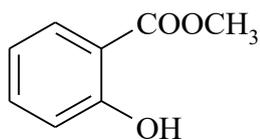
Как и ароматические кислоты фенолокислоты дают за счёт карбоксила со спиртами сложные эфиры, галогенангидриды, амиды; они способны нитроваться, сульфироваться, галогенироваться с замещением атома водорода в бензольном кольце. За счёт фенольного гидроксила фенолокислоты дают со спиртами простые эфиры, с кислотами – сложные эфиры; подобно фенолам они дают фиолетовое окрашивание с FeCl_3 .

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

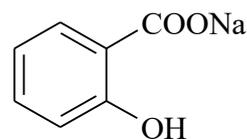


Салициловая кислота обладает антисептическими (консервирующими) свойствами, а главное – противоревматическим и жаропонижающим

действием, но раздражает слизистые оболочки пищеварительного канала и поэтому её применяют в виде солей и эфиров.

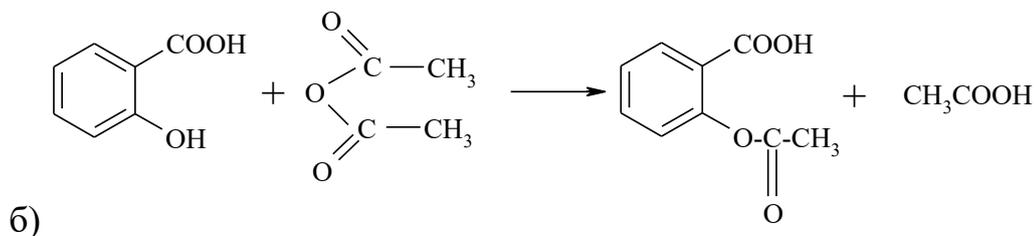
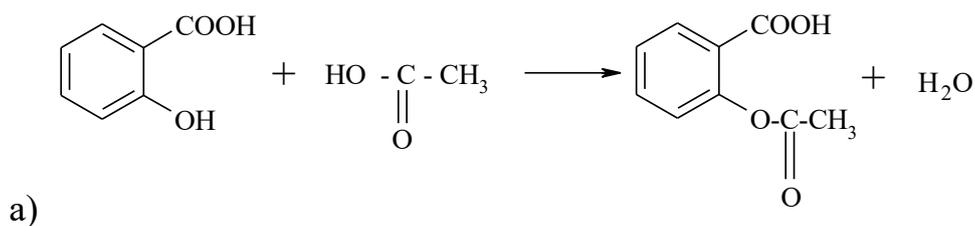


метиловый эфир салициловой кислоты



натрия салицилат

Ацетилсалициловая кислота (аспирин). Его можно получить действуя на салициловую кислоту концентрированной CH_3COOH (а) или уксусным ангидридом (б).



При неправильном хранении (повышенная влажность и температура) ацетилсалициловая кислота способна гидролизоваться, т.е. в препарате появляется примесь свободной салициловой кислоты.

Такой препарат применять нельзя, т.к. салициловая кислота раздражает слизистую ЖКТ и обладает ульцерогенным действием. Определить доброкачественность ацетилсалициловой кислоты (т.е. отсутствие в ней примеси салициловой кислоты) можно, используя качественную реакцию на фенольный гидроксил. Если при взаимодействии с хлоридом железа (III) появилось фиолетовое окрашивание, препарат недоброкачественный.