

**Гетерофункциональные соединения** – это органические вещества, содержащие две или более различные функциональные группы, которые совмещают в себе как свойства соответствующих монофункциональных производных, так и свои специфические химические особенности, которые наиболее важны для обеспечения биологических функций, выполняемых этими веществами.

Наиболее распространены следующие гетерофункциональные соединения:

	<b>функциональные группы</b>	
1. <b>Оксикислоты</b> (гидроксикислоты)	-OH	-COOH
2. <b>Альдегидокислоты</b> (оксокислоты)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \\   \\ \text{H} \end{array}$	-COOH
3. <b>Кетокислоты</b> (оксокислоты)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	-COOH
4. <b>Аминокислоты</b>	-NH <sub>2</sub>	-COOH
5. <b>Аминоспирты</b>	-NH <sub>2</sub>	-OH

Все эти соединения входят в состав живых организмов. Они либо образуются в процессе обмена веществ как метаболиты (продукты обмена веществ), либо являются мономерами более сложных соединений (аминокислоты → пептиды → белки). Гетерофункциональные соединения активно участвуют в процессах обмена веществ, который включает два взаимосвязанных направления: катаболизм и анаболизм.

**Катаболизм** – реакции распада веществ, попадающих в организм с пищей. Как правило, они сопровождаются окислением органических молекул, в результате чего образуется энергия. **Анаболизм** – это реакции синтеза сложных молекул из более простых, в результате которых осуществляется образование и обновление структурных элементов живого организма. Эти реакции обычно требуют затрат энергии.

### § 1. Гидроксикислоты. Основные положения стереохимии

**Гидроксикислоты** – это соединения, содержащие одновременно карбоксильную и гидроксигруппы. Для этих соединений характерно явление стереоизомерии.

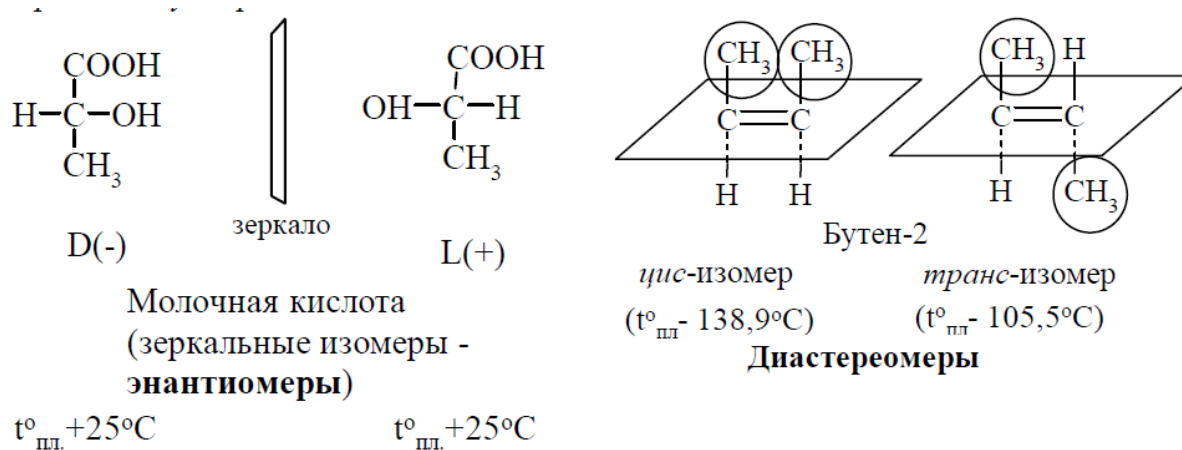
**Стереоизомерия** – учение о пространственном строении молекул. Отличия между молекулами могут быть вызваны либо различной **конфигурацией**, либо различной **конформацией** молекул.

**Конформационные изомеры** – стереоизомеры, различие между которыми вызвано поворотом отдельных участков молекулы вокруг одинарных связей.

**Конфигурационные изомеры** – это стереоизомеры с различным пространственным расположением атомов или групп атомов в пространстве без учета возможных конформаций.

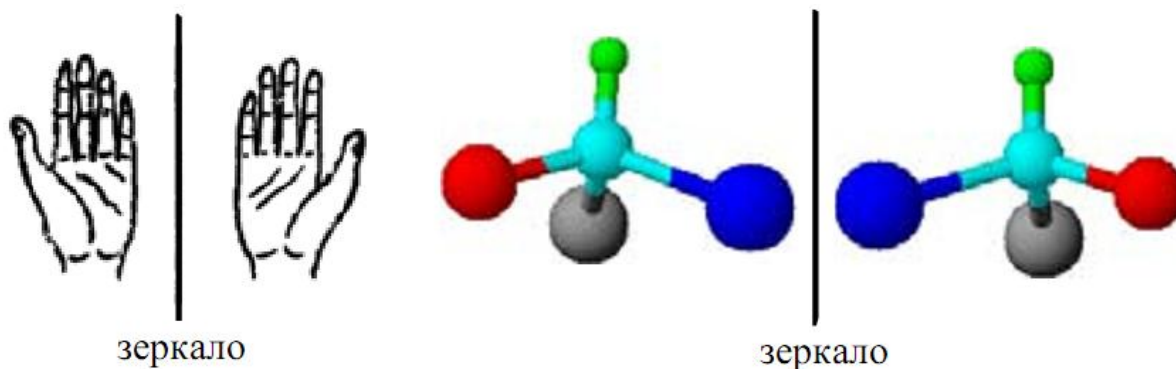
Стереоизомеры делятся на: **Энантиомеры** (оптические изомеры) - это стереоизомеры, обладающие одинаковыми физическими (кроме знака вращения) и химическими свойствами и *относящиеся друг к другу как предмет к своему зеркальному отражению*.

**Диастереомеры** – это *конфигурационные* стереоизомеры, не являющиеся зеркальным отражением один другого и имеющие различные физические и химические свойства.



Энантиомерия осуществляется у **хиральных** (от греч. "χείρ" – рука) молекул.

**Хиральными** называются молекулы, которые не могут быть совмещены со своим зеркальным изображением. Наглядным примером *хиральных объектов* является левая и правая рука:



Хиральность связана с атомами, у которых полностью отсутствует симметрия, т.е. с асимметрическими атомами. Асимметрический атом углерода – это такой атом, все четыре валентности которого связаны с различными заместителями. Обозначается – C\* (со звездочкой).

Если молекула имеет асимметрический атом углерода, значит это вещество обладает оптической активностью, т.е. способно отклонять плоскость поляризованного света влево или вправо.

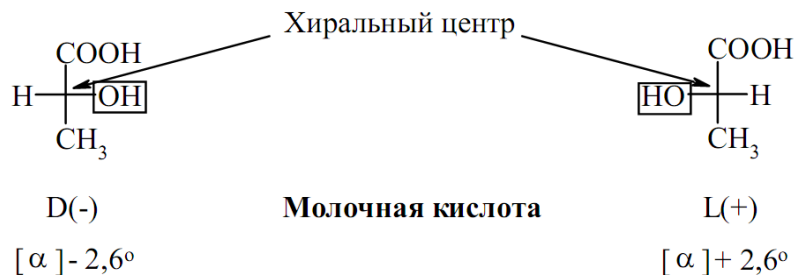
Энантиомеры имеют одинаковое значение величины угла вращения  $[\alpha]$ , но противоположное его направление: один – левовращающий (обозначают знаком -), другой – правовращающий (обозначают знаком +). Величину и знак угла вращения определяют экспериментально с помощью приборов – поляриметров или спектрополяриметров. Смесь равных количеств энантиомеров называется рацематом. Рацематы не обладают оптической активностью (оптически недействительны), что обозначают ( $\pm$ ) перед названием соединения. Существует несколько способов разделения рацематов: механический отбор кристаллов по их форме, биохимический (микробиологический), химический, хроматографический.

Определение абсолютной конфигурации, т.е. истинного расположения в пространстве заместителей у хирального центра, оказалось возможным с помощью метода рентгеноструктурного анализа. Впервые только в 1951 году Бийо с сотрудниками определил абсолютную конфигурацию натрий-рубидиевой соли (+) винной кислоты. Однако это трудоемкий процесс, поэтому ученые при написании формул энантиомеров используют относительную конфигурацию (сравнение со стандартом).

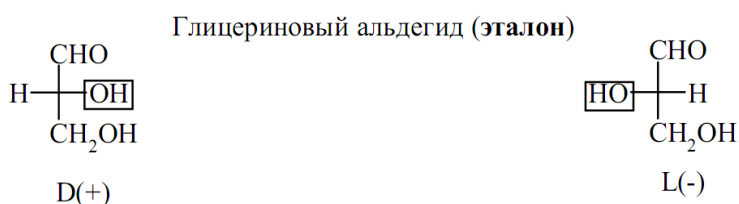
### Сtereoизомеры с одним центром хиральности

Традиционным примером природной пары энантиомеров с одним центром хиральности служит 2-гидроксипропановая (молочная) кислота:  $\text{CH}_3\text{-C}^*\text{H}(\text{OH})\text{-COOH}$ . В молекуле этого соединения содержится один асимметрический атом углерода.

Для изображения относительной конфигурации энантиомеров на плоскости используют проекции Фишера: асимметрический атом углерода ставится в центре (перекрест связей без обозначения символа атома углерода), главная функциональная группа должна быть наверху, по горизонтали располагают атомы водорода и функциональную группу с гетероатомом, остальная часть молекулы направлена вниз.



У молочной кислоты конфигурация и знак вращения не совпадают. Для определения относительной конфигурации, т.е. принадлежности к L или D ряду М.А. Розановым (1906 г.) был предложен конфигурационный стандарт (гидроксикислотный ключ, эталон) – глицериновый альдегид.



К D-стереохимическому ряду относят родственные D-глицериновому альдегиду соединения с такой конфигурацией хирального центра, когда группа OH в проекции Фишера располагается справа от вертикальной линии, а к L-ряду – слева. D и L стали символами стереохимической номенклатуры.

Знак вращения не имеет прямой связи с конфигурацией. Даже для одного и того же соединения в зависимости от различия в условиях определения угла вращения ( $t^\circ$ , разные растворители) могут получаться разные знаки: (+) – правовращающие, (-) – левовращающие.

Ученые выделили три вида молочной кислоты:

1. L(+) – правовращающая, кристаллическая. Содержится в мышцах, накапливается при усиленной мышечной работе, образуется при анаэробном окислении углеводов.

2. D(-) – левовращающая, кристаллическая. Образуется при скисании молока (молочнокислое брожение углеводов).

3.  $\pm$  Молочная кислота (рацемат), не вращает плоскость поляризованного света, сиропобразная. Образуется при молочнокислом брожении (зависит от вида бактерий), является консервантом, препятствует развитию гнилостных бактерий. Понятия стереоизомерия, D и L – изомеры, стереоспецифичность очень важны, так как в живых организмах функционируют строго специфические стереоизомеры: L-молочная кислота, L-аминокислоты, L-фосфолипиды, но D-углеводы. Замените L на D, т.е. стереоизомер на антипод, и вы не сможете построить ни одну белковую молекулу, ни одну цепь ДНК.

### Сtereoизомеры с несколькими центрами хиральности

Многие биологически важные вещества содержат в молекуле более одного центра хиральности. Подсчёт числа стереоизомеров для них производится по формуле:  $2^n$ , где  $n$  – число хиральных центров в молекуле.

Например, при наличии двух центров хиральности у соединения должны существовать две пары энантиомеров ( $2^2 = 4$ ), каждая из которых в свою очередь образует рацемат.

Представителем соединений с двумя центрами хиральности служит винная кислота –  $\text{HOOC}-\text{C}^*(\text{OH})-\text{C}^*(\text{OH})-\text{COOH}$ , которая по расчёту должна существовать в виде двух пар энантиомеров и двух рацематов (6 форм). В действительности же известны только 4 формы винной кислоты:



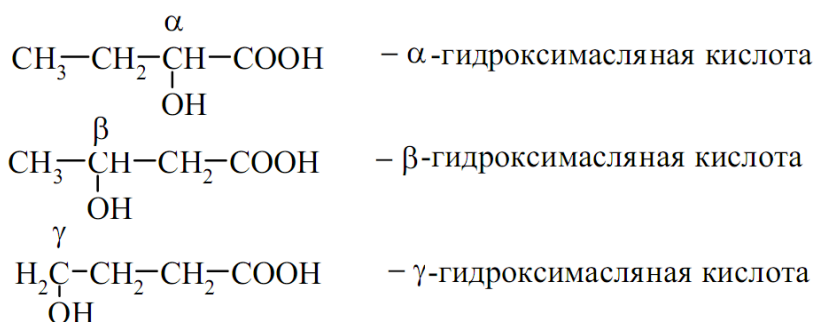
При смешении равных количеств право- и левовращающих винных кислот образуется виноградная кислота, она не обладает оптической активностью, отличается по физическим свойствам от энантиомеров и представляет собой рацемат.

D-винная и мезовинная кислоты, равно как L-винная и мезовинная, по отношению друг к другу являются  $\sigma$ -диастереомерами. Они различаются по физическим и химическим свойствам.

## Химические свойства

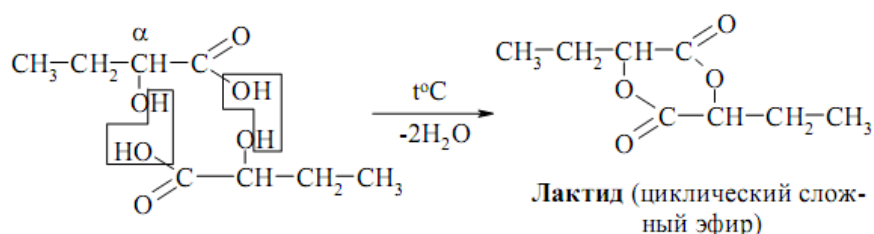
### Специфические химические свойства $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ -гидроксикислот

Углерод, стоящий рядом с карбоксильной группой обозначается  $\alpha$ , более удаленный –  $\beta$ , затем –  $\gamma$ , и т.д., в соответствии с этим гидроксимасляная кислота имеет три изомера

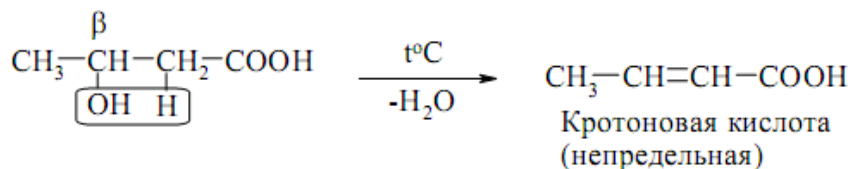


Эти изомеры отличаются не только по написанию, физическим свойствам, но и ведут себя по-разному при нагревании:

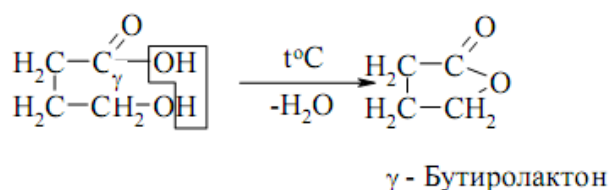
1.  $\alpha$ -Гидроксикислоты претерпевают межмолекулярную дегидратацию:



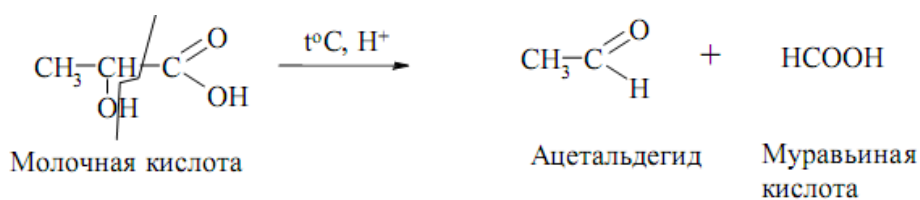
2.  $\beta$ -Гидроксикислоты подвергаются внутримолекулярной дегидратации:



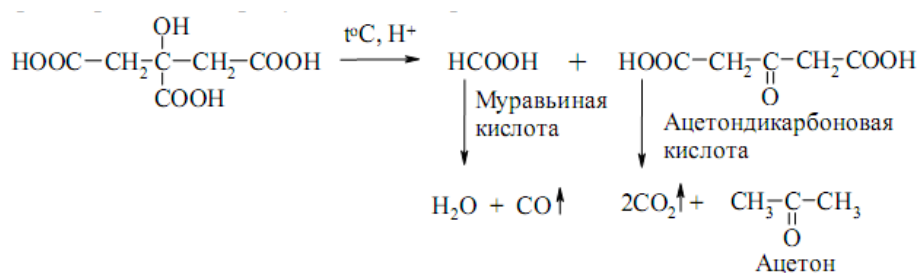
3.  $\gamma$ -Гидроксикислоты с более удаленными функциональными группами претерпевают внутримолекулярную дегидратацию с образованием гетероциклических соединений:



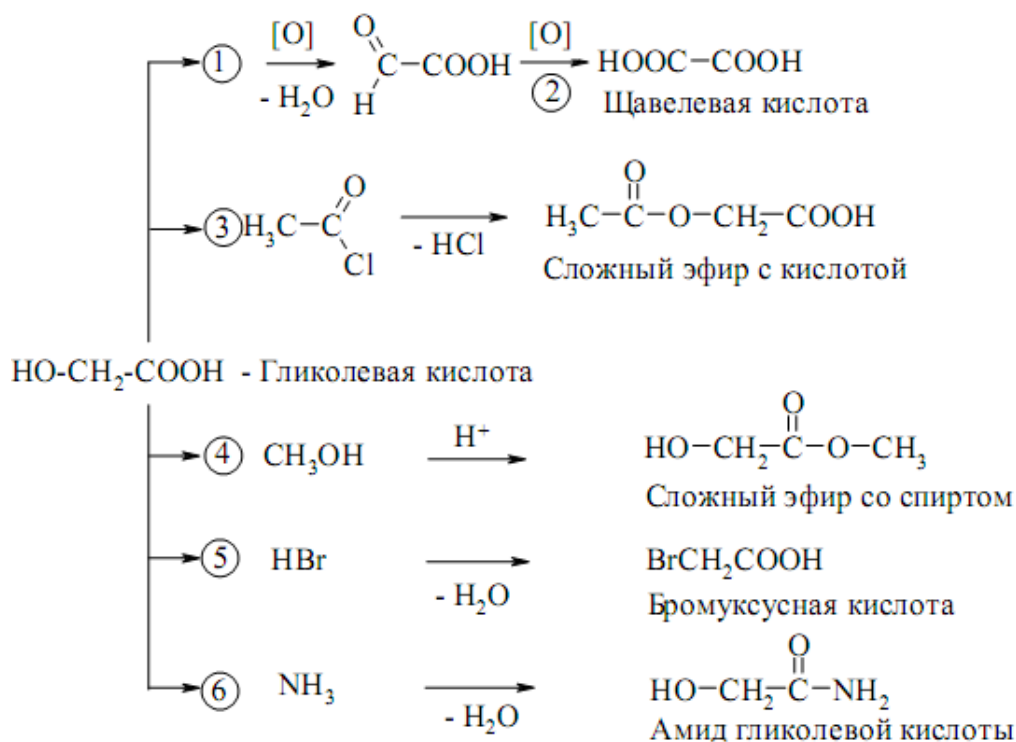
Особое свойство  $\alpha$ -гидроксикислот заключается в способности разлагаться при нагревании в присутствии минеральных кислот с образованием всегда муравьиной кислоты и соответствующего альдегида:



Разложение лимонной кислоты (трехосновной, четырехатомной) при нагревании в присутствии минеральной кислоты:



### Общие химические свойства

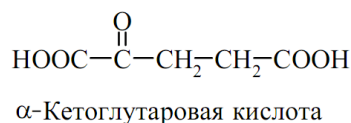
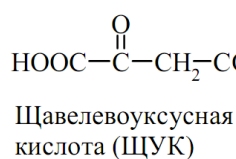
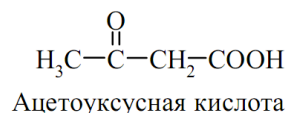
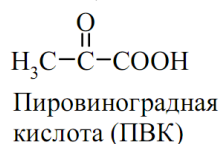


В приведенных реакциях, гидроксикислоты проявляют свойства как кислот, так и спиртов, известные студентам ранее, поэтому даны в виде общей схемы.

## § 2. Оксокислоты

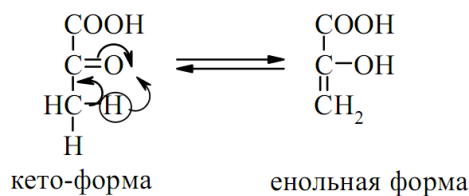
**Оксокислоты** – это соединения, содержащие одновременно карбоксильную и альдегидную (или кетонную) группу. В соответствии с этим различают альдегидокислоты и кетокислоты.

Важную роль в биохимических процессах играют кетокислоты (даны тривиальные названия принятые в биохимии):

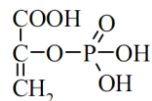


**Пировиноградная кислота (ПВК)** занимает одно из центральных мест в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса) – универсальном «котле», в котором сгорают белки, жиры, углеводы, давая организму энергию. Она является также одним из промежуточных продуктов при молочнокислом и спиртовом брожении углеводов. Соли пировиноградной кислоты называют пируваты.

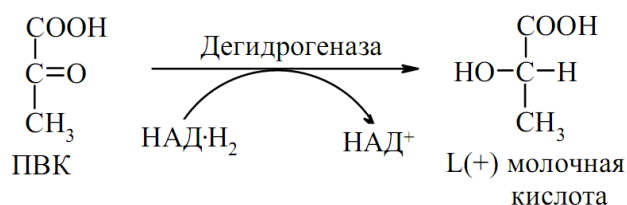
Пировиноградная кислота сильнее уксусной и способна к таутомеризации (енолизации):



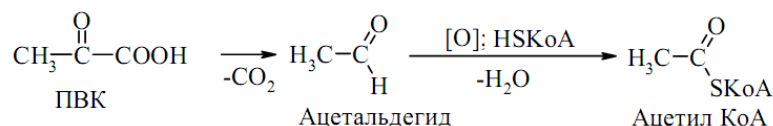
Важное значение имеет производное фосфоенолпируват, который образуется в организме в процессе гликолиза углеводов:



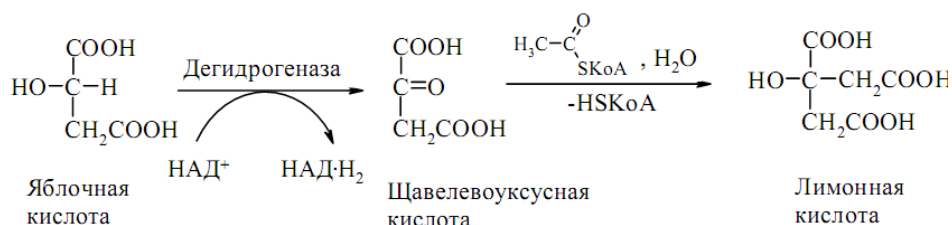
В организме ПВК подвергается восстановлению при участии ферментов дегидрогеназ и системы НАД•Н<sub>2</sub> (никотинамидадениндинуклеотид восстановленный) с образованием молочной кислоты:



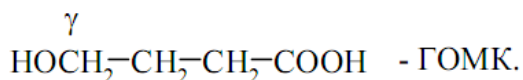
2. ПВК декарбоксилируется in vivo (в организме) в присутствии фермента декарбоксилазы и кофермента с образованием ацетальдегида, который легко окисляется и в присутствии коэнзима А (НСКоА), превращается в активную форму уксусной кислоты (ацетилкоэнзим А):



**Щавелевоуксусная кислота (ЩУК)**–  $\text{HOOC}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{COOH}$  одновременно относится к α- и β-кетокислотам. Она образуется в цикле трикарбоновых кислот при окислении яблочной кислоты. В дальнейшем ЩУК конденсируется с ацетил-КоА, давая лимонную кислоту (первый этап в цикле Кребса):

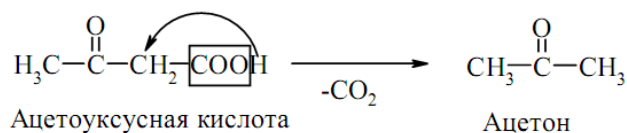


**α-Кетоглутаровая кислота**–  $\text{HOOC}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$  может быть отнесена к α- и γ-кетокислотам. Она участвует в цикле трикарбоновых кислот, процессах трансаминирования (переаминирования), служит предшественником важных аминокислот – глутаминовой и через неё – γ-аминомасляной (ГАМК). При α-декарбоксилировании α-кетоглутаровой кислоты и дальнейшем восстановлении образуется γ-гидроксимасляная кислота (ГОМК), которая обладает снотворным эффектом и наркотическим действием.

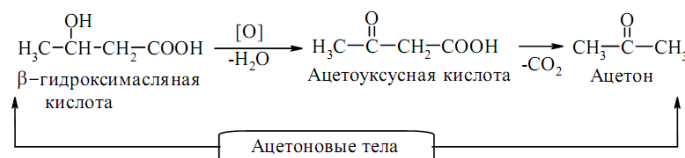


**Ацетоуксусная кислота**–  $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{COOH}$  – пример β-кетокислоты. В свободном состоянии представляет собой сиропообразную жидкость, уже при комнатной температуре медленно выделяющую диоксид углерода, в результате чего образуется ацетон:

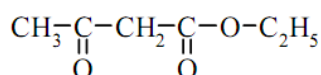




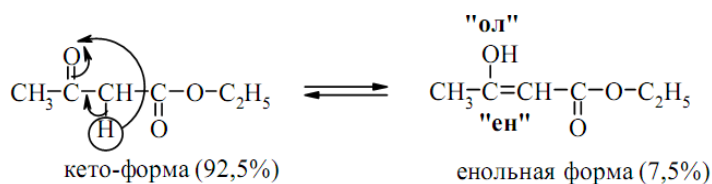
Ацетоуксусная кислота образуется в организме при окислении  $\beta$ -гидроксимасляной кислоты и наряду с ацетоном накапливается в организме и появляется в моче у больных сахарным диабетом (так называемые "ацетоновые" или "кетонные" тела), присутствие их обнаруживается в моче качественными реакциями Либена и Легала



Большое теоретическое значение имеет, в связи с вопросами таутомерии и двойственной реакционной способности, этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, так называемый ацетоуксусный эфир:

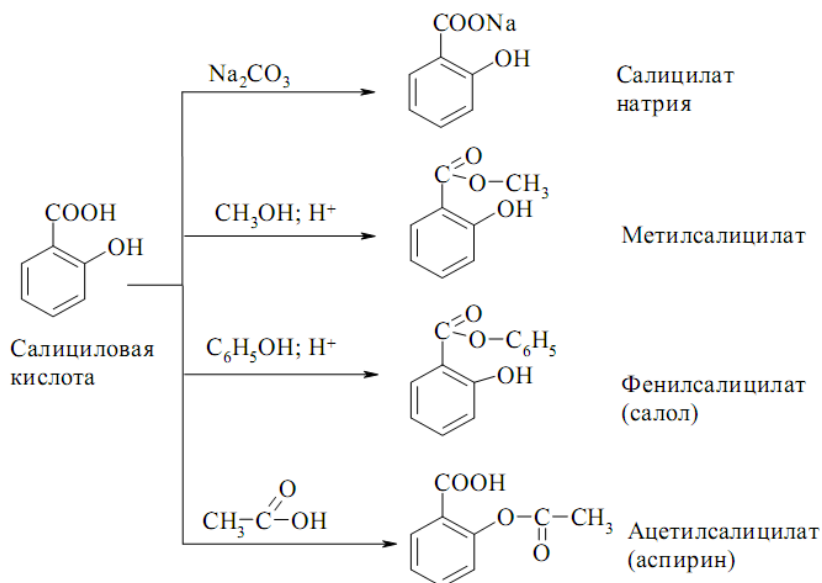


Специальные исследования показали, что ацетоуксусный эфир представляет собой смесь двух изомеров – кетона (92,5%) и енола (7,5%), находящихся в таутомерном равновесии (кето-енольная таутомерия):



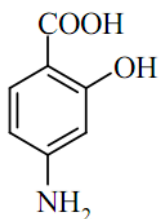
Ацетоуксусный эфир широко применяется в органическом синтезе как исходное вещество для получения кетонов, карбоновых кислот, гетерофункциональных соединений, в том числе производных гетероциклов, представляющих интерес в качестве лекарственных средств.

### § 3. Фенолокислоты и их производные – лекарственные препараты





Перечисленные выше производные салициловой кислоты (кроме салола) оказывают анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Метилсалицилат из-за раздражающего действия используется наружно в составе мазей. Салол применяется как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях.

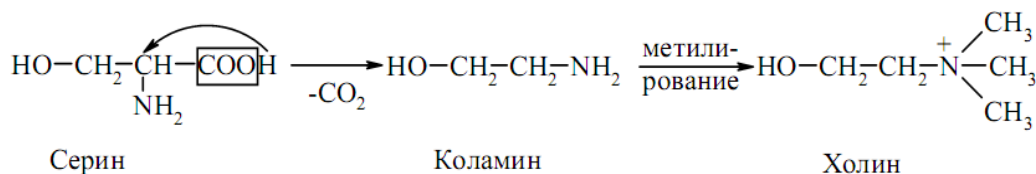


п-Аминосалициловая кислота (ПАСК) – обладает противотуберкулезным действием. Противотуберкулезное действие ПАСК объясняется тем, что она является антагонистом (веществом противоположным по действию) п-аминобензойной кислоты (ПАБК), необходимой для нормальной жизнедеятельности микроорганизмов. Салициловая кислота и ее производные, имеющие свободный фенольный гидроксил, дают качественную реакцию с  $\text{FeCl}_3$  – сине-фиолетовое окрашивание.

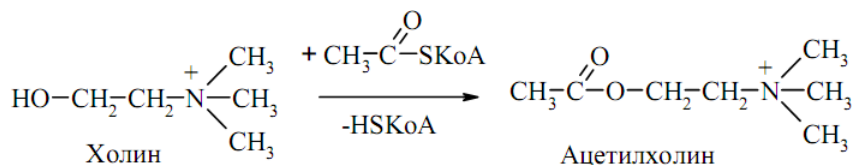
#### § 4. Аминоспирты

**Аминоспирты** – органические соединения, содержащие одновременно амино- и гидроксигруппы.

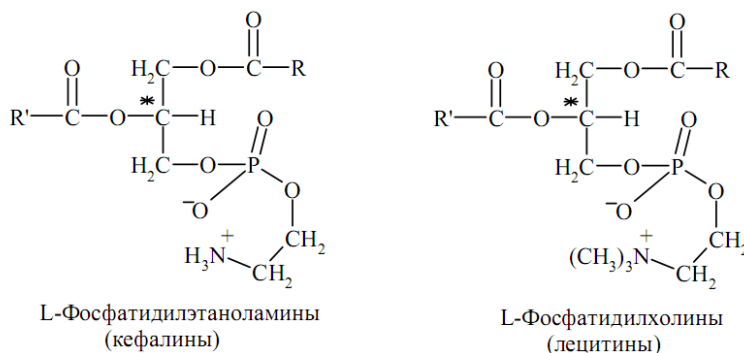
**Коламин** (2-аминоэтанол)  $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$  – вязкая высококипящая жидкость, обладает основными свойствами. С сильными кислотами образует устойчивые соли, в организме образуется из аминокислоты серин и далее дает начало другому аминспирту – холину.



Сложный эфир холина и уксусной кислоты – **ацетилхолин** – наиболее распространенный посредник при передаче нервного возбуждения в нервных тканях (нейромедиатор). Он образуется в организме ацетилированием холина при помощи ацетилкоэнзима А. Расщепляется холинэстеразой.



Важная роль коламина и холина заключается ещё и в том, что они участвуют в построении сложных веществ – **фосфолипидов**, которые являются важнейшим строительным материалом клеточных мембран.



#### § 5. Биогенные амины (катехоламины)

**Биогенные амины (катехоламины)** – образуются в организме в результате процессов обмена веществ. Они являются представителями **аминоспиртов**, содержащих в качестве структурного фрагмента остаток пирокатехина (1,2-дигидроксибензол, катехол). К катехоламинам относятся: **дофамин, норадреналин, адреналин**, которые образуются в организме из незаменимой  $\alpha$ -аминокислоты фенилаланин и подобно ацетилхолину выполняют роль нейромедиаторов. Адреналин является гормоном мозгового вещества надпочечников, а норадреналин и дофамин – его предшественниками.

Адреналин участвует в регуляции сердечной деятельности, обмене углеводов.

Катехоламины с раствором  $\text{FeCl}_3$  дают изумрудное окрашивание, переходящее в вишнево-красное при добавлении раствора аммиака, что может служить качественной реакцией на эти соединения.

**Адреналин** – гормон мозгового вещества надпочечников, «гормон страха», повышает уровень сахара в крови, при физиологических стрессах выделяется в кровь.

#### Путь биосинтеза катехоламинов

