

**ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ**

---

**СОВРЕМЕННЫЙ УЧЕБНИК**



# ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Книга 2

СПЕЦИАЛЬНЫЙ КУРС

---

Под редакцией Н. А. Тюкавкиной

---

Допущено Министерством образования и науки  
Российской Федерации  
в качестве учебника для студентов  
высших учебных заведений,  
обучающихся по специальности «Фармация»



**дрофа**

---

МОСКВА · 2008

УДК 547(07.8)  
ББК 24.2я73  
О-64

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

Рецензенты:

д-р хим. наук, проф. *Ю. И. Бауков*  
(Российский государственный медицинский университет);  
д-р хим. наук, проф. *Б. А. Ивин*  
(Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия)

**Органическая химия**: учеб. для вузов : В 2 кн. Кн. 2 : Специальный курс / Н. А. Тюкавкина, С. Э. Зурабян, В. Л. Белобородов и др. ; под ред. Н. А. Тюкавкиной. — М. : Дрофа, 2008. — 592 с. : ил. — (Высшее образование : Современный учебник).

ISBN 978-5-358-01369-8 (кн.2)

ISBN 978-5-358-04091-5

Книга 2 является логическим продолжением книги 1 и включает традиционные для фармацевтической специальности группы природных и биологически активных веществ.

Оригинальным является включение глав с расширенным изложением ряда важнейших семейств природных соединений, являющихся богатейшими источниками биологически активных и лекарственных веществ, а также главы о химических путях метаболизма органических лекарственных веществ в организме.

*Для студентов вузов, обучающихся по специальности «Фармация». Может быть использован также студентами, обучающимися по специальностям химического и биологического профиля.*

УДК 547(07.8)

ББК 24.2я73

---

*Учебное издание*

**Тюкавкина** Нонна Арсеньевна, **Зурабян** Сергей Эдуардович, **Белобородов** Владимир Леонидович, **Лузин** Александр Петрович, **Селиванова** Ирина Анатольевна, **Артемьева** Нина Николаевна, **Хвостова** Анна Ивановна

## **ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

В двух книгах. Книга вторая

*Специальный курс*

*Учебник для вузов*

Зав. редакцией *Б. В. Понкратов*. Художественный редактор *Е. П. Корсина*  
Художник *О. А. Новотоцких*. Технические редакторы *Н. И. Герасимова*, *М. В. Биденко*  
Компьютерная верстка *О. И. Колотова*. Корректор *Г. И. Мосякина*

Санитарно-эпидемиологическое заключение

№ 77.99.02.953.Д.006315.08.03 от 28.08.2003.

Подписано к печати 20.09.07. Формат 70 x 100<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура «Ньютон». Печать офсетная. Усл. печ. л. 47,73. Тираж 4000 экз. Заказ № .

ООО «Дрофа». 127018, Москва, Сушевский вал, 49.

**По вопросам приобретения продукции издательства «Дрофа» обращаться по адресу:** 127018, Москва, Сушевский вал, 49. Тел.: (495) 795-05-50, 795-05-51. Факс: (495) 795-05-52.

Торговый дом «Школьник». 109172, Москва, ул. Малые Каменщики, д. 6, стр. 1А.  
Тел.: (495) 911-70-24, 912-15-16, 912-45-76.

Магазины «Переплетные птицы»: 127018, Москва, ул. Октябрьская, д. 89, стр. 1.  
Тел.: (495) 912-45-76; 140408, Московская обл., г. Коломна, Голутвин,  
ул. Октябрьской революции, 366/2. Тел.: (495) 741-59-76.

Интернет-магазин: <http://www.drofa.ru>

ISBN 978-5-358-01369-8 (кн. 2)  
ISBN 978-5-358-04091-5

© ООО «Дрофа», 2008

Химия гетероциклических соединений представляет собой большой и во многом самостоятельный раздел органической химии. Гетероциклические соединения — самая распространенная группа органических соединений. Они входят в состав многих веществ природного происхождения, таких как нуклеиновые кислоты, хлорофилл, гем крови, алкалоиды, пенициллины, многие витамины. Гетероциклические соединения играют важную роль в процессах метаболизма, обладают часто высокой биологической активностью. Достаточно сказать, что значительная часть современных лекарственных веществ содержит в своей структуре гетероциклы.

Гетероциклическими называют соединения циклического строения, содержащие в цикле не только атомы углерода, но и атомы других элементов (гетероатомы).

В настоящее время известны циклические системы, в состав которых входит большинство элементов периодической системы. Наиболее изучены пяти- и шестичленные гетероциклические соединения, содержащие атомы азота, кислорода и серы.

Некоторые соединения с атомами кислорода или азота в цикле уже встречались в основном курсе органической химии. Это — циклические ангидриды, циклические сложные эфиры (лактоны и лактиды) и циклические амиды (лактамы и дикетопиперазины). Однако эти вещества достаточно легко вступают в реакции, сопровождающиеся раскрытием цикла, например подвергаются гидролизу. По этой причине их обычно не относят к гетероциклическим соединениям, для которых характерна высокая прочность цикла.

В настоящем курсе рассматриваются только азот-, кислород- и серосодержащие гетероциклы преимущественно ароматического характера.

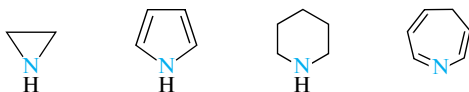
## Глава 26

### КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

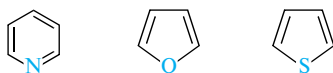
#### 26.1. Классификация

Ввиду огромного разнообразия гетероциклических соединений к ним трудно подобрать единую систему классификации. В настоящее время для их классификации используют следующие признаки.

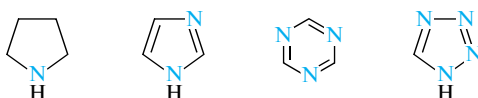
- По *размеру цикла* гетероциклические соединения бывают чаще всего трех-, четырех-, пяти-, шести- и семичленными. Соединения с циклом большего размера встречаются редко (макроциклические соединения типа краун-эфиров обычно не относят к гетероциклическим). В приводимых примерах основное внимание обращено на графическое изображение гетероциклов, а названия опущены — этому будут посвящены нижеследующие разделы.



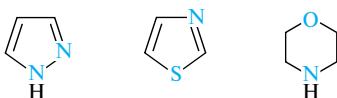
- По *типу элемента*, входящего в состав цикла, это главным образом соединения с атомами азота, кислорода или серы:



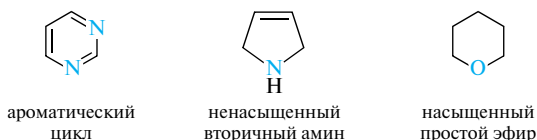
- По *числу гетероатомов*, входящих в цикл, наиболее распространены гетероциклы с одним и двумя гетероатомами, но известны соединения и с четырьмя атомами в одном цикле:



- По *природе и взаимному расположению нескольких гетероатомов* возможны разнообразные комбинации (например, N и S, N и O и т. д.), причем гетероатомы могут занимать различные положения относительно друг друга:

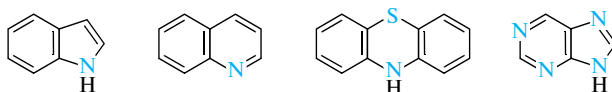


- По *степени насыщенности* гетероциклы могут быть ароматическими, ненасыщенными и насыщенными:



Химия ароматических гетероциклов изучена наиболее подробно. Полностью или частично насыщенные гетероциклы в силу особенностей их химических свойств рассматриваются, как правило, не как гетероциклические соединения, а как циклические аналоги тех или иных алифатических соединений (простые эфиры, сульфиды, вторичные амины).

- По *числу циклов* различают моноциклические, полициклические (главным образом, конденсированные) системы. Число циклов и их типы могут быть самыми различными:





## 26.2. Номенклатура моноциклических гетероциклов

Главную сложность в номенклатуре гетероциклических соединений представляет огромное разнообразие гетероциклических структурных типов. Хотя еще в начале XX в. для моноциклических соединений была предложена стройная логическая система названий (см. 26.2.2), для многих гетероциклов в номенклатуре ИЮПАК разрешается применять тривиальные и полутривиальные названия.

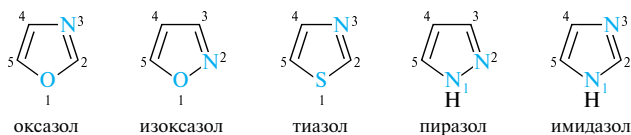
### 26.2.1. Тривиальные названия

Тривиальные названия гетероциклов, число которых приближается к 100, и по сей день чаще используются в химической литературе, чем систематические названия. Некоторые наиболее часто встречающиеся тривиальные названия пяти- и шестичленных гетероциклов с одним и двумя гетероатомами приведены ниже:

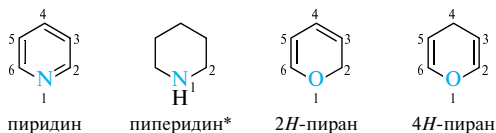
#### Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



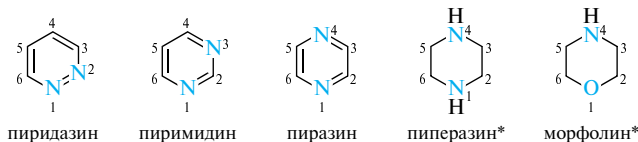
#### Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами



#### Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом



#### Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами



\* Не используются при построении названий конденсированных систем.

Правила ИЮПАК не регламентируют положение гетероатома при написании формул гетероциклов, но традиционно гетероатом (или гетероатомы) располагают в нижней части цикла.

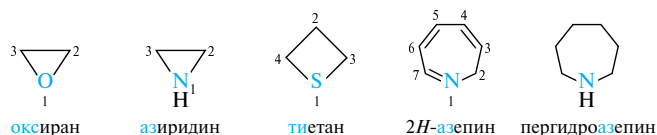
! Нумерация атомов в моноциклических соединениях всегда начинается от гетероатома.

Если гетероцикл содержит различные гетероатомы (чаще всего это — азот, кислород и сера), то соблюдают следующий порядок падения старшинства атомов:  $O > S > N$ . Затем нумерацию продолжают так, чтобы другой гетероатом получил наименьший локант. При наличии в молекуле неравноценных атомов азота ( $=N-$  и  $-NH-$ ) нумерация начинается от более насыщенного.

## 26.2.2. Систематическая номенклатура

В систематической номенклатуре моноциклических соединений, содержащих один или несколько гетероатомов в цикле, используется *метод Ганча—Видмана*. Согласно этому методу, название гетероцикла образуют путем сочетания соответствующего префикса: *окса-* для атома кислорода, *тиа-* для атома серы, *аза-* для атома азота — с корнями, отражающими размер цикла (число атомов в цикле) и степень его насыщенности (табл. 26.1). Для удобства произношения буква «а» в префиксах часто опускается, поскольку корень начинается обычно с гласной буквы.

Названия некоторых гетероциклов по методу Ганча—Видмана приведены ниже:



В приведенном выше названии азепина символ «H» («обозначенный водород») применяется для уточнения положения двойных связей в системах с максимальным числом некумулярированных двойных связей. Локант «обозна-

Т а б л и ц а 26.1. Корни, соответствующие гетероциклам по системе Ганча—Видмана

Число атомов в цикле	Циклы, содержащие азот		Циклы, не содержащие азота	
	ненасыщенные*	насыщенные	ненасыщенные*	насыщенные
3	-ирин	-иридин	-ирен	-иран
4	-ет	-етидин	-ет	-етан
5	-ол	-олидин	-ол	-олан
6	-ин	**	-ин	-ан
7	-епин	**	-епин	-епан
8	-оцин	**	-оцин	-окан

\* Для максимально возможного числа некумулярированных двойных связей.

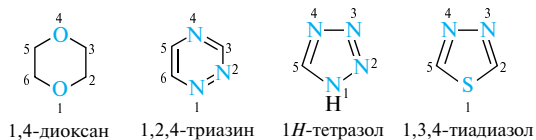
\*\* Обозначается добавлением префикса *пергидро-* к названию соответствующего ненасыщенного соединения.

ченного водорода» показывает, что «лишний» атом водорода находится в положении 2, тогда как в изомерных азепинах, т. е. в соединениях с иным расположением двойных связей, он мог быть и в положении 1, 3 или 4.

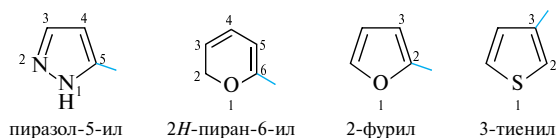
Уместно отметить, что концевые слоги, названные корнями, не являются суффиксами в обычном понимании этого термина. К ним могут быть добавлены суффиксы, обозначающие характеристические группы. Кроме того, некоторые корни (*-ol*, *-un*) идентичны суффиксам *-ol* (присущему спиртам) и *-un* (для алкинов). В английском же написании этих слогов имеются различия: *-ole* и *-ine* — для гетероциклов, и *-ol* и *-yne* — для спиртов и алкинов соответственно.

Наличие нескольких одинаковых гетероатомов обозначается умножающими префиксами *ди-*, *три-* и т. д. Локанты гетероатомов указываются перед префиксом через дефис.

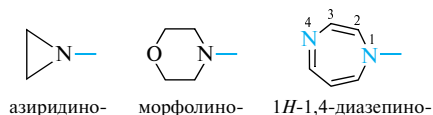
❗ Если в цикле содержатся два или более различных гетероатома, то соответствующие им корневые слоги перечисляются в порядке атомов  $O > S > N$  (независимо от их нумерации).



Названия одновалентных радикалов гетероциклических соединений обычно получают путем добавления суффикса *-ил* к тривиальному или систематическому названию исходного соединения. Однако имеются следующие исключения: фурил (для фурана), тиенил (для тиюфена), пиридил, хинолил, изохинолил. Во всех случаях положение свободной валентности обозначается локантом исходя из правил нумерации в гетероцикле.



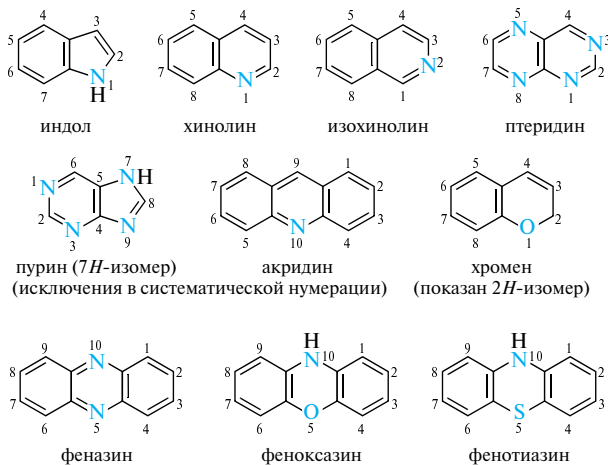
Радикалы со свободной валентностью при атоме азота называются аналогично радикалам аминов, а именно добавлением буквы «о» к названию основной структуры.



## 26.3. Номенклатура конденсированных гетероциклических систем

### 26.3.1. Тривиальные названия

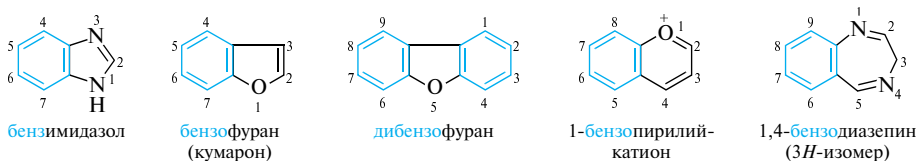
В номенклатуре ИЮПАК разрешено использование тривиальных названий многих конденсированных гетероциклических систем. Наиболее важные из них приведены ниже:



### 26.3.2. Систематическая номенклатура

Принципы систематической номенклатуры конденсированных систем (не только гетероциклических, но и карбоциклических) достаточно сложны и будут рассмотрены в самом общем виде.

В простейших случаях, когда в бициклической системе гетероцикл конденсируется с бензольным кольцом (что встречается довольно часто), к названию гетероцикла добавляется префикс *бензо-* (или *бенз-*, если далее следует гласная буква). Когда возможны различные способы сочленения колец, цифрами перед объединенным названием указывают положение гетероатомов по отношению к бензольному кольцу. Локанты гетероатомов должны быть при этом наименьшими.



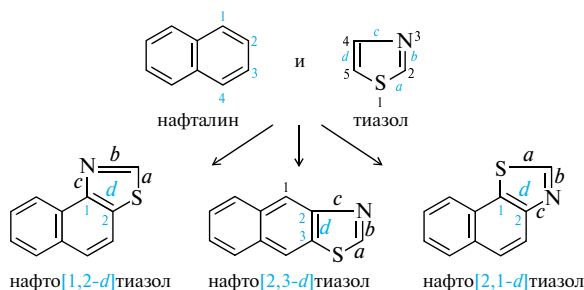
В общем случае для составления названия конденсированных систем необходимо указывать компоненты системы и места сочленения в каждом компоненте. Предварительно определяют, какой компонент считать основным.

❗ За основной компонент всегда принимается гетероцикл или конденсированная гетероциклическая система, имеющая тривиальное название.

Стороны основного компонента обозначают по периферии курсивными буквами *a*, *b*, *c* и т. д. Буквой *a* обозначают сторону между атомами, пронумерованными 1 и 2, буквой *b* — сторону между атомами 2 и 3 и т. д. Место сочле-

нения в присоединяемом компоненте указывают цифровыми локантами, которые помещают через дефис перед буквой, означающей сторону гетероцикла. Порядок следования цифр должен соответствовать порядку буквенных обозначений. Цифры и буквы заключают в квадратные скобки и помещают между названиями присоединяемого и основного компонента. Название присоединяемого компонента при этом несколько трансформируется, например: для нафталина *нафто-*, для антрацена *антра-*, для фурана *фуро-*, для тиофена *тиено-*, для пиридина *пиридо-*, для имидазола *имидазо-*. Следовательно, локанты в квадратных скобках соответствуют только отдельным частям конденсированной системы.

Следующий пример иллюстрирует варианты сочленения колец тиазола и нафталина. Тиазол может быть сочленен только стороной *d* (в противном случае атом азота или серы станет частью нафталиновой структуры). Нафталин может предоставить для сочленения стороны С-1 — С-2 или С-2 — С-3, причем атомы С-1 и С-2 неравноценны.



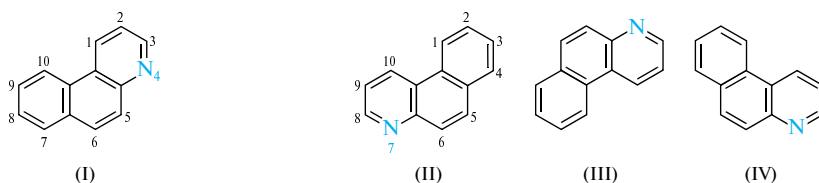
**Нумерация конденсированных систем.** Поскольку существуют определенные правила нумерации конденсированных систем, то важно прежде всего правильно сориентировать молекулу. В полициклических системах отдельные циклы должны изображаться с двумя вертикальными сторонами (за исключением, разумеется, трехчленного). Любую полициклическую систему ориентируют так, чтобы соблюдались следующие условия:

- наибольшее число колец находилось в горизонтальном ряду;
- остальные кольца должны находиться выше или правее горизонтального ряда (в верхнем правом секторе);
- при наличии гетероцикла система должна быть ориентирована так, чтобы гетероатом (или гетероатомы) получили наименьшие локанты.

Например, трициклическую структуру (I) можно изобразить не только способами (II) — (IV), но и многими другими. Первым двум упомянутым выше требованиям отвечают структуры (I) и (II). Тем не менее выбор должен быть сделан в пользу структуры (I), так как в ней атом азота получит номер 4, а в структуре (II) — номер 7.

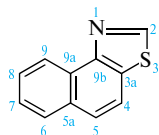
правильная ориентация

неправильные ориентации

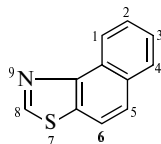


Нумерацию начинают с правого (или верхнего) цикла от первого атома, не участвующего в сочленении с другими циклами, и ведут ее по часовой стрелке по периметру молекулы. Узловые атомы углерода самостоятельно не нумеруются, а получают номер предыдущего атома с добавлением прямых латинских букв a, b, c и т. д. Однако если имеются узловые гетероатомы, то они нумеруются очередными цифрами. Изложенные принципы нумерации показаны на примере нафто[1,2-*d*]тиазола.

правильная ориентация  
и нумерация

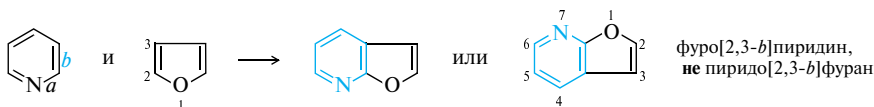


неправильная ориентация



**Выбор основного компонента.** В случае возможности образования ряда названий конденсированной системы основной компонент (ниже в примерах выделен цветом) выбирают в следующем порядке.

1. Компонент, содержащий азот. Например:

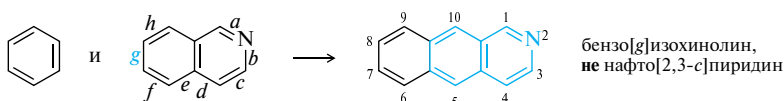


В этом примере при любой нумерации от гетероатома (оба они находятся рядом с местом сочленения) локанты гетероатомов будут 1 и 7, но предпочтительнее отдается атому кислорода согласно старшинству  $O > S > N$ .

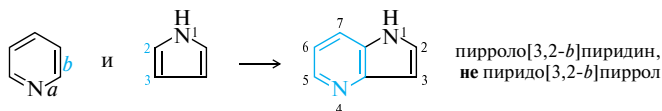
2. Компонент, содержащий иные, чем азот, гетероатомы в порядке старшинства гетероатомов. Например:



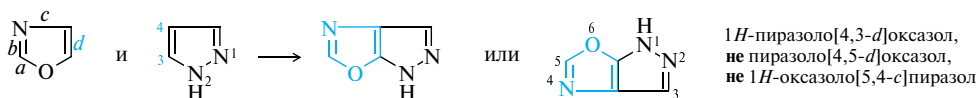
3. Компонент, содержащий наибольшее число циклов. В приводимом примере изохинолин имеет преимущество перед пиридином:



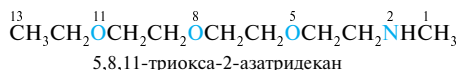
4. Компонент, содержащий наибольший из циклов. В приводимом примере следует также обратить внимание на выбранную нумерацию (гетероатомы должны получить наименьшие номера):



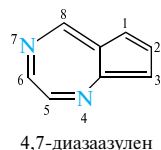
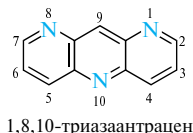
5. Компонент, содержащий наибольшее число различных гетероатомов. Например:



**Заменительная номенклатура.** Этот тип номенклатуры (не путать с заместительной), называемой также «а»-номенклатура, применяется не только для гетероциклических, но и ациклических соединений. Суть его состоит в замене звена —CH<sub>2</sub>— или —CH= в структуре любого углеводорода на гетероатомы, которые обозначаются знаковыми уже префиксами *окса-*, *тиа-* или *аза-* для кислорода, серы или азота соответственно. Префиксы перечисляются в порядке старшинства гетероатомов и нумеруются по принципу наименьших локантов. В ациклическом ряду эта номенклатура используется в тех случаях, когда заместительные названия окажутся существенно более сложными, что иллюстрируется названием приведенного ниже аминоэфира:



Применение этой номенклатуры для конденсированных гетероциклических систем требует только знания наименований углеводородов (конденсированных или мостиковых) и позволяет обойтись без непростого метода сочленения и запоминания тривиальных названий гетероциклических структур, включая и более простые конденсированные. При этом сохраняется нумерация атомов соответствующих углеводородов независимо от положения гетероатомов (в приводимом примере обращаем внимание на нумерацию в системе антрацена и азулена, см. 1.3.2):

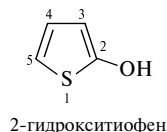
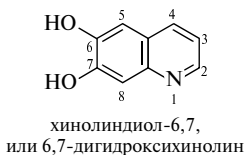
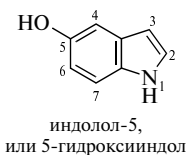


Несмотря на свою явную привлекательность, заменительная номенклатура используется достаточно редко (см. 26.5.2, пример 4).

## 26.4. Номенклатура производных гетероциклических соединений

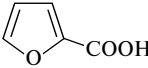
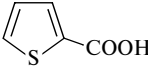
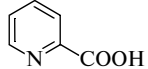
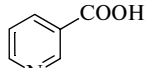
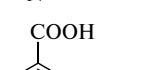
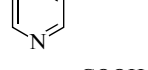
Для производных гетероциклических соединений применимы принципы заместительной и радикально-функциональной номенклатуры ИЮПАК. Здесь будут рассмотрены лишь некоторые особенности построения названий функциональных производных гетероциклических соединений и приведены принятые номенклатурой ИЮПАК их тривиальные названия.

*Гидроксипроизводные* гетероциклических соединений рекомендуется называть, добавляя суффикс *-ол* к соответствующему родоначальному названию. Но поскольку ряд гетероциклов в своем названии уже имеет корень *-ол*, то для благозвучия гидроксильную группу часто обозначают префиксом *гидрокси-*. Этот префикс употребляют и для производных тиофена, так как название «тиофенол» отвечает формуле C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SH.

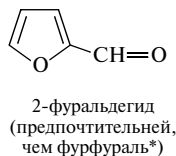
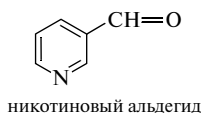


*Амины* гетероциклического ряда также часто называют, используя префикс *амино-* вместо более правильного названия с суффиксом *-амин*.

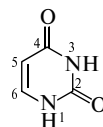
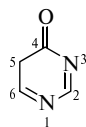
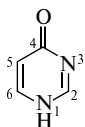
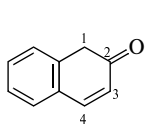
Т а б л и ц а 26.2. Некоторые карбоновые кислоты гетероциклического ряда

Название		Формула	Название ацильного радикала
систематическое	тривиальное		
Фуран-2-карбоновая	2-Фуровая, или пирослизевая		2-Фуроил
Тиофен-2-карбоновая	2-Теновая		2-Теноил
Пиридин-2-карбоновая	Пиколиновая		Пиридин-2-карбонил
Пиридин-3-карбоновая	Никотиновая		Никотиноил
Пиридин-4-карбоновая	Изоникотиновая		Изоникотиноил
Пиридин-2,3-дикарбоновая	Хинолиновая		Пиридин-2,3-дикарбонил

*Карбоновые кислоты и альдегиды*, у которых функциональные группы непосредственно присоединены к гетероциклу, называют, используя только сочетание **-карбоновая кислота** (табл. 26.2) и суффикс **-карбальдегид** соответственно. Сохраняются следующие тривиальные названия альдегидов:



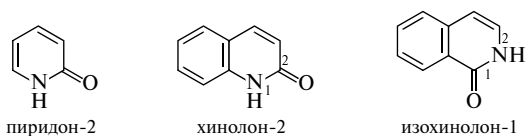
В наименовании *оксопроизводных* для обозначения группы  $>C=O$ , образованной из фрагмента  $-CH=$  любой циклической структуры (а не из звена  $-CH_2-$ , как в обычных кетонах), также используется суффикс **-он**. В этом случае возникает *дополнительный* атом водорода, который отражается в названии как «добавленный водород» в скобках после локанта суффикса. В примере показано использование этого правила и для карбоциклического кетона — производного нафталина, в котором возможно и иное расположение двойных связей.



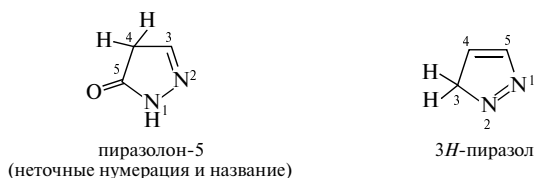
\* В русской терминологии используется не вполне удачное название «фурфурол».



По правилам ИЮПАК некоторые оксопроизводные гетероциклического ряда имеют сокращенные названия за счет пропуска слога «ин» в названии гетероцикла, например: пиридон, хинолон, пиперидон. В ряде случаев опускается также и «обозначенный водород», однако это приводит к неоднозначности и предполагается именно указанное в примерах распределение двойных связей в молекуле.



Широко применяемое в литературе название «пиразолон-5» не является строго номенклатурным, так как суффикс *-он* может быть применен и для оксопроизводного 3*H*-пиразола (напомним, что название родоначальных гетероциклов предполагает максимально ненасыщенные структуры с некумулярованными двойными связями). Поэтому «пиразолон-5» правильнее называть от частично гидрированного 3*H*-пиразола (см. 29.1.3).

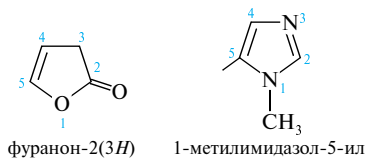


## 26.5. Примеры использования систематической номенклатуры

### 26.5.1. Построение структуры по систематическому названию

На примере лекарственных средств гетероциклической природы — пилоткарпина и сибазона (известного еще как седуксен) — описаны этапы построения структуры этих соединений.

1. Систематическое название **п и л о к а р п и н а** — 4-[(1-метилимидазол-5-ил)метил]-3-этилдигидрофуранон-2(3*H*). В основе названия лежит структура 2-оксопроизводного фуранового ряда. Локант в скобках (3*H*) показывает положение «добавленного водорода» (иначе его можно было бы представить и в положении 5 с перемещением двойной связи к атомам С-3 и С-4).

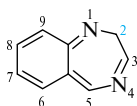


С фурановым кольцом через звено  $\text{CH}_2$  связан замещенный остаток имидазола. Нумерация в гетероцикле сохраняется, несмотря на то что свободная валентность при этом получила наибольший локант. В заключение указывается

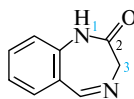
заместитель в положении 4 фуранового кольца и добавляются два атома водорода (префикс **дигидро-**, применяемый в аддитивной номенклатуре, см. 1.3.2).



2. Систематическое название **с и б а з о н а** — 1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-7-хлоро-2*H*-1,4-бензодиазепинон-2. Гетероциклической основой молекулы является 2*H*-изомер 1,4-бензодиазепина. Суффикс **-он** свидетельствует о наличии оксогруппы (в положении 2). Префикс **дигидро-** указывает на присоединение двух атомов водорода (в положениях 1 и 3) к молекуле оксопроизводного. В результате такого присоединения атомы N-1 и C-3 становятся насыщенными, что приводит к перераспределению четырех оставшихся циклических двойных связей.



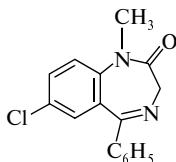
2*H*-1,4-бензодиазепин



1,3-дигидро-2*H*-1,4-бензодиазепинон-2

После расстановки остальных заместителей, указанных в систематическом названии, структура принимает окончательный вид:

Сибазон

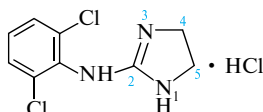


### 26.5.2. Построение систематических названий

В качестве примеров для построения систематических названий взяты широко известные лекарственные средства — клофелин, хингамин, мидазолам и ампициллин.

1. В молекуле **клофелина** за родоначальную структуру выбирается гетероцикл, так как гетероциклы старше карбоциклов. Следовательно, клофелин относится к *N*-замещенным аминам гетероциклического ряда.

Клофелин

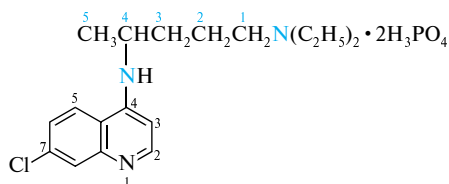


Частично гидрированные структуры имидазола называются *имидазоли-нами* (в данном случае — 2-имидазолин, где цифра указывает положение двойной связи). Полное название строится как для соли амина: гидрохлорид 2-(2,6-дихлорофениламино)-2-имидазолина. Название заместителя, приведенное в скобках, может быть упрощено до «2,6-дихлороанилино».

Кроме того, частично гидрированный гетероцикл может быть назван как дигидропроизводное имидазола, что приведет к альтернативному названию: гидрохлорид 2-(2,6-дихлороанилино)-4,5-дигидроимидазола.

2. В молекуле *х и н г а м и н а* старшими характеристическими группами являются аминогруппы (замещенные), причем обе они принадлежат открытой цепи — пентану, который выбирается как родоначальная структура. Такой диамин без замещения назывался бы пентандиамин-1,4.

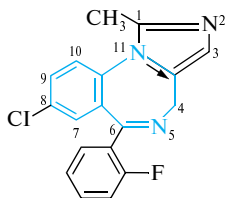
Хингамин



У атома  $\text{N}^1$  имеются два этильных заместителя (надстрочный индекс означает, что азот находится у  $\text{C}-1$  цепи пентана). Сложный заместитель у атома  $\text{N}^4$  получит название как замещенный радикал хинолина — 7-хлорохинолин-4-ил. Перечислив все заместители в алфавитном порядке (напомним, что умножающий префикс *ди-* при этом не учитывается), получаем с учетом солеобразования полное название хингамина: бис(дигидрофосфат)  $\text{N}^4$ -(7-хлорохинолин-4-ил)- $\text{N}^1, \text{N}^1$ -диэтилпентандиамина-1,4.

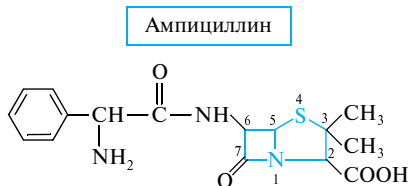
3. В конденсированной структуре *м и д а з о л а м а* основной гетероциклической системой является 1,4-бензодиазепин (выделен цветом), а присоединенной — имидазол (не пиррол). Место и направления сочленения помечены стрелкой, это — сторона *a* 1,4-бензодиазепина и атомы  $\text{N}-1$  и  $\text{C}-5$  имидазола (не  $\text{N}-3$  и  $\text{C}-4$ , так как последовательность 1,5- «меньше», чем 3,4-; естественно, при этом необходимо правильно пронумеровать имидазольное кольцо). Следовательно, сочленение обозначается как [1,5-*a*], а сама трициклическая система будет названа 4*H*-имидазо[1,5-*a*][1,4]бензодиазепин.

Мидазолам



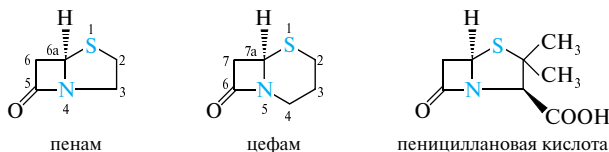
Важно отметить, что локанты 1,4-бензодиазепина также помещены в квадратные скобки, поскольку они относятся только к исходному компоненту и не соответствуют конечной нумерации, приведенной в формуле. Обозначение заместителей проводится обычным образом, что дает полное название: 1-метил-6-(2-фторофенил)-8-хлоро-4*H*-имидазо[1,5-*a*][1,4]бензодиазепин.

4. В молекуле ампициллина родоначальную гетероциклическую структуру (выделена цветом) удобнее назвать по заместительной номенклатуре, взяв за основу мостиковый углеводород — бицикло[3.2.0]гептан (о номенклатуре мостиковых систем см. 1.3.2).



Введенные гетероатомы определяют нумерацию бицикла, которая начинается от узлового атома, в данном случае — азота. В результате гетероциклическая система получает название: 4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан. Сложный заместитель в положении 6 представлен замещенной ацетамидной группой  $-\text{NHCOCH}_3$ , и во избежание неоднозначности один из префиксов заключают в скобки, так как слитное написание «аминофенил» могло подразумевать и группировку  $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$ . Таким образом, окончательное название ампициллина (без учета стереохимии): 6-[амино(фенил)ацетида]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота.

Следует добавить, что это название, равно как и названия других пенициллинов, а также родственных им цефалоспоринов (см. 25.5), может быть упрощено. Согласно рекомендациям ИЮПАК-ИЮБ\*, приняты новые стереородоначальные названия: *пенам* и *цефам*, от которых строятся названия производных. В химической литературе можно встретить и название *пенициллановая кислота*, которое, однако, не принято номенклатурой ИЮПАК.



На основании сказанного ампициллин может быть назван: 6-[амино(фенил)ацетида]-2,2-диметилпенам-3-карбоновая кислота (обращаем внимание на измененную нумерацию в цикле).

## Глава 27

### ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

#### 27.1. Группа пиридина

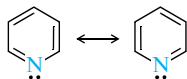
В этой главе основное внимание будет уделено соединениям ряда пиридина — наиболее типичного представителя ароматических гетероциклов. Производные пиридина широко представлены среди веществ, имеющих важное

\* ИЮБ (IUB) — Международный союз биохимии.

биологическое значение. К ним относятся коферменты НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup> и их восстановленные формы, витамин РР и витамины группы В<sub>6</sub>, некоторые алкалоиды, пестициды и конечно же многочисленные лекарственные соединения.

### 27.1.1. Строение и общая характеристика реакционной способности

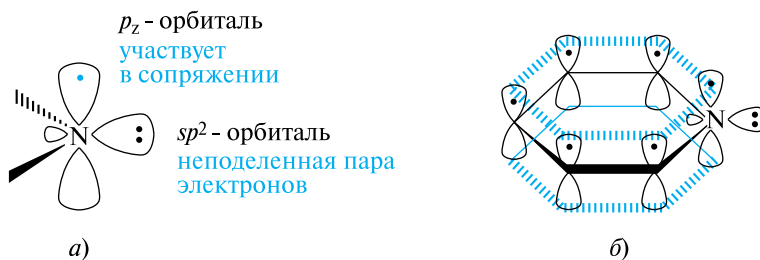
Пиридин является наиболее ярко выраженным представителем ароматических гетероциклов. По строению он аналогичен бензолу, только вместо одного звена —СН= содержит в кольце звено —N=. Согласно методу валентных схем, он представляет собой резонансный гибрид нескольких предельных структур, основной вклад в который вносят структуры, подобные бензолу по Кекуле.



Все атомы углерода и атом азота находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации, и все  $\sigma$ -связи (С—С и С—N) лежат в одной плоскости (рис. 27.1). У атома азота из трех его гибридных орбиталей две образуют  $\sigma$ -связи с атомами углерода (на рис. 27.1, а они не показаны), а третья содержит неподеленную пару электронов. На негибридной  $p$ -орбитали, расположенной перпендикулярно плоскости  $\sigma$ -скелета, находится один электрон, благодаря которому атом азота участвует в образовании единого электронного облака с  $p$ -орбиталями пяти атомов углерода (рис. 27.1, б). Атом азота с такой электронной конфигурацией называют *пиридиновым*.

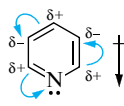
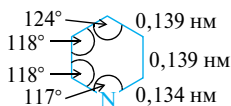
Таким образом, молекула пиридина отвечает критериям ароматичности, сформулированным для ароматических углеводородов (см. 2.2.2), а именно имеет плоский  $\sigma$ -скелет, сопряженную замкнутую электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую шесть  $\pi$ -электронов, удовлетворяя формуле Хюккеля ( $4n + 2$  при  $n = 1$ ). В этом отношении пиридин *изоэлектронен* бензолу.

В то же время пиридин имеет ряд структурных отличий от бензола. Во-первых, его молекула не представляет собой правильный шестиугольник, так как связь С—N короче связей С—С и, как следствие, валентные углы отличаются на 3—4° от 120°. Во-вторых, пиридин обладает значительным дипольным моментом (2,26 D), что обусловлено, с одной стороны, большей электроотрицательностью атома азота по сравнению с углеродом, а с другой —

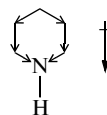


**Рис. 27.1.** Электронное строение пиридинового атома азота (а) и образование сопряженной системы в молекуле пиридина (б). Связи С—N для упрощения рисунка опущены

дополнительной поляризацией вследствие перераспределения электронной плотности в сопряженной системе. Показательным является сравнение с дипольным моментом пиперидина, полярность которого обусловлена только индуктивным эффектом атома азота. В результате в молекуле пиридина наблюдается неравномерное распределение электронной плотности.



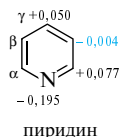
пиридин,  $\mu = 2,26 \text{ D}$



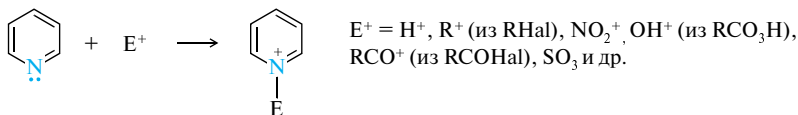
пиперидин,  $\mu = 1,17 \text{ D}$

Пиридин и другие гетероциклы, содержащие атом азота пиридинового типа (хинолины, диазины), называют  $\pi$ -дефицитными, или  $\pi$ -недостаточными, системами. Соединения этой группы формально следовало бы считать  $\pi$ -эквивалентными, так как общее число  $\pi$ -электронов соответствует числу атомов в системе, но их отнесение к  $\pi$ -дефицитным сделано на основе электроноакцепторных свойств гетероатома, что приводит к дефициту электронов на атомах углерода.

Важной особенностью  $\pi$ -электронного распределения в пиридине является чередование частичных зарядов в кольце: атомы С-2 и С-6 (называемые также  $\alpha$ -положениями), а также С-4 ( $\gamma$ -положение) имеют частичный положительный заряд, т. е. они наиболее электронодефицитны, тогда как атомы С-3 и С-5 ( $\beta$ -положения) заряжены слегка отрицательно. Квантово-механические расчеты\* дают количественную картину  $\pi$ -зарядов на каждом атоме цикла в молекуле пиридина ( $\pi$ -избыточность отмечена цветом).



Одно из существенных отличий пиридина от бензола состоит в проявлении основных свойств с образованием устойчивых солей. Пиридиновый атом азота способен взаимодействовать и со многими электрофильными реагентами, проявляя тем самым и *нуклеофильные* свойства.

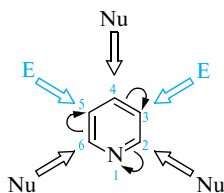


Другое отличие заключается в пониженной активности пиридина и его производных в реакциях *электрофильного замещения* и одновременно в большей активности в реакциях *нуклеофильного замещения*, что не свойственно

\* Существуют разные методы расчета  $\pi$ -зарядов, дающих зачастую не вполне параллельные результаты. Приводимые здесь значения получены на основе метода молекулярных орбиталей Хюккеля (см. 2.1.1).

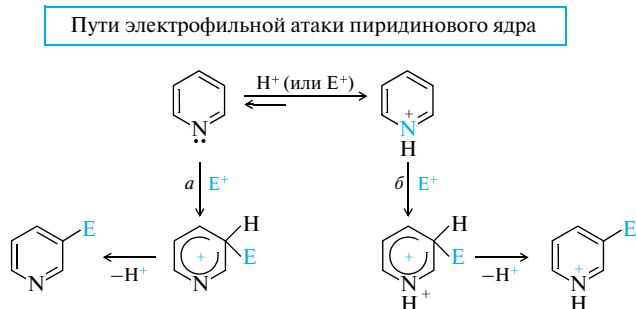
бензолу. Направление атаки обусловлено неравномерным распределением электронной плотности в кольце. Электрофильные реагенты атакуют  $\beta$ -положения (атомы С-3 и С-5), нуклеофильные реагенты —  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положения (атомы С-2, С-4 и С-6) (схема 27.1).

Схема 27.1. Места электрофильной (E) и нуклеофильной (Nu) атаки в реакциях замещения в пиридиновом ядре



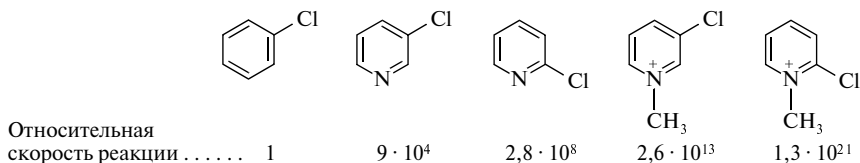
Электрофильное замещение в пиридине осуществляется с трудом и, как правило, с невысокими выходами продуктов. Низкая активность пиридина в этих реакциях объясняется, во-первых,  $\pi$ -дефицитностью гетероцикла. На ряде примеров показано, что пиридиновое кольцо примерно в  $10^3$ — $10^7$  раз менее активно, чем таким же образом замещенный бензол, т. е. пиридин в этом отношении напоминает нитробензол.

Более существенна вторая причина, заключающаяся в том, что в кислой среде равновесие между пиридином и его солью (см. 27.1.2) обычно сильно смещено в сторону образования соли, поэтому из-за низкой концентрации пиридина-основания электрофильная атака атомов углерода кольца (путь *a*) протекает очень медленно. Неблагоприятны также и условия для электрофильной атаки пиридиниевого иона (путь *b*), так как образование промежуточной частицы с двумя положительными зарядами энергетически невыгодно. Реакционная способность пиридина за счет протонирования или *кватернизации* (от англ. *quaternary* — четвертичный) атома азота уменьшается примерно в  $10^{13}$  раз, и в целом пиридин в реакциях электрофильного замещения в  $10^{16}$ — $10^{20}$  раз менее активен, чем бензол.



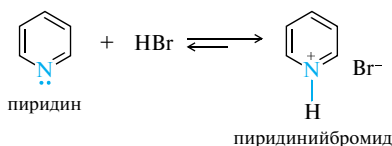
Наличие в молекуле пиридина электронодефицитных атомов углерода в  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положениях делает возможным *нуклеофильное замещение* в ядре. Атом водорода в пиридинах замещается достаточно трудно (см. 27.1.4); значительно легче подвергаются замещению такие легко отщепляющиеся группы, как галогены или нитрогруппа, находящиеся в  $\alpha$ - или  $\gamma$ -положении. Это видно из

сравнения относительных скоростей реакции хлорированных производных бензольного и пиридинового ряда с метоксид-ионом (за единицу принят хлоробензол). Кватернизация повышает реакционную способность в еще большей степени.



### 27.1.2. Основные свойства

Неподеленная пара электронов атома азота в пиридине находится на  $sp^2$ -гибридной орбитали и не участвует в сопряжении, поэтому пиридин проявляет основные свойства и с сильными кислотами образует кристаллические *пиридиниевые соли*.



Соли пиридиния сохраняют ароматический характер, так как протонирование осуществляется за счет неподеленной пары электронов, не участвующей в образовании ароматического секстетета.

Невысокая основность пиридина ( $pK_{\text{BH}^+}$  5,2), на 4–6 порядков меньшая основности аммиака и алифатических аминов, объясняется большей электроотрицательностью  $sp^2$ -гибридизованного атома азота по сравнению с  $sp^3$ -гибридизованным в аминах. Для замещенных пиридинов в основном соблюдаются общие закономерности: электронодонорные заместители увеличивают основность, а электроноакцепторные понижают ее, что подтверждается значениями  $pK_{\text{BH}^+}$  для 4-замещенных пиридинов:  $\text{CH}_3$  — 6,0,  $\text{CH}_3\text{O}$  — 6,6,  $\text{Cl}$  — 3,8,  $\text{NO}_2$  — 1,9.

### 27.1.3. Реакции с электрофильными реагентами

В молекуле пиридина имеется два реакционных центра, способных принимать атаку электрофильными реагентами:

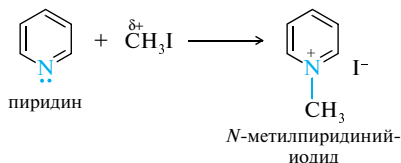
- атом азота с неподеленной парой электронов;
- $\pi$ -электронная система ароматического кольца.

**Присоединение к атому азота.** Помимо протона, атом азота может присоединять и другие электрофильные частицы, превращаясь в катион пиридиния.

**Алкилирование.** При взаимодействии с алкилирующими агентами — алкилгалогенидами или алкилсульфатами — атом азота проявляет нуклеофильные свойства и образует ковалентную связь с электрофильным атомом углерода реагента. Получаемые при этом *N*-алкилпиридиниевые соли сохра-

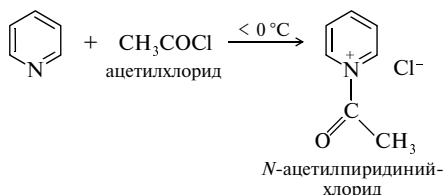


няют ароматический характер, так как в результате реакции ароматический секстет электронов не нарушается.

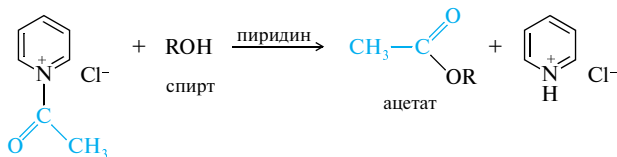


В отличие от протонирования алкилирование атома азота чувствительно к стерическим препятствиям. Практически все заместители в положении 2, включая электронодонорные группы, затрудняют реакцию, и такие соединения алкилируются труднее пиридина. Так, метильная группа снижает скорость реакции в 6,5 раз, изопропильная — в 75 раз, 2,6-диметилпиридин реагирует в 40 раз медленнее, а 2-*tert*-бутилпиридин не алкилируется вовсе (при температуре 60 °С).

**Ацилирование.** При взаимодействии с ангидридами и галогенангидридами карбоновых кислот легко образуются с количественным выходом чрезвычайно реакционноспособные N-ацилпиридиниевые соли (они гидролизуются даже влагой воздуха).

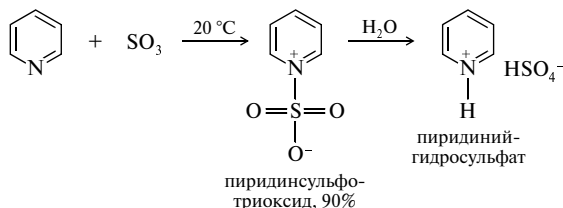


N-Ацилпиридиниевые соли легко подвергаются атаке нуклеофилами по карбонильному атому углерода, благодаря чему широко используются как ацилирующие агенты. Ацилирование проводят обычно в избытке пиридина без выделения самих ацилпиридиниевых солей, которыми затем обрабатывают необходимый спирт или амин, например:



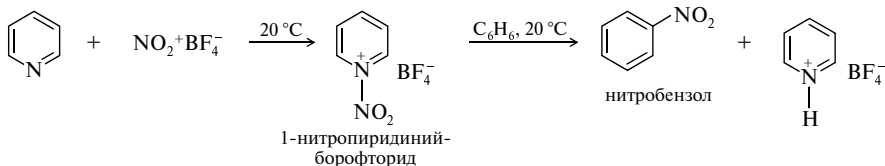
Такой способ особенно ценен при ацилировании соединений, недостаточно устойчивых в присутствии кислот.

**Сульфирование.** Пиридин энергично реагирует с триоксидом серы, образуя кристаллический пиридиний-1-сульфонат, более известный под названием **пиридинсульфотриоксид**. Он представляет собой весьма реакционноспособное соединение, гидролизующееся горячей водой.



Пиридинсульфотриоксид нашел применение главным образом как мягкий сульфирующий реагент для ацидофобных гетероциклов (см. 28.2.2).

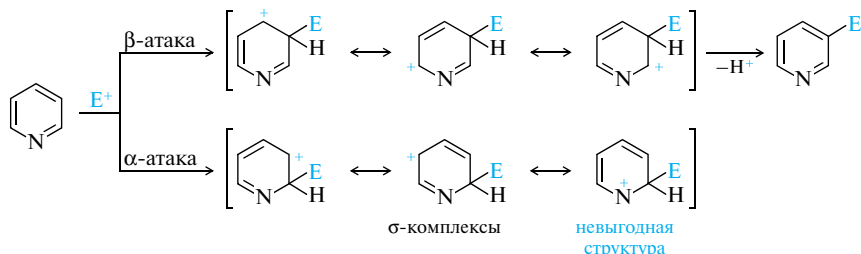
**Нитрование.** Нитрование по атому азота осуществляется легко при действии оксида азота(V) или нитрониевых солей, например борфторида нитрония  $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ . Образующееся при этом *N*-нитропроизводное применяется в качестве мягкого нитрующего реагента некислотного характера, как показано на примере нитрования бензола:



При действии на пиридины непосредственно азотной кислоты происходит только *N*-протонирование, т. е. образуется пиридиниевая соль.

**Замещение по атомам углерода.** Хотя электрофильные реагенты атакуют в первую очередь нуклеофильный атом азота, такие реакции часто обратимы и даже в кислых средах присутствует небольшое количество свободного основания. Поэтому реакции электрофильного замещения в ряду пиридина возможны, но протекают в жестких условиях и настолько затруднены, что некоторые из известных реакций этого типа вовсе не идут с пиридинами (например, реакции алкилирования и ацилирования по Фриделю—Крафтсу).

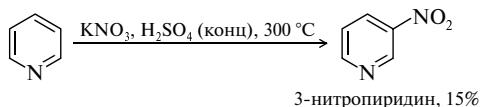
Механизм реакции во многом сходен с механизмом электрофильного замещения в аренах. Предпочтительная атака электрофилом β-положения объясняется не только распределением электронной плотности в статическом состоянии, но и большей стабильностью образующегося при β-атаке σ-комплекса. При атаке α-положения (как и γ-положения — этот путь на схеме не показан) одна из предельных структур σ-комплекса предполагает локализацию положительного заряда на электроотрицательном атоме азота, что энергетически невыгодно и не приводит к образованию α-замещенного продукта.



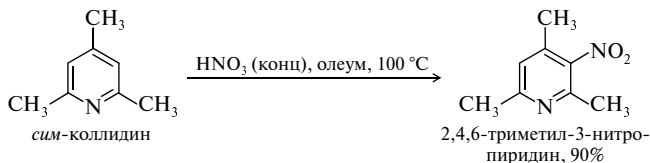
**Нитрование.** Пиридин нитруется в ядро в очень жестких условиях. Классический вариант проведения реакции с использованием «нитрующей смеси» приводит к образованию 3-нитропиридина\* с выходом не более 6% (при тем-

\* Во всех реакциях, проводимых в сильнокислых средах, продукт, безусловно, образуется в виде соли. Но поскольку соль легко превращается в свободное основание действием щелочей, эта стадия на данной и всех последующих схемах опущена.

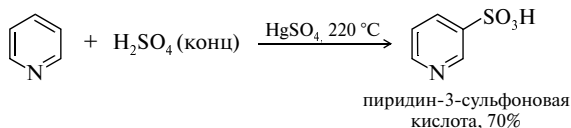
пературе 300 °С). Несколько лучшие результаты дает замена азотной кислоты на нитрат калия:



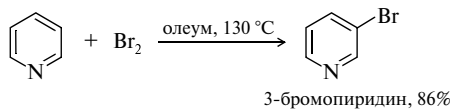
При наличии алкильных заместителей нитрование облегчается, но необходимо присутствие в ядре не менее двух алкильных групп, чтобы окисление боковых цепей не составляло конкуренцию реакции нитрования. Так, *сим*-коллидин нитруется с высоким выходом в значительно более мягких условиях:



**Сульфирование.** Пиридин очень устойчив к действию концентрированной серной кислоты и олеума. Даже длительное нагревание при температуре 320 °С приводит к образованию пиридин-3-сульфоновой кислоты с очень низким выходом. Сульфирование протекает значительно легче в присутствии каталитических количеств солей ртути(II) или хлорида алюминия. Роль катализатора точно не установлена.



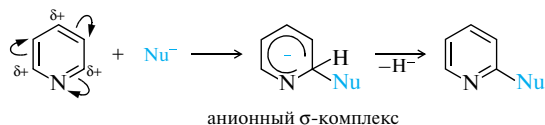
**Галогенирование.** Бромирование пиридина успешно осуществляется в присутствии олеума. Реакция протекает, по-видимому, через промежуточное образование пиридинсульфотриоксида, так как в присутствии 95%-й серной кислоты бромирование не идет.



В результате хлорирования пиридина в присутствии хлорида алюминия при 100 °С образуется 3-хлоропиридин с невысоким выходом (33%).

#### 27.1.4. Реакции с нуклеофильными реагентами

По способности вступать в реакции нуклеофильного замещения в ядре пиридин и его производные резко отличаются от соединений бензольного ряда. В общем виде реакцию можно представить следующим образом:

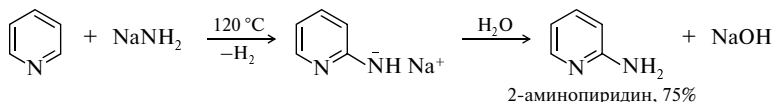


При определенном сходстве в механизмах электрофильного и нуклеофильного замещения водорода в ароматических системах следует отметить

принципиальную разницу в этих реакциях. Если при электрофильном замещении водород отщепляется на последней стадии достаточно легко в виде протона, то при нуклеофильном замещении реакция завершается удалением гидрид-иона. Этот этап труднее осуществим и часто требует присутствия окислителя, который играет роль акцептора гидрид-иона.

К реакциям нуклеофильного замещения относятся реакции аминирования, гидроксирования и алкилирования (арилирования), т. е. непосредственного введения нуклеофильных групп в кольцо пиридина или его гомологов. Для производных пиридина возможно также замещение уже имеющейся в ядре функциональной группы, аналогичное наблюдаемому в бензольном ряду (см. 13.4.6).

**Аминирование.** Прямое введение аминогруппы в пиридиновое ядро, называемое *реакцией Чичибабина* (1914), представляет собой наиболее типичный пример нуклеофильного замещения. Реакцию обычно проводят при нагревании пиридина и амида натрия или калия в безводных апротонных растворителях (углеводороды или *N,N*-диметиланилин). Можно проводить реакцию и в среде жидкого аммиака при комнатной температуре и даже при  $-33\text{ }^\circ\text{C}$  (температура кипения аммиака), но при этом скорость реакции существенно ниже. В обоих случаях с высокой избирательностью атакуется  $\alpha$ -положение, а когда оба  $\alpha$ -положения заняты, то образуется  $\gamma$ -изомер, но с меньшим выходом.

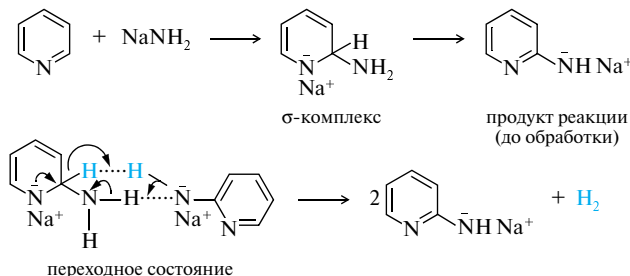


С избытком амида металла при повышенной температуре ( $160\text{--}180\text{ }^\circ\text{C}$ ) получается 2,6-диаминопиридин также с высоким выходом.

Реакция аминирования находит широкое применение, поскольку из аминопиридинов могут быть легко получены разнообразные производные пиридина.

**Механизм реакции Чичибабина.** Несмотря на то что первый механизм реакции был предложен еще в 1930 г., все детали механизма не установлены окончательно до настоящего времени. Одна из причин этого заключается в том, что реакция представляет собой гетерогенный процесс — амид натрия практически не растворим в применяемых растворителях.

По формальным признакам эту реакцию классифицируют как нуклеофильное ароматическое замещение ( $S_N\text{Ar}$ ) гидрид-иона амид-ионом  $\text{NH}_2^-$ . Более строго ее можно охарактеризовать как присоединение—отщепление (механизм *AE*). Действительно, на первой стадии амид-ион атакует электронодефицитный атом С-2 с образованием анионного  $\sigma$ -комплекса (причина высокой избирательности атаки по С-2, а не по С-4 до сих пор не ясна).

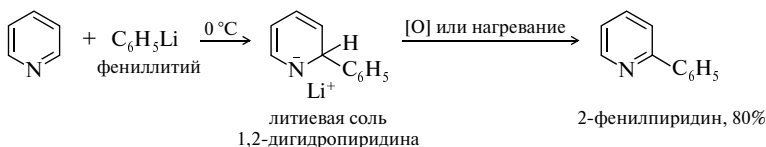


Ключевая стадия реакции — ароматизация  $\sigma$ -комплекса. В случае реакции, проводимой при нагревании, гидрид-ион отщепляется от  $\sigma$ -комплекса самопроизвольно в виде молекулы  $H_2$  (второй атом водорода приходит в виде протона из аминогруппы). Этот важный момент свидетельствует об *автокаталитическом* характере реакции, т. е. один из образующихся продуктов, а именно натриевая соль 2-аминопиридина, ускоряет отщепление гидрид-иона. Предположительно, отщепление протекает через циклическое переходное состояние.

**Гидроксилирование.** Пиридин склонен вступать в еще одну реакцию, не свойственную бензолу, — прямого введения гидроксильной группы в ядро. Реакция протекает в очень жестких условиях и с низким выходом продукта, поскольку нуклеофильность гидроксид-иона ниже, чем амид-иона. Практическое значение этой реакции невелико.

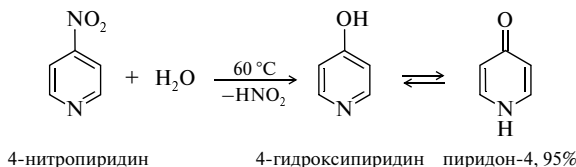
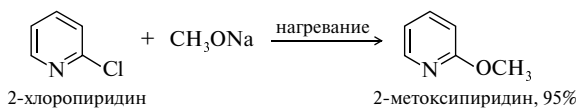


**Алкилирование и арилирование.** Такие сильные нуклеофильные реагенты, как литийорганические соединения, легко присоединяются к пиридину, образуя соли 1,2-дигидропиридина, которые иногда даже могут быть выделены в индивидуальном состоянии. Возврат к ароматической системе путем отщепления гидрид-иона достигается термически или действием окислителя.

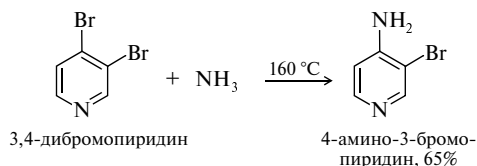


Как и в реакции Чичибабина, замещение происходит преимущественно в положения 2 или 2,6 (с избытком реагента). Реактивы Гриньяра ( $\text{RMgX}$ ) также образуют алкил- и арилпиридины, но с меньшей эффективностью.

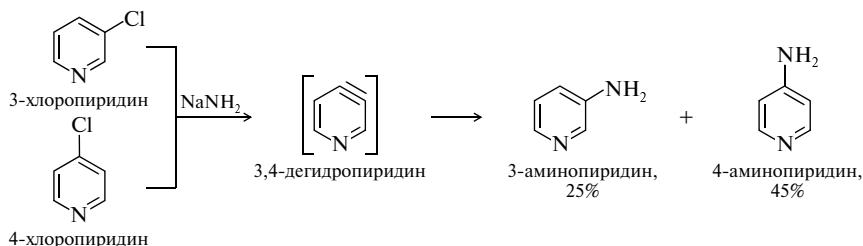
**Замещение галогена или нитрогруппы.** Галогены и нитрогруппа, находящиеся в положениях 2 и 4, относительно легко замещаются под действием нуклеофильных реагентов.



3-Галогенопиридины значительно устойчивее в таких реакциях и сходны в этом отношении с галогенобензолами (см. 27.1.1). Благодаря более низкой реакционной способности  $\beta$ -положения возможно избирательное замещение в 3,4-дигалогенопроизводных пиридина.

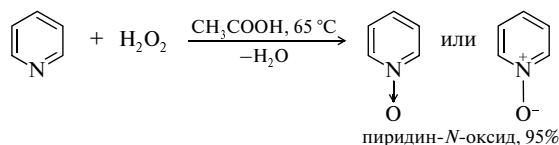


Сильноосновные нуклеофильные реагенты иначе взаимодействуют с 3- и 4-галогенопиридинами. Так, при действии на изомерные 3- и 4-хлоропиридины амида натрия в жидком аммиаке образуется смесь одних и тех же продуктов замещения. Такой результат может быть следствием промежуточного образования 3,4-дегидропиридина, который затем присоединяет амид-ион и протон. Следовательно, в отличие от рассмотренных ранее примеров нуклеофильного замещения, в этом случае реализуется иной механизм, а именно отщепление-присоединение (*EA*), родственный ариновому механизму в бензольном ряду (см. 13.4.6).



### 27.1.5. Окисление и восстановление

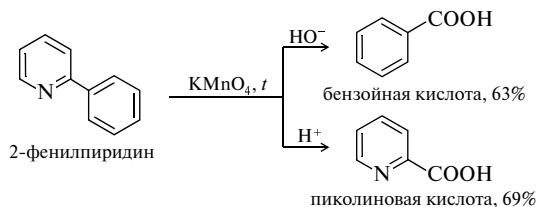
**Окисление по атому азота.** Пиридин легко превращается в кристаллический *N*-оксид под действием пероксикислот — пероксибензойной или пероксиуксусной (последняя может быть приготовлена *in situ* из 30%-го пероксида водорода в уксусной кислоте).



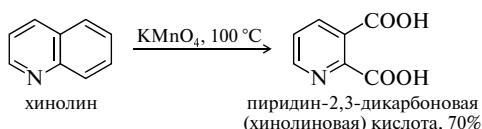
Строение и свойства *N*-оксидов пиридина обсуждаются далее (см. 27.1.6).

**Окислительное расщепление.** Пиридиновое кольцо, подобно бензольному, устойчиво к действию окислителей при обычных температурах. Попытки оценить сравнительную устойчивость к окислителям пиридинового и бензольного колец предпринимались на моделях, содержащих оба цикла в моле-

куле. Так, еще А. Е. Чичибабиним было показано, что окисление 2-фенилпиридина перманганатом в щелочной среде приводит к разрыву пиридинового кольца, а в кислой среде легче разрывается бензольное кольцо.

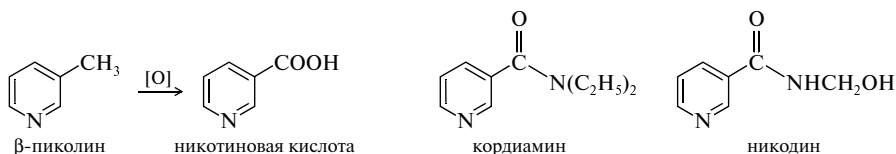


При использовании другой модели — хинолина — независимо от среды преимущественно окисляется бензольное кольцо.

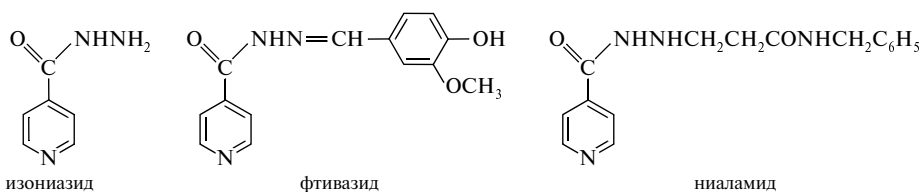


Приведенные примеры не дают четкого представления о сравнительной устойчивости пиридина и бензола к действию окислителей, но в первом приближении они, по-видимому, близки.

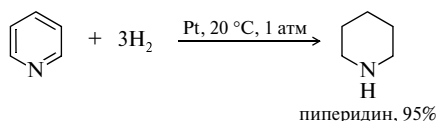
Боковые цепи алкилпиридинов окисляются легче самого цикла с образованием соответствующих карбоновых кислот, аналогично тому, как это происходит с гомологами бензола. Этим способом в промышленном масштабе из  $\beta$ -пиколина получают никотиновую кислоту, которая, как и ее амид, является в и т а м и н о м РР. Ряд других производных никотиновой кислоты также применяют в медицине, например стимулятор ЦНС к о р д и а м и н (*N,N*-диэтиламид) и желчегонное средство н и к о д и н (*N*-гидроксиметил-амид).



Окисление  $\gamma$ -пиколина приводит к образованию изоникотиновой кислоты — промежуточного продукта синтеза противотуберкулезных препаратов и з о н и а з и д а и ф т и в а з и д а, антидепрессанта н и а л а м и д а, представляющих собой гидразид или замещенные гидразиды изоникотиновой кислоты.

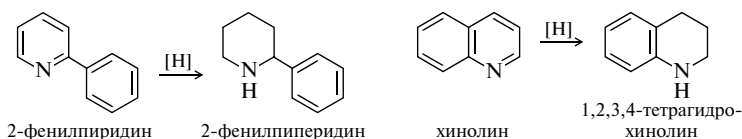


**Восстановление.** Полное гидрирование пиридина осуществляется каталитически в мягких условиях:



В промышленности пиперидин получают гидрированием пиридина над скелетным никелем при температуре 170—200 °С. При более высокой температуре происходит расщепление связи С—N с образованием пентиламина и даже пентана и аммиака.

Пиридиновое кольцо восстанавливается значительно легче бензольного, о чем свидетельствуют результаты гидрирования 2-фенилпиридина и хинолина.



### 27.1.6. Производные пиридина

Некоторые свойства гомологов и функциональных производных пиридина были рассмотрены ранее. По химическому поведению многие производные пиридина принципиально не отличаются от аналогичных производных бензольного ряда. Здесь будет уделено внимание таким свойствам, которые не имеют аналогий в бензольном ряду.

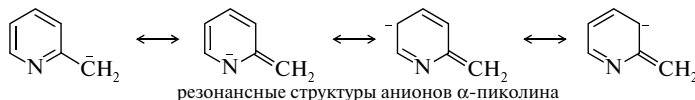
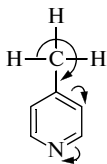
**Алкилпиридины.** Низшие гомологи пиридина имеют тривиальные названия: метилпиридины называются *пиколинами* (соответственно  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -пиколины), диметилпиридины — *лутидинами* (например, 2,3- или 2,6-лутидины), триметилпиридины — *коллидинами* (наиболее распространен 2,4,6-изомер, часто называемый *сим-коллидином*).

Характерным свойством алкилпиридинов является подвижность атомов водорода при атоме углерода, непосредственно связанном с циклом, или, иными словами, СН-кислотность в месте присоединения алкильной группы к кольцу. Способность отщеплять протон в ряду изомерных пиколинов падает в ряду:  $\gamma > \alpha \gg \beta$ . Причиной СН-кислотности метильной группы является электроноакцепторное влияние пиридинового атома азота на поляризацию связей С—Н, причем не только за счет индуктивного эффекта (в таком случае  $\beta$ -пиколин занимал бы промежуточное положение), а вследствие особого вида сопряжения — *гиперконъюгации* (сверхсопряжения, см. 12.4.3), проявляемого в  $\alpha$ - и  $\gamma$ -пиколинах. Их повышенная СН-кислотность объясняется также большей устойчивостью их сопряженных оснований (анионов), в которых од-

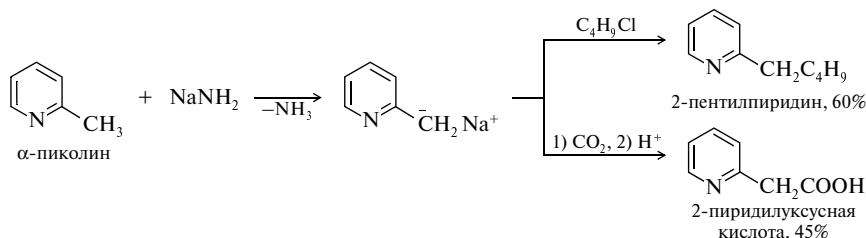


на из предельных структур несет заряд на более электроотрицательном атоме азота (что невозможно в случае  $\beta$ -пиколина).

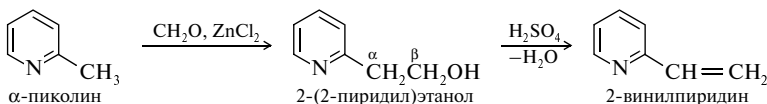
Гиперконъюгация  
в  $\gamma$ -пиколине



При действии сильных оснований 2- и 4-алкилпиридины превращаются в анионы, способные выступать в качестве нуклеофильных реагентов. Реакция с алкилгалогенидами приводит к удлинению боковой цепи пиридина, причем вместе с алкильной группой могут быть введены и некоторые функциональные группы (на схеме не показано). Взаимодействие аниона с диоксидом углерода позволяет получать пиридилуксусные кислоты.

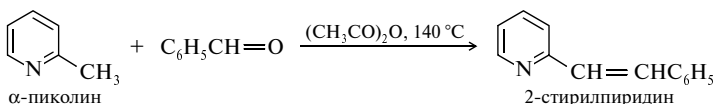


Благодаря наличию СН-кислотного центра 2- и 4-алкилпиридины способны реагировать с карбонильными соединениями по типу альдольной конденсации. Реакция осуществляется либо в два этапа — с предварительным образованием аниона (как в предыдущем примере), либо непосредственно — в присутствии кислот Льюиса ( $ZnCl_2$ ). Конденсация с алифатическими альдегидами, например формальдегидом, приводит к  $\beta$ -гидроксиалкильным производным — аналогам альдолей.

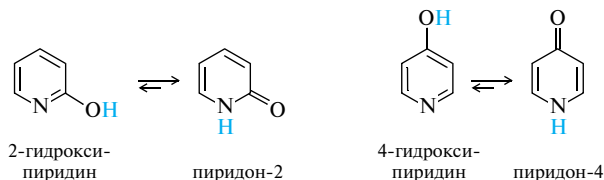


Образовавшийся при этом спирт легко дегидратируется в 2-винилпиридин — исходное соединение для синтеза производных пиридина с различными функциональными группами в боковой цепи. Кроме того, винилпиридины (особенно 3-изомер, который, правда, не может быть получен таким же путем) используются в качестве мономеров в сополимеризации с бутадиеном в производстве винилпиридиновых каучуков.

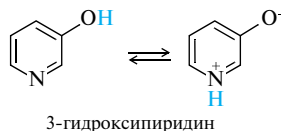
С ароматическими альдегидами сразу образуются ненасыщенные производные (аналогия с кротоновой конденсацией).



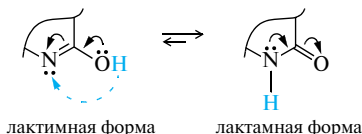
**Гидроксипиридины.** Для всех трех изомерных гидроксипиридинов характерно явление таутомерии. 2- и 4-Гидроксипиридинам таутомерны их оксоформы, которые называются соответственно пиридон-2 и пиридон-4. В полярных растворителях и в кристаллическом состоянии пиридонные формы, исходя из спектральных данных, явно преобладают, что связано с большим сродством к протону атома азота, нежели атома кислорода.



3-Гидроксипиридин в растворе находится в равновесии со своим дипольным ионом. Несмотря на существенные различия в строении рассмотренных изомеров, их часто объединяют одним названием — *гидроксипиридины*.

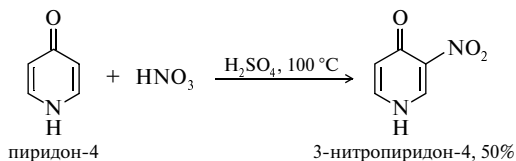


Поскольку пиридон-2 является типичным лактамом (циклическим амидом), а его гидроксиформа включает таутомер амидной группы — лактимную группировку  $-C(=NR)OH$ , то такое равновесие называют *лактим-лактимной таутомерией*. Этот вид таутомерии характерен не только для 2-гидроксипиридина, но и для других гетероциклических систем, содержащих гидроксильную группу у атома углерода, соседнего с пиридиновым атомом азота.



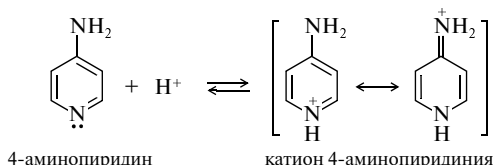
Важно отметить, что пиридоны, формально не содержащие пиридинового цикла, в определенной степени относятся к ароматическим соединениям. Циклическая  $\pi$ -электронная система обеспечивается  $p, \pi$ -сопряжением неподеленной пары электронов атома азота с карбонильной группой; такое явление называют *кросс-сопряжением*.

Ароматический характер гидроксипиридинов проявляется в том, что они способны вступать в реакции электрофильного замещения, причем с большей легкостью, чем сам пиридин.



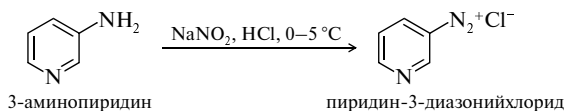
3-Гидроксипиридин по химическим свойствам напоминает фенол, хотя по активности уступает ему. Он дает характерное для фенола фиолетовое окрашивание с хлоридом железа(III), тогда как его изомеры (пиридоны) образуют только слабое красное окрашивание.

**Аминопиридины.** Изомерные аминопиридины являются основаниями умеренной силы и образуют с кислотами кристаллические соли по кольцевому атому азота. Наиболее сильно выражены основные свойства у 2- и особенно 4-аминопиридина ( $pK_{BH^+}$  7,2 и 9,1 соответственно). Эти изомеры образуют катионы только с одним эквивалентом кислоты, в которых положительный заряд делокализован между двумя атомами азота, например:



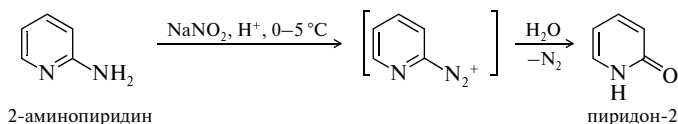
3-Аминопиридин — наименее основной изомер ( $pK_{BH^+}$  6,6), что обусловлено невозможностью делокализации заряда в сопряженной кислоте.

Различия между 3-изомером, с одной стороны, и 2- и 4-изомерами, с другой, проявляются и в ряде химических превращений, в частности в реакции диазотирования. 3-Аминопиридин, подобно первичным ароматическим аминам, образует соль диазония:

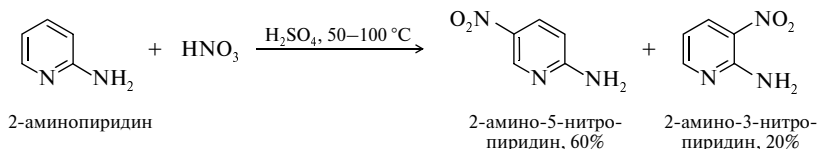


Эта соль, как и соли аренадизония, способна подвергаться разнообразным превращениям, включая реакции азосочетания (см. 22.2). Таким путем могут быть получены различные функциональные производные пиридина.

2- и 4-Аминопиридины реагируют с азотистой кислотой иначе: ввиду высокой чувствительности  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положений к нуклеофильной атаке промежуточно образующиеся соли диазония легко превращаются в соответствующие пиридоны. Таким образом, в реакции диазотирования 2- и 4-аминопиридины ведут себя подобно алифатическим аминам.

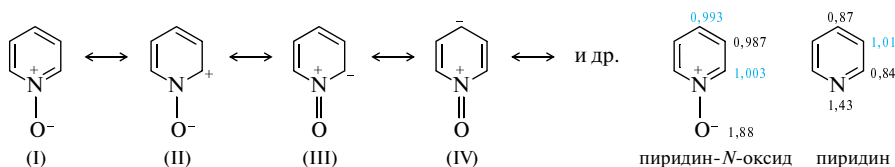


Аминопиридины способны вступать в реакции электрофильного замещения по атомам углерода, причем эти реакции (нитрование, галогенирование, сульфирование), как и для гидроксипиридинов, протекают значительно легче, чем для самого пиридина.



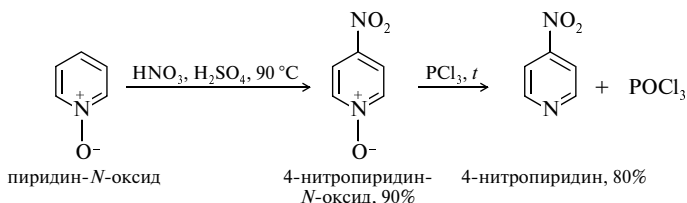
**N-Оксиды пиридина.** Обычное изображение пиридин-*N*-оксида в виде структуры (I) с донорно-акцепторной связью N—O неточно показывает распределение электронной плотности в молекуле, которая в значительной степени перемещается в кольцо. Более полно строение описывается резонансом, где значительный вклад вносят

предельные структуры типа (III) и (IV) с отрицательным зарядом на атомах углерода. Это подтверждается и квантово-механическими расчетами (для сравнения приведено распределение электронной плотности и в молекуле пиридина).



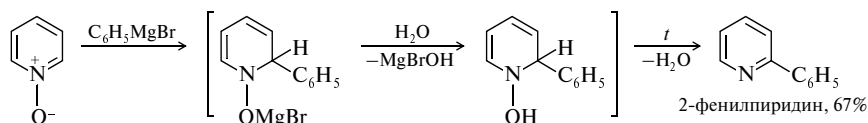
Уникальность *N*-оксидной группировки в том, что она (в зависимости от реагента) может обладать электронодонорным или электроноакцепторным характером.

Повышение электронной плотности в кольце, как показывают структуры типа (III) и (IV), приводит к тому, что пиридин-*N*-оксид более восприимчив к электрофильной атаке, чем сам пиридин. Этому может способствовать и очень низкая основность пиридин-*N*-оксида ( $pK_{BH^+}$  0,8, что на 4,5 порядка ниже пиридина). Поэтому даже в кислой среде пиридин-*N*-оксид реагирует в непротонированной форме по положениям 2 и 4, т. е. тем, которые в пиридине наименее активны в электрофильных реакциях.

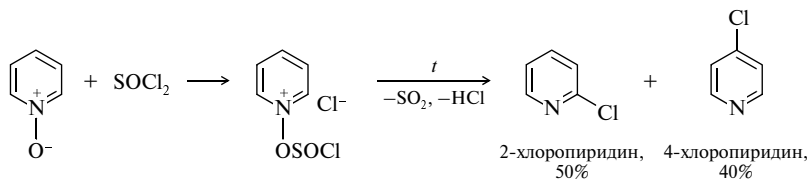


На приведенной схеме также показано удаление оксидной группы с выходом к пиридиновой структуре. Помимо восстановления галогенидами фосфора, может быть применено каталитическое гидрирование над палладием или скелетным никелем и другие способы. Естественно, что выбор восстановителя зависит от природы функциональных групп в молекуле.

Примером взаимодействия с нуклеофильным реагентом служит реакция пиридин-*N*-оксида с реактивом Гриньяра, где атака направлена в положение 2, благодаря вкладу в резонанс структуры (III), представленной выше.



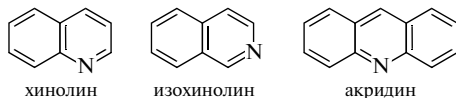
Еще одной важной в синтетическом плане реакцией пиридин-*N*-оксида является галогенирование действием тионилхлорида  $SOCl_2$  или фосфорилхлорида  $POCl_3$ . Образуемая в результате *O*-ацилирования пиридиновая соль легко подвергается нуклеофильной атаке в положения 2 и 4.



Таким образом, пиридин-*N*-оксид является ценным реагентом, с помощью которого могут быть получены различные производные пиридина.

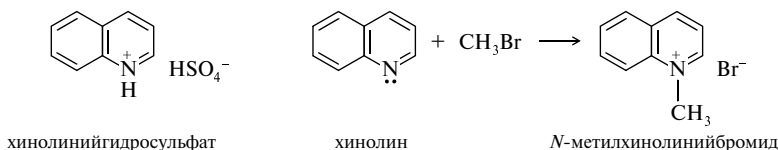
### 27.1.7. Хиолин и изохиолин

Хиолин и изохиолин представляют собой изомерные конденсированные системы пиридина и бензола, различающиеся способом сочленения колец. Этим гетероциклам\* родственна конденсированная система пиридина и двух бензольных колец, называемая *акридином*. Ряд синтетических производных всех трех гетероциклов применяется как лекарственные средства и красители. К природным производным хиолина и изохиолина относятся некоторые алкалоиды.



Хиолин и изохиолин, сочетающие в себе два ароматических цикла, также являются ароматическими системами: они удовлетворяют правилу Хюккеля (десять  $\pi$ -электронов в едином сопряжении) и остальным структурным критериям ароматичности (см. 2.2.2). Будучи изоэлектронными нафталину, оба гетероцикла сочетают в себе химические свойства пиридина и нафталина. Эти свойства хиолина и изохиолина во многом сходны и поэтому рассматриваются в основном на примере хиолина как более распространенного гетероцикла.

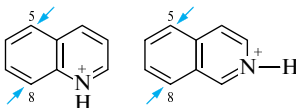
**Основные и нуклеофильные свойства.** Основность и нуклеофильные свойства хиолина и изохиолина, как и пиридина, обусловлены неподеленной парой электронов атома азота, не участвующей в сопряжении. Все три гетероцикла имеют близкие величины  $pK_{BH^+}$  (от 4,9 до 5,4) и существенно уступают по основности алифатическим аминам. С сильными кислотами хиолин образует соли, а с алкилгалогенидами — четвертичные соли *N*-алкилхиолиния:



**Реакции электрофильного замещения.** На скорость и ориентацию замещения в конденсированных гетероциклах влияют многие факторы, поэтому здесь будут рассмотрены наиболее простые примеры этих реакций.

Из двух ароматических колец хиолина гетероциклическое кольцо является  $\pi$ -недостаточным, следовательно, электрофильной атаке, особенно в сильноокислых средах, подвергается бензольное ядро. По тем же причинам, что и для нафталина (см. 12.4.5), преимущественно атакуются атомы С-5 и С-8, т. е. соседние с местами сочленения циклов.

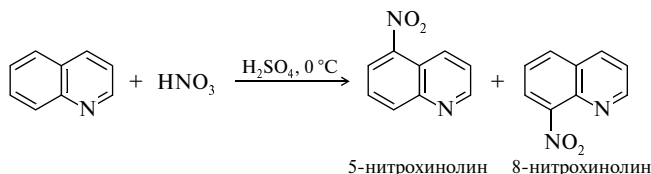
Сайты электрофильной атаки  
в катионах хиолиния и изохиолиния



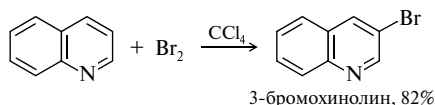
\* Для краткости гетероциклические системы будут называться просто гетероциклами.

! В целом реакции электрофильного замещения для хинолина протекают значительно легче, чем для пиридина, но гораздо труднее, чем для нафталина.

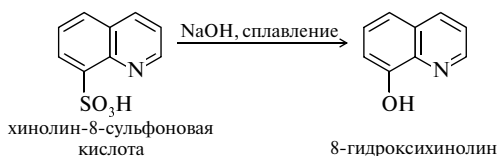
При действии на хинолин нитрующей смеси с высоким выходом образуются изомерные нитропроизводные в примерно равном количестве:



Галогенирование хинолина представляет собой достаточно сложный процесс, результат которого во многом зависит от условий проведения реакции. Так, при действии брома в концентрированной серной кислоте при нагревании получается смесь 5-бromo- и 8-бromoхинолинов в соотношении ~1:1. Неожиданный продукт замещения в пиридиновое кольцо образуется при кипячении хинолина с бромом в отсутствие сильных кислот:



При сульфировании хинолина концентрированной серной кислотой (при температуре 220 °C) или олеумом (при 90 °C) образуется главным образом 8-сульфоновая кислота. Из последней щелочным плавлением получают 8-гидроксихинолин (оксин).

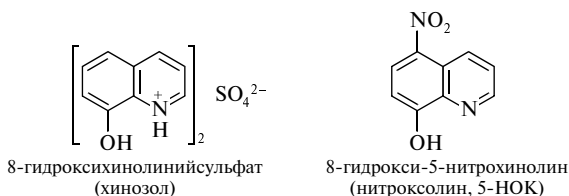


Оксин широко применяется в аналитической химии как реагент, связывающий ионы многих металлов в виде плохо растворимых в воде хелатных соединений.

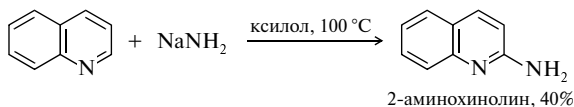


Сам оксин (в виде сульфата — препарат х и н о з о л) и его производное н и т р о к с о л и н используют в медицине как противомикробные средства.

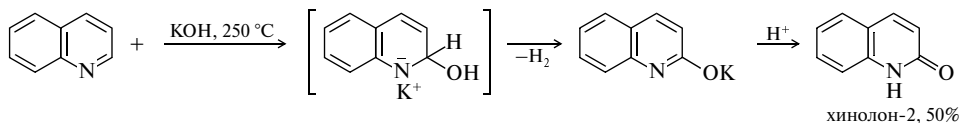
Полагают, что их действие основано на связывании ионов  $\text{Co}^{2+}$ , необходимых для жизнедеятельности бактерий.



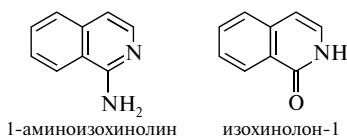
**Реакции нуклеофильного замещения.** Прямое введение аминогруппы действием амида натрия приводит к продукту замещения преимущественно в положение 2, подобно тому, как это отмечено для пиридина (см. 27.1.4).



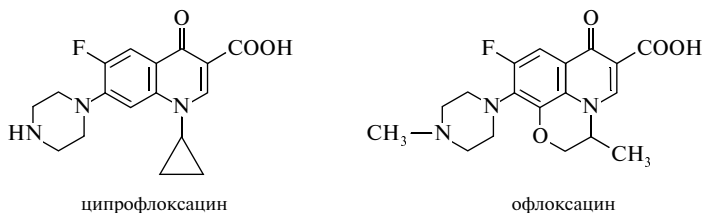
Гидроксилирование хинолина достигается нагреванием с расплавленным гидроксидом калия и протекает как 1,2-присоединение. Конечный продукт представляет собой более устойчивую лактамную форму 2-гидроксихинолина.



Реакции аминирования и гидроксилирования изохинолина осуществляются в сходных условиях и дают с удовлетворительными выходами только 1-замещенные продукты.

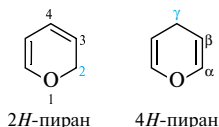


**Производные хинолина и изохинолина как лекарственные средства.** Оба гетероцикла лежат в основе структуры группы алкалоидов и их синтетических аналогов, применяемых в медицине (см. 35.3.2, 35.3.3, 38.2 и 38.3). Кроме упомянутых выше хинозола и нитроксолина, в качестве противомикробных средств в настоящее время широко применяются фторированные производные хинолона-4 — ц и п р о ф л о к с а ц и н (ципрофloxацин) и о ф л о к с а ц и н (таривид).

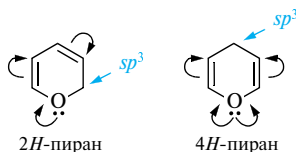


## 27.2. Группа пирана

В этом разделе кратко будут рассмотрены производные кислородсодержащих гетероциклов — пиранов. К ненасыщенным шестичленным гетероциклам с одним атомом кислорода относятся *2H*-пиран и *4H*-пиран, часто называемые также  $\alpha$ -пираном и  $\gamma$ -пираном соответственно:



Пираны по структурным критериям не относятся к ароматическим соединениям, хотя в их молекулах можно вычленить  $p, \pi$ -сопряженные участки и число электронов, принимающих участие в сопряжении, равно шести (число Хюккеля). В целом же единое сопряжение в молекуле отсутствует, так как один из атомов углерода находится в  $sp^3$ -гибридном состоянии: атом С-2 в *2H*-пиране и атом С-4 в *4H*-пиране. Поэтому оба гетероцикла неароматичны, а напротив, являются термодинамически нестабильными и чрезвычайно реакционноспособными ненасыщенными соединениями. Так, *4H*-пиран разлагается при перегонке (около 80 °С) и даже при стоянии на воздухе, а *2H*-пиран до сих пор вообще не получен.



В то же время известны и встречаются в природе устойчивые соединения пиранового ряда, обладающие в некоторой степени ароматическими свойствами. К ним относятся соли пирилия и оксопроизводные пиранов — пироны.

### 27.2.1. Соли пирилия и пироны

Соли пирилия в противоположность пиранам термодинамически устойчивы. По структурным признакам пирилий-катион (рис. 27.2, а) отвечает критериям ароматичности. Неподделенная пара электронов атома кислорода занимает  $sp^2$ -гибридную орбиталь, лежащую в плоскости кольца. Негибридизованная  $p$ -орбиталь располагается параллельно  $p$ -орбиталям атомов углерода

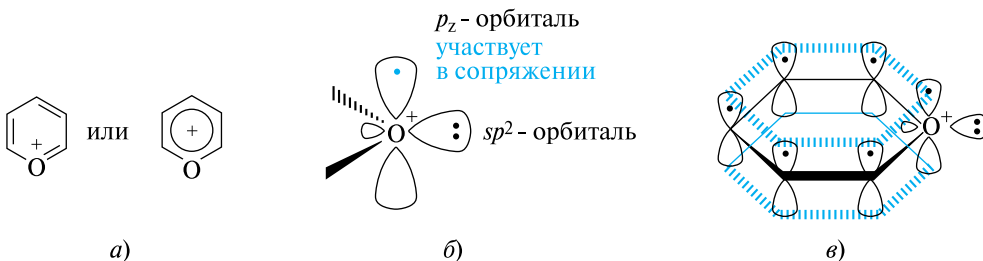


Рис. 27.2. Пирилий-катион:

а — структурные формулы; б — электронная конфигурация атома кислорода;  
в — образование делокализованной системы



(рис. 27.2, б) и образует с ними единое делокализованное облако (рис. 27.2, в). Можно сказать, что пирилий-катион изоэлектронен пиридину и бензолу.

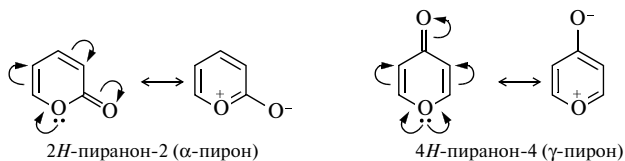
Об ароматичности пирилиевых солей свидетельствуют и данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  (см. 30.1.3).

Вывод о существовании пирилиевых соединений был сделан еще в конце XIX в., и первые представители этого класса были вскоре получены действием диметилсульфата на замещенный  $\gamma$ -пирон. Однако первая соль незамещенного пирилия (перхлорат) была синтезирована лишь в 1953 г.

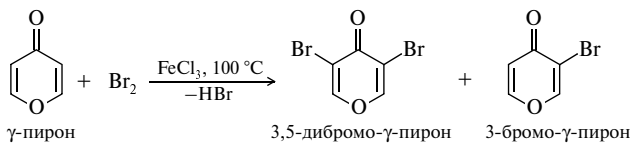


Пирилийперхлорат термодинамически устойчив и разлагается только при температуре  $275^\circ\text{C}$ . Еще более устойчивы замещенные соли пирилия, особенно в положениях 2, 4 и 6, включая конденсированные с бензольным кольцом. Пирилиевые соли стабильны в кислой среде.

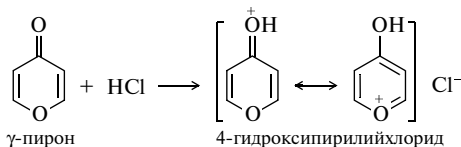
Среди оксопроизводных пиранов различают  $\alpha$ -пирон (более строгое название — 2H-пиранон-2) и  $\gamma$ -пирон (4H-пиранон-4). В обеих молекулах все атомы находятся в  $sp^2$ -гибридном состоянии и, следовательно, можно говорить о сопряжении электронов  $\pi$ -связей цикла с неподеленной парой электронов кислорода кольца и с карбонильной группой. Такой вид делокализации электронного облака системы придает ей частично ароматический характер, поэтому пираны относят иногда к *псевдоароматическим* соединениям.



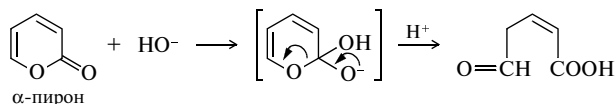
Некоторые химические превращения свидетельствуют об определенной ароматичности пиранов. Так, при bromировании  $\gamma$ -пирана образуются моно- и дибромпроизводные (основной продукт).



$\gamma$ -Пираны не образуют производных по карбонильной группе (оксимов, фенилгидразонов, оснований Шиффа). Им присущи слабые основные свойства ( $pK_{\text{BH}^+}$   $\gamma$ -пирана  $-0,3$ ), они образуют кристаллические соли со многими неорганическими и органическими кислотами, например:



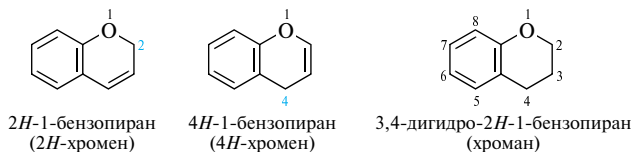
Ароматический характер и основные свойства  $\alpha$ -пиранов выражены слабее, и они обладают свойствами ненасыщенных  $\delta$ -лактонов. Реакции с нуклеофильными реагентами приводят к разрыву связи С—О цикла; то же происходит и при щелочном гидролизе.



Сам  $\alpha$ -пирон и его гомологи медленно полимеризуются при хранении, вступают в реакцию диенового синтеза, что также свидетельствует о ненасыщенном характере этих соединений.

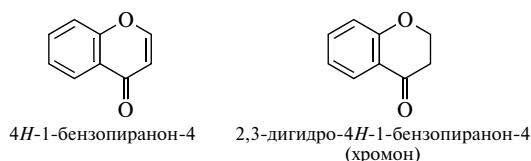
### 27.2.2. Производные бензопирана

Конденсированная система бензольного и пиранового колец широко представлена в природных соединениях. В настоящее время для таких соединений все чаще используются систематические названия — *бензопираны*, основанные на принципе сочленения колец (см. 26.3.2). Для бензопиранов по правилам ИЮПАК допустимы и тривиальные названия: **хромены** (*2H*- и *4H*-изомеры) — для ненасыщенных представителей (см. 26.3.1) и **хроман** — для соединения с насыщенным гетероциклом.

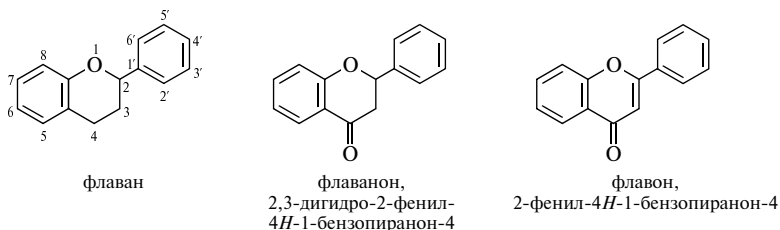


В систематических названиях бензопиранов цифра «1» показывает положение атома кислорода (возможен и 2-бензопиран), а символы «*2H*» или «*4H*» — так называемый «обозначенный водород» (см. 26.2.2).

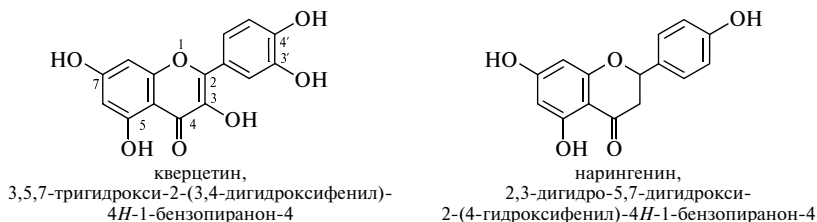
Оксопроизводные бензопиранов называются по общим принципам заместительной номенклатуры:



Особую группу бензопиранов составляют *флавоноиды*, которым посвящена гл. 42. Флавоноиды представляют собой производные **флавана** — 2-фенилзамещенного хромана. Оксопроизводными флавана являются **флаванон** и его ненасыщенный аналог **флаван**.

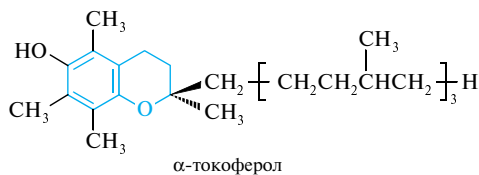


Производные флавона и флаванона составляют основную группу флавоноидов, число которых в настоящее время достигает нескольких тысяч. Разнообразие этих природных соединений обусловлено наличием в их молекулах нескольких гидроксильных и часто метоксильных групп. Заместители находятся преимущественно в положениях 3, 5, 7, 3', 4' и 5' (полная нумерация флавановой системы приведена выше). К числу наиболее распространенных флавоноидов относятся **кверцетин** и **нарингенин**. Несколько упрощенные названия флавоноидов могут быть построены от родоначальной структуры «флаво». В этом случае атомы углерода фенильного фрагмента нумеруются со штрихами, и кверцетин получает название 3,3',4',5,7-пентагидроксифлаво.



Хромены аналогично пиранам являются неустойчивыми соединениями, тогда как их многочисленные оксопроизводные и бензопирилевые соли играют важную роль в жизнедеятельности растений. Среди производных бензопирана много веществ, обладающих различными видами биологической активности.

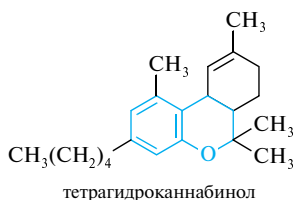
**Производные хромана.** Гетероциклическая система хромана лежит в основе *токоферолов* (от греч. *tokos* — роды, потомство и *phero* — несу), называемые также витаминами группы E. Наиболее известным из них является **α-токоферол**, который присутствует в зернах пшеницы и риса и во многих растительных маслах. Другие представители этой группы содержат разное число метильных групп в бензольном кольце и различаются степенью ненасыщенности боковой цепи.



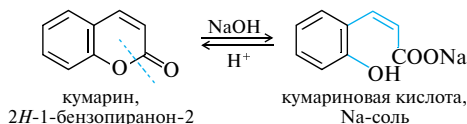
Недостаток токоферолов в рационе приводит к бесплодию и ряду других нарушений функций организма. Установлено, что токоферолы играют роль антиоксидантов, ингибируя процесс пероксидного окисления липидов (см. 37.4.5). В качестве лекарственного средства применяется ацетат α-токоферола.

Хромановая система, сконденсированная с циклогексановым кольцом, обнаруживается в молекуле **тетрагидроканнабинола** — веществе растительного

происхождения. Его популярность, к сожалению, печальна — тетрагидроканнабинол является психотропным компонентом марихуаны.



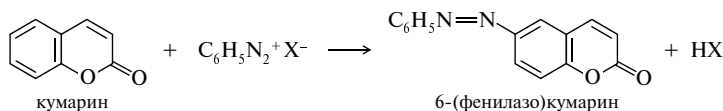
**Кумарины.** Гетероциклический фрагмент молекулы кумарина скорее напоминает ненасыщенное соединение, чем псевдоароматическую систему. Как типичные  $\delta$ -лактоны кумарины легко гидролизуются в щелочной среде. Сам кумарин превращается при этом в соль кумариновой кислоты, имеющей *цис*-конфигурацию двойной связи. Свободная кислота не выделена, так как она самопроизвольно циклизуется в исходный лактон.



Более длительная обработка кумарина щелочью приводит к изомеризации кумариновой кислоты в *транс*-продукт (соль *о*-кумаровой кислоты), не способный после подкисления образовывать лактон из-за удаленности карбоксильной и гидроксильной групп.

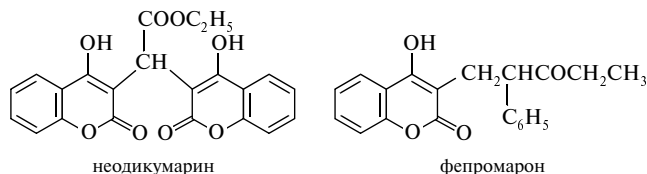


В некоторых реакциях кумарины ведут себя как ароматические соединения. Так, они вступают в реакции электрофильного замещения — нитрования, сульфирования, ацилирования, азосочетания. Атаке преимущественно подвергается бензольное кольцо, а не лактонное.



Кумарин и его производные, в том числе конденсированные с другими циклами, встречаются во многих растениях, как в свободном виде, так и в связанном — с остатками углеводов. Кумарины входят во многие виды лекарственного растительного сырья.

Синтетические лекарственные средства на основе кумарина немногочисленны. Упомянем два из них — не одикумарин и фепромарон, используемые как антикоагулянты крови.



## 27.3. Отдельные представители

**Пиридин** — бесцветная жидкость (т. кип. 115 °С, т. пл. –43 °С) с характерным неприятным запахом, смешивающаяся с водой и многими органическими растворителями во всех соотношениях. Токсичен, вдыхание его паров приводит к поражению нервной системы.

Выделяют пиридин главным образом из каменноугольной и костной смолы, в которой он впервые был обнаружен в середине XIX в. Пиридин — хороший растворитель в органическом синтезе, он растворяет и многие неорганические соли. Использование пиридина как растворителя особенно успешно в реакциях, сопровождающихся образованием кислот. Благодаря своей основности пиридин связывает выделяющуюся кислоту (см. также 27.1.3).

Пиридин и его производные применяются в синтезе лекарственных препаратов, красителей, пестицидов.

**Пиколины**, как и пиридин, выделяют из каменноугольной смолы. β- и γ-Пиколины служат сырьем для производства соответственно никотиновой и изоникотиновой кислот и лекарственных средств на их основе (см. 27.1.5).

**Хинолин** — гигроскопичная высококипящая жидкость (т. кип. 237 °С, т. пл. –15 °С) со слабым запахом пиридина, мало растворимая в воде. Содержится в каменноугольной смоле и нефтяных дистиллятах, откуда его и выделяют. Известно не менее десятка синтетических способов получения хинолина, исходя из доступных ароматических аминов с достраиванием углеродного скелета и последующим замыканием пиридинового кольца. Наиболее универсальным из них является синтез Скраупа на основе анилина и глицерина (см. 30.3.2).

## Глава 28

### ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

#### 28.1. Строение и общая характеристика реакционной способности

Пиррол, фуран и тиофен — главные представители этой группы гетероциклических соединений. Наибольшее распространение в растительном и животном мире имеют производные пиррола, являющиеся структурными фрагментами гема и хлорофиллов, пигментов желчи, ряда антибиотиков и алкалоидов. Значительно реже встречаются в природе производные фурана и тиофена, если не считать пятичленные циклические формы моносахаридов, содержащих насыщенное кольцо фурана (см. гл. 31).

**Ароматичность.** Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом — пиррол, фуран и тиофен — представляют собой плоские пятиугольники с четырьмя атомами углерода и соответствующим гетероатомом — азотом, кислородом или серой — в состоянии  $sp^2$ -гибридизации.



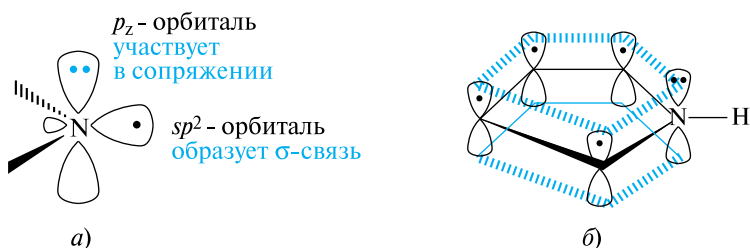
пиррол



фуран



тиофен



**Рис. 28.1.** Электронное строение пиррольного атома азота (а) и образование сопряженной системы в молекуле пиррола (б). Связи С—Н для упрощения рисунка опущены

**Пиррол**, как и пиридин, содержит  $sp^2$ -гибридизованный атом азота, но в иной конфигурации (рис. 28.1, а). На негибридной  $p$ -орбитали находится *на-ра* электронов, а гибридные орбитали содержат по одному электрону. Две гибридные орбитали (на рис. 28.1, а они не показаны) образуют связи с атомами углерода, а третья участвует в образовании  $\sigma$ -связи с атомом водорода. Атом азота с рассмотренной конфигурацией называют *пиррольным*.

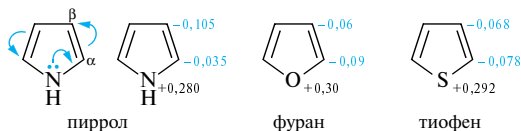
Пять негибридных орбиталей, перекрываясь, образуют единое шести-электронное облако (рис. 28.1, б), и пиррол, таким образом, удовлетворяет структурным критериям ароматичности.

**В фуране и тиофене** неподеленная пара электронов соответственно атомов кислорода и серы, находящаяся на негибридной  $p$ -орбитали, как и у пиррольного атома азота, включается в сопряжение с  $p$ -электронами атомов углерода с образованием ароматического секстета.

По своему электронному строению пиррол, фуран и тиофен изоэлектронны циклопентадиенид-иону (см. 2.2.2), но в отличие от него молекулы гетероциклов не представляют собой правильные пятиугольники. Если в пирроле и фуране длины всех связей достаточно близки и находятся в пределах 0,136—0,143 нм, а углы отличаются на 2—3° от угла 108° в правильном пятиугольнике, то у тиофена эти отклонения более существенны (например, угол С—S—С составляет 92° при длине связи S—C 0,171 нм).

Пиррол, фуран и тиофен относятся к  *$\pi$ -избыточным* гетероциклам, так как в них число электронов, образующих ароматическую систему, превышает общее число атомов в цикле (соотношение равно 6 : 5).

Следует отметить, что традиционное использование «кривых стрелок» не показывает однозначно распределения электронной плотности в системе. Квантово-механические расчеты свидетельствуют о несколько большей  $\pi$ -избыточности  $\alpha$ -положений в фуране и тиофене, но  $\beta$ -положений — в пирроле, что не всегда согласуется с экспериментальными фактами.

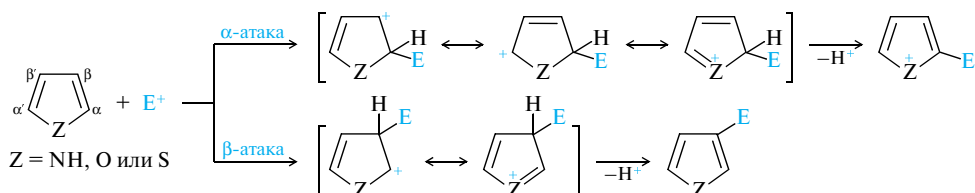


**!** В целом  $\pi$ -баланс гетероароматической системы характеризует электронную плотность на атомах углерода кольца как *единого целого* и количественно оценивается как суммарный отрицательный или положительный заряд на этих атомах.

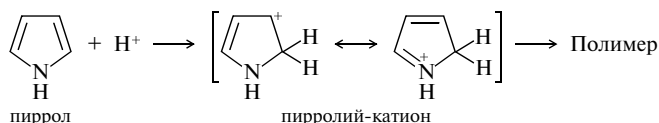
Нетрудно заметить, что в приведенных пятичленных гетероциклах  $\pi$ -избыточными являются все атомы углерода. Общая  $\pi$ -избыточность пиррола, фурана и тиофена составляет соответственно  $-0,280$ ,  $-0,30$  и  $-0,292$  (для сравнения укажем, что общая  $\pi$ -дефицитность пиридина равна  $+0,195$ ; см. 27.1.1).

Поскольку пиррол, фуран и тиофен имеют сходное электронное строение, в их химическом поведении имеется много общего.

**Реакции электрофильного замещения.** Как  $\pi$ -избыточные соединения, эти гетероциклы легко вступают в реакции с электрофильными реагентами. В реакциях электрофильного замещения пиррол, фуран и тиофен значительно активнее бензола и тем более пиридина. По реакционной способности они сравнимы с активированными производными бензола — фенолом и анилином. В незамещенных гетероциклах электрофильная атака осуществляется преимущественно по атому С-2 ( $\alpha$ -положение), так как в промежуточно образующемся катионе ( $\sigma$ -комплексе) резонансная стабилизация эффективнее, чем в катионе при атаке  $\beta$ -положения.



$\pi$ -Избыточность пятичленных гетероциклов накладывает определенные ограничения на условия проведения реакций с электрофильными реагентами, которые обычно осуществляются в кислой среде. Например, в реакции с пирролом протон как электрофил атакует не атом азота, неподеленная пара электронов которого участвует в сопряжении, а атом углерода кольца (преимущественно С-2). Образующийся при этом пирролий-катион, будучи электрофильной частицей, атакует непротонированную молекулу пиррола, приводя в конечном счете к полимерному продукту:



Аналогично пирролу ведет себя по отношению к сильным кислотам и фуран. В результате протонирования он также подвергается полимеризации, а в водных средах происходит разрыв гетероцикла.

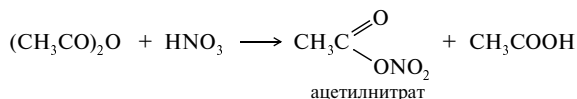
**!** Свойство соединений подвергаться глубоким превращениям под действием кислот называют *ацидофобностью* (по-русски — кислотобоязнь), а сами гетероциклы — *ацидофобными*.

Тиофен, в отличие от пиррола и фурана, весьма устойчив к действию сильных кислот и не относится к ацидофобным гетероциклам.

Многие реакции электрофильного замещения для пиррола и фурана требуют специальных условий, исключающих воздействие сильных кислот. Так,

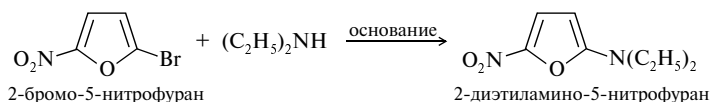
для сульфирования используется пиридинсульфотриоксид (см. 27.1.3), часто обозначаемый  $C_5H_5N \cdot SO_3$ . Бромирование осуществляют действием диоксидбромидом  $C_4H_8O_2 \cdot Br_2$  (см. 15.4.4). В этом случае замещающийся протон связывается диоксаном, что предотвращает разрушающее действие сильных кислот на ацидофобные гетероциклы. Оба метода разработаны школой отечественных химиков во главе с А. П. Терентьевым.

Для введения нитрогруппы в пиррол и фуран используют **ацетилнитрат** — смешанный ангидрид уксусной и азотной кислот, образующийся *in situ* из уксусного ангидрида и дымящей азотной кислоты:



Замещенные пятичленные гетероциклы также вступают в реакции электрофильного замещения, и влияние заместителей на легкость замещения принципиально не отличается от аналогичных реакций карбоциклических соединений, т. е. электронодонорные заместители облегчают реакцию, а электроноакцепторные — замедляют ее (см. 12.4.2). Однако анализ ориентирующего действия уже имеющегося в кольце заместителя значительно сложнее, чем в случае производных бензола. В рамках данной книги нет возможности подробно рассмотреть этот вопрос, поэтому он будет представлен лишь отдельными примерами.

Для пиррола, фурана и тиофена неизвестны реакции нуклеофильного замещения водорода связей С—Н, как это имеет место в ряду пиридина. Галогензамещенные гетероциклы более восприимчивы к нуклеофильной атаке, и галоген может быть замещен в жестких условиях. Электроноакцепторные заместители значительно облегчают замещение галогена аналогично тому, как это наблюдается у галогеноаренов (см. 13.4.6), например:



Пиррол, фуран и тиофен способны с различной легкостью вступать в реакции присоединения и в реакции, сопровождающиеся разрывом цикла. Для фурана эти реакции наиболее характерны, тогда как тиофен менее склонен к таким превращениям. Пиррол занимает промежуточное положение.

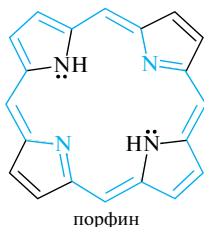
## 28.2. Группа пиррола

Пиррольная система — одна из самых распространенных в растительном и животном мире. Видимо, неслучайно сам пиррол был первым гетероциклическим соединением, выделенным из природных источников еще в 1834 г. Наряду с соединениями, содержащими одно пиррольное кольцо, в природе широко представлены тетрапиррольные соединения, в которых фрагменты пиррола образуют циклическую ароматическую систему — **порфин**.

В молекуле порфина цветом выделен фрагмент с единым круговым сопряжением, охватывающий 18 π-электронов, что отвечает формуле Хюккеля



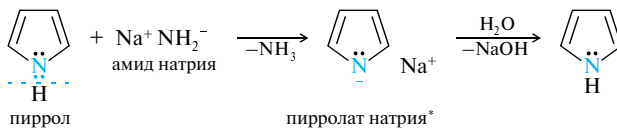
( $4n + 2 = 18$  при  $n = 4$ ). Кстати, общее число электронов в сопряженной системе порфина равно 26, что тоже соответствует формуле Хюккеля.



Конденсированная система пиррольного и бензольного колец составляет гетероцикл индол (см. 28.2.4).

### 28.2.1. Кислотные и основные свойства

Пиррол является слабой NH-кислотой ( $pK_a$  17,5) и образует соли только со щелочными металлами или с такими сильными основаниями, как гидриды или амиды щелочных металлов, а также при сплавлении ( $\sim 130^\circ\text{C}$ ) с твердым гидроксидом калия (но не натрия). Образующиеся соли легко гидролизуются водой.

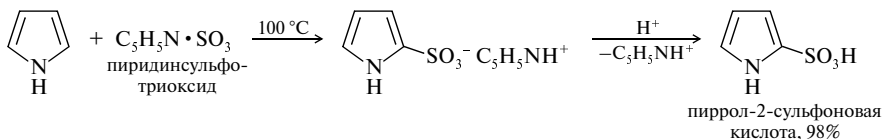


Основность пиррола чрезвычайно низка, и значение  $pK_{\text{BH}^+}$ , равное  $-3,8$ , характеризует основность  $\pi$ -системы гетероцикла, а не атома азота (см. 30.2.1).

### 28.2.2. Реакции электрофильного замещения

Электрофильное замещение — наиболее характерная реакция пиррола и его производных.

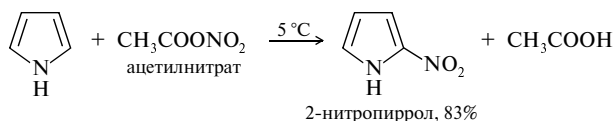
**Сульфирование.** Пиррол избирательно сульфировается пиридинсульфотриоксидом в  $\alpha$ -положение, а если оба  $\alpha$ -положения заняты, то атакуется  $\beta$ -атом углерода.



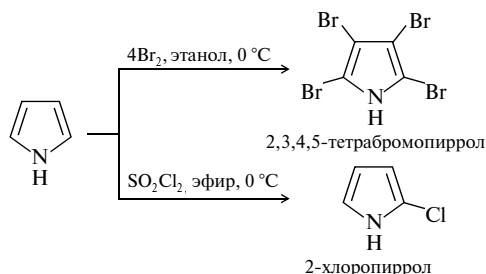
Реже в качестве сульфировующего агента используется для той же цели более реакционноспособный, но менее устойчивый комплекс — диоксансульфотриоксид  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot \text{SO}_3$ . В этом случае тот же продукт образуется с количественным выходом при  $0^\circ\text{C}$ .

\* Поскольку в номенклатуре ИЮПАК, как это ни странно, отсутствуют сведения о названии анионов гетероциклов, здесь использован принцип номенклатуры солей спиртов и фенолов. В литературе можно встретить для этой соли название «пиррил-натрий».

**Нитрование.** При низких температурах пиррол очень легко нитруется ацетилнитратом. Наряду с продуктом  $\alpha$ -замещения образуется небольшое количество (до 7%) 3-нитропиррола. Реакционная способность атомов С-2 и С-3 примерно в  $10^3$ – $10^4$  раз выше активности атомов углерода в бензоле в аналогичной реакции.

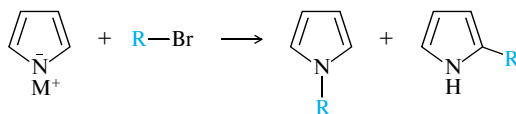


**Галогенирование.** Пиррол настолько легко подвергается галогенированию, что без соблюдения специальных условий образуются стабильные тетразамещенные продукты. В особо мягких условиях и без избытка реагента может быть получен неустойчивый 2-хлоропиррол. При действии на пиррол свободного хлора образуется пентахлорид, структура которого точно не установлена.

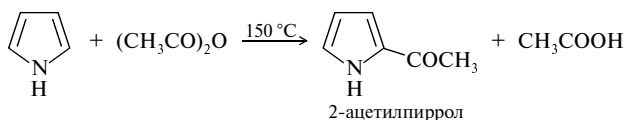


**Алкилирование.** Алкилирование пиррола по Фриделю—Крафтсу дает сложную смесь продуктов полиалкилирования и полимеризации. Взаимодействие пиррола с алкилгалогенидами может быть осуществлено без катализатора при температуре 100–150 °С, но приводит к тому же результату. Поэтому препаративная ценность этих методов невелика.

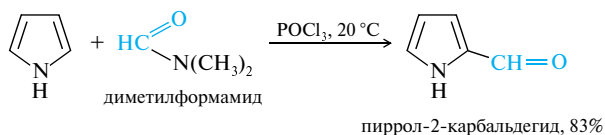
Успешнее протекает алкилирование *N*-солей пиррола. Однако при этом электрофильной атаке могут подвергаться и атомы углерода цикла, поскольку в пирролат-ионе заряд делокализован. В результате образуются продукты *N*- и *C*-алкилирования, соотношение которых зависит от природы катиона  $M^+$  и растворителя:



**Ацилирование.** Пиррол, и особенно его гомологи, можно ацилировать при повышенной температуре ангидридами карбоновых кислот без катализатора. Чем выше температура реакции, тем больше образуется 2,5-дизамещенного продукта.



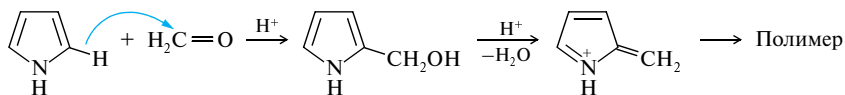
В настоящее время наиболее общим способом ацилирования и особенно формилирования пирролов является реакция Вильсмайера—Хаака, заключающаяся в действии диметилформаида и фосфорилхлорида (см. 21.4.5). Ценность метода состоит в том, что реагент не вызывает полимеризации пиррола и других побочных реакций.



Ацилированные производные пиррола могут служить предшественниками алкилпирролов, поскольку карбонильную группу можно восстановить во фрагмент  $-\text{CH}_2-$ , например по реакции Кижнера—Вольфа (см. 18.4.5).

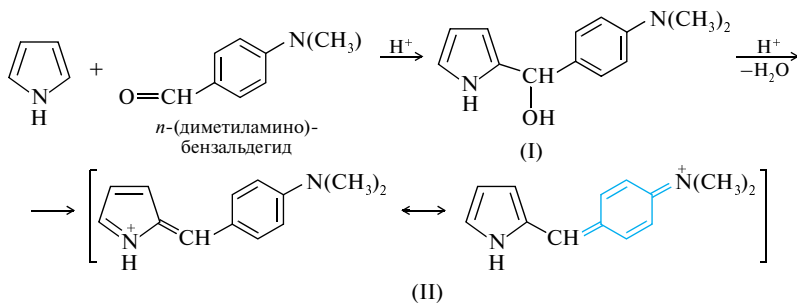
Взаимодействие *N*-солей пирролов с хлорангидридами кислот, как и при алкилировании, приводит к продуктам *N*- и *C*-ацилирования в различном соотношении.

**Реакции с карбонильными соединениями.** Пирролы вступают в реакцию с такими слабыми электрофильными реагентами, как карбонильные соединения. В кислой среде формальдегид (и другие алифатические альдегиды) конденсируется с пирролом, образуя 2-гидроксиэтильное производное, которое самопроизвольно отщепляет воду и подвергается дальнейшей самоконденсации. Эта реакция напоминает конденсацию формальдегида с фенолом, приводящую к образованию фенолоформальдегидных смол (см. 15.4.4).



При взаимодействии пирролов с *n*-(диметиламино)бензальдегидом в кислой среде первоначально образуется спирт (I), который легко подвергается дегидратации. Полученный в результате продукт (II) окрашен в красно-фиолетовый цвет, обусловленный хиноидным строением одной из предельных структур. Такое превращение известно как *реакция Эрлиха*, а *n*-(диметиламино)бензальдегид называется реактивом Эрлиха.

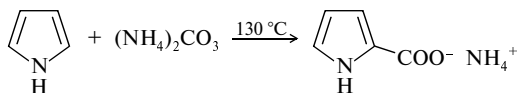
Реакция Эрлиха



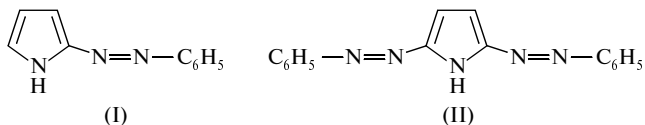
Реакция Эрлиха характерна не только для пирролов, но и для других  $\pi$ -избыточных гетероциклов — индола, фурана и их производных. Она широко ис-

пользуется в хроматографическом и фотометрическом анализе названных групп гетероциклических соединений.

**Карбоксилирование.** При нагревании с карбонатом аммония под давлением пиррол подвергается карбоксилированию с образованием соли пиррол-2-карбоновой кислоты. Аналогия с синтезом салициловой кислоты по методу Кольбе—Шмитта (см. 15.4.4) здесь очевидна.



**Азосочетание.** В этой реакции также проявляется сходство пиррола с фенолом. Так, с бензолдиазонийхлоридом в нейтральной или слабокислой среде образуется 2-азопроизводное (I), а в щелочной среде — 2,5-биспроизводное (II):



**Ориентация замещения в производных пиррола.** Предсказание ориентирующего действия заместителя в пиррольном ядре представляет непростую задачу. Тем не менее некоторые (но не абсолютные) правила электрофильного замещения в пирролах сводятся к следующему:

- электронодонорные заместители (D на схеме ниже), находящиеся в  $\alpha$ -положении (атом C-2), направляют электрофил в  $\alpha'$ -положение (C-5) или в соседнее  $\beta$ -положение (C-3);
- электронодонорные заместители в  $\beta$ -положении ориентируют чаще в  $\alpha$ -положение;
- электроноакцепторные заместители (A на схеме) в  $\alpha$ -положении являются ориентантами  $\alpha'$ - или  $\beta'$ -положения;
- электроноакцепторные заместители в  $\beta$ -положении направляют вступающий электрофил в  $\alpha'$ -положение.

Ориентация электронодонорными заместителями

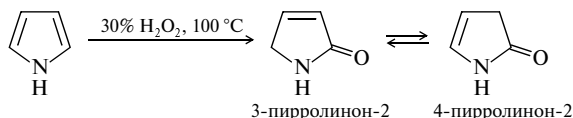
Ориентация электроноакцепторными заместителями



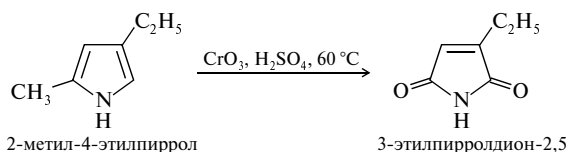
### 28.2.3. Окисление и восстановление

Пиррол очень чувствителен к действию окислителей. При длительном контакте с воздухом на свету он образует темноокрашенные пигменты («пиррол черный»), по-видимому олигомерной природы. Алкильные заместители ускоряют окисление. Действие сильных окислителей часто приводит к полному разрушению цикла. Относительно гладко протекает окисление пе-

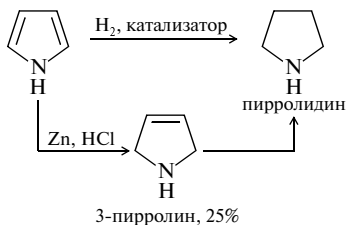
роксидом водорода с образованием таутомерных пирролинонов (цифры 3 и 4 в названиях указывают положение двойной связи):



Следует обратить внимание на то, что, в отличие от известных реакций окисления боковых цепей гомологов бензола и пиридина (см. 12.4.3; 27.1.5), подобное селективное окисление алкилпирролов возможно только при наличии в кольце стабилизирующих электроакцепторных заместителей. В противном случае происходит окисление кольца с потерей  $\alpha$ -алкильных групп, например:

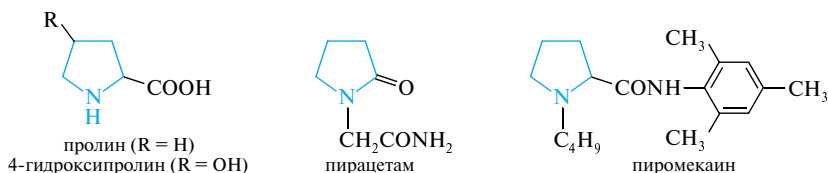


Пиррол способен восстанавливаться водородом при умеренной температуре и давлении в присутствии обычных катализаторов гидрирования с образованием насыщенного гетероцикла — пирролидина (выход почти количественный). Обработкой пиррола цинком в кислой среде можно получить с невысоким выходом частично насыщенный продукт — 3-пирролин.



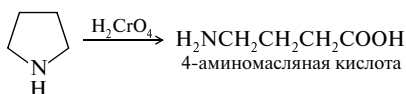
Пирролидин представляет собой вторичный амин и обладает сильными основными свойствами ( $\text{p}K_{\text{BH}^+}$  11,1). Пирролидин и его производные легко образуют соли с кислотами, которые используются в целях идентификации.

Кольцо пирролидина является структурным фрагментом многих природных соединений, например белковых аминокислот пролин и 4-гидроксипролин, алкалоидов группы тропана (см. 31.3.4), а также никотина (см. 31.3.1). Из многочисленных лекарственных средств на основе пирролидина здесь приведены лишь два — п и р а ц е т а м (ноотропил)\* и п и р о м е к а и н.

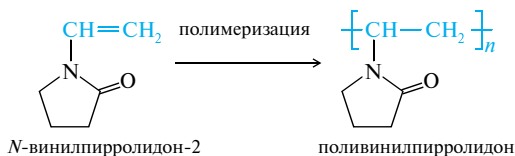


\* Строго говоря, пирацетам представляет собой лактам *N*-замещенной 4-аминомасляной кислоты.

Пирролидин и его производные используются как сырье в синтезе некоторых лекарственных средств. Например, окислением пирролидина получают 4-аминоасляную кислоту — препарат *а м и н а л о н*.



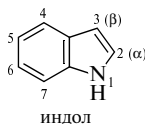
Широкое применение в медицине, косметике и текстильной промышленности находит поливинилпирролидон, получаемый полимеризацией *N*-винилпирролидона-2.



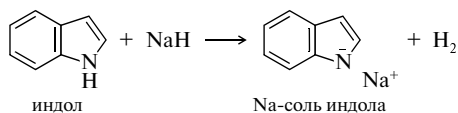
Этот водорастворимый полимер обладает способностью образовывать комплексы с ионами переходных металлов, красителями, лекарственными веществами и токсинами. На последнем свойстве основано применение водно-солевого раствора низкомолекулярного полимера (молекулярная масса около 10 000) под названием *г е м о д е з* для дезинтоксикации организма при различных патологических процессах, сопровождающихся интоксикацией. Кроме того, поливинилпирролидон используется для пролонгации действия некоторых лекарственных средств, как связующее и стабилизатор при изготовлении лекарственных таблеток.

#### 28.2.4. Индол

Индол представляет собой конденсированную систему пиррола и бензола, встречающуюся во многих природных соединениях и продуктах их метаболизма. Молекула индола сочетает в себе два ароматических цикла, образующих единое десятиэлектронное облако: по одному электрону на *p*-орбиталях атомов углерода и два — на негибридной *p*-орбитали атома азота. По этому и остальным критериям (см. 2.1) индол относится к ароматическим соединениям.

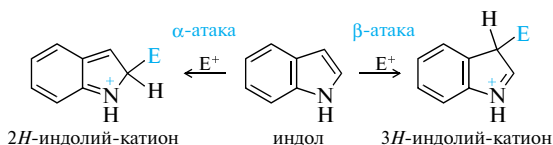


Наличие пиррольного кольца в конденсированной системе приводит к большой аналогии в химическом поведении индолов и пирролов. Оба гетероцикла проявляют практически одинаковые NH-кислотные свойства ( $pK_a$  17,0 для индола). Индол, как и пиррол, подвергается депротонированию при действии натрием в жидком аммиаке или гидридом натрия, например:

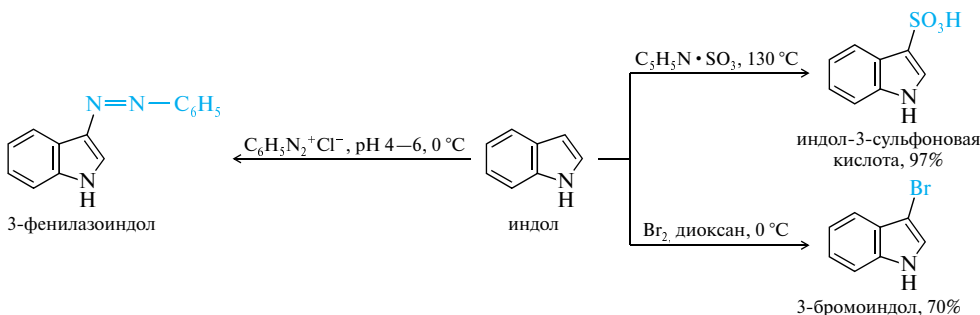


Индол, как и пиррол, является слабым основанием ( $pK_{\text{BH}^+} -3,6$ ) и тоже ацидофобен.

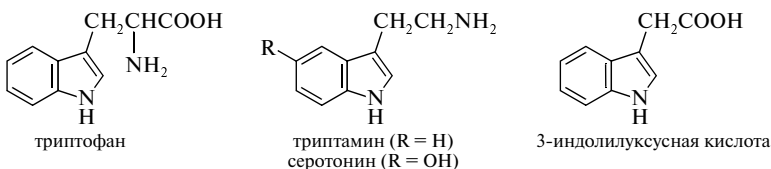
$\pi$ -Избыточный характер индола (а именно его пиррольного кольца) предопределяет его высокую реакционную способность по отношению к электрофильным реагентам. При этом ацидофобность гетероцикла накладывает те же ограничения, что и в случае электрофильного замещения в пирролах. Главное различие между индолами и пирролами заключается в том, что в индоле электрофильной атаке легче подвергается  $\beta$ -положение (атом С-3), а не  $\alpha$ -положение (С-2), как в пирроле. Такая направленность объясняется большей стабильностью  $3H$ -индолий-катиона по сравнению с  $2H$ -катионом, в котором предельная структура с зарядом на атоме азота имеет небензоидное строение.



Многие реакции электрофильного замещения протекают в индоле (и особенно в замещенных индолах) еще более неоднозначно, чем описано выше для пиррола. Относительно гладко осуществляется сульфирование индола пиридинсульфотриоксидом, бромирование (только очень мягкими реагентами, например диоксандибромидом или *N*-бромосукцинимидом), азосочетание.



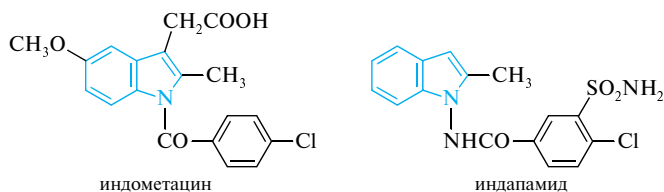
**Биологически активные производные индола.** Индольная система является структурным фрагментом белковой аминокислоты триптофана и продуктов его метаболических превращений — триптамина и серотонина, относящихся к биогенным аминам.



В растениях триптофан превращается в индолилкарбоновые кислоты и некоторые другие индольные соединения, являющиеся фитогормонами и называемые *ауксинами* (от греч. *αὐξανό* — расту, увеличиваю). Наиболее распространенный представитель этой группы соединений — гетероауксин ( $3$ -индолилукусная кислота). Ауксины и их многочисленные синтетические аналоги (не только индольного ряда) применяются в растениеводстве.

Индольный фрагмент представлен в другой группе физиологически активных веществ — в индольных алкалоидах (см. 31.3.6).

Известно немало синтетических производных индола, применяемых в медицине. Среди них — противовоспалительное средство **индометацин**, диуретическое средство **индапамид**, а также сам серотонин и его *O*-метилированный аналог мексамин.



### 28.3. Группа фурана

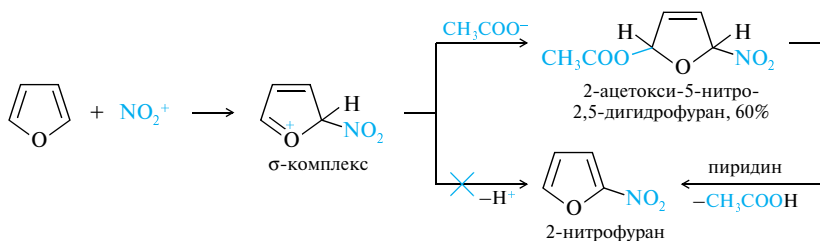
Соединения, содержащие фурановое кольцо, не обнаружены в продуктах метаболизма животных организмов, но они встречаются в растительном мире. Известны десятки лекарственных веществ, содержащих фурановое ядро, часто в комбинации с другими гетероциклами.

Из всех ароматических гетероциклов фуран наиболее склонен к реакциям присоединения и часто ведет себя как сопряженный диен. По легкости вступить в реакции электрофильного замещения фуран уступает пирролу.

#### 28.3.1. Реакции электрофильного замещения

Одной из особенностей этих реакций является исключительно высокая структурная направленность: электрофил, независимо от характера реагента, атакует  $\alpha$ -положение кольца и практически не образуются продукты  $\beta$ -замещения. Эта закономерность соблюдается и для замещенных фуранов как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями в  $\alpha$ -положении, т. е. всегда атакуется второе  $\alpha$ -положение (атом C-5).

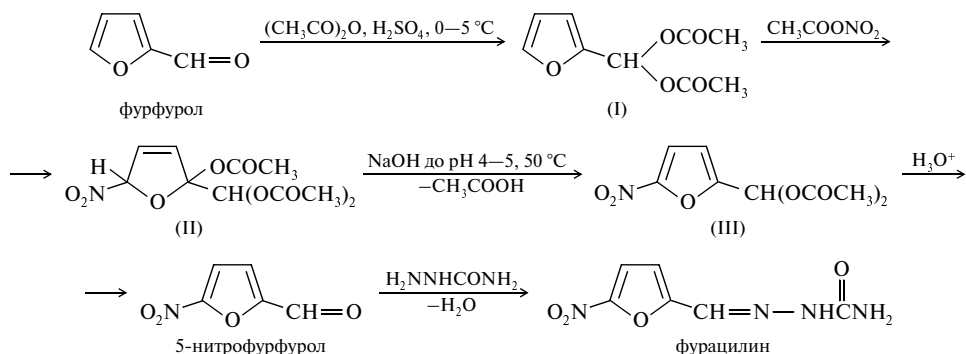
Причины такой избирательности до сих пор до конца не выяснены. Возможно, в некоторых случаях это связано с образованием промежуточных продуктов 1,4-присоединения к диеновой системе из-за низкой ароматичности фурана. Так, в реакции нитрования фурана ацетилнитратом при температуре  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  такой 2,5-аддукт даже был выделен. При нагревании или под действием основания (например, пиридина) он превращается в 2-нитрофуран. Те же реагенты при  $+5\text{ }^\circ\text{C}$  дают с высоким выходом 2-нитрофуран — «нормальный» продукт электрофильного замещения. Ниже приведена схема низкотемпературного нитрования.



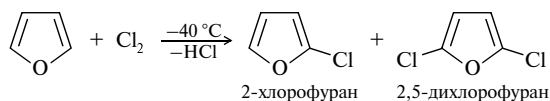


Реакция нитрования лежит в основе промышленного способа получения противомикробного средства фурацилина. Нитрованию подвергают не сам фуран, а менее ацидофобный (и более доступный) фурфурол. Реакция проводится в среде уксусного ангидрида, который используют для защиты альдегидной группы от окисления. Образующийся при этом ацилаль (I) нитруют на холоду ацетилнитратом, получаемым *in situ* из уксусного ангидрида и азотной кислоты. Продукт присоединения (II) без выделения превращают в фурановое производное (III). После удаления защиты из ацилала (III) получают 5-нитрофурфурол, который известной реакцией альдегидов с семикарбазидом дает семикарбазон 5-нитрофурфура — фурацилин.

Синтез фурацилина



Хлорирование и бромирование фурана протекают очень легко, и при комнатной температуре образуются полигалогенопроизводные, которые, однако, подвергаются полимеризации под действием выделяющегося галогеноводорода. Для избирательного бромирования используют диоксандибромид при 0 °С (выход 2-бромифурана составляет 80%), а действие хлора даже при еще более низкой температуре приводит к смеси моно- и дзамещенного продуктов.

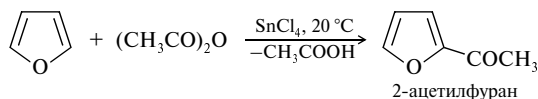


Не исключено, что галогенирование фурана также включает две стадии: 1,4-присоединение галогена и последующее отщепление галогеноводорода. Продукт присоединения — 2,5-дибromo-2,5-дигидрофуран — был зафиксирован методом ЯМР при действии брома на фуран при -50 °С.

Сульфирование фурана пиридинсульфотриоксидом протекает аналогично пирролу, в результате чего с высоким выходом образуется фуран-2-сульфоновая кислота.

Алкилирование фурана по Фриделю—Крафтсу встречает серьезные трудности, так как применяемые обычно катализаторы (кислоты Льюиса) вызывают также и полимеризацию. Успешнее протекает ацилирование фурана,

поскольку появление электроноакцепторной группы (например, ацетильной) в продукте делает его более устойчивым к кислотам Льюиса.

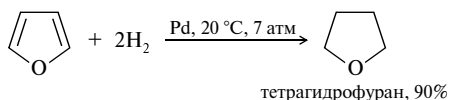


Введение альдегидной группы в молекулу фурана может быть легко осуществлено аналогично пирролу по реакции Вильсмайера—Хаака (см. 28.2.2), однако практический интерес эта реакция представляет только для производных фурана, так как продукт формилирования фурана — фурфурол — сам является источником фурана.

Фуран не реагирует с наиболее реакционноспособными солями диазония, что лишней раз свидетельствует о его меньшей по сравнению с пирролом активности в реакциях электрофильного замещения. Однако 2,5-диметилфуран уже способен вступать в реакцию азосочетания с *n*-нитробензолдиазонийхлоридом.

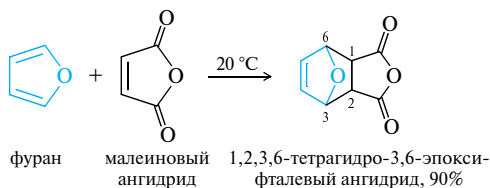
### 28.3.2. Реакции присоединения и раскрытия цикла

Каталитическое гидрирование — одна из немногих реакций присоединения в ароматическом ряду — характерно и для фурана, и для его производных. В присутствии палладиевого катализатора гидрирование фурана протекает в достаточно мягких условиях и приводит к тетрагидрофурану, широко используемому в органическом синтезе.



Гидрирование на никелевых катализаторах (промышленный способ) осуществляют при температуре 100—150 °С и давлении 100 атм. Реакция частично сопровождается раскрытием цикла, а при более высоких температурах насыщенные продукты расщепления могут быть преобладающими.

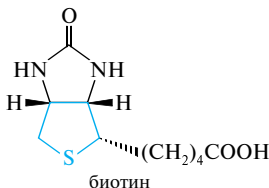
В разделе 28.3.1 было показано, что в некоторых реакциях с электрофильными реагентами фуран образует продукты присоединения, которые могут быть выделены. Но известны многочисленные примеры реакций, в которых фуран ведет себя как типичный сопряженный диен. Так, он легко вступает в реакцию [4 + 2]-циклоприсоединения (диенового синтеза, см. 9.3.3) с классическим диенофилом — малеиновым ангидридом.



Производные фурана с активирующими заместителями (например, алкоксигруппой) взаимодействуют и с менее активными диенофилами, такими как акролеин  $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$  или метилакрилат  $\text{CH}_2=\text{CHCOOCH}_3$ . Важно отметить, что для пиррола и особенно тиофена подобные реакции присоединения крайне редки.

## 28.4. Группа тиофена

Производные тиофена довольно скупо представлены в животном и растительном мире. В организме важнейшим производным тиофена является **биотин** (витамин Н) — кофермент, участвующий в биосинтезе липидов, аминокислот, углеводов и других биологически важных веществ.



Из ароматических гетероциклов, рассматриваемых в этой главе, тиофен ближе всех по химическим свойствам к бензолу. Хотя тиофен также относится к  $\pi$ -избыточным системам, он, в отличие от пиррола и фурана, практически неацидофобен.

### 28.4.1. Реакции электрофильного замещения

Значительная устойчивость тиофена по отношению к кислотам позволяет в большинстве случаев применять кислые реагенты, аналогичные тем, что используются при электрофильном замещении в бензольном ряду. Отметим прежде всего некоторые общие черты реакционной способности тиофенов.

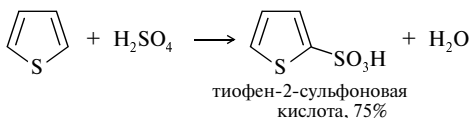
- Тиофен менее активен, чем фуран (и тем более чем пиррол), но он намного более реакционноспособен, чем бензол (для разных реакций — от 2,5 до 6 порядков). Бензол часто используется как растворитель для реакций электрофильного замещения в ряду тиофена.

- Реакции идут обычно (а иногда и исключительно) в  $\alpha$ -положение цикла, причем  $\alpha$ -селективность падает с увеличением активности электрофила (например, при нитровании или алкилировании по Фриделю—Крафтсу) или при применении более жестких условий.

- Ориентация замещения в производных тиофена с электронодонорными или электроноакцепторными заместителями похожа в общих чертах на ту, что приведена для производных пиррола (см. 28.2.2).

Результаты таких реакций электрофильного замещения, как сульфирование, нитрование, ацилирование, формилирование и бромирование, представлены в табл. 28.1.

Кроме того, сульфирование тиофена протекает легко при комнатной температуре при действии концентрированной серной кислоты.



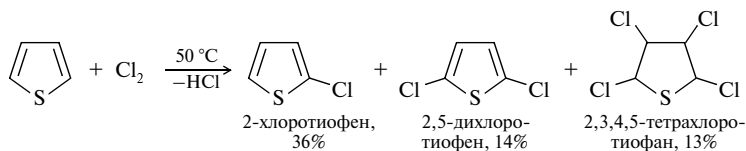
Эта реакция применяется для очистки бензола от примеси тиофена (до 1%) в неочищенном бензоле. Тиофен может быть регенерирован из образующейся сульфоновой кислоты путем ее обработки перегретым водяным паром (см. 12.4.3).

Таблица 28.1. Реакции электрофильного замещения тиофена

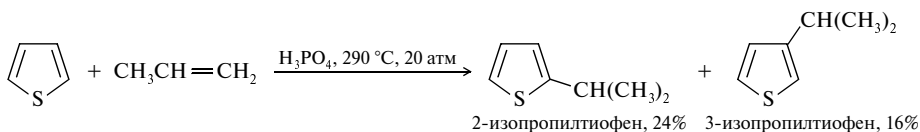
Реагенты	Катализатор, условия реакции	Продукт реакции	Выход, %
Пиридинсульфотриоксид	130 °С	Тиофен-2-сульфоная кислота	100
HNO <sub>3</sub> , (CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	10 °С	2-Нитротιοфен	70—85
Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> COOH		То же	85
CH <sub>3</sub> COCl	SnCl <sub>4</sub> , 0—20 °С	2-Ацетилтиофен	79—83
(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	То же	74—79
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCl	AlCl <sub>3</sub> , 20 °С	2-Бензоилтиофен	90
HCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , POCl <sub>3</sub>	100 °С	Тиофен-2-карбальдегид	78
N-Бромосукцинимид	Нагревание	2-Бromo-5-метилтиофен*	58
Br <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COOH, 20 °С	2-Бромотиофен	78

\* При бромировании 2-метилтиофена.

Тиофен чрезвычайно легко реагирует с хлором и бромом, но получить монозамещенные продукты удается лишь в редких случаях из-за дальнейшего галогенирования кольца (см., однако, результаты бромирования в табл. 28.1). Иногда, даже при действии эквивалентного количества реагента, образуется продукт присоединения (заметим, что полностью насыщенный тиофен называется «тиофан»), например:



Алкилирование тиофена с помощью алкенов может быть осуществлено в присутствии фосфорной кислоты. Эта реакция, однако, не может служить препаративным методом из-за ее невысокой избирательности, вызванной высокой реакционной способностью атакующего карбокатиона, а также образования продуктов полиалкилирования и полимеризации.



О меньшей реакционной способности тиофена в сравнении с пирролом и фураном говорит тот факт, что тиофен и алкилтиофены не реагируют даже с самыми активными диазониевыми ионами.

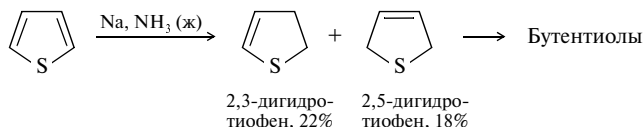
### 28.4.2. Реакции, идущие с нарушением ароматичности

Из трех пятичленных гетероциклов, рассматриваемых в настоящей главе, тиофен наиболее устойчив к окислителям. Сильные окислители расщепляют кольцо до щавелевой и малеиновой кислот. При действии надкислот или пе-

роксида водорода окисляется атом серы и образуются высокореакционно-способные неароматические сульфоксид и сульфон, которые устойчивы только при наличии алкильных или арильных заместителей в кольце.

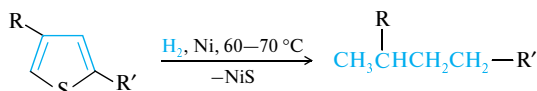


Восстановление тиофена натрием в жидком аммиаке приводит к смеси изомерных дигидротиофенов, которые в значительной степени восстанавливаются дальше с раскрытием цикла и образованием ненасыщенных тиолов.

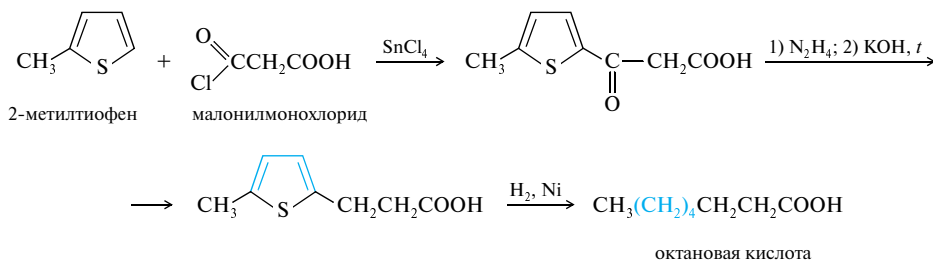


Гидрирование тиофена до тиофана представляет непростую задачу в связи с тем, что большинство серосодержащих соединений оказывает «отравляющее» действие на многие катализаторы гидрирования. Например, можно добиться удовлетворительного гидрирования тиофена над палладием только с использованием двойного (по массе) количества катализатора.

Особый интерес представляет гидрирование тиофена и его производных над скелетным никелем (никель Ренея), которое приводит к одновременному удалению атома серы — так называемая *восстановительная десульфуризация*. Процесс в общем виде показан ниже:

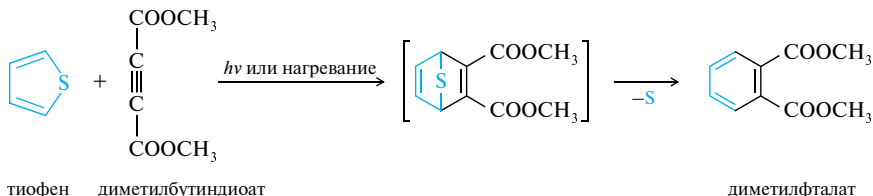


Эта реакция нашла широкое применение в синтезе разнообразных алифатических соединений с длинной углеродной цепью — моно- и дикарбоновых кислот, аминов, аминокислот и др. Тиофеновое ядро является при этом источником четырех атомов углерода в конечном продукте. Иллюстрацией служит следующая цепь превращений:



Реакции присоединения к тиофену как к диеновой системе немногочисленны и осуществимы только в случае высокореакционноспособных ацетилено-

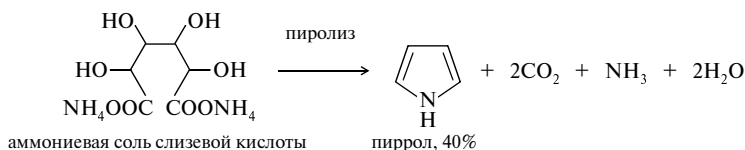
вых диенофилов. Образующийся продукт циклоприсоединения нестабилен и в результате элиминирования серы превращается в производное бензола.



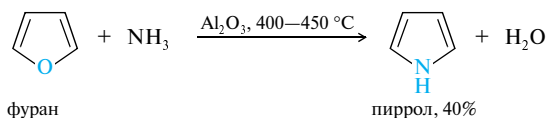
## 28.5. Отдельные представители

**Пиррол** — бесцветная жидкость (т. кип. 130 °С) со сладковатым запахом, напоминающим запах хлороформа. Он слабо растворим в воде и легко — в большинстве органических растворителей. При стоянии на воздухе медленно темнеет и осмоляется вследствие окисления.

Пиррол и его производные чаще всего получают из негетероциклических предшественников различными методами циклизации — внутри- и межмолекулярной. Здесь приведен лишь один пример — термическая циклизация аммониевой соли слизиновой кислоты:



Пиррол может быть получен с умеренным выходом из более доступного гетероцикла — фурана по реакции Юрьева (1936).

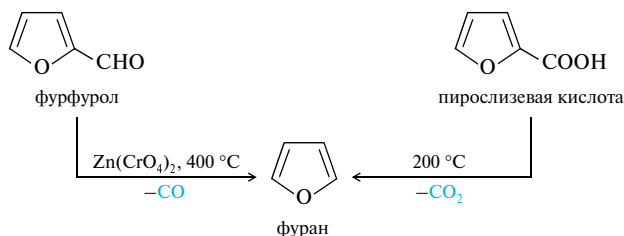


**Индол** — кристаллы с т. пл. 52,5 °С и т. кип. 254 °С (возгоняются при 150 °С), растворимые в органических растворителях и горячей воде. В большой концентрации обладает неприятным запахом, но в малой концентрации пахнет приятно. В небольшом количестве индол содержится в эфирных маслах цветков жасмина и акации, а также в каменноугольной смоле.

Гомолог индола — 3-метилиндол (скатол) является конечным продуктом биотрансформации триптофана. Он обладает отвратительным запахом фекалий, однако при очень большом разбавлении пахнет жасмином и используется в парфюмерии.

**Фуран** — бесцветная жидкость (т. кип. 32 °С) с приятным запахом, мало растворимая в воде и хорошо растворимая в органических растворителях. Содержится в продуктах сухой перегонки некоторых пород древесины. Но главный способ промышленного получения фурана — каталитическое декарбонилирование фурфурола. В лабораторных условиях фуран получают декар-

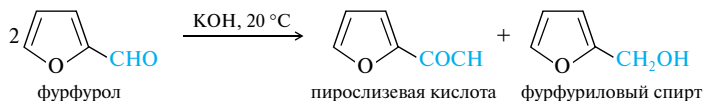
боксированием пироглизиновой (фуран-2-карбоновой) кислоты с выходом более 70%.



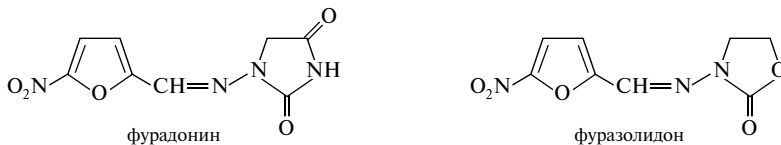
Фуран применяют для получения тетрагидрофурана, пиррола, тиофена и малеинового ангидрида.

**Фурфурол** (2-фуральдегид) — темнеющая на воздухе жидкость (т. кип. 162 °С) с запахом свежеспеченного ржаного хлеба, в котором он и содержится. Умеренно растворим в воде. Это — наиболее известное и значимое соединение фуранового ряда. Фурфурол получают в промышленности кислотным гидролизом растительного полисахаридного сырья, богатого остатками пентоз (овсяные и рисовые отруби, кукурузные початки, солома, хлопковые коробочки). Название «фурфурол» произошло от лат. *furfur* — отруби и *oleum* — масло, а отсюда впоследствии и название «фуран».

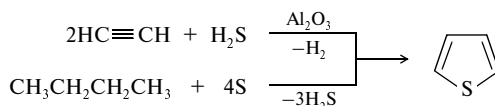
Фурфурол — типичный ароматический альдегид, являющийся ключевым соединением в синтезе многих производных фурана. При восстановлении он легко превращается в фурфуриловый спирт, а при окислении — в пироглизиновую кислоту. Те же спирт и кислота образуются с выходом более 60% из фурфуrolа по реакции Каннищаро (см. 18.4.5):



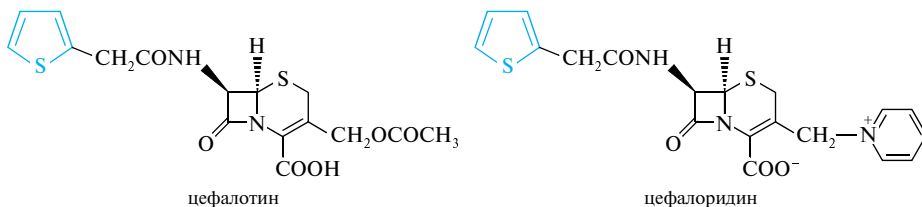
Фурфурол используется для получения ряда лекарственных препаратов; кроме упомянутого выше фурацилина это противомикробные средства фурадонин и фуразолидон.



**Тиофен** — бесцветная жидкость (т. кип. 84 °С) с запахом бензола, хорошо растворяющаяся в органических растворителях и нерастворимая в воде. Вместе с гомологами содержится в продуктах коксования каменного угля и продуктах термического разложения сланцев. Промышленные способы получения тиофена основаны на термических реакциях ацетилена (А. Е. Чичибабин) или бутан-бутеновых фракций с сероводородом или серой:



В медицине используется относительно немного веществ, содержащих тиофеновое ядро. Прежде всего к ним относится одно из старейших антисептических средств — **ихтиол**, который представляет собой смесь сульфопроизводных тиофена и его гомологов, образующихся при действии серной кислоты на сланцевое масло. Другим примером служит полусинтетический цефалоспориновый антибиотик **цефалотин** (в виде натриевой соли) и близкий ему по структуре **цефалоридин**.



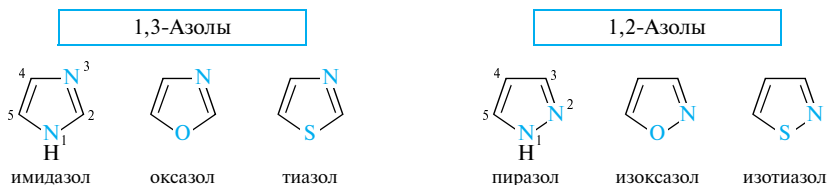
## Глава 29

### ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ

#### 29.1. Азолы

Группу пятичленных гетероциклов, которые формально образованы из пиррола, фурана и тиофена путем замены звена  $-\text{CH}=\text{CH}-$  хотя бы одним пиридиновым атомом азота, называют *азолами*. Частный случай представляют циклы с двумя атомами азота — *диазолы*.

Азолы, содержащие два гетероатома, в зависимости от их взаимного расположения подразделяются на 1,2-азолы и 1,3-азолы. Наиболее значимыми из них являются имидазол, пиразол и тиазол.

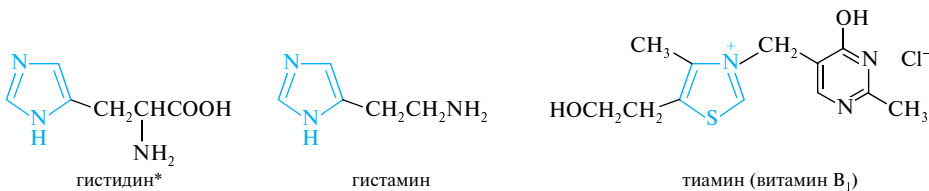


**Имидазол** — структурный фрагмент витамина  $\text{B}_{12}$ , некоторых алкалоидов (см. 35.3.5), белковой аминокислоты гистидина и ее метаболита — биогенного амина гистамина (см. 25.4.1), а также некоторых лекарственных средств. Вместе с шестичленным гетероциклом пиримидином он образует конденсированную гетероциклическую систему пурина (см. 29.3).

**Пиразол** и его производные в природе не обнаружены, но они используются в производстве лекарственных средств и пестицидов. Кольцо **тиазола** является частью структуры **тиамина** (витамина  $\text{B}_1$ ), а насыщенный цикл ти-



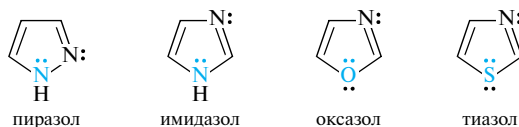
азола — **тиазолидин** — структурный фрагмент пенициллиновых антибиотиков (см. 25.5).



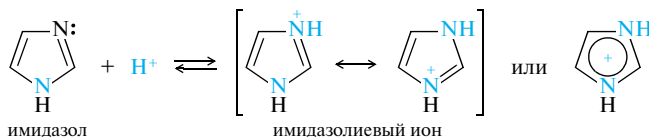
### 29.1.1. Строение и общая характеристика реакционной способности

**Ароматичность.** Азолы можно рассматривать как азааналоги пиррола, фурана и тиофена, в которых звено —CH= (атом С-2 или С-3) заменено фрагментом —N=, т. е. пиридиновым атомом азота.

Азолы относятся к бл-электронным ароматическим соединениям. Так, в пиразоле и имидазоле один из атомов азота (N-1) принадлежит к пиррольному типу, а другой — к пиридиновому. Пиррольный атом азота вносит в сопряженную систему два *p*-электрона, а пиридиновый — один *p*-электрон (пары электронов гетероатомов, участвующие в сопряжении, показаны цветом). В оксазоле и тиазоле атомы азота принадлежат к пиридиновому типу, а атомы кислорода и серы имеют конфигурацию, подобную пиррольному атому азота. Все четыре гетероцикла изоэлектронны и в сопряжении принимают участие по шесть электронов, т. е. они соответствуют правилу Хюккеля.



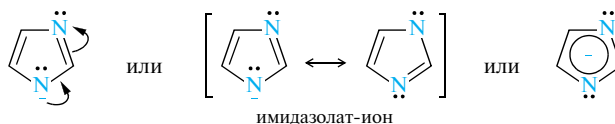
**Кислотные и основные свойства.** Азолы обладают основностью благодаря пиридиновому атому азота. Так, имидазол более сильное основание ( $pK_{BH^+}$  7,0), чем пиридин, что объясняется делокализацией заряда в сопряженной кислоте с участием обоих атомов азота:



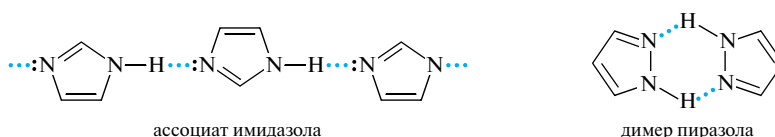
Остальные азолы значительно менее основны вследствие сильного электроакцепторного индуктивного влияния гетероатома в положении 1; особенно это заметно у 1,2-азолов (см. 30.2.1).

\* Встречаются формулы гистидина и гистамина, где заместитель в ядре показан у атома С-4. О таутомерии диазолов см. 29.1.1.

Кислотные свойства присущи только диазолам — имидазолу и пиразолу, благодаря их NH-кислотному центру. Оба гетероцикла заметно превышают по кислотности пиррол ( $pK_a$  их равны 14,2). Причина этого заключается в лучшей делокализации отрицательного заряда в сопряженном основании с участием обоих атомов азота, как показано на примере имидазолат-иона:



Имидазол и пиразол проявляют амфотерный характер. В кристаллическом состоянии и в неполярных растворителях они образуют межмолекулярные ассоциаты. Ассоциаты имидазола содержат до 20 молекул, а пиразол существует в виде димеров и тримеров:



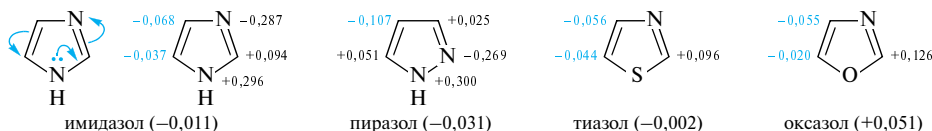
Неожиданно высокие температуры кипения диазолов по сравнению с оксазолом и тиазолом (табл. 29.1) свидетельствуют о прочных межмолекулярных водородных связях. Диазолы, замещенные по атому N-1 (но не C-производные), не способны образовывать водородные связи и имеют значительно более низкие температуры кипения.

Т а б л и ц а 29.1. Физические свойства некоторых азолов

Соединение	Т. пл., °С	Т. кип., °С	Соединение	Т. пл., °С	Т. кип., °С
Имидазол	90	256	Тиазол	-33	117
1-Метилимидазол	-6	198	Пиразол	70	188
4(5)-Метилимидазол	56	264	1-Метилпиразол	ж.	127
Оксазол	-85	69	3(5)-Метилпиразол	ж.	205

**Реакции электрофильного замещения.** Реакционная способность азолов по отношению к электрофильным реагентам определяется  $\pi$ -балансом системы. Для этих гетероциклов общая  $\pi$ -избыточность или  $\pi$ -дефицитность зависит от того, какой из гетероатомов — пиррольного или пиридинового типа — оказывает большее влияние. Например, имидазол, пиразол и тиазол, для которых ниже показаны заряды на атомах цикла, относятся к слабо  $\pi$ -избыточным системам ( $\pi$ -баланс указан в скобках; сравните с приведенными выше значениями для пиррола и пиридина). В то же время оксазолу присуща незначительная  $\pi$ -дефицитность, вызванная электроотрицательностью атома кислорода. Здесь еще раз можно отметить, что использование «кривых стрелок»

для оценки распределения электронной плотности дает картину, далекую от рассчитанной теоретически.

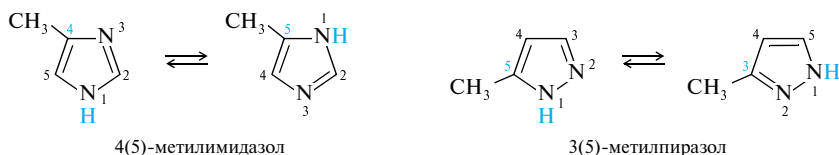


Следует обратить внимание на то, что в молекулах имидазола и тиазола атомы С-4 и С-5, а у пиразола — атом С-4 обладают весьма высокой *локальной*  $\pi$ -избыточностью, сопоставимой с таковой для пиррола. Тем не менее реакционную способность молекулы будет определять *общая* (невысокая)  $\pi$ -избыточность.

Итак, из-за присутствия в цикле электроноакцепторного атома азота пиридинового типа азолы вступают в реакции электрофильного замещения намного труднее, чем их аналоги с одним гетероатомом (пиррол, фуран и тиофен), но легче, чем пиридин. Однако и в сравнении с бензолом имидазол и пиразол менее активны, несмотря на некоторую  $\pi$ -избыточность. Причина этого заключается в основных свойствах азолов, вследствие чего в присутствии кислот они реагируют в малоактивной протонированной форме.

Замещение в 1,3-азолах идет преимущественно по атому С-5, в 1,2-азолах — по атому С-4.

**Таутомерия диазолов.** В диазолах при наличии свободной NH-группы возможно существование двух таутомерных форм. Обмен протона является, по-видимому, межмолекулярным процессом, в результате чего положения 4 и 5 в имидазоле, а также 3 и 5 в пиразоле оказываются эквивалентными. Поэтому для производных имидазола и пиразола часто используется двойная нумерация, причем второй локант ставится в скобках.

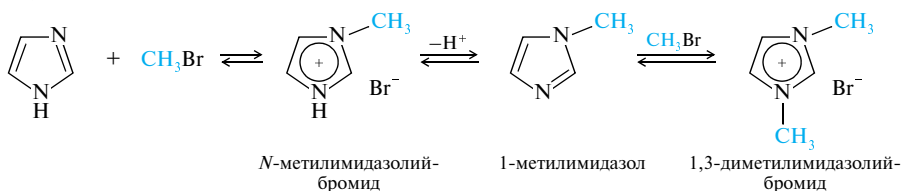


Таутомеры нельзя выделить в индивидуальном состоянии, хотя реагировать они могут предпочтительно в одной из форм.

### 29.1.2. Имидазол

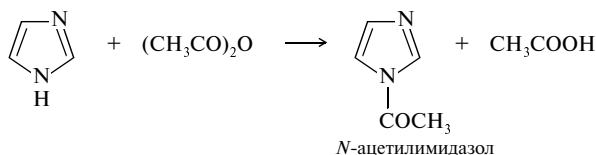
Реакции имидазола с электрофильными реагентами могут протекать как по атому азота, так и по атомам углерода.

**Алкилирование и ацилирование по атому азота.** При нагревании имидазола с алкилирующими агентами (алкилгалогенидами или алкилсульфатами) 1-алкилимидазолы получаются с невысоким выходом, так как побочно образуются имидазолиевые соли.

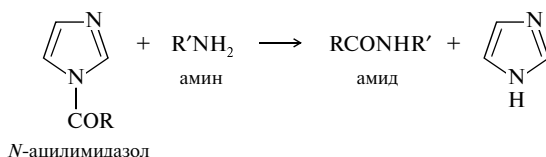


Если алкилированию подвергать анион имидазола, полученный предварительно в присутствии основания (щелочи или алкоголята), то выходы 1-алкилимидазолов существенно повышаются.

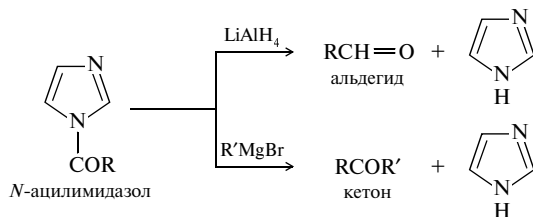
Действие на имидазол галогенангидридов или ангидридов кислот приводит к высокореакционноспособным *N*-ацильным производным.



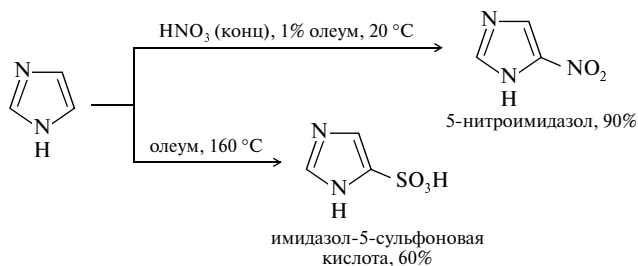
*N*-Ацилимидазолы широко применяются в органическом синтезе как эффективные ацилирующие агенты, сопоставимые по активности с галогенангидридами и ангидридами кислот.



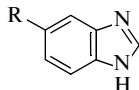
Восстановлением *N*-ацилимидазолов с высоким выходом могут быть получены альдегиды, а реакцией с магниорганическими соединениями — кетоны:



**Замещение по атомам углерода.** По отношению к электрофильным реагентам имидазол занимает промежуточное положение между пиридином и реакционноспособными пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом (пирролом, фураном и тиофеном). По легкости вступать в реакции нитрования и сульфирования имидазол уступает и бензолу, так как в сильно-кислых средах электрофилом атакуется не нейтральная молекула, а катион имидазолия.



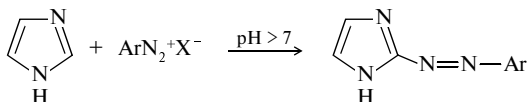
О меньшей активности имидазольного кольца по сравнению с бензольным говорит и тот факт, что нитрование и сульфирование бензимидазола происходит по бензольному кольцу с образованием 5(6)-производных.



5(6)-замещенные бензимидазолы  
(R = NO<sub>2</sub> или SO<sub>3</sub>H)

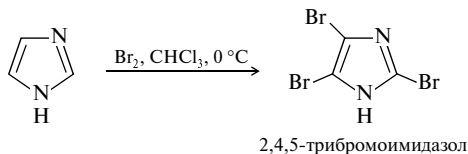
Со слабыми электрофилами в кислой среде (в том числе в присутствии кислот Льюиса) реакции не идут вовсе. До сих пор неизвестны примеры реакций алкилирования и ацилирования имидазола по Фриделю—Крафтсу.

В щелочной среде имидазолы со свободной NH-группой и хотя бы одним незамещенным кольцевым атомом углерода вступают в реакцию азосочетания:



С диазотированной сульфаниловой кислотой, например, образуются продукты, окрашенные в цвета от желтого до красного, обнаружить которые можно в количестве микрограммов. Это — давно известный *тест Паули* на имидазолы. Некоторые электроноакцепторные заместители препятствуют этой реакции; не вступают также в азосочетание и бензимидазолы.

Галогенирование имидазола в нейтральной среде, когда молекула не ионизирована, протекает очень легко. Бромирование на холоду не останавливается на стадии монозамещения, а приводит к образованию тризамещенного продукта:



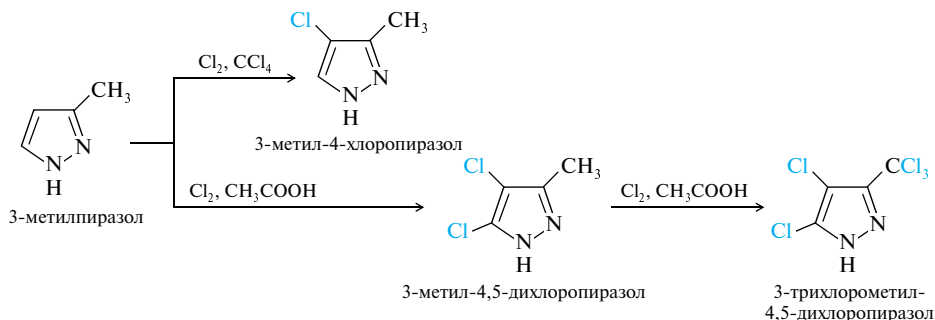
2,4,5-трибромимидазол

Имидазол обладает высокой устойчивостью к большинству окислителей и восстановителей. Но при действии пероксидов цикл размыкается с образованием оксамида H<sub>2</sub>NCOCONH<sub>2</sub>.

### 29.1.3. Пиразол

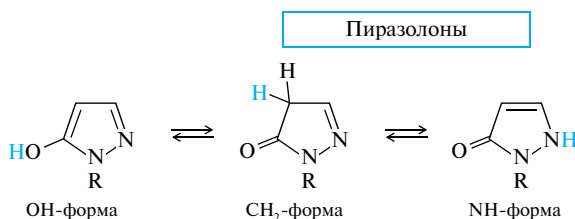
В химическом поведении пиразол имеет много общего с имидазолом. Это касается как реакций алкилирования и ацилирования по пиридиновому атому азота, так и реакций электрофильного замещения. Отличие в реакциях электрофильного замещения заключается в направлении электрофильной атаки: в пиразоле она идет, как правило, по атому С-4, где π-электронная плотность максимальна. Выходы продуктов замещения обычно невысокие, но повышаются при наличии электронодонорных (например, алкильных) заместителей в положениях 3(5) или 3 и 5. Если атом С-4 замещен, то электрофильная атака часто становится невозможной.

Пиразол при сульфировании образует пиразол-4-сульфовую кислоту, а при нитровании — 4-нитропиразол. Галогенирование протекает легко, и в зависимости от условий получают продукты моно- и дигалогенирования, а при наличии алкильного заместителя замещение может идти и в боковую цепь.

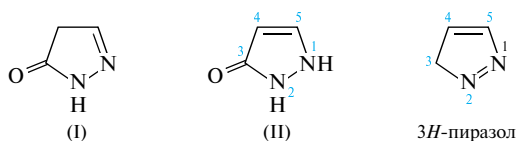


Подобно имидазолу, пиразол не алкилируется и не ацилируется по Фриделю—Крафтсу, но в отличие от имидазола он не вступает и в реакцию азосочетания.

**Пиразолонь.** Среди производных пиразола важное место занимают 5-гидроксипиразолы. Они существуют в нескольких таутомерных формах; три наиболее устойчивые из них приведены ниже. В неполярных растворителях преобладает  $\text{CH}_2$ -таутомер с некоторым количеством  $\text{NH}$ -формы; эти формы имеют название *пиразолонь*. В водной среде основным является  $\text{NH}$ -таутомер (с примесью  $\text{OH}$ -формы).



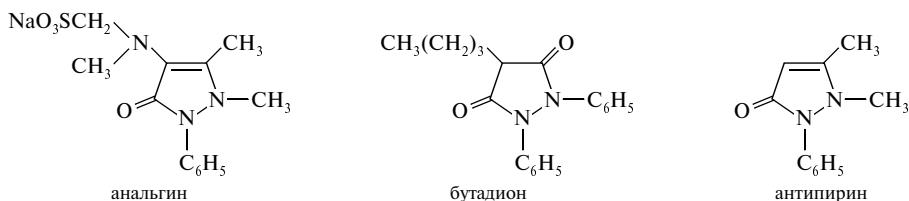
**Номенклатура пиразолонов.** Приведенные выше структуры, особенно  $\text{NH}$ -форму, в химической литературе называют от пиразолона-5 (основываясь на нумерации атомов в пиразоле). Однако в номенклатуре циклических (и тем более гетероциклических) кетонь существуют определенные трудности, вследствие чего этот раздел номенклатуры справедливо назван «областью несчастной семантики»\*. Действительно, структуру (I), т. е.  $\text{CH}_2$ -таутомер, можно с некоторыми оговорками назвать пиразолоном-5, и правила ИЮПАК допускают это название, подчеркивая, что правильное исходить из названия частично гидрированного цикла — пиразолина, а еще точнее — из  $3H$ -таутомера пиразола.



\* Цитировано по: Кан Р., Дермер О. Введение в химическую номенклатуру. — М.: Химия, 1983. — С. 144.

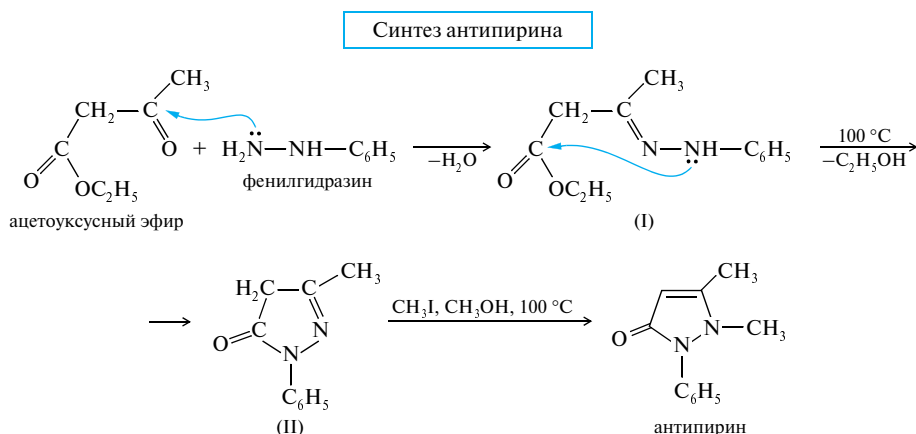
Что же касается структуры (II) — NH-таутомера — то при равноценности атомов азота нумерация в цикле должна быть такой, чтобы локант оксогруппы был наименьшим, как показано выше. Частичная насыщенность цикла отразится префиксом *дигидро-*. Таким образом, однозначными названиями рассматриваемых соединений будут: 2,4-дигидро-3*H*-пиразолон-3 — для (I) и 1,2-дигидро-3*H*-пиразолон-3 — для (II). По-видимому, последнее название может быть сокращено до «пиразолон-3» (по аналогии с пиразолоном-5).

В медицине применяется ряд лекарственных средств, в основе которых лежит структура пиразолон-3. Наиболее известные из них — а н а л г и н и диоксоаналог б у т а д и о н, обладающие противовоспалительным действием. Одним из первых синтетических анальгетиков, известным с 1884 г., был а н т и п и р и н.



Поскольку пиразол в свободном виде не встречается, приведенные выше производные пиразолон-3 получают химическим синтезом из нециклических предшественников. На схеме приведен один из способов получения антипирина.

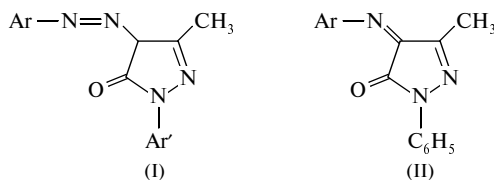
На первом этапе происходит нуклеофильное присоединение фенилгидразина к карбонильной группе ацетоуксусного эфира с образованием фенилгидразона (I). Далее внутримолекулярная нуклеофильная атака карбонильного атома углерода сложноэфирной группы приводит к циклизации в производное пиразолон-3 (II). Последний этап представляет собой алкилирование гетероцикла по атому азота. Надо отметить, что в зависимости от условий реакции и от природы алкилирующего агента (метилюрид, диметилсульфат или диазометан) могут образовываться продукты замещения и по атому углерода, и по атому кислорода ОН-формы пиразолон-3.



Как ключевая структура молекула антипирина является основой в синтезе других соединений пиразолонового ряда, в частности аналгина.

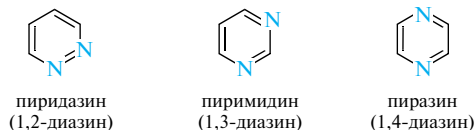
Лекарственные средства пиразолонового ряда легко подвергаются окислению. На них действуют даже такие слабые окислители, как хлорид железа(III), нитриты, комплексный ион серебра. Окрашенные продукты окисления имеют разнообразное и не всегда установленное строение. Эти цветные реакции применяются в фармацевтическом анализе.

Производные пиразолона нашли практическое применение и как светостойкие красители, многие из которых используются в цветной фотографии. К ним относятся продукты азосочетания типа (I), а также соединения общей формулы (II), где Ar и Ar' — ароматические радикалы с аукохромными заместителями (сульфо-, amino- или гидроксигруппой).

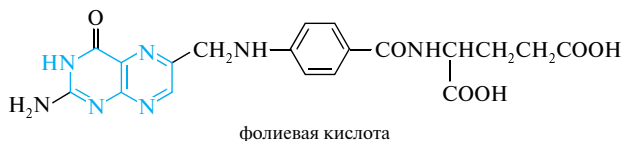


## 29.2. Азины

Ненасыщенные шестичленные гетероциклы, содержащие один или более атомов азота, называются *азинами*. Представители с двумя атомами азота классифицируются как *диазины*. Изомерные диазины — пиридазин, пиримидин и пиразин — представляют собой устойчивые соединения, однако в свободном виде они в природе не встречаются.



Среди биологически значимых диазинов важнейшими являются производные пиримидина. Это в первую очередь три главных пиримидиновых основания — урацил, цитозин и тимин — компоненты нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Пиримидиновое кольцо входит в состав витамина B<sub>1</sub> (см. 29.1), ряда антибиотиков, а конденсированная система пиримидина и пиразина, называемая **птеридином** (выделена цветом в приводимой ниже формуле), является фрагментом **фолиевой кислоты**.



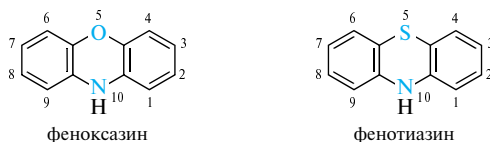
Шестичленные гетероциклы с атомами азота и кислорода называются *оксазинами*, а с атомами азота и серы — *тиазинами*. В зависимости от взаимного



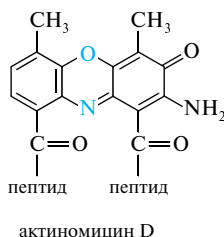
расположения гетероатомов и двойных связей в цикле возможны различные изомеры оксазинов и тиазинов (показаны не все изомеры).



Из незамещенных изомеров оксазинов и тиазинов известен лишь 1,4-тиазин в виде более устойчивого  $2H$ -таутомера. Однако и он не представляет практического интереса. Несравненно большее значение имеют конденсированные системы 1,4-оксазина и особенно 1,4-тиазина с двумя бензольными кольцами, для которых приняты тривиальные названия **феноксазин** и **фенотиазин**. Следует обратить внимание на нумерацию в молекулах этих трициклических гетероциклов: она подчиняется правилам, описанным для полициклических соединений (см. 2б.3.2) с учетом того, что старший гетероатом (кислород или сера) получает минимально возможный локант.



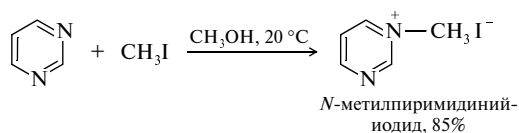
Производные пиридина, пиразина и фенотиазина широко представлены в арсенале современных лекарственных средств разнообразного спектра действия. Феноксазин является фрагментом структуры антибиотиков группы актиномицина, например противоопухолевого антибиотика **дактинома** (актиномицина D).



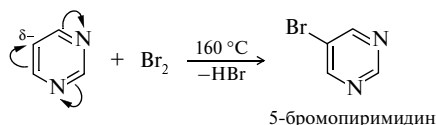
### 29.2.1. Общая характеристика реакционной способности

**Диазины.** Пиридазин, пиридин и пиразин относятся к ароматическим гетероциклам. Они содержат по два атома азота пиридинового типа и обладают основными свойствами. Однако основность диазинов значительно (на 3—4,5 порядка) ниже, чем пиридина, поскольку второй атом азота выступает в роли электрооакцептора по отношению к первому (см. 30.2.1). Протонирование диазинов осуществляется только в очень сильных кислотах, и соли образуются с участием лишь одного атома азота.

Нуклеофильный характер диазинов проявляется в реакции с алкилгалогенидами, которая приводит к образованию четвертичных солей (здесь и далее в качестве примеров использован пиримидин — наиболее значимый и изученный из диазинов). Диазины вступают в эту реакцию труднее, чем пиридин.



Вследствие электроноакцепторного характера атомов азота понижена реакционная способность диазинов и в реакциях электрофильного замещения. Незамещенные диазины еще менее активны, чем пиридин, и не подвергаются сульфированию, нитрованию и многим другим реакциям замещения. Известны лишь некоторые реакции галогенирования, но механизм таких реакций ( $S_E$ ) подвергается сомнению. Так, бромирование пиримидина приводит к замещению положения 5, которое равноценно  $\beta$ -положению в ядре пиридина и дезактивировано в меньшей степени, чем положения 2, 4 или 6.



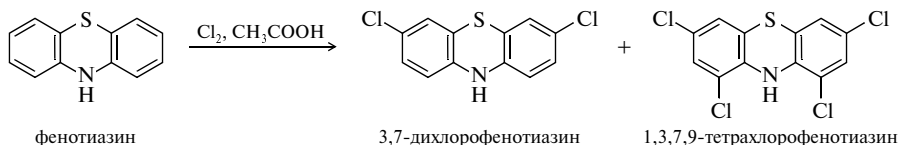
Наличие электронодонорных заместителей, обладающих +M-эффектом, приводит к значительному повышению активности диазинов в реакциях с электрофилами. В общем случае при наличии двух доноров (ОН или  $\text{NH}_2$ ) кольцо становится сравнимым по активности с бензолом. В реакции с нуклеофильными реагентами диазины, как  $\pi$ -дефицитные соединения, должны были бы вступать относительно легко. Однако имеются лишь единичные примеры их прямого аминирования по реакции Чичибабина (см. 27.1.4), может быть, потому, что аминопроизводные диазинов удобнее получать другими методами.

Гораздо чаще применяются нуклеофильные реакции в ряду диазинов, когда замещается не атом водорода (в виде гидрид-иона), а какой-либо заместитель кольца, чаще всего атом галогена. Это объясняется доступностью галогенодиазиннов (см. 29.2.2).

**Оксазины и тиазины.** Ни один из изомеров этих гетероциклов не обладает ароматическим характером из-за несоответствия правилу Хюккеля (для 4*H*-таутомеров) или присутствия в цикле  $sp^3$ -гибридизованного атома углерода. Определенные ароматические свойства проявляют конденсированные системы феноксазина и фенотиазина, несмотря на то что их молекулы не являются плоскими: бензольные кольца располагаются по отношению друг к другу под углом около  $145^\circ$ .

Феноксазин и фенотиазин легко вступают во многие реакции электрофильного замещения благодаря электронодонорному действию прежде всего атома азота. Он же определяет и направление электрофильной атаки в положения 3 и 7, которые соответствуют *пара*-положениям по отношению к азоту.

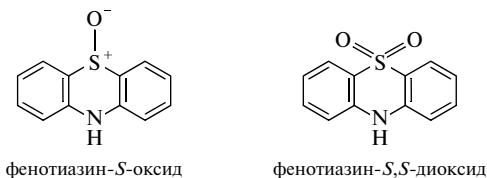
При хлорировании фенотиазина образуются продукты разной степени замещения.



Нитрование фенотиазина азотной кислотой сопровождается окислением атома серы до сульфоксида или даже сульфона (последний продукт на схеме не показан):



Легкость окисления является характерным свойством фенотиазинов, которые медленно окисляются даже кислородом воздуха. В зависимости от силы окислителя и условий реакции продуктами окисления могут быть *S*-оксиды (сульфоксиды) или *S,S*-диоксиды (сульфоны):



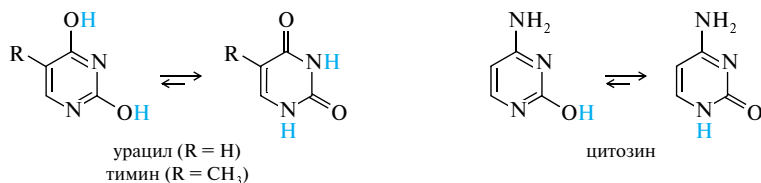
Феноксазин и фенотиазин легко алкилируются и ацилируются по атому азота. Эти реакции имеют важное практическое значение, поскольку многочисленные лекарственные средства на основе фенотиазина (и в меньшей степени феноксазина) представляют собой *N*-алкильные и *N*-ацильные производные (см. 29.2.3).

## 29.2.2. Производные азинов

**Пиримидиновые нуклеиновые основания.** К нуклеиновым основаниям относят производные гетероциклов, являющиеся структурными компонентами нуклеиновых кислот. Важнейшие из пиримидиновых оснований — **урацил** (2,4-дигидроксипиримидин), **тимин** (2,4-дигидрокси-5-метилпиримидин) и **цитозин** (4-амино-2-гидроксипиримидин); их роль в составе биологически значимых соединений обсуждается в гл. 34. Здесь будут рассмотрены некоторые химические свойства гидрокси- и аминопиримидинов.

Урацил, тимин и цитозин содержат гидроксильную группу в положении 2, поэтому для них, как и для 2-гидроксипиридина, характерно явление лактим-лактаминной таутомерии (см. 27.1.6).

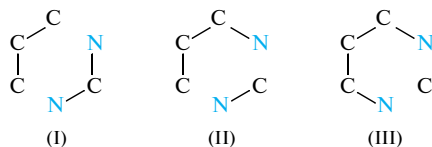
! Лактамные формы пиримидиновых оснований существенно преобладают над лактимными.



Приведенные выше систематические названия пиримидиновых оснований соответствовали только их лактимной форме. Лактамные формы следует называть как оксипроизводные пиримидина, например: урацил — пиримидиндион-2,4(1*H*,3*H*), цитозин — 4-аминопиримидинон-2(1*H*) (о номенклатуре гетероциклических оксосоединений см. 26.1.3; 29.1.3).

Гидроксипиримидины\* являются весьма доступными синтетическими продуктами.

Биологическая значимость производных пиримидина вызвала большой интерес к их синтезу. Стратегия синтеза включает три основных типа конденсации в соответствии с природой двух фрагментов, замыкающихся в цикл:



Наиболее широко применяется конденсация типа (I), где фрагмент N—C—N представлен мочевиной, тиомочевиной или гуанидином, а в качестве трехуглеродного фрагмента чаще всего выбирают 1,3-дикарбонильное соединение.

Синтез урацила является одним из старейших примеров реализации этой схемы (аналогичным образом был синтезирован и тимин). Необходимое 1,3-дикарбонильное соединение — 3-оксипропановая кислота — образуется *in situ* из яблочной кислоты путем декарбонилирования (см. 23.3.2).

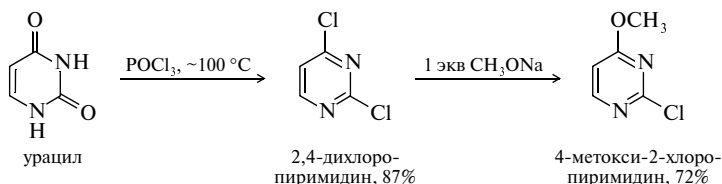


Аналогичный подход был реализован в синтезе барбитуровой кислоты (см. далее в этом разделе).

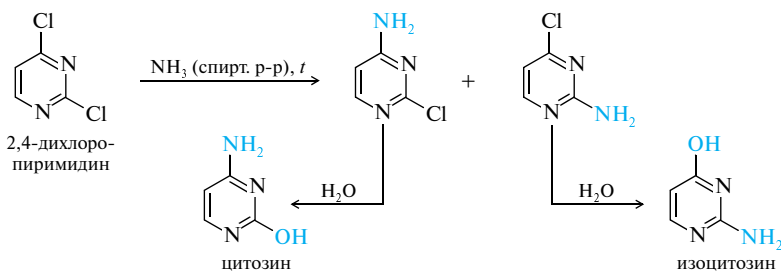
Гидроксипиримидины легко реагируют с фосфорилхлоридом POCl<sub>3</sub> или хлоридом фосфора(V), образуя соответствующие хлориды, имеющие большое препаративное значение. В реакциях с нуклеофильными реагентами они мо-

\* Термин «гидрокси» используется только ради упрощения номенклатуры.

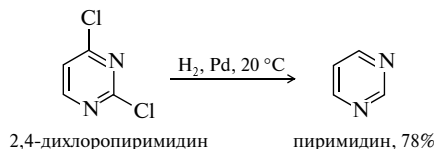
гут быть превращены в разнообразные функциональные производные, содержащие группы OH, OR, NH<sub>2</sub>, NHR, SH, SR и др. Атомы хлора, находящиеся в положениях 2 и 4, различаются по легкости замещения. В ряде случаев положение 2 менее восприимчиво к нуклеофильной атаке, что дает возможность замещать один из атомов галогена избирательно, например:



В другом примере, где избирательность отсутствует, тот же дихлорид в реакции с аммиаком образует смесь примерно равных количеств аминопроизводных, каждое из которых при нагревании с водой превращается в соответствующее гидроксипроизводное — цитозин и изоцитозин (показаны их лактимные формы).



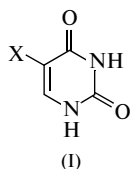
Важной реакцией галогенопиримидинов является их восстановительное дегалогенирование, т. е. удаление атома галогена под действием восстановителей, включая каталитическое гидрирование. Эта реакция служит одним из немногих способов получения незамещенного пиримидина.



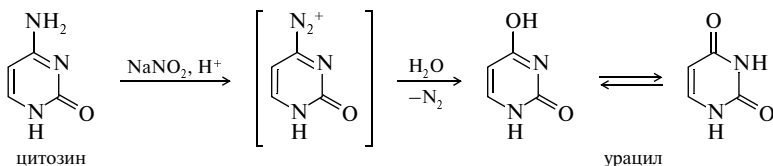
Фактически две последовательные реакции — галогенирование и дегалогенирование — представляют собой косвенный метод восстановления гидроксипиримидинов.

Как уже отмечалось выше, пиримидины с двумя электронодонорными заместителями (а к ним относятся урацил и цитозин) способны вступать в реакции электрофильного замещения по свободному положению 5. Так, урацил легко нитруется дымящей азотной кислотой, сульфuriруется хлорсульфоновой кислотой HOSO<sub>2</sub>Cl с образованием продукта (I), (X = SO<sub>2</sub>Cl), дает гидроксиметильное производное (I), (X = CH<sub>2</sub>OH) в реакции с формальдегидом. С ци-

тозином подобные реакции не столь однозначны из-за воздействия электрофильных реагентов на аминогруппу.

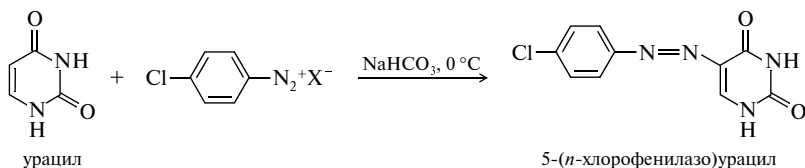


При действии азотистой кислоты на цитозин промежуточно образуется неустойчивая соль диазония, которая тут же превращается с выделением азота в оксопроизводное — урацил. В этой реакции цитозин ведет себя как алифатический, а не ароматический амин.



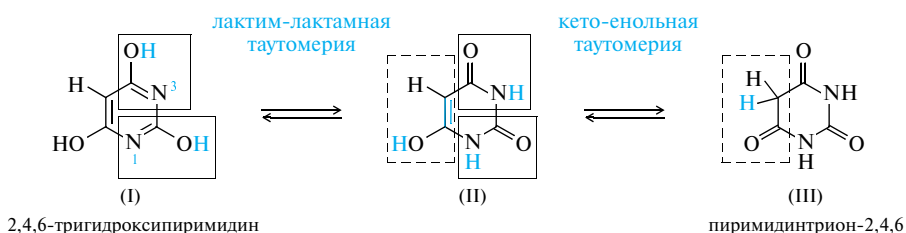
Осуществление такой реакции в организме приводит к замене одного нуклеинового основания другим, т. е. к изменениям в структуре нуклеиновых кислот и, следовательно, к генетическим нарушениям.

С солями диазония урацил и цитозин реагируют в слабощелочной среде, проявляя высокую реакционную способность по отношению к малоактивным электрофилам.



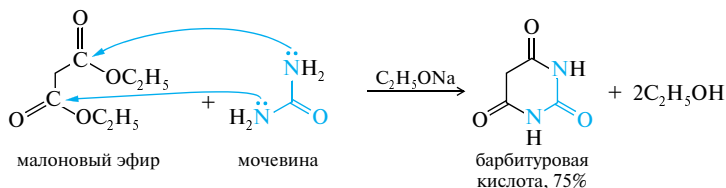
**Барбитуровая кислота и барбитураты.** Важным представителем пириимидиновых соединений является тригидроксипроизводное, называемое барбитуровой кислотой. Подобно другим гидроксипириимидинам, барбитуровая кислота может существовать в нескольких таутомерных формах, три из которых приведены в схеме 29.1. Структуры (I) и (II) представляют соответственно лактимный и лактамный таутомеры, а структуры (II) и (III) относятся друг к другу как енольный и кетонный таутомеры.

Схема 29.1. Таутомерия барбитуровой кислоты

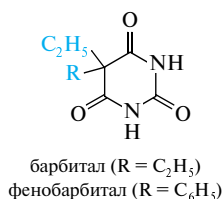


Барбитуровая кислота обладает весьма высокой кислотностью ( $pK_a$  3,9). Считается, что высокая кислотность обеспечивается енольной формой (II), хотя по данным рентгеноструктурного анализа преобладающим таутомером является триоксоформа (III). Барбитуровая кислота титруется щелочами как одноосновная кислота (вторая константа ионизации слишком мала и равна 12,5).

Барбитуровая кислота — одно из первых синтетических производных пириимидина. Впервые она была получена А. Байером (1863) путем восстановления 5,5-дибромопроизводного, подобно тому, как это показано выше для 2,4-дихлоропириимидина. Впоследствии в синтезе барбитуровой кислоты (а также ее аналогов) применяли конденсацию мочевины с малоновой кислотой или ее эфиром:

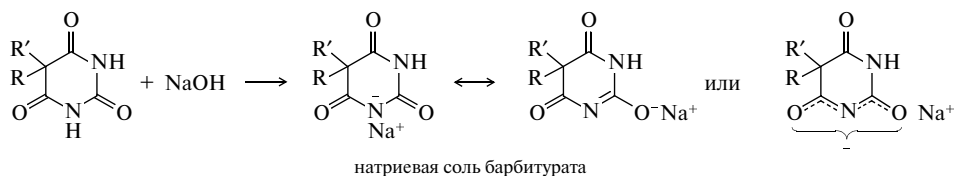


Широкое применение в медицине нашли *барбитураты* — производные барбитуровой кислоты, у которых в положении 5 находятся два (реже — один) углеводородных заместителя. С самого начала XX в. в качестве снотворных средств использовались **барбитал** (веронал), **фенобарбитал** (люминал) и многие др.



В последние годы барбитураты, бывшие долгое время основными препаратами этой группы, утрачивают свое ведущее значение в связи с побочными явлениями (токсичность и эффект зависимости) и вытесняются препаратами другой природы, главным образом соединениями бензодиазепинового ряда (см. 29.4). Некоторые барбитураты — фенобарбитал и его *N*-бензоильное производное бензонал — применяются как противосудорожные средства.

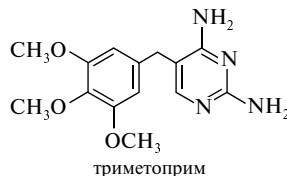
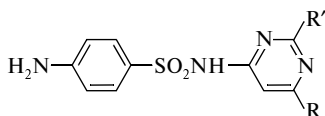
5,5-Дизамещенные производные барбитуровой кислоты не могут образовывать енольную форму, тем не менее они обладают определенной кислотностью (например,  $pK_a$  барбитала равно 7,9). Благодаря хорошей растворимости в воде некоторые барбитураты применяются в виде натриевых солей. К ним относятся **барбитал-натрий** и **этаминал-натрий** ( $R = C_2H_5$ ,  $R' = CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$  в приводимой ниже общей формуле).



Барбитураты обычно синтезируют аналогично самой барбитуровой кислоте, используя соответствующим образом замещенные малоновые эфиры.

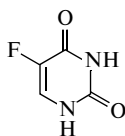
**Лекарственные средства — производные пиридина.** Пиридиновое кольцо, в том числе с различными заместителями, является структурным элементом многочисленных лекарственных средств. К ним относятся антибактериальные сульфаниламидные препараты. Комбинированное бактерицидное средство **сульфатон** содержит два действующих начала — **диаминопроизводное триметоприм** и **сульфамонетоксин**; в зарубежном аналоге — **бактриме** (бисептоле) — триметоприм сочетается с другим сульфаниламидным компонентом.

Антибактериальные сульфаниламидные лекарственные средства

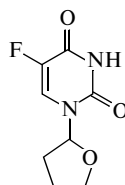


R	R'	Сульфаниламиды
H	H	сульфазин
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	сульфадимезин
H	OCH <sub>3</sub>	сульфамонетоксин
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	сульфадиметоксин

В качестве средств против некоторых опухолевых заболеваний применяются относительно простые синтетические производные урацила — **фторурацил** (5-фторурацил) и **фторафур**. Эти вещества, близкие по структуре к природному метаболиту (урацилу), нарушают синтез нуклеиновых кислот в опухолевой клетке, т. е. выступают в роли *антиметаболитов*.



фторурацил



фторафур

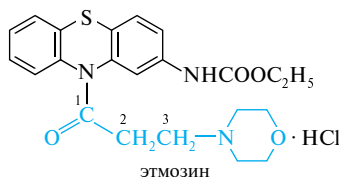
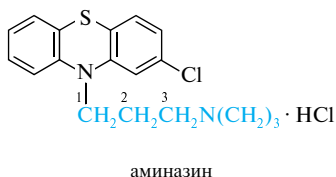
**Производные фенотиазина.** Фенотиазин является самой распространенной серосодержащей гетероциклической системой. Его производные находят применение в медицине, сельском хозяйстве и технике, некоторые из них производятся в промышленном масштабе.

В прошлые годы в медицинской практике использовался незамещенный фенотиазин. Но с открытием более эффективных и менее токсичных производных фенотиазина его применение в медицине ограничивается ветеринарией.

Большая группа синтетических лекарственных средств на базе фенотиазина представляет собой *N*-алкильные или *N*-ацильные производные. В качестве *N*-алкильного заместителя чаще всего выступает пропильная группа, содержащая в положении 3 пиперазиновый цикл или замещенную аминогруппу,

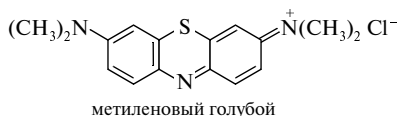


как, например, в а м и н а з и н е. *N*-Ацильные производные обычно содержат в качестве заместителя остаток пропионовой кислоты, замещенный в положении 3 третичной аминогруппой, включая насыщенные гетероциклы, как, например, морфолиновый цикл в молекуле э т м о з и н а. Положение 2 в структуре фенотиазина часто бывает замещено различными по природе заместителями.



Отмечено, что *N*-алкильные производные фенотиазина обладают нейролептическим и антигистаминным действием, а *N*-ацильные производные эффективны при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Следует также отметить, что некоторые производные фенотиазина находят применение как красители, важнейшим из которых является **метиленовый голубой** (он же метиленовый синий) — кристаллы темно-зеленого цвета:

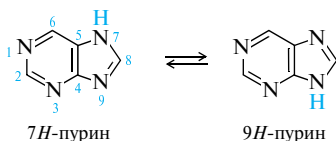


Метиленовый голубой является важным биологическим красителем благодаря способности избирательно окрашивать некоторые клетки. Под действием восстановителей краситель легко превращается в бесцветную форму. На легкости восстановления основано применение метиленового голубого в качестве окислительно-восстановительного индикатора.

Фенотиазиновые красители находят применение в полиграфической и лакокрасочной промышленности. В текстильной промышленности их применение ограничено из-за низкой светостойкости.

### 29.3. Пурины

Молекула пурина представляет собой конденсированную систему пиримидина и имидазола. Для пурина возможно несколько таутомерных форм, главными из которых являются *7H*- и *9H*-таутомеры. В кристаллическом состоянии пурин представляет собой *7H*-таутомер, в растворе доли *7H*- и *9H*-таутомеров примерно одинаковы. Производные пурина чаще представлены *9H*-таутомером.



Одним из первых органических веществ, выделенных и охарактеризованных еще на заре органической химии (К. В. Шееле, 1764), была мочевая кис-

лота — гидроксипроизводное пурина (правда, ее молекулярную формулу  $C_5H_4N_4O_3$  установили только в 1834 г, а полную структуру — лишь к концу XIX в.). Хотя сам пурин в природе не встречается, его производные играют огромную роль в важнейших биологических процессах.

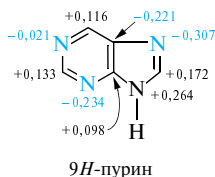
Следует обратить внимание на нумерацию атомов в молекуле пурина, которая была предложена Э. Фишером еще в конце XIX в. и не соответствует современным правилам нумерации полициклических систем, однако признается номенклатурой ИЮПАК как исключение.

### 29.3.1. Общая характеристика реакционной способности

По всем критериям пурин относится к ароматическим соединениям. Его сопряженная система включает 10  $p$ -электронов — по одному от атомов углерода и трех атомов азота пиридинового типа (N-1, N-3 и N-7 или N-9, в зависимости от таутомерной формы) и два электрона атома азота пиррольного типа.

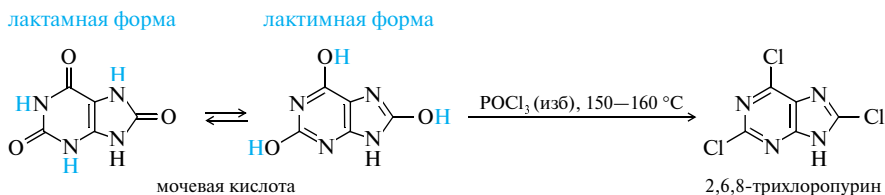
Пурин — амфотерное соединение; его основность характеризуется значением  $pK_{BH^+}$  2,4 (что на три порядка ниже основности пиридина), и он образует кристаллические соли с сильными кислотами. Считается, что наиболее основным центром в молекуле пурина является атом N-1, хотя в производных пурина в зависимости от природы и положения заместителя это может быть и пиридиновый атом азота имидазольного кольца. По кислотным свойствам ( $pK_a$  8,9) пурин несколько превышает фенол.

Молекула пурина в целом представляет собой высоко  $\pi$ -недостаточную систему, хотя имидазольное кольцо обладает небольшой  $\pi$ -избыточностью, как показано на электронной диаграмме:



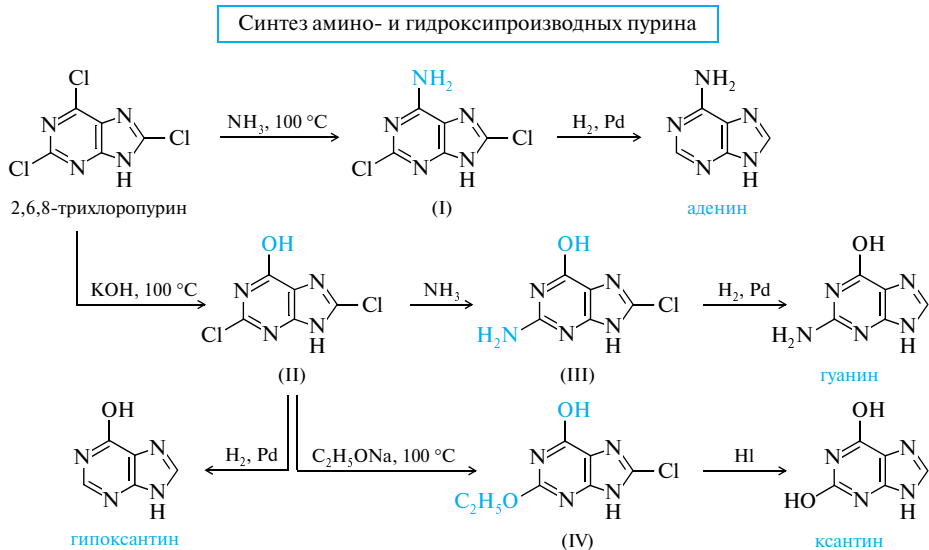
По этой причине атомы углерода невосприимчивы к электрофильной атаке, и такие реакции для незамещенного пурина не удалось осуществить.

С нуклеофильными реагентами пурины, напротив, взаимодействуют легко. Наибольшее значение имеют реакции замещения в галогенопроизводных пурина, особенно в 2,6,8-трихлоропурине. Исходным веществом в синтезе 2,6,8-трихлоропурина служит самое доступное производное пурина — мочева кислота (2,6,8-тригидроксипурин), существующая в лактамной (преобладающей) и лактимной таутомерных формах.

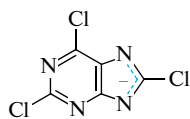


Синтетическая привлекательность 2,6,8-трихлоропурина заключается в том, что атомы хлора в нем заметно различаются по подвижности, и это дает возможность осуществлять избирательное замещение. Реакционная способность атомов хлора в 2,6,8-трихлоропурине по отношению к нуклеофильным реагентам уменьшается в последовательности  $6 > 2 > 8$ . Ценным свойством хлорированных пуринов является и то, что при необходимости атом хлора может быть легко удален восстановлением или каталитическим гидрогенолизом.

Приводимая ниже схема показывает возможности получения из 2,6,8-трихлоропурина таких важных пуриновых соединений, как **гипоксантин** (6-гидроксипурин)\*, **ксантин** (2,6-дигидроксипурин) и нуклеиновые основания **аденин** (6-аминопурин) и **гуанин** (2-амино-6-гидроксипурин). В тщательно подобранных условиях при действии аммиака или щелочи образуются соответствующие продукты монозамещения (I) или (II). Дальнейшее замещение при С-2 в соединении (II) действием аммиака или этоксид-иона приводит соответственно к продуктам (III) или (IV) — предшественникам гуанина и ксантина. В последнем случае действие иодоводородной кислоты приводит не только к удалению атома хлора, но и к расщеплению простой эфирной связи в соединении (IV).



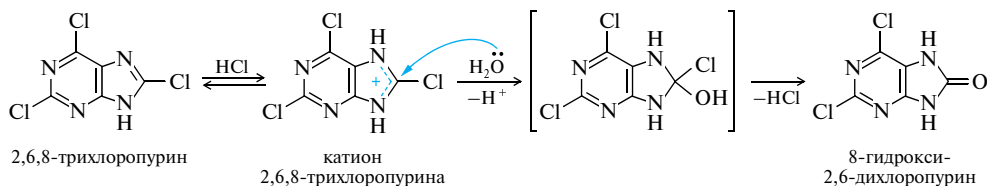
Пониженная реакционная способность атома хлора в положении 8 связана, по-видимому, с тем, что в рассмотренных выше примерах замещение протекает в анионе, образуемом при депротонировании NH-звена. В этом случае нуклеофильная атака заряженного имидазольного кольца наименее вероятна.



анион 2,6,8-трихлоропурина

\* Гидроксипроизводные показаны для наглядности на схеме в лактимной форме, хотя следует помнить, что они существуют преимущественно как лактамы.

Противоположная картина наблюдается в кислой среде, где происходит частичное протонирование имидазольного цикла. Образовавшийся катион атакуется молекулой воды по электронодефицитному атому С-8, а не по С-2 или С-6. Так, при кипячении 2,6,8-трихлоропурина с хлороводородной кислотой легче гидролизуется атом хлора в положении 8.

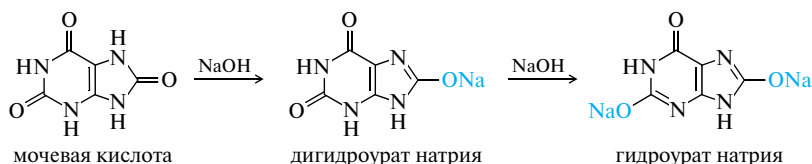


### 29.3.2. Гидрокси- и аминопроизводные пурина

В растительном и животном мире широко распространены гидроксипроизводные пурина, важнейшими из которых являются упоминавшиеся выше мочевая кислота, ксантин и гипоксантин. Эти соединения образуются в организме при метаболизме нуклеиновых кислот.

**Мочевая кислота.** Это кристаллическое, плохо растворимое в воде вещество содержится в небольшом количестве в тканях и моче млекопитающих. У птиц и рептилий мочевая кислота выступает как вещество, выводящее из организма избыток азота (аналогично мочеvine у млекопитающих). Гуано (высохшие экскременты морских птиц) содержит до 25% мочевой кислоты и служит источником ее получения.

Мочевая кислота является двухосновной кислотой ( $pK_{a1}$  5,75,  $pK_{a2}$  10,3) и образует соли — *ураты* — соответственно с одним или двумя эквивалентами щелочи (на схеме показаны соли за счет лактимного ОН-кислотного центра, но не исключено и солеобразование с участием лактамного NH-фрагмента).

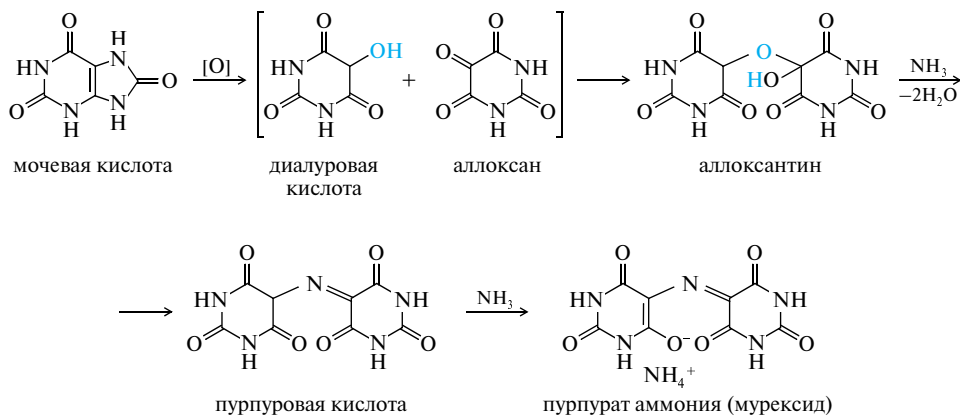


Дигидроураты щелочных металлов и гидроурат аммония нерастворимы в воде. При некоторых заболеваниях, например при подагре и мочекаменной болезни, нерастворимые ураты наряду с мочевой кислотой откладываются в суставах и мочевыводящих путях.

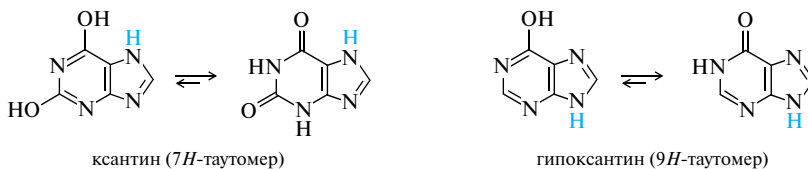
Окисление мочевой кислоты, а также ксантина и его производных лежит в основе качественного метода определения этих соединений, называемого *мурексидной пробой*. При действии таких окислителей, как азотная кислота, пероксид водорода или бромная вода, размыкается имидазольный цикл и первоначально образуются пиримидиновые производные аллоксан и диалуровая кислота (наряду с другими продуктами). Эти соединения превраща-

ются далее в своеобразный полуацеталь — аллоксантин, при обработке которого аммиаком получаются темно-красные кристаллы **мурексида** — аммониевой соли пурпуровой кислоты (в ее енольной форме).

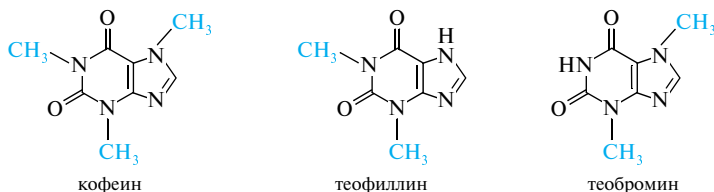
Схема образования мурексида



**Ксантин и гипоксантин.** Эти гидроксипроизводные пурина также существуют в лактамной (преобладающей) и лактимной формах и притом как *7H*- и *9H*-таутомеры.



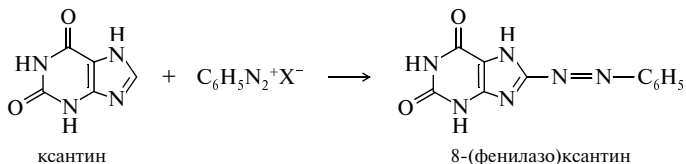
Наиболее значимыми природными представителями являются *N*-метилированные ксантины — **кофеин**, **теофиллин** и **теобромин**, которые часто относят к пуриновым алкалоидам (см. 35.3.5).



Основные свойства ксантина, гипоксантина и метилированных ксантинов выражены очень слабо, еще слабее, чем у пурина. В то же время ксантин и гипоксантин обладают заметными кислотными свойствами, их  $pK_a$  равны соответственно 7,7 и 8,9.

Электрофильное замещение, нехарактерное для пурина, становится возможным в ксантине и особенно метилированных ксантинах, т. е. в производимых

водных с несколькими активирующими заместителями. К таким реакциям относятся галогенирование, нитрование и азосочетание, например:

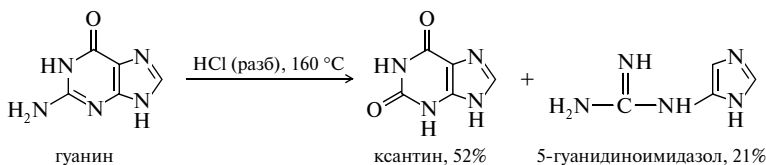


**Аденин и гуанин.** Эти два аминопроизводных пурина, показанные ниже в виде *9H*-таутомеров, являются компонентами нуклеиновых кислот.

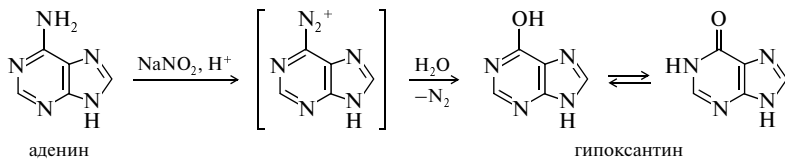


Аденин входит также в состав ряда коферментов и природных антибиотиков. Оба соединения встречаются и в свободном виде в растительных и животных тканях. Гуанин, например, содержится в чешуе рыб (из которой его и выделяют) и придает ей характерный блеск.

Аденин и гуанин обладают слабыми кислотными и слабыми основными свойствами. Оба образуют соли с кислотами и основаниями; пикраты удобны для идентификации и гравиметрического анализа. При нагревании с минеральными кислотами выше 100 °С оба соединения претерпевают разрыв пиримидинового кольца. Но при нагревании с разбавленной хлороводородной кислотой гуанин подвергается дезаминированию и превращается в ксантин с частичным расщеплением.



Замещение аминогруппы гидроксильной в гуанине и аденине успешно происходит при их взаимодействии с азотистой кислотой, аналогично тому, как это показано на примере цитозина (см. 29.2.2). Из гуанина при этом образуется ксантин, а из аденина — гипоксантин.



Структурные аналоги аденина и гуанина, действующие по принципу анти-метаболитов этих нуклеиновых оснований, уже почти полвека известны как вещества, подавляющие рост опухолевых клеток. Из десятков соединений, оказавшихся эффективными в эксперименте на животных, некоторые используются

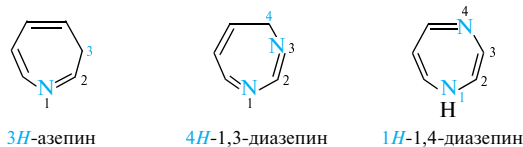
и в отечественной клинической практике, например меркаптопурин и тиогуанин (2-амино-6-меркаптопурин). Из других лекарственных средств на базе пурина следует упомянуть иммунодепрессант азатиоприн и антигерпесный препарат ацикловир (известный и как зовиракс).



## 29.4. Азепины и диазепины

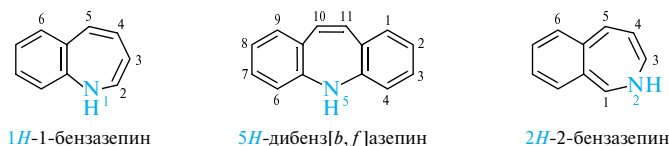
В настоящем разделе представлены семичленные гетероциклические соединения с одним и двумя атомами азота. Представители этих гетероциклов редко встречаются в природе, однако первые синтетические производные появились еще в начале XX в. Интенсивное исследование этих соединений началось около 40 лет назад, когда в ряду азепинов и диазепинов были обнаружены ценные лекарственные средства.

В номенклатуре семичленных гетероциклов используются только систематические названия: *азепин* — для ненасыщенного цикла с одним атомом азота и *дiazепины* — для циклов с двумя атомами азота (см. табл. 26.1). Для каждого из них можно представить несколько таутомерных форм, отличающихся распределением двойных связей. Для диазепинов возможны также структурные изомеры с различным взаимным расположением атомов азота, а именно, 1,2-, 1,3- и 1,4-дiazепины, два из которых показаны ниже:

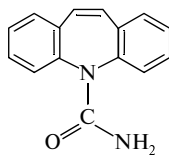


Азепины и diaзепины не относятся к ароматическим соединениям, несмотря на наличие сопряженных двойных связей. В их молекулах либо имеется  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода (как в 3H-азепине и 4H-1,3-дiazепине), либо это  $8\pi$ -электронная система (например, 1H-1,4-дiazепин). Кроме того, семичленные гетероциклы неплоские и существуют преимущественно в конформации ванны. По этим причинам азепины и diaзепины представляют собой высоко реакционноспособные полиены, и ни один из них в незамещенном виде не был получен.

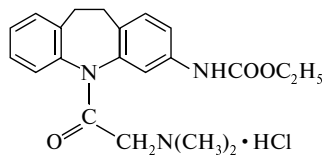
Значительную устойчивость азепинам придает конденсирование с бензольным кольцом, а особенно — с двумя кольцами.



Дибензазепин и его частично гидрированный (в положениях 10 и 11) аналог лежат в основе лекарственных средств разнообразного действия. Это, например, антидепрессант **карбамазепин** и антиаритмическое средство **боннекор**.

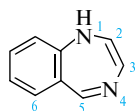


карбамазепин



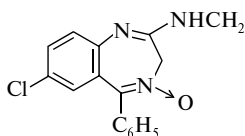
боннекор

Особенно широк круг диазепинов, применяемых в медицине. Это, как правило, производные *1H*- и *3H*-1,4-бензодиазепинов, часто содержащие ароматический заместитель в положении 5.

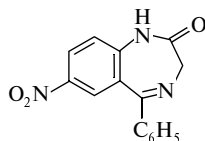


1*H*-1,4-бензодиазепин

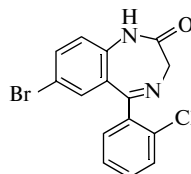
Первым представителем этой группы соединений был **хлозепид** (синонимы — элениум, либриум), применяемый до настоящего времени в качестве транквилизатора (успокаивающего средства). За последние 2—3 десятилетия синтезированы тысячи соединений диазепинового ряда, многие из которых нашли практическое применение. К ним относятся отечественные препараты **нитразепам** и **феназепам**, один из основных бензодиазепиновых транквилизаторов **сибазон** (см. 26.5.1) и др.



хлозепид  
(элениум, либриум)



нитразепам



феназепам

## Глава 30

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ГЕТЕРОЦИКЛОВ И ОБЩАЯ СТРАТЕГИЯ ИХ СИНТЕЗА

Ввиду многообразия структур и соответственно химических свойств различных типов гетероциклических соединений возникает необходимость в более подробном рассмотрении в сравнительном аспекте некоторых фундаментальных вопросов этой важной области органической химии. К числу таких вопросов можно отнести ароматические, основные и кислотные свойства, а также методы синтетического построения гетероциклических структур из нециклических соединений.



## 30.1. Сравнительная оценка ароматичности

Как следует из материала, изложенного в гл. 26—29, ароматические свойства гетероциклов характеризуются следующими критериями:

- *структурными*, заключающимися в наличии циклического сопряжения  $\pi$ -электронов, ведущего к отсутствию заметных различий в длинах связей между атомами в цикле;
- *энергетическими*, выражающимися в наличии повышенной термодинамической устойчивости соединения;
- *магнитными*, характеризующимися способностью поддерживать диамагнитный кольцевой ток;
- *химическими*, проявляющимися в большей склонности к реакциям замещения, чем к реакциям присоединения.

Эти критерии необходимо учитывать не только для выявления ароматических свойств, но и для проведения в сравнительном аспекте оценки ароматичности.

Как правило, бывает достаточным отнесение гетероциклических соединений к ароматическим или неароматическим на качественном уровне. Более серьезной, но и сложной, является задача описания ароматичности в количественных терминах. Оценка ароматичности важна не только для понимания свойств соединений в основном состоянии, но и для трактовки масштабов реакционной способности ароматических соединений.

Необходимым условием для количественной оценки ароматичности является наличие каких-либо числовых шкал, основанных либо на экспериментальных, либо на теоретических параметрах, связанных с ароматической природой соединения. Сложность выбора единого принципа количественной оценки ароматичности очевидна, особенно если учесть и разнообразие критериев ароматичности. Поэтому далее эти критерии будут рассмотрены по отдельности.

### 30.1.1. Структурные критерии ароматичности

Введение гетероатома в кольцо приводит к нарушению равномерности распределения электронной плотности в системе. Это вызывает появление частичных зарядов на отдельных атомах цикла и приводит к отклонению длин связей С—С от стандартной величины ароматической связи 0,140 нм, а также остальных связей атомов углерода с гетероатомами.

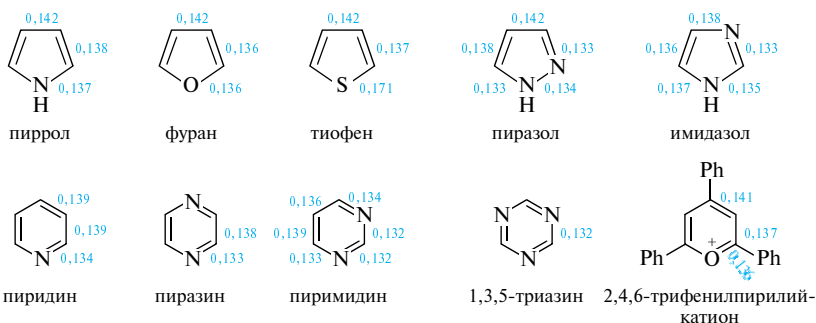


Таблица 30.1. Оценка ароматичности гетероциклических соединений по структурному критерию  $\Delta\bar{N}$ \*

Соединение	Индекс ароматичности $\Delta\bar{N}$	Ароматичность, %	Соединение	Индекс ароматичности $\Delta\bar{N}$	Ароматичность, %
<b>Бензол</b>	<b>0</b>	<b>100</b>	Порфин	0,24	51
Пиридин	0,09	82	Тиофен	0,27	45
Пиразин	0,12	75	Урацил	0,27	45
Пурин			Имидазол	0,28	43
(вся молекула)	0,15	69	Тиазол	0,28	43
(пиримидиновый цикл)	0,10	80	Пиррол	0,31	37
(имидазольный цикл)	0,20	59	Пирилий-катион	0,35	28
Пиримидин	0,16	67	Пиридон-2	0,38	22
Пирдазин	0,17	65	Фуран	0,43	12
Пиразол	0,19	61	1 <i>H</i> -Азепин (1-замещенный)	0,46	6
Пиридиний (нитрат)	0,22	54	<b>Циклопентадиен</b>	<b>0,49</b>	<b>0</b>

\* Из книги: *Пожарский А. Ф.* Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — С. 28.

Данные по значениям валентных углов и частичных зарядов могли бы служить факторами оценки ароматичности, но обработка этих параметров остается пока еще не решенной задачей.

В качестве одного из структурных параметров были предложены *порядки* всех кольцевых связей в гетероцикле, обозначаемые буквой *N* (о порядке связи см. 2.2.1). На основании этих данных рассчитывались так называемые *индексы ароматичности*, характеризующие степень выравнивания связей в цикле. В различных методических подходах к оценке ароматичности учитывается либо суммарная разность порядка связей  $\Sigma\Delta N$ , либо (что лучше) — среднее отклонение порядка всех кольцевых связей  $\Delta\bar{N}$ . В последнем случае для молекулы бензола это значение равно нулю (все связи идеально равноценны), а для лишённого ароматичности циклопентадиена расчет дает  $\Delta\bar{N} = 0,49$ . Если принять ароматичность бензола за 100%, а циклопентадиена — за 0%, то можно выразить степень ароматичности гетероциклов в процентах (табл. 30.1).

Этот подход нельзя, однако, считать универсальным, так как он дает завышенные значения ароматичности для высокосимметричных гетероциклов. Например, в симметричной молекуле 1,3,5-триазина все связи одинаковы, как и в бензоле, и индекс  $\Delta\bar{N}$  оказывается равным нулю. Но, учитывая значительное искажение валентных углов (в 1,3,5-триазине углы равны 113 и 126°) и высокую степень разделения заряда между атомами углерода и азота, можно полагать, что сопряжение  $\pi$ -электронов в нем будет менее эффективным, чем в бензоле. В целом же рассмотренный метод позволяет для большинства гетероциклов дать количественную оценку ароматичности, которая коррелирует с другим подходом, основанным на энергетических критериях.

### 30.1.2. Энергетические критерии ароматичности

Энергетический подход к оценке ароматичности признается в настоящее время более строгим и перспективным. В его основе лежит термодинамическая устойчивость вещества.

За меру стабильности сопряженных  $\pi$ -систем принята *энергия сопряжения* (резонансная энергия), представляющая собой разность между энергиями реальной молекулы и гипотетической структуры с локализованными связями (см. 2.2.2). В полуэмпирическом методе расчета энергию реальной молекулы определяют экспериментально, обычно по теплотам сгорания или гидрирования, а энергию локализованной структуры вычисляют аддитивно из значений энергии изолированных  $\pi$ -связей. Рассчитанные таким образом величины, называемые *эмпирической резонансной энергией* (ЭРЭ), приведены в табл. 30.2.

Используя значения ЭРЭ, можно составить правильную последовательность только для близких по структуре соединений, например падение ароматичности в коротких рядах или даже парах: тиофен > пиррол > фуран; пиридин > диазины; пиразол > имидазол.

Расчет ЭРЭ — наиболее простой метод определения энергии сопряжения, но не самый объективный. Например, трудно представить, что по приведенным в табл. 30.2 данным фуран по ароматичности превосходит имидазол и диазины, а тиофен ароматичнее пиридина. Явно завышены значения ЭРЭ конденсированных систем, особенно индола. Основная трудность в этом методе заключается в правильном выборе локализованной структуры (напомним: реально не существующей).

В результате применения более совершенных подходов к определению энергии локализованной системы были предложены иные характеристики энергии сопряжения. Одна из них — *резонансная энергия по Гессу—Шааду*, где ароматичность оценивается по резонансному интегралу  $\beta$  в методе молекулярных орбиталей Хюккеля (см. 2.2.2); другая — *дьюаровская резонансная энергия* (по имени английского химика М. Дьюара, однофамильца Дж. Дьюара, предложившего формулу «дьюаровского бензола», см. 2.2.2). Как видно из табл. 30.2, значения резонансной энергии по Дьюару и по Гессу—Шааду отличаются от ЭРЭ не только количественно, но и в ряде случаев принципиально, устраняя некоторые аномалии классического эмпирического метода.

Т а б л и ц а 30.2. Резонансные энергии некоторых гетероциклов

Соединение	Эмпирическая, кДж/моль		По Дьюару, кДж/моль		По Гессу—Шааду, единиц $\beta$ (на 1 электрон)
	полная	на 1 электрон	полная	на 1 электрон	
<b>Бензол</b>	<b>150</b>	<b>25,0</b>			<b>0,065</b>
Пиридин	117	19,5	89	14,9	0,058
Хинолин	202	20,2	143	14,3	0,052
Изохинолин			143	14,3	0,051
Пиридазин	51	8,5			
Пиразин	34	5,7	72	11,9	0,049
Пиримидин	34	5,6			0,049
Пиррол	90	15,1	22	3,7	0,039
Фуран	68	11,3	18	3,0	0,007
Тиофен	122	20,3			0,032
Индол	218	21,8	126	12,6	0,047
Пиразол	112	18,7			0,055
Имидазол	53	8,9			0,042
Бензимидазол	204	20,4			0,050

### 30.1.3. Магнитные критерии ароматичности

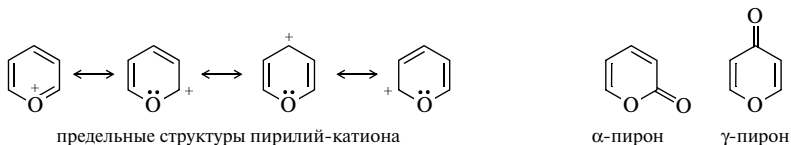
В гетероароматических соединениях, как и в соединениях ароматического ряда (см. 12.6), возникает диамагнитный кольцевой ток, вследствие чего протоны гетероциклов дают в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналы в более слабом поле, чем протоны алкенов, и примерно в той же области, где находятся сигналы протонов бензола и его производных ( $\delta$  6,6—8,0 м. д.).

При сравнении спектральных характеристик соединений, различающихся размером цикла, видно, что химические сдвиги протонов пятичленных гетероциклов расположены в более сильном поле, чем для шестичленных систем (табл. 30.3). Это может быть свидетельством большей ароматичности шестичленных гетероциклов. Однако представление об относительной ароматичности по значению химических сдвигов можно сделать только для соединений с близкой структурой и, главное, с одинаковым числом и типом гетероатомов. Например, фуран, менее ароматичный по другим критериям, чем пиррол, по данным ЯМР оказывается более ароматичным.

Т а б л и ц а 30.3. Химические сдвиги протонов некоторых гетероциклов ( $\delta$ , м. д. относительно ТМС)

Соединение	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
Пиррол	6,7	6,2	6,2	6,7	—
Фуран	7,4	6,4	6,4	7,4	—
Теофен	7,3	7,1	7,1	7,3	—
Пиразол	—	7,6	6,3	7,6	—
Имидазол	7,7	—	7,1	7,1	—
Пиридин	8,6	7,0	7,6	7,0	8,6
Пиримидин	9,2	—	8,8	7,4	8,8

Магнитные критерии свидетельствуют и об ароматичности пирилий-катиона, протоны которого имеют химические сдвиги в области слабого поля (8,4—9,6 м. д.). Эти данные, а также квантово-механические расчеты, показывающие, что на атоме кислорода локализовано не более 20—30% положительного заряда, позволяют описывать пирилий-катион различными предельными структурами.



По магнитным критериям пироны также можно отнести к ароматическим соединениям: химические сдвиги протонов  $\alpha$ -пирона находятся в диапазоне 6,4—7,8 м. д., а  $\gamma$ -пирона — при 6,5 и 8,0 м. д.

В целом метод ЯМР является доступным и надежным тестом на ароматичность вообще, но лишь в частных случаях он может служить мерой количественной оценки ароматичности.

### 30.1.4. Химические критерии ароматичности

Важным химическим отличием ароматических соединений от полиенов издавна считалась их склонность к реакциям замещения, а не присоединения.

Но эта особенность может служить лишь признаком ароматичности, а не строгим количественным критерием.

Действительно, даже в ряду бензоидных ароматических соединений нельзя судить о степени ароматичности по легкости протекания реакций электрофильного замещения, даже если выбрать какой-либо количественный критерий, например константу скорости реакции (тут же возникает вопрос — какой реакции?)\*. Так, вряд ли можно утверждать, что фенол ароматичнее бензола, а нитробензол менее ароматичен, чем бензол, основываясь на легкости их бромирования, нитрования и других реакций замещения. Эти же рассуждения справедливы в еще большей степени для гетероароматических соединений, реакционная способность которых по отношению к электрофильным реагентам варьирует в очень широких пределах.

О степени ароматичности (а скорее — неароматичности) гетероциклических соединений можно в какой-то мере судить по той легкости, с какой они вступают в реакции циклоприсоединения, например в реакцию диенового синтеза (см. 9.3.3). Поскольку такие реакции характерны для сопряженных диенов, а не для «истинных» ароматических соединений, то лишь гетероциклы с невысокой степенью ароматичности могут образовывать циклические аддукты. Но и этому химическому критерию трудно дать количественную оценку, так как возможность протекания реакций циклоприсоединения зависит как от природы диенофила, так и от распределения электронной плотности в молекуле гетероцикла, рассматриваемого как диен.

Таким образом, обе упомянутые реакции могут служить лишь относительным химическим критерием ароматичности только для ограниченного круга родственных по структуре гетероциклов.

## 30.2. Кислотность и основность

В целом для гетероароматических соединений более характерны основные свойства, чем кислотные.

По концепции Брэнстеда—Лоури, кислотные свойства могут проявлять (если пренебречь СН-кислотностью) только гетероциклы с пиррольным атомом азота. В то же время любой гетероцикл можно отнести к основаниям, так как атомы азота, кислорода и серы обладают неподеленной парой электронов и поэтому в той или иной степени способны принимать протон.

### 30.2.1. Основные свойства

Гетероциклы, содержащие пиридиновый атом азота, обладают несравненно большей основностью, чем кислород- и серосодержащие гетероциклы по тем же причинам, по которым *N*-основания сильнее *O*- и *S*-оснований (см. 5.1.2). Поэтому в дальнейшем будет обсуждаться основность, обусловленная только атомом азота.

Наличие дополнительного гетероатома в молекуле гетероцикла сказывается на основных свойствах. Так, диазины (пиридазин, пиримидин и пира-

---

\* Недаром в одном из учебников была высказана категоричная мысль, что на свете существует только одно ароматическое соединение — бензол, а остальные, тоже причисляемые к ароматическим, лишь в какой-то степени приближаются к нему.

зин) и все азолы (кроме имидазола, см. 29.1.1) менее основны, чем пиридин из-за наличия в цикле второго гетероатома, оказывающего электроноакцепторное действие (табл. 30.4). Диазолы (имидазол и пиразол) образуют соли с участием только пиридинового атома азота.

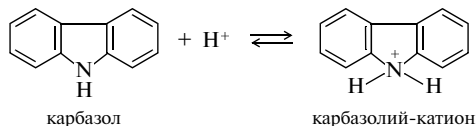
Что касается основности пиррола, то еще давно было известно, что он не растворяется в разбавленных кислотах, а при действии концентрированных кислот превращается в смолоподобный полимерный продукт. Установлено, что протонирование атома азота не происходит, так как пара электронов на негибридной *p*-орбитали является частью ароматического секстета электронов. Однако, будучи  $\pi$ -избыточной системой, пиррол все-таки присоединяет протон, но по атому С-2, превращаясь в пирролий-катион (см. 28.1).

Т а б л и ц а 30.4. **Константы ионизации ( $pK_{ВН^+}$ ) некоторых ароматических гетероциклов и их гидрированных аналогов**

Соединение	$pK_{ВН^+}^*$	Соединение	$pK_{ВН^+}^*$	Соединение	$pK_{ВН^+}^*$
Пиррол	-3,8	Изотиазол	-0,5	Пиримидин	1,2 (-6,3)
Индол	-3,6	Бензимидазол	5,5	Пиразин	0,5 (-6,6)
Пиразол	2,5	Пиридин	5,2	Пурин	2,3
Оксазол	0,8	Хинолин	4,9	Пирролидин	11,1
Тиазол	2,5	Изохинолин	5,4	Пиперидин	11,3
Имидазол	7,0	Акридин	5,6	Пиперазин	9,8 (5,6)
Изоксазол	-3,0	Пиридазин	2,2 (-7,1)		

\* В скобках приведены константы второго протонирования.

Известны единичные примеры, демонстрирующие основность пиррольного атома азота. Удачным объектом для этого оказался **карбазол** — конденсированная система пиррола и двух бензольных колец, где все атомы углерода пиррольного кольца являются одновременно и бензольными, и их протонирование вряд ли возможно. Значение  $pK_{ВН^+}$  для карбазола, равное -6,0, свидетельствует о чрезвычайно низкой основности пиррольного атома азота; такую низкую основность имеют только тиолы и фенол, даже спирты и простые эфиры более основны (см. табл. 5.2).



Пирролидин, пиперидин и пиперазин представляют собой полностью гидрированные аналоги ароматических азотсодержащих гетероциклов. Атом азота в них находится в  $sp^3$ -гибридном состоянии, и по своему строению они являются типичными вторичными аминами, а потому обладают высокой основностью (см. табл. 30.4).

### 30.2.2. Кислотные свойства

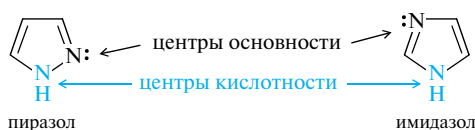
Число гетероциклов, проявляющих кислотные свойства, ограничено соединениями, которые содержат незамещенный пиррольный атом азота, т. е. NH-кислотный центр (табл. 30.5). Такой центр имеется в молекулах пиррола,

индола, имидазола и пиразола. Повышение кислотности этих и других гетероциклов, содержащих в молекуле атомы азота пиррольного и пиридинового типов, объясняется электроноакцепторным влиянием пиридинового азота. Особенно это заметно у пурина и тетразола.

Т а б л и ц а 30.5. Константы ионизации ( $pK_a$ ) некоторых ароматических гетероциклов

Соединение	$pK_a$ (в воде)	Соединение	$pK_a$ (в воде)
Пиррол	17,5	Имидазол	14,2
Индол	17,0	Бензимидазол	12,9
Карбазол	16,7	Пурин	8,9
Пиразол	14,2	Тетразол	4,9

Поскольку большинство гетероциклов обладает основными свойствами, то можно считать, что соединения, имеющие в своей структуре пиррольный и пиридиновый атомы азота, являются *амфотерными*. Это иллюстрируется примерами пиразола и имидазола.



### 30.3. Синтез гетероциклических систем

Синтез любого соединения с заданной структурой осуществляют, как правило, из легкодоступных предшественников путем ряда их химических превращений. Для соединений бензольного ряда таковыми являются ароматические углеводороды, фенол, анилин и другие, т. е. соединения, уже содержащие бензольное кольцо. Для синтеза соединений гетероциклического ряда такой подход менее пригоден хотя бы потому, что сами исходные гетероциклы и их простейшие производные зачастую являются малодоступными веществами. Невольно возникает задача построения гетероцикла из ациклических предшественников методом *циклизации*, и большинство гетероциклических соединений получено именно таким путем. Одним из достоинств этого подхода является возможность подбора исходных фрагментов таким образом, чтобы полученное в результате циклизации соединение было как можно ближе по структуре к целевому продукту (в идеале — самим конечным продуктом).

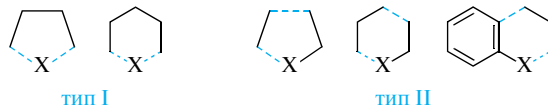
В рамках настоящей книги не представляется возможным дать даже краткое описание многочисленных вариантов циклизации. На наиболее простых примерах будут рассмотрены принципиальные основы метода и реакции, используемые чаще всего в создании гетероциклических структур.

#### 30.3.1. Основные пути синтеза

Для создания ароматических систем с одним гетероатомом в большинстве случаев применяют два типа комбинации «реагентов» (черным цветом показан

углеродный скелет, цветным пунктиром — создаваемые связи, а X обозначает гетероатом в составе функциональной группы — NH<sub>2</sub>, OH или SH).

Типы синтетического построения гетероциклического скелета

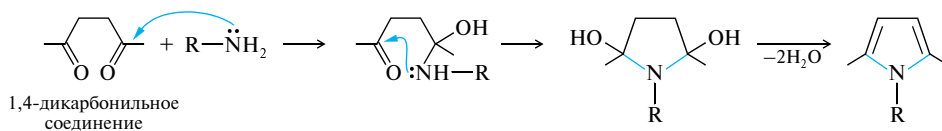


По типу I необходимо создать две связи C—X, причем с участием разных атомов углерода, по типу II — одну связь C—X и одну связь C—C. К этому можно добавить, что скелеты из четырех или пяти атомов углерода (для синтеза гетероциклов по типу I) иногда удобнее создавать из более коротких углеродных фрагментов.

Образование связи C—C основано на взаимодействии карбонильных соединений с нуклеофилами карбанионного типа, как, например, в результате реакции альдольной конденсации (см. 18.4.4). Связь C—X может быть образована также в результате атаки карбонильного атома углерода реагентом, где в роли нуклеофила будет гетероатом X. Хорошо известный пример такой реакции — образование иминов  $>C=NR$  из карбонильных соединений и первичных аминов (см. 18.4.3).

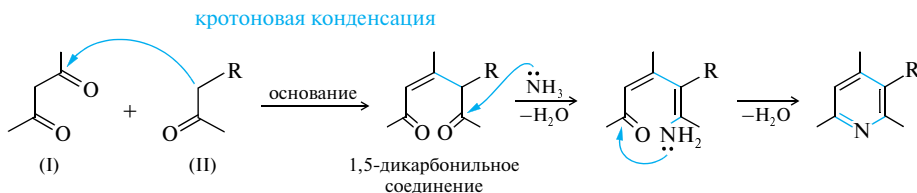
Рассмотрим несколько принципиальных схем построения азотсодержащих гетероциклов.

В циклизации по типу I обычно исходят из 1,4- или 1,5-дикарбонильных соединений, а в качестве нуклеофильного реагента используют аммиак или амины. В приведенном примере создания пиррольного цикла цветными стрелками показаны две последовательные нуклеофильные атаки карбонильных групп атомом азота. В этом и последующих примерах цветом также показаны образуемые связи (углерод—азот или углерод—углерод).



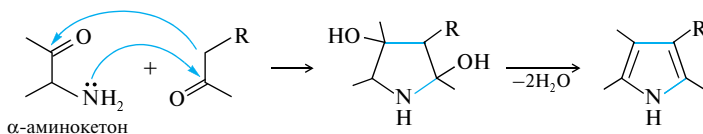
Данный метод получения пирролов называется *синтезом Пааля—Кнорра* (1885).

Пиридиновый цикл может быть получен аналогичным образом из ненасыщенного 1,5-дикарбонильного соединения, которое предварительно конструируется из двух более коротких фрагментов — β-дикарбонильного соединения (I) и монокарбонильного (II). Электроноакцепторный заместитель R активирует метиленовую компоненту и облегчает протекание реакции по типу кротоновой конденсации.





В циклизации по типу II также можно исходить из дикарбонильных соединений; тогда этот путь во многом схож с типом I. В синтезе пирролов используют, кроме того,  $\alpha$ -аминокетоны, вступающие в конденсацию с активированными карбонильными соединениями. В приводимой ниже схеме опущены отдельные этапы превращений, поскольку точно не установлено, какая из связей образуется в первую очередь: C—N или C—C.



Рассмотренный метод является наиболее распространенным синтезом пирролов и известен как *синтез Кнорра* (1884).

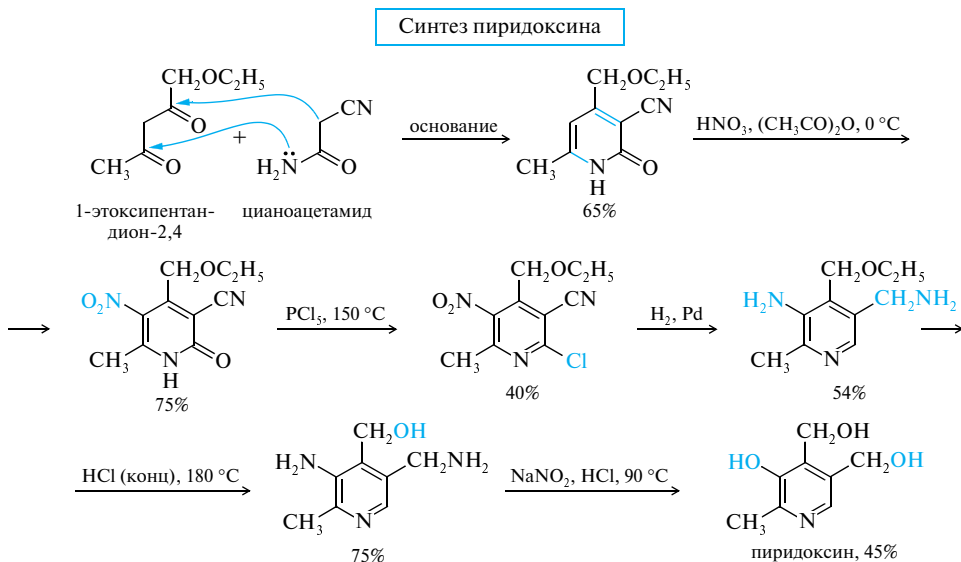
Циклизация по типу II дает возможность получать бензоконденсированные гетероциклы (хинолин, бензопиран) исходя из анилина, фенола и их производных. В этом случае трехуглеродный компонент «достраивает» шестичленный гетероцикл путем электрофильной атаки бензольного кольца.

### 30.3.2. Примеры синтеза гетероциклических соединений

В предыдущей главе были показаны пути создания гетероциклических структур на примерах синтеза антипирина (см. 29.1.3), урацила (см. 29.2.2) и барбитуровой кислоты (см. 29.2.3).

Ниже приведены примеры, иллюстрирующие построение пиридиновой, хинолиновой и изохинолиновой систем.

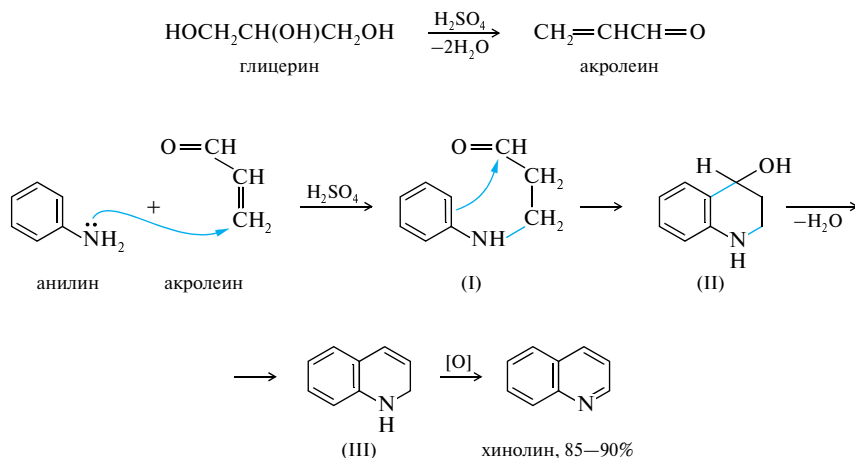
**Синтез пиридоксина.** Гетерофункциональная молекула пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) образуется путем циклизации типа II. В многостадийной схеме синтеза пиридоксина следует обратить внимание не только на создание гетероцикла, но и на рациональный выбор исходных реагентов. Пиридиновое кольцо, синтезированное на первой стадии, замещено таким образом, что его можно превратить в соединение заданного строения.



Следует отметить, что выходы продуктов на всех стадиях вполне удовлетворительные и составляют от 40 до 75%.

**Синтез хинолина.** Общий метод получения хинолинов, называемый *синтезом Скраупа* (1880), заключается в нагревании анилина и других первичных ароматических аминов с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными карбонильными соединениями в присутствии конденсирующего реагента (обычно серной кислоты) и окислителя. В синтезе незамещенного хинолина используют глицерин, легко подвергающийся дегидратации в акролеин под действием серной кислоты.

Синтез хинолина по Скраупу



Формально синтез Скраупа включает последовательные стадии:

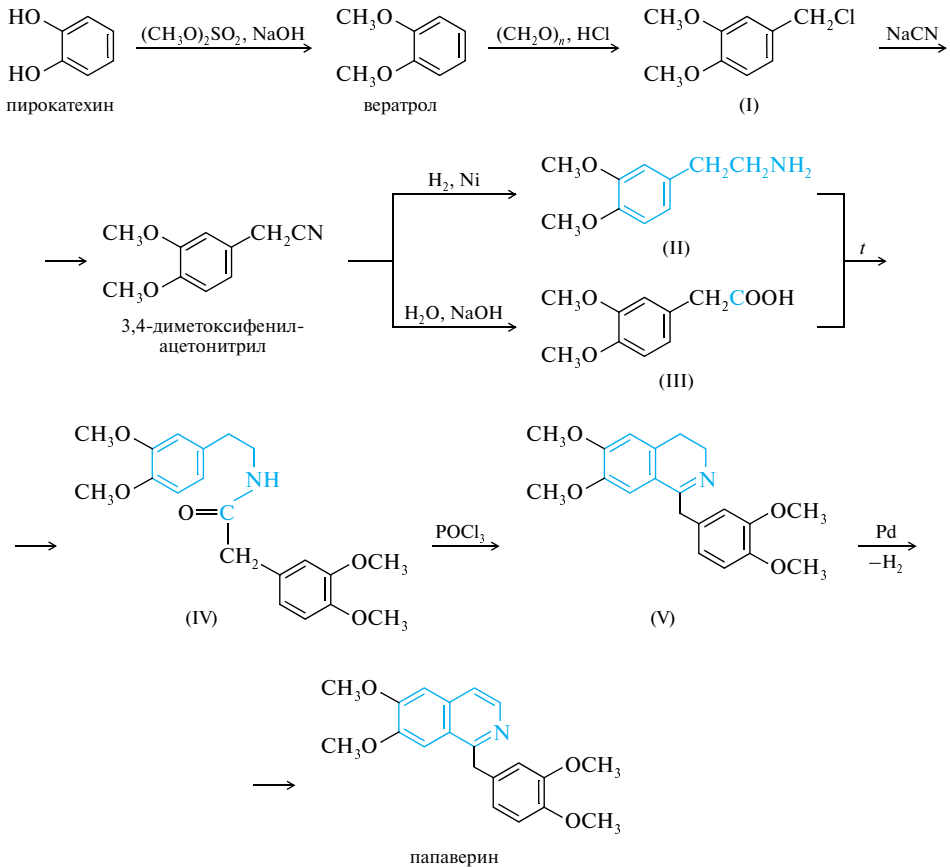
- 1) дегидратацию глицерина;
- 2) присоединение ароматического амина по двойной связи акролеина с образованием промежуточного соединения (I);
- 3) электрофильную атаку карбонильной группой *орто*-положения бензольного кольца с замыканием шестичленного цикла (II);
- 4) дегидратацию продукта (II) с образованием 1,2-дигидрохинолина (III);
- 5) дегидрирование соединения (III) под действием мягкого окислителя — нитробензола.

Несмотря на кажущуюся многостадийность схемы, все реакции протекают в одном сосуде, т. е. без разделения на стадии (так называемый «one-pot synthesis»), с общим высоким выходом. Синтез хинолина по Скраупу настолько неприхотлив, что включен во многие студенческие практикумы.

При использовании замещенных анилинов и иных карбонильных соединений получают производные хинолина с различными заместителями как в бензольном, так и пиридиновом ядре.

**Синтез папаверина.** Ключевой стадией в синтезе алкалоида папаверина является создание изохинолинового ядра (выделено цветом). Приведенная схема демонстрирует один из промышленных методов получения папаверина.

Синтез папаверина



На первой стадии пирокатехин алкилируют диметилсульфатом. Полученный простой эфир (вератрол) подвергают *хлорметилованию*, т. е. вводят в ароматическое кольцо группу  $\text{CH}_2\text{Cl}$ , действием параформа в среде концентрированной хлороводородной кислоты. Продукт (I) без выделения обрабатывают цианидом натрия, в результате чего образуется 3,4-диметоксифенилацетонитрил. Из него двумя независимыми реакциями получают амин (II) и кислоту (III), при совместном нагревании которых образуется замещенный амид (IV). Далее при действии на амид (IV) фосфорилхлорида осуществляют замыкание гетероциклического кольца. Эта реакция является одним из общих методов получения изохинолинов и известна как *синтез Бишлера—Напиральского* (1893). На заключительной стадии продукт циклизации (V) превращают в ароматическую структуру путем каталитического дегидрирования.

# БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

К биополимерам относят природные высокомолекулярные соединения, являющиеся структурной основой и обеспечивающие нормальную жизнедеятельность всех живых организмов. Биополимеры выполняют разнообразные биологические функции.

Различают три основных вида биополимеров — *полисахариды*, *нуклеиновые кислоты* и *белки*. Каждый из них построен из соответствующих ковалентно связанных мономерных единиц: полисахариды — из моносахаридных звеньев, нуклеиновые кислоты — из мононуклеотидов, белки — из остатков аминокислот. Известны также смешанные биополимеры, например *гликопротеины*, в которых олиго- или полисахаридные цепи ковалентно связаны с пептидными цепями, *липопротеины*, представляющие собой комплексы липидов с белками, и многие др.

## Глава 31

### МОНОСАХАРИДЫ

Гетерофункциональные соединения, содержащие одновременно карбонильную и гидроксильные функциональные группы, составляют большую группу природных соединений, называемых *моносахаридами*. Моносахариды — простейшие представители класса *углеводов*.

Термин «углеводы» возник еще в середине XIX в. в связи с тем, что многие представители этого класса (например, глюкоза  $C_6H_{12}O_6$ , рибоза  $C_5H_{10}O_5$ , сахароза  $C_{12}H_{22}O_{11}$ ) имеют общую молекулярную формулу  $C_n(H_2O)_m$  и формально могут быть отнесены к «гидратам углерода». Позже стали известны природные углеводы, называемые неклассическими, которые не отвечают приведенной выше общей формуле (такие, как дезоксирибоза  $C_5H_{10}O_4$ , аминоксахара и ряд других), тем не менее термин «углеводы» используется и в настоящее время наряду с менее употребительными терминами «сахариды» или просто «сахара».

Исторически к углеводам относят вещества весьма разнообразного строения — от низкомолекулярных, построенных лишь из нескольких атомов углерода (чаще всего пяти или шести), до полимеров с молекулярной массой в несколько миллионов. Последние, называемые *полисахаридами*, в результате полного гидролиза образуют более простые соединения — моносахариды.

Промежуточную группу составляют *олигосахариды* (от греч. *oligos* — несколько), включающие относительно небольшое число мономерных звеньев. Олигосахариды относятся к низкомолекулярным соединениям, их структуры, в отличие от структур полисахаридов, могут быть установлены во всех деталях и к ним применимы обычные методы органической химии.

Углеводы входят в состав всех живых организмов, они составляют около 80% от сухой массы растений, а полисахарид целлюлоза является самым распространенным органическим веществом на Земле. В растениях и животных углеводы выполняют разнообразные функции: служат источником энергии, являются «строительным материалом» клеточных стенок растений и некоторых организмов, определяют (наряду с белками) защитные (иммунные) свойства млекопитающих. Они служат исходными веществами для промышленного производства бумаги, искусственных волокон, взрывчатых веществ, этилового спирта. Многие углеводы и их производные находят применение в фармации и медицине.

### 31.1. Структура и стереоизомерия

Моносахариды относятся к группе веществ, для которых рядовой, казалось бы, вопрос строения важен как ни для какого другого класса соединений.

Еще в начальный период современной органической химии было установлено, что моносахариды обладают свойствами многоатомных спиртов и альдегидов или кетонов. На этом основании их определяли и часто определяют до сих пор как полигидроксикарбонильные соединения, например  $\text{НОСН}_2(\text{СНОН})_n\text{СН}=\text{О}$ . В действительности же моносахариды, как в кристаллическом состоянии, так и в растворе (не менее чем на 99,9%), представляют собой *циклические полуацетали* гидроксикарбонильных соединений.

Возможность циклизации моносахаридов, если изначально принять для них структуру с открытой цепью, обусловлена двумя факторами. Во-первых, углеродная цепь может принимать клешневидную конформацию, в результате чего сближенными в пространстве окажутся альдегидная группа и гидроксильная группа при С-4 или С-5. Во-вторых, нуклеофильная атака гидроксильной группой атома углерода карбонильной группы в ряду  $\gamma$ - и  $\delta$ -гидроксиальдегидов протекает самопроизвольно и приводит к циклическим полуацеталам (см. 18.4.1). Для наглядности этот процесс изображен схематически на примере  $\delta$ -гидроксиальдегида:

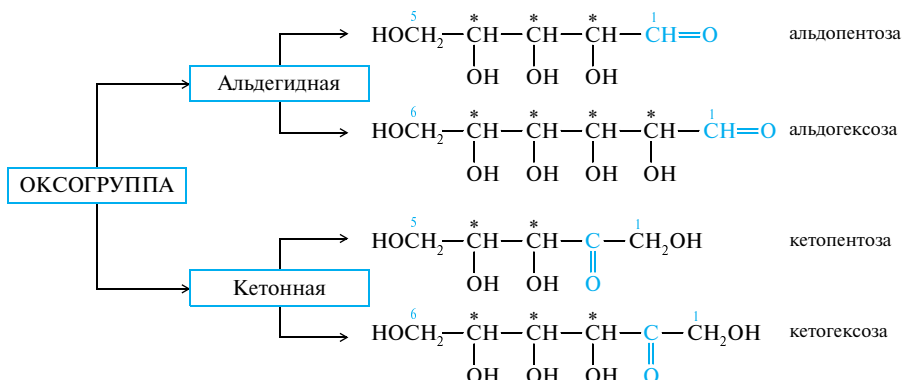


Следует обратить внимание на хиральность атома углерода в циклическом полуацетале. В процессе циклизации открытой формы карбонильная группа, представляющая собой плоский участок молекулы, может атаковаться нуклеофилом с обеих сторон плоскости. Подобное явление таутомерии в ряду моносахаридов подробнее рассматривается далее (см. 31.1.4).

### 31.1.1. Классификация

В зависимости от числа атомов углерода в цепи моносахариды подразделяются на *триозы* (три атома С), *тетрозы* (С<sub>4</sub>), *пентозы* (С<sub>5</sub>), *гексозы* (С<sub>6</sub>) и т. д. Наиболее распространенными являются пентозы и гексозы. Другой классификационный признак учитывает природу карбонильной группы открытой формы, в связи с чем моносахариды делятся на *альдозы* — полигидроксиальдегиды и *кетозы* — полигидроксикетоны. Полная классификация учитывает оба признака — длину углеродной цепи и характер карбонильной группы (схема 31.1).

Схема 31.1. Классификация моносахаридов



### 31.1.2. Стереизомерия и номенклатура

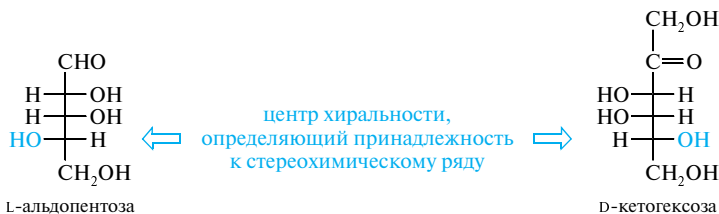
Разнообразие моносахаридов связано главным образом со стереохимическими различиями. Эти различия нагляднее проявляются при рассмотрении открытых форм моносахаридов, хотя при определенном навыке это нетрудно проследить и на циклических формах.

В молекулах открытых форм пентоз и гексоз содержится от двух до четырех асимметрических атомов углерода (показаны звездочками на схеме 31.1), поэтому одной и той же структурной формуле соответствуют несколько стереоизомеров — энантиомеров и диастереомеров. Так, число стереоизомеров альдопентоз равно восьми ( $2^n$ , где  $n = 3$ ), среди которых четыре пары энантиомеров. У альдогексоз будет уже 16 стереоизомеров, т. е. восемь пар энантиомеров, так как в их углеродной цепи содержится четыре асимметрических атома углерода.

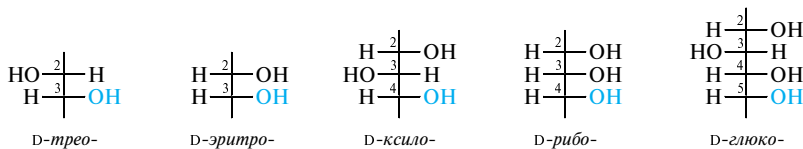
Для обозначения пространственного строения соединений с несколькими центрами хиральности универсальной является *R,S*-система (см. 4.2.2), однако вследствие громоздкости получаемых при этом названий она до сих пор не нашла применения в области углеводов. Для моносахаридов исторически используется *D,L*-система. Отнесение моносахарида к *D*- или *L*-стереохимическому ряду проводят по конфигурации хирального центра, наиболее удаленного от оксогруппы, независимо от конфигурации остальных центров. Для пентоз таким «определяющим» центром будет атом С-4, а для гексоз — атом С-5 (напомним, что углеродная цепь нумеруется по общим номенклатурным правилам с того конца, ближе к которому находится старшая функциональная группа, а именно карбонильная группа).

Структуры открытых форм моносахаридов записывают в виде проекционных формул Фишера, располагая углеродную цепь вертикально с атомом С-1 наверху.

! Положение гидроксильной группы у последнего центра хиральности справа свидетельствует о принадлежности моносахарида к D-ряду, слева — к L-ряду, т. е. так же, как и в стереохимическом стандарте — глицериновом альдегиде (см. 4.2.2).



В приведенном примере общих названий не отражена конфигурация остальных асимметрических центров. Отнесение их к D- или L-ряду, так же как и в случае применения *R,S*-системы, привело бы к громоздким названиям. Поэтому в номенклатуре моносахаридов конфигурация группы последовательно расположенных (не обязательно смежных) центров хиральности с двумя-четырьмя такими центрами обозначается специальными конфигурационными префиксами, например:



В целом название индивидуального моносахарида включает:

- префикс, описывающий конфигурацию *всех* асимметрических атомов углерода;
- цифровой слог, определяющий число атомов углерода в цепи;
- суффикс *-оза* — для альдоз и *-улоза* — для кетоз, причем локант оксогруппы указывают только в том случае, если она находится *не* при атоме С-2.

Строго говоря, альдозу, содержащую шесть атомов углерода и имеющую D-глюко-конфигурацию, следует называть D-глюко-гексоза. Однако для моносахаридов с максимально возможным числом центров хиральности разрешается применять стереородоначальные названия, т. е. без указания числа атомов углерода в цепи, как показано на схеме 31.2. Для многих кетоз допустимы укоренившиеся тривиальные названия — рибулоза, фруктоза, сорбоза и др.

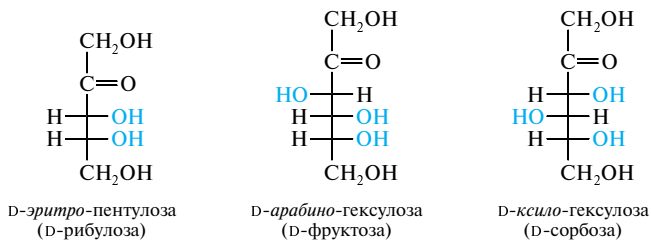
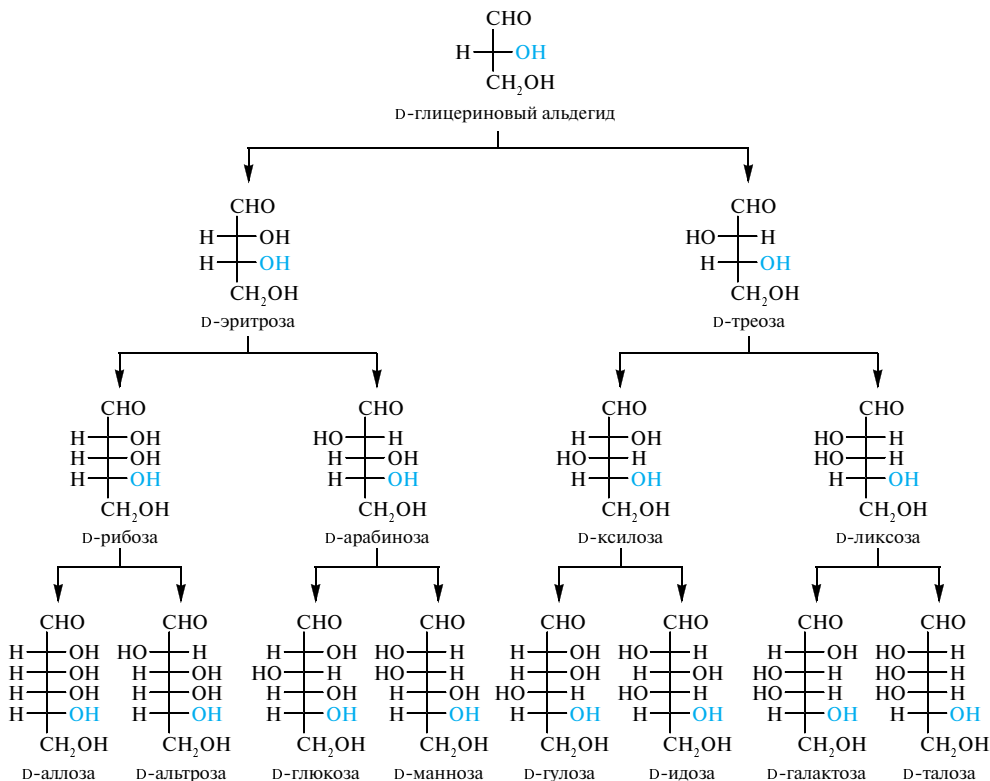


Схема 31.2. Семейство D-альдоз, содержащих до шести атомов углерода



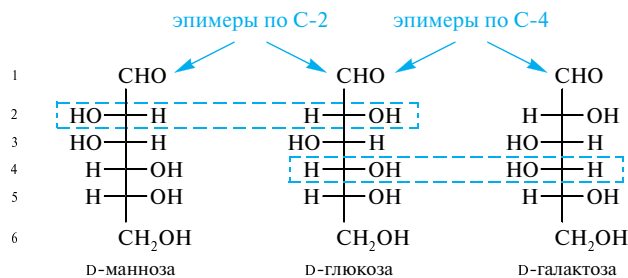


любая пара из них представляет собой диастереомеры. Следовательно, все стереоизомерные моносахариды, относящиеся к одному стереохимическому ряду, имеют, будучи диастереомерами, различные физические и химические свойства.

Среди моносахаридов различают еще один вид диастереоизомеров, называемых *эпимерами*.

**Эпимерами называются пары диастереомеров, имеющих противоположную конфигурацию только одного асимметрического атома углерода.**

Например, D-рибоза и D-ксилоза отличаются друг от друга только конфигурацией атома C-3, т. е. являются эпимерами по C-3 (см. схему 31.2). Аналогично D-глюкоза и D-манноза — эпимеры по C-2, а D-глюкоза и D-галактоза — эпимеры по C-4.



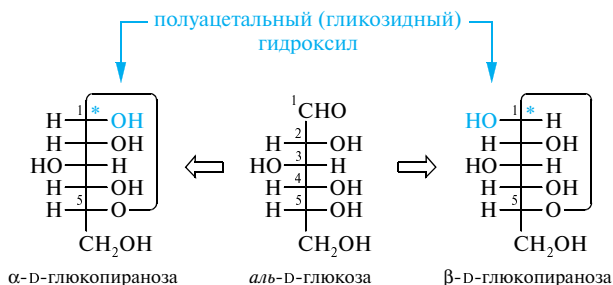
### 31.1.3. Циклические формы

Рассмотренные выше структуры моносахаридов как соединений с открытой цепью не согласуются с рядом химических и физических свойств, проявляемых ими. Так, по-особому ведет себя одна из многих гидроксильных групп; карбонильная группа не дает некоторых типичных реакций альдегидов, а полностью этерифицированные моносахариды (например, ацетаты) вообще не обнаруживают никаких свойств карбонильных соединений; оптическое вращение свежеприготовленных растворов кристаллических моносахаридов изменяется во времени. Еще более удивительным оказался факт, что моносахариды и некоторые их производные (ацетали и сложные эфиры) существуют по крайней мере в двух стереоизомерных формах. Последнее позволяло предположить наличие дополнительного хирального центра в молекулах моносахаридов.

В поисках объяснения этих фактов было высказано предположение о циклическом строении моносахаридов. Впервые эту идею высказал наш соотечественник А. А. Колли (1870), предположивший структуры с трехчленным оксидным циклом, который, как теперь известно, является самым напряженным и неустойчивым из циклов (см. 7.4.1). Немецкий химик Б. Толленс (1883) предложил циклические структуры с пятичленным циклом, который, согласно теории угловых напряжений А. Байера, долгое время считался наиболее устойчивым циклом. Лишь спустя десятилетия химическими методами было доказано, что подавляющее большинство гексоз и пентоз имеют строение шестичленных циклических полуацеталей.

Практически во всей учебной литературе циклические формы моносахаридов рассматриваются как результат циклизации открытой формы. Хотя на

самом деле в основном происходит обратное (раскрытие циклической формы), такой подход удобен для наглядного изображения конфигурации хиральных центров в молекуле моносахарида. Если в циклизации открытой формы, которая может быть для ясности обозначена префиксом *аль-* (или *альдегидо-*), принимает участие гидроксильная группа при С-5 альдоз, то образуется шестичленный цикл, называемый *пиранозным* (от названия кислородсодержащего гетероцикла пирана). Пиранозные циклы из кетоз образуются за счет гидроксила при С-6. Представленные ниже графические изображения циклических форм называются формулами Фишера (можно встретить и название «формулы Колли—Толленса»).

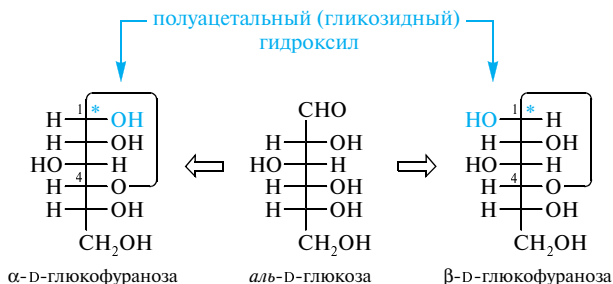


Группа OH, появившаяся в результате циклизации, является полуацетальной. Она называется еще *гликозидной* гидроксильной группой.

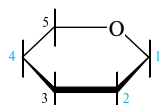
Стереоизомеры, отличающиеся конфигурацией атома С-1 альдоз или С-2 кетоз в их циклической форме, называются *аномерами*, а сами атомы углерода называются *аномерным центром*.

Аномер обозначается символом  $\alpha$ , если конфигурация аномерного центра совпадает с конфигурацией последнего асимметрического атома углерода в углеродной цепи, т. е. определяющего принадлежность моносахарида к D- или L-ряду. У  $\beta$ -аномера конфигурация атома С-1 не совпадает с конфигурацией последнего хирального центра. Иными словами, полуацетальный гидроксил  $\alpha$ -аномеров D-сахаров располагается в формулах Фишера справа, а  $\beta$ -аномеров — слева. Отмеченные особенности строения указываются в названии соединения, например в названии одного из аномеров глюкозы:  $\alpha$ -D-глюкопираноза.

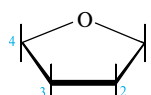
Циклизация открытой формы может произойти и с участием группы OH при С-4 альдоз или С-5 кетоз. Образующийся при этом пятичленный цикл называется *фуранозным* (от названия гетероцикла фурана). Естественно, что фуранозы также существуют в виде  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров.



**Формулы Хеурса.** Циклические формулы Фишера удачно описывают конфигурацию моносахаридов, однако они далеки от реальной геометрии молекул. В перспективных формулах Хеурса\* пиранозный и фуранозный циклы изображают в виде плоских правильных многоугольников (соответственно шести- или пятиугольника), лежащих горизонтально. Атом кислорода в цикле располагается в удалении от наблюдателя, причем для пираноз — в правом углу.



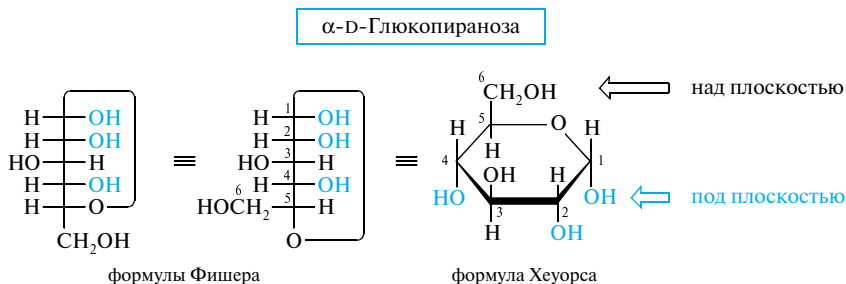
пиранозный цикл



фуранозный цикл

Атомы водорода и заместители (главным образом, группы  $\text{CH}_2\text{OH}$ , если таковая имеется, и  $\text{OH}$ ) располагают над и под плоскостью цикла. Символы атомов углерода, как это принято при написании формул циклических соединений, не показывают. Как правило, опускают и атомы водорода со связями к ним. Связи  $\text{C}-\text{C}$ , находящиеся ближе к наблюдателю, для наглядности иногда показывают жирной линией, хотя это не обязательно.

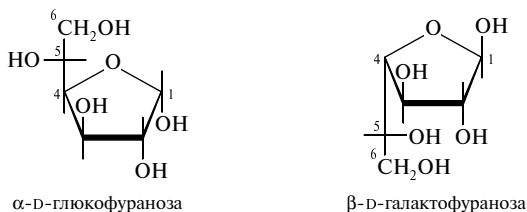
Для перехода к формулам Хеурса от циклических формул Фишера последнюю необходимо преобразовать так, чтобы атом кислорода цикла располагался на одной прямой с атомами углерода, входящими в цикл. Это показано ниже на примере  $\alpha$ -D-глюкопиранозы путем двух перестановок у атома C-5, что, как известно, не изменяет конфигурацию этого асимметрического центра (см. 4.1). Если преобразованную формулу Фишера расположить горизонтально, как требует написание формул Хеурса, то заместители, находившиеся справа от вертикальной линии углеродной цепи, окажутся под плоскостью цикла, а те, что были слева, — над этой плоскостью.



Описанные выше преобразования показывают также, что полуацетальный гидроксил у  $\alpha$ -аномеров D-ряда находится под плоскостью цикла, у  $\beta$ -аномеров — над плоскостью. Кроме того, боковая цепь (при C-5 в пиранозах и при C-4 в фуранозах) располагается над плоскостью цикла, если она связана с атомом углерода D-конфигурации, и снизу, если этот атом имеет L-кон-

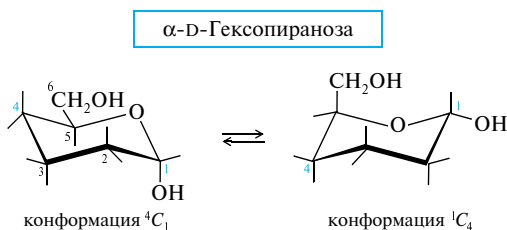
\* Фамилия этого английского химика (Haworth), лауреата Нобелевской премии (1937), встречается в русской литературе в самых различных написаниях: Хеурорт, Хоурорт, Хэворт, Хейурорт, Хеурорз, Хоурорс и даже Геворт. Мы придерживаемся наиболее распространенного написания. Следует отметить, что Хеурорс первым показал, что глюкоза, галактоза и другие наиболее распространенные моносахариды представляют собой шестичленные циклы (см. 32.3.3). Им же предложены термины *пираноза* и *фураноза*.

фигурацию. Исходя из этого, фуранозные формы D-глюкозы и D-галактозы изображаются следующим образом:

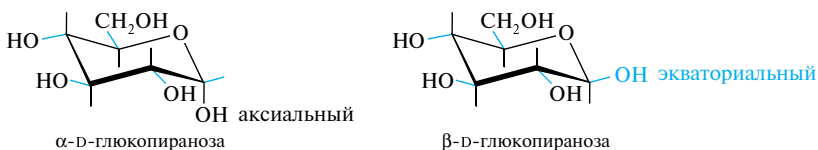


Следует обратить внимание на то, что OH-группа при C-5 в глюкофуранозе расположена слева, так как боковая цепь повернута на  $180^\circ$  относительно ее расположения в формуле Фишера.

**Конформации моносахаридов.** При всей наглядности формул Хеурса и они не отражают реальной геометрии молекул моносахаридов, так как пяти- и шестичленные циклы не являются плоскими (см. 4.3.2 и 7.1). Пиранозный цикл, подобно циклогексану, принимает наиболее устойчивую конформацию кресла, причем в результате инверсии цикла возможны две энергетически неравноценные конформации. Они обозначаются символами  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$ , где надстрочный индекс слева указывает номер атома углерода, расположенного выше усредненной плоскости цикла, а подстрочный (справа) — ниже этой плоскости (символ *C* — от англ. *chair* — кресло).



Предпочтительность той или иной конформации кресла для конкретного моносахарида зависит от пространственного расположения всех заместителей в цикле. Здесь, как и в замещенном циклогексане, дестабилизирующее действие оказывает аксиальное расположение заместителей (особенно группы  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1,3-диаксиальное отталкивание\*, а также ряд других факторов. Тем не менее наиболее важные гексозы — D-глюкоза, D-галактоза и D-манноза — существуют исключительно в конформации  ${}^4C_1$ . Более того, D-глюкоза из всех гексоз содержит максимальное число экваториальных заместителей в пиранозном цикле (а ее  $\beta$ -аномер — все).



\* Однако в неполярных средах 1,3-расположение гидроксильных групп может, напротив, стабилизировать конформацию за счет внутримолекулярной водородной связи.

Высокой термодинамической устойчивостью D-глюкопиранозы, обусловленной ее конформационным строением, объясняется тот факт, что D-глюкоза — самый распространенный в природе моносахарид.

Конформации фуранозных форм моносахаридов намного сложнее пиранозных и изучены в меньшей степени, поэтому в настоящем курсе не рассматриваются.

Конформационное строение моносахаридов оказывает влияние на пространственное расположение полисахаридных цепей, формируя их вторичную структуру.

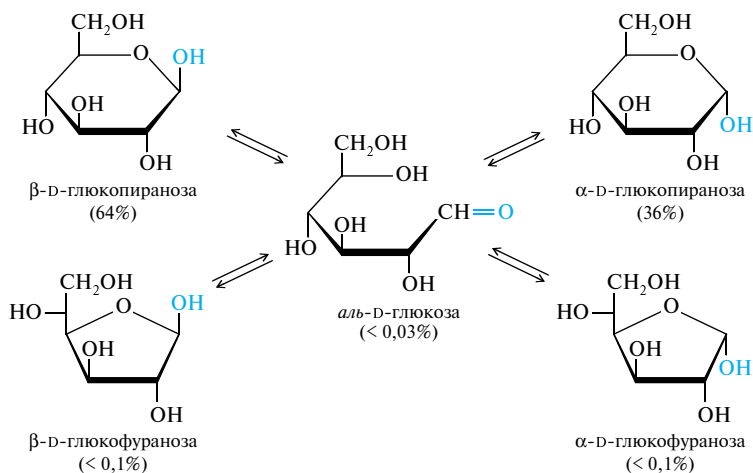
### 31.1.4. Таутомерия

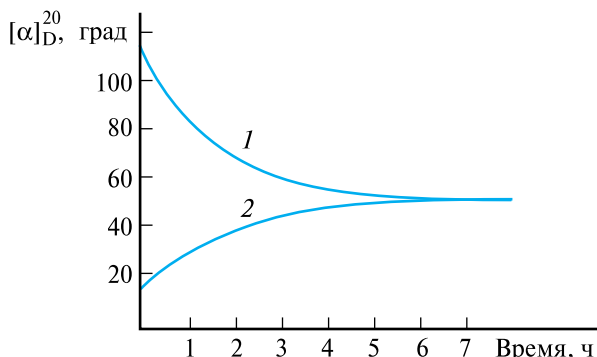
Существование моносахаридов в циклических формах устраняет противоречия в объяснении некоторых химических свойств, не согласующихся с открытой структурой моносахаридов, о чем говорилось выше. Циклические формы отчетливо показывают отличие одного из гидроксильных (полуацетального) от остальных (спиртовых). В то же время моносахаридам присущи и многие свойства карбонильных соединений.

Открытая и циклические формы моносахаридов находятся в растворе в динамическом (таутомерном) равновесии, и такой вид таутомерии называется кольчато-цепной, или цикло-оксо-таутомерией.

Таутомерные формы представлены в равновесии не в равных количествах, а с преобладанием энергетически более устойчивых изомеров. Такими, как правило, являются таутомеры с пиранозными циклами. Так, D-глюкоза в нейтральном водном растворе при комнатной температуре представлена главным образом пиранозными формами. Открытая и фуранозные формы присутствуют в ничтожно малых количествах, но важно отметить, что взаимные переходы циклических форм осуществляются через открытую форму моносахарида.

Схема таутомерных превращений D-глюкозы





**Рис. 31.1.** Изменение оптического вращения  $\alpha$ -D-глюкопиранозы (1) и  $\beta$ -D-глюкопиранозы (2)

Явлением таутомерии легко объясняется изменение во времени угла оптического вращения свежеприготовленных растворов моносахаридов. Например, начальные значения удельного вращения  $[\alpha]_D$  для  $\alpha$ -D-глюкопиранозы и  $\beta$ -D-глюкопиранозы составляют соответственно  $+112$  и  $+19^\circ$  (в воде). Через некоторое время в обоих случаях достигается одно и то же постоянное значение  $[\alpha]_D +52,5^\circ$  (рис. 31.1). Это явление, обнаруженное еще в 1846 г. (т. е. задолго до установления структуры моносахаридов и даже раньше появления теории строения), было названо *мутаротацией* (от слов *мутация* — изменение и *ротация* — вращение). Сахара исторически были одними из первых объектов, для которых обнаружили явление таутомерии.

Для D-глюкозы мутаротация сводится фактически к установлению равновесия между  $\alpha$ - и  $\beta$ -пиранозными формами через *аль*-форму.

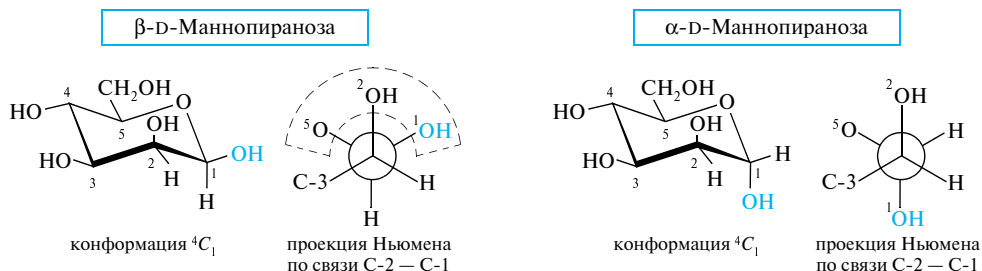
Важно отметить следующие обстоятельства:

- мутаротация ускоряется как в присутствии кислот, так и в присутствии оснований;
- скорость мутаротации и соотношение таутомеров в равновесной смеси зависят от применяемого растворителя;
- таутомерный состав определяется в первую очередь конфигурацией моносахарида (табл. 31.1).

**Таблица 31.1. Состав (%) водных растворов некоторых альдогексоз и альдопентоз, определенный методом спектроскопии ПМР**

Альдоза	Пираноза		Фураноза	
	$\alpha$ -аномер	$\beta$ -аномер	$\alpha$ -аномер	$\beta$ -аномер
D-Глюкоза	36	64	0	0
D-Галактоза	36	64	Следы	
D-Манноза	68	32	0	0
D-Рибоза	20	56	6	18
D-Ксилоза	37	63	0	0
D-Арабиноза	63	34	3 ( $\alpha + \beta$ )	

Обращает на себя внимание преобладание  $\alpha$ -аномеров для D-маннозы и D-арабинозы. Такой результат объясняется так называемым  $\Delta^2$ -эффектом, проявляющимся в пиранозах с аксиальной гидроксильной группой при C-2. Так, в  $\beta$ -D-маннопиранозе сближенными оказываются орбитали с электронными парами трех атомов кислорода (циклического — при C-5, а также и двух групп OH — при C-1 и C-2). Такое скопление электронной плотности делает невыгодным  $\beta$ -аномер D-маннопиранозы. В  $\alpha$ -аномере те же три атома кислорода удалены максимально, чем и объясняется преобладание этого аномера в равновесной смеси.



Таутомерия обуславливает еще большее многообразие химических свойств моносахаридов. Например, если какое-либо химическое превращение проводится с  $\alpha$ -D-глюкопиранозой в растворе, то в зависимости от условий реакции и применяемых реагентов в реакцию могут вступать и другие формы, образующиеся вследствие таутомерии. Таким образом, любой моносахарид в растворе является смесью пяти таутомеров.

Поскольку среди таутомеров часто имеются явно преобладающие формы, то их обычно и используют для написания структуры моносахарида. Альдозы записывают, как правило, в пиранозной форме, при этом положение гликозидного гидроксила в формуле Хеурса ( $\alpha$  или  $\beta$ ) не конкретизируют и обозначают волнистой линией. Аналогично волнистой линией обозначают стереоизомер с неизвестной конфигурацией аномерного центра, а также смесь производных  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм моносахаридов, которые таутомерами не являются и, следовательно, самопроизвольно друг в друга не переходят.



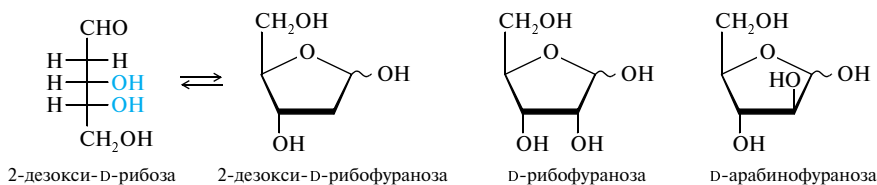
### 31.1.5. Неклассические моносахариды и производные моносахаридов

Неклассические моносахариды имеют общий принцип строения с рассмотренными до этого представителями, но отличаются от них либо видоизменением одной или нескольких функциональных групп, либо их отсутствием (чаще всего — группы OH). К производным моносахаридов относят соединения, в которых функциональная группа классического или неклассического моно-

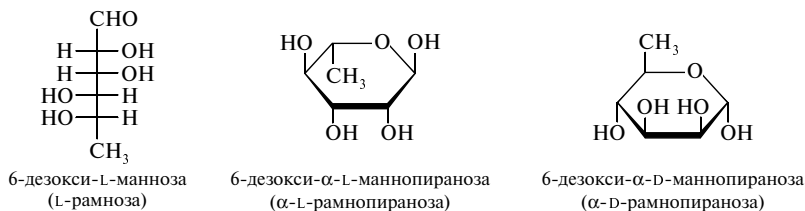
сахарида трансформирована в обычном понимании органической химии, например: полуацетальная группа превращена в ацетальную, гидроксильная или карбоксильная группа — в сложноэфирную, аминогруппа — в амидную и т. д. На приводимых далее примерах одновременно рассматриваются и правила номенклатуры ИЮПАК—ИЮБ для этих соединений.

**Дезоксисахара.** К дезоксисахарам относятся углеводы, лишённые одной или более гидроксильных группы, кроме полуацетальной. В названии это отражается префиксом **дезокси-** с указанием локанта.

Важнейшим из дезоксисахаров является 2-дезокси-D-рибоза — компонент дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК). Это исторически сложившееся название не является строго номенклатурным, так как в молекуле содержатся только два центра хиральности (без учета атома С-1 в циклической форме), поэтому это соединение с равным правом может быть названо 2-дезокси-D-арабинозой. Более правильное название для открытой формы: 2-дезокси-D-эритро-пентоза (D-эритро-конфигурация выделена цветом).



Один из наиболее распространенных в растительном мире дезоксисахаров — 6-дезокси-L-манноза (тривиальное название — L-рамноза).



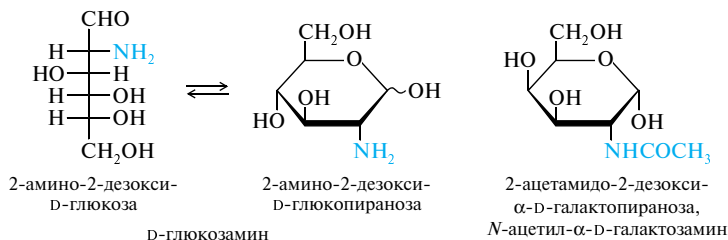
Для изображения L-сахаров формулами Хеурса можно воспользоваться следующим приемом: преобразовать сначала открытую форму соответствующего D-энантиомера в формулу Хеурса (правая из приведенных выше формул), а затем изменить конфигурации всех асимметрических центров, включая полуацетальный.

**Аминосахара.** Эти представители углеводов содержат аминогруппу (в том числе и замещенную) вместо спиртового гидроксила, т. е. фактически являются аминодезоксисахарами. Такая замена указывается префиксом **дезокси-** и обозначением нового заместителя, например **амино-**, которые перечисляются по общему правилу в алфавитном порядке: 2-амино-2-дезокси-D-глюкоза. Наиболее распространенные аминосахара содержат аминогруппу при С-2, и для них часто используют полутривиальные названия от соответствующих моносахаридов: глюкозамин, галактозамин и т. д.

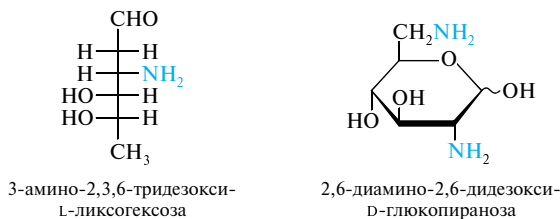
В природных производных аминосахаров аминогруппа часто бывает замещена — ацилирована или алкилирована. Такое замещение отражается соот-



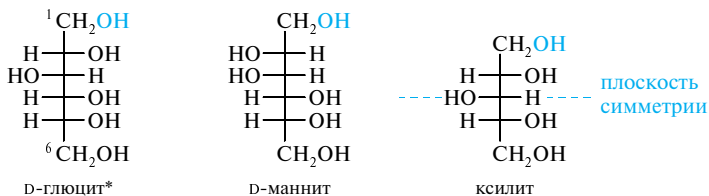
ветствующим префиксом (например, **ацетамидо-** — в систематическом названии или **ацетил-** с локантом «N» (азот) — в полутривиальном названии), как показано на примере N-ацетил-D-галактозамина.



Структурными компонентами многих антибиотиков являются аminosахара с различным расположением аминогруппы, причем в молекуле могут присутствовать несколько аминогрупп и дезоксизвенья. Так, противоопухолевые антибиотики адриамицин (см. 18.4.9) и близкий по структуре рубомицин содержат остаток 3-амино-2,3,6-тридезоксигексозы. Компонентом канамицинов является остаток 2,6-диамино-2,6-дидезокси-D-глюкопиранозы.



**Альдиты.** К альдитам, или *сахарным спиртам*, относятся многоатомные спирты, содержащие гидроксильную группу вместо оксогруппы. Из альдоз при этом получается (в том числе и химическим способом) только один альдит, в названии которого суффикс **-ит** заменяет суффикс **-оза** предшественника. Поскольку альдиты обладают более симметричной структурой, чем альдозы, то среди них встречаются *мезо*-соединения (внутренне симметричные), как, например, ксилит. В таких случаях символы D или L излишни, а для большей ясности можно использовать префикс *мезо-*, например *мезо*-ксилит.

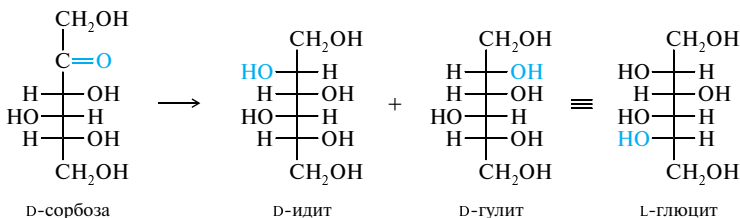


Другая особенность номенклатуры альдитов заключается в возможности альтернативных названий из-за неоднозначности выбора способа нумерации

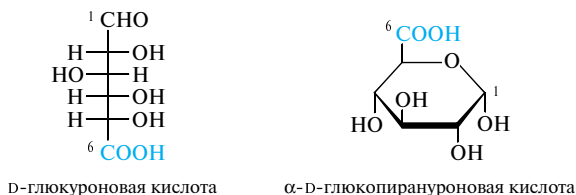
\* Буква «ц» возникла от английской транскрипции этого слова, где добавляется суффикс **-itol** (glucitol). Надо сказать, что суффикс **-итол** точнее отражает функциональную принадлежность этих соединений к классу спиртов. В русской фармацевтической терминологии можно встретить такие названия, как ксилитол, маннитол.

цепи. Так, вполне допустимо нумеровать цепь от нижнего атома углерода в молекуле D-глюцита, и тогда это соединение следует отнести к L-ряду (если прибегнуть к схеме 31.2, то нетрудно убедиться, что это будет L-гулит). Предпочтение в таких случаях отдают названию, имеющему алфавитный приоритет, т. е. **глюцит**, а не **гулит**.

Не следует давать названия альдитам от кетоз, так как атом углерода (обычно C-2), приобретающий гидроксильную группу, становится при этом хиральным, что приводит к паре эпимеров. Тем не менее D-глюцит — наиболее важный из альдитов — в отечественной литературе чаще называется «сорбит», хотя ни один из альдитов, образованных из D-сорбозы, не является им. L-Сорбоза может быть преобразована в два альдита, одним из которых будет D-глюцит.



**Кислые сахара.** Моносахариды, в молекуле которых вместо звена  $\text{CH}_2\text{OH}$  содержится карбоксильная группа, имеют родовое название *уроновые кислоты*. В названиях представителей используется сочетание **-уроновая кислота** вместо суффикса **-оза** соответствующего нейтрального аналога. Нумерация цепи ведется от альдегидного атома углерода, а не от карбоксильного, чтобы сохранить структурное родство с исходной альдозой.

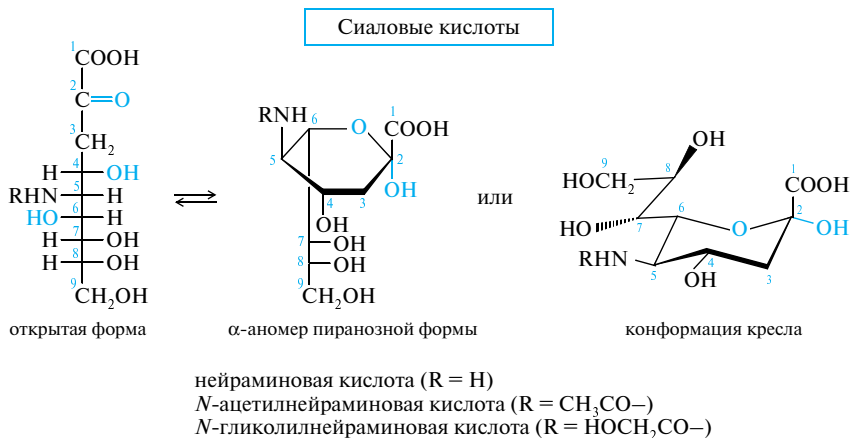


Моносахариды, у которых вместо альдегидной содержится карбоксильная группа, относятся к *альдоновым кислотам*. Если карбоксильные группы присутствуют на обоих концах углеродной цепи, то такие соединения имеют родовое название *альдаровые кислоты* (прежнее название — сахарные кислоты). В номенклатуре этих типов кислот применяются соответственно сочетания **-оновая кислота** и **-аровая кислота**.



Альдоновые и альдаровые кислоты не могут образовывать таутомерных циклических форм, поскольку лишены альдегидной группы.

**Сиаловые кислоты.** Уникальными с точки зрения поли- и гетерофункциональности соединениями являются девятиуглеродные моносахариды, называемые сиаловыми кислотами. Их можно отнести и к альдоновым кислотам, и к дезокси- и аминасахарам; нетрудно заметить, что сиаловые кислоты представляют собой кетозы. Наиболее значимые из них — **нейраминавая кислота** и ее производные *N*-ацетил- и *N*-гликолилнейраминавая кислоты, в которых аминогруппа ацилирована соответственно уксусной и гликолевой (гидрокси-уксусной) кислотами.

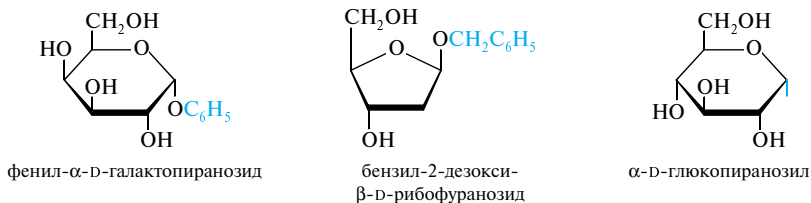


Сиаловые кислоты чрезвычайно распространены в природе как в свободном, так и в связанном виде. Они входят в состав олигосахаридов молока, ганглиозидов мозга и гликопротеинов групповых веществ крови.

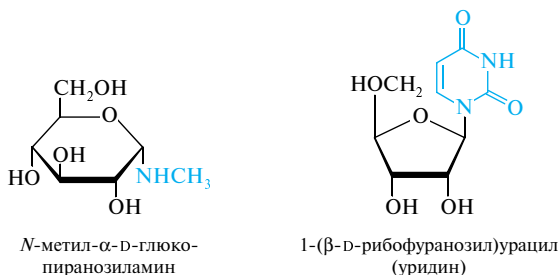
**Гликозиды.** Формально гликозиды образованы замещением атома водорода полуацетальной гидроксильной группы на алкильный или арильный радикал. Неуглеводный компонент гликозида называется *агликоном*.

⚠ С химической точки зрения гликозиды являются смешанными ацетальми циклических форм альдоз или кетоз.

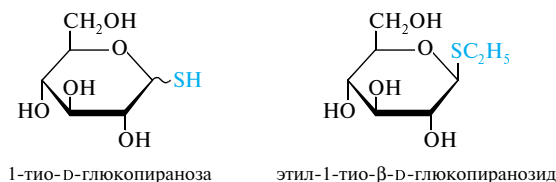
Корень *глик* в словах «гликозид» и «гликоза» используется как общее (родовое) обозначение любого сахара или его производного, а не какого-либо конкретного соединения. Название гликозида включает название родоначального сахара с заменой суффикса *-оза* на *-озид* с указанием всех конфигурационных признаков и размера цикла, перед которым через дефис помещают название радикала-заместителя. Если из циклической формы моносахарида удалена полуацетальная группа OH, то остаток называется *гликозильным*, например  $\alpha$ -D-глюкопиранозил,  $\beta$ -D-фруктофуранозил и т. д.



Аналоги гликозидов, в которых углеводный и агликоновый компоненты связаны через атом азота, называются *N*-гликозидами. В природных соединениях широко представлены *N*-гликозиды гетероциклических оснований. *N*-Гликозиды называют как *N*-замещенные гликозиламины или замещенные гликозильным остатком гетероциклы, хотя для последних имеется более простая номенклатурная система (см. 33.1).

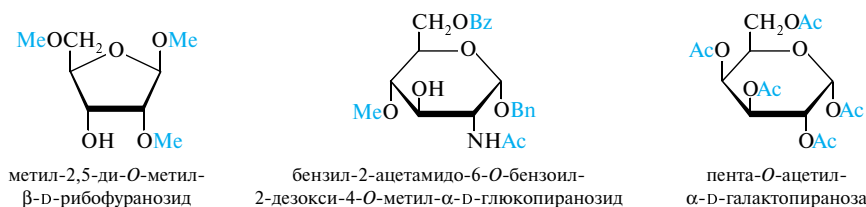


Значительно реже встречаются в природе *S*-гликозиды, которые можно рассматривать как производные 1-тиосахаров. Это отражается и в названии *S*-гликозидов, например:

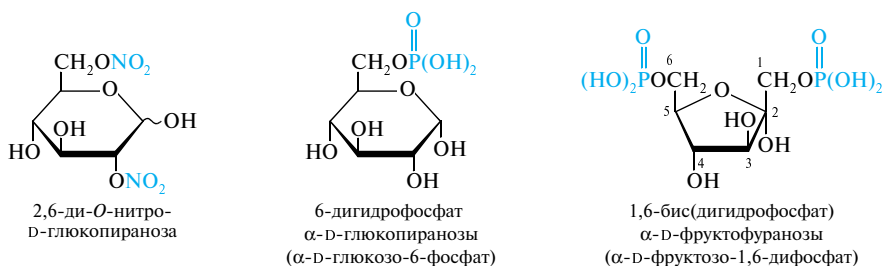


**Простые и сложные эфиры.** В сложных эфирах замещение атома водорода в группе OH исходного углевода обозначают названием ацильного заместителя с указанием места замещения — цифрового локанта, если это необходимо, и символа «O» (замещение у атома кислорода). При наличии нескольких одинаковых заместителей указатель «O» не повторяют.

Тот же принцип действует и для простых эфиров, но замещение не должно касаться полуацетального гидроксила (иначе это приводит к гликозидам). Заместители перечисляются в алфавитном порядке, однако в случае эфиров гликозидов радикал гликозида помещается первым. Для большей компактности формул (особенно в области углеводов) допускается использование общепринятых сокращений: Ac — ацетил, Bn — бензил, Bz — бензоил, Me — метил, Et — этил, Pr — пропил, Bu — бутил, Ph — фенил и др.



Сложные эфиры азотной и серной кислот называют тем же способом с использованием соответственно префиксов *нитро-* и *сульфо-* для групп  $\text{NO}_2$  и  $\text{SO}_3\text{H}$ . В названии эфиров фосфорной кислоты слово «фосфат» помещают отдельно перед названием углевода (в родительном падеже). Часто, особенно в биохимической литературе, применяют несколько упрощенные названия фосфатов сахаров, как показано ниже в скобках.



### 31.2. Физические свойства

Моносахариды — бесцветные и в большинстве случаев кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде, диметилформамиде и диметилсульфоксиде, умеренно — в уксусной кислоте и пиридине, плохо — в спиртах и практически нерастворимы в органических растворителях невысокой полярности. Многие моносахариды гигроскопичны. Растворимость и кристалличность моносахаридов определяются главным образом присутствием в их молекулах большого числа полярных гидроксильных групп, склонных к образованию водородных связей. Однако производные моносахаридов с замещенными гидроксильными группами (ацетаты и особенно метиловые эфиры) достаточно летучи и могут перегоняться в вакууме.

В растворах моносахариды сильно сольватированы, что часто приводит к образованию вязких «сиропов» и затрудняет кристаллизацию. Другим препятствием кристаллизации является склонность к таутомерным превращениям, когда по отношению к одному из таутомеров другой выступает как примесь.

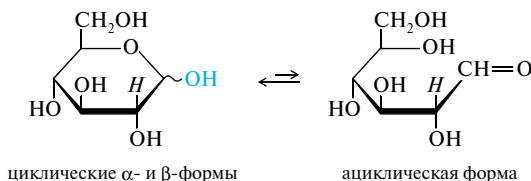
Все моносахариды и их производные (за исключением *мезо*-соединений) являются оптически активными веществами, и это свойство используется в целях идентификации, особенно для некристаллических веществ. Для мутаротирующих соединений приводят обычно два значения удельного вращения — начальное (экстраполированное к нулевому времени) и равновесное (по завершении мутаротации), что записывается, например, для  $\alpha$ -*D*-ксилозы следующим образом:  $[\alpha]_D +94 \rightarrow +19^\circ$ . Сравнение величин удельного вращения аномерных пар свободных моносахаридов и их производных (гликозидов и сложных эфиров) позволяет различать аномеры на том основании, что  $\alpha$ -аномеры *D*-ряда всегда являются более правовращающими, чем  $\beta$ -аномеры.

Следует упомянуть, что почти все моносахариды обладают сладким вкусом, но заметно различаются по сладости. Так, *D*-глюкоза и *D*-глюцит (сорбит) значительно менее сладкие, чем сахароза (тростниковый сахар), а фруктоза и ксилит примерно вдвое слаще сахарозы.

### 31.3. Химические свойства моносахаридов и их производных

Моносахариды обладают богатыми функциональными возможностями. Только в классических моносахаридах можно выделить следующие реакционные центры (а в неклассических моносахаридах, кроме альдитов, их еще больше):

- полуацетальная гидроксильная группа (выделена цветом);
- спиртовые гидроксильные группы (остальные гидроксилы);
- карбонильная группа ациклической формы;
- СН-кислотный центр — атом С-2 в альдозах (выделен курсивом).



#### 31.3.1. Реакции полуацетального гидроксила

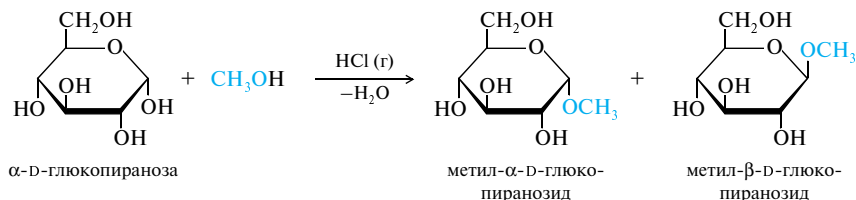
Свидетельством высокой реакционной способности полуацетального гидроксила является тот факт, что свободные моносахариды довольно ограниченно распространены в природе. Большой частью моносахаридные остатки входят в состав более сложных соединений — гликозидов, олиго- и полисахаридов. Гликозидная связь соединяет моносахаридные остатки с неуглеводными компонентами, друг с другом (в олиго- и полисахаридах), с белковыми и липидными молекулами (в смешанных биополимерах). Поэтому образование гликозидов можно считать одной из важнейших реакций в химии и биохимии углеводов.

Поскольку гликозиды представляют собой частный случай ацеталей, то их образование должно подчиняться общим принципам взаимодействия карбонильных соединений со спиртами. Однако необходимо учитывать полуацетальную природу моносахаридов и существенное различие атомов кислорода, включенных в полуацетальный фрагмент. Один из них является частью циклической системы, другой (в составе полуацетального гидроксила) может подвергаться замещению молекулой спирта, давая гликозид.

Формально не существует разницы между синтезом гликозида простейшего спирта метанола и какого-либо сложного спирта. Но есть принципиальные методические различия, связанные, во-первых, с большей реакционной способностью низших спиртов и, во-вторых, с возможностью их использования в большом избытке, а часто и в качестве растворителя.

В зависимости от поставленной цели различны и требования, предъявляемые к синтезу гликозидов. Если в синтезе гликозидов низших спиртов стерическая направленность реакции не столь важна (смеси аномерных гликозидов легко поддаются разделению), то в реакциях со сложными объектами важнейшим фактором, наряду с эффективностью, становится стереоспецифичность реакции.

**Синтез гликозидов по Фишеру.** Этот классический метод (1893) основан на кислотно-катализируемой реакции моносахаридов с низшими спиртами и описывается следующей схемой (на примере реакции D-глюкозы с метанолом):



Метод очень прост в препаративном отношении, но приводит к смеси аномерных гликозидов. Более того, в результате получают и заметные количества фуранозидов, особенно на начальных этапах реакции. Состав смеси образующихся гликозидов контролируется конформационными и термодинамическими факторами и зависит от стереохимии конкретного моносахарида. Лишь в отдельных благоприятных случаях возможно явное преобладание одного из изомеров, что значительно облегчает его выделение. Примером может служить реакция D-маннозы с метанолом, приводящая практически только к одному продукту —  $\alpha$ -пиранозиду (табл. 31.2).

Т а б л и ц а 31.2. **Равновесный состав (%) гликозидов, образующихся в реакции с метанолом в присутствии 1% HCl при 35 °C**

Моносахарид	Пиранозиды		Фуранозиды	
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
D-Глюкоза	66	33	<1	<1
D-Галактоза	58	20	6	16
D-Манноза	94	5	<1	0
D-Рибоза	12	66	5	17
D-Ксилоза	65	30	2	3
D-Фруктоза	3	46	25	26

В таблице не случайно не приведены выходы продуктов реакции. В основном они будут опущены и в других реакциях, рассматриваемых в настоящей главе. Этому есть две причины. Во-первых, даже в однотипных реакциях выходы продуктов могут сильно различаться, поскольку на ход реакции существенное влияние оказывает стереохимия субстрата. Во-вторых, в химии углеводов выход продукта в значительной степени зависит от способа его выделения, особенно если учесть часто встречающиеся трудности с кристаллизацией углеводов и тем более, когда в реакции образуется не единственный продукт. Так, в реакции D-глюкозы с метанолом выход метил- $\alpha$ -D-глюкопиранозид (кстати, легко кристаллизующегося вещества) после многих кристаллизаций составляет около 50%, а его  $\beta$ -аномер выделен с выходом всего 1,2%.

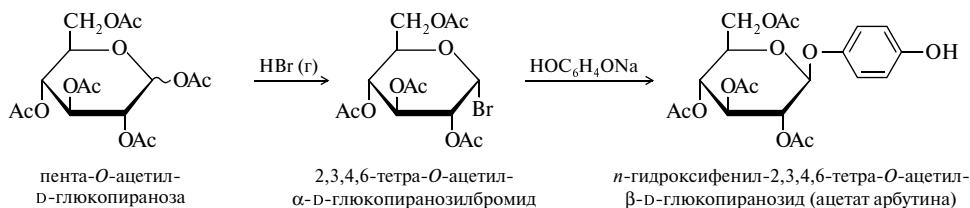
Несмотря на кажущуюся простоту этой реакции, механизм ее достаточно сложен, поскольку в реакционной смеси присутствуют как минимум пять взаимопревращающихся соединений: исходный моносахарид и четыре гликозида. С формальной же точки зрения образование гликозидов по Фишеру

можно рассматривать как превращение циклического полуацетала (моносахарида) в ацеталь (гликозид), т. е. как нуклеофильное замещение гидроксильной группы на алкоксильную\*. Важно подчеркнуть, что указанные в табл. 31.2 смеси гликозидов образуются независимо от того, какова была форма исходного моносахарида, так как реакции со спиртом предшествует быстрое, особенно в кислой среде, установление равновесия между таутомерами.

Главное ограничение метода Фишера состоит в неприменимости его для синтеза гликозидов со сложными по структуре спиртами, поскольку реакция проводится в среде самого спирта — гликозильного акцептора, а далеко не все спирты являются жидкостями.

**Другие методы синтеза гликозидов.** Исторически первый синтез гликозида (А. Михаэль, 1879) содержал подспудно основную идею методов, пригодных для получения гликозидов со сложными агликонами. Сейчас мы знаем, что в реакциях нуклеофильного замещения хорошей уходящей группой являются галогенид-ионы ( $I^- > Br^- > Cl^-$ ). Производные моносахаридов с атомом галогена вместо полуацетальной ОН-группы, называемые *гликозилгалогенидами*, и были предложены для этой цели. Обычно это — гликозилбромиды или гликозилхлориды, так как иодиды слишком реакционноспособны (и поэтому лабильны). Но ввиду высокой реакционной способности гликозилбромидов и в меньшей степени гликозилхлоридов все остальные гидроксильные группы в их молекуле должны быть защищены. Наиболее часто используется ацильная (сложноэфирная) защита, которая легко вводится и столь же легко при надобности удаляется (см. 31.3.3). Ацилированные гликозилгалогениды, называемые также *ацилгалогенозами*, легко образуются при действии газообразного галогеноводорода на полные сложные эфиры моносахаридов.

Этим методом по приведенной ниже схеме еще более 100 лет назад был получен первый природный гликозид — **арбутин** (в виде ацетата).



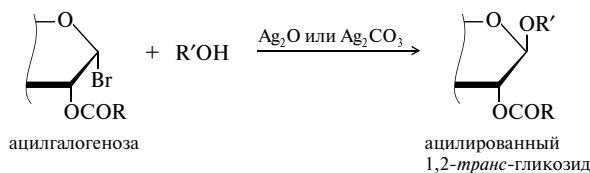
К безусловным достоинствам ацилгалогенозов следует отнести их высокую (в сравнении со свободными моносахаридами) гликозилирующую способность и образование из них гликозида с фиксированным размером цикла. Кроме того, оказалось, что реакция протекает с высокой стереоспецифичностью, т. е. из так называемых 1,2-*цис*-галогенидов ( $\alpha$ -аномеров *D*-ряда) образуются 1,2-*транс*-гликозиды ( $\beta$ -аномеры *D*-ряда). Существенным ограничением метода Михаэля является довольно узкий круг гликозилируемых объектов, к которым относятся главным образом фенолы и другие соединения, способные легко образовывать анионы.

Важной вехой в развитии гликозидного синтеза стал *метод Кёнигса—Кнорра* (1901), основанный на конденсации ацилгалогенозов со сложными спиртами в присутствии оксида или карбоната серебра. Роль соединений серебра заключается не только

\* Здесь интересно отметить, что получение ацеталей в реакции альдегидов со спиртами в присутствии кислотных катализаторов было также впервые осуществлено Э. Фишером, причем несколько позже (1897), чем открытый им способ получения гликозидов.

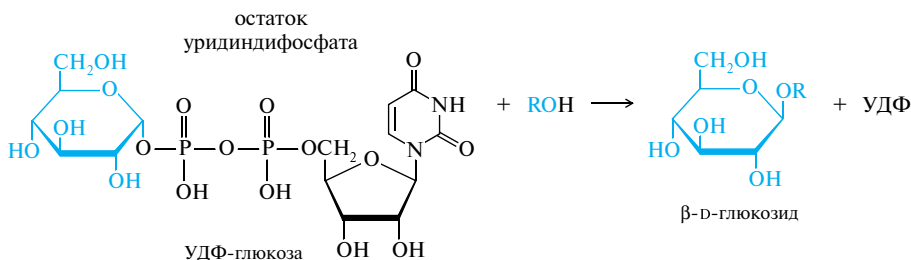


в связывании выделяющегося галогеноводорода, но и, как стало известно позднее, в облегчении разрыва связи С—галоген.



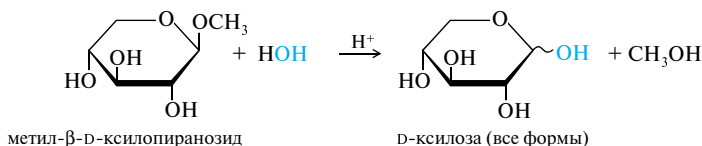
Вплоть до 1960-х годов реакция Кёнигса—Кнорра и ее многочисленные модификации оставались главными методами создания 1,2-*транс*-гликозидной связи. Во второй половине XX в. методы синтеза гликозидов непрерывно совершенствовались как с точки зрения эффективности реакции, так и с учетом ее стерической направленности.

Принципиально тем же путем осуществляется синтез гликозидов в живых организмах, только уходящей группой в молекуле гликозильного донора служит остаток нуклеозиддифосфатов. Например, в образовании глюкозидов это остаток уридиндифосфата (УДФ). Ферментативному гликозилированию могут подвергаться спиртовый и фенольный гидроксилы, а также гидроксильная группа моносахаридного остатка. В последнем случае реакция представляет биосинтез олигосахаридов.



Реже в биосинтезе гликозидов и олигосахаридов принимают участие 1-фосфаты сахаров.

**Расщепление гликозидов.** Из всех реакций гликозидов наибольшее значение имеет гидролиз — реакция, обратная получению гликозидов.

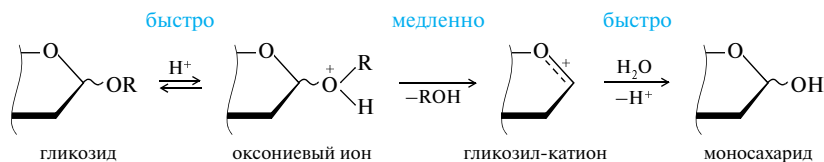


**!** Гликозиды, являющиеся по химической природе ацетальми, гидролизуются разбавленными кислотами и устойчивы к гидролизу в слабощелочной среде.

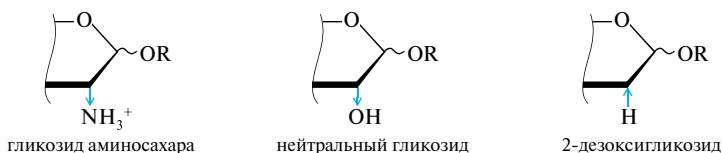
Скорость этой реакции и вытекающие отсюда условия полноты гидролиза варьируют в широких пределах и зависят в первую очередь от природы моносахаридного остатка и в меньшей степени — от агликоновой части. Устойчивость гликозидов к гидролизу возрастает в следующем ряду: 2-дезоксисахара <

< пентозы < гексозы  $\approx$  *N*-ацетиламиносахара < аминосахара. Например, гидролиз алкилпиранозидов нейтральных сахаров достигается за несколько часов кипячением в 1—5 М хлороводородной или серной кислоте, тогда как метилгликозиды 2-дезоксисахаров гидролизуются менее чем за 1 ч при 20 °С в 0,1 М минеральной кислоте. Наиболее гидролитически устойчивы, как правило, гликозиды уроновых кислот. Можно также отметить, что фуранозиды гидролизуются примерно в 100 раз быстрее изомерных пиранозидов. Конфигурация аномерного центра не оказывает существенного влияния на скорость гидролиза. И наконец, гликозиды с ароматическими агликонами гидролизуются заметно быстрее (на 1—2 порядка), чем с алифатическими.

Механизм реакции гидролиза гликозидов, как и их образования, достаточно сложен, но многие экспериментальные факты согласуются со следующей упрощенной схемой:



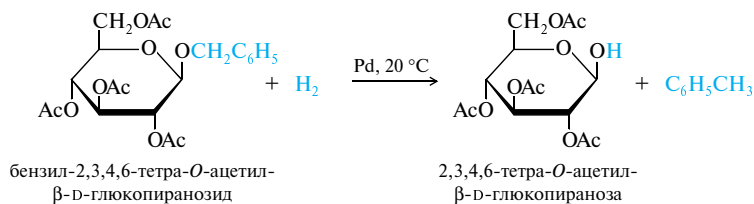
На суммарную скорость реакции влияет положение равновесия на первой (быстрой) стадии, а также электронные и стерические факторы, способные облегчить образование гликозил-катиона на второй (медленной) стадии. Так, электронные факторы объясняют высокую устойчивость к гидролизу гликозидов аminosахаров, которые в кислой среде протонированы по аминогруппе. Положительный заряд затрудняет дальнейшее протонирование атома кислорода и дестабилизирует соответствующий гликозил-катион. Напротив, отсутствие электроноакцепторного заместителя рядом с гликозидным центром в 2-дезоксигликозидах делает оксониевый ион и гликозил-катион более устойчивыми и, таким образом, облегчает гидролиз.



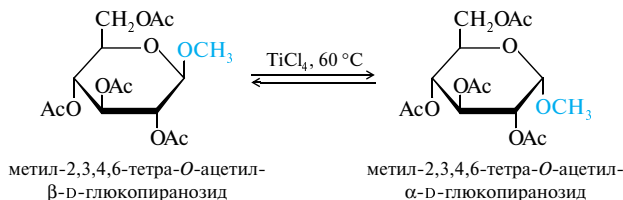
Наряду с гидролизом существуют и иные способы расщепления гликозидной связи — *алкоголиз* (действие спиртов) и *ацетолиз* (действие уксусного ангидрида). Обычно эти реакции используются для расщепления олиго- и полисахаридов, поэтому они будут рассмотрены в гл. 32.

Особый случай представляют бензилгликозиды, способные подвергаться каталитическому гидрогенолизу с образованием свободных моносахаридов. Поскольку в этой реакции не затрагивается связь С-1—О (как это происходит при гидролизе), то получаемый моносахарид поначалу сохраняет конфигурацию аномерного центра. Многие функциональные группы производных бензилгликозидов при гидрогенолизе остаются неизменными (например, аце-

тильные в приведенном ниже примере), что используется в синтетической практике для временной защиты полуацетального гидроксила.



**Аномеризация гликозидов.** Гликозиды не способны подвергаться самопроизвольной мутаротации и аномеризации, ибо эти процессы протекают через раскрытие цикла. Однако в неводных средах в присутствии кислот Льюиса аномерные алкилгликозиды (но не арилгликозиды) и особенно их сложные эфиры обратимо переходят друг в друга.

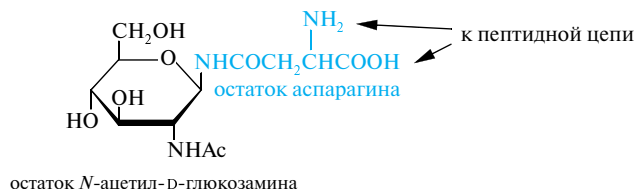


Реакция приводит к аномерной смеси гликозидов, и их соотношение определяется термодинамическими факторами. Преобладающими являются аномеры с аксиальной алкоксигруппой, т. е.  $\alpha$ -D-гликозиды. На примере глюкозидов доказано, что реакция протекает по мономолекулярному механизму и внутримолекулярно.

**N-Гликозиды.** В зависимости от природы азотсодержащего агликона *N*-гликозиды подразделяются на три типа:

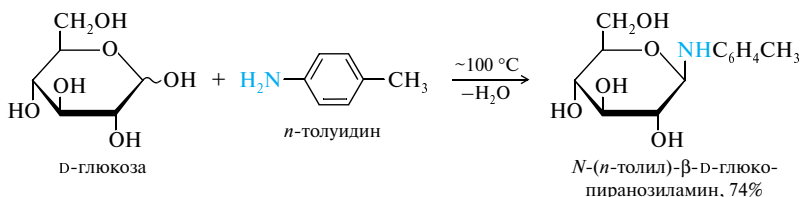
- гликозиламины — соединения, содержащие у аномерного центра аминогруппу или остаток алифатического или ароматического амина;
- гликозиламины — соединения, в которых гликозильный остаток связан с амидным атомом азота, т. е. фрагментом —NHCOR;
- нуклеозиды — гликозильные производные гетероциклов (см. 33.1).

Гликозиламидная связь, наряду с *O*-гликозидной, представляет собой один из типов соединения углеводов с белками в молекулах смешанных биополимеров:

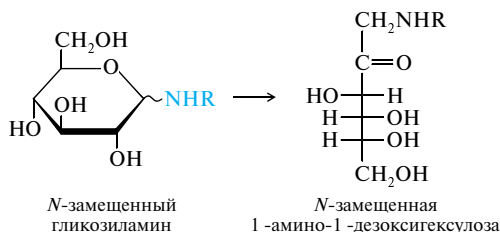


Первые два типа *N*-гликозидов по химическим свойствам напоминают *O*-гликозиды. Основное внимание в данном разделе будет уделено гликозил-аминам.

Гликозиламины получают обычно прямой конденсацией моносахаридов с аминами в спиртовом или водно-спиртовом растворе. Наиболее гладко реакция идет с аммиаком и ароматическими аминами. Следует отметить, что гликозиламиды и нуклеозиды этим способом не получаются.

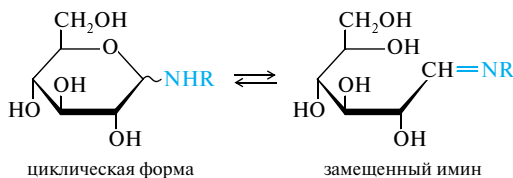


Реакция моносахаридов с более основными аминами — алифатическими — может осложняться *перегруппировкой Амадори*, в результате которой образуется производное кетозы (на схеме для простоты показано в ациклической форме). Это превращение происходит при нагревании гликозиламинов под действием кислот или оснований и имеет практическое значение, в частности является одной из стадий промышленного производства витамина В<sub>2</sub> (рибофлавина). Механизм перегруппировки до конца не ясен.



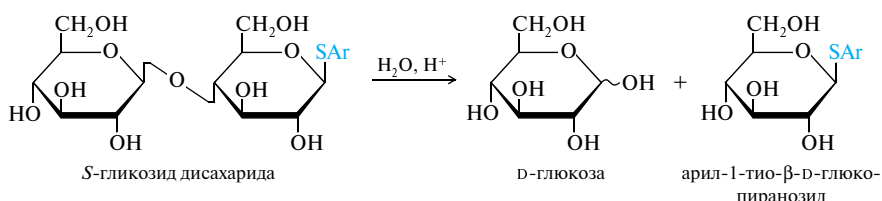
Из трех типов гликозидов — *O*-, *N*- и *S*-гликозидов — гликозиламины относятся к наиболее легко гидролизуемым соединениям. Гидролиз катализируется как кислотами, так и основаниями, причем оптимум рН находится в диапазоне 3—5. Примечательно, что в сильноокислой или сильнощелочной среде гликозиламины не гидролизуются. По-видимому, для гидролиза необходимо присутствие как протонов, так и гидроксид-ионов, и это свидетельствует о различиях в механизме гидролиза гликозиламинов и *O*-гликозидов.

Отличительной чертой гликозиламинов является их способность мутаровать в растворах. Как и для нейтральных сахаров, этот процесс осуществляется через открытую форму, которая в случае гликозиламинов, содержащих фрагмент NH, представляет собой замещенный имин (основание Шиффа). Поэтому гликозиламины способны вступать в некоторые реакции присоединения, характерные для ациклических иминов, т. е. они в чем-то сходны со свободными моносахаридами.

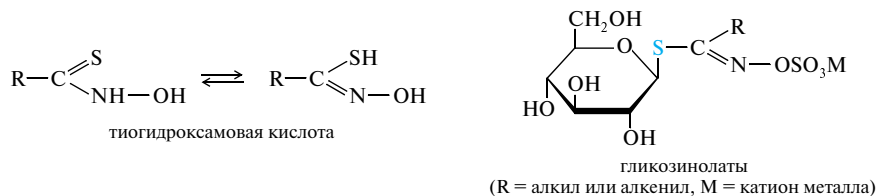


**S-Гликозиды (тиогликозиды).** В отличие от *O*- и *N*-гликозидов тиогликозиды не получают прямой конденсацией моносахаридов с тиолами, так как в этом случае образуются преимущественно ациклические дитиоацетали (см. 31.3.2). Тем не менее они рассматриваются в настоящем разделе в сопоставительном плане с гликозидами других типов.

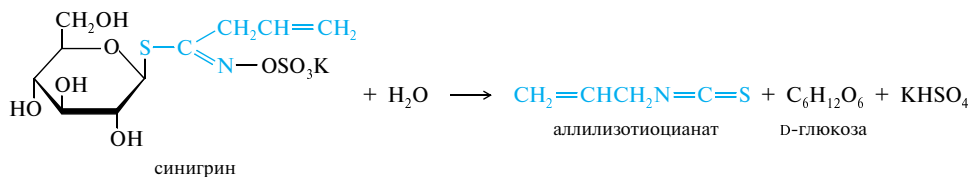
Тиогликозиды характеризуются повышенной по сравнению с *O*-гликозидами, устойчивостью к кислотному гидролизу. Показательным в этом плане является избирательный гидролиз тиогликозида дисахарида — соединения, содержащего оба типа гликозидной связи. В специально подобранных условиях с хорошим выходом может быть получен *S*-гликозид.



Наиболее известными природными *S*-гликозидами являются так называемые *гликозинолаты* — сложные производные тиогидроксамовых кислот (о гидроксамовых кислотах см. 20.5).



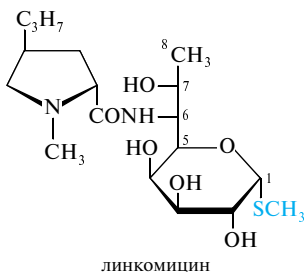
Гликозинолаты содержатся в семенах горчицы. Действующим началом горчичников является аллильное производное — *с и н и г р и н*. Под действием ферментов, находящихся в семенах горчицы, при определенной температуре в присутствии воды синигрин расщепляется с образованием аллилизотиоцианата, примечательного своим жгучим действием.



Свободный аллилизотиоцианат и некоторые другие изотиоцианаты также содержатся в семенах горчицы. Поэтому изотиоцианаты называют иногда *горчичными маслами* (не путать с маслом горчицы), среди которых имеются вещества, обладающие бактерицидными, фунгицидными и инсектицидными свойствами.

К *S*-гликозидам относится антибиотик *линкомицин*, продуцируемый актиномицетами. В антибиотиках группы линкомицина варьируют в ос-

новном заместители в пирролидиновом кольце. Обращает на себя внимание необычность углеводного компонента антибиотиков этой группы — это 6-амино-6,8-дидезоксипроизводное восьмиуглеродной альдозы с шестью асимметрическими центрами.



линкомицин

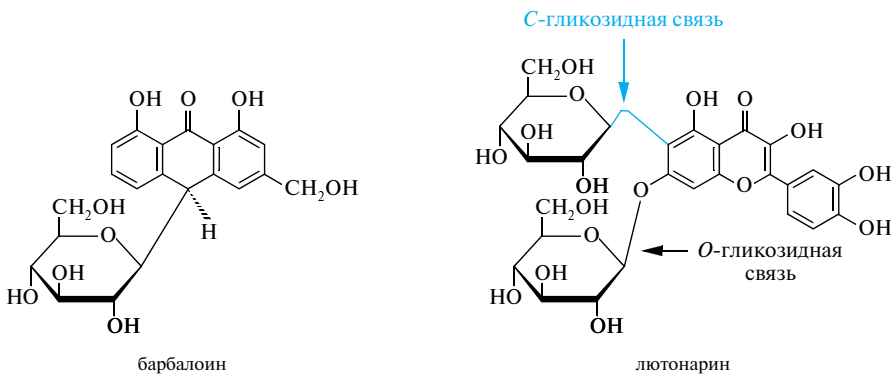
**C-Гликозиды.** Этим термином называют соединения, в которых гликозильный остаток соединен непосредственно с алкильной или арильной группой R.



C-гликозиды

Название «C-гликозиды» следует признать крайне неудачным, так как никаких свойств гликозидов эти соединения не проявляют, ибо не являются ацетальми, а представляют собой циклические простые эфиры — 1-замещенные 1,5- или 1,4-ангидрополиолы (см. также 1,4-сорбитан, 31.3.2). В систематической номенклатуре это название не используется, но сохраняется как родовое.

Известно много природных соединений этого типа, в которых углеводные остатки соединены с ароматическими фрагментами. Так, в различных видах алоэ содержится антраценовое производное **барбалоин**. Наиболее широко C-гликозиды представлены в семействе флавоноидов (см. 42.1.1), причем наряду с C-гликозидной связью часто присутствует и обычная O-гликозидная связь, как, например, в **лютонарине**.



барбалоин

лютонарин

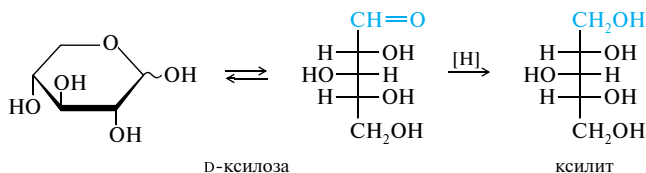
Среди углеводных компонентов *C*-гликозилированных флавоноидов (как и *O*-гликозидов) чаще всего встречается *D*-глюкоза. Реже представлены *L*-рамноза, *D*-галактоза, *D*-ксилоза, *L*-арабиноза и дисахаридные фрагменты перечисленных моносахаридов.

Самой отличительной чертой *C*-гликозидов следует считать их устойчивость к гидролизу, поскольку, как уже было сказано, они гликозидами не являются.

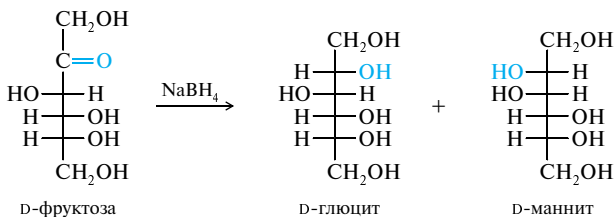
### 31.3.2. Реакции карбонильной группы

Присутствующей в равновесии в незначительном количестве открытой формы бывает достаточно для проявления многих типичных свойств карбонильного соединения. В практических и аналитических целях наиболее важными являются реакции восстановления и окисления моносахаридов.

**Восстановление.** Различные восстановители легко превращают альдегидную группу в первичноспиртовую, что приводит к образованию многоатомных спиртов — альдитов.



При восстановлении альдоз получается только один альдит, из кетоз образуется смесь эпимерных (обычно по *C*-2) продуктов.

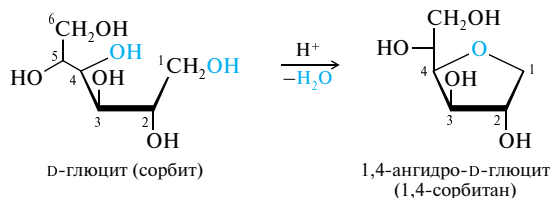


В лабораторной практике восстановление обычно проводят борогидридами щелочных металлов в водной или водно-органической среде с учетом растворимости моносахарида. Интересно отметить, что более мощный восстановитель — алюмогидрид лития  $\text{LiAlH}_4$  — действует в случае моносахаридов менее эффективно. Это объясняется тем, что алюмогидрид лития можно применять только в безводных средах, где переход циклической формы в открытую происходит значительно медленнее.

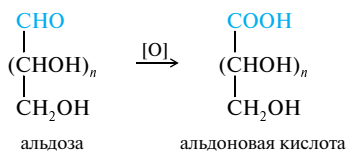
В промышленности восстановление осуществляют каталитически при повышенных температуре и давлении в присутствии обычных катализаторов гидрирования — палладиевых, платиновых или никелевых.

Ксилит и *D*-глюцит (сорбит) — наиболее важные из альдитов (ввиду доступности исходного сырья) и используются как заменители сахара при сахарном диабете. Восстановление *D*-глюкозы в *D*-глюцит является одной из стадий промышленного производства аскорбиновой кислоты (см. 31.3.3).

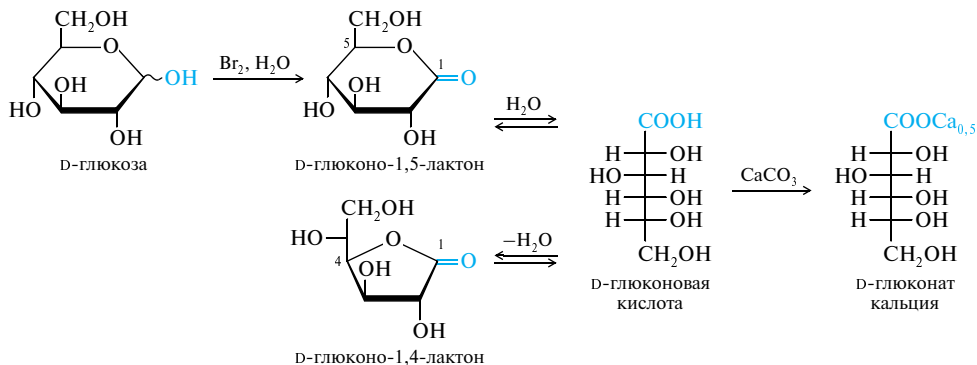
На базе D-глюцита основано производство неионогенных ПАВ, которые находят широкое применение, в том числе и в фармации (см. 37.5.2). С этой целью D-глюцит кислотной обработкой превращают в 1,4-сорбитан — циклический простой эфир, являющийся одновременно и четырехатомным спиртом.



**Окисление.** В молекуле моносахарида окислению может быть подвергнут любой атом углерода, но легче всего окисляется полуацетальная группа — потенциальная альдегидная группа альдоз. При действии мягких окислителей образуются *альдоновые кислоты*.



В качестве окислителей использовались хлор или иод в щелочных растворах, ацетат или оксид ртути(II), но наилучшим избирательным окислителем оказался бром в водной среде. Изучение механизма реакции окисления бромом показало, что в реакцию вступает не открытая форма моносахарида (что вполне логично предположить), а пиранозная, причем β-аномер окисляется значительно быстрее α-аномера. Так, первичным продуктом окисления D-глюкозы является шестичленный δ-лактон (1,5-лактон), находящийся в равновесии с ациклической формой D-глюконовой кислоты, которая, в свою очередь, циклизуется и в γ-лактон.

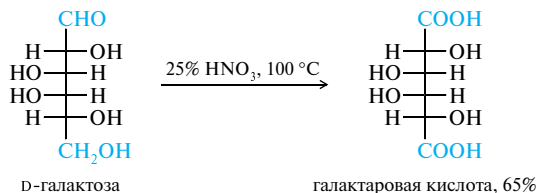


Окисление бромом часто проводят в присутствии карбонатов кальция или бария, которые не только нейтрализуют образующиеся кислоты (HBr и HOBr), но и способствуют выделению продукта в виде малорастворимых солей.

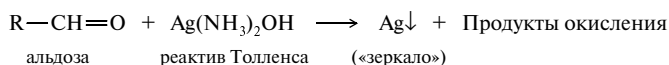
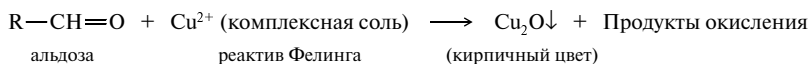


Глюконат кальция применяется в медицине. В промышленности его получают электролитическим способом с использованием бромида и карбоната кальция. Выделяющийся на аноде бром окисляет глюкозу, а карбонат превращает глюконовую кислоту в кальциевую соль.

Действие более сильных окислителей, таких как азотная и хромовая кислоты, перманганат калия и даже ионов  $\text{Cu}^{2+}$  или  $\text{Ag}^+$ , приводит к глубокому распаду моносахаридов с разрывом С—С-связей. Сохранение углеродной цепи наблюдается только в отдельных случаях, например при окислении D-глюкозы в D-глюконовую кислоту или D-галактозы в галактаровую (слизевую) кислоту.



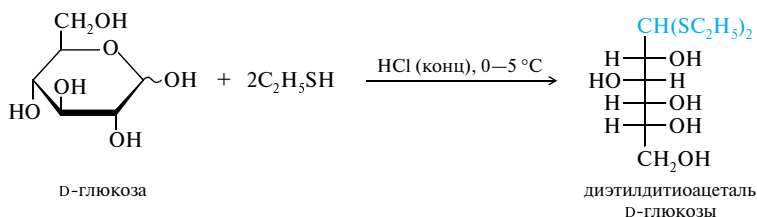
Альдозы легко окисляются комплексными соединениями меди(II) и серебра — соответственно реактивами Фелинга и Толленса (см. 18.4.6):



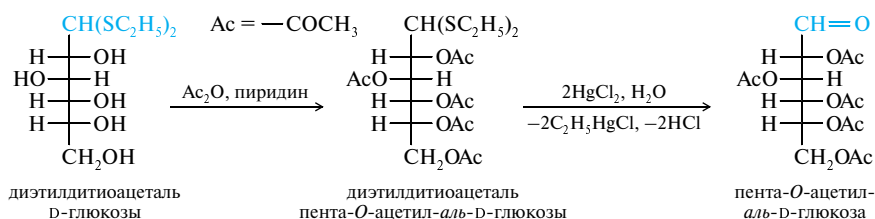
❗ Благодаря способности восстанавливать ионы  $\text{Cu}^{2+}$  или  $\text{Ag}^+$  моносахариды и другие углеводы и их производные, содержащие потенциальную альдегидную группу, называют восстанавливающими.

Обе реакции применяются для качественного, а первая из них и для количественного анализа моносахаридов, в частности для определения глюкозы в биологических жидкостях. Следует отметить, что оба реактива (особенно реактив Толленса) дают положительный результат со многими легко окисляемыми органическими соединениями. Более того, кетозы, несмотря на устойчивость кетонных групп к окислению, также дают положительные пробы Фелинга и Толленса. Объясняется это тем, что в щелочной среде, в которой проводятся эти реакции, кетозы частично изомеризуются в альдозы (см. 31.3.4).

**Образование дитиоацеталей.** Тиолы взаимодействуют в кислой среде с карбонильной группой моносахаридов, образуя ациклические производные — дитиоацетали; соответствующие тиогликозиды получаются в этой реакции лишь как побочные продукты и в небольшом количестве.



Дитиоацетальная группа, устойчивая в нейтральной, щелочной и слабо-кислой средах, может быть превращена в исходную карбонильную действием избытка сулемы ( $\text{HgCl}_2$ ) в присутствии солей кадмия или бромом в уксусной кислоте. Таким образом, дитиоацетали представляют собой удобные промежуточные соединения в синтезе ациклических производных моносахаридов, как, например, приведенного ниже пентаацетата *аль*-D-глюкозы.



### 31.3.3. Реакции спиртовых гидроксидов

Моносахариды и гликозиды как полиолы вступают практически во все реакции, характерные для спиртов. Однако сочетание нескольких спиртовых функций с карбонильной группой приводит к определенной специфике OH-групп моносахаридов. Так, гидроксильные группы моносахаридов обладают повышенными (в сравнении со спиртами и гликолями) кислотными свойствами и способны образовывать алкоголяты со щелочными и щелочно-земельными металлами и комплексы (сахараты) с гидроксидами этих металлов.

Как и для обычных спиртов, реакции гидроксильных групп моносахаридов можно разделить на три типа:

- реакции, протекающие с разрывом связи O—H;
- реакции, в которых разрывается связь C—O;
- реакции окисления.

Но надо сразу отметить, что по реакционной способности гидроксильные группы различаются несущественно и избирательные реакции по тому или иному гидроксилу крайне редки и являются скорее приятным исключением.

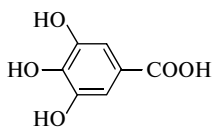
Первый тип реакций приводит к образованию производных по гидроксильным группам, важнейшими из которых являются сложные эфиры с органическими и неорганическими кислотами, простые эфиры, а также циклические ацетали за счет диольного фрагмента моносахарида. Этим реакциям будет уделено наибольшее внимание.

В реакциях второго типа происходит замена этерифицированного гидроксила на другую нуклеофильную группу, что сопровождается обращением конфигурации атома углерода, у которого происходит замещение.

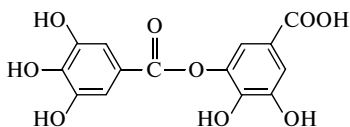
Третий тип реакций за редким исключением требует защиты всех остальных гидроксидов, кроме подлежащего окислению.

**Сложные эфиры.** В живых организмах важную роль играют сложные эфиры моносахаридов и фосфорной кислоты. Из эфиров карбоновых кислот чаще других встречаются ацетаты, входящие в состав сердечных гликозидов и некоторых антибиотиков. В природе широко распространены *танины* — ду-

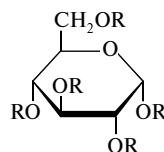
бильные вещества, представляющие собой сложные эфиры глюкозы (спиртовый компонент) и галловой и дигалловой кислот.



галловая кислота



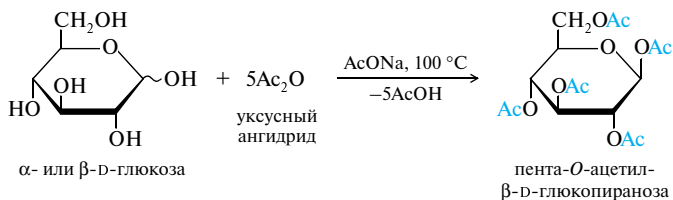
*m*-дигалловая кислота



общая структура таннинов  
(R — остатки галловой или дигалловой кислот)

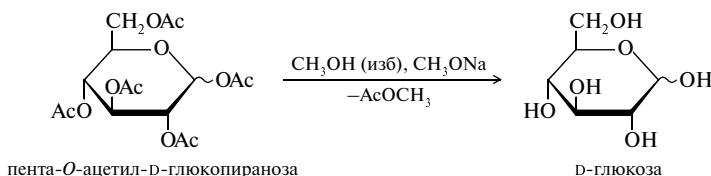
В синтетической практике наибольшее применение находят ацетаты и в меньшей степени бензоаты сахаров. Они используются главным образом в качестве промежуточных веществ для временной защиты гидроксильных групп и благодаря хорошей кристаллизваемости для выделения и идентификации сахаридов.

Ацетилирование моносахаридов и гликозидов обычно осуществляют действием уксусного ангидрида или ацетилхлорида в пиридине при температуре 0—10 °С, а также нагреванием с уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия или кислотных катализаторов (серная кислота или кислоты Льюиса). Для спиртовых гидроксидов все варианты ацетилирования дают одинаковый результат. Различия проявляются только для свободных моносахаридов и связаны с таутомерными превращениями. В зависимости от условий реакции преимущественно образуется полный ацетат  $\alpha$ - или  $\beta$ -формы моносахарида. Аномерный состав продуктов реакции зависит также и от природы моносахарида. Один из вариантов ацетилирования показан на примере *D*-глюкозы.

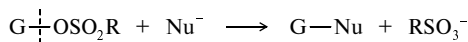


❗ Сложные эфиры моносахаридов, подобно всем сложным эфирам, способны гидролизоваться как в кислой, так и в щелочной среде, высвобождая гидроксильные группы.

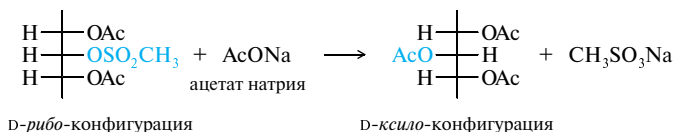
Однако для удаления ацильных групп гидролиз никогда не используется. Более удобной в препаративном отношении является переэтерификация с нижшим спиртом (обычно — метанолом), который служит и растворителем. Реакция протекает количественно при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств алкоголята или триэтиламина.



В химии углеводов широко применяются моноэфиры сульфоновых кислот — *n*-толуолсульфоновой кислоты (тозилаты) и метансульфоновой кислоты (мезилаты). Они отличаются от эфиров карбоновых кислот тем, что способны взаимодействовать с нуклеофильными реагентами с разрывом связи G—O (см. 14.4.2; 20.8.3) по следующей общей схеме (где G — атом углерода молекулы частично замещенного моносахарида\*, R — радикал сульфоновой кислоты, т. е. *n*-толил или метил):



Таким превращением можно осуществить замену гидроксильной группы на атом галогена, азидную группу N<sub>3</sub> — предшественник аминогруппы, ацетоксигруппу —OCOCH<sub>3</sub> и др. Особую ценность представляет тот факт, что замещение протекает по механизму S<sub>N</sub>2 и, следовательно, с обращением конфигурации. Это открывает путь к получению труднодоступных моносахаридов; здесь приводится принципиальная схема эпимеризации с использованием сульфонатов.



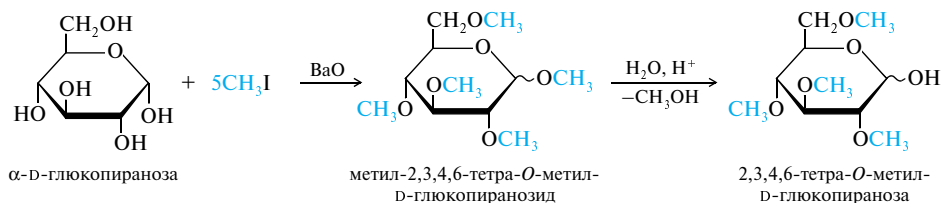
Фосфаты сахаров участвуют в многочисленных биохимических реакциях углеводов, приводящих к взаимным превращениям моносахаридов, их распаду и биосинтезу полисахаридов и других углеводсодержащих биополимеров. Обычно это эфиры с остатком фосфорной кислоты у первичного или полуацетального гидроксила D-глюкозы или D-фруктозы (их структуры приведены выше, см. 31.1.5). Упомянутые ранее нуклеозиддифосфатсахара (см. 31.3.1) представляют собой эфиры дифосфорной кислоты сразу с двумя моносахаридами — D-рибозой и гексозой. Фосфаты D-рибозы и 2-дезоксид-рибозы, являющиеся структурными элементами нуклеиновых кислот и ряда коферментов, подробнее рассматриваются в гл. 33.

**Простые эфиры.** Из простых эфиров углеводов наибольшее значение имеют метиловые, бензиловые и трифенилметиловые (трителивые) эфиры. Они различаются по свойствам и широко известны в структурной химии углеводов. Некоторые метиловые эфиры распространены в природе и входят в состав многих полисахаридов, сердечных гликозидов, антибиотиков и других природных соединений.

Метиловые эфиры получают действием избытка метилиодида на моносахарид в присутствии оксида бария — акцептора иодоводорода. В качестве метилирующего агента применяют также диметилсульфат в присутствии ще-

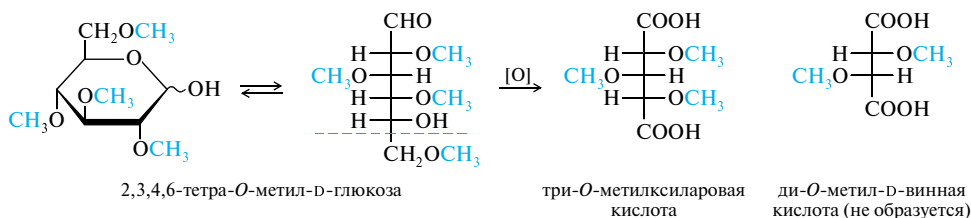
\* Тозилаты и мезилаты получают при ацилировании частично замещенных моносахаридов хлорангидридами сульфоновых кислот. Синтез же частично замещенных производных представляет более сложную задачу, освещение которой выходит за рамки курса.

лочи, но для свободных моносахаридов щелочная среда вызывает побочные реакции (см. 31.3.4).

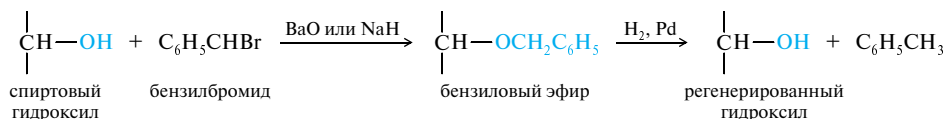


Метоксильные группы в молекуле продукта резко различаются по химическим свойствам: одна из них (при С-1 альдоз) является гликозидной и способна гидролизироваться в кислой среде, другие — типичные простые эфирные и к гидролизу устойчивы.

**Метод метилирования.** На устойчивости метиловых эфиров основано их использование в установлении структуры моно-, олиго- и полисахаридов. Комбинация реакций метилирования и гидролиза с последующим анализом продукта гидролиза носит название *метода метилирования*. Именно этим путем Хеурс впервые показал, что моносахариды имеют пиранозную структуру. Показанный выше продукт метилирования и гидролиза D-глюкопиранозы в результате окисления превращается в оптически неактивное производное глутаровой кислоты (по углеводной номенклатуре — в три-O-метилксиларовую кислоту). Из D-глюкофуранозы в результате двух первых стадий образовалась бы 2,3,5,6-три-O-метил-D-глюкофураноза, окисление которой привело бы к оптически активному производному винной кислоты.

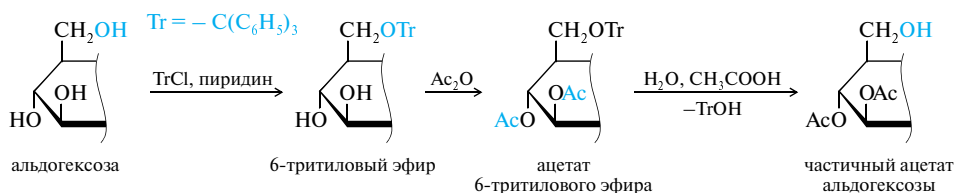


Бензиловые и тритиловые эфиры представляют интерес для синтетической химии углеводов как защитные группы. Получение бензиловых эфиров принципиально не отличается от получения метиловых эфиров. Они так же стабильны в условиях гидролиза, но, как и бензилгликозиды (см. 31.3.1), превращаются в гидроксильные производные при каталитическом гидрогенолизе.

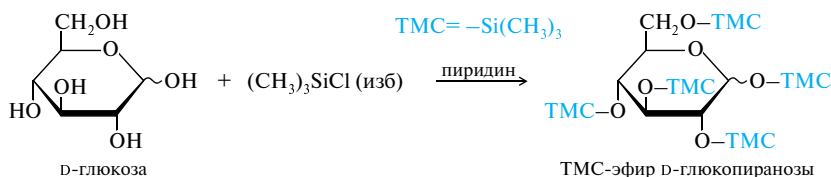


Тритиловые эфиры примечательны двумя обстоятельствами. Во-первых, они могут быть получены избирательно по первичной гидроксильной группе большинства альдогексоз и их гликозидов действием тритилхлорида (трифенилхлорометана) в пиридине при комнатной температуре. Причина избирательности реакции — в объемности тритильной группы. Во-вторых, эта группа легко удаляется каталитическим гидрогенолизом или мягким кислотным

гидролизом (нагреванием с разбавленной уксусной кислотой) при сохранении многих других функциональных групп, даже кислотолабильных сложноэфирных.



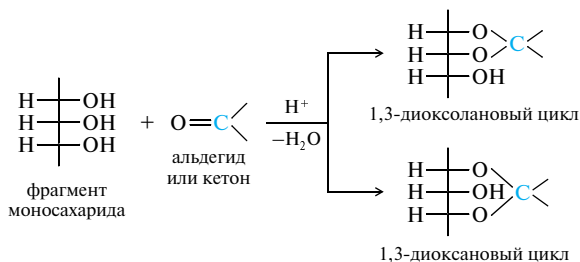
**Триметилсилиловые эфиры.** Одними из немногих летучих производных углеводов являются триметилсилиловые (ТМС) эфиры, которые получили широкое применение в анализе моносахаридов методами ГЖХ и масс-спектрометрии. Эти кремниевые аналоги простых эфиров углеводов получают действием на моносахариды различных силилирующих реагентов — триметилхлорсилана  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  или гексаметилдисилазана  $(\text{CH}_3)_3\text{SiNHSi}(\text{CH}_3)_3$ .



**Свойства моносахаридов как гликолей.** Как известно, соединения с *виц*-гликольной группировкой способны образовывать хелатные комплексы с ионом меди(II) и борной кислотой (см. 14.4.2). Для этого необходимо, чтобы соседние гидроксильные группы имели *цис*-расположение. Такому требованию удовлетворяют моносахариды и некоторые их производные, что используется в аналитической химии углеводов.

Боратные комплексы нашли широкое применение в анализе и разделении сахаров методами распределительной и ионообменной хроматографии, а также электрофореза. Положительная реакция с гидроксидом меди(II) служит доказательством наличия  $\alpha$ -*цис*-гликольной группировки в молекуле сахара.

Гликольные фрагменты моносахаридов или их производных могут взаимодействовать с карбонильными соединениями, давая циклические ацетали, называемые *алкилиденновыми* производными. Если в реакцию вступает 1,2-диольная группировка, то образуются пятичленные ацетали с 1,3-диоксолановым циклом; с участием 1,3-диольного фрагмента получают шестичленные 1,3-диоксановые ацетали.

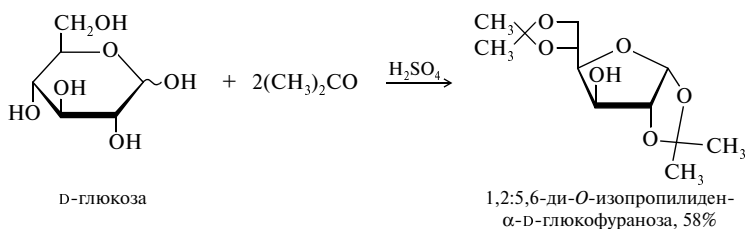


В качестве карбонильных соединений почти исключительно используются ацетон или бензальдегид, в среде которых проводится реакция.

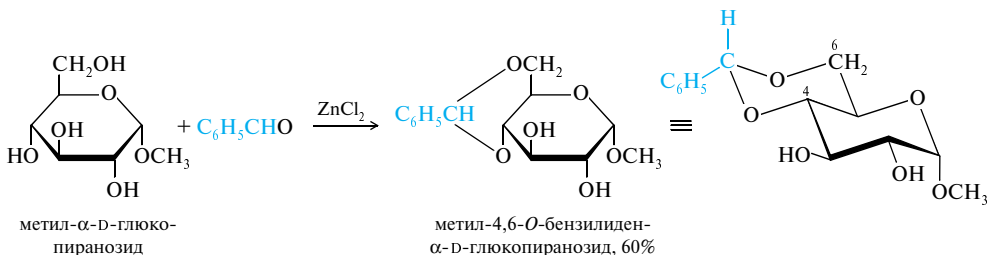
Алкилиденная группа, наряду со сложноэфирной, является, пожалуй, наиболее широко применяемой защитной группой в синтетической химии углеводов. С ее помощью осуществляется защита сразу двух, а иногда и четырех гидроксильных групп (двух пар) моносахарида. Алкилиденные производные устойчивы в нейтральной и щелочной средах и легко превращаются в исходные соединения при мягком кислотном гидролизе.

Образование алкилиденных производных строго контролируется стереохимией моносахарида, и далеко не каждая пара соседних гидроксильных групп способна реагировать с карбонильным соединением. Реакция возможна только при определенной сближенности  $\text{OH}$ -групп или когда эти группы могут оказаться на необходимом расстоянии без существенного изменения конформации молекулы.

Наиболее сложным является многофакторный вопрос о предпочтительности образования пяти- или шестичленного циклического ацетала. В реакциях с ацетоном чаще получаются ацетали с пятичленным циклом (или циклами), а с бензальдегидом — с шестичленными, что иллюстрируется следующими двумя примерами. В первом обращает на себя внимание то, что  $\text{D}$ -глюкоза реагирует в фуранозной форме, реализуя возможность образования двух ацетальных группировок.



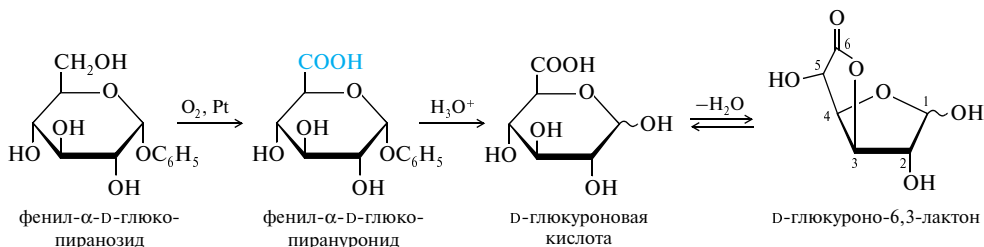
Второй пример показывает сближенность гидроксильных групп при  $\text{C}$ -4 и  $\text{C}$ -6 в производных  $\text{D}$ -глюкопиранозы в конформации  ${}^4\text{C}_1$ , благодаря чему происходит замыкание 1,3-диоксанового цикла.



**Окисление.** В моносахаридах наиболее легко окисляется полуацетальная группа, поэтому для окисления спиртовых гидроксильных групп следует исходить из гликозидов или других производных с защищенным аномерным центром.

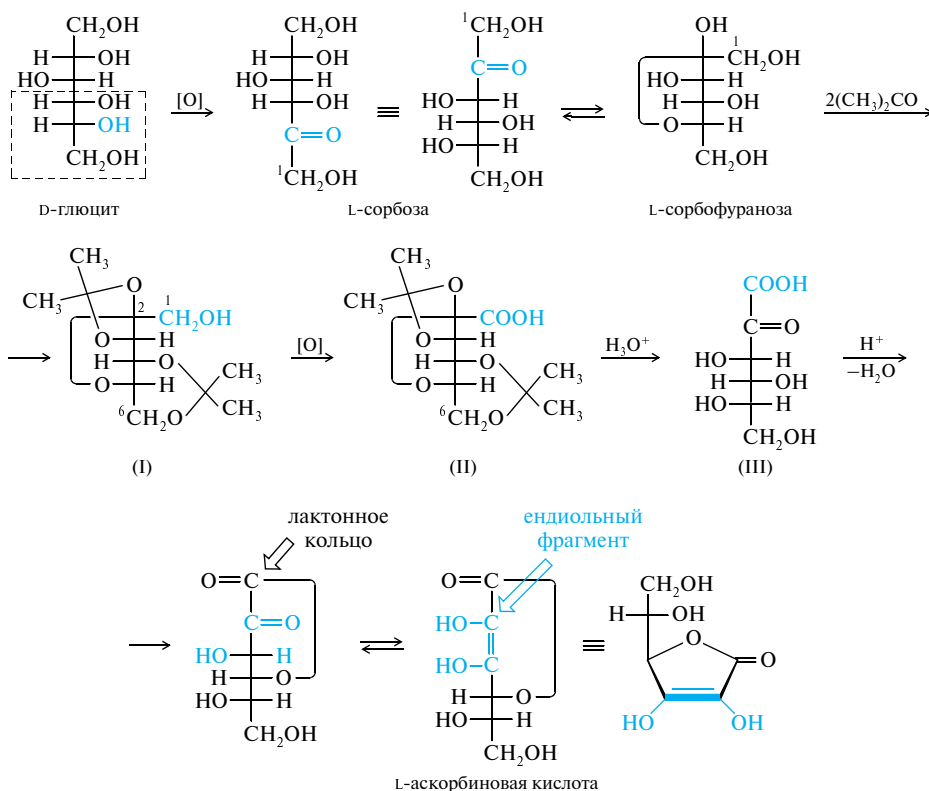
Избирательному каталитическому окислению может быть подвергнута только группа  $\text{CH}_2\text{OH}$  гликозидов. В этом случае образуются производные

уроновых кислот, из которых получают сами уруновые кислоты, находящиеся в растворе в равновесии со своими лактонами.



Остальные окислители действуют, как правило, неселективно, и окисление определенного атома углерода требует защиты остальных гидроксильных групп. Такой подход реализован на одной из стадий промышленного получения аскорбиновой кислоты (витамина С), исходя из D-глюкозы. Ниже приведена полная схема синтеза, за исключением начального этапа (восстановления D-глюкозы в D-глюцит), описанного выше.

### Синтез L-аскорбиновой кислоты



На первой стадии процесса D-глюцит подвергается избирательному микробиологическому окислению в L-сорбозу. Такая реакция (не осуществимая,

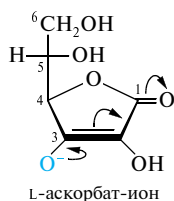


разумеется, действием химических окислителей) стала возможной после открытия бактерий рода *Acetobacter*, которые окисляют вторичный атом углерода, соседний с группой  $\text{CH}_2\text{OH}$  и входящий в состав гликольной группировки с *D-эритро*-конфигурацией (на схеме этот фрагмент очерчен). Для последующего окисления атома С-1 все остальные группы  $\text{OH}$  защищают двумя изопропилиденовыми группами, причем *L*-сорбоза реагирует в фуранозной форме. Диизопропилиденное производное (I) действием различных окислителей, включая перманганат калия, превращают в производное альдоновой кислоты (II). Последующим кислотным гидролизом получают 2-кетоальдоновую кислоту (III), которая в кислой среде образует лактон — *L*-аскорбиновую кислоту, существующую в эндиольной форме.

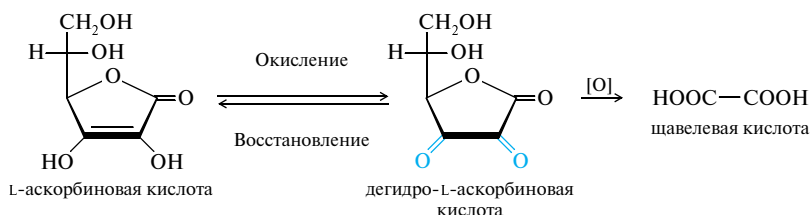
Благодаря реализации этой схемы в промышленном масштабе один из важнейших витаминов стал легкодоступным и дешевым веществом.

Интересно отметить, что были синтезированы различные стереоизомеры *L*-аскорбиновой кислоты (*D*-энантиомер и диастереомеры) и структурные аналоги, но ни один из них не обладал сколько-нибудь заметной витаминной активностью.

Аскорбиновая кислота обладает сильными (по меркам органической химии) кислотными свойствами ( $\text{p}K_{a1}$  4,2 и  $\text{p}K_{a2}$  11,6), которые обусловлены в первую очередь енольным гидроксилом при С-3, обеспечивающим делокализацию заряда по сопряженной системе аскорбат-иона.



Натриевая и магниевая соли аскорбиновой кислоты также используются в медицине. Аскорбиновая кислота — сильный восстановитель. Она легко и обратимо окисляется в дегидроаскорбиновую кислоту, а в более жестких условиях — необратимо в щавелевую кислоту.

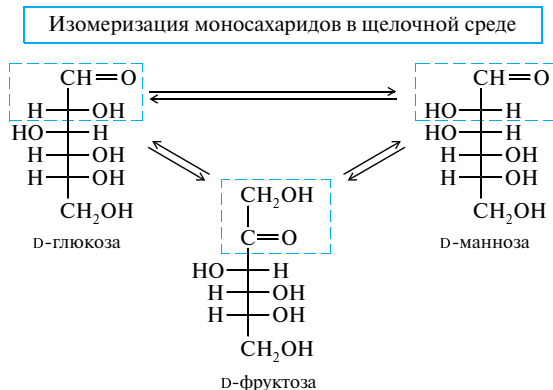


В водном растворе чистый препарат довольно устойчив без доступа кислорода (максимум стабильности при pH 4). Однако свет и тяжелые металлы, особенно медь, катализируют окислительные процессы, что следует учитывать при хранении аскорбиновой кислоты.

Кислотные и восстанавливающие свойства аскорбиновой кислоты используются в качественном и количественном анализе.

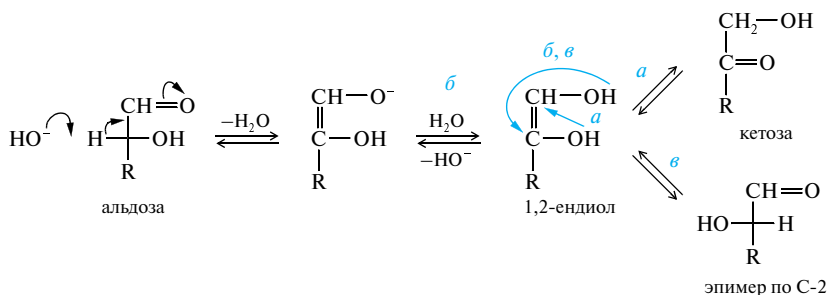
### 31.3.4. Превращения моносахаридов под действием кислот и оснований

**Изомеризация в щелочной среде.** В разбавленных щелочных растворах и в среде слабых органических оснований альдозы частично превращаются в изомерные им кетозы и свои эпимеры по атому С-2. Например, D-глюкоза в растворе гидроксида кальция за 20 дней при 20 °С образует 29% D-фруктозы и 1% D-маннозы, а с D-маннозой за сутки в 0,5 М растворе гидроксида натрия превращение происходит на 28% и в растворе гидроксида бария — на 40%.



Этот вид изомеризации моносахаридов был открыт голландскими химиками К. А. Лобри де Брюином и В. А. ван Экенштейном (1895) и носит их имя.

Первой стадией изомеризации альдоз является обратимое образование 1,2-ендиольной структуры под действием основания при участии СН-кислотного центра — атома С-2. Превращение эндиола в карбонильную форму происходит тремя путями (*a* — *в*), как показано на схеме. Путь *a* приводит к кетозе; два других пути отличаются стерической направленностью, в результате чего образуются исходная альдоза (путь *б*) и ее эпимер по С-2 (путь *в*).

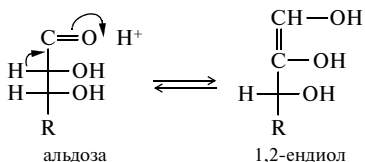


Подобное превращение D-глюкозо-6-фосфата в D-фруктозо-6-фосфат протекает и в живых системах на начальных этапах катаболизма глюкозы, а также при различных видах брожения глюкозы.

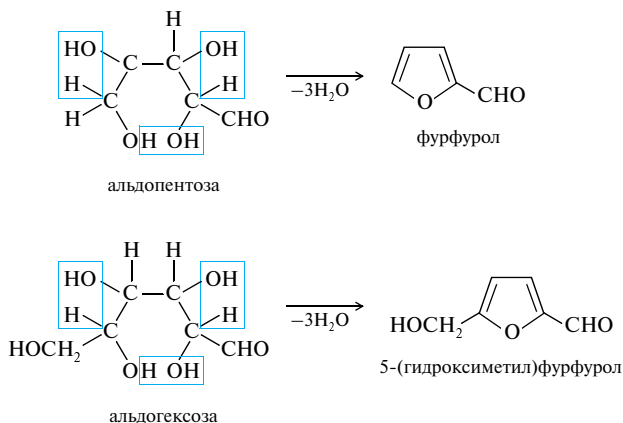
Реакция Лобри де Брюина—ван Экенштейна нашла применение для получения редких альдоз и кетоз из более доступных изомеров, несмотря на обычно невысокие (до 50%) выходы продуктов изомеризации и сложность их

выделения из многокомпонентной смеси. Так, к примеру, это наиболее эффективный (и одностадийный) способ получения малодоступного аминсахара *N*-ацетил-*D*-маннозамина путем эпимеризации *N*-ацетил-*D*-глюкозамина в присутствии гидроксида натрия (выход ~20%).

**Действие кислот.** Моносахариды устойчивы при действии разбавленных кислот даже при нагревании, однако в сильноокислых средах они претерпевают многочисленные превращения, которые, как и в щелочной среде, начинаются с енолизации фрагмента С-1—С-2.



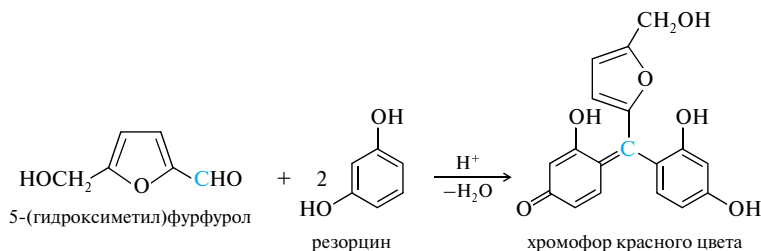
Дальнейшие превращения 1,2-ендиола связаны не только с образованием изомерных карбонильных соединений или разрывом связи С—С по типу ретроальдольного расщепления (см. 18.4.4), но и с отщеплением молекулы воды. Одно из направлений дегидратации сопровождается образованием производных фурфура, которое приводится ниже только схематически. Из пентоз при этом получается фурфурол, из гексоз — 5-(гидроксиметил)фурфурол.



Если кислотную обработку проводить в присутствии фенолов, нафтолов, ароматических аминов, мочевины и некоторых других соединений, то образующиеся фурфурол или 5-(гидроксиметил)фурфурол конденсируются с перечисленными веществами, давая окрашенные продукты, структура которых не всегда установлена. Так, общим цветным тестом на гексозы и пентозы является *реакция Молиша* — взаимодействие с серной кислотой и  $\alpha$ -нафтолом с образованием фиолетового хромофора.

Универсальных реакций на какую-либо группу сахаров не существует, но в определенных случаях возможно отличить пентозы от гексоз, альдозы от кетоз, обычные моносахариды от дезоксисахаров, аминсахаров и уроновых кислот и т. д. Например, для кетоз характерна *реакция Селиванова* — нагревание с хлороводородной кислотой в присутствии резорцина, приводящее к

продуктам, окрашенным в красный цвет; альдозы дают более слабую окраску только при длительном нагревании.



Пентозы с хлороводородной кислотой и флороглюцином дают фиолетово-красную окраску раствора. Многие цветные качественные реакции моносахаридов модифицированы для применения их в колориметрическом количественном анализе.

Дегидратация пентоз, а точнее — полисахаридного сырья, богатого пентозами (главным образом, D-ксилозой), используется как метод промышленного получения фурфурола (см. 28.5).

Кроме реакций разрушения моносахаридов известно и иное их превращение, протекающее в концентрированных растворах моносахаридов в средах даже с невысокой кислотностью. Эта реакция аналогична синтезу гликозидов по Фишеру и приводит к сложной смеси изомерных олигосахаридов. Поскольку такое явление обратны реакции гидролиза олигосахаридов (см. 33.1.2), его называют *кислотной реверсией*. Выходы олигосахаридов, а тем более определенных изомеров, невелики, но известен пример препаративного получения (1 → 6)-связанных дисахаридов D-глюкозы. Кислотной реверсии наиболее легко из изученных моносахаридов подвергается глюкоза, и это свойство следует учитывать при стерилизации водных растворов глюкозы.

## Глава 32

### ОЛИГО- И ПОЛИСАХАРИДЫ

Олиго- и полисахариды представляют собой родственные по принципу строения соединения, молекулы которых состоят из моносахаридных звеньев, связанных между собой гликозидной связью. Строгую границу между олиго- и полисахаридами провести невозможно, но с методической точки зрения к олигосахаридам относят соединения, содержащие до 10—20 моносахаридных остатков.

Олигосахариды относятся к низкомолекулярным соединениям, их структуры могут быть установлены во всех деталях и к ним применимы обычные методы органической химии. Структуры полисахаридов носят несколько условный характер, поскольку полисахарид представляет собой не индивидуальное вещество, а смесь *полимергомологов* — однотипно построенных соединений с различной степенью полимеризации.

## 32.1. Олигосахариды

Олигосахариды встречаются в природе как в свободном виде, так и связанными — в виде гликозидов или соединений с белками, липидами и некоторыми другими органическими структурами. Простейшими и наиболее распространенными свободными олигосахаридами являются дисахариды. Они будут главным объектом данного раздела, хотя все сказанное о дисахаридах справедливо и для остальных олигосахаридов.

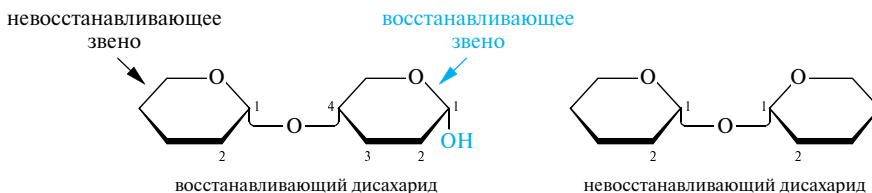
### 32.1.1. Структура и номенклатура

В образовании гликозидной связи между двумя моносахаридами всегда участвует полуацетальный гидроксил одной молекулы моносахарида в любой из форм — пиранозной или фуранозной, с  $\alpha$ - или  $\beta$ -конфигурацией.

В зависимости от того, какая гидроксильная группа второго моносахаридного звена принимает участие в образовании гликозидной связи, дисахариды делятся на два типа.

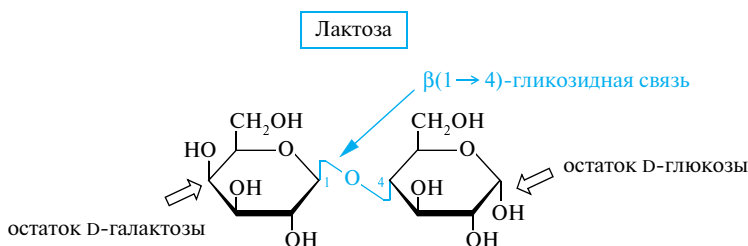
- *Восстанавливающие* дисахариды, в построение которых вовлечена любая спиртовая группа OH (в примере ниже это гидроксил при C-4). В этом случае один из полуацетальных гидроксильных групп сохраняется, и дисахарид способен проявлять восстановительные свойства.

- *Невосстанавливающие* дисахариды, в которых гликозидная связь образована полуацетальными гидроксильными группами обоих моносахаридов. У них восстановительная способность отсутствует.

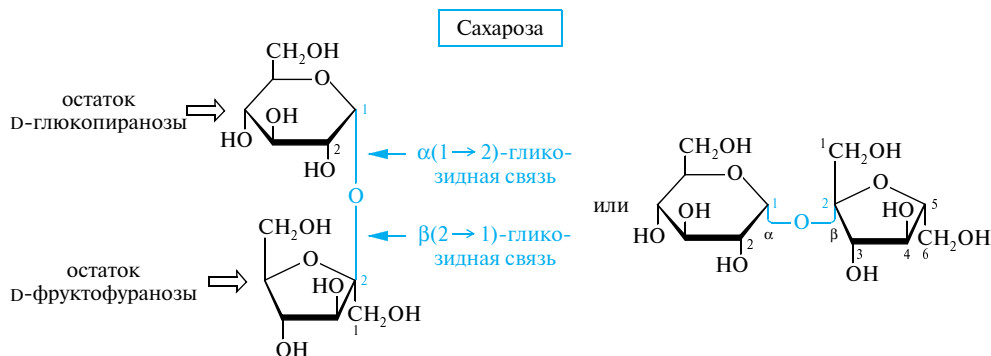


Разнообразие типов гликозидных связей и самих моносахаридных компонентов порождает огромное множество структур природных и синтетических олигосахаридов. Например, из двух остатков D-глюкозы можно построить восемь структур восстанавливающих дисахаридов, и все они были обнаружены и выделены из природного материала.

Наиболее распространенный восстанавливающий дисахарид **лактоза** построен из  $\beta$ -D-галактопиранозильного остатка, связанного с гидроксильной группой при C-4 остатка D-глюкозы. Такой характер связи символически обозначается  $\beta(1 \rightarrow 4)$ , где цифры указывают положение гидроксильных групп, образующих связь, а буква  $\beta$  — как обычно, конфигурацию этой связи.

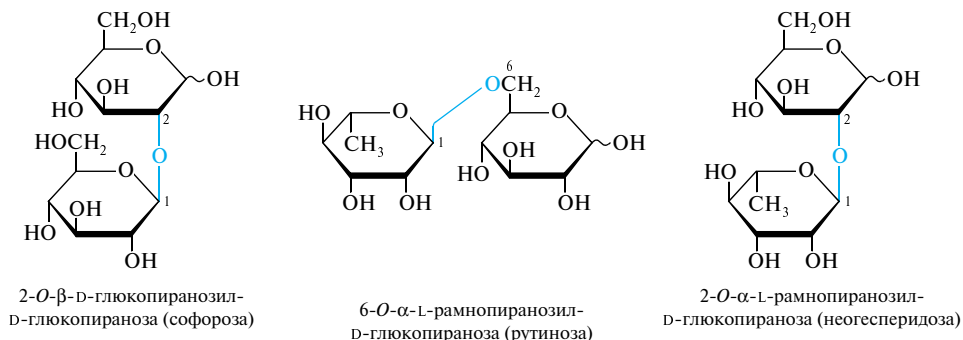


Типичным представителем невосстанавливающих дисахаридов является **сахароза**, состоящая из гликозильных остатков D-глюкопиранозы и D-фруктозы в фуранозной форме. Более компактной представляется правая из приведенных ниже формул, однако при этом необходимо следить за конфигурацией всех асимметрических центров при написании моносахарида формулой Хеурса в зеркальном изображении, т. е. с аномерным центром слева, а не как обычно справа.



**Номенклатура олигосахаридов.** Для многих природных дисахаридов широко применяются тривиальные названия — лактоза, мальтоза, целлобиоза, сахароза и др., которые были им даны задолго до установления их строения.

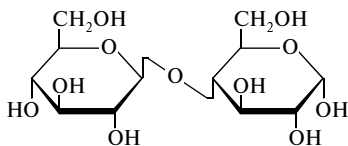
Восстанавливающие дисахариды по систематической номенклатуре называют по принципу «гликозил-гликоза», т. е. невосстанавливающее звено служит заместителем атома водорода группы OH восстанавливающего звена. Так,  $\alpha$ -лактоза будет иметь систематическое название 4-O- $\beta$ -D-галактопиранозил- $\alpha$ -D-глюкопираноза. Ниже даны примеры систематических названий дисахаридов софорозы, рутинозы и неогесперидозы, встречающихся в составе гликозидов флавоноидов (см. 42.1.1; 42.1.2).



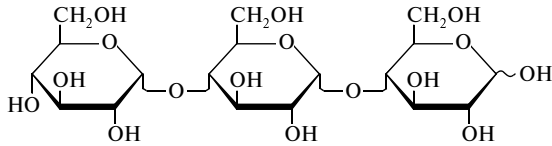
Невосстанавливающие дисахариды называют как «гликозил-гликозид», и сахароза получает название  $\alpha$ -D-глюкопиранозил- $\beta$ -D-фруктофуранозид (используется алфавитный порядок гликозильных остатков).

Альтернативно дисахариды могут быть названы путем перечисления моносахаридных остатков (с невосстанавливающего конца) и указанием положения гликозидной связи между ними. Этот способ особенно удобен для

структур более длинных, чем дисахаридные. В приведенных примерах в скобках даны тривиальные названия олигосахаридов.

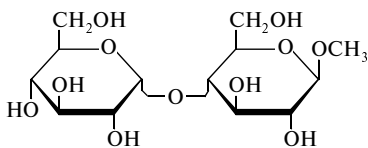


*O*-β-D-глюкопиранозил-(1 → 4)-  
α-D-глюкопираноза (α-целлобиоза)

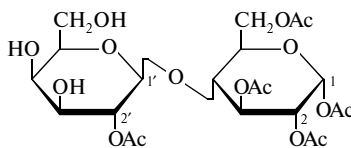


*O*-α-D-глюкопиранозил-(1 → 4)-*O*-α-D-глюкопиранозил-  
(1 → 4)-D-глюкопираноза (мальтотриоза)

Названия производных олигосахаридов (гликозидов, простых и сложных эфиров и др.) можно строить как от систематических, так и тривиальных названий. В последнем случае атомы углевода восстанавливающего звена нумеруются цифрами без штрихов, следующего за ним — с одним штрихом и т. д.



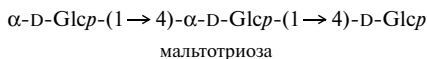
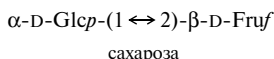
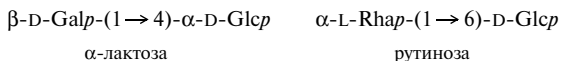
метил-4-*O*-α-D-глюкопиранозил-  
β-D-глюкопиранозид,  
или метил-β-мальтозид



1,2,3,6-тетра-*O*-ацетил-4-*O*-(2-*O*-ацетил-  
β-D-галактопиранозил)-α-D-глюкопираноза,  
или 1,2,2',3,6-пента-*O*-ацетил-α-лактоза

Вследствие громоздкости структурных формул и систематических названий олигосахаридов правилами ИЮПАК—ИЮБ допускаются сокращенные трехбуквенные (если нет других функциональных групп) названия моносахаридных остатков (табл. 32.1).

Конфигурационные символы используют, как обычно, а размер цикла, если необходимо, обозначают символами *p* (пираноза) или *f* (фураноза). Так, сокращение α-D-Glcp означает α-D-глюкопиранозил (или α-D-глюкопираноза, если это — восстанавливающее звено). Некоторые из приведенных выше структур записываются следующим образом:



Т а б л и ц а 32.1. Символы некоторых важнейших моносахаридов по правилам ИЮПАК—ИЮБ

Моносахарид	Символ остатка
Глюкоза	Glc
Галактоза	Gal
Манноза	Man
Рибоза	Rib
Ксилоза	Xyl
Фруктоза	Fru
Рамноза	Rha
Глюкозамин	GlcN
<i>N</i> -Ацетилглюкозамин	GlcNAc
Глюкуроновая кислота	GlcU

**Таутомерия.** Восстанавливающие дисахариды существуют в α- и β-аномерных формах (напомним, что речь идет только об аномер-

ном центре восстанавливающего звена), которые способны переходить друг в друга через открытую форму. Именно эта форма ответственна за восстанавливающие свойства. Для дисахаридов с (1→4)-гликозидной связью образование фуранозных форм невозможно.

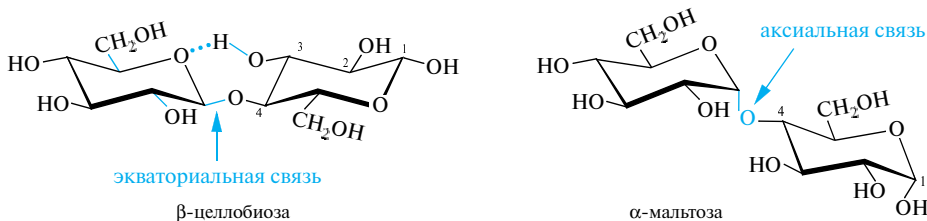
Таутомерные формы лактозы



Сахароза и другие невосстанавливающие дисахариды не подвергаются таутомерным превращениям ввиду отсутствия полуацетального гидроксила. В растворах они не мутаротируют, тогда как восстанавливающие дисахариды способны мутаротировать.

**Конформации.** Конформационные свойства олигосахаридов, состоящих в большинстве своем из моносахаридов в конформации кресла ( ${}^4C_1$ ), определяются относительным пространственным расположением связанных остатков. Это главным образом зависит от конфигурации гликозидной связи, что хорошо иллюстрируется путем сравнения целлобиозы и мальтозы.

В целлобиозе  $\beta$ -гликозидная связь расположена экваториально, а в мальтозе — аксиально. Внутримолекулярная водородная связь между циклическим атомом кислорода и ОН-группой при С-3 другого звена в молекуле целлобиозы стабилизирует линейную структуру, тогда как молекула мальтозы имеет тенденцию к «сворачиванию». Ниже приведена одна из возможных конформаций мальтозы, в то время как жесткая конформация целлобиозы доказана экспериментально.



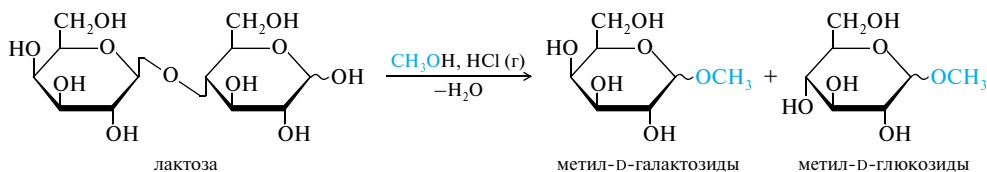
### 32.1.2. Химические свойства

По своей химической сути олигосахариды являются гликозидами, а восстанавливающие олигосахариды обладают еще и признаками моносахаридов. Этим и определяется их химическое поведение, которое будет представлено в кратком виде с акцентом на отличия от аналогичных реакций в ряду моносахаридов и их производных.

**Гидролиз.** Наиболее характерной реакцией олигосахаридов является кислотный гидролиз, приводящий к расщеплению гликозидных связей и образованию моносахаридов (во всех таутомерных формах). В общих чертах эта ре-

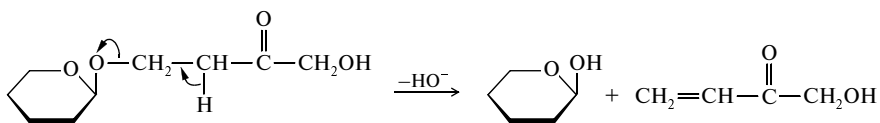


акция аналогична гидролизу алкилгликозидов как по механизму, так и по закономерностям (см. 31.3.1). Главное назначение реакции — установление качественного и количественного моносахаридного состава анализируемого олигосахарида. Для этой же цели чаще применяется *метанолиз* — нагревание с 0,5—1 М раствором хлороводорода в метаноле. Метанолиз протекает в более мягких условиях и в меньшей степени сопровождается побочными процессами, например кислотной реверсией. Анализу в этом случае подлежат образующиеся метилгликозиды.



Гликозидная связь обычно устойчива в щелочной среде. Тем не менее щелочи могут вызывать ступенчатую деградацию олигосахаридной цепи, начиная с восстанавливающего конца. Легкость расщепления зависит от положения гликозидной связи: наиболее чувствительна к распаду (1→3)-связь, более устойчивы (1→4)- и (1→6)-связи. Так, лактоза стабильна в 0,1 М растворе соды при обычной температуре, но значительно деструктурирует при 100 °С. Из дисахарида ламинарибиозы, β-D-Glcp-(1→3)-D-Glc, в растворе известковой воды при 25 °С уже через 8 мин появляется глюкоза.

Щелочной распад олигосахаридов не является гидролизом, а относится к реакциям β-элиминирования. Такие реакции характерны для гликозидов с электроноакцепторным заместителем в агликоновой части. Именно такого типа производные образуются в щелочной среде по реакции Лобри де Брюина—ван Экенштейна (см. 31.3.4), распад которых показан ниже в общем виде:



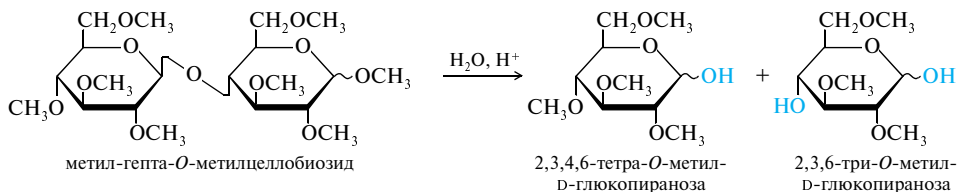
**Реакции полуацетального гидроксила и карбонильной группы.** Образование гликозидов по Фишеру в ряду восстанавливающих олигосахаридов крайне затруднено параллельно протекающей в тех же условиях реакцией метанолиза. Гликозиды олигосахаридов получают другими методами (см. 31.3.1). Аналогичные сложности возникают при прямом синтезе дитиоацеталей, так как реакция с тиолами протекает в сильноокислых средах, вызывающих расщепление гликозидных связей.

В восстанавливающих олигосахаридах потенциальная альдегидная группа способна восстанавливаться и окисляться так же, как и в моносахаридах. Естественно, что чувствительность реакции с реактивами Фелинга или Толленса обратно пропорциональна длине олигосахаридной цепи. Сахароза, относящаяся к невозстанавливающим дисахаридам, также дает положительную реакцию «серебряного зеркала» и в некоторой степени — с реактивом Фелинга. Объяснение этого неожиданного на первый взгляд факта заключается в лег-

кой гидролизуемости фруктозидной связи, в результате чего образуются окисляемые продукты.

**Реакции спиртовых гидроксильных групп.** Олигосахариды легко образуют простые и сложные эфиры. Полностью метилированные олигосахариды (и полисахариды) служат удобным объектом в структурном анализе методом метилирования (см. 31.3.3).

Пример определения структуры целлобиозы иллюстрирует данный подход:



Образующийся из целлобиозы полный метиловый эфир в результате кислотного гидролиза дает два частично метилированных моносахарида, в которых свободными являются полуацетальные гидроксильные группы и тот, что образовывал гликозидную связь. Разделение и идентификация частично метилированных моносахаридов представляет самую сложную часть исследования. Долгое время эта задача решалась путем сравнения разделенных продуктов гидролиза со стандартными образцами, однако такие стандарты зачастую труднодоступны. Сейчас для этой цели используют физико-химические методы: масс-спектрометрией определяют положение свободного гидроксильного гидроксильного, а метод ЯМР позволяет установить стереохимию моносахарида. На этом этапе становится ясно, что в дисахариде два остатка глюкозы связаны (1 → 4)-связью.

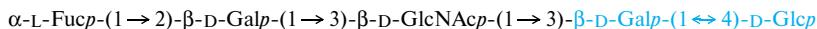
В методе метилирования утрачивается информация о конфигурации гликозидной связи. Спектроскопия ЯМР позволяет ответить и на этот вопрос путем анализа констант спин-спиновой расщепления протона при C-1 с протоном при C-2 ( $J_{1,2}$ ). Кроме того, эта задача может быть решена с помощью ферментов *O*-гликозидгидролаз, стереоспецифически расщепляющих гликозидные связи. Доступными и широко используемыми в химической практике являются ферментный препарат эмульсин (из горького миндаля), гидролизующий β-гликозидные связи, и дрожжевая α-глюкозидаза, расщепляющая α-гликозидные связи.

Излишне говорить, что из результатов кислотного гидролиза можно сделать лишь заключение, что исследуемое вещество является каким-то олигосахаридом глюкозы или даже просто глюкозой.

### 32.1.3. Отдельные представители

**Лактоза** (молочный сахар) — кристаллическое вещество, известное в виде двух аномеров: α-аномер (моногидрат) с т. пл. 202 °С,  $[\alpha]_D +84 \rightarrow +53^\circ$  и β-аномер с т. пл. 252 °С,  $[\alpha]_D +34 \rightarrow +55^\circ$ . В воде растворяется хуже других моно- и дисахаридов (21,6 г/100 мл при 25 °С). На вкус она наименее сладкая из всех широко распространенных дисахаридов. Лактозу выделяют из сыворотки коровьего молока, в котором она содержится в количестве 4—5%; в женском молоке лактозы до 8%.

Кроме лактозы в женском молоке содержится около 0,3% (в коровьем — значительно меньше) олигосахаридов с более длинной цепью, вплоть до гексасахаридов, с разной степенью достройки лактозного фрагмента остатками аминсахаров, L-фукозы (6-дезоксигалактозы, сокращенно Fuc) и D-галактозы. Например, один из них — лакто-*N*-фукопентаоза I — имеет структуру:



Олигосахариды молока играют важную роль в формировании кишечной флоры новорожденных.

Лактоза используется в фармации как вспомогательное средство (наполнитель) при изготовлении твердых лекарственных форм. Преимуществом лактозы перед другими сахарами (глюкозой, сахарозой) является отсутствие гигроскопичности.

В медицине применяется синтетический аналог лактозы — л а к т у л о з а — продукт изомеризации глюкозного звена во фруктозное, т. е. дисахарид строения  $\beta\text{-D-Galp-(1}\rightarrow\text{4)-D-Fru}$ .

**Сахароза** (тростниковый или свекловичный сахар) — бесцветные кристаллы, существующие в двух модификациях; более стабильная плавится при 188 °С (из большинства растворителей), менее стабильная (из метанола) — при 170 °С. Растворы сахарозы не мутаротируют и имеют  $[\alpha]_D +66,5^\circ$ . Сахароза очень хорошо растворяется в воде, образуя сироп с концентрацией 67% при 20 °С, умеренно растворима в полярных органических растворителях.

Сахароза присутствует почти во всех растениях, но больше всего ее содержится в сахарном тростнике и сахарной свекле (15—20% от массы сока), из которых ее выделяют в промышленном масштабе. Мировое производство сахарозы превышает 100 млн т/год, так что можно утверждать, что сахароза занимает первое место среди производимых промышленностью органических веществ (угля, нефти и бензина производится, безусловно, больше, но они представляют собой смеси, а не индивидуальные вещества).

Фрагмент сахарозы встречается в ряде растительных три- и тетрасахаридов, в которых остаток D-глюкозы или D-фруктозы гликозилирован другими моносахаридами. Наиболее известным и распространенным представителем этой группы является **раффиноза**, также содержащаяся в сахарной свекле:



Сахарозу используют как пищевой продукт, а в высоких концентрациях — как консервант. Из сахарозы путем ферментации производят этанол, бутанол, глицерин, лимонную кислоту. В фармацевтической практике сахароза служит основой для приготовления сахарных сиропов и используется как корректирующее средство. Моно- и диэферы сахарозы с высшими жирными кислотами находят применение в том числе и в фармации, в качестве неионогенных ПАВ.

Сахароза очень легко гидролизуется, образуя смесь равных количеств D-глюкозы и D-фруктозы, обладающую более сладким вкусом, чем исходная сахароза. Эта смесь после установления таутомерного равновесия имеет левое вращение (для D-глюкозы и D-фруктозы  $[\alpha]_D$  равны соответственно +52,5 и –92°). Поскольку сахароза — правовращающее вещество, то полученную смесь моносахаридов назвали *инвертным сахаром*. Природной смесью D-глю-

козы и D-фруктозы (с некоторыми минорными компонентами) является пчелиный мед.

**Мальтоза** (солодовый сахар) является структурным звеном полисахаридов крахмала и гликогена. Известны оба кристаллических аномера мальтозы:  $\alpha$ -аномер с т. пл.  $108\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D +173 \rightarrow +130^\circ$  и  $\beta$ -аномер (моногидрат) с т. пл.  $103\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D +112 \rightarrow +130^\circ$ . Обладает значительно менее сладким (примерно в 3 раза) вкусом, чем сахароза.

Мальтоза — продукт расщепления крахмала и крахмалоподобных веществ, которые содержат в основном  $\alpha(1\rightarrow4)$ -глюкозидные связи (см. 33.2), ферментом  $\beta$ -амилазой\*, присутствующим во многих растениях, а также в солоде — проросших зернах злаков. В животных организмах мальтоза расщепляется далее в глюкозу.

## 32.2. Полисахариды

Полисахариды составляют основную массу органической материи в биосфере Земли. В живых организмах они выполняют три важные биологические функции, выступая в роли структурных компонентов клеток и тканей, энергетического резерва и защитных веществ.

### 32.2.1. Общая характеристика

Полисахаридам, как и другим биополимерам (белкам и нуклеиновым кислотам), свойственны два типа организации макромолекул.

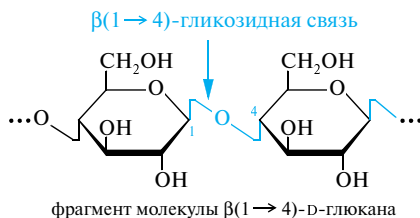
! Определенная последовательность мономерных звеньев описывает первичную структуру биополимера; пространственное расположение полимерной цепи характеризует вторичную структуру.

По принципу строения полисахариды не отличаются от восстанавливающих олигосахаридов. Различие заключается лишь в количестве моносахаридных остатков в цепи — полисахариды могут содержать их сотни и даже тысячи.

Теоретически возможно безграничное множество полисахаридных структур, однако их в природе значительно меньше, чем даже олигосахаридов. Объясняется это тем, что биосинтез полисахаридов осуществляется по определенному плану, исключая хаотичный набор всевозможных гликозидных связей. Молекулы полисахаридов часто построены из остатков одного и того же моносахарида, соединенных, как правило, одним типом связи. Такие полисахариды называют *гомополисахаридами*. Другой тип — *гетерополисахариды* — состоит из нескольких (чаще всего двух, но не более пяти-шести) различных моносахаридных остатков. Но и в этом случае отмечается высокая регулярность строения полимерной цепи, которую схематически можно записать как  $\dots A-B-A-B\dots$ , где каждая из связей  $A-B$  и  $B-A$  имеет строго определенный характер.

\* Этот фермент гидролизует  $\alpha$ -глюкозидные связи и относится к экзогликозидазам, т. е. ступенчато отщепляет от невозстанавливающего конца полисахарида сразу два звена. Гидролиз протекает с обращением конфигурации, в результате чего образуется  $\beta$ -аномер мальтозы. Более распространен фермент иного типа —  $\alpha$ -амилаза, который гидролизует те же субстраты с образованием  $\alpha$ -мальтозы (наряду с мальтотриозой и глюкозой).

**Номенклатура.** Систематической номенклатуры полисахаридов не существует из-за многообразия известных структур и сложности их строения. Первая попытка систематической номенклатуры гомополисахаридов предлагает замену суффикса *-оза* на *-ан* с учетом моносахаридного состава. Так, полисахариды, построенные из остатков D-глюкозы, называют *D-глюканами*. Тип гликозидной связи указывается символами, применяемыми в номенклатуре олигосахаридов, например  $\beta(1 \rightarrow 4)$ -D-глюкан (для целлюлозы):



Для составления названий гетерополисахаридов и разветвленных гомополисахаридов возникают значительные и пока непреодолимые трудности. Поэтому за наиболее распространенными полисахаридами сохраняются исторически сложившиеся тривиальные названия: целлюлоза, амилоза, гликоген, инулин, хитин, пектовая кислота, хондроитин и др.

### 32.2.2. Физические и химические свойства

Физические и химические свойства полисахаридов определяются макромолекулярным характером и вторичной структурой этих соединений. Многие полисахариды растворимы в воде вследствие их высокой полярности, обусловленной множеством гидроксильных групп (до трех на каждое моносахаридное звено).

В то же время обилие гидроксильных групп может привести к образованию водородных связей между полисахаридными цепями, имеющими стереорегулярную структуру и линейную конформацию. Такое наблюдается у целлюлозы и хитина, которые совершенно нерастворимы в воде. Межмолекулярными взаимодействиями объясняются также механические свойства самих полисахаридов (прочность, способность образовывать нити или пленки) и их растворов (вязкость и склонность к гелеобразованию).

Большинство полисахаридов — бесцветные аморфные вещества, разлагающиеся при нагревании выше 200 °С.

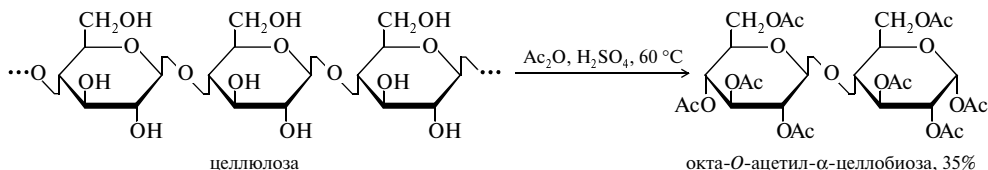
Полисахаридная цепь всегда оканчивается остатком восстанавливающего моносахарида, но доля его в макромолекуле очень мала, поэтому полисахариды практически не проявляют восстанавливающих свойств. Но благодаря именно полуацетальной гидроксильной группе молекулы полисахаридов могут присоединяться к молекулам неуглеводной природы, например к белкам или липидам, с образованием смешанных биополимеров — *гликопротеинов* или *гликолипидов*.

По своей химической сути полисахариды являются полигликозидами. Они содержат фактически единственную функциональную группу — гидроксильную. Реакции с участием этой группы, такие как образование простых и сложных эфиров, имеют практическое значение и играют роль в установлении строения полисахаридов. Некоторые гомо- и гетерополисахариды включают остатки

аминосугаров или уоновых кислот. Функциональные группы этих неклассических моносахаридов могут подвергаться обычным превращениям, например аминогруппа — ацилированию, карбоксильная группа — этерификации и т. д.

Другим реакционноспособным участком молекулы полисахарида является гликозидная связь. Естественно, что полисахариды способны гидролизываться под действием разбавленных минеральных кислот, а также подвергаться метанолизу, т. е. вступать в реакции, характерные для гликозидов и олигосахаридов (см. 32.3.1; 32.1.2). Обе реакции используются для установления моносахаридного состава полисахаридов, а полный гидролиз — и как способ получения моносахаридов. В разбавленных щелочных растворах полисахариды устойчивы. В живых организмах некоторые полисахариды гидролизуются под действием ферментов.

Для полисахаридов важен еще один способ расщепления гликозидных связей — *ацетоллиз*, заключающийся в действии избытка уксусного ангидрида в присутствии серной кислоты. В отличие от гидролиза и метанолиза ацетоллиз характеризуется повышенным выходом олигосахаридов. Например, из целлюлозы в контролируемых условиях, включая продолжительность реакции, можно получить ацетилованные фрагменты, в которых доля дисахарида весьма значительна.

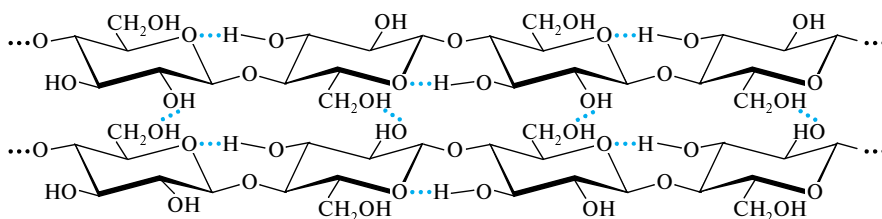


### 32.2.3. Целлюлоза

Целлюлоза (клетчатка, от лат. *cellula* — клеточка) — самый распространенный не только полисахарид, но и органическое вещество на Земле. Содержание целлюлозы в тканях древесины составляет 40—45%, в волокнах льна — до 85%, в волокнах семян хлопчатника — 95—98%.

❗ Целлюлоза представляет собой неразветвленный полисахарид, состоящий из β(1→4)-связанных остатков D-глюкопиранозы.

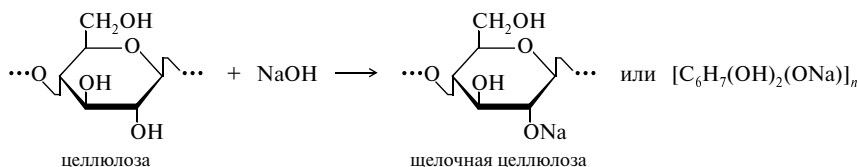
Число моносахаридных звеньев (называемое иногда степенью полимеризации) достигает 10—14 тыс., что соответствует молекулярным массам 1,5—2 млн. Для целлюлозы характерна линейная конформация ее макромолекул, закрепленная внутримолекулярными водородными связями, аналогично тому, как это было показано для целлобиозы (см. 32.1.1). Кроме того, линейные макромолекулы при параллельном расположении образуют межмолекулярные водородные связи, что приводит к жесткой структуре, типичной для кристаллов.



Наряду с кристаллическими участками в молекуле целлюлозы сохраняется некоторая доля аморфных областей (15—30% в хлопковом волокне и 25—35% в древесной целлюлозе). Наличием кристаллических участков обусловлены высокая механическая прочность и нерастворимость целлюлозы, тогда как аморфные участки обеспечивают незначительное набухание и реакционную способность целлюлозы благодаря более легкой проницаемости для химических реагентов.

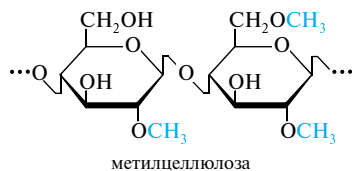
Целлюлоза имеет огромное практическое значение. Общеизвестна ее роль в текстильной промышленности (хлопчатобумажные и льняные ткани) и в производстве различных сортов бумаги. Из целлюлозы — отходов деревообрабатывающей промышленности — в результате кислотного гидролиза и последующего сбраживания образующейся глюкозы получают этанол (так называемый «гидролизный спирт»).

Широкое применение находят также производные целлюлозы. Химическая модификация целлюлозы сводится главным образом к ее превращению в простые и сложные эфиры. Получение простых эфиров напоминает синтез Вильямсона (см. 14.4.2), в котором алкилированию подвергается так называемая «щелочная целлюлоза» — кристаллический комплекс целлюлозы, щелочи и воды. Этот комплекс образуется при действии концентрированных водных растворов щелочей на целлюлозу и записывается условно как алкоголят. Стехиометрический состав комплекса зависит от температуры и концентрации щелочи.



В реакциях алкилирования, проводимых в щелочной среде (т. е. фактически со щелочной целлюлозой), наиболее активен гидроксил при С-2, наименее — при С-3. В кислой среде самым реакционноспособным является гидроксил при С-6 как стерически более доступный.

**Метилцеллюлоза.** Этот простой эфир целлюлозы может быть записан в общем виде  $[\text{C}_6\text{H}_7(\text{OH})_{3-x}(\text{OCH}_3)_x]_n$ , где  $x$  — степень замещения, т. е. число метильных групп, приходящихся на одно звено. Наибольшее применение находят эфиры со степенью замещения 1,5—2 и молекулярной массой до 250—300 тыс., которые могут быть изображены следующей усредненной структурой (для степени замещения 1,5):



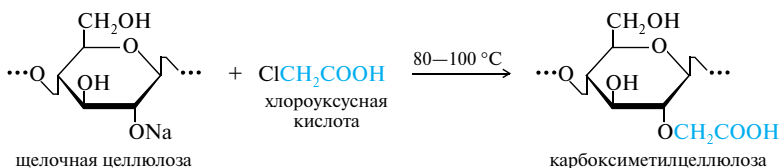
Метилцеллюлоза — бесцветное аморфное вещество, растворимое в холодной воде, глицерине и нерастворимое в большинстве органических растворителей. При температуре выше 55 °С водный раствор превращается в гель, который при охлаждении разрушается. Растворы метилцеллюлозы обладают по-



верхностно-активными свойствами. При высыхании растворов образуются прочные пленки.

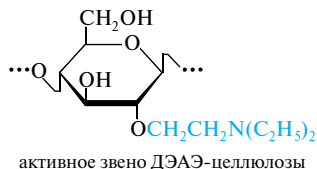
Метилцеллюлоза находит широкое применение как загуститель, эмульгатор и стабилизатор различных материалов, включая фармацевтические составы. Ее используют при изготовлении суспензий, эмульсий и гидрофобных основ мазей и линиментов.

**Карбоксиметилцеллюлоза.** От метилцеллюлозы этот простой эфир, сокращенно обозначаемый КМЦ, отличается наличием карбоксильной группы в метильном заместителе:  $[C_6H_7(OH)_{3-x}(OCH_2COOH)_x]_n$ , где  $x = 0,1-1,5$ . Получается он действием хлоруксусной кислоты или ее натриевой соли на щелочную целлюлозу, например:



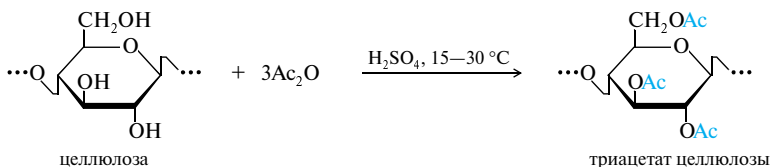
КМЦ не растворяется в воде, а ее натриевая соль (по карбоксильной группе) хорошо растворима с образованием прозрачных вязких растворов. Натрий-КМЦ применяется в аналогичных целях, что и метилцеллюлоза.

КМЦ с низкой степенью замещения ( $x = 0,1-0,2$ ) нашла применение в качестве катионита благодаря способности обменивать протон карбоксильной группы на другие катионы (см. 15.4.4). Как ионит, обменивающий анионы, используется другой простой эфир — диэтиламиноэтилцеллюлоза (сокращенно — ДЭАЭ-целлюлоза).



**Сложные эфиры целлюлозы.** Среди сложных эфиров целлюлозы наиболее значимыми являются *ацетаты*  $[C_6H_7(OH)_{3-x}(OAc)_x]_n$  и *нитраты*  $[C_6H_7(OH)_{3-x}(ONO_2)_x]_n$ .

Ацетаты целлюлозы были одним из первых синтетических материалов, используемых для получения искусственных волокон, например ацетатного шелка. Для этого пригодны высокозамещенные полимеры — триацетат (реальная степень замещения 2,8–2,9) и продукт его частичного гидролиза ( $x = 2,4-2,5$ ), называемый вторичным ацетатом. Триацетат целлюлозы получают действием избытка ацилирующего агента (обычно уксусного ангидрида) в присутствии кислотного катализатора):



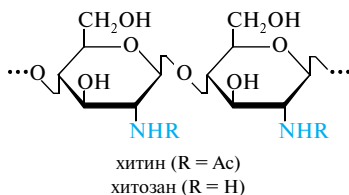


Ацетаты целлюлозы применяются в производстве текстильных материалов, кино- и фотопленок, лаков, сигаретных фильтров, различных мембран. Они находят применение и в изготовлении готовых лекарственных форм.

Нитраты целлюлозы получают действием избытка смеси концентрированных азотной и серной кислот на хлопковую целлюлозу. Степень замещения  $x$  в общей формуле зависит в основном от соотношения кислот и остаточного количества воды в нитрующей смеси.

Продукт частичного замещения ( $x = 1,8-2,1$ ), известный как **коллоксилин**, используется в производстве пластмасс, целлулоида, нитроэмалей и нитролаков. Почти полностью замещенная целлюлоза ( $x = 2,8$ ), называемая **пироксилином**, относится к взрывчатым веществам и применяется при изготовлении бездымного пороха.

**Хитин.** После целлюлозы это — второй по распространенности биополимер. Он является опорным компонентом клеточной стенки большинства грибов и наружной оболочки насекомых и ракообразных. Этот линейный полисахарид построен из остатков *N*-ацетил-D-глюкозамина, связанных  $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями. Структурно хитин очень близок к целлюлозе и отличается от нее наличием при C-2 ацетамидной группы ( $\text{CH}_3\text{CONH}-$ ) вместо гидроксильной.



Подобие в строении хитина и целлюлозы, включая и пространственную упаковку молекул, приводит к схожести их физико-химических свойств, благодаря чему оба полисахарида выполняют близкие биологические функции.

При нагревании со щелочами хитин подвергается деацетилированию с образованием **хитозана**, который также встречается в природе.

Хитин, хитозан и некоторые их производные находят применение в медицине, биохимических исследованиях, пищевой и других отраслях промышленности.

#### 32.2.4. $\alpha$ -D-Глюканы

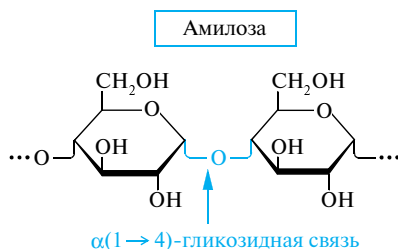
Важнейшими полисахаридами, построенными из остатков  $\alpha$ -D-глюкопиранозы, являются крахмал, гликоген и декстраны.

**Крахмал.** Крахмалом называют главный резервный полисахарид растений, накапливающийся в процессе фотосинтеза главным образом в семенах, клубнях и луковицах растений. Это — бесцветное аморфное вещество, нерастворимое в холодной воде, спирте и других органических растворителях. В горячей воде крахмал набухает, образует клейстер и частично при этом растворяется.

! Крахмал представляет собой смесь двух полисахаридов — амилозы и амилопектина, построенных из остатков  $\alpha$ -D-глюкопиранозы.

Соотношение амилозы и амилопектина зависит от вида растения и в среднем составляет 1:4, хотя известны сорта кукурузы, не содержащие амилозы, и некоторые бобовые, где амилоза составляет до 75% от массы крахмала.

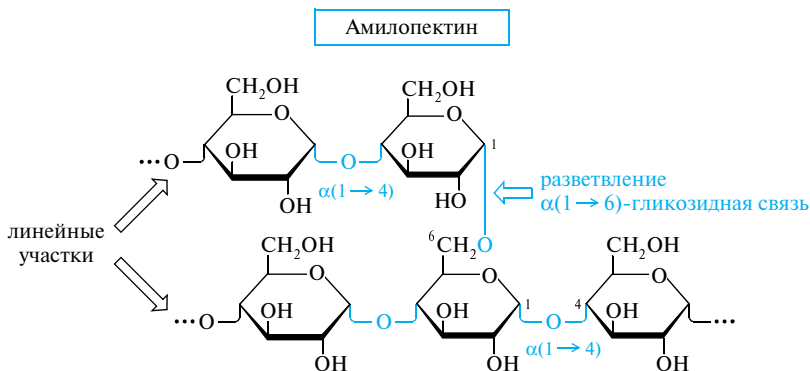
**Амилоза** — неразветвленный полисахарид с  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями, растворимый в горячей воде. Молекулярная масса амилозы, в зависимости от источника, колеблется от 150 тыс. (кукурузный и рисовый крахмал) до 500 тыс. (картофельный крахмал), что соответствует 1 и 3 тыс. звеньев.



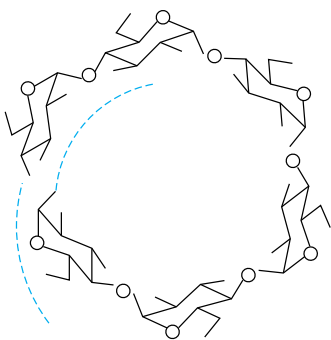
Вследствие  $\alpha$ -конфигурации гликозидной связи полисахаридная цепь амилозы может принимать спиралевидную конформацию (рис. 32.1). На это указывает рентгеноструктурный анализ кристаллических комплексов, называемых *соединениями включения*, которые образует амилоза с иодом и некоторыми спиртами. Каждый виток спирали включает шесть моносахаридных звеньев, а молекула иода или другого комплексообразующего вещества располагается вдоль оси спирали. Комплекс амилозы с иодом окрашен в темно-синий цвет.

❗ Комплексообразующая способность амилозы (и крахмала в целом) используется в аналитических целях как для обнаружения крахмала, так и иода, и известна под названием *иодкрахмальная проба*.

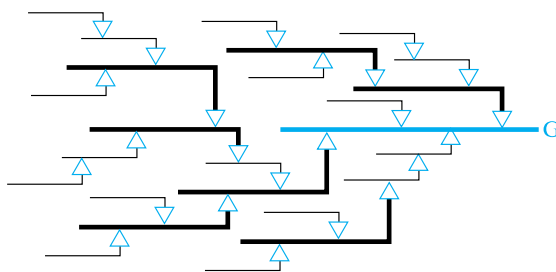
**Амилопектин** имеет разветвленное строение (рис. 32.2) и состоит из относительно коротких  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -связанных участков типа амилозы, соединенных между собой  $\alpha(1 \rightarrow 6)$ -гликозидными связями.



При молекулярной массе амилопектина порядка  $10^6$ — $10^7$  наиболее длинный линейный участок — центральная цепь — включает около 60 глюкозных остатков (на рис. 32.2 он показан цветом; G означает восстанавливающее зве-



**Рис. 32.1.** Спиралевидная структура амилозы (вид вдоль оси спирали)



**Рис. 32.2.** Модель ветвистой структуры амилопектина

но цепи). Остальные цепи, представляющие разветвления, еще короче: одни из них состоят примерно из 45 остатков глюкозы, другие — из 15—20 (на рис. 32.2 они показаны соответственно жирными и обычными линиями, треугольники показывают места присоединения цепей).

По химическим свойствам крахмал — типичный полисахарид. Подобно целлюлозе, он образует производные по гидроксильным группам — простые и сложные эфиры. Другой тип модификации крахмала заключается в поперечной сшивке отдельных цепей действием формальдегида или фосфорной кислоты. Модифицированный крахмал применяется в производстве пленок и волокон.

Сам крахмал также находит широкое применение во многих отраслях промышленности, медицины, фармации, биотехнологии. В пищевой промышленности его используют как загуститель и желирующее средство. Крахмал — основное сырье для получения глюкозы. Различными видами брожения из крахмала получают этиловый и бутиловый спирты, ацетон, глицерин, лимонную и молочную кислоты. Крахмал применяют в микробиологических средах при производстве ферментов, витаминов и других биопрепаратов. В фармации он служит вспомогательным средством в производстве таблеток, присыпок и мазей.

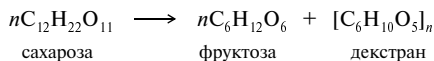
**Гликоген.** В животных организмах этот резервный полисахарид содержится во всех тканях, преимущественно в печени и мышцах. Он является не только функциональным аналогом крахмала, но и ближайшим структурным аналогом амилопектина.

Молекула гликогена, как и амилопектина, содержит линейные участки  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -связанных остатков  $\alpha$ -D-глюкопиранозы со связями  $\alpha(1 \rightarrow 6)$  в точках ветвления. Главное структурное различие заключается в большей разветвленности гликогена и более плотной упаковке полимерной молекулы. Точки ветвления во внутренних участках молекулы расположены через 3—4 остатка глюкозы, а в среднем разветвление приходится на 10—12 остатков, что примерно вдвое чаще, чем в амилопектине. Гликоген имеет молекулярную массу порядка  $10^7$ — $10^8$ .

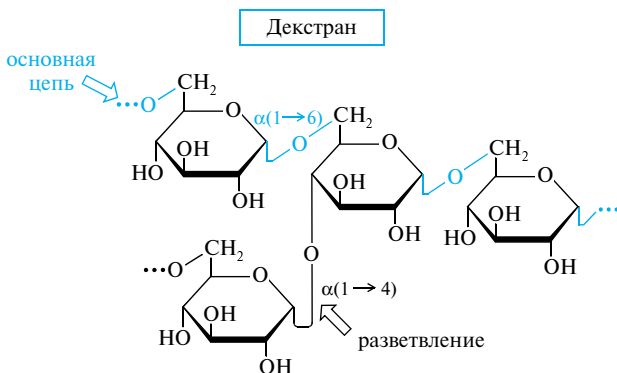
Следствием указанного строения гликогена является тот факт, что фермент  $\beta$ -амилаза, который, как говорилось выше, отщепляет мальтозу с невос-

становливающего конца олигосахаридной цепи, гидролизует гликоген только на 40—50%. А фермент, способный расщеплять  $\alpha(1 \rightarrow 6)$ -гликозидные связи, на гликоген не действует вообще.

**Декстраны.** Эта группа полисахаридов вырабатывается некоторыми бактериями родов *Leuconostoc* и *Streptococcus* при культивировании на растворах сахарозы. Из сахарозы при этом высвобождается фруктоза, а из остатков  $\alpha$ -D-глюкопиранозы синтезируется полисахарид.



Характерной особенностью декстранов является высокое содержание  $\alpha(1 \rightarrow 6)$ -гликозидных связей в основной цепи (50—97% в зависимости от микроорганизма-производителя) наряду с некоторым количеством  $\alpha(1 \rightarrow 3)$ -связей. Декстраны заметно различаются и по другим признакам строения: известны неразветвленные представители с молекулярной массой до 100 тыс., но большей частью макромолекулы сильно разветвлены и имеют молекулярные массы порядка  $10^7$ — $10^8$ . Разветвления образуются за счет  $\alpha(1 \rightarrow 3)$ -,  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ - и реже  $\alpha(1 \rightarrow 2)$ -гликозидных связей (в примере показано только одно разветвление).



Декстраны обладают антигенными свойствами. Продукты частичного кислотного гидролиза декстранов, имеющие молекулярную массу 30—80 тыс. и содержащие не менее 95%  $(1 \rightarrow 6)$ -связей, называются *клиническими декстранами* и используются в качестве заменителей плазмы крови. К ним относится отечественный препарат **п о л и г л ю к и н**.

Модифицированные декстраны послужили основой для создания несколько десятилетий назад нового хроматографического метода разделения — *гель-хроматографии*, называемого также *гель-фильтрацией*. Химической поперечной сшивкой декстрановых цепей получают «сетчатые» полимеры (торговое название — «Сефадексы»), которые при набухании в воде образуют гели с определенным размером пор в гранулах геля.

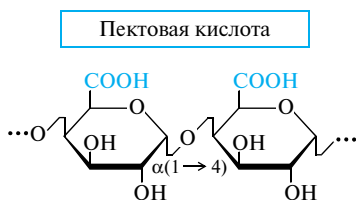
Принцип метода заключается в следующем. При пропускании через слой геля смеси веществ различной молекулярной массы (т. е. различающихся по размеру молекул) более мелкие молекулы проникают в поры геля и задерживаются в них. Более крупные молекулы свободно проходят с растворителем мимо гранул геля и вымыва-

ются первыми. Затем элюируются молекулы меньшего размера в порядке уменьшения их молекулярных масс. Так, сефадексы марок G-10 или G-100 задерживают и разделяют вещества с молекулярной массой соответственно до 10 и 100 тыс., а более крупные молекулы они пропускают. Так как размер пор в гранулах сорбента не может быть стандартизован идеально, то удовлетворительно разделяются такие смеси, в которых компоненты различаются по молекулярной массе на 200—400 единиц, например смеси олиго- и полисахаридов, пептидов, белков, олиго- и полинуклеотидов. С помощью сефадексов удобно проводить обессоливание растворов более высокомолекулярных соединений.

### 32.2.5. Гетерополисахариды

Круг гетерополисахаридов значительно шире, чем гомополисахаридов, поскольку их молекулы включают моносахаридные звенья двух или более типов. В данном разделе будут рассмотрены только некоторые из гетерополисахаридов, представляющие интерес для фармации или медицины.

**Пектины.** Пектинами, или пектиновыми веществами, называют растительные полисахариды, главным моносахаридным компонентом которых является D-галактурановая кислота. В основе пектинов лежит **пектовая кислота**, которую долгое время считали гомополисахаридом, состоящим из  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -связанных остатков D-галактурановой кислоты, как показано ниже. В действительности в цепи содержится некоторое, иногда значительное, количество остатков L-рамнозы, которые могут иметь боковые углеводные цепи (в общей формуле это не показано).



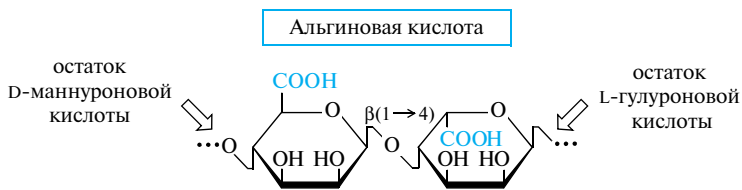
В пектинах содержится также **пектиновая кислота**, представляющая собой метиловый эфир пектовой кислоты различной степени этерификации (до 50%). Препараты пектинов имеют молекулярные массы порядка нескольких сотен тысяч.

Растворимые пектины содержатся в соке растений, нерастворимые — в мякоти плодов. Практически ценным свойством пектинов является их способность образовывать гели вследствие межмолекулярной ассоциации отдельных цепей. Благодаря этому свойству пектины используются в пищевой промышленности для приготовления джемов, желе (мармелада), фруктовых консервов и т. д. В фармации они представляют интерес как вспомогательные вещества для создания детских лекарственных форм.

Основное сырье для получения пектинов в промышленности — лимонная корка (до 40% пектинов), жом яблок и сахарной свеклы.

**Альгиновые кислоты.** В бурых водорослях содержатся кислые полисахариды, называемые альгиновыми кислотами (от лат. *alga* — водоросль). Их неразветвленная цепь включает  $(1 \rightarrow 4)$ -связанные остатки  $\beta$ -D-маннурановой и  $\alpha$ -L-гулурановой кислот, являющихся эпимерами по C-5. Соотношение этих

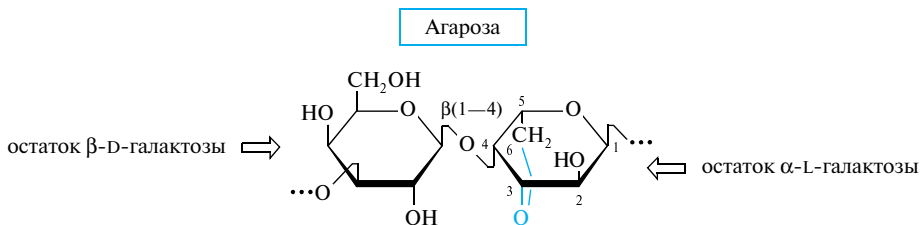
кислот варьирует в пределах от 0,5:1 до 3:1, и полисахарид имеет необязательно регулярное строение, показанное ниже.



Альгиновые кислоты имеют молекулярные массы от 35 тыс. до 1,5 млн. Они плохо растворимы в холодной воде, но сильно набухают в ней. Растворяются в горячей воде и в растворах щелочей, при подкислении щелочных растворов образуются гели.

Гелеобразующая способность альгиновых кислот обусловила их применение в качестве загустителей и стабилизаторов суспензий и эмульсий в производстве фармацевтических и косметических препаратов, желе, мороженого и других молочных продуктов.

**Агар.** Из некоторых красных водорослей выделяют полисахаридный препарат агар (или агар-агар), который содержит 50—80% **агарозы** — линейного полисахарида со строго чередующимися остатками D- и L-галактопиранозы. L-Галактоза представлена необычным для природных соединений 3,6-ангидропроизводным — простым эфиром за счет гидроксильных групп при C-3 и C-6 (в приводимой структуре эфирная группа показана цветом).



Другой компонент агара, называемый **агаропектином**, представляет собой модифицированную кислотными функциями (главным образом, сульфатными) молекулу агарозы.

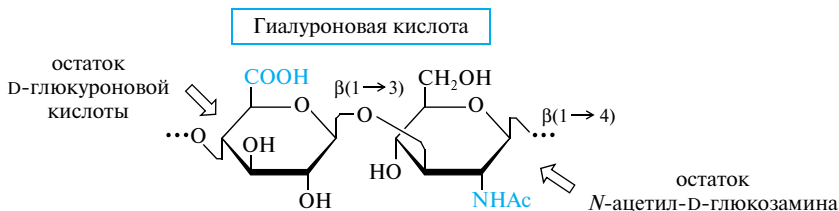
Агар не растворяется в холодной воде, но растворяется в кипящей. При охлаждении растворов образуются прочные гели, расплавляющиеся выше 85 °С. Поэтому агар используют для приготовления бактериальных сред при культивировании и диагностике бактерий, как сорбент в гель-хроматографии и биохимических исследованиях. Применение агара в пищевой и фармацевтической промышленности сходно с таковым для альгиновых кислот.

**Мукополисахариды.** Этот не вполне химический термин (от лат. *mucus* — слизь) объединяет гетерополисахариды, обладающие не только близкими биологическими свойствами, но и общим принципом строения их молекул. Линейные молекулы мукополисахаридов построены из повторяющихся дисахаридных блоков, каждый из которых включает остатки аминсахара и уроно-

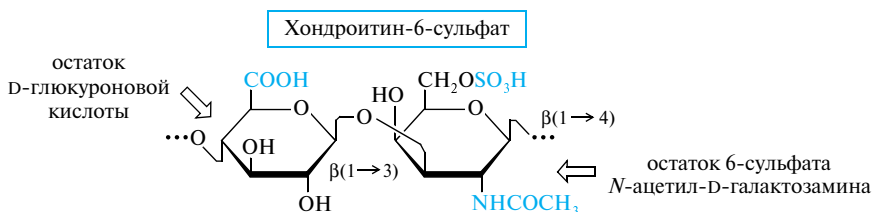
вой кислоты (реже — D-галактозы). У некоторых представителей отдельные гидроксильные группы могут быть сульфатированы.

В тканях и жидкостях организма мукополисахариды ковалентно связаны с белками, образуя *гликопротеины*. Здесь будут рассмотрены только структуры полисахаридных составляющих этих смешанных биополимеров.

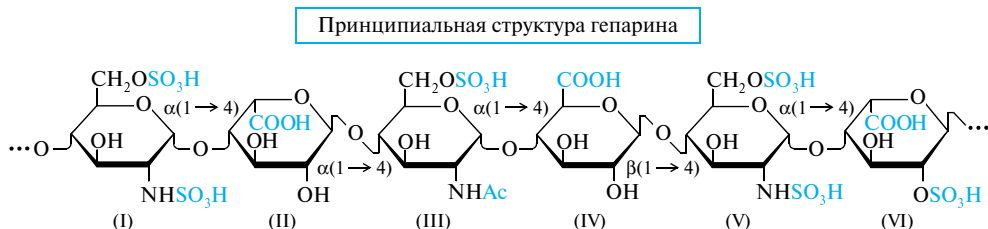
Во многих видах соединительной ткани, в суставной жидкости содержится **гиалуроновая кислота**, построенная из дисахаридных блоков, соединенных  $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидными связями. Сам дисахаридный фрагмент состоит из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, связанных  $\beta(1 \rightarrow 3)$ -связью.



Основу хрящевых тканей составляют *хондроитинсульфаты*, имеющие сходный с гиалуроновой кислотой принцип строения полисахаридной цепи. Отличие заключается в природе аминсахара (N-ацетил-D-галактозамин вместо N-ацетил-D-глюкозамина) и в том, что это звено содержит остаток серной кислоты в положениях 4, 6 или в обоих; например:



Наиболее сложное строение полисахаридной цепи имеет **гепарин** — мукополисахарид, выполняющий функцию антикоагулянта крови. Остатки  $\alpha$ -D-глюкозамина в цепи гепарина чаще сульфатированы по атому азота [звенья (I) и (V)] и реже — N-ацетилированы [звено (III)]; при этом все они сульфатированы по гидроксилу при C-6 или C-3 (последний случай замещения в структуре не показан). Уроновые кислоты представлены  $\beta$ -D-глюкуроновой кислотой [звено (IV)], но чаще — ее эписимером по C-5  $\alpha$ -L-идуруновой кислотой [звено (II)], которая также может быть сульфатирована [звено (VI)].



Антикоагулянтная активность гепарина обусловлена его углеводными цепями. В медицине применяется полисахаридный препарат с небольшой молекулярной массой (17—20 тыс.), получаемый после отделения от нативного гепарина белковой части молекулы.

Практическое применение находит и гиалуроновая кислота — при лечении глаукомы и воспалений суставов.

## Глава 33

### НУКЛЕОЗИДЫ. НУКЛЕОТИДЫ. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Нуклеиновые кислоты занимают исключительное место в процессах жизнедеятельности живых организмов. Они осуществляют хранение и передачу генетической информации и являются инструментом, с помощью которого происходит управление биосинтезом белков.

В 1869 г. швейцарский химик Ф. Мишер впервые выделил из ядер клеток вещество, обладающее кислотными свойствами, и назвал его *нуклеином*. Впоследствии оно было переименовано в *нуклеиновую кислоту*. В 1891 г. немецкий биохимик А. Кёссель, изучив продукты реакции гидролиза этого вещества, установил, что нуклеиновая кислота состоит из остатков углеводов, фосфорной кислоты и четырех гетероциклических оснований пуриновой и пиримидиновой природы.

К нуклеиновым кислотам был проявлен большой интерес, так как еще до их выделения было обнаружено, что материал клеточного ядра участвует в сохранении наследственных признаков. За сравнительно короткий срок в области исследования нуклеиновых кислот были получены значительные результаты, которые можно отнести к наиболее выдающимся успехам современного естествознания.

*Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные соединения (биополимеры), построенные из мономерных единиц — нуклеотидов, в связи с чем нуклеиновые кислоты называют также полинуклеотидами.*

Структура каждого нуклеотида включает остатки углевода, гетероциклического основания и фосфорной кислоты. Углеводными компонентами нуклеотидов являются пентозы: D-рибоза и 2-дезоксид-рибоза.

По этому признаку нуклеиновые кислоты делятся на две группы:

- рибонуклеиновые кислоты (РНК), содержащие рибозу;
- дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), содержащие дезоксирибозу.

Важнейшими гетероциклическими основаниями служат производные пиримидина и пурина, которые в химии нуклеиновых кислот принято называть *нуклеиновыми основаниями*.



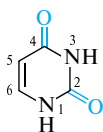
### 33.1. Нуклеозиды

**Нуклеиновые основания.** Правила номенклатуры и химические свойства нуклеиновых оснований были обсуждены ранее (см. 29.2; 29.3).

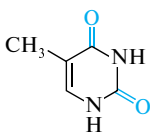
К числу важнейших нуклеиновых оснований относятся гидрокси- и аминопроизводные пириимидина — **урацил**, **тимин**, **цитозин** (см. 29.2.2) и пурина — **аденин** и **гуанин** (см. 29.3.2). Нуклеиновые кислоты различаются входящими в их состав гетероциклическими основаниями. Так, урацил входит только в РНК, а тимин — только в ДНК.

Для нуклеиновых оснований приняты сокращенные обозначения, составленные из первых трех букв их латинских названий.

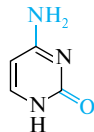
Нуклеиновые пириимидиновые основания  
(в лактамной форме)



урацил Ura

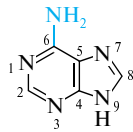


тимин Thy

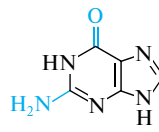


цитозин Cyt

Нуклеиновые пуриновые основания  
(в лактамной форме)



аденин Ade

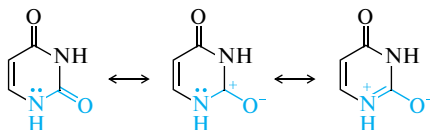


гуанин Gua

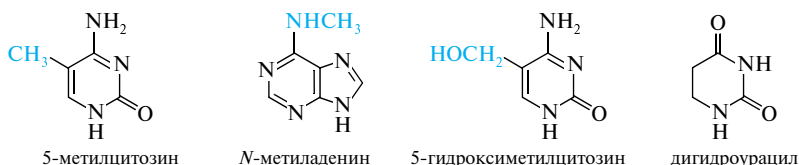
Нуклеиновые основания, содержащие в пириимидиновом фрагменте гидроксильную группу у атома углерода, соседнего с пириидиновым атомом азота в цикле (урацил, тимин, цитозин, гуанин), способны к лактим-лактамной таутомерии (см. 29.2.2; 29.3.2). Обычно в равновесии преобладает лактамная форма.

В лактамных таутомерах, т. е. в оксоформе, нуклеиновые основания сохраняют ароматичность и имеют плоское строение (рис. 1 цветн. вкл.). Ароматичность гетероциклов в структуре нуклеиновых оснований лежит в основе их относительно высокой термодинамической стабильности.

В замещенном пириимидиновом цикле в лактамных формах нуклеиновых оснований шестизлектронное  $\pi$ -облако образуется за счет двух  $p$ -электронов двойной связи  $C=C$  и четырех электронов двух неподеленных пар атомов азота. В молекуле цитозина ароматический секстет возникает при участии четырех электронов двух  $\pi$ -связей ( $C=C$  и  $C=N$ ) и неподеленной пары электронов пиррольного азота. Делокализация  $\pi$ -электронного облака по всему гетероциклу осуществляется с участием  $sp^2$ -гибризованного атома углерода карбонильной группы (одного — в цитозине, гуанине и двух — в урациле, тимине). В карбонильной группе вследствие сильной поляризации  $\pi$ -связи  $C=O$   $p$ -орбиталь атома углерода становится как бы вакантной и, следовательно, способной принять участие в делокализации неподеленной пары электронов соседнего амидного атома азота. Ниже с помощью резонансных структур урацила показана делокализация  $p$ -электронов (на примере одного лактамного фрагмента):

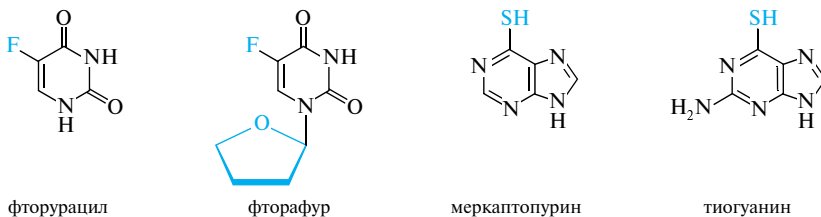


Кроме перечисленных выше наиболее важных нуклеиновых оснований реже встречаются и другие гетероциклические основания. Редкими компонентами ДНК являются метилированные основания — 5-метилцитозин, *N*-метиладенин и др. В ДНК некоторых бактериофагов вместо цитозина может содержаться 5-гидроксиметилцитозин. В РНК присутствуют необычные основания — гипоксантин (см. 29.3.2), дигидроурацил и др.

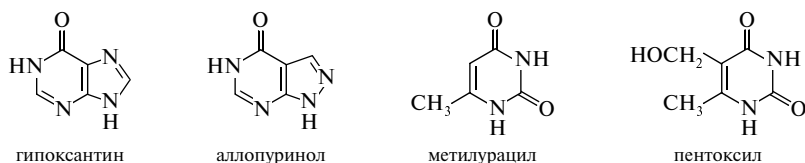


Некоторые гетероциклические основания, обычно не встречающиеся в природе, представляют интерес как возможные химиотерапевтические агенты. Так, при лечении некоторых опухолевых заболеваний в качестве лекарственных средств используют синтетические производные пиримидинового и пуринового рядов, по строению похожие на естественные метаболиты, но не полностью им идентичные, т. е. являющиеся *антиметаболитами*. Например, фторурацил (5-фторурацил) выступает в роли антагониста урацила и тимина, меркаптопурин — аденина. Конкурируя с метаболитами, они нарушают на разных этапах синтез нуклеиновых кислот в опухолевой клетке. Известными противоопухолевыми лекарственными средствами являются также фторафур и тиогуанин (2-амино-6-меркаптопурин).

Противоопухолевые лекарственные средства



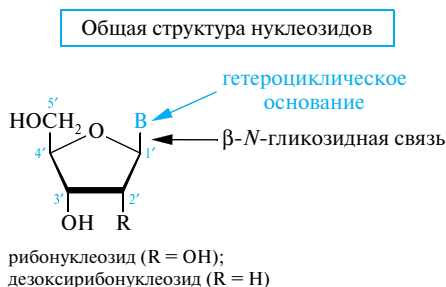
За счет близкого сходства в строении с гипоксантином, являющимся субстратом для ксантинооксидазы, известное противоподагрическое лекарственное средство аллопуринол способно выступать в роли структурного ингибитора этого фермента. Некоторые метилированные производные урацила применяются как иммуностимулирующие лекарственные средства — метилурацил (6-метилурацил) и пентоксил (5-гидроксиметил-6-метилурацил).



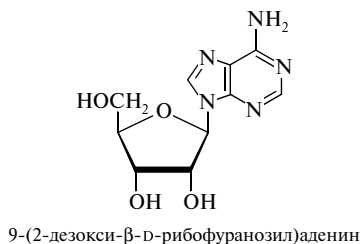
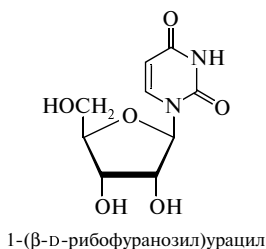
**Строение нуклеозидов.** Нуклеиновые основания образуют с D-рибозой или 2-дезоксид-рибозой *N*-гликозиды, которые в химии нуклеиновых кислот называют *нуклеозидами* и конкретно (в зависимости от природы углеводного остатка) — *рибонуклеозидами* или *дезоксирибонуклеозидами* соответственно.

D-Рибоза и 2-дезоксид-рибоза в составе природных нуклеозидов находятся в фуранозной форме, т. е. в виде остатков β-D-рибофуранозы или 2-дезокси-β-D-рибофуранозы (см. 31.1.5). В формулах нуклеозидов атомы углерода в фуранозных циклах нумеруются цифрой со штрихом. *N*-Гликозидная связь осуществляется между аномерным атомом C-1' рибозы (или дезоксирибозы) и атомом N-1 пиримидинового или N-9 пуринового основания.

! Природные нуклеозиды всегда являются β-аномерами.



Построение названия нуклеозидов иллюстрируется следующими примерами:

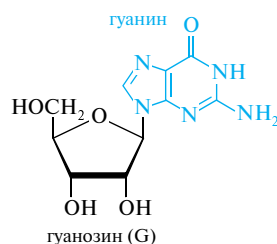
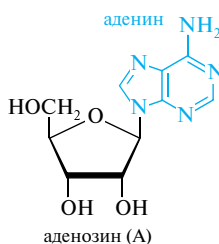
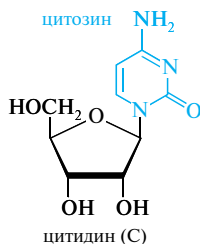
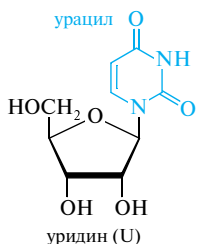


Однако наиболее употребительными являются названия, производимые от тривиального названия соответствующего гетероциклического основания с суффиксом *-идин* у пиримидиновых (например, *уридин*) и *-озин* у пуриновых (*гуанозин*) нуклеозидов. Сокращенные названия нуклеозидов представляют собой однобуквенный код, где используется начальная буква латинского названия нуклеозида (с добавлением латинской буквы *d* в случае дезоксирибонуклеозидов):

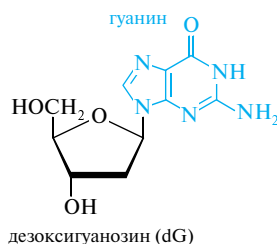
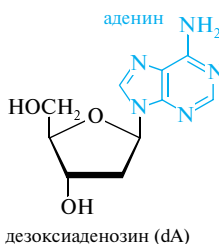
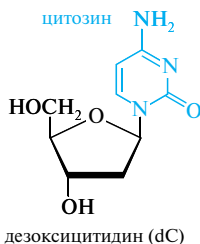
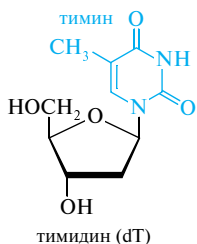
- Аденин + Рибоза → Аденозин (A)
- Аденин + Дезоксирибоза → Дезоксиаденозин (dA)
- Цитозин + Рибоза → Цитидин (C)
- Цитозин + Дезоксирибоза → Дезоксицитидин (dC)

Исключением из этого правила является название «тимидин» (а не «дезокси тимидин»), которое используется для дезоксирибозида тимина, входящего в состав ДНК. Если же тимин связан с рибозой, то соответствующий нуклеозид называют риботимидином.

### Рибонуклеозиды

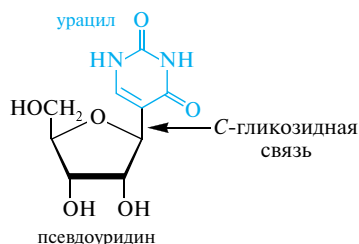
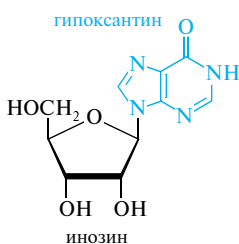
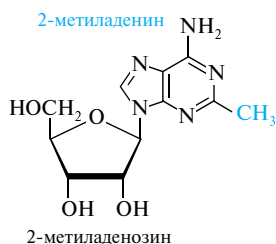


### Дезоксирибонуклеозиды



Нуклеозиды растворимы в воде, их легко можно разделить и идентифицировать методами хроматографии. Являясь *N*-гликозидами, нуклеозиды относительно устойчивы к щелочам, но легко гидролизуются при нагревании в присутствии кислот. Пиримидиновые нуклеозиды более устойчивы к гидролизу, чем пуриновые.

**Редкие (минорные) нуклеозиды.** Кроме основных нуклеозидов в составе нуклеиновых кислот встречаются некоторые необычные нуклеозиды, отличающиеся наличием различных заместителей в остатке нуклеинового основания, например метильной группы в аденине (2-метиладенозин). В некоторых РНК довольно часто встречаются необычные нуклеозиды — **инозин** и **псевдоуридин**. Инозин можно рассматривать как продукт дезаминирования аденозина (см. 29.3.2), а псевдоуридин интересен тем, что является не *N*-, а *C*-гликозидом, с чем связана его высокая устойчивость к гидролизу. Инозин [9-(β-D-рибофуранозил)гипоксантин], известный также под названием **рибоксин**, применяется как метаболическое лекарственное средство.

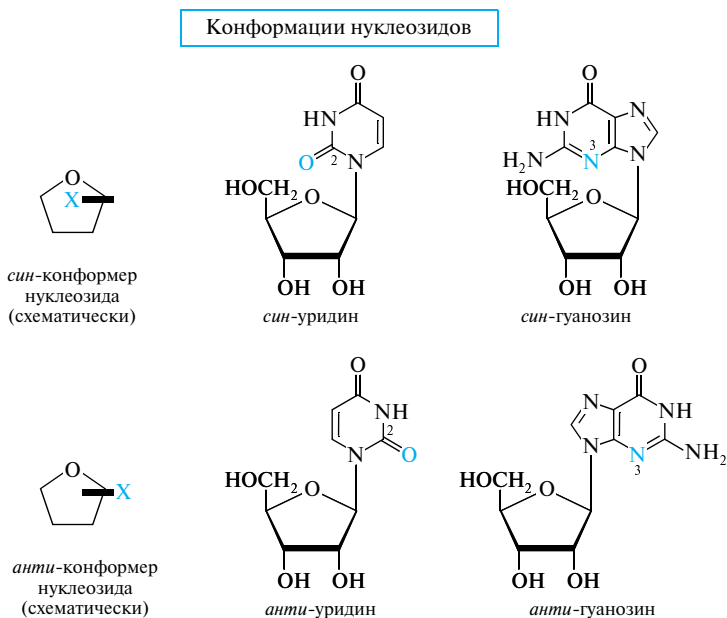


**Конформационное строение нуклеозидов.** Пятичленный цикл остатка фуранозы принимает конформацию конверта, подобно циклопентану (см. 7.1), с выведением из плоскости атомов углерода С-2' или С-3'.



Плоские гетероциклы располагаются приблизительно перпендикулярно плоскости углеводного фрагмента. Гетероциклическое основание может вращаться вокруг N-гликозидной связи. Поскольку это вращение ограничено вследствие пространственного взаимодействия заместителей в гетероциклическом и в углеводном фрагментах, то из общего числа конформаций имеют значение наиболее устойчивые — *син*- и *анти*-конформеры. Они различаются положением атома кислорода оксогруппы у атома С-2 пиримидинового основания или атома N-3 пуринового цикла (обозначим их X) относительно пентозного цикла: в *син*-конформере X повернут «внутрь» пентозного цикла, в *анти*-конформере — «наружу».

В кристаллическом состоянии нуклеозиды, как правило, имеют *анти*-конформацию. Для пиримидиновых нуклеозидов в растворе характерны *анти*-, а для пуриновых — *анти*- и *син*-конформации. В макромолекулах ДНК и РНК нуклеозиды находятся в *анти*-конформации.



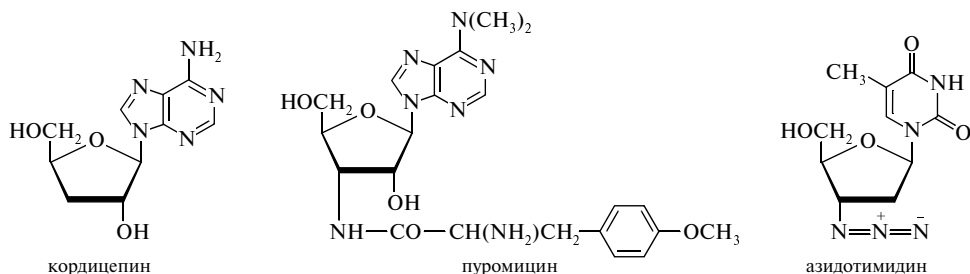
**Нуклеозиды-антибиотики.** В клетках в свободном состоянии содержатся некоторые нуклеозиды, не являющиеся компонентами нуклеиновых кислот. Эти нуклеозиды обладают антибиотической активностью и приобретают все большее значение при лечении злокачественных образований. Известно несколько десятков таких нуклеозидов, выделенных из микроорганизмов, а также из растительных и животных тканей.

Нуклеозиды-антибиотики отличаются от обычных нуклеозидов некоторыми деталями строения либо углеводной части, либо гетероциклического основания. По-видимому, это позволяет им выступать в роли антиметаболи-

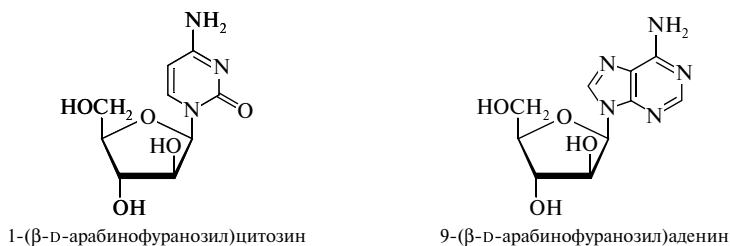
тов. Нуклеозидные антибиотики пиримидинового ряда часто подобны цитидину, пуринового ряда — аденозину. Например, выделенный из грибницы *Cordyceps militaries* антибиотик **кордицепин** отличается от аденозина только отсутствием в углеводном остатке 3'-ОН-группы.

Сильными антибиотическими свойствами обладает **пурамицин**, выделенный из культуральной жидкости *Streptomyces alboniger*. Пурамицин представляет 3'-амино-3'-дезоксидезокси-*N,N*-диметиладенозин, ацилированный по 3'-аминогруппе остатком *O*-метилтирозина. Он является ингибитором рибосомального синтеза белка.

Выраженным действием на вирус СПИДа, снижающим его размножение, обладает **азидотимидин** (зидовудин).



Некоторые микроорганизмы выделяют вещества нуклеозидной природы, в состав которых вместо рибозы входит ее эпимер по атому С-2 — **D-арабиноза**. Арабинозиды цитозина и аденина обладают сильными антивирусными и антигрибковыми свойствами. Арабинозилцитозин используют как противоопухолевое средство — **цитарабин**.



Как видно из приведенных выше примеров, имеющейся «небольшой» разницы в строении или конфигурации одного атома углерода (например, С-2') в углеводном остатке оказывается достаточным, чтобы вещество играло роль ингибитора биосинтеза ДНК. Этот принцип используется при создании новых лекарственных средств методом молекулярной модификации природных моделей.

### 33.2. Нуклеотиды

Нуклеотиды образуются в результате частичного гидролиза нуклеиновых кислот, либо путем синтеза. Они содержатся в значительных количествах во всех клетках.

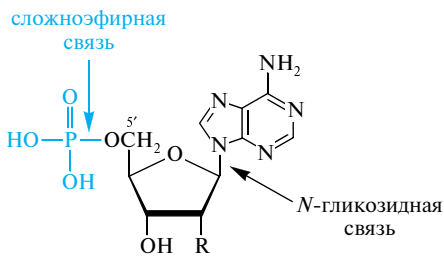
**Нуклеотиды являются фосфатами нуклеозидов.**

В зависимости от природы углеводного остатка различают *дезоксирибонуклеотиды* и *рибонуклеотиды*. Фосфорная кислота обычно этерифицирует спиртовый гидроксил при С-5' или при С-3' в остатках дезоксирибозы (дезоксирибонуклеотиды) или рибозы (рибонуклеотиды).

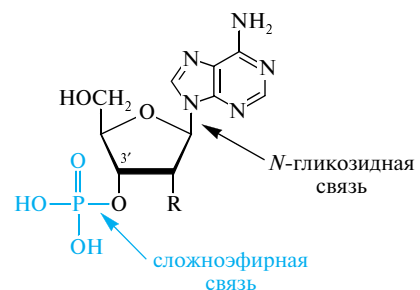
В молекуле нуклеотида для связывания трех структурных компонентов используются *сложноэфирная* связь и *N-гликозидная* связь.

Общий принцип строения нуклеотидов приведен ниже на примере аденинсодержащих нуклеотидов.

Принцип строения мононуклеотидов



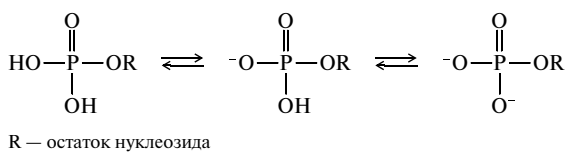
аденозин-5'-фосфат, или  
5'-адениловая кислота (R = OH)  
деоксиаденозин-5'-фосфат, или  
5'-деоксиадениловая кислота (R = H)



аденозин-3'-фосфат, или  
3'-адениловая кислота (R = OH)  
деоксиаденозин-3'-фосфат, или  
3'-деоксиадениловая кислота (R = H)

**!** Нуклеотиды можно рассматривать как *фосфаты нуклеозидов* (эфиры фосфорной кислоты) и как *кислоты* (в связи с наличием протонов в остатке фосфорной кислоты).

За счет фосфатного остатка нуклеотиды проявляют свойства двухосновной кислоты и в физиологических условиях при рН ~7 находятся в полностью ионизированном состоянии.



Для нуклеотидов используют два вида названий (табл. 33.1). Один из них включает наименование нуклеозида с указанием положения в нем фосфатного остатка, например аденозин-3'-фосфат, уридин-5'-фосфат. Другой вид названий строится путем добавления сочетания *-иловая кислота* к названию остатка нуклеинового основания, например 3'-адениловая кислота, 5'-уридиловая кислота.

В химии нуклеотидов также принято использование сокращенных названий. Свободные мононуклеотиды, т. е. не находящиеся в составе полинуклеотидной цепи, называют как *монофосфаты* с отражением этого признака в сокращенном коде буквой «М». Например, аденозин-5'-фосфат имеет сокращенное название АМР (в отечественной литературе — АМФ, аденозинмонофосфат) и т. п. (см. табл. 33.1).

Таблица 33.1. Виды названий важнейших нуклеотидов

Названия нуклеотидов		Сокращенное название
как фосфатов	как кислот	
Аденозин-5'-фосфат	5'-Адениловая кислота	AMP (АМФ)
Гуанозин-5'-фосфат	5'-Гуаниловая кислота	GMP (ГМФ)
Цитидин-5'-фосфат	5'-Цитидиловая кислота	СМР (ЦМФ)
Уридин-5'-фосфат	5'-Уридиловая кислота	UMP (УМФ)
Дезоксиаденозин-5'-фосфат	5'-Дезоксиадениловая кислота	dAMP
Дезоксицитидин-5'-фосфат	5'-Дезоксигуаниловая кислота	dGMP
Дезоксигуанозин-5'-фосфат	5'-Дезоксицитидиловая кислота	dCMP
Тимидин-5'-фосфат	5'-Тимидиловая кислота	dTMP

Для записи последовательности нуклеотидных остатков в составе полинуклеотидных цепей применяется другой вид сокращений с использованием однобуквенного кода для соответствующего нуклеозидного фрагмента. При этом 5'-фосфаты записываются с добавлением латинской буквы «р» *перед* однобуквенным символом нуклеозида, 3'-фосфаты — *после* однобуквенного символа нуклеозида. Например, аденозин-5'-фосфат обозначается рА, аденозин-3'-фосфат — Ар и т. п. (см. 33.3).

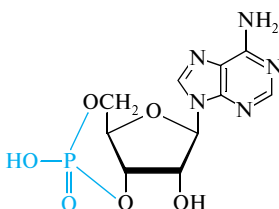
При изучении строения нуклеотидов широко используются физико-химические методы (электрофорез, различные виды хроматографии). Для нуклеотидов характерно интенсивное поглощение в УФ-области спектра (~260 нм), обусловленное наличием в их структуре гетероциклических оснований.

Нуклеотиды способны гидролизоваться в присутствии сильных неорганических кислот (HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и некоторых органических кислот (CCl<sub>3</sub>COOH, HCOOH, CH<sub>3</sub>COOH) по N-гликозидной связи, фосфорноэфирная связь проявляет при этом относительную устойчивость. В то же время под действием фермента 5'-нуклеотидазы гидролизуется сложноэфирная связь, а N-гликозидная связь сохраняется.

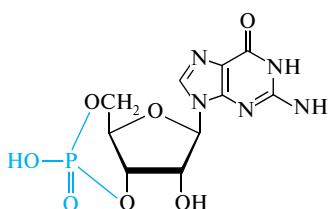
**Циклофосфаты.** Циклофосфаты, как правило, являются продуктами ферментативных реакций, протекающих в клетках, и играют важную биологическую роль. Практически во всех клетках присутствуют два нуклеозидциклофосфата: аденозин-3',5'-циклофосфат (сАМР) и гуанозин-3',5'-циклофосфат (сГМР).

❗ Циклофосфаты — это нуклеотиды, у которых фосфорная кислота этерифицирует одновременно две гидроксильные группы углеводного остатка.

Циклофосфаты нуклеозидов



аденозин-3',5'-циклофосфат (сАМР)



гуанозин-3',5'-циклофосфат (сГМР)



### 33.3. Нуклеиновые кислоты

ДНК содержатся в основном в ядрах клеток, РНК преимущественно находятся в рибосомах, а также цитоплазме клеток. ДНК играют главную роль в передаче наследственных признаков (генетической информации). РНК участвуют в управлении процессом биосинтеза белка. Наиболее известны три вида клеточных РНК:

- матричные (мРНК);
- рибосомные (рРНК);
- транспортные (тРНК).

Полинуклеотиды, состоящие из ковалентно связанных между собой через фосфатную группу дезоксирибонуклеотидов, называются дезоксирибонуклеиновыми кислотами (ДНК); полинуклеотиды, состоящие из рибонуклеотидов, — рибонуклеиновыми кислотами (РНК).

**Первичная структура нуклеиновых кислот.** ДНК и РНК имеют много общих черт в структуре своих макромолекул:

- каркас их полинуклеотидных цепей состоит из чередующихся пентозных и фосфатных остатков;
- каждая фосфатная группа образует две сложноэфирные связи: с атомом С-3' *предыдущего* нуклеотидного звена и с атомом С-5' — *последующего* нуклеотидного звена;
- нуклеиновые основания образуют с пентозными остатками N-гликозидную связь.

На рис. 33.1 приведено строение произвольного участка цепи ДНК, выбранного в качестве модели с включением в нее четырех основных нуклеино-

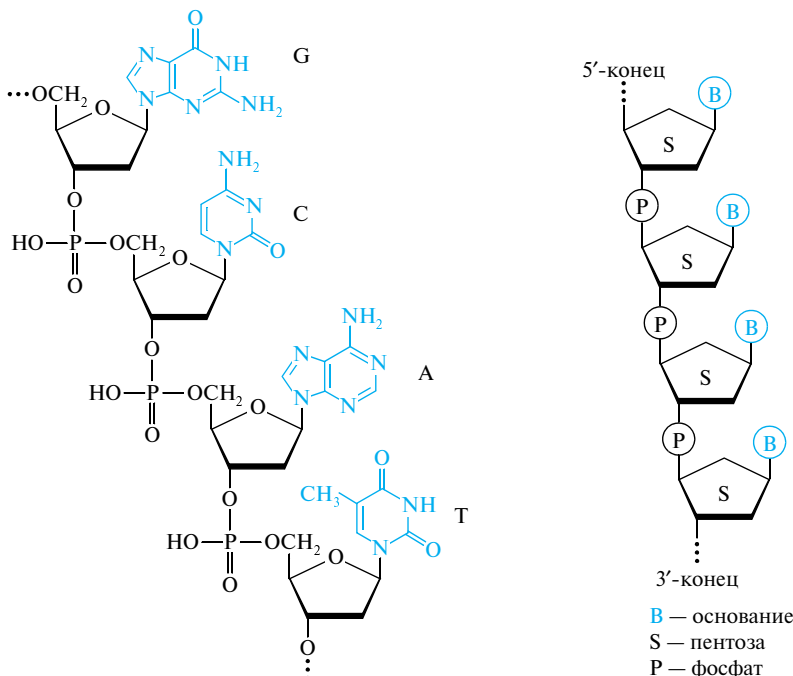


Рис. 33.1. Первичная структура участка цепи ДНК

вых оснований — гуанина (G), цитозина (C), аденина (A), тимина (T). Принцип построения полинуклеотидной цепи РНК такой же, как и у ДНК, но с двумя отличиями: пентозным остатком в РНК служит D-рибофураноза, а в наборе нуклеиновых оснований используется не тимин (как в ДНК), а урацил.

! Один конец полинуклеотидной цепи, на котором находится нуклеотид со свободной 5'-ОН-группой, называется *5'-концом*. Другой конец цепи, на котором находится нуклеотид со свободной 3'-ОН-группой, называется *3'-концом*.

Запись строения полинуклеотидов производится с использованием общепринятой формы однобуквенного обозначения нуклеозидов, входящих в состав нуклеотидных звеньев, с добавлением латинской буквы «р», кодирующей фосфатный остаток (см. 33.2). Нуклеотидные звенья записываются слева направо, начиная с 5'-концевого нуклеотида. Например, показанный на рис. 33.1 фрагмент цепи ДНК может быть записан как d(GpCpApTp...) или d(G-C-A-T...). Запись строения цепи РНК осуществляется по таким же правилам, при этом буква «d» опускается.

С целью установления *нуклеотидного состава* нуклеиновых кислот проводят их гидролиз с последующей идентификацией полученных продуктов. ДНК и РНК ведут себя по-разному в условиях щелочного и кислотного гидролиза. ДНК устойчивы к гидролизу в щелочной среде, в то время как РНК очень быстро гидролизуются до нуклеотидов, которые, в свою очередь, способны отщеплять остаток фосфорной кислоты с образованием нуклеозидов. N-Гликозидные связи весьма устойчивы в щелочной и нейтральной средах. Поэтому для расщепления N-гликозидных связей используется кислотный гидролиз. Оптимальные результаты дает ферментативный гидролиз с использованием нуклеаз, в том числе и фосфодиэстеразы змеиного яда, которые расщепляют сложноэфирные связи.

Наряду с нуклеотидным составом важнейшей характеристикой нуклеиновых кислот является *нуклеотидная последовательность*, т. е. порядок чередования нуклеотидных звеньев. Обе эти характеристики входят в понятие *первичная структура нуклеиновых кислот*.

**Первичная структура нуклеиновых кислот определяется последовательностью нуклеотидных звеньев, связанных фосфодиэфирными связями в непрерывную цепь полинуклеотида.**

Общий подход к установлению последовательности нуклеотидных звеньев заключается в использовании блочного метода. Сначала полинуклеотидную цепь направленно расщепляют с помощью ферментов и химических реагентов на более мелкие фрагменты (олигонуклеотиды), которые расшифровывают специфическими методами и по полученным данным воспроизводят последовательность строения всей полинуклеотидной цепи.

Знание первичной структуры нуклеиновых кислот необходимо для выявления связи между их строением и биологической функцией, а также для понимания механизма их биологического действия.

**Вторичная структура нуклеиновых кислот.** Под вторичной структурой нуклеиновых кислот понимают пространственную организацию их полинуклеотидных цепей. В 1953 г. Дж. Уотсон и Ф. Крик, обобщив работы многих

современников, выдвинули гипотезу двухспиральной структуры ДНК (рис. 33.2). Такая структура характерна для подавляющего большинства ДНК (однако в настоящее время стали известны и другие пространственные формы ДНК).

Согласно модели Уотсона—Крика, молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, правозакрученных вокруг общей оси с образованием двойной спирали, имеющей диаметр 1,8—2,0 нм. Гетероциклические основания обращены внутрь двойной спирали, и их плоскости почти перпендикулярны ее оси. Расстояние между плоскостями оснований по вертикали равно 0,34 нм. На один виток спирали приходится 10 оснований.

Между пуриновым основанием одной цепи и пиримидиновым основанием другой цепи возникают водородные связи. Водородные связи образуются между аминогруппой одного основания и карбонильной группой другого ( $-NH_2 \cdots O=C<$ ), а также между пиррольным и пиридиновыми атомами азота ( $>NH \cdots N<$ ). Например, как показано ниже, между аденином и тимином образуются две водородные связи, и эти гетероциклические основания составляют *комплементарную пару*. Это означает, что адениновому основанию одной цепи будет соответствовать тиминовое основание другой цепи. Другую комплементарную пару составляют гуанин и цитозин, между которыми возникают три водородные связи.

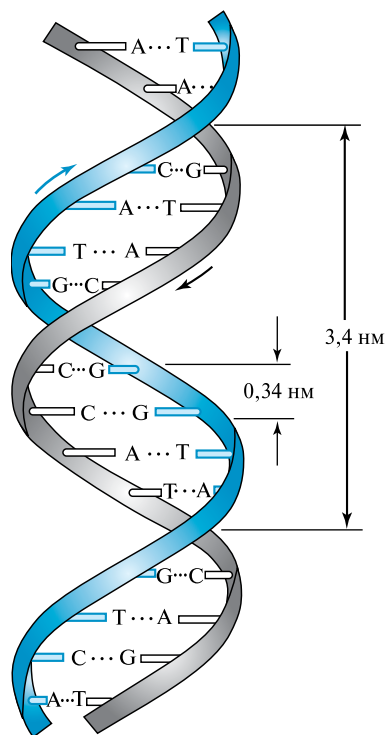
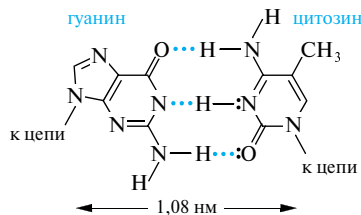
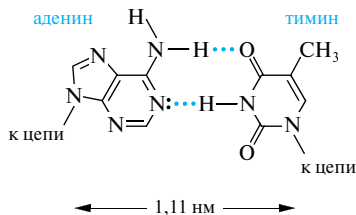


Рис. 33.2. Двойная спираль ДНК



Водородные связи между комплементарными основаниями — один из видов взаимодействий, стабилизирующих двойную спираль. Две цепи ДНК, образующие двойную спираль, не идентичны, но комплементарны между собой. Кроме водородных связей между нуклеиновыми основаниями существует взаимодействие в стопках, так называемое «стэкинг»-взаимодействие, которое также играет существенную роль в стабилизации двойной спирали. По своей природе оно является гидрофобным взаимодействием между малополярными нуклеиновыми основаниями.

**Стэкинг-взаимодействие.** Данный тип взаимодействия является существенным фактором, стабилизирующим наряду с водородными связями двойную спираль ДНК и спирализованные участки РНК. Стэкинг-взаимодействие (от англ. *stack* — стопа, штабель) в молекуле ДНК можно рассматривать как частный случай  $\pi, \pi$ -взаимодействия, поскольку в результате его взаимно притягиваются параллельно расположенные ароматические кольца нуклеиновых оснований с делокализованными  $\pi$ -электронами. Такой тип взаимодействия следует относить к *межмолекулярным взаимодействиям*, хотя формально нуклеиновые основания являются частью одной полинуклеотидной цепи.

Проявление такого рода взаимодействия было рассмотрено ранее на примерах комплексов с переносом заряда — пикратов, образуемых пикриновой кислотой (см. 15.4.2; 21.6), и хингидрона, образующегося при восстановлении *n*-бензохинона или окислении гидрохинона (см. 15.5; 18.4.9).

$\pi, \pi$ -Взаимодействие может осуществляться не только между ароматическими кольцами, но и при участии алифатических кратных связей. Примером служит комплекс бензола и тетрацианоэтилена, в котором донором электронной плотности служит бензол, а акцептором — тетрацианоэтилен. Комплекс окрашен, хотя каждый из составляющих его компонентов бесцветен.



Соединенные стэкинг-взаимодействием и водородными связями остатки нуклеиновых оснований образуют внутреннюю, гидрофобную, часть молекулы ДНК, а остатки дезоксирибозы и фосфорной кислоты — внешнюю, гидрофильную, часть.

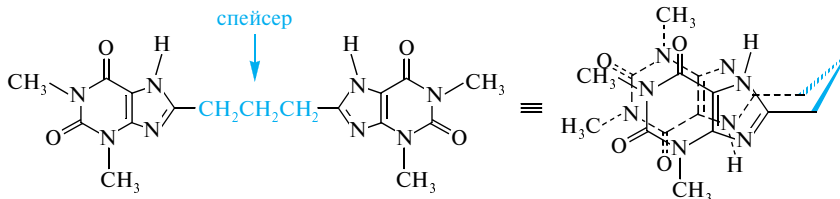
Расстояние по вертикали между плоскостями, в которых лежат основания, составляет 0,34 нм (см. 33.3). Примерно на таком же расстоянии (0,31—0,34 нм) располагаются плоские ароматические кольца не связанных ковалентно молекул в других комплексах. Эта величина намного больше длины любой ковалентной связи. Интересно отметить, что расстояние 0,3—0,4 нм характерно для ряда других межмолекулярных взаимодействий, именно при таком сближении молекул силы притяжения уравновешиваются силами отталкивания.

Стэкинг-взаимодействие ослабевает в ряду следующих пар нуклеиновых оснований: пуриновое—пуриновое > пуриновое—пиримидиновое > пиримидиновое—пиримидиновое.

Взаимодействие между параллельно расположенными основаниями осуществляется за счет ван-дер-ваальсовых сил, которые объединяют в себе несколько типов межмолекулярных взаимодействий. В настоящее время принято считать, что основной вклад во взаимное притяжение нуклеиновых оснований вносит индукционное взаимодействие, суть которого состоит во взаимодействии постоянного диполя одной молекулы с индуцированным диполем другой молекулы (см. 2.1.3; 2.1.4).

В целях изучения стэкинг-взаимодействия синтезирован ряд модельных соединений, в которых две ароматические системы, например два остатка теофиллина, соединены конформационно подвижной трехуглеродной цепью — *спейсером*. Установлено, что такое соединение существует в конформации, в которой одна пуриновая система заслоняет другую, причем обе они располагаются в параллельных плоскостях. Одно из пуриновых колец повернуто относительно другого на 180°; при этом карбонильные

группы оказываются напротив групп N—CH<sub>3</sub>, а пиррольные атомы азота пятичленного кольца — напротив пиридиновых. Такая на первый взгляд невыгодная конформация стабилизируется за счет стэкинг-взаимодействия двух пуриновых систем.



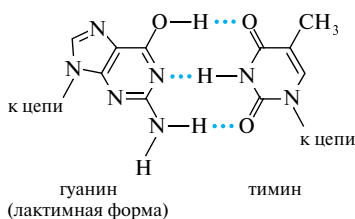
Комплементарность оснований лежит в основе закономерностей, которым подчиняется нуклеотидный состав ДНК. Эти закономерности сформулированы Э. Чаргаффом:

- количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых оснований;
- количество аденина равно количеству тимина, а количество гуанина равно количеству цитозина;
- количество оснований, содержащих аминогруппу в положениях 4 пиримидинового и 6 пуринового ядер, равно количеству оснований, содержащих в этих же положениях оксогруппу. Это означает, что сумма аденина и цитозина равна сумме гуанина и тимина.

Для РНК эти правила либо не выполняются, либо выполняются с некоторым приближением, поскольку в РНК содержится много минорных оснований.

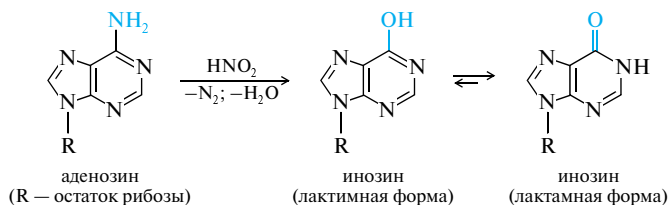
Комплементарность цепей составляет химическую основу важнейшей функции ДНК — хранения и передачи наследственных признаков. Сохранность нуклеотидной последовательности является залогом безошибочной передачи генетической информации. Изменение последовательности оснований в любой цепи ДНК приводит к устойчивым наследственным изменениям, а следовательно, и к изменениям в строении кодируемого белка. Такие изменения называют *мутациями*. Мутации могут происходить в результате замены какой-либо комплементарной пары оснований на другую. Причиной такой замены может служить сдвиг *таутомерного равновесия*. Например, в случае гуанина сдвиг равновесия в сторону лактимной формы обуславливает возможность образования водородных связей с необычным для гуанина основанием — тимином и возникновение новой пары гуанин—тимин вместо традиционной пары гуанин—цитозин.

#### Образование комплементарной пары G—T



Замена «нормальных» пар оснований передается затем при «переписывании» (транскрипции) генетического кода с ДНК на РНК и приводит в итоге к изменению аминокислотной последовательности в синтезируемом белке.

Мутации могут возникать на молекулярном уровне, например, при воздействии химических факторов и различных видов излучений (ультрафиолетового или рентгеновского). К химическим соединениям, вызывающим изменения в строении генетического материала, можно отнести азотистую кислоту, которая в результате реакции дезаминирования превращает аминогруппу нуклеинового основания в гидроксильную. Вследствие этого цитидин превращается в уридин, а аденозин — в инозин, содержащий в качестве нуклеинового основания гипоксантин (см. 29.3.2).



Это может привести к замене в ДНК комплементарной пары оснований аденин—тимин на «аномальную» пару гипоксантин—цитозин.

С другой стороны, мутации под действием заданных химических соединений, называемых *мутагенными веществами*, могут быть использованы в целях улучшения наследственности. Результаты этих исследований нашли применение в селекции сельскохозяйственных культур, создании штаммов микроорганизмов, производящих антибиотики, витамины, кормовые дрожжи.

### 33.4. Нуклеозидполифосфаты

Нуклеотиды имеют большое значение не только как мономерные единицы полинуклеотидных цепей различных видов нуклеиновых кислот. В живых организмах нуклеотиды являются участниками важнейших биохимических процессов. Особенно они важны в роли *коферментов*, т. е. веществ, тесно связанных с ферментами и необходимых для проявления ими ферментативной активности.

Во всех тканях организма в свободном состоянии содержатся моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидов.

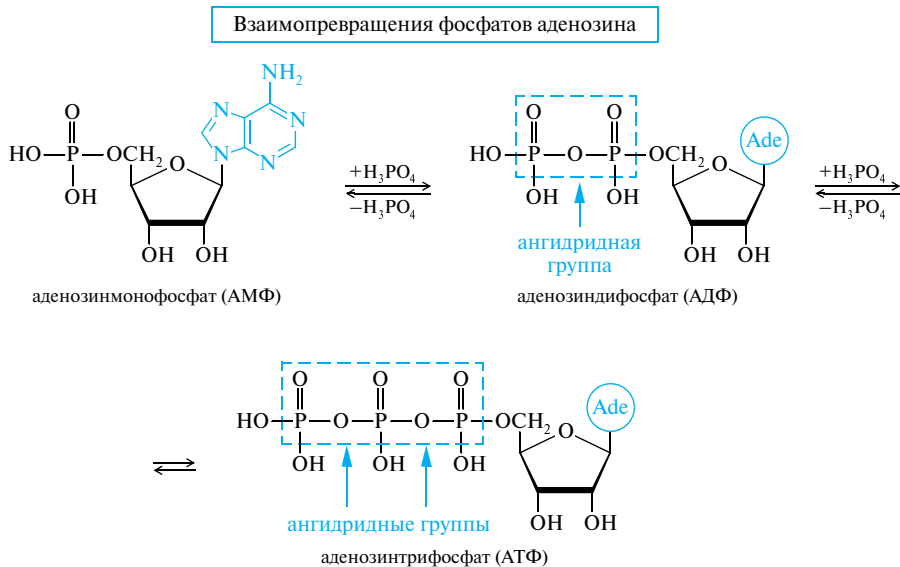
Особенно известны аденинсодержащие нуклеотиды:

- аденозин-5'-фосфат (АМР, или в русской литературе АМФ);
- аденозин-5'-дифосфат (АДР, или АДФ);
- аденозин-5'-трифосфат (АТР, или АТФ).

В ряде биохимических реакций участвуют и другие нуклеозидполифосфаты: гуанозинтрифосфат (GTP), уридинтрифосфат (UTP), цитидинтрифосфат (CTP). Их дифосфатные формы обозначаются соответственно GDP, UDP и CDP.

Нуклеотиды, фосфорилированные в разной степени, способны к взаимопревращениям путем наращивания или отщепления фосфатных групп. Ди-

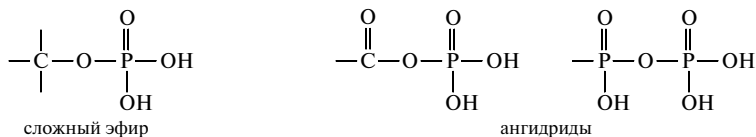
фосфатная группа содержит одну, а трифосфатная — две ангидридные связи, обладающие большим запасом энергии и поэтому называемые *макроэргическими* (обозначаются волнистой линией). Необходимые для образования таких связей энергетические затраты восполняются за счет энергии, выделяющейся в процессе метаболизма углеводов. При расщеплении макроэргической связи P~O выделяется ~32 кДж/моль. С этим связана важнейшая роль АТФ как «поставщика» энергии во всех живых клетках.



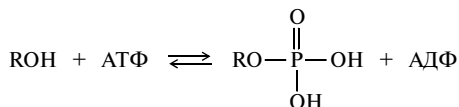
В приведенной выше схеме взаимодействия формулы АМФ, АДФ и АТФ соответствуют неионизированному состоянию молекул этих соединений. Поскольку в физиологических условиях при pH ~7 фосфатные группы находятся почти в полностью ионизированном состоянии, то в биохимической литературе эти и любые другие нуклеотиды записываются соответственно в виде анионов.

**!** С участием АТФ и АДФ в организме осуществляется важнейший биохимический процесс — *перенос фосфатных групп*.

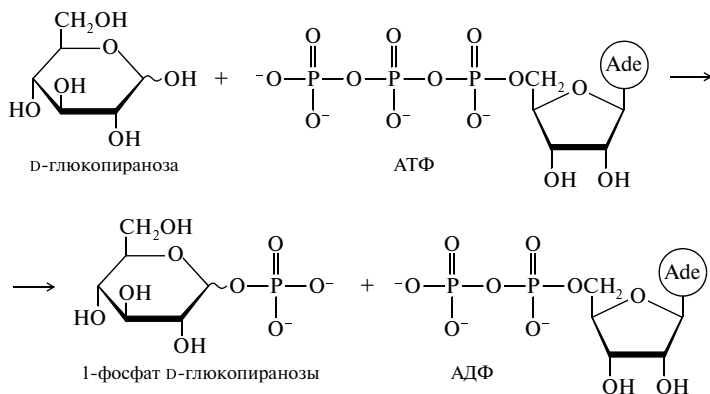
Процесс фосфорилирования осуществляется с помощью реакций, ведущих к образованию *сложноэфирной* или *ангидридной* связи.



Получение фосфатов гидроксилсодержащих соединений можно представить в виде общей схемы:



Образование сложных эфиров (фосфатов) характерно для метаболических превращений углеводов. Например, глюкоза во всех стадиях ферментативных превращений в организме участвует в фосфатной форме:



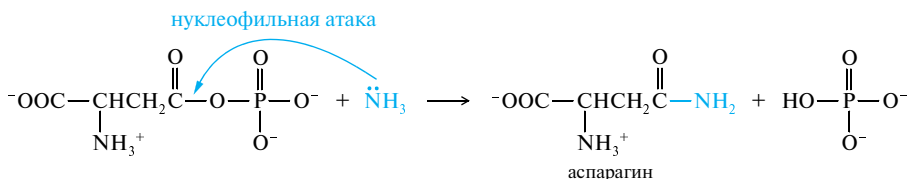
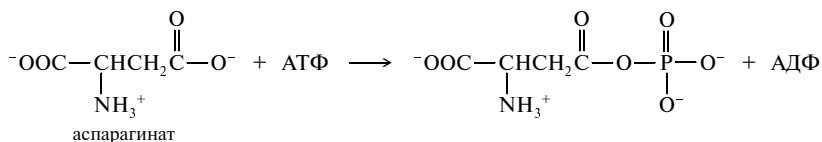
С целью активации в реакциях ацилирования карбоксилсодержащих соединений — жирных кислот, аминокислот, желчных кислот — происходит их превращение в ангидридные формы с помощью АТФ.

Процесс активации может приводить к получению либо *ацилфосфатов*, либо *ациладенилатов*.

❗ При получении ацилфосфатов в состав образующихся ангидридов со стороны АТФ входит остаток фосфорной кислоты.

Например, непосредственное взаимодействие аспарагиновой кислоты с аммиаком не происходит из-за слабой электрофильности атома углерода карбоксильной группы. В микроорганизмах эта реакция осуществляется с участием АТФ (в присутствии фермента). Аспарагиновая кислота при этом образует ангидрид с остатком фосфорной кислоты (ацилфосфат) и таким образом становится более активной в последующей стадии ацилирования аммиака, приводящего к получению аспарагина.

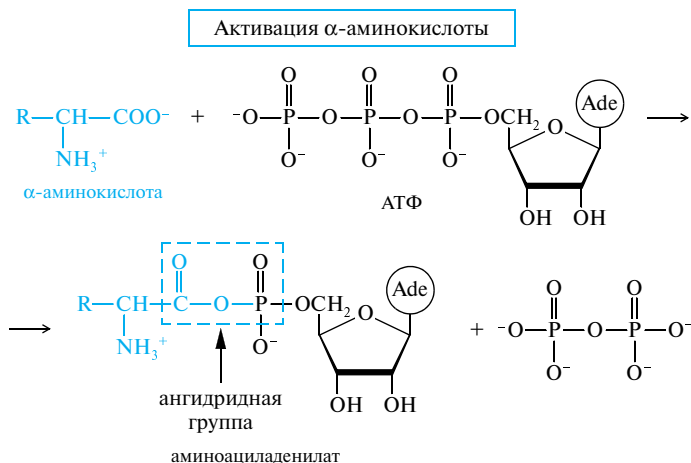
Активация аспарагиновой кислоты  
в реакции ацилирования аммиака



❗ При получении ациладенилатов (замещенных ацилфосфатов) в состав образующихся ангидридов со стороны АТФ входит остаток АМФ.



В организме процесс активации карбоксилсодержащих соединений осуществляется также за счет образования *ациладенилатов* — смешанных ангидридов карбоновых кислот и АТФ. Примером фундаментального процесса жизнедеятельности, в котором происходит образование ациладенилатов, служит биосинтез белка. Сначала  $\alpha$ -аминокислота, участвующая в синтезе белка, подвергается активации с помощью АТФ.

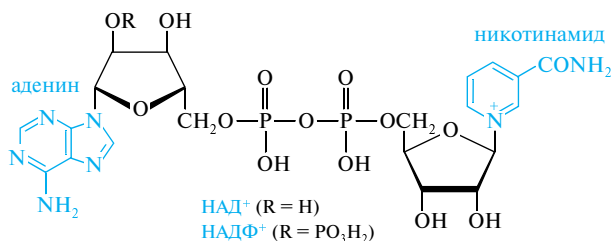


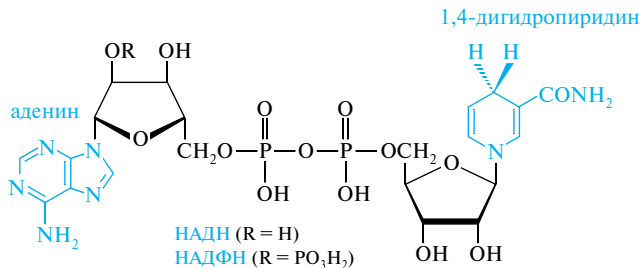
Активированная таким образом  $\alpha$ -аминокислота далее взаимодействует с соответствующей ей тРНК. Химическая основа этого взаимодействия состоит в ацилировании 3'-ОН-группы остатка адениловой кислоты, находящегося на 3'-конце тРНК. тРНК транспортирует связанную с ней  $\alpha$ -аминокислоту в рибосому, т. е. к месту синтеза белка.

### 33.5. Никотинамиднуклеотиды

**Никотинамидадениндинуклеотиды.** К этой группе соединений относятся никотинамидадениндинуклеотид (NAD, или в русской литературе НАД) и его фосфат (NADP, или НАДФ). Эти соединения выполняют важную роль коферментов в реакциях биологического окисления органических субстратов путем их дегидрирования (с участием ферментов дегидрогеназ). Поскольку эти коферменты являются участниками окислительно-восстановительных реакций, то они могут существовать как в окисленной (НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>), так и в восстановленной (НАДН, НАДФН) формах.

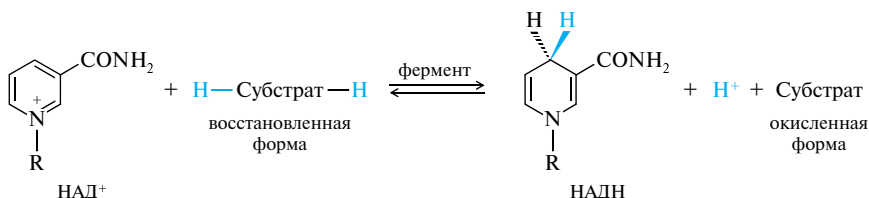
Никотинамидные коферменты НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup> (окисленная форма)





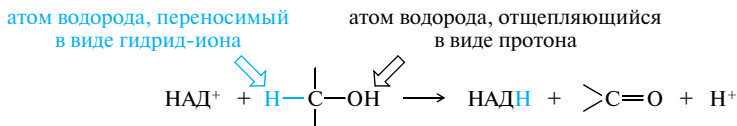
Структурным фрагментом НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup> является никотинамидный остаток в виде пиридиниевого иона. В составе НАДН и НАДФН этот фрагмент превращается в остаток замещенного 1,4-дигидропиридина.

Общая схема окислительно-восстановительного процесса с участием кофермента НАД



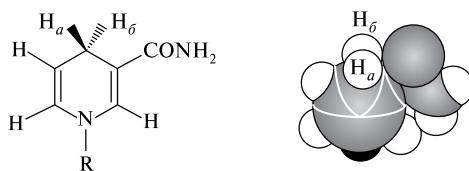
В ходе биологического дегидрирования, являющегося особым случаем окисления, субстрат теряет два атома водорода, т. е. два протона и два электрона ( $2\text{H}^+$ ,  $2e$ ) или протон и гидрид-ион ( $\text{H}^+$  и  $\text{H}^-$ ). Кофермент НАД<sup>+</sup> обычно рассматривается как акцептор гидрид-иона (хотя окончательно не установлено, происходит ли перенос атома водорода к этому коферменту одновременно с переносом электрона или эти процессы протекают раздельно). В результате восстановления за счет присоединения гидрид-иона пиридиноевое кольцо переходит в 1,4-дигидропиридиновый фрагмент. Данный процесс обратим.

В реакции окисления ароматический пиридиноевый цикл переходит в неароматический 1,4-дигидропиридиновый цикл. В связи с потерей ароматичности возрастает энергия НАДН по сравнению с НАД<sup>+</sup>. Увеличение энергетического содержания происходит за счет части энергии, выделяющейся в результате превращения спирта в альдегид. Таким образом, НАДН запасает энергию, которая затем расходуется в других биохимических процессах, требующих энергетических затрат.



Типичными примерами биохимических реакций с участием НАД<sup>+</sup> служат окисление спиртовых групп в карбонильные, например окисление этанола в ацетальдегид, ретинола — в ретиналь (см. 14.4.5), а с участием НАДН — восстановление карбонильных групп в спиртовые, например превращение пировиноградной кислоты в молочную.

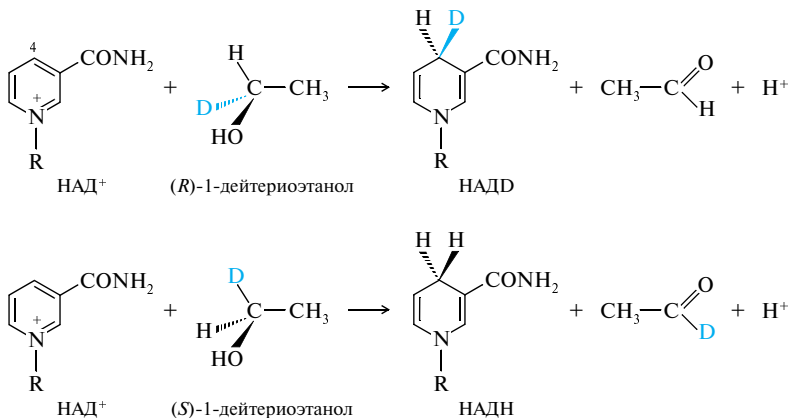
**Стереоспецифичность окислительно-восстановительных процессов с участием кофермента НАД.** Восстановительные процессы в организме с участием НАДН протекают стереоселективно, т. е. с образованием одного стереоизомера. Это связано с тем, что ферменты дегидрогеназы различают энантиотопные атомы  $H_a$  и  $H_b$  при С-4 в 1,4-дигидропиридиновом цикле. Атом С-4 — прохиральный, а атомы  $H_a$  и  $H_b$  неравноценны по своему положению относительно плоскости никотинамидного кольца (рис. 33.3). Из этого рисунка видно, что  $H_a$  (*pro-R*) расположен перед плоскостью, а  $H_b$  (*pro-S*) — позади нее.



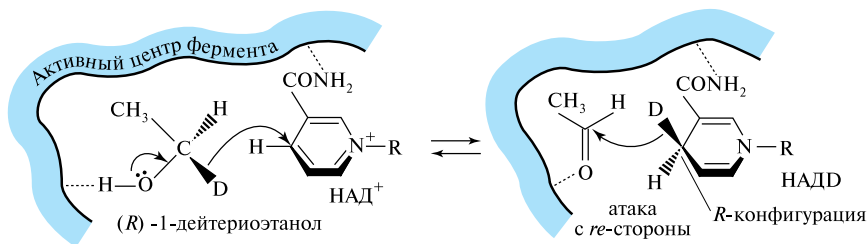
**Рис. 33.3.** Эвантиотопные атомы  $H_a$  (*pro-R*) и  $H_b$  (*pro-S*) в молекуле НАДН

Экспериментальное доказательство стереоспецифичности переноса водорода было получено при изучении окисления меченного дейтерием этанола. Если окислению подвергается (*R*)-1-дейтериоэтанол  $CH_3CHDOH$ , то в восстановленной форме НАДД дейтерий обнаруживается при С-4 в положении «перед» плоскостью, т. е. атом С-4 имеет *R*-конфигурацию. Если окислению подвергается (*S*)-1-дейтериоэтанол, то весь дейтерий обнаруживается в ацетальдегиде.

Экспериментальное доказательство стереоспецифичности переноса водорода было получено при изучении окисления меченного дейтерием этанола. Если окислению подвергается (*R*)-1-дейтериоэтанол  $CH_3CHDOH$ , то в восстановленной форме НАДД дейтерий обнаруживается при С-4 в положении «перед» плоскостью, т. е. атом С-4 имеет *R*-конфигурацию. Если окислению подвергается (*S*)-1-дейтериоэтанол, то весь дейтерий обнаруживается в ацетальдегиде.

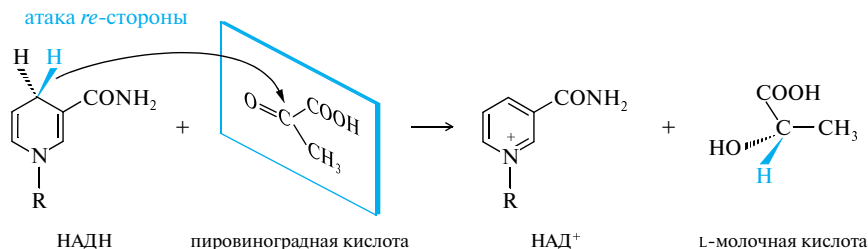


Это свидетельствует о том, что комплекс фермента и кофермента  $НАД^+$  чувствителен не к природе атома, а к его положению. Кофермент и субстрат удерживаются в активном центре фермента определенным образом, способствующим однозначному выбору между энантиотопными атомами (рис. 33.4).

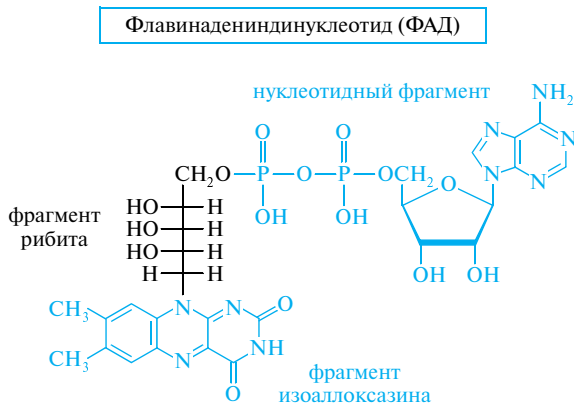


**Рис. 33.4.** Стереоспецифичность окислительно-восстановительной реакции с участием кофермента

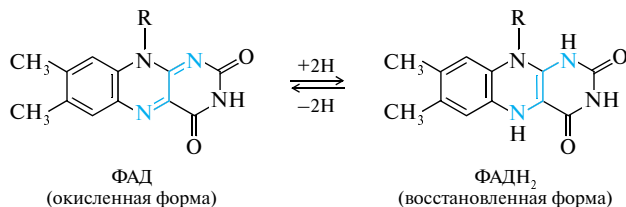
Комплекс НАДН с ферментом отличает *re*- и *si*-стороны двойной связи карбонильной группы субстрата. На этом основано, например, образование в организме только одного энантиомера при восстановлении пировиноградной кислоты. Нуклеофильная атака происходит с *re*-стороны, в результате чего образуется (*S*)-2-гидроксипропановая (*L*-молочная) кислота:



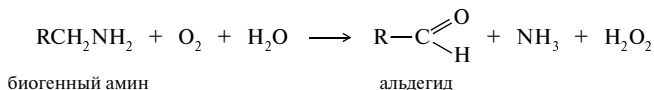
**Флавинадениндинуклеотид.** Это соединение является коферментом окислительно-восстановительных процессов с участием ферментов оксидаз и дегидрогеназ. Флавинадениндинуклеотид (FAD, или ФАД) является метаболически активной формой рибофлавина (витамин В<sub>2</sub>). В структуру рибофлавина входят остаток *D*-рибита и гетероциклическая система *изоаллоксазина*.



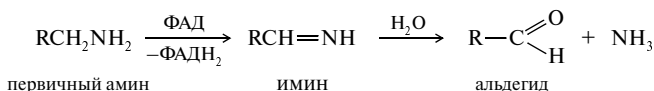
Изоаллоксазин, имеющий ярко-желтый цвет, получил название *флавин* (от лат. *flavus* — желтый) и соответственно витамин В<sub>2</sub> — название *рибофлавин*. Ответственной за окислительно-восстановительный процесс является изоаллоксазиновая система, способная присоединять два атома водорода (2H) с образованием восстановленной формы ФАДН<sub>2</sub>. Процесс обратим.



Примером реакции с участием ФАД может служить реакция окислительного дезаминирования биогенных аминов (см. 25.4.1). Этот процесс лежит в основе удаления избытка биогенных аминов.



Первая стадия процесса представляет собой дегидрирование амина в имин под действием кофермента ФАД; далее в результате гидролиза имина образуется альдегид и аммиак:



Восстановленный кофермент ФАДН<sub>2</sub> окисляется далее кислородом с образованием пероксида водорода и регенерацией кофермента ФАД.

## Глава 34

### α-АМИНОКИСЛОТЫ. ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

Важную группу биополимеров составляют пептиды и белки. Они являются неотъемлемой частью клеток всех форм живой материи — микроорганизмов, растений, животных и человека. Белки — одна из главных составных частей пищи человека. На долю белков приходится не менее 50% сухой массы органических соединений животной клетки, недаром их называют «молекулами жизни». Пептиды и белки обеспечивают многие ключевые процессы жизнедеятельности организма человека и выполняют многочисленные биологические функции.

Присущий пептидам и белкам широкий спектр биологической активности неизбежно привел к тому, что многие из них стали лекарственными средствами. Важная роль принадлежит пептидам и белкам в области диагностики заболеваний: созданы сотни тест-систем на основе белков, с помощью которых диагностируют инфекционные заболевания, аллергические реакции и т. д. Недавнее открытие *белков-маркеров (сигнальных белков)* позволяет выявлять ряд заболеваний, в том числе и онкологических, на ранних стадиях и распознавать молекулярные механизмы даже генетических заболеваний. Большое значение имеют белки и в области профилактики инфекционных заболеваний, поскольку многие вакцины и сыворотки имеют белковую природу.

Название *белки*, принятое в отечественной литературе, берет начало от названия яичного белка. В зарубежной литературе названию *белки* соответствует термин *протеины* (от греч. *proteios* — первый, важнейший), который отражает первостепенную роль белков в построении живой материи.

Физические характеристики пептидов и белков так же разнообразны, как и их функции. Белок куриного яйца, части суставов и скелета, мышцы,

волосы, кожа, рога, копыта, панцирь черепахи — все это различные виды белков. Несмотря на многообразие и внешнюю разнородность, пептиды и белки мало отличаются по элементному составу друг от друга. Они содержат 50—52% углерода, 6,8—7,7% азота, 15—18% водорода, 0,5—2,5% серы; в некоторых белках в небольших количествах присутствуют и другие элементы, например фосфор, железо, медь.

Важным этапом в установлении строения белков было открытие их способности к гидролизу и выделение из гидролизата простейшей  $\alpha$ -аминокислоты гликокола (А. Браконно, 1820). Предположение А. Я. Данилевского (1888) о наличии амидной связи между аминокислотами в белковой молекуле, как наиболее вероятного типа их связывания, послужило базой пептидной теории строения белков.

Пептиды и белки представляют собой соединения, построенные из остатков  $\alpha$ -аминокислот, соединенных пептидной (амидной) связью  $-\text{CO}-\text{NH}-$ .

Формально пептидную и белковую молекулы можно рассматривать как продукты, возникающие в результате поликонденсации  $\alpha$ -аминокислот.

### 34.1. $\alpha$ -Аминокислоты

Помимо  $\alpha$ -аминокислот, находящихся в составе белков, живые организмы имеют постоянный резерв «свободных»  $\alpha$ -аминокислот, содержащихся в тканях и в клеточном соке.  $\alpha$ -Аминокислоты необходимы для биосинтеза не только пептидов и белков, но и фосфолипидов, нуклеиновых оснований, порфириновых соединений, а также для выполнения таких специфических задач, как перенос аминокруппы, метильной группы, гуанидиновой группировки и др.

$\alpha$ -Аминокислоты получают либо синтетическим путем, либо выделяют из гидролизатов белков объектов природного происхождения: рогов, копыт, волос, перьев, чешуи, молока, крови.  $\alpha$ -Аминокислоты содержатся во многих лекарственных растениях; например, в корневищах и корнях пиона уклоняющегося (*Rhizoma et radices Paeoniae anomalae*) — лейцин, треонин, триптофан, фенилаланин; в рожках спорыньи (*Secale cornutum*) — валин, лейцин.

В зависимости от того, могут ли  $\alpha$ -аминокислоты синтезироваться в организме или нет, их делят на *заменимые* (синтезируемые) и *незаменимые*, не образующиеся в организме и поступающие только извне. К незаменимым относятся:

валин	треонин	фенилаланин
изолейцин	метионин	триптофан
лейцин	лизин	

Для нормального роста детского организма необходимо обязательное поступление еще двух  $\alpha$ -аминокислот — аргинина и гистидина, хотя у взрослых они синтезируются в достаточных количествах. Эти аминокислоты называют *частично заменимыми*.

Для синтеза тирозина и цистеина нужны незаменимые  $\alpha$ -аминокислоты, поэтому эти две кислоты называют *условно заменимыми*. Тирозин синтезируется в организме путем гидроксирования фенилаланина, а для получения цистеина необходим метионин.

Основным источником  $\alpha$ -аминокислот для человека и животных являются белки пищевых продуктов. В зависимости от содержания незаменимых аминокислот белки разделяют на *полноценные* и *неполноценные*. Например, белки молочных, рыбных, мясных продуктов, некоторых морепродуктов (мясо кальмара, краба), яиц, а также некоторые белки растительного происхождения (сои, гороха, фасоли) являются полноценными, так как они содержат все незаменимые аминокислоты в необходимых пропорциях. В основных группах пищевых продуктов среди незаменимых аминокислот преобладают лейцин и лизин, их содержание колеблется от 7,0 до 11% от общего содержания  $\alpha$ -аминокислот (рис. 2 цветн. вкл.). Относительно небольшое содержание в продуктах характерно для триптофана (не более 2%) и метионина (от 1,5 до 3,5%).

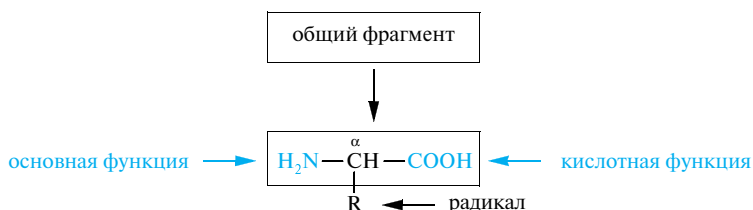
$\alpha$ -Аминокислоты широко применяют в медицине, ветеринарии, пищевой и косметической промышленности. Так, глицин оказывает седативное действие и положительно влияет на метаболические процессы в тканях мозга, глутаминовая кислота применяется для лечения заболеваний центральной нервной системы, метионин и гистидин — для профилактики и лечения заболеваний печени, цистеин — глазных болезней, лейцин используют в качестве иммуномодулятора и гепатопротектора и т. д. Смеси  $\alpha$ -аминокислот являются препаратами для парентерального питания (минуя желудочно-кишечный тракт) больных с тяжелыми патологическими осложнениями. Некоторые, например лизина гидрохлорид, используют как вспомогательные вещества при изготовлении лекарственных форм.

Общие химические свойства аминокислот как гетерофункциональных соединений и способы их получения были описаны ранее (см. 25.1—25.5). В настоящем разделе дается более подробная характеристика  $\alpha$ -аминокислот, являющихся «строительными блоками» пептидов и белков.

### 34.1.1. Строение, классификация и номенклатура

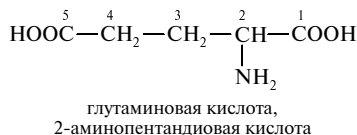
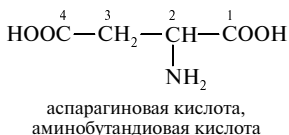
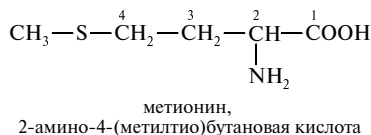
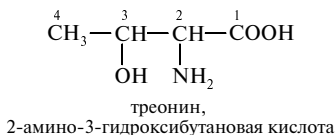
Наиболее важными, постоянно встречающимися во всех пептидах и белках, являются 20  $\alpha$ -аминокислот. Они кодируются генетическим кодом, и их принято называть *протеиногенными* (иногда каноническими). Их формулы, тривиальные названия и некоторые физические свойства приведены в табл. 25.1.

$\alpha$ -Аминокислоты — гетерофункциональные соединения, молекулы которых содержат аминогруппу и карбоксильную группу у одного и того же атома углерода.



При наличии одинакового общего фрагмента разнообразие  $\alpha$ -аминокислот обеспечивается различными по построению боковыми радикалами, которые существенно влияют на их химические свойства и в конечном итоге на формирование структуры и биологические функции белков.

Названия  $\alpha$ -аминокислот могут быть построены по заместительной номенклатуре, но практически всегда используются только их тривиальные названия, принятые номенклатурой ИЮПАК.



Для записи строения «больших молекул» пептидов и белков применяют условные трехбуквенные обозначения  $\alpha$ -аминокислот, которые, как правило, совпадают с тремя первыми буквами их латинского названия (см. табл. 25.1). Введены также однобуквенные символы, которые особенно удобны при описании длинных белковых последовательностей и при компьютерных расчетах. В случае однобуквенного обозначения часто встречаются несовпадения с первой буквой латинского названия аминокислоты:

аланин	A	лейцин	L
аргинин	R	лизин	K
аспарагин	N	метионин	M
аспарагиновая кислота	D	пролин	P
валин	V	серин	S
гистидин	H	тирозин	Y
глицин	G	треонин	T
глутамин	Q	триптофан	W
глутаминовая кислота	E	фенилаланин	F
изолейцин	I	цистеин	C

Тривиальные названия  $\alpha$ -аминокислот, как правило, связаны с источниками выделения. Простейшую аминокислоту, выделенную впервые из гидролизата желатины и имеющую сладкий вкус, назвали гликокол (от греч. *glykys* — сладкий и *kolla* — клей, т. е. «сладкий из клея»), позднее она получила название глицин. Серин является структурным фрагментом фиброина шелка (от греч. *seros* — шелковичный червь), аспарагин впервые выделен из сока спаржи (от лат. *asparagus* — спаржа), глутамин и глутаминовая кислота — из клейковины пшеницы (от нем. *Gluten* — клейковина), цистеин — из камней мочевого пузыря (от греч. *kystys* — пузырь), тирозин — из сыра (от греч. *tyros* — сыр). Некоторые названия связаны со способами выделения. Например, *триптофан* был получен при ферментативном расщеплении белка с помощью *трипсина*; аргинин был впервые выделен в виде серебряной соли (от лат. *argentum* — серебро).

Существуют разные подходы к классификации  $\alpha$ -аминокислот. Химическая классификация базируется на следующих основных признаках:

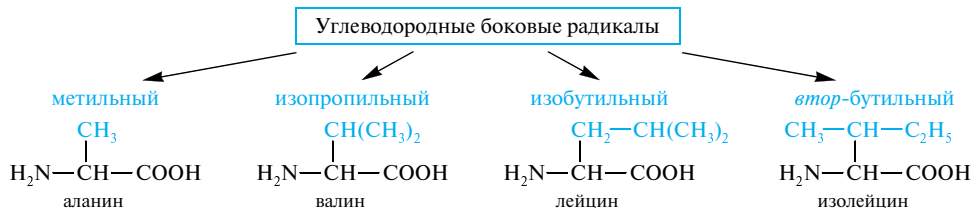
- строение бокового радикала;
- полярность бокового радикала;
- число кислотных и основных функциональных групп.

**Строение бокового радикала.** По этому признаку различают алифатические, ароматические и гетероциклические  $\alpha$ -аминокислоты.



**Алифатические α-аминокислоты.** Это наиболее многочисленная группа, включающая 15 α-аминокислот. Простейшей аминокислотой в этой группе является глицин, не имеющий бокового радикала. К этой группе относятся аминокислоты, содержащие боковой радикал только алифатической углеводородной природы или с дополнительной функциональной группой в нем.

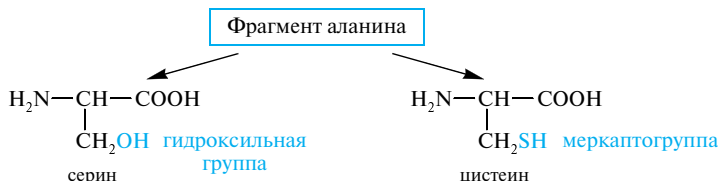
В алифатическом углеводородном радикале α-аминокислот число атомов углерода не бывает выше четырех (аланин, валин, лейцин и изолейцин). При этом не существует α-аминокислот с этильным радикалом в цепи, а трехуглеродный (валин) и четырехуглеродные (лейцин, изолейцин) радикалы имеют обязательно разветвленное строение. Аланин содержит метильную группу в качестве бокового радикала, валин — изопропильную, а структурные изомеры лейцин и изолейцин отличаются друг от друга наличием изобутильной и втор-бутильной групп соответственно.



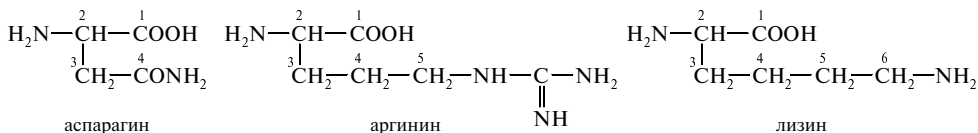
В алифатическом углеводородном радикале встречаются следующие «дополнительные» функциональные группы:

- аминогруппа — лизин;
- карбоксильная — аспарагиновая и глутаминовая кислоты;
- амидная — аспарагин, глутамин;
- гуанидиновая — аргинин;
- гидроксильная — серин, треонин;
- тиольная — цистеин;
- метилтиогруппа — метионин.

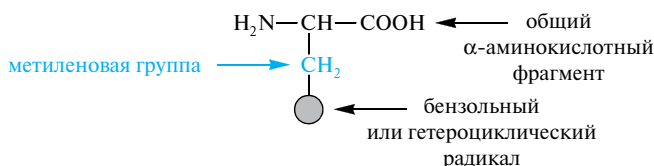
Число атомов углерода в α-аминокислотах с «дополнительными» функциональными группами не бывает выше шести. Серин и цистеин содержат по три атома углерода, и формально эти аминокислоты можно рассматривать как β-производные аланина, в котором атом водорода метильной группы замещен на гидроксильную или меркаптогруппу соответственно.



В углеродной цепи треонина, метионина, аспарагиновой кислоты и ее амида (аспарагина) содержится по четыре атома углерода, аргинина, глутаминовой кислоты и ее амида (глутамина) — по пять, лизина — шесть.

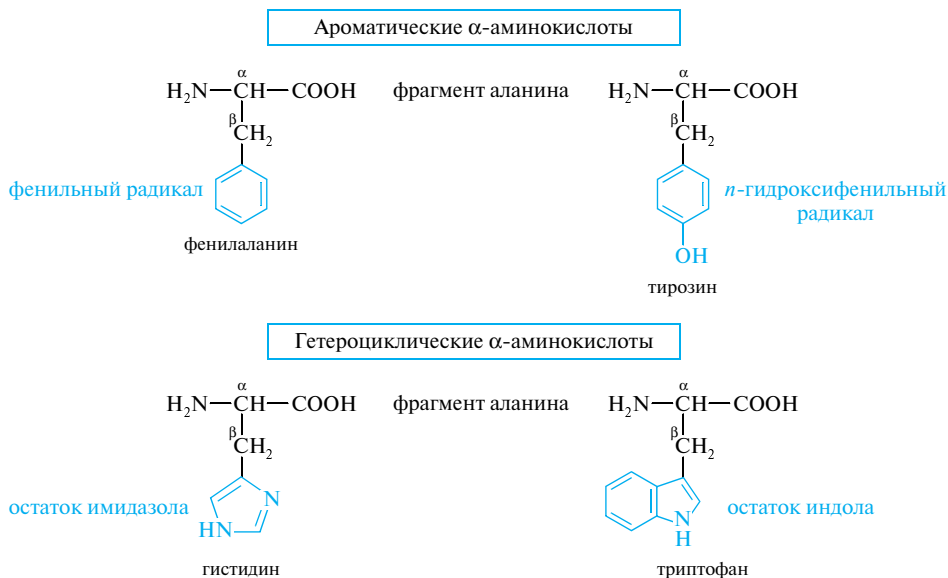


**Ароматические и гетероциклические  $\alpha$ -аминокислоты.** Аминокислоты этой группы в качестве бокового радикала содержат ароматические — бензольный (фенилаланин, тирозин) или гетероциклический (гистидин, триптофан) фрагменты. Одинаковый принцип строения этих аминокислот заключается в том, что циклический радикал в них соединяется с общим  $\alpha$ -аминокислотным фрагментом через метиленовую группу —CH<sub>2</sub>—.

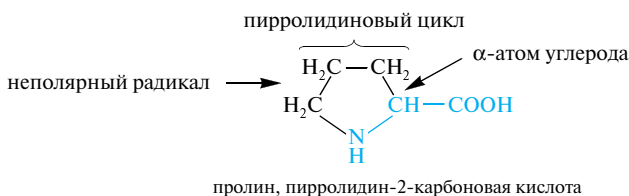


Метиленовая группа выполняет важную функцию в дальнейшем при формировании пространственной структуры белковой макромолекулы: за счет нее расширяется возможность вращения плоских ароматических систем, что способствует их пространственному размещению.

Ароматические и гетероциклические аминокислоты (по аналогии с серином и цистеином) также могут рассматриваться как  $\beta$ -замещенные производные аланина.



К группе гетероциклических  $\alpha$ -аминокислот относится также пролин, содержащий пирролидиновый цикл. По сравнению с другими  $\alpha$ -аминокислотами в пролине  $\alpha$ -атом углерода и атом азота жестко соединены в цикл трехуглеродной цепью в пирролидиновый цикл.



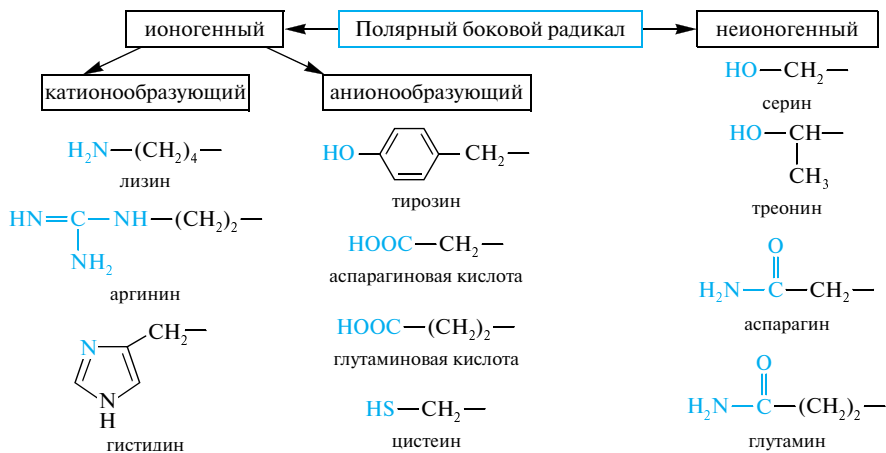
В результате образования пептидной связи за счет NH-группы пролина атом азота лишается атома водорода, способного участвовать в образовании водородных связей. Вследствие этого остаток пролина оказывает значительное влияние на формирование пространственной структуры полипептидов и белков, в состав которых он входит.

**Полярность бокового радикала.** По этому признаку различают следующие  $\alpha$ -аминокислоты:

- с неполярными (гидрофобными) радикалами;
- с полярными (гидрофильными) радикалами.

**$\alpha$ -Аминокислоты с неполярными радикалами.** К этой группе относятся аминокислоты с алифатическими радикалами — аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин; бензольными и гетероциклическими радикалами — фенилаланин и триптофан, а также пролин. При растворении в воде таких аминокислот их радикалы «отталкивают» воду, проявляя гидрофобный характер. Межрадикальное гидрофобное взаимодействие играет важную роль в формировании пространственной структуры белков, а также в образовании белковых комплексов. Особое значение в этом отношении имеют разветвленные углеводородные цепи. Например, за счет гидрофобных взаимодействий изобутильных радикалов лейцина отдельные полипептидные цепи при формировании супервторичной структуры соединяются через так называемую «лейциновую застежку-молнию» (рис. 3 цветн. вкл.).

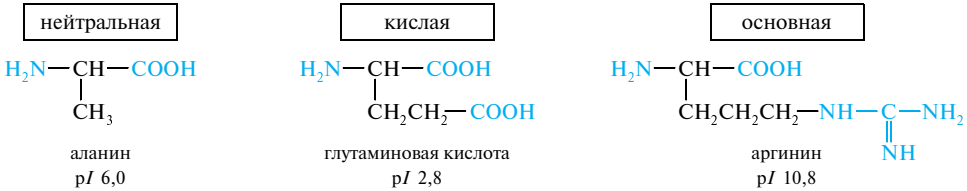
**$\alpha$ -Аминокислоты с полярными радикалами.** К этой группе принадлежат аминокислоты, содержащие в боковом радикале полярные функциональные группы. По способности к ионизации в условиях организма полярные функциональные группы разделяют на *ионогенные* и *неионогенные*. Например, гидроксильные группы спиртовой природы в молекулах серина и треонина являются неионогенными, а способная к ионизации в щелочной среде фенольная гидроксильная группа в молекуле тирозина — ионогенной. К неионогенным функциональным группам принадлежат также амидные группы аспарагина и глутамина. Такие ионогенные функциональные группы, как карбоксильная в глутаминовой и аспарагиновой кислотах, фенольный гидроксил тирозина, тиольная группа цистеина, способны образовывать анионы, а аминогруппа лизина, гуанидиновая группировка аргинина и пиридиновый атом азота имидазольного кольца гистидина — катионы.



**Число кислотных и основных функциональных групп.** В зависимости от этого  $\alpha$ -аминокислоты разделяют на:

- нейтральные (одна аминогруппа и одна карбоксильная группа);
- кислые (одна аминогруппа и две карбоксильные группы);
- основные (две группы основного характера и одна карбоксильная).

Такие аминокислоты различаются значениями изоэлектрической точки  $pI$  (см. 25.4.1):



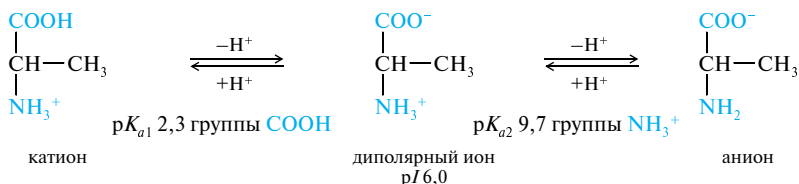
**Нейтральные  $\alpha$ -аминокислоты.** К этой группе принадлежат в основном аминокислоты, содержащие одну функциональную группу кислотного характера (COOH-группу) и одну — основного характера (NH<sub>2</sub>-группу). Аминокислоты, имеющие боковой радикал без дополнительных функциональных групп, характеризуются значениями  $pI$ , находящимися в слабокислой области около 6. Это обусловлено большей способностью карбоксильной группы к ионизации, чем аминогруппы к протонированию (табл. 34.1).

Т а б л и ц а 34.1. Кисотно-основные свойства важнейших  $\alpha$ -аминокислот

Кислоты	$pK_a$			$pI$
	-COOH	-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	ионогенных групп в радикале	
<b>Нейтральные</b>				
Аланин	2,3	9,7		6,0
Аспарагин	2,0	8,8		5,4
Валин	2,3	9,6		6,0
Глицин	2,3	9,6		6,0
Глутамин	2,2	9,1		5,7
Изолейцин	2,4	9,7		6,1
Лейцин	2,4	9,6		6,0
Метионин	2,3	9,2		5,8
Пролин	2,0	10,6		6,3
Серин	2,2	9,2		5,7
Тирозин	2,2	9,1	10,1	5,7
Треонин	2,6	10,4		5,6
Триптофан	2,4	9,4		5,9
Фенилаланин	1,8	9,1		5,5
Цистеин	1,7	10,8	8,3	5,0
<b>Кислые</b>				
Аспарагиновая	2,1	9,8	3,9	3,0
Глутаминовая	2,2	9,7	4,3	3,2
<b>Основные</b>				
Аргинин	2,2	9,0	12,5	10,8
Гистидин	1,8	9,2	6,0	7,6
Лизин	2,2	9,0	10,45	9,8

При наличии в радикале слабокислотных функциональных групп (гидроксильная, тиольная, амидная группы) значения  $pI$  сдвигаются в более кислую область от 5,0 до 5,7 (см. табл. 34.1). В изоэлектрической точке наблюдается максимальное содержание диполярного иона (см. 25.4.1), в сильнощелочных средах ( $pH > 12$ ) преобладают анионные формы, а в сильнокислых ( $pH 1-2$ ) — катионные формы.

Катионная форма аминокислоты является двухосновной кислотой (по Брэнстеду), содержащей два кислотных центра: недиссоциированную карбоксильную группу и протонированную аминогруппу, характеризующиеся соответствующими значениями  $pK_a$ . При изменении  $pH$  среды диссоциирует карбоксильная группа и образуется диполярный ион, являющийся слабой одноосновной кислотой с одним кислотным центром — протонированной аминогруппой.



! Значение  $pH$ , при котором концентрация катионной формы будет равна концентрации диполярного иона, соответствует значению  $pK_a$  карбоксильной группы.

Для аланина это значение будет равно 2,3 (рис. 34.1). При дальнейшем увеличении  $pH$  среды уменьшается концентрация катионной формы и нарастает концентрация диполярного иона, которая максимальна в изоэлектрической точке. При изменении значений  $pH$  от изоэлектрической точки в щелоч-

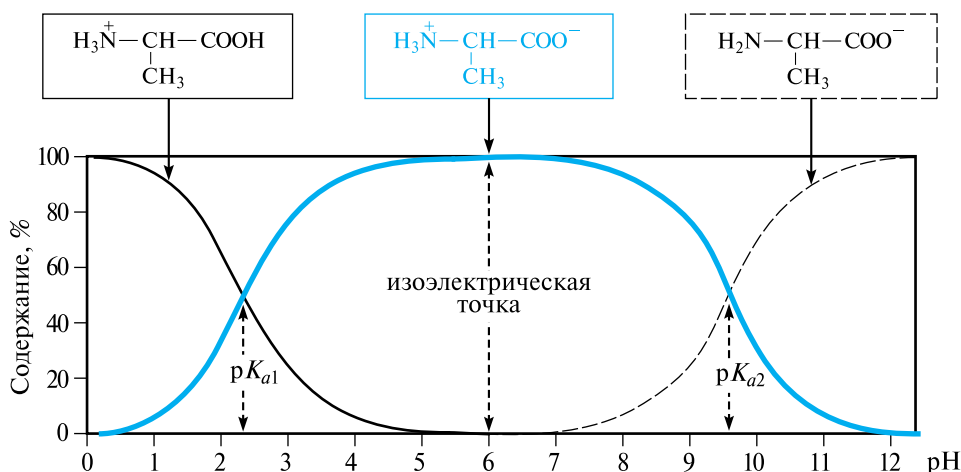


Рис. 34.1. Зависимость ионного состояния аланина от  $pH$  среды

ную область снижается концентрация диполярного иона и возрастает концентрация анионной формы.

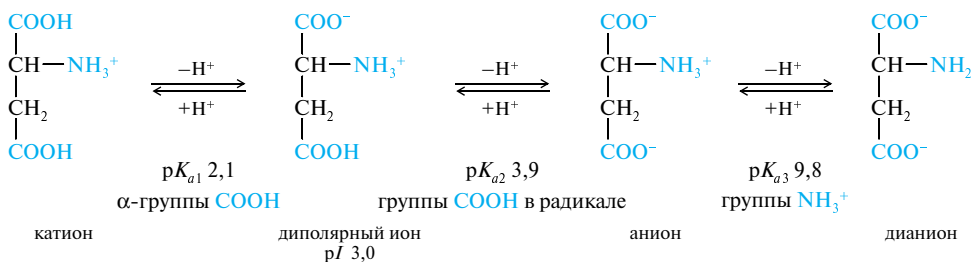
! Значение  $pH$ , при котором концентрация диполярного иона будет равна концентрации анионной формы, соответствует значению  $pK_a$  протонированной аминокислоты.

Для аланина это значение составляет 9,7 (см. рис. 34.1).

Концентрация диполярного иона максимальна на «середине пути» между  $pK_{a1}$  и  $pK_{a2}$  (см. рис. 34.1). Для вычисления изоэлектрической точки нейтральных аминокислот значения  $pK_{a1}$  и  $pK_{a2}$  суммируют и делят пополам. Таким образом, у аланина  $pI = 1/2 (2,3 + 9,7) = 6,0$ .

Поскольку суммарный заряд молекулы аминокислоты в изоэлектрической точке равен нулю, диполярные ионы в электрическом поле не перемещаются. При значениях  $pH$  среды ниже значения  $pI$  катионная форма аминокислоты движется к катоду, а при  $pH$  выше, чем  $pI$ , анионная форма аминокислоты перемещается к аноду. На этом основано разделение аминокислот методом электрофореза.

**Кислые  $\alpha$ -аминокислоты.** К этой группе относятся аспарагиновая и глутаминовая кислоты, которые имеют в боковом радикале дополнительную карбоксильную группу и в сильноокислой среде находятся в полностью протонированной форме. Их катионные формы являются трехосновными кислотами (по Брэндстеду), и три ступени диссоциации характеризуются тремя значениями  $pK_a$ , как это видно на примере аспарагиновой кислоты.

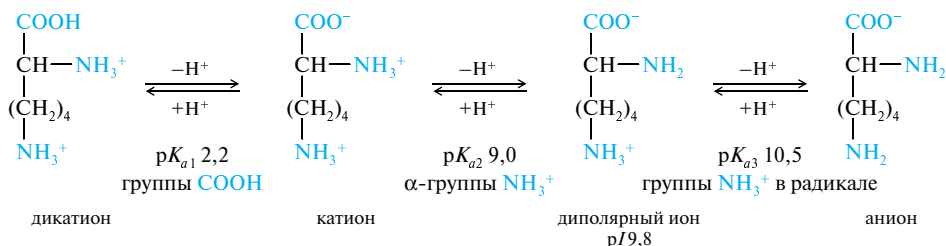


У кислых аминокислот изоэлектрическая точка рассчитывается как полусумма значений  $pK_{a1}$  и  $pK_{a2}$  и находится при  $pH$  много ниже 7 (см. табл. 34.1). При физиологических значениях  $pH$  (например,  $pH$  крови 7,3—7,5) у этих кислот преобладает анионная форма, и обе карбоксильные группы находятся в ионизированном состоянии.

Кислотные свойства глутаминовой кислоты лежат в основе метода нейтрализации, используемого для ее количественного определения в фармацевтическом анализе.

**Основные  $\alpha$ -аминокислоты.** К этой группе относятся аминокислоты, имеющие дополнительный основной центр в боковом радикале: лизин содержит аминогруппу, аргинин — гуанидиновую группировку, гистидин — пиридиновый атом азота. В сильноокислой среде они находятся в виде дикатионных форм, также представляющих собой трехосновные кислоты, которые диссоциируют поэтапно и характеризуются тремя значениями  $pK_a$ , как это показано на примере лизина. В отличие от нейтральных и кислых аминокис-

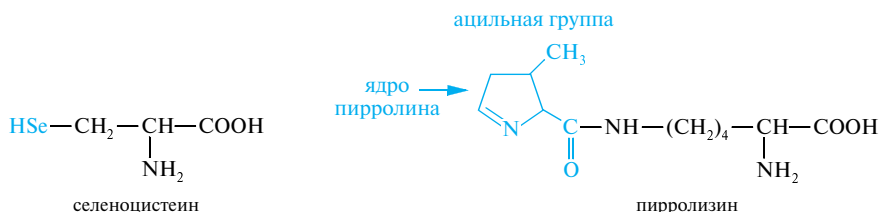
лот изоэлектрические точки основных аминокислот, рассчитанные как полу-сумма  $pK_{a2}$  и  $pK_{a3}$ , находятся в щелочной области значений pH, например у лизина  $pI = 9,8$ .



В организме у основных аминокислот протонированы обе аминогруппы, они существуют в виде катионов. В целом все аминокислоты в организме находятся в ионном (катионном или анионном) состоянии, соответствующем наибольшей их растворимости в водной фазе.

**Другие генетически кодируемые  $\alpha$ -аминокислоты.** Вопрос о том, почему эволюция остановилась именно на двадцати  $\alpha$ -аминокислотах, которые являются основным строительным материалом жизни на Земле, давно занимает внимание ученых. В последнее время появились сообщения о преодолении «аминокислотного барьера» и обнаружении еще двух генетически кодируемых  $\alpha$ -аминокислот — **селеноцистеина** и **пирролизина**.

По сравнению с цистеином в селеноцистеине содержится атом селена вместо атома серы. У бактерий и млекопитающих известно более десяти селенопротеинов, в составе которых содержится остаток селеноцистеина. Селенопротеины являются активными биоантиоксидантами, причем антиоксидантная активность специфична только для тех селенопротеинов, которые синтезируются в организме; соединения селена, поступающие с пищей, свойствами биоантиоксидантов не обладают. Наличие селеноцистеина характерно для активных центров селеноэнзимов.



Пирролизин отличается от лизина тем, что у атома азота в боковом радикале имеется ацильная группа, содержащая метилзамещенное пирролиновое ядро. Пирролизин обнаружен у архебактерий в составе белка, играющего важную роль в процессе метаногенеза.

### 34.1.2. Стереоизомерия

Молекула простейшей аминокислоты — глицина — ахиральна. Остальные  $\alpha$ -аминокислоты имеют один или два центра хиральности, поэтому они способны существовать в виде конфигурационных стереоизомеров (см. 4.2.1).

**$\alpha$ -Аминокислоты с одним центром хиральности.** Наличие одного асимметрического атома углерода обуславливает существование  $\alpha$ -аминокислот в

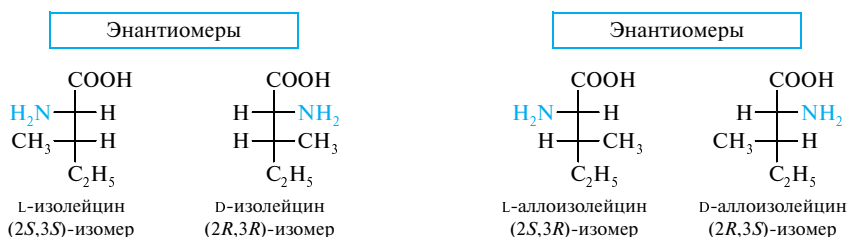
виде двух оптически активных энантиомеров и одного оптически неактивного рацемата.

Основой обозначения относительной конфигурации центра хиральности энантиомеров аминокислот является D,L-система. При написании проекционных формул Фишера стереоизомеров  $\alpha$ -аминокислот атом углерода центра хиральности переносят на пересечение вертикальной и горизонтальной прямых, при этом символ атома углерода не пишут. Старшую функциональную группу — карбоксильную группу — располагают наверху, а радикал — внизу. Энантиомер относят к L-стереохимическому ряду, если в стандартной проекционной формуле Фишера аминогруппа расположена слева (подобно OH-группе глицеринового альдегида), а положение  $\text{NH}_2$ -группы справа соответствует D-ряду (см. 4.2.2). Согласно R,S-системе, все  $\alpha$ -аминокислоты L-ряда имеют S-конфигурацию, а D-ряда — R-конфигурацию (кроме цистеина). Таким образом, (S)-валин, например, может быть также назван L-валином, а его энантиомер (R)-валин — D-валином.



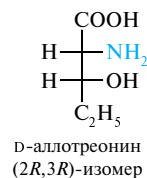
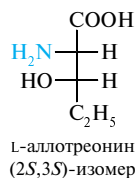
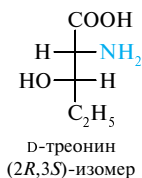
В случае цистеина L-изомеру приписывают R-конфигурацию, а D-изомеру — S-конфигурацию, так как группа  $-\text{CH}_2\text{SH}$  имеет приоритет старшинства перед группой  $-\text{COOH}$ .

**$\alpha$ -Аминокислоты с двумя центрами хиральности.** Изолейцин и треонин содержат по два центра хиральности (атомы C-2 и C-3). Для таких соединений характерно существование в виде четырех оптически активных стереоизомеров, представляющих собой две пары энантиомеров. Только один из четырех стереоизомеров используется для построения белков человеческого организма. В случае изолейцина им является L-изолейцин с S-конфигурацией обоих центров хиральности. Другая пара энантиомеров представляет собой L- и D-аллоизолейцины. Любой стереоизомер из первой пары энантиомеров является диастереомером по отношению к любому из стереоизомеров второй пары энантиомеров, и наоборот. Таким образом, диастереомерные пары образуют L-изолейцин и L-аллоизолейцин, D-изолейцин и D-аллоизолейцин, а также L-изолейцин и D-аллоизолейцин, D-изолейцин и L-аллоизолейцин.

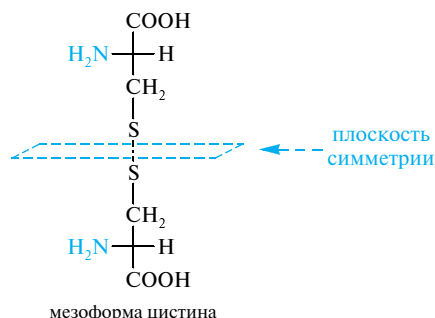
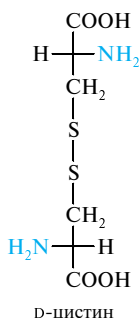
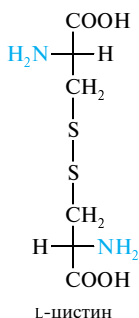




Из четырех стереоизомеров треонина генетически кодируемой аминокислотой является L-треонин, у которого атом С-2 имеет *S*-, а атом С-3 — *R*-конфигурацию.



У цистина оба центра хиральности идентичны, поэтому он существует в виде трех стереоизомеров: оптически активных L-цистина и D-цистина, а также оптически неактивной мезоформы, так как ее молекула ахиральна из-за наличия плоскости симметрии (см. 4.2.5). В составе белков содержится L-цистин. Эта аминокислота не включается в пептидную цепь во время ее биосинтеза, а образуется при окислении двух остатков цистеина (см. 34.1.3).



### Распространение стереоизомеров α-аминокислот в природе и их значение.

В построении большинства известных в настоящее время белков участвуют α-аминокислоты, принадлежащие к L-стереохимическому ряду. Вопрос о том, почему жизнь основана на белках, состоящих из остатков L-аминокислот, до сих пор остается не выясненной до конца проблемой. Использование только одного вида стереоизомеров аминокислот для создания основы «живой материи» имеет очень важное значение для пространственной организации хиральных макромолекул белковой природы и обеспечения стереоспецифичности (см. 4.4.1) большинства биохимических процессов в организме. Однако стереоспецифичность характерна для реакций, протекающих только в живом организме. После смерти биохимические процессы прекращаются и происходит медленная рацемизация аминокислот в результате химических превращений. Скорость рацемизации различна для отдельных аминокислот. Так, при температуре 25 °С и рН 7 аспарагиновая кислота рацемизируется в 4 раза быстрее, чем аланин. При понижении температуры скорость рацемизации существенно снижается, например в случае аспарагиновой кислоты почти в 150 раз. Эти данные помогают определить, насколько древними являются биологические материалы, найденные во время археологических раскопок.

В качестве субстанций лекарственных средств чаще всего используются именно L-аминокислоты. В связи с этим для стандартизации лекарственных средств важное значение имеет доказательство оптической чистоты субстанций. Данные по удельному вращению L-аминокислот в водных и подкисленных водных растворах приведены и обсуждены ранее (см. 25.2, табл. 25.1).

Остатки D-аминокислот обнаружены в составе многих природных пептидов, чаще всего микробиологического происхождения, причем некоторые из них проявляют антибиотическое действие. Например, D-валин — составной компонент антибиотика валиномицина и грамицидина А, D-фенилаланин — грамицидина С, D-серин — полимиксина, D-изолейцин — актиномицина D. В составе гликопептидов клеточных стенок бактерий найдены остатки D-аспарагина и D-изоглутамина ( $\alpha$ -амида D-глутаминовой кислоты). Такие гликопептиды не способны расщепляться ферментами человека и животных.

Энантимеры  $\alpha$ -аминокислот зачастую по-разному взаимодействуют с вкусовыми рецепторами и поэтому различаются по вкусу. Однако четких закономерностей между вкусовыми качествами и принадлежностью к стереохимическому ряду не наблюдается. В частности, L-изомер пролина, оба изомера аланина и серина имеют сладкий вкус. У большинства аминокислот (лейцин, валин, треонин, метионин, аспарагин, фенилаланин, тирозин, гистидин и триптофан) сладкий вкус наблюдается у D-изомеров, тогда как L-изомеры безвкусные или горькие. Энантимеры аминокислот, имеющие сладкий вкус, привлекают внимание исследователей как объекты для поиска заменителей углеводов, в том числе вспомогательных веществ, корректирующих вкус при изготовлении лекарственных форм. Эта задача особенно актуальна в связи с проблемой сахарного диабета.

У глутаминовой кислоты D-изомер не имеет вкуса, а для L-изомера характерен вкус мяса, поэтому L-глутаминовую кислоту в виде мононатриевой соли применяют в пищевой промышленности в качестве вкусовой добавки.

В результате гидролиза белков и пептидов получают смесь L-аминокислот, которые разделяют хроматографическим путем и выделяют в чистом виде. При гидролизе пептидов, содержащих остатки D-аминокислот, могут быть получены чистые D-изомеры. Микробиологический синтез приводит к получению L-аминокислот, а в результате химического синтеза образуется рацемическая смесь, для разделения которой используют разнообразные методы (см. 25.3.1).

### 34.1.3. Модифицированные и непротеиногенные $\alpha$ -аминокислоты

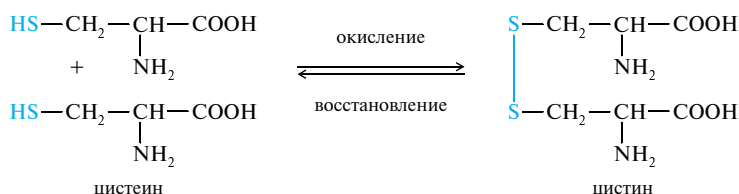
**Модифицированные  $\alpha$ -аминокислоты.** Под действием ферментов в живом организме боковые радикалы  $\alpha$ -аминокислотных остатков в составе белков могут вступать в различные химические реакции. Такие аминокислоты с измененными в результате ферментативных реакций радикалами называют модифицированными. Процессы модификации оказывают влияние на формирование конечной формы и стабильности белковой молекулы, а также на физиологическую активность. К числу таких процессов относятся C-гидроксилирование, окисление тиольных групп, карбоксилирование, N-метилирование, фосфорилирование и некоторые другие превращения.

**C-Гидроксилирование.** В составе белкового компонента соединительной ткани коллагена (см. 34.4.1) и некоторых растительных белков обнаружены **5-гидроксилизин** и **4-гидроксипролин**, полученные в результате введения гидроксильной группы в боковой радикал лизина и пирролидиновое кольцо пролина соответственно.



Гидроксилирование остатков лизина и пролина осуществляется ферментативно с участием витамина С — аскорбиновой кислоты (см. 31.3.3), играющей роль кофермента. При недостатке или отсутствии витамина С образуются неполноценные коллагеновые волокна, в существенной степени лишенные гидроксильных групп, что сказывается на их прочности и приводит к хрупкости и ломкости стенок кровеносных сосудов. Известным следствием этого является цинга.

**Окисление тиольных групп.** При окислении тиольных групп двух молекул цистеина образуется молекула **цистина**, дисульфидная связь которого при восстановлении разрывается с образованием двух молекул цистеина. Такие взаимные превращения цистеиновых и цистиновых остатков обеспечивают ряд важных окислительно-восстановительных процессов в клетке. Благодаря способности цистеина легко окисляться он выполняет важную роль в антиоксидантной защите организма при воздействии веществ с высокой окислительной способностью. Цистеин используется в фармацевтической практике в качестве стабилизатора лекарственных препаратов.



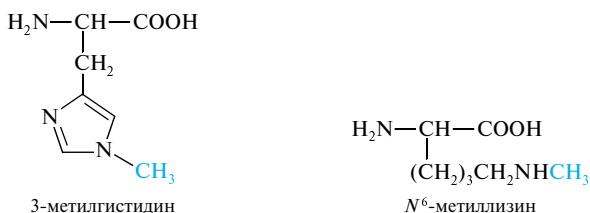
Дисульфидные связи остатков цистина содержатся почти во всех классах внеклеточных белков (гормоны, иммуноглобулины и др.). Для таких белков характерна третичная структура с «запрятанными» внутрь дисульфидными мостиками, недоступными для каких-либо реагентов.

**Фосфорилирование.** Гидроксильные группы остатков серина, треонина и тирозина, содержащихся во внутриклеточных белках, подвергаются фосфорилированию, приводящему к образованию сложноэфирных связей. В результате гидролиза осуществляется обратный процесс — дефосфорилирование.

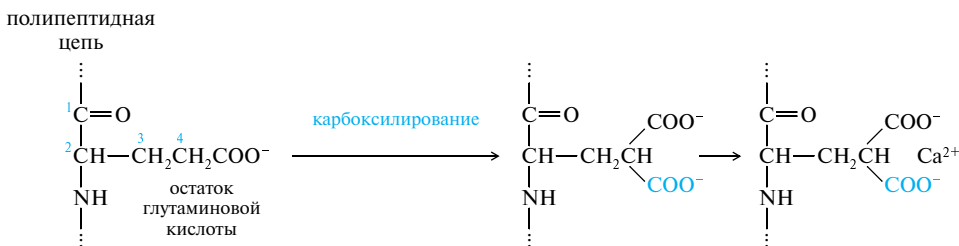


Обратимое фосфорилирование белков контролирует такие важные процессы, как метаболизм липидов, мышечное сокращение и др. С другой стороны, фосфорилирование остатка серина в активном центре холинэстеразы некоторыми фосфорорганическими соединениями блокирует передачу нервно-мышечного импульса, чем объясняется их токсическое действие.

***N*-Метилирование.** Остатки основных аминокислот — аргинина, лизина и гистидина — в составе таких белков, как актин, миозин, гистоны, метилируются по атому азота (*N*-метилирование). В качестве метилирующего агента, как правило, выступает *S*-аденозилметионин (см. 17.4.2).



***Карбоксилирование.*** Этому виду модификации подвергаются остатки глутаминовой кислоты в составе белка протромбина. Введение дополнительной карбоксильной группы в положение 4 остатка глутаминовой кислоты обеспечивает возможность связывания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и тем самым способствует превращению протромбина в тромбин. В образовании 4-карбоксиглутаминовой кислоты участвует кофермент, в роли которого выступают витамины группы К, являющиеся производными 1,4-нафтохинона (см. 18.4.9). Дефицит витаминов этой группы или введение в организм их антагонистов (например, дикумарина) приводит к торможению процесса карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты и, как следствие, к образованию неполноценного протромбина и уменьшению свертываемости крови.



**Непротеиногенные природные  $\alpha$ -аминокислоты.** Во многих организмах обнаружены «нестандартные», так называемые непротеиногенные («небелковые»)  $\alpha$ -аминокислоты, которые, как правило, не являются компонентами пептидов и белков. Они встречаются в организме человека, животных, обитателей моря, но наиболее широко распространены в микроорганизмах, растениях и грибах. Многие из этих аминокислот проявляют биологическую активность и представляют интерес в качестве источника лекарственных средств, некоторые из них уже используются в медицинской практике.

⚠ У непротеиногенных  $\alpha$ -аминокислот часто наблюдается близкое структурное родство с протеиногенными  $\alpha$ -аминокислотами.

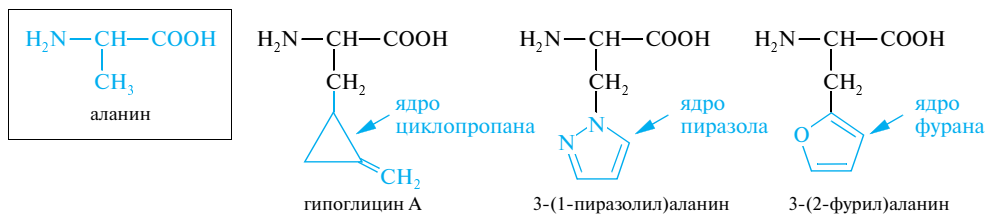
**Саркозин**, являющийся *N*-метилглицином, входит в состав антибиотиков актиномицинового ряда, в частности дактиномицина, который применяется для лечения злокачественных опухолей, а также как реактив в медико-биоло-

гических исследованиях. Солевая форма саркозина, ацилированного по аминогруппе высшими жирными кислотами, образует группу так называемых *саркозидов*, обладающих поверхностно-активными свойствами и используемых как эмульгаторы, антистатики, пенообразователи, компоненты косметических средств.

Ядовитый компонент мухомора красного (*Amanita muscaria* L.) — **мусказон** — можно рассматривать как производное глицина, в котором атом водорода метиленовой группы замещен на гетероциклический фрагмент. Мусказон нарушает психическое состояние человека, вызывая потерю памяти и ориентации и приводит к расстройству зрения.

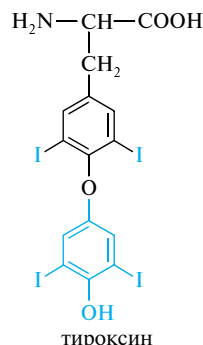
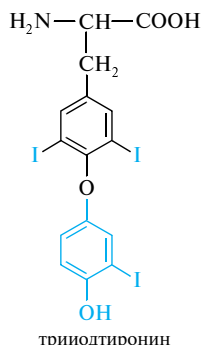
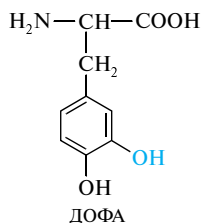
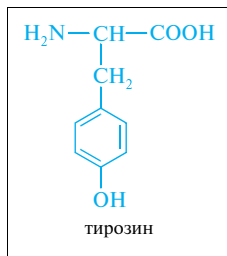


Аланину соответствуют более 30 «небелковых» α-аминокислот, различающихся заместителями атома водорода метильной группы, в роли которых выступают как карбоциклические, так и гетероциклические фрагменты. **Гипоглицин А**, содержащий циклопропановое кольцо, обнаружен в незрелых плодах тропического кустарника *Blighia sapida* König. и обладает мощным гипогликемическим действием. Этот токсин блокирует окисление короткоцепочечных жирных кислот в митохондриях, способствует накоплению масляной, изовалериановой и пропионовой кислот в крови, что приводит к тяжелому заболеванию — ямайской рвотной болезни. **3-(1-Пиразолил)аланин**, встречающийся в растениях некоторых видов гречихи (*Fagopyrum spp.*), содержит ядро пиразола, а **3-(2-фурил)аланин**, обнаруженный в растениях некоторых видов ракатника (*Cytisus spp.*), — ядро фурана.

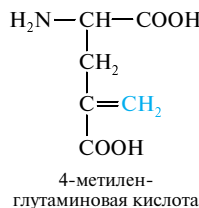
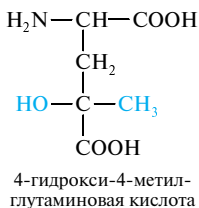
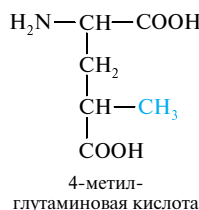
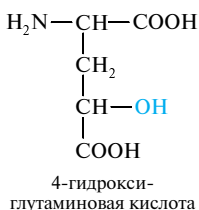
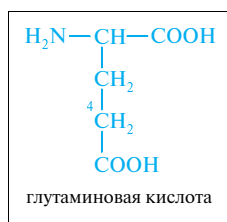


Структурное подобие с тирозином наблюдается у **3,4-дигидроксифенилаланина (ДОФА)**, который служит медиатором в синаптической передаче нервных импульсов, а также является промежуточным продуктом биосинтеза катехоламинов (норадреналина и адреналина) и темно-коричневых пигментов меланинов, ответственных за цвет волос, глаз, кожи. Фармакологическое действие лекарственного средства тиреоидина, применяемого при заместительной терапии гипофункций щитовидной железы, обусловлено двумя

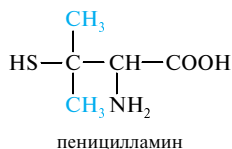
гормонами — **триодтиронином** и **тироксинам** (тетраидтиронином), в составе которых имеются остатки иодированного тирозина.



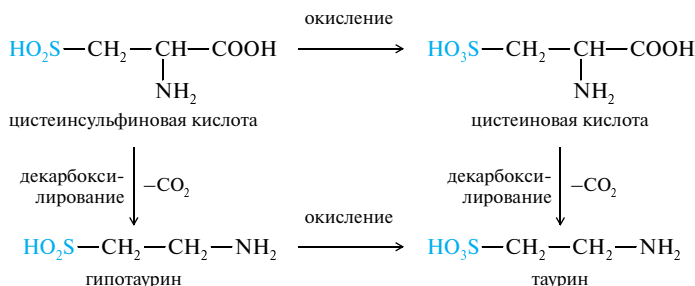
Для непротеиногенных  $\alpha$ -аминокислот, структурно родственных глутаминовой кислоте, наиболее характерно наличие различных заместителей у атома С-4. В некоторых видах флоксов (*Phlox spp.*) обнаружены **4-гидрокси-**, **4-метил-** и **4-гидрокси-4-метилглутаминовые кислоты**, а также **4-метиленглутаминовая кислота**, проявляющая гипогликемическое действие, аналогичное действию гормона инсулина.



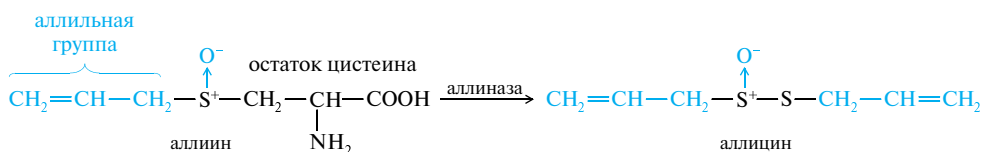
К представителям «небелковых»  $\alpha$ -аминокислот цистеинового ряда относятся **пеницилламин**, **цистеинсульфиновая** и **цистеиновая кислоты**, а также компонент чеснока **аллиин**. Пеницилламин (3,3-диметилцистеин), впервые обнаруженный в продуктах распада пенициллина, способен образовывать комплексы с ионами металлов благодаря наличию тиольной группы. Его комплексообразующая способность является химической основой применения этого лекарственного средства при отравлениях тяжелыми металлами. Для медицинских целей пеницилламин синтезируют в виде менее токсичного D-изомера.



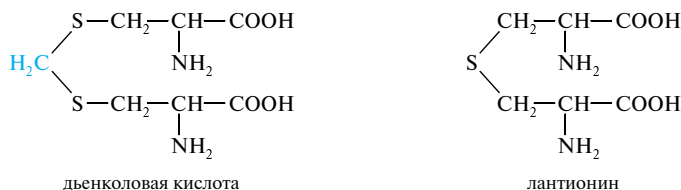
**Цистеинсульфиновая** и **цистеиновая кислоты** участвуют в биосинтезе таурина, ацильные производные которого эмульгируют жиры в пищеварительном тракте (см. 40.2).



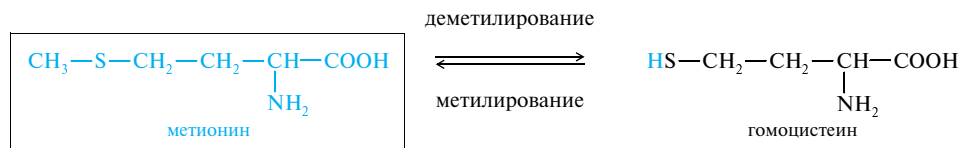
Некоторые «небелковые» α-аминокислоты являются предшественниками биологически активных соединений. Так, проявляющий фитонцидную (антибиотическую) активность компонент чеснока **аллицин** под влиянием пиридоксальсодержащих ферментов аллиаза получается из неактивного **аллиина**, который представляет собой сульфоксид S-аллилцистеина.



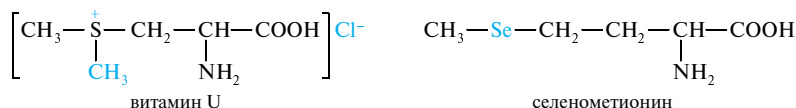
К серосодержащим непротеиногенным α-аминокислотам, имеющим структурную аналогию с цистином, относятся **дъенколовая кислота**, выделенная из восточноазиатских бобов, в которой два атома серы цистеиновых остатков разделены метиленовым звеном, а также **лантионин**, содержащийся в волосах и шерсти и отличающийся от цистина отсутствием одного атома серы. Лантионин и N-метиллантионин являются компонентами антибиотика низина, который используется в ветеринарной практике для лечения маститов у коров, а также в пищевой промышленности для предупреждения порчи сыров.



Структурными «родственниками» метионина являются соединения, образующиеся за счет его деметилирования или S-метилирования. **Гомоцистеин** и метионин в организме способны к взаимопревращениям.



Во многих растениях роль метилирующих агентов выполняют *S*-метил-метионинсульфониевые соли, причем они более активны, чем метионин. В качестве лекарственного средства при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки используют рацемический **метилметионинсульфония хлорид (витамин U)**. Полагают, что витамин U (от лат. *ulcus* — язва), метилируя гистамин, превращает его в неактивную форму, что способствует уменьшению секреции желудочного сока, обеспечивает обезболивающее действие и стимулирует заживление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Высокое содержание витамина U характерно для капусты, шпината, сельдерея, петрушки, спаржи, томатов, а также молока.



**Селенометионин** содержит атом селена вместо атома серы. Его обнаруживают у животных, пасущихся на пастбищах, где произрастают растения, богатые соединениями селена.

Важную роль непротеиногенные α-аминокислоты играют в обменных процессах. **Орнитин** и **цитруллин** имеют структурное подобие с аргинином и наряду с последним являются ключевыми соединениями процесса «утилизации» токсичного для организма человека аммиака и образования из него мочевины (так называемый «орнитиновый цикл»). В процессе биосинтеза цитруллина из аргинина один из атомов азота гуанидиновой группировки окисляется до оксида азота NO. Оксид азота является важнейшей сигнальной молекулой, участвующей в процессах регуляции тонуса сосудов, силы сердечных сокращений, секреции медиаторов и гормонов.

Как антагонист аргинина действует **канаванин**, содержащийся в соевых бобах. Структурное отличие канаванина заключается в замене метиленовой группы аргинина, связанной с гуанидиновой группой, на атом кислорода. Канаванин встраивается в белки вместо аргинина и ингибирует рост некоторых штаммов стафилококка золотистого *Staphylococcus aureus* и кишечной палочки *Escherichia coli*.

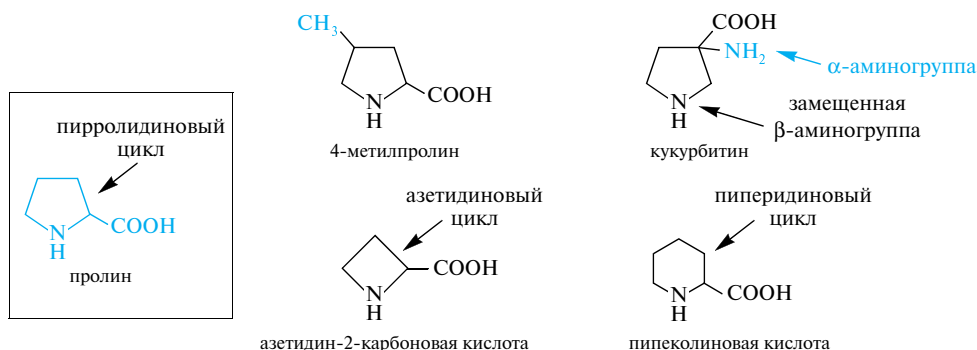


Различные гетероциклические иминокислоты, имеющие структурное подобие с пролином, обнаружены в природе, в том числе в лекарственных растениях. В яблоках содержится **4-метилпролин**; **пипеколиновая кислота**, имеющая в своем составе пиперидиновый цикл вместо пирролидинового, обнаружена в клевере и зеленой фасоли.

Антигельминтный эффект семян тыквы обеспечивает **кукурбитин** (3-аминопирролидин-3-карбоновая кислота), который можно рассматривать как α-, так и β-аминокислоту.



Компонентом ландыша майского (*Convallaria majalis* L.) и некоторых видов купены, или «соломоновой печати» (*Polygonatum spp.*), является **азетидин-2-карбоновая кислота**, проявляющая токсическое действие, основанное на том, что аппарат биосинтеза белка не может отличить от нее пролин.



В целом известно большое количество непротеиногенных α-аминокислот, только в высших растениях их насчитывается более 200. Они запасаются в виде растворимых веществ, образуются в почках и прорастающих семенах во время повышенной потребности в азоте. Многие непротеиногенные аминокислоты низших организмов имеют свойства антибиотиков, некоторые являются сильными ядами. Они зачастую действуют как аминокислоты-антагонисты протеиногенных аминокислот, поскольку могут являться конкурентными ингибиторами при обмене веществ и задерживать определенные ступени биосинтеза генетически кодируемых аминокислот; кроме того, они могут способствовать образованию «чужеродных белков».

Непротеиногенные α-аминокислоты значительно разнообразнее в химическом плане по сравнению с «белковыми» α-аминокислотами. В отличие от последних они содержат двойные связи, малые циклы, атомы галогенов, сульфогруппу, различные гетероциклические фрагменты. Химическое разнообразие обеспечивает широкий спектр биологической активности непротеиногенных α-аминокислот.

#### 34.1.4. Биологически важные химические реакции

Многие химические превращения α-аминокислот в организме (трансаминирование, декарбоксилирование и др.) осуществляются с помощью ферментов, коферментом которых является пиридоксальфосфат.

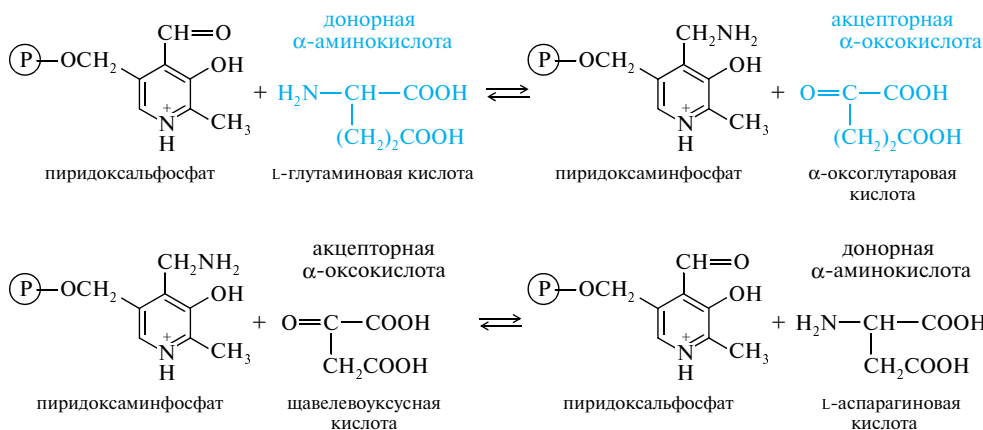
**Трансаминирование (переаминирование).** Реакция трансаминирования заключается в обратимом переносе аминогруппы от молекулы α-аминокислоты к молекуле α-оксокислоты и протекает при участии ферментов аминотрансфераз (трансаминаз), в активных центрах которых содержится пиридоксальфосфат. Пиридоксальфосфат и образующийся на промежуточном этапе пиридоксаминфосфат принадлежат к группе коферментных форм витамина В<sub>6</sub> и являются «посредниками» при передаче аминогруппы. В результате трансаминирования образуется новая α-аминокислота и новая α-оксокис-

лота. Примером такой реакции может служить образование аспарагиновой и  $\alpha$ -кетоглутаровой кислот при взаимодействии глутаминовой и щавелевоуксусной кислот.



В итоге реакция трансаминирования представляет собой обратимый процесс обмена амино- и оксогрупп:

- донорная  $\alpha$ -аминокислота с пиридоксальфосфатом образует  $\alpha$ -оксокислоту и пиридоксаминфосфат;
- акцепторная  $\alpha$ -оксокислота с пиридоксаминфосфатом образует  $\alpha$ -аминокислоту и пиридоксальфосфат (остаток фосфорной кислоты  $\text{PO}_3^{2-}$  обозначен знаком (P)).



В качестве промежуточных продуктов на начальных этапах обеих стадий реакции образуются имины (основания Шиффа) (см. 18.4.3).

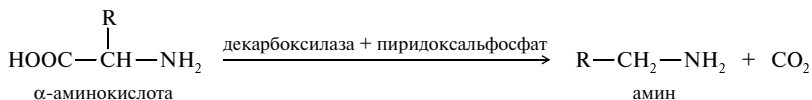
В реакции трансаминирования участвуют почти все  $\alpha$ -аминокислоты, за исключением лизина, треонина и пролина, но наиболее активны в этой реакции аланин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, а со стороны  $\alpha$ -оксокислот соответствующие им — пировиноградная, щавелевоуксусная и  $\alpha$ -кетоглутаровая кислоты. С помощью реакции трансаминирования устраняется избыток  $\alpha$ -аминокислот в клетке и осуществляется связь между обменом белков и обменом углеводов.

При патологических состояниях, например при инфаркте миокарда, заболеваниях печени, повышается концентрация аминотрансфераз в крови боль-

ного, поэтому контроль за их содержанием используется как средство диагностики этих заболеваний.

Нарушение нормального течения процесса трансаминирования наблюдается при В<sub>6</sub>-авитаминозе; кроме того, эта реакция подавляется некоторыми противотуберкулезными лекарственными средствами, способными взаимодействовать с пиридоксальфосфатом (изониазидом, циклосерином и др.).

**Декарбоксилирование.** Ранее было показано, что процесс удаления карбоксильной группы из молекул α-аминокислот в лабораторных условиях происходит при нагревании с гидроксидом бария, а в организме — с помощью ферментов декарбоксилаз (см. 25.4.1). В активных центрах декарбоксилаз находится пиридоксальфосфат, принимающий участие в реакции декарбоксилирования.

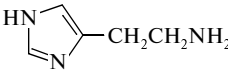
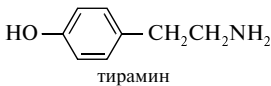
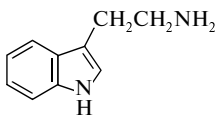
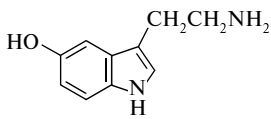


Важнейшие биогенные амины, получаемые при декарбоксилировании α-аминокислот, приведены в табл. 34.2. Многие биогенные амины являются составными компонентами коферментов, гормонов и витаминов, многие из них токсичны и имеют выраженное фармакологическое действие. Биогенные амины широко распространены в природе и обнаружены в молоках рыб, грибах, например в мухоморах, сыре, пивных дрожжах. Лекарственное растительное сырье, например рожки спорыньи (*Secale cornutum*), содержит агматин, гистамин и тирамин, а в некоторых видах белены (*Hyoscyamus spp.*) обнаружены кадаверин и путресцин. Многие биогенные амины имеют неприятный запах и образуются в толстом кишечнике под воздействием бактерий, а также при гниении белка. Так, при декарбоксилировании диаминокислот орнитина и лизина образуются диамины — **путресцин** (от лат. *putrescere* — разлагающийся) и **кадаверин** (от лат. *cadaverosus* — трупный) соответственно, которые длительное время относили к группе *птомаинов*, или трупных ядов, поскольку они впервые были обнаружены в продуктах гнилостного разложения белков. Однако в последнее время выяснено, что токсичность гниющих белков обусловлена другими соединениями; кроме того, путресцин обнаружен в ядрах клеток всех органов человека и выявлена его важная роль в образовании триаминов, участвующих в регулировании синтеза РНК и белка.

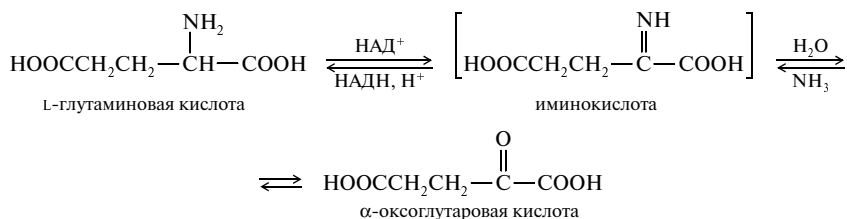
**Дезаминирование.** Образование α-гидроксикислот в результате дезаминирования α-аминокислот вне организма под действием азотистой кислоты рассматривалось ранее (см. 25.4.1). В организме в результате дезаминирования могут получаться α-оксокислоты и α,β-ненасыщенные кислоты. Одним из путей образования α-оксокислот является окислительное дезаминирование, а α,β-ненасыщенных кислот — неокислительное дезаминирование.

**Окислительное дезаминирование.** Реакция осуществляется в две стадии. Первая стадия — окисление (дегидрирование) — протекает ферментативно с участием кофермента НАД<sup>+</sup> и приводит к образованию α-иминокислоты. В результате неферментативной второй стадии — гидролитического расщепления α-иминокислоты — получают α-оксокислота и аммиак. В обратном направлении при участии кофермента НАДН протекает процесс восстанови-

Т а б л и ц а 34.2. **Важнейшие биогенные амины**

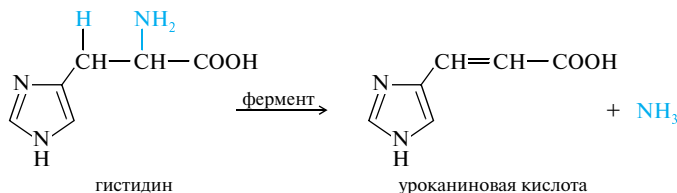
Аминокислота	Продукт декарбоксилирования и его роль в организме
Аспарагиновая кислота	$\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ $\beta$ -аланин Компонент кофермента А, дипептидов ансерина и карнозина
Глутаминовая кислота	$\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ $\gamma$ -аминоасляная кислота (ГАМК) Тормозной медиатор головного мозга
Гистидин	 гистамин Медиатор воспалительных и аллергических реакций
Аргинин	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ агматин Продукт метаболизма кишечных бактерий
Лизин	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ кадаверин Продукт метаболизма кишечных бактерий
Орнитин	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ путресцин Продукт метаболизма кишечных бактерий
Серин	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ коламин Компонент фосфолипидов
Треонин	$\text{HOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}_2$ пропаноламин Компонент витамина В <sub>12</sub>
Тирозин	 тирамин Тканевой гормон, вызывающий сокращение матки
Триптофан	 триптамин Тканевой гормон
5-Гидрокситриптофан	 серотонин Возбуждающий медиатор головного мозга
Цистеин	$\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ цистеамин Компонент кофермента А

тельного аминирования  $\alpha$ -оксокислот с образованием  $\alpha$ -аминокислот. Наиболее характерно окислительное дезаминирование для глутаминовой кислоты.



Большинство  $\alpha$ -аминокислот не способны дезаминироваться, подобно глутаминовой кислоте, и для них осуществляется не прямое дезаминирование (транздезаминирование). В процессе транздезаминирования  $\alpha$ -аминокислота сначала вступает в реакцию трансаминирования с  $\alpha$ -оксоглутаровой кислотой, в результате чего получается глутаминовая кислота, которая затем подвергается окислительному дезаминированию.

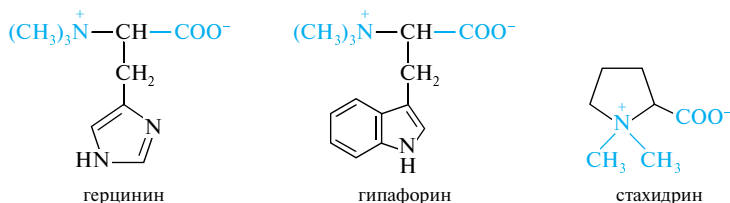
**Неокислительное дезаминирование.** Образование  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кислот протекает по механизму элиминирования и является, по существу, внутримолекулярным дезаминированием  $\alpha$ -аминокислот. Примером такой реакции является ферментативное образование **урокаиновой кислоты** из гистидина.



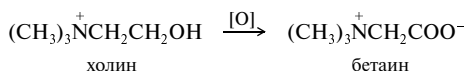
**N-Алкилирование.** В результате реакции N-алкилирования могут образовываться моно-, ди- и триалкиламинокислоты. Для живой материи наиболее характерен процесс метилирования аминогруппы, в котором роль донора метильной группы выполняет S-аденозилметионин (см. 17.4.2). Моно- и диметиламинокислоты обнаружены в пептидах микробного происхождения. Продукты полного метилирования аминокислот (перметилированные аминокислоты) называют *бетаинами*.

❗ Бетаины являются цвиттер-ионами и представляют собой внутрисолевую форму соединений, содержащих карбоксильную группу и четвертичный атом азота, иногда третичные атомы серы или кислорода.

Бетаины распространены в природе, особенно они характерны для гетероциклических  $\alpha$ -аминокислот. Например, **герцинин** (бетаин гистидина) встречается в шампиньонах, **гипафорин** (бетаин триптофана) — в явском дереве (*Erythrina hypaphorus*), а **стахидрин** (бетаин пролина) — в некоторых видах чистеца (*Stachys spp.*).



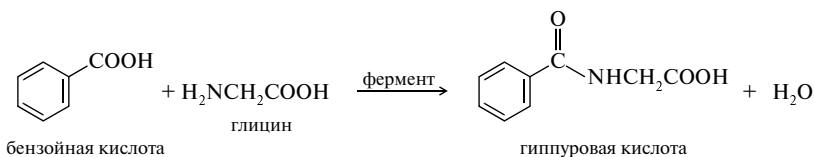
Название «бетаины» произошло от латинского названия сахарной свеклы (*Beta vulgaris* L.), в которой содержится простейший представитель этого ряда — перметилированный глицин, или бетаин. В организме бетаин образуется в результате окисления холина и служит «поставщиком» метильной группы в биосинтезе метионина, адреналина и других биологически важных веществ.



Одним из наиболее распространенных способов синтетического получения бетаинов является исчерпывающее метилирование  $\alpha$ -аминокислот диметилсульфатом или метилхлоридом с последующей обработкой карбонатом бария.



***N*-Ацилирование.** Ранее были описаны реакции *N*-ацилирования в условиях *in vitro*, проводимые с целью защиты аминогруппы и дериватизации (см. 25.4.1). В организме реакция *N*-ацилирования служит основой участия глицина в процессе детоксикации ароматических кислот (см. 43.3.3). Так, при *N*-бензоилировании глицина образуется гиппуровая кислота. Тестирование обезвреживающей функции печени в клинической практике проводится путем определения содержания гиппуровой кислоты в моче больных после приема бензоата натрия.



В природе широко распространены *N*-ацилированные производные глицина. Эмульгатор жиров в процессе пищеварения — гликохолевая кислота — является *N*-ацилированным производным глицина, содержащим остаток хелевой кислоты (см. 40.2).

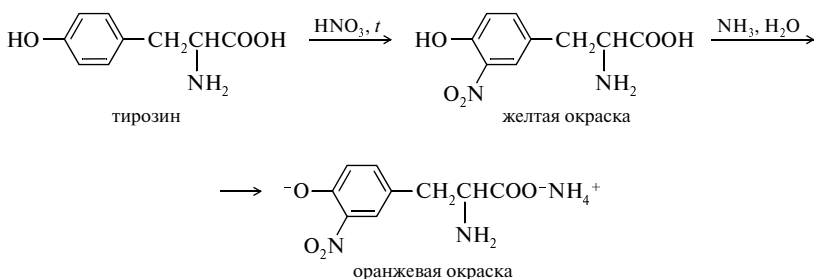
Аминокислоты, содержащие остатки природных высших жирных кислот, например *N*-лауроил- и *N*-стеароилглутаминовая кислоты, имеют большое значение в качестве экологически безопасных ПАВ.

Помимо описанных выше процессов, в которых участвует большинство  $\alpha$ -аминокислот, в организме происходят химические превращения, характерные для отдельных групп аминокислот, например элиминирование — для аминокислот, содержащих в  $\beta$ -положении электроноакцепторные заместители, альдольное расщепление — для аминокислот, содержащих в  $\beta$ -положении гидроксильную группу. Кроме того, некоторые реакции специфичны для отдельных аминокислот, например окисление цистеина до цистина, гидроксилирование фенилаланина, тирозина и др. Многие из этих реакций будут изучаться в курсе биохимии.

### 34.1.5. Аналитически важные химические реакции

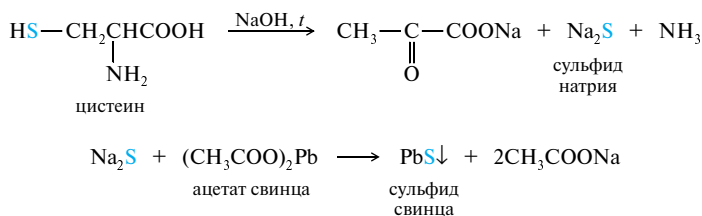
Для обнаружения и количественного определения как индивидуальных  $\alpha$ -аминокислот, так и  $\alpha$ -аминокислот в составе белков имеется большой арсенал качественных реакций. Некоторые из этих реакций, такие как нингидриновая реакция, реакция образования окрашенных хелатных солей с гидроксидом меди, получение дансильных и динитрофенильных производных, были изложены ранее (см. 25.4.1). В этом разделе будут рассмотрены наиболее употребимые в фармацевтическом и клиническом анализе общие цветные реакции, а также реакции, основанные на химической природе боковых радикалов  $\alpha$ -аминокислот.

**Ксантопротеиновая реакция.** Эта реакция служит для обнаружения ароматических (тирозина, фенилаланина) и гетероциклических (триптофана) аминокислот и осуществляется по механизму электрофильного замещения при действии на них концентрированной азотной кислоты при нагревании. Так, при нитровании бензольного кольца тирозина образуется окрашенное в желтый цвет нитросоединение. При добавлении избытка щелочи появляется оранжевая окраска, так как происходит ионизация фенольной гидроксильной группы.

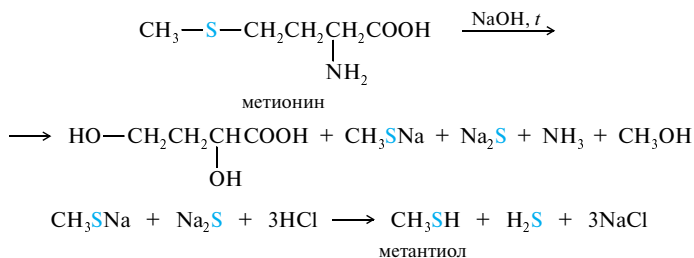


Поскольку в белках кожи содержится значительное количество ароматических аминокислот, то при попадании на нее азотной кислоты кожа окрашивается в желтый цвет, что обусловлено ксантопротеиновой реакцией.

**Разложение в щелочной среде.** Эта реакция специфична для серосодержащих аминокислот (цистеина и метионина), которые могут быть идентифицированы по продуктам деструкции, образующимся при нагревании в щелочной среде. Например, при разложении цистеина получается сульфид натрия, образующий черный осадок сульфида свинца при взаимодействии с ацетатом свинца. Серая окраска, появляющаяся при нагревании белка с ацетатом свинца в щелочной среде, свидетельствует о наличии в нем цистеина.



Метионин идентифицируют по резкому запаху сероводорода и метантиола, возникающему после подкисления продуктов щелочного разложения.



**Качественные реакции на отдельные  $\alpha$ -аминокислоты.** Особенности строения боковых радикалов аминокислот обуславливает целый ряд частных реакций. Многие из этих реакций используют для детектирования аминокислот при их хроматографическом разделении на бумаге или в тонком слое сорбента.

Триптофан обнаруживают по появлению красно-фиолетовой окраски при добавлении *n*-аминобензальдегида в среде серной кислоты (*реакция Эрлиха*) или появлению сине-фиолетовой окраски при добавлении глиоксиловой кислоты и каталитических количеств концентрированной серной кислоты (*реакция Адамкевича*). Последняя реакция является качественной на производные индола, содержащие заместитель в положении 3.

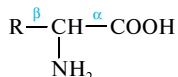
Наиболее основная из всех аминокислот — аргинин — может быть обнаружена по образованию труднорастворимых солей с пикриновой, фосфорномолибденовой  $\text{H}_7\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  или флавиановой (8-гидрокси-5,7-динитронафталин-2-сульфоновой) кислотами. Выделение аргинина в виде флавианатов из гидролизатов желатины является способом его получения.

Обнаружить аргинин можно также по появлению розовой окраски при добавлении  $\alpha$ -нафтола (или 8-гидроксихинолина) и гипобромита натрия NaOBг (*реакция Сакагучи*).

### 34.1.6. Спектральная идентификация $\alpha$ -аминокислот

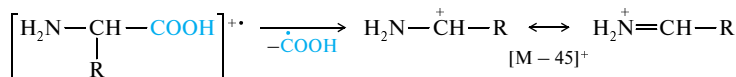
В фармацевтическом анализе  $\alpha$ -аминокислот спектральные методы имеют особое значение, поскольку широко используются для доказательства подлинности многих индивидуальных аминокислот как лекарственных препаратов.

**Масс-спектрометрия.** В связи с трудной летучестью аминокислот проба вносится в ионизационную камеру масс-спектрометра при температуре 100—150 °С и давлении  $10^{-4}$ — $10^{-5}$  Па. Основные пути фрагментации аминокислот связаны с разрывом связей  $\alpha$ -C—COOH ( $\alpha$ -разрыв) и  $\alpha$ -C—R ( $\beta$ -разрыв).



При  $\alpha$ -разрыве отщепляется относительно устойчивый радикал COOH $\cdot$ , а при  $\beta$ -разрыве элиминируется радикал боковой цепи R $\cdot$ .

$\alpha$ -разрыв:





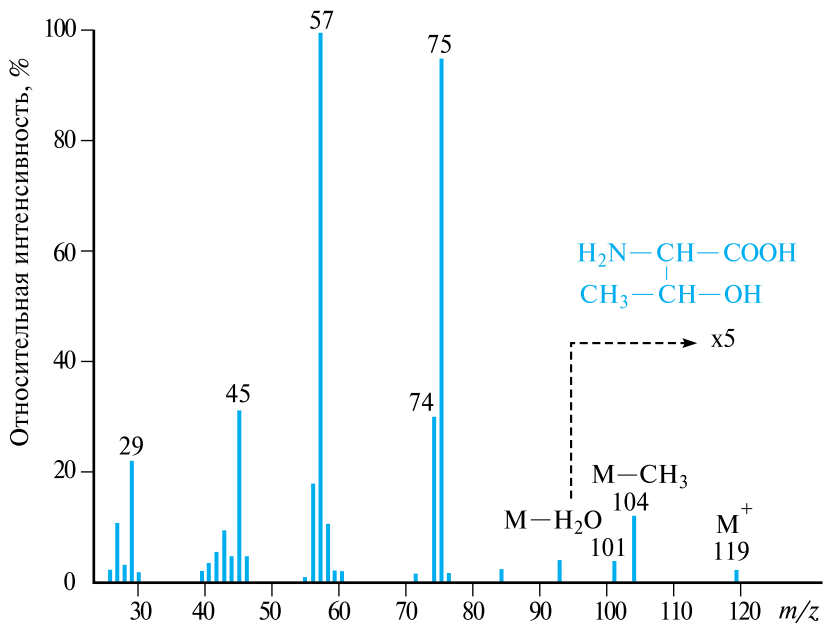
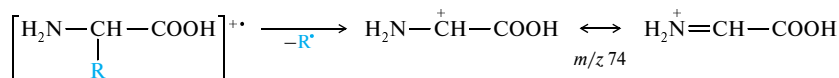
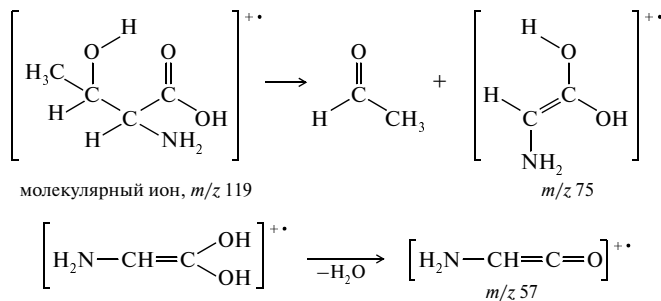


Рис. 34.2. Масс-спектр треонина

$\beta$ -разрыв:



В масс-спектрах  $\alpha$ -аминокислот наблюдаются пики, соответствующие стабилизированным азотсодержащим ионам с преимущественной локализацией заряда на атоме азота. Дальнейшая фрагментация зависит от строения боковой цепи. Например, в масс-спектре треонина (рис. 34.2), кроме обычных фрагментов  $\text{H}_2\text{N}^+=\text{CH}-\text{COOH}$  ( $m/z$  74) и  $\text{H}_2\text{N}^+=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$  ( $m/z$  74), наблюдаются еще два пика ( $m/z$  75 и 57) относительно высокой интенсивности, образующиеся за счет перегруппировки Мак-Лафферти с участием гидроксильной группы бокового радикала. Кроме того, в масс-спектре треонина проявляются пики малой интенсивности  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^{+\bullet}$  ( $m/z$  101) и  $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$  ( $m/z$  104).



Масс-спектрометрия имеет большое значение при определении аминокислотной последовательности белков.

**ИК-спектроскопия.** В ИК-спектрах  $\alpha$ -аминокислот в твердом виде отсутствуют полосы поглощения в области  $3500\text{—}3200\text{ см}^{-1}$ , обусловленные валентными колебаниями связей N—H нейтральной аминогруппы (см. 21.7), а наблюдается поглощение при  $3070\text{ см}^{-1}$ , которое, учитывая биполярную структуру аминокислот, относят к антисимметричным валентным колебаниям связей N—H протонированной аминогруппы. Эта полоса наблюдается также в спектрах гидрохлоридов аминокислот. При образовании солей по карбоксильной группе обнаруживаются обычные полосы валентных колебаний связей N—H, характерные для нейтральной аминогруппы. Полоса, соответствующая симметричным колебаниям связей N—H группы  $\text{NH}_3^+$ , находится в интервале  $3000\text{—}2000\text{ см}^{-1}$ , где для большинства аминокислот имеются две характеристические полосы поглощения слабой интенсивности в интервалах  $2760\text{—}2530\text{ см}^{-1}$  и  $2140\text{—}2080\text{ см}^{-1}$ . Кроме того, в ИК-спектрах аминокислот содержатся две характеристические полосы группы  $\text{NH}_3^+$  в области  $1600\text{—}1500\text{ см}^{-1}$ , связанные с деформационными колебаниями связей N—H.

У аминокислот и их солей по карбоксильной группе наблюдается типичное для карбоксилат-иона поглощение при  $1600\text{—}1560\text{ см}^{-1}$ , что также подтверждает биполярную структуру аминокислот. Поглощение в этой области исчезает при образовании гидрохлоридов аминокислот, когда карбоксильная группа находится в неионизированном состоянии. В то же время появляется поглощение в области  $1720\text{—}1700\text{ см}^{-1}$ , обусловленное  $\nu_{\text{C=O}}$  в карбоксильной группе.

У большинства аминокислот имеется полоса поглощения средней интенсивности при  $1300\text{ см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям C—N.

ИК-спектры многих аминокислот, используемых в качестве лекарственных средств, включены в фармакопейную документацию для доказательства их подлинности.

**Спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$ .** Сигналы протонов  $\alpha$ -атомов углерода  $\alpha$ -аминокислот в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  расположены в узком интервале:  $3,5\text{—}4,4\text{ м. д.}$  По этому сигналу сложно отличить аминокислоты друг от друга.

Область химических сдвигов протонов  $\beta$ -атомов углерода находится в более сильном поле и характеризуется большим разнообразием. Так, сигналы протонов у  $\beta$ -C алифатических аминокислот проявляются в диапазоне от  $1,0$  до  $2,2\text{ м. д.}$  В более слабом поле (от  $3,1$  до  $3,5\text{ м. д.}$ ) проявляются сигналы протонов у  $\beta$ -C ароматических и гетероциклических аминокислот. Дезэкранированные протоны у  $\beta$ -C аминокислот, содержащих электроноакцепторные группы у  $\beta$ -атома углерода, имеют сигналы в еще более слабом поле: у серина — при  $3,9\text{ м. д.}$ , а у треонина — при  $4,3\text{ м. д.}$  Различаются сигналы протона у  $\beta$ -C аспарагиновой и глутаминовой кислот. В этом случае наблюдается возрастание величины химического сдвига для более дезэкранированных протонов у  $\beta$ -C аспарагиновой кислоты ( $2,9\text{ м. д.}$ ) по сравнению с глутаминовой кислотой ( $2,1\text{ м. д.}$ ).

$\alpha$ -Аминокислоты, имеющие более трех атомов углерода в цепи, характеризуются дополнительными сигналами метильных ( $\text{CH}_3$ ), метиленовых ( $\text{CH}_2$ ) и метиновых ( $\text{CH}$ ) групп.

Характеристичными для ароматических и гетероциклических аминокислот являются сигналы протонов в области  $7\text{ м. д.}$

**Электронная спектроскопия.** В видимой области спектра растворы большинства  $\alpha$ -аминокислот практически не поглощают, а в УФ-области поглощают те аминокислоты, которые имеют ароматические фрагменты бензоидного (фенилаланин и тирозин) или гетероциклического (триптофан) характера (табл. 34.3).

Т а б л и ц а 34.3. УФ-спектральные характеристики некоторых  $\alpha$ -аминокислот

$\alpha$ -Аминокислота	0,1 М HCl		0,1 М NaOH	
	Длина волны $\lambda$ , нм	Экстинкция $\epsilon$ , л · моль <sup>-1</sup> · см <sup>-1</sup>	Длина волны $\lambda$ , нм	Экстинкция $\epsilon$ , л · моль <sup>-1</sup> · см <sup>-1</sup>
Триптофан	218 278 287,5	33 500 5550 450	Не меняется	Не меняется
Фенилаланин	257,5 Несколько минорных пиков в области 240 и 270 нм	195	Не меняется	Не меняется
Тирозин	223 275	8200 1340	240 293,5	11 050 2330

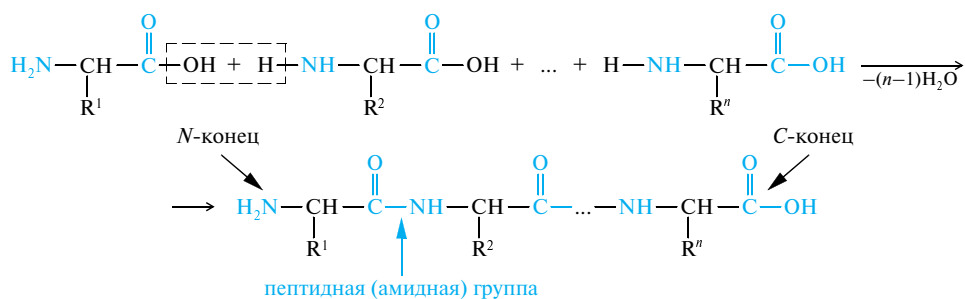
В щелочной среде в УФ-спектре тирозина наблюдается батохромный сдвиг и увеличение интенсивности поглощения (гиперхромный эффект) за счет вклада в сопряжение ионизированного атома кислорода фенольного гидроксила.

Высокое значение молярной экстинкции тирозина при 275 нм используется при определении содержания белка в растворах.

## 34.2. Первичная структура пептидов и белков

Мономерными звеньями как пептидов, так и белков являются  $\alpha$ -аминокислоты. Четкой границы между пептидами и белками не существует. Обычно к пептидам относят молекулы, содержащие до 100 аминокислотных остатков (соответствует молекулярной массе до 10 тыс.), а к белкам — более 100 (соответствует молекулярной массе от 10 тыс. до нескольких миллионов).

Образование пептидных или белковых молекул формально можно представить следующим образом:



Цепь состоит из чередующихся пептидных (амидных) и метиновых групп. Метиновые СН-группы связаны с боковыми радикалами аминокислот. Аминокислотный остаток со свободной аминогруппой на одном конце цепи на-

зывают *N*-концевым, а аминокислотный остаток со свободной карбоксильной группой на другом конце цепи — *C*-концевым.

Для обнаружения пептидной природы органических соединений используется *биуретовая реакция*. Эта реакция является общей для соединений, содержащих не менее двух амидных группировок. Реакция осуществляется в щелочной среде при добавлении к раствору пептида или белка водных растворов солей меди(II) (обычно  $\text{CuSO}_4$ ), при этом получается хелатный комплекс красно-фиолетового цвета, подобный комплексу, образуемому биуретом (см. 20.7.2). Максимум поглощения продуктов реакции находится в видимой области спектра в интервале от 540 до 560 нм, поэтому биуретовая реакция применяется для качественного и количественного определения пептидов и белков, в частности в клиническом анализе общего белка сыворотки крови.

При общем принципе построения полипептидной цепи многообразие пептидов и белков обусловлено за счет различия в аминокислотном составе и аминокислотной последовательности.

### 34.2.1. Аминокислотный состав

**Аминокислотный состав пептидов и белков — это природа и количественное соотношение входящих в них  $\alpha$ -аминокислот.**

Определение аминокислотного состава пептидов и белков включает следующие стадии:

- гидролиз амидных связей в полипептидной цепи;
- разделение и идентификация аминокислот.

**Гидролиз.** Амидные связи необратимо гидролизуются по механизму нуклеофильного замещения в кислой или щелочной среде (см. 20.5). Гидролиз протекает в достаточно жестких условиях. По сравнению с другими функциональными производными карбоновых кислот амиды наименее склонны к реакциям нуклеофильного замещения из-за сильных электронодонорных свойств атома азота амидной группы. Пептиды и белки могут подвергаться *частичному гидролизу* с образованием более коротких полипептидных цепей. При *полном гидролизе* получается смесь аминокислот. Наиболее устойчивыми к гидролизу являются амидные связи, образованные остатками валина, лейцина и изолейцина, т. е. аминокислот с разветвленными боковыми радикалами, создающими стерические препятствия. Многие  $\alpha$ -аминокислоты неустойчивы в щелочной среде, поэтому полный гидролиз обычно осуществляют в кислой среде (~20%-я хлороводородная кислота) в запаянных ампулах (в вакууме или атмосфере азота) и нагревании при температуре 110 °С в течение 24 ч. В этих условиях аминокислоты находятся в катионной форме, а аспарагин и глутамин превращаются соответственно в аспарагиновую и глутаминовую кислоты.



Некоторые  $\alpha$ -аминокислоты, например триптофан, разрушаются в среде хлороводородной кислоты (об ацидофобности индола см. 28.2.4), поэтому при необходимости его идентификации в составе пептидов или белков кислотный гидролиз проводят с метансульфоновой кислотой  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ .

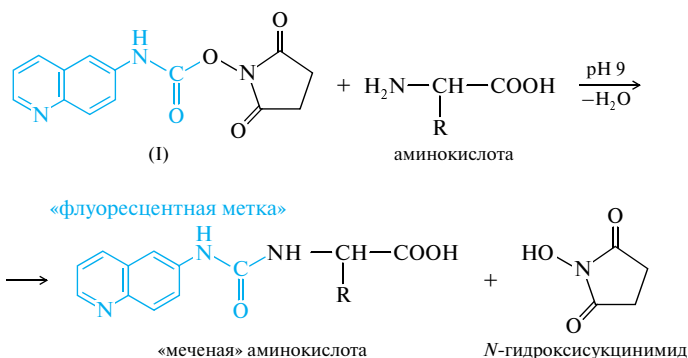
Некоторые лекарственные средства, например церебролизин, а также многие препараты для парентерального питания представляют собой белковые гидролизаты.

**Разделение и анализ  $\alpha$ -аминокислот.** Для разделения пептидных и белковых гидролизатов используют хроматографические методы.

Смесь аминокислот обычно разделяют методом *ионообменной хроматографии*, используя автоматические аминокислотные анализаторы\*. Неподвижной фазой служит сульфированная полистирольная смола, а в роли подвижной фазы — буферные растворы с постепенным повышением концентрации и pH. Сначала элюируются аминокислоты, содержащие функциональные группы кислотного характера, а последними — основные аминокислоты: гистидин, лизин и аргинин. Для детектирования аминокислот и их количественного определения используется реакция с нингидрином (см. 25.4.1). Поскольку раствор нингидрина смешивается с выходящим с колонки элюатом, такую операцию называют *постколоночной дериватизацией*.

Для анализа аминокислотного состава все шире внедряется метод ВЭЖХ на обращенно-фазных сорбентах в сочетании с различными способами детектирования — спектрофотометрическим, флуориметрическим, масс-спектрометрическим\*\*. *Предколоночная дериватизация* гидролизатов, приводящая к получению флуоресцирующих производных аминокислот, и их анализ с помощью флуориметрического детектора позволяют обнаруживать аминокислоты при чрезвычайно низких концентрациях. С целью дериватизации используется реакция ацилирования аминокислот флуоресцирующим реагентом (I), протекающая по механизму нуклеофильного замещения.

Предколоночная дериватизация аминокислот для ВЭЖХ-анализа



Количественное определение компонентов в гидролизатах проводится путем сравнения хроматограмм исследуемого образца с хроматограммами ка-

\* См.: Руководство к лабораторным занятиям по органической химии/Под ред. Н. А. Тюкавкиной. — М.: Дрофа, 2002. — С. 78, 79.

\*\* См. там же. С. 75, 76.

либровочных стандартных образцов. Данный метод применяется для анализа аминокислотного состава экстрактов лекарственных растений, биообъектов и пищевых продуктов.

В последнее время для анализа энантиомеров  $\alpha$ -аминокислот стала применяться ВЭЖХ на хиральных сорбентах.

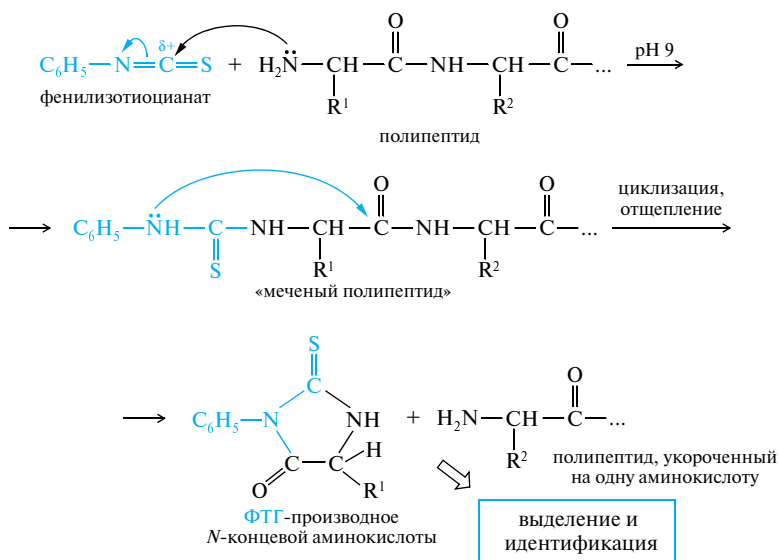
### 34.2.2. Аминокислотная последовательность

Первичная структура пептидов и белков — это аминокислотная последовательность, т. е. порядок чередования  $\alpha$ -аминокислотных остатков.

Первичную структуру можно определить путем постадийного гидролиза пептидных связей и отщепления одной за другой аминокислоты с одного конца цепи. Для избирательного гидролиза одной пептидной связи проводят ее активацию, например путем введения в концевой аминокислотный остаток электроноакцепторного заместителя. Чаще используется отщепление аминокислотных остатков с *N*-конца.

Отщепленная аминокислота должна легко идентифицироваться, что достигается путем введения в аминокислотный остаток «меток», поглощающих электромагнитное излучение в УФ-области спектра, а также флуоресцентных «меток». К числу таких реагентов относятся 2,4-динитрофторобензол, дансилхлорид (5-диметиламинонафталин-1-сульфонилхлорид) и фенилизотиоцианат. Реакции аминокислот с перечисленными реагентами были рассмотрены ранее (см. 25.4.1).

Основным химическим методом определения аминокислотной последовательности является метод деградации полипептидной цепи с помощью фенилизотиоцианата (*метод Эдмана*), приводящий к получению фенилтиогидантоиновых производных  $\alpha$ -аминокислот (ФТГ-производных).



Реакция с фенилизотиоцианатом проводится в атмосфере инертного газа с целью уменьшения последствий побочных реакций. Гидролитическое от-

щепление *N*-концевого аминокислотного остатка осуществляется с помощью трифтороуксусной кислоты и, как правило, не затрагивает остальные пептидные связи, что позволяет неоднократно повторять операцию по отщеплению.

ФТГ-производные аминокислот идентифицируют хроматографическими методами. Детектирование этих производных основывается на их способности к поглощению в УФ-области спектра ( $\lambda_{\max}$  265–270 нм, среднее значение  $\epsilon$  16 000). Несмотря на ряд ограничений, достаточная воспроизводимость метода позволяет использовать его в автоматическом приборе — *секвенаторе* (от англ. *sequence* — последовательность), с помощью которого можно осуществить до 50 стадий отщепления.

В последние годы все большие масштабы приобретает метод установления аминокислотной последовательности путем расшифровки нуклеотидной последовательности соответствующих генов с помощью генетического кода. Однако этот метод не является совершенным. Например, он не позволяет получить сведения о строении белков, в состав которых входят модифицированные  $\alpha$ -аминокислоты, поскольку процесс модификации аминокислотных остатков происходит уже после синтеза белка. Наиболее достоверные данные получаются при сопоставлении результатов считывания генетического кода и результатов химического анализа аминокислотной последовательности.

Работы по расшифровке первичной структуры пептидов и белков ведутся в тесной взаимосвязи с работами по воспроизведению их структуры. Во второй половине XX в. путем химического синтеза были воссозданы полные структуры многих биологически активных пептидов (окситоцина, вазопрессина, инсулина и др.). В настоящее время для получения пептидов и белков в основном используются генно-инженерные технологии.

### 34.2.3. Классификация, строение и номенклатура пептидов

Низкомолекулярные пептиды (до 10 аминокислотных остатков) называют *олигопептидами*, а пептиды, построенные из большего числа аминокислотных остатков (от 10 до 100), — *полипептидами*.

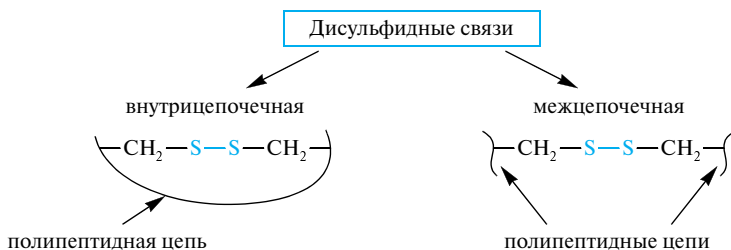
Названия пептидов строятся путем перечисления названий аминокислотных остатков, начиная с *N*-конца, с добавлением суффикса *-ил*, и только для *C*-концевой аминокислоты сохраняется ее полное название. Так, трипептид Ala—Gly—Val будет называться аланилглицилвалин. Остатки аспарагиновой и глутаминовой кислот называют *аспартил* и *глутамил*, а остатки аспарагина и глутамина — *аспарагинил* и *глутаминил* соответственно.



Иногда в сокращенной записи у *N*-концевой аминокислоты указывают наличие атома водорода, а у *C*-концевой — гидроксильной группы: H—Ala—

Gly—Val—OH. Подобная форма записи особенно удобна для производных пептида по концевым группам.

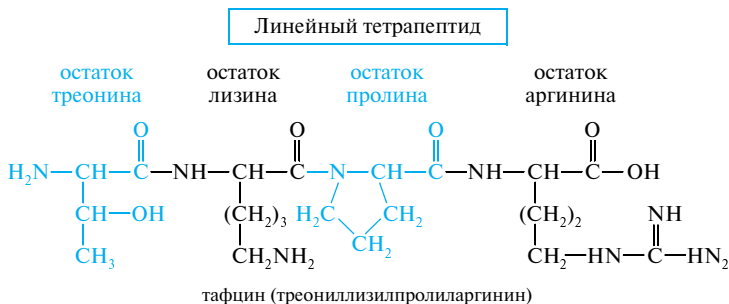
В молекулах пептидов и белков достаточно широко распространен еще один тип ковалентных связей — *дисульфидные связи*, которые образуются при окислении тиольных групп молекул цистеина (см. 34.1.3). Дисульфидный мостик может соединять звенья одной и той же цепи (внутрицепочечная дисульфидная связь) или разных полипептидных цепей (межцепочечная дисульфидная связь).



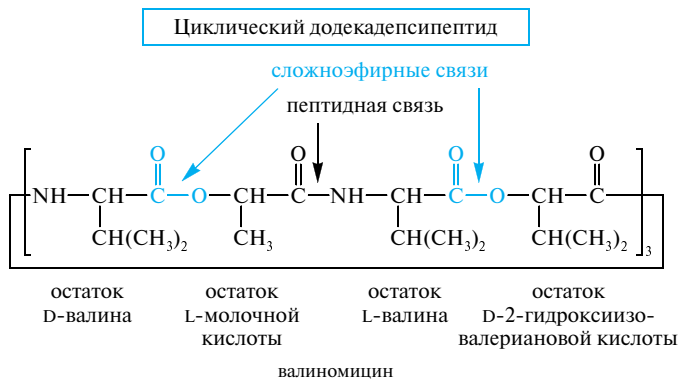
При внутрицепочечном дисульфидном связывании образуется «петля». Такой тип связывания имеется, например, в молекулах окситоцина, вазопрессина, цепи А инсулина. Межцепочечная дисульфидная связь соединяет друг с другом либо одинаковые цепи, как в окисленной форме глутатиона, либо различные, как в молекуле инсулина (см. 34.2.4).

По сравнению с белками пептиды имеют более разнообразный состав; в частности, они могут содержать остатки  $\alpha$ -аминокислот D-ряда,  $\beta$ -аминокислот, гидроксикислот, жирных кислот и другие компоненты. Кроме пептидных и дисульфидных связей в пептидах встречаются и другие типы ковалентных связей. Например, сложноэфирные связи содержат пептиды, называемые *депсипептидами*.

Наиболее распространены *линейные пептиды*. Однако встречаются и *циклические пептиды* с различными размерами циклов. По сравнению с линейными в циклических пептидах образуется «дополнительная» пептидная связь между аминогруппой N-концевой и карбоксильной группой C-концевой аминокислот. Примером линейного пептида служит тетрапептид **тафцин** — регулятор иммунной системы, а циклического — додекадепсипептид **валиномицин**, избирательно увеличивающий проницаемость биологических мембран для щелочных металлов. Особенностью строения валиномицина является наличие в его молекуле трижды повторяющегося фрагмента, включающего остатки D-валина, L-молочной кислоты, L-валина, D-2-гидроксиизовалериановой кислоты.







Валиномицин является антибиотиком, относящимся к группе *ионофоров* (от *ионы* и греч. *phoros* — несущий) — органическим веществам, осуществляющим перенос щелочных и щелочно-земельных металлов через биологические мембраны. Конформация калиевого комплекса валиномицина напоминает форму браслета, внутреннее пространство которого соответствует радиусу  $\text{K}^+$ . Упрятанный во внутреннюю полость антибиотика  $\text{K}^+$  снаружи окружен гидрофобной оболочкой, что обеспечивает свободное передвижение иона через липидную мембрану. Из-за высокой токсичности антибиотиков-ионофоров в медицине не используются. Строение валиномицина и установление принципа его функционирования было осуществлено акад. М. М. Шемякиным с сотр. (1963).



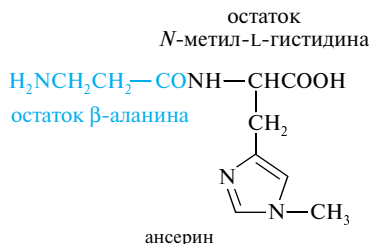
**Рис. 34.3.** Скульптура комплекса валиномицина с ионами калия

Скульптура комплекса валиномицина с ионом калия установлена перед зданием Института биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН (рис. 34.3).

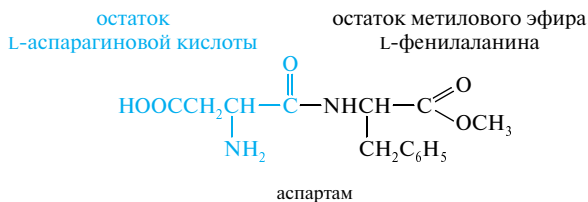
#### 34.2.4. Пептиды как биологически активные соединения и лекарственные средства

Многие биологически активные соединения имеют пептидную природу, некоторые из них являются лекарственными средствами.

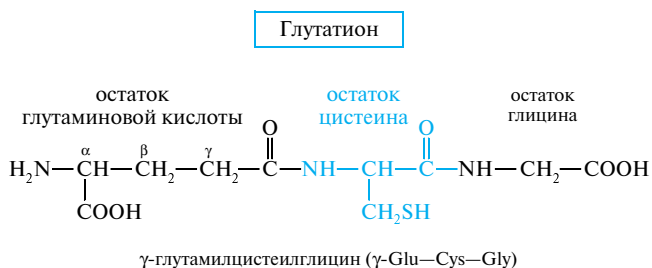
**Дипептиды.** В скелетной мускулатуре содержится в значительном количестве дипептид карнозин (от лат. *caro* — мясо), который в организме путем метилирования превращается в дипептид **ансерин**. Общим структурным фрагментом этих дипептидов является остаток  $\beta$ -аланина. В эксперименте на животных карнозин оказывал ранозаживляющее действие и был эффективен при лечении катаракты.



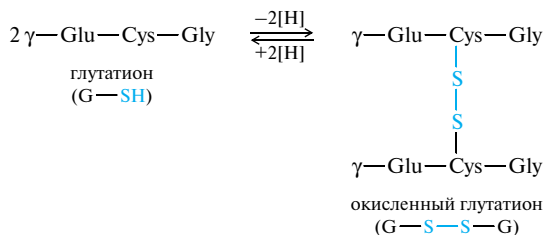
Дипептид **аспартам**, состоящий из остатков L-аспарагиновой кислоты и метилового эфира L-фенилаланина, используется в пищевой промышленности как низкокалорийный подсластитель (см. 4.4.1). Его усвоение не зависит от выработки инсулина, что очень важно в связи с проблемой диабета. Кроме того, он не стимулирует развитие кариеса.



**Трипептиды.** Почти во всех клетках животных, растений и бактерий присутствует трипептид **глутатион**, в котором остаток L-глутаминовой кислоты соединен с остатком L-цистеина довольно редким типом амидной связи за счет γ-карбоксильной группы глутаминовой кислоты.



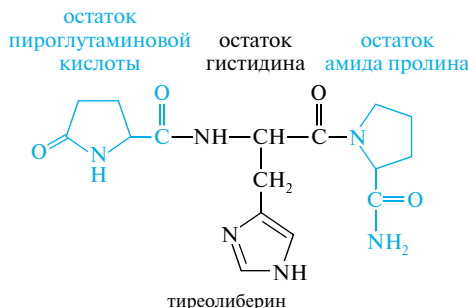
За счет остатка цистеина глутатион при действии мягких окислителей легко превращается в окисленную форму, содержащую дисульфидную связь. При действии восстановителей вновь образуется восстановленная форма глутатиона.



Глутатион участвует во многих окислительно-восстановительных процессах. Окисляясь, он защищает свободные тиольные группы ферментов и других белков от окисления. Кроме того, глутатион способствует обезвреживанию ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств (см. 43.3.4).

Трипептид **тиреолиберин** принадлежит к группе соединений, влияющих на выработку гормонов. Особенностью его строения является наличие остатка

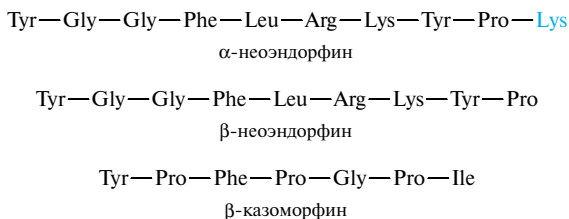
пироглутаминовой кислоты ( $\gamma$ -лактама глутаминовой кислоты) и амидной формы пролина.



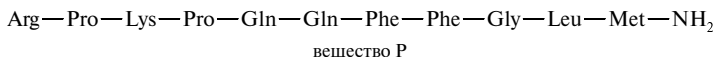
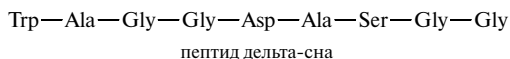
**Нейропептиды.** К этой группе относятся пептиды, как правило, синтезируемые нервными клетками и влияющие на функции центральной нервной системы. Первые два представителя нейропептидов, содержащие по пять аминокислотных остатков, были выделены из мозга свиньи и названы *энкефалинами* (1975). Эти пентапептиды отличаются друг от друга только C-концевой аминокислотой, что нашло отражение в их названиях. **Метионин-энкефалин** и **лейцин-энкефалин** оказывают обезболивающее действие и используются как лекарственные средства.



**$\alpha$ -Неоэндорфин** и  **$\beta$ -неоэндорфин**, выделенные из гипофиза свиньи, а также  **$\beta$ -казоморфин**, полученный из гидролизатов казеина, являются представителями другой группы нейропептидов — *эндорфинов* (эндогенных морфинов).  $\beta$ -Неоэндорфин (нонапептид) отличается от  $\alpha$ -неоэндорфина (декапептид) отсутствием последнего аминокислотного остатка — лизина. Эти соединения снижают болевые ощущения, влияют на эмоциональность поведения, память и обучаемость.



К нейропептидам относятся также **пептид дельта-сна** (нонапептид) и **вещество Р** (ундекапептид). Пептид дельта-сна оказывает снотворное действие и проявляет антистрессовый эффект. У вещества Р C-концевой остаток метионина находится в виде амида. Вещество Р регулирует двигательную активность, болевые ощущения, подавляет агрессию.



**Пептидные гормоны.** Большое число пептидов принадлежит к группе гормонов — эндогенных биологически активных регуляторов процессов жизнедеятельности. К группе тканевых гормонов, оказывающих регулирующее действие на кровяное давление, относятся **брадикинин** и **каллидин** (понижают давление), а также **ангиотензин I** и **ангиотензин II** (повышают давление). Эти соединения являются линейными пептидами. Нонапептид брадикинин отличается от каллидина отсутствием остатка лизина, а ангиотензин I содержит на два аминокислотных остатка больше, чем ангиотензин II. Синтетические аналоги ангиотензина II, например **ангиотензинамид**, используются в медицинской практике.

Пептидные гормоны — регуляторы давления

гипотензивные

Arg—Pro—Pro—Gly—Phe—Ser—Pro—Phe—Arg  
брадикинин

Lys—Arg—Pro—Pro—Gly—Phe—Ser—Pro—Phe—Arg  
каллидин

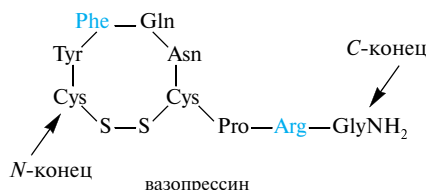
гипертензивные

Asp—Arg—Val—Tyr—Ile—His—Pro—Phe—His—Leu  
ангиотензин I

Asp—Arg—Val—Tyr—Ile—His—Pro—Phe  
ангиотензин II

Asp—Arg—Val—Tyr—Val—His—Pro—Phe  
ангиотензинамид

Нонапептиды **окситоцин** и **вазопрессин**, секретируемые задней долей гипофиза, имеют сходное строение. Оба пептида имеют на C-конце вместо COOH-группы амидную группу CONH<sub>2</sub> и содержат дисульфидный «мостик», связывающий между собой первый и шестой аминокислотные остатки. Различие в их строении состоит в третьем и восьмом остатках — окситоцин содержит изолейцин (3) и лейцин (8), а вазопрессин — фенилаланин (3) и аргинин (8). Этого различия достаточно для проявления специфического биологического действия. Окситоцин встречается только в женских организмах. Он вызывает сокращение мускулатуры матки, поэтому сам окситоцин и его синтетические аналоги применяются в акушерстве и гинекологии. Вазопрессин вырабатывается в организмах обоих полов и регулирует баланс жидкости в организме (антидиуретический гормон).



Гормон **инсулин** вырабатывается клетками поджелудочной железы. Недостаток инсулина приводит к тяжелым нарушениям углеводного обмена и развитию сахарного диабета. Инсулин был первым белком с расшифрованной первичной структурой (Ф. Сенгер, 1943—1953) и первым белком, полученным с помощью химического синтеза. Молекула инсулина состоит из двух цепей: А и Б. Цепь А, содержащая 21 аминокислотный остаток, соединена с

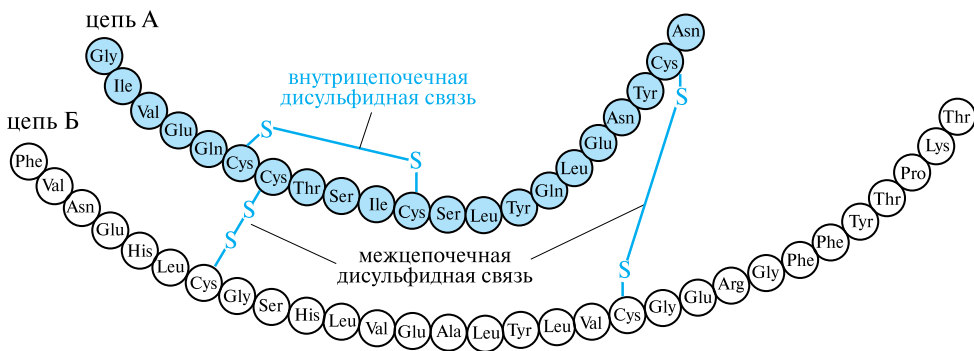
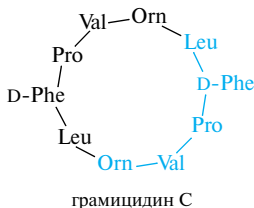


Рис. 34.4. Первичная структура молекулы инсулина человека

цепью Б (30 остатков) двумя межцепочечными дисульфидными связями. Кроме того, в цепи А имеется внутрицепочечный дисульфидный мостик между 6-м и 11-м аминокислотными остатками (рис. 34.4).

Инсулин обладает кислотными свойствами ( $pI$  5,35) и с белками основного характера способен образовывать соединения, например протамин-цинк-инсулин, обладающие пролонгированным действием. Поскольку химический синтез малоэкономичен, в настоящее время для медицинских целей инсулин человека получают путем трансформирования инсулина животных, чаще всего инсулина свиньи, который отличается от инсулина человека только одним С-концевым остатком цепи Б. В последние годы осуществлено получение инсулина человека методом геной инженерии.

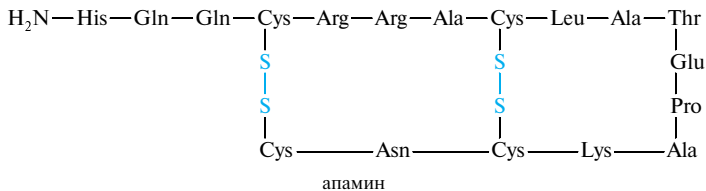
**Пептидные антибиотики.** Некоторые пептиды, продуцируемые микроорганизмами, проявляют антибактериальное (антибиотическое) действие и используются в медицинской практике. Так, **грамицидин С**, вырабатываемый споровой палочкой *Bacillus brevis*, является антибиотиком широкого спектра действия. Это соединение было впервые выделено в России (Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражникова, 1942). Грамицидин С представляет собой циклический декапептид, в составе которого наряду с каноническими аминокислотами содержится орнитин (Orn), не участвующий в построении белков организма человека (см. 34.1.3), и фенилаланин, принадлежащий к D-стереохимическому ряду. Всего в молекуле грамицидина С имеется пять различных по своей химической природе аминокислотных остатков, причем каждый из них повторяется дважды. Лекарственные формы грамицидина С предназначены только для наружного применения.



Некоторые пептидные антибиотики, например низин, применяются в ветеринарной практике.

**Пептидные токсины.** Пептидно-белковую природу имеют многие токсины ядовитых грибов, пчел, змей, скорпионов, обитателей моря. Для создания лекарственных препаратов используются яды пчел и змей.

Основным компонентом яда пчел является полипептид **меллитин**. Другой токсичный компонент пчелиного яда — **апамин** — оказывает сильное действие на ЦНС. Апамин содержит 18 аминокислотных остатков и является одним из самых низкомолекулярных нейротоксинов.



Изученными компонентами змеиного яда являются нейротоксины, блокирующие передачу нервно-мышечного импульса. Эти нейротоксины подразделяют на две группы: «короткого» типа (60–62 аминокислотных остатка и 4 внутримолекулярные дисульфидные связи) и «длинного» типа (71–74 аминокислотных остатка и 5 дисульфидных связей). При восстановлении дисульфидных связей происходит полная потеря биологической активности.

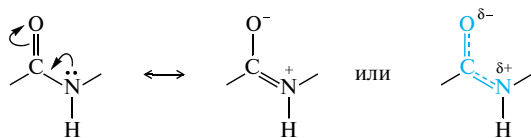
Препараты, содержащие яды пчел и змей, применяют как болеутоляющие и противовоспалительные средства при полиартритах, невралгиях и других заболеваниях.

### 34.3. Пространственное строение полипептидов и белков

Наряду с первичной структурой для многих полипептидов и белков характерны более высокие уровни пространственной организации макромолекул. Важную роль в их формировании играет пептидная группа.

#### 34.3.1. Электронное и пространственное строение пептидной группы

В пептидной (амидной) группе —CONH— атомы углерода, азота и кислорода находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации и лежат в одной плоскости. Неподеленная пара электронов атома азота вступает в сопряжение с  $\pi$ -электронами двойной связи C=O. С позиций электронного строения пептидная группа представляет собой трехцентровую четырехэлектронную  $p, \pi$ -сопряженную систему (см. 2.2.1), электронная плотность в которой смещена в сторону более электроотрицательного атома кислорода. Учитывая +M-эффект группы NH и -M-эффект группы C=O, распределение электронной плотности в пептидной группе можно представить следующим образом:



За счет сопряжения происходит выравнивание связей, и атом азота становится как бы частично двоексвязанным. Связь C—N становится короче (0,132 нм)

по сравнению с 0,147 нм обычной одинарной связи, а двойная связь С=О удлиняется до 0,124 нм против обычной длины 0,121 нм (рис. 34.5). Из-за частичной двоесвязанности атома азота возникают затруднения для вращения вокруг связи С—N (энергетический барьер составляет 63—84 кДж/моль). Следовательно, электронное строение предопределяет достаточно жесткую *плоскую* структуру пептидной группы.

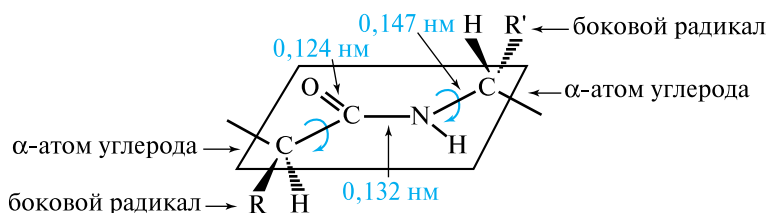


Рис. 34.5. Пространственное строение пептидной группы

$\alpha$ -Атомы углерода аминокислотных остатков располагаются в плоскости пептидной группы по разные стороны от связи С—N, т. е. находятся в более выгодном *транс*-положении. При такой компоновке боковые радикалы R и R' соседних аминокислотных остатков будут наиболее удалены друг от друга в пространстве.

В полипептидной цепи плоскости пептидных групп расположены под углом друг к другу и соединены между собой  $\alpha$ -атомами углерода (рис. 34.6). Вращение вокруг связей  $\alpha$ -атома углерода и пептидными группами очень ограничено из-за пространственных затруднений в размещении боковых радикалов аминокислотных остатков. Таким образом, электронное и пространственное строение пептидной группы существенно сказывается на формировании пространственной структуры полипептидной цепи в целом.

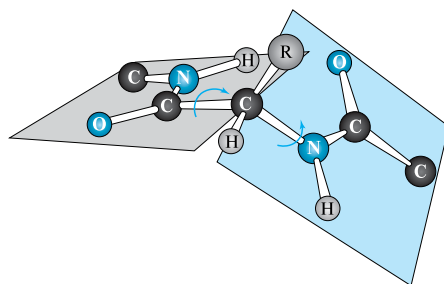


Рис. 34.6. Пространственное расположение плоскостей пептидных групп в полипептидной цепи

### 34.3.2. Структурная организация белковых молекул

Для белковых молекул известны первичная (см. 34.2.2), вторичная, третичная и четвертичная структуры.

**Вторичная структура.** Первичная структура находится в тесной взаимосвязи со вторичной структурой, описывающей конформационное строение полипептидной цепи. Основным типом связей, стабилизирующих вторичную структуру, являются водородные связи, которые образуются между атомом кислорода карбонильных групп и атомом водорода NH-групп. Различают два типа энергетически более предпочтительных трехмерных структур полипептидных цепей:  $\alpha$ -спираль и  $\beta$ -структуру.

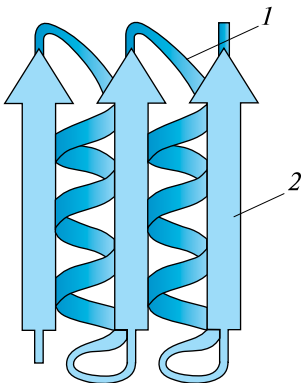
**$\alpha$ -Спираль.** Полипептидная цепь может закручиваться в спираль вокруг воображаемой оси. Теоретически спирали могут быть право- и левозакручен-

ными. Для белков наиболее характерны правозакрученные спирали. Этот вид вторичной структуры был впервые рассчитан Л. Полингом и Р. Кори (1950) и получил название  $\alpha$ -спирали (рис. 4, а цветн. вкл.). На один виток  $\alpha$ -спирали приходится 3,6 аминокислотных остатка, что соответствует шагу спирали 0,54 нм и диаметру — 0,5 нм. Боковые радикалы аминокислотных остатков располагаются на наружной поверхности спирали и в зависимости от природы могут придавать спирали гидрофобный или гидрофильный характер. В закрученном состоянии спираль удерживается за счет *внутрицепочечных* водородных связей между каждым первым и пятым аминокислотными остатками. Водородные связи направлены почти параллельно оси спирали.

$\alpha$ -Спиральная конформация часто встречается как у глобулярных, так и у фибриллярных белков. Например, структурный белок  $\alpha$ -кератин и белок мышц тропомиозин являются почти полностью  $\alpha$ -спиральными белками. В гемоглобине и миоглобине на долю  $\alpha$ -спирали приходится 75%, в альбумине сыворотки крови — 50%. Однако имеются белки, например нейротоксины змей, у которых  $\alpha$ -спиральные участки полностью отсутствуют.

**$\beta$ -Структура.** Такой тип структуры характерен для белков, содержащих преимущественно аминокислоты с короткими боковыми цепями. Впервые  $\beta$ -структура, или *структура складчатого листа*, была предложена У. Астбери (1941) на основании исследования  $\beta$ -кератина методом рентгеноструктурного анализа. Эта структура представляет собой ассоциат вытянутых зигзагообразных полипептидных цепей, стабилизированный множеством межцепочечных водородных связей между пептидными группами. Теоретически такой ассоциат может быть расположен на поверхности листа, сложенного «гармошкой». При одинаковой ориентации цепей (начинаются с *N*-конца и заканчиваются *C*-концом) ассоциат имеет так называемую *параллельную  $\beta$ -структуру*. В случае поочередно ориентированных цепей (*N*-конец, *C*-конец и т. д.) возникает *антипараллельная  $\beta$ -структура*. Примером антипараллельной  $\beta$ -структуры является вторичная структура фиброина шелка, вырабатываемого тутовым шелкопрядом (*Bombyx mori*), кокон которого состоит из непрерывной шелковой нити длиной 1,0—1,5 км (рис. 4, б цветн. вкл.). «Одомашнивание» тутового шелкопряда впервые произошло более 5000 лет назад в Китае.

Многие белки, выполняющие разные функции, содержат тем не менее похожие сочетания взаимодействующих элементов вторичной структуры. Такие сочетания называют *супервторичной структурой* белков. «Ансамбли» супервторичной структуры, или как их еще принято называть «структурные мотивы», создаются за счет межрадикальных взаимодействий. На рисунках структурных мотивов участки  $\alpha$ -спиралей принято изображать в виде цилиндров или спиралей, а участки  $\beta$ -структур — в виде стрелок. Многие структурные мотивы имеют свои особые названия. Например, наиболее часто встречающаяся в белках супервторичная структура  $\beta\alpha\beta\alpha\beta$  имеет название «греческий орнамент» (рис. 34.7).



**Рис. 34.7.** Супервторичная структура «греческий орнамент»:  
1 —  $\alpha$ -спираль;  
2 —  $\beta$ -структура



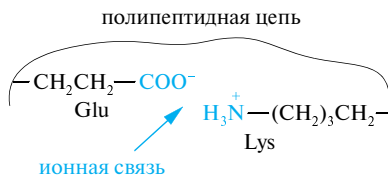
Название «лейциновая застежка-молния» используют для структурного мотива, который служит для создания межбелковых комплексов, а также для объединения нескольких полипептидных цепей в олигомерных белках. Агрегация двух соседних полипептидных цепей происходит за счет гидрофобного взаимодействия между изобутильными радикалами остатков лейцина, при этом каждый фрагмент  $\alpha$ -спирали должен содержать по меньшей мере четыре лейциновых остатка, расположенных на внешней стороне каждого второго витка спирали через шесть аминокислотных остатков (см. рис. 2 цветн. вкл.).

**Третичная структура.** Компактную упаковку полипептидных цепей в пространстве, возникающую путем взаимодействия боковых радикалов остатков аминокислот, которые удалены друг от друга в линейной цепи, но сближены за счет ее изгибов, принято называть третичной структурой.

В формировании третичной структуры белков наиболее распространены следующие типы связей:

- ионные;
- водородные;
- гидрофобное взаимодействие;
- ковалентные.

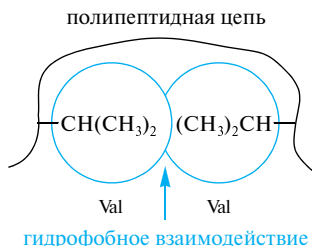
**Ионные связи.** Ионное (электростатическое) взаимодействие может возникать между заряженными функциональными группами боковых радикалов аминокислотных остатков. Ионные связи образуются между отрицательно заряженными анионогенными остатками аспарагиновой или глутаминовой кислот и положительно заряженными катионогенными остатками аргинина или лизина.



Энергия ионных связей может достигать почти 42 кДж/моль, но их число в молекулах белка незначительно.

**Водородные связи.** Эти связи могут возникать между функциональными группами боковых радикалов и пептидными группами, а также при взаимодействии функциональных групп боковых радикалов между собой. В роли кислотных центров при образовании водородных связей чаще всего выступают  $\text{OH}^-$ ,  $\text{SH}^-$  или  $\text{CONH}_2$ -группы боковых радикалов аминокислотных остатков, а основных центров — атомы кислорода  $\text{OH}^-$ ,  $\text{COOH}^-$  или  $\text{CONH}_2$ -групп.

**Гидрофобное взаимодействие.** Этот тип взаимодействия обусловлен силами притяжения между неполярными радикалами и объясняется стремлением полипептидной цепи к минимизации свободной энергии.



Для растворимых в воде белков гидрофобные радикалы аминокислотных остатков отталкиваются от воды и группируются между собой внутри глобулы, а гидрофильные радикалы расположены на поверхности глобулы и связаны множеством водородных связей. По этой причине уменьшается возможность их взаимодействия с водой и проникновения воды внутрь глобулы, что способствует сохранению глобулярной структуры белка.

Если белки находятся в неполярном (липидном) окружении, например мембранные белки, то в этом случае наблюдается противоположная картина: гидрофильные радикалы располагаются внутри белковой молекулы, а гидрофобные радикалы, необходимые для контакта с липидами, — снаружи.

**Ковалентные связи.** Среди ковалентных взаимодействий для стабилизации третичной структуры наиболее важна дисульфидная связь, которая образуется при окислении тиольных групп двух остатков цистеина (см. 34.1.1). Дисульфидные связи содержатся во многих белках:  $\alpha$ -кератине (волосы, шерсть), лизоциме, применяемом в медицине в качестве антибактериального средства, и др.

Под действием определенных факторов (повышение температуры, изменение pH, воздействие химическими реагентами) нарушается третичная структура. Такой процесс носит название *денатурации белка*.

! Под денатурацией белка понимают разрушение природной (нативной) макроструктуры белка. Первичная структура белка при денатурации сохраняется.

При денатурации разрушаются основные типы связей, участвующих в формировании третичной структуры. После обратимой денатурации, так называемой *ренатурации*, макроструктура может быть легко восстановлена. Необратимая денатурация обычно происходит во время теплового воздействия, например свертывание яичного альбумина при варке яиц. У денатурированных белков происходит полная потеря биологической активности.

Многие денатурирующие агенты используются в медицине. Например, один из основных компонентов мази Вишневского — березовый деготь — содержит в своем составе фенол. Фенол вызывает денатурацию белков бактерий, чем объясняются его бактерицидные свойства.

**Четвертичная структура.** Термин *четвертичная структура* (Дж. Бернал, 1958) относится к макромолекулам, образующим трехмерные ассоциаты, состоящие из нескольких полипептидных цепей, которые не связаны между собой ковалентными связями. Каждую отдельную цепь такого ассоциата называют субъединицей. Под четвертичной структурой подразумевают количество и взаимное расположение субъединиц в пространстве. Белки, состоящие из нескольких субъединиц, называют олигомерными. Количество субъединиц в олигомерных белках колеблется от двух до нескольких десятков, причем белки могут состоять из одинаковых или различных субъединиц. Субъединицы в олигомерном белке объединяются после формирования третичной структуры с помощью тех же видов нековалентных взаимодействий, которые стабилизируют третичную структуру.

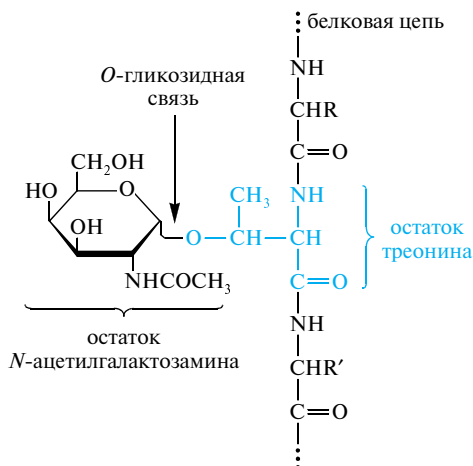
## 34.4. Белково-углеводные комплексы

К сложным белкам, содержащим углеводный компонент, относятся гликопротеины и протеогликаны.

### 34.4.1. Гликопротеины

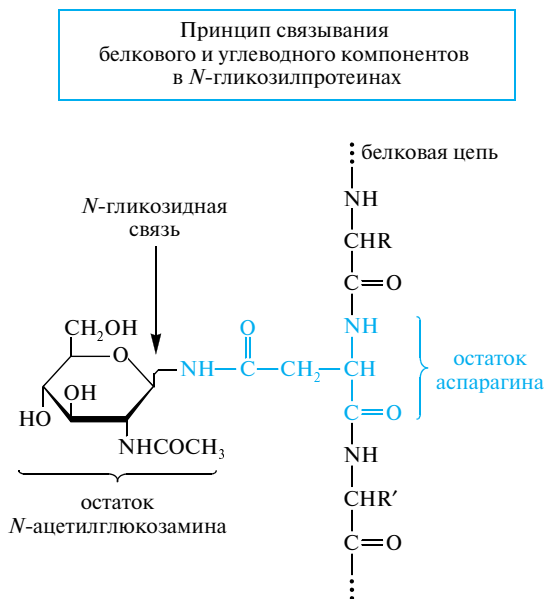
К этой группе принадлежат высокомолекулярные соединения, в которых свыше 60% составляет белковый компонент и не более 40% — углеводный. Олиго- или полисахаридный фрагмент в гликопротеинах ковалентно связан с белковым *O*- или *N*-гликозидной связью. В образовании *O*-гликозидной связи участвуют гидроксильные группы серина или треонина, иногда 5-гидроксилизина или 4-гидроксипролина. Подавляющее большинство гликопротеинов с *O*-гликозидной связью в узле углевод-белковой связи содержит дисахаридный фрагмент, так называемый *кор*, состоящий из галактозы и *N*-ацетилгалактозамина. К *кору* через остаток галактозы присоединяются другие углеводные остатки. В состав углеводного компонента могут входить остатки *N*-ацетилглюкозамина, *N*-ацетилнейраминовой кислоты, L-фукозы. К группе *O*-гликозилпротеинов относятся групповые вещества крови, муцин слюны и др. Биологическая специфичность этих соединений обычно зависит от структуры углеводного компонента.

Принцип связывания  
белкового и углеводного компонентов  
в *O*-гликозилпротеинах



В случае *N*-гликозилпротеинов *кор* углеводной цепи обычно представлен пентасахаридом, а *N*-гликозидная связь образуется остатком *N*-ацетилглюкозамина и атомом азота амидной группы остатка аспарагина белковой цепи. К группе *N*-гликозилпротеинов относятся некоторые иммуноглобули-

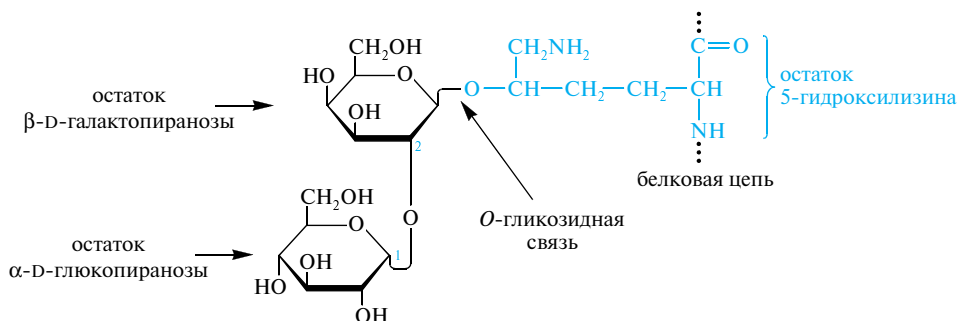
ны, ферменты (церилоплазмин и др.). Биологическая специфичность *N*-гликозилпротеинов обычно зависит от структуры белкового компонента.



Некоторые гликопротеины, относящиеся к белкам плазмы крови, рецепторным белкам, защитным белкам, гормонам, содержат одновременно *N*- и *O*-гликозидные связи.

**Коллаген.** Представителем *O*-гликопротеинов является коллаген (от греч. *kolla* — клей и *genes* — рождающий) — структурный белок, наиболее часто встречающийся в животных организмах (на его долю приходится около одной трети всей массы белков). Это нерастворимый в воде белок, входящий в состав сухожилий, хрящей, кожи, стенок сосудов и обеспечивающий их прочность. Особенность его аминокислотного состава заключается в наличии гидроксированных  $\alpha$ -аминокислот — 4-гидроксипролина (HyPro) и 5-гидроксилизина (HyLys), высоком содержании глицина (35%), аланина (11%), пролина и его гидроксированных форм (20%), низком содержании метионина, гистидина и тирозина, отсутствии цистеина и триптофана. Специфической первичной структуры полипептидных цепей коллагена является многократно повторяющаяся последовательность Gly—X—Y, где X и Y — остаток любой  $\alpha$ -аминокислоты, кроме глицина, причем часто в роли X и Y выступают остатки Pro и HyPro соответственно. Такая последовательность составляет около 90% всей полипептидной цепи. На 1000 аминокислотных остатков приходится от 2 до 80 углеводных остатков, образующих *O*-гликозидную связь с OH-группой HyLys. Углеводный состав представлен моносахаридом  $\beta$ -D-галактопиранозой, соединенной с аминокислотным остатком  $\beta$ -гликозидной связью или дисахаридом, состоящим из  $\alpha$ -D-глюкопиранозы и  $\beta$ -D-галактопиранозы, соединенных  $\alpha(1 \rightarrow 2)$ -гликозидной связью.

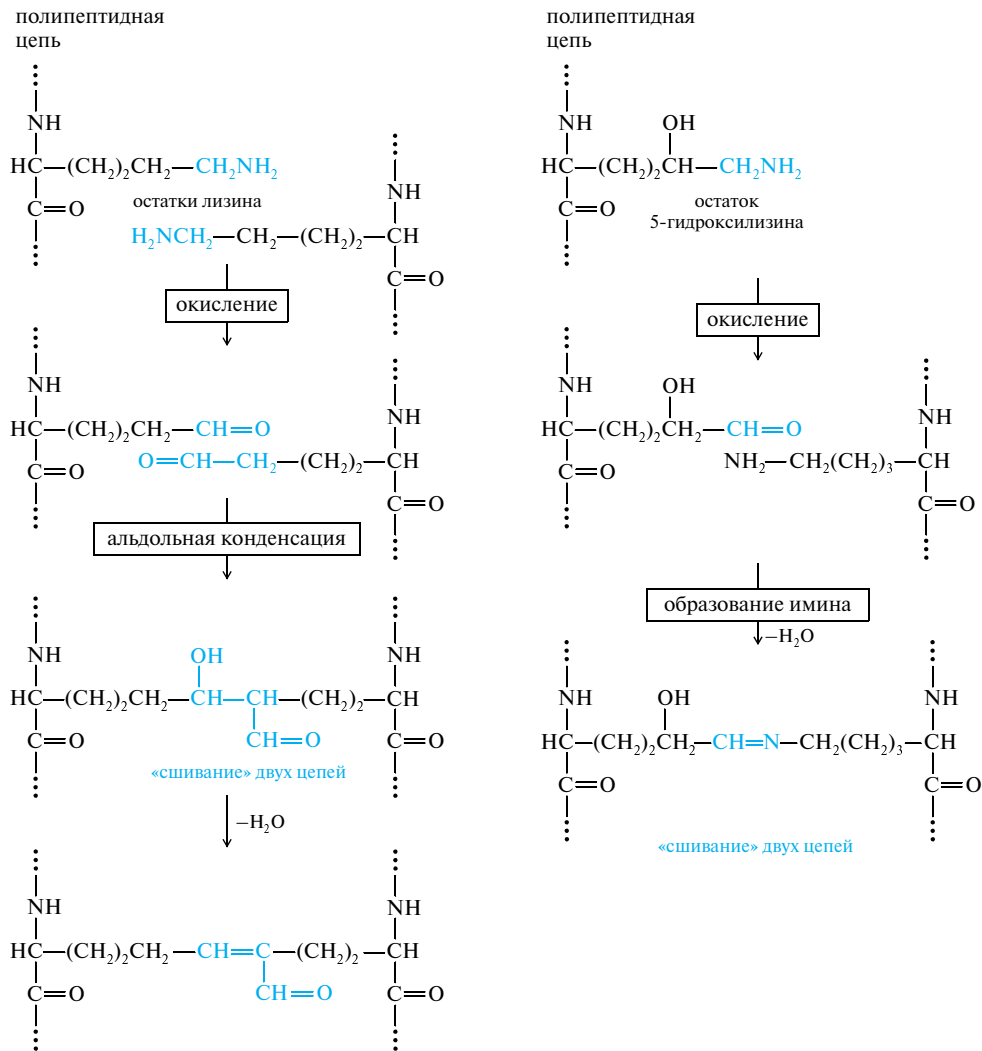
Принцип связывания  
белкового и углеводного компонентов  
в коллагене



Молекула коллагена (молекулярная масса около 300 тыс., длина 300 нм, толщина 1,5 нм) состоит из трех полипептидных, так называемых α-цепей. Каждая из α-цепей содержит около 1000 аминокислотных остатков и образует левозакрученную спираль так, что на один виток спирали приходится 3 аминокислотных остатка, а не 3,6, как это характерно для α-спирали Полинга глобулярных белков. Поскольку каждый третий остаток является глицином и не содержит бокового радикала, то расстояние между аминокислотными радикалами увеличивается. Кроме того, остатки пролина не способны к образованию водородных связей, а между пирролидиновыми фрагментами возникают силы электростатического отталкивания. По этим причинам спираль α-цепи оказывается менее закрученной по сравнению со спиралью Полинга глобулярных белков. В настоящее время обнаружено более 20 α-цепей, причем молекула коллагена может содержать три одинаковые или три разные цепи.

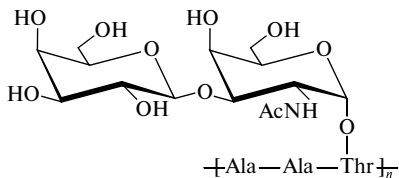
Три левозакрученные α-цепи суперспирализуются, т. е., обвивая друг друга, образуют правозакрученную тройную спираль, так называемый *тропоколлаген*, который является основным структурным элементом коллагена. В местах пересечения цепей находится глицин, отсутствие радикалов у которого позволяет цепям плотно прилегать друг к другу. Структура тропоколлагена стабилизирована водородными связями между NH- и CO-группами пептидных связей разных α-цепей; кроме того, в образовании водородных связей участвуют OH-группы  $\text{HyPro}$ . Как внутри цепей тропоколлагена, так и между молекулами тропоколлагена имеются дополнительные ковалентные «сшивки», в образовании которых участвуют молекулы лизина и  $\text{HyLys}$ . За счет ферментативного окисления атом углерода C-6 этих аминокислот превращается в альдегидную группу, которая затем вступает в альдольную конденсацию или образует имины (схема 34.1). Количество сшивок существенно зависит от возраста — по мере старения их становится больше, что приводит к хрупкости сухожилий, хрящей, ломкости костей, понижению прозрачности хрусталика глаза.

Схема 34.1. Типы ковалентных «сшивок» в тропоколлагене



Коллаген имеет большое значение для фармации и медицины — из него изготавливают коллагеновые губки, пленки, предназначенные для лечения ран и ожогов. Продуктом частичного гидролиза коллагена является **желатин** (от лат. *gelare* — застывающее). Он нерастворим в холодной воде, но набухает в ней, постепенно адсорбируя воду. При растворении в горячей воде желатин образует вязкие коллоидные растворы. Это свойство позволяет использовать его в качестве наполнителя при изготовлении лекарственных форм пролонгированного действия при необходимости обеспечения продолжительности терапевтического эффекта лекарственного средства. Желатин используется в фармации в изготовлении капсул, таблеток, покрытых оболочкой, суппозиториях.

**Гликопротеины-антифризы.** В последнее время внимание исследователей привлекают гликопротеины-антифризы, позволяющие выжить полярным рыбам в условиях экстремально низких температур Арктики и Антарктики. Характерной особенностью этих гликопротеинов является наличие многократно повторяющихся фрагментов  $(Ala-Ala-Thr)_n$  белковой части, соединенной  $\alpha$ -гликозидной связью через гидроксильную группу остатка треонина с углеводной частью, представляющей собой дисахарид  $\beta$ -D-галактопиранозил-(1  $\rightarrow$  3)-N-ацетил- $\alpha$ -D-галактозамин.



### 34.4.2. Протеогликаны

К протеогликанам относят высокомолекулярные соединения, в которых белковая фракция составляет 5—10%, а углеводная фракция — 90—95%.

В отличие от гликопротеинов в протеогликанах углеводные цепи чаще представлены гетерополисахаридами, а белковая часть часто имеет упрощенный аминокислотный состав. Так, в белковых цепях протеогепаринов преобладают чередующиеся фрагменты серина и глицина. Углеводные цепи присоединены к белковым фрагментам через гидроксильную группу остатков серина. Протеогликаны в комплексе с гиалуроновой кислотой, коллагеном и некоторыми другими белками обеспечивают необходимые физико-механические свойства соединительной ткани стенок кровеносных сосудов, роговицы, стекловидного тела глаза, сухожилий, хрящей и др. Для многих протеогликанов характерны четко выраженные возрастные изменения. Нарушения биосинтеза протеогликанов приводят к тяжелым заболеваниям, связанным с ухудшением зрения, работы костно-суставного аппарата, воспалительному артриту и др.

# НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

К низкомолекулярным природным соединениям, выполняющим разнообразные функции в живых организмах, относят большую группу биологически активных веществ, часто называемых также *биорегуляторами*. Сюда входят алкалоиды, терпеноиды, стероиды, липиды, простагландины, антибиотики и ряд других соединений с относительно небольшой молекулярной массой. Последнее обстоятельство (хотя и условное) подчеркивает отличие этой группы соединений от высокомолекулярных природных соединений (биополимеров) — полисахаридов, белков и нуклеиновых кислот.

Многие низкомолекулярные биорегуляторы стали первыми объектами, строение которых было расшифровано. Впоследствии осуществлен химический синтез не только самих природных структур, но и их многочисленных аналогов, что сыграло и по сей день играет важную роль в создании новых лекарственных средств.


## Глава 35

### АЛКАЛОИДЫ I

Алкалоиды представляют собой большую группу природных азотсодержащих соединений преимущественно растительного происхождения. Из природных источников выделено более 10 000 индивидуальных алкалоидов. Практическое использование алкалоидов в основном связано с медициной. С глубокой древности растительное сырье, содержащее алкалоиды, использовалось для лечения различных заболеваний. До появления в конце XIX в. первых синтетических лекарственных веществ алкалоиды были одними из немногих сильнодействующих лекарственных средств. И в настоящее время они не утратили своего значения, несмотря на наличие большого числа синтетических лекарств. Природные алкалоиды служат моделями для создания новых лекарственных препаратов, часто более эффективных и в то же время более простых по структуре.

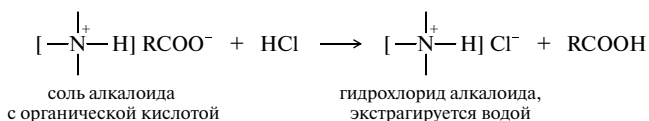
#### 35.1. Общая характеристика

Большинство алкалоидов обладает основными свойствами, с чем связано их название (от лат. *alkali* — щелочь, от греч. *eidos* — вид).

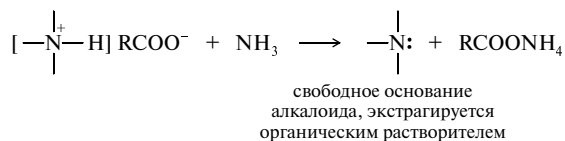
 В растениях алкалоиды содержатся в виде солей с органическими кислотами.



Из растительного сырья алкалоиды выделяют путем экстракции разбавленными водными или водно-метанольными растворами сильных минеральных кислот (хлороводородной и др.), которые вытесняют из солей алкалоидов более слабые органические кислоты (яблочную, лимонную и др.). Соли алкалоидов с минеральными кислотами обычно хорошо растворимы в воде, и на этом основано извлечение алкалоидов из растительного материала в виде таких солей.



Другой подход к выделению алкалоидов основан на различии в растворимости солей алкалоидов и алкалоидов в виде свободных оснований. В этом случае сначала растительное сырье обрабатывают для разложения солей щелочным реагентом — обычно аммиаком или гидроксидом кальция, гидроксиды калия или натрия используются редко из-за опасности деструкции алкалоида. В результате такой обработки из соли высвобождается свободное основание алкалоида, которое экстрагируется подходящим органическим растворителем. С этой целью используются хлороформ, бензол, диэтиловый эфир, дихлорметан и др. Алкалоиды-основания обычно плохо растворимы в воде, за счет чего достигается хорошая полнота экстракции органическим экстрагентом.



Для разделения смесей выделяемых алкалоидов применяют различные хроматографические методы, например ионообменную хроматографию, используя разную основность компонентов смеси.

Для обнаружения алкалоидов традиционно используются *общеалкалоидные осадительные реактивы*. К ним относятся комплексные иодиды  $\text{K}[\text{I}_3]$ ,  $\text{K}_2[\text{HgI}_4]$  и  $\text{K}[\text{BiI}_4]$ , таннин, фосфорновольфрамовая, кремневольфрамовая, фосфорномолибденовая и пикриновая кислоты. Эти реактивы образуют с алкалоидами выпадающие в осадок нерастворимые комплексные соединения или двойные соли. Пикриновая кислота с алкалоидами образует нерастворимые кристаллические комплексы с переносом заряда (см. 15.4.4). Следует заметить, что реакции осаждения не являются специфическими для алкалоидов, такие же осадки образуют и третичные амины, гетероциклические соединения, пептиды и белки. Свойство алкалоидов образовывать осадки с таннином лежит в основе использования таннина в качестве противоядия при отравлении алкалоидами.

Алкалоиды дают окрашенные продукты с так называемыми *специальными реактивами*. К ним относятся концентрированные серная и азотная кислоты, а также растворы формальдегида, ванадата и молибдата аммония в концентрированной серной кислоте. Эти реактивы дают с конкретными алкалоидами окрашенные продукты реакций. Химизм реакций сложен и во многом еще не выяснен.

## 35.2. Классификация и номенклатура

В классификации алкалоидов существует два подхода. Химическая классификация основана на строении углеродно-азотного скелета. С этой точки зрения алкалоиды рассматриваются как производные соответствующих гетероциклов, например пиридина, хинолина, изохинолина и др. (см. 26.3.1). Однако найдены алкалоиды, у которых атом азота не включен в какую-либо гетероциклическую систему, например эфедрин (см. 38.8). Такие алкалоиды в литературе иногда называют *протоалкалоидами*. Известны группы терпеновых и стероидных алкалоидов, углеродный скелет которых построен из изопреновых звеньев (см. 38.9; 40.9).

В основу другого вида классификации алкалоидов положен ботанический признак, согласно которому алкалоиды объединяют по растительным источникам, например алкалоиды спорыньи, снотворного мака, хинной коры, чистотела и др. Алкалоиды наиболее характерны для растений семейств кутровых, бобовых, маковых, пасленовых, мареновых, барбарисовых, астровых, лютиковых.

Для алкалоидов применяются в основном тривиальные названия, которые включают видовое или родовое название растительного источника и суффикс *-ин*. Как правило, в растении содержится не один, а несколько алкалоидов, поэтому в названиях используются и другие суффиксы и префиксы, например важнейшие алкалоиды хинной коры (родовое название растения — *Cinchona*) имеют названия *хинин* и *хинидин*, *цинхонин* и *цинхонидин*.

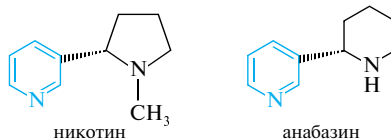
Иногда в качестве родоначальных структур служат названия специфических конденсированных гетероциклических систем, таких как морфинан, иохимбан, эрголин, хинолизидин и др.

## 35.3. Группы алкалоидов

### 35.3.1. Алкалоиды группы пиридина и пиперидина

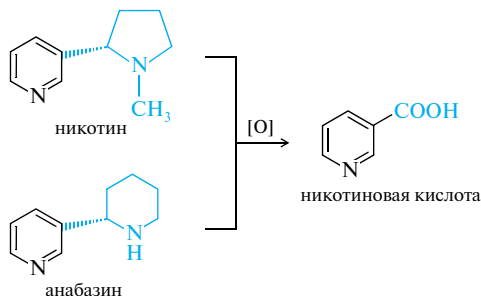
В эту группу входят алкалоиды относительно простого строения, довольно давно выделенные в чистом виде.

**Никотин** — основной алкалоид табака и махорки (*Nicotiana tabacum* L., *N. rustica* L.) — представляет собой жидкость с характерным табачным запахом. Впервые в чистом виде выделен в 1828 г., строение установлено в 1893 г. и подтверждено синтезом в 1904 г. Из двух атомов азота в молекуле никотина большей основностью обладает атом азота насыщенного *пирролидинового* кольца, что объясняется их разной гибридизацией (см. 27.1.2; 30.2.1). Никотин весьма ядовит, смертельная доза для человека составляет 40 мг/кг, причем природный левовращающий никотин в 2—3 раза токсичнее синтетического правовращающего.



**Анабазин** — алкалоид ежовника безлистного (*Anabasis aphylla* L.), из которого его выделяют в промышленности. В небольшом количестве содержится в табаке. Анабазин представляет собой бесцветную жидкость, впервые был выделен А. П. Ореховым, им же было установлено его строение и осуществлен полный синтез. Анабазин по фармакологическому действию похож на никотин. Используется как средство, облегчающее отвыкание от курения табака, применялся еще как инсектицид, но в настоящее время снят с производства из-за высокой токсичности.

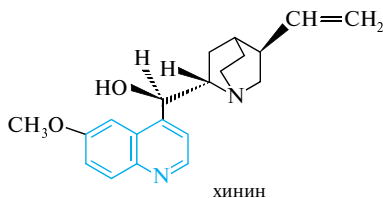
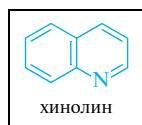
При окислении никотина и анабазина образуется никотиновая кислота:



### 35.3.2. Алкалоиды группы хинолина

Хинолиновые алкалоиды, а их известно около 300, выделены из растений 14 семейств. Наиболее богаты ими растения семейства рутовых, мареновых, астровых. Большое число алкалоидов выделено из хинной коры, коры южноамериканских растений рода цинхона (*Cinchona succirubra* Pavon, *C. officinalis* L., *C. Ledgeriana* Moens ex Trimen и др.).

**Хинин** — наиболее важный алкалоид этой группы — представляет собой бесцветные кристаллы очень горького вкуса. Содержащиеся в его молекуле два атома азота различаются по основности, поэтому хинин образует два ряда солей: первым протонируется более основный атом азота хинуклидиновой системы (см. 38.2). Сульфат хинина в водном растворе дает синюю флуоресценцию. Флуоресценция настолько интенсивна, что заметна даже в очень разбавленных растворах хинина, например в прохладительных напитках, в которые небольшие количества хинина добавляются для горечи.

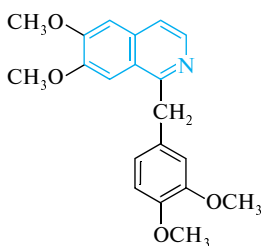
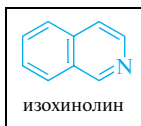


Хинин используется в медицине с середины XVII в. в качестве противомалярийного средства, однако к настоящему времени из-за многих негативных побочных эффектов применение его ограничено. Связь фармакологической активности хинина с его пространственным строением обсуждена ранее (см. 4.4.4).

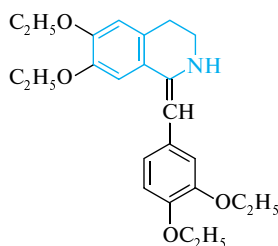
### 35.3.3. Алкалоиды группы изохинолина

Изохинолиновые алкалоиды — обширная группа алкалоидов, включающая более тысячи представителей, обнаруженных в растениях 30 семейств. Особенно богаты ими растения семейств маковых, барбарисовых, лютиковых, лавровых, дымянковых.

**Папаверин** известен как один из главных алкалоидов *опиума*, в котором его содержится до 0,5—1%. Опиум (опий) представляет собой высохший млечный сок из незрелых коробочек опийного мака (*Papaver somniferum* L.). Папаверин применяется в медицине в качестве гипотензивного средства. Синтетический аналог папаверина н о-ш п а (дротаверин) имеет явное структурное сходство с прототипом. Содержание папаверина в опиуме сравнительно невелико, и этот природный источник не в состоянии покрыть потребности медицины в этом алкалоиде. Большую часть папаверина получают синтетически, благо в его молекуле нет центров хиральности, а это в значительной степени облегчает задачу получения вещества, полностью идентичного природному (см. 30.3.2).



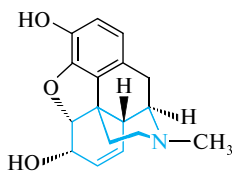
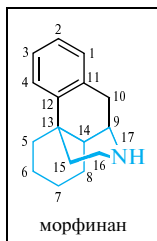
папаверин



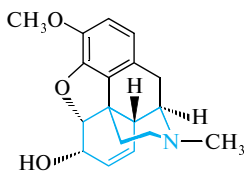
но-шпа

**Морфин** — важнейший из опиумных алкалоидов; содержание его в опиуме достигает 10—20%. Открыт в 1806 г. немецким фармацевтом Ф. В. Сертюрнером. Окончательное установление строения морфина (с учетом стереохимии) было завершено лишь в 1955 г. (Д. Ходжкин).

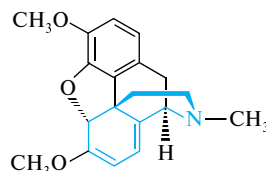
**Кодеин** (метильный эфир морфина) и **тебаин** также содержатся в опиуме. Кодеин применяется как средство от кашля. Его получают также синтетически метилированием морфина по фенольной гидроксильной группе, поскольку содержание кодеина в опиуме невелико (0,2—0,8%). Тебаин наркотическим действием не обладает, но токсичен и в медицине не применяется. Морфин, кодеин и тебаин относятся к *морфинановым* алкалоидам, нумерация гетероциклической системы **морфинана** приведена ниже:



морфин



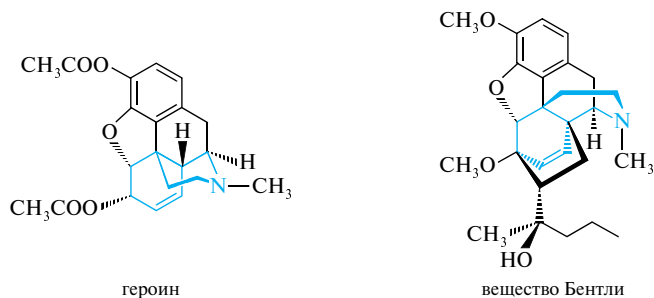
кодеин



тебаин

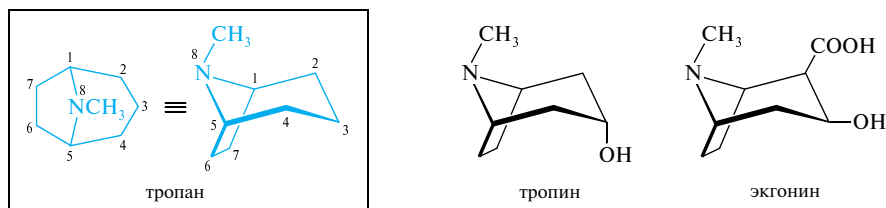
Морфин обладает сильным анальгезирующим действием, благодаря чему долгое время использовался в медицине в качестве обезболивающего средства. Морфин, его производные и синтетические аналоги, относящиеся к классу наркотических анальгетиков, называются *опиатами*.

Крайне негативным побочным действием морфина является возникновение в результате даже непродолжительного применения болезненного привыкания (наркозависимости). Некоторые синтетические производные морфина обладают более сильным наркотическим действием, чем сам морфин. Диацетат морфина — **героин** — наиболее распространенный наркотик. **Вещество Бенгли** (синтетический аналог морфина) примерно в 10 000 раз активнее морфина.

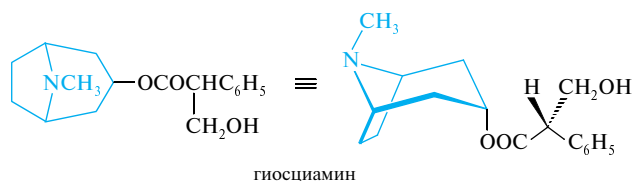


### 35.3.4. Алкалоиды группы тропана

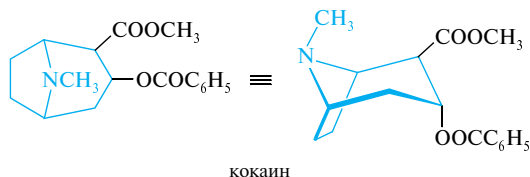
Алкалоиды группы тропана содержат в своей основе бициклическую структуру **тропана** и являются производными спирта **тропина** или гидроксикислоты **эггонина**.



**Гиосциамин** содержится в растениях семейства пасленовых—красавке (*Atropa belladonna* L.), белене (*Hyoscyamus niger* L.), дурмане (*Datura stramonium* L.), скополии (*Scopolia carniolica* Jacq.). Гиосциамин представляет собой сложный эфир тропина и **троповой кислоты**. В растениях содержится оптически активная форма алкалоида. В процессе выделения происходит рацемизация остатка троповой кислоты, рацемическая форма гиосциамина называется **атропином**. Атропин получают как из растительного сырья, так и синтетически (см. 38.4).

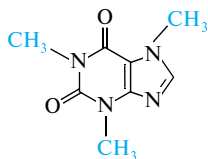
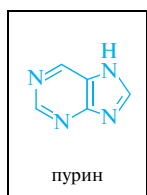


**Кокаин** — алкалоид из южноамериканского кустарника *Erythroxylon coca* Lam. — представляет собой бесцветное кристаллическое вещество горького вкуса, хорошо растворимое в воде и этаноле. Кокаин обладает сильным местно-анестезирующим действием, благодаря чему его гидрохлорид долгое время использовался в хирургической и зубоврачебной практике. Из-за высокой токсичности, и особенно из-за того, что его применение приводит к наркотической зависимости, в настоящее время медицинское использование ограничено. Последнее обстоятельство стимулировало поиск синтетических заменителей кокаина (см. 38.4).

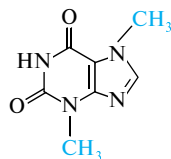


### 35.3.5. Алкалоиды группы пурина

Пуриновые алкалоиды следует рассматривать как *N*-метилированные ксантины (см. 29.3.2). Наиболее известными представителями этой группы являются **кофеин** (1,3,7-триметилксантин), **теобромин** (3,7-диметилксантин) и **теофиллин** (1,3-диметилксантин), которые содержатся в зернах кофе (*Coffea arabica* L., *C. liberica* W. Bull ex Hiern.), чае (*Thea sinensis* L.), шелухе какао-бобов (*Theobroma cacao* L.), в орехах кола (*Cola acuminata* Schott et Endl.). Кофеин, теобромин и теофиллин широко применяются в медицине. Кофеин используется преимущественно как психостимулятор, теобромин и теофиллин — как сердечно-сосудистые средства.



кофеин, т. пл. 235 °С

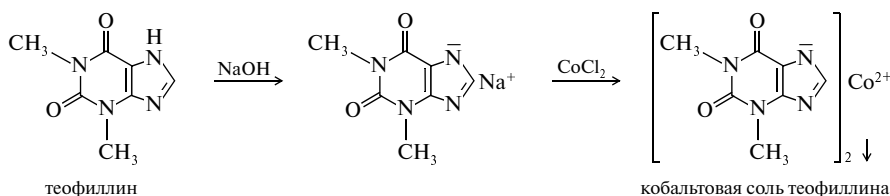


теобромин, т. пл. 351 °С

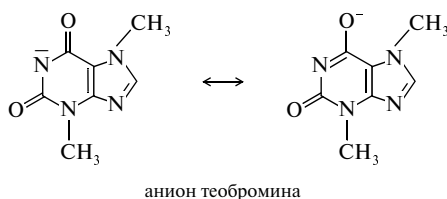


теофиллин, т. пл. 268 °С

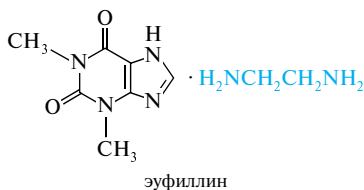
В отличие от других алкалоидов у метилированных ксантинов основные свойства выражены очень слабо, их соли с минеральными кислотами гидролизуются. За счет пиррольного атома азота теофиллин и теобромин обладают кислотными свойствами, они способны образовывать нерастворимые соли с ионами некоторых металлов, что используется для их идентификации и количественного определения в фармацевтическом анализе. Так, водонерастворимый теофиллин, предварительно превращенный в растворимую натриевую соль, осаждается ионами кобальта(II) в виде соли светло-розового цвета.



Теобромин при такой же обработке дает соль серовато-голубого цвета; анион этой соли представлен ниже в виде резонансных структур, соответствующих лактамной и лактимной формам теобромина. Кофеин, не обладающий кислотными центрами, подобной соли не образует.



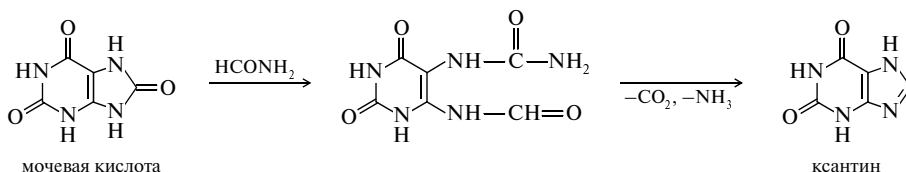
На использовании кислотных свойств пуриновых алкалоидов основано получение водорастворимых препаратов. Примером может служить **эуфиллин** — соль теофиллина с этилендиамином.



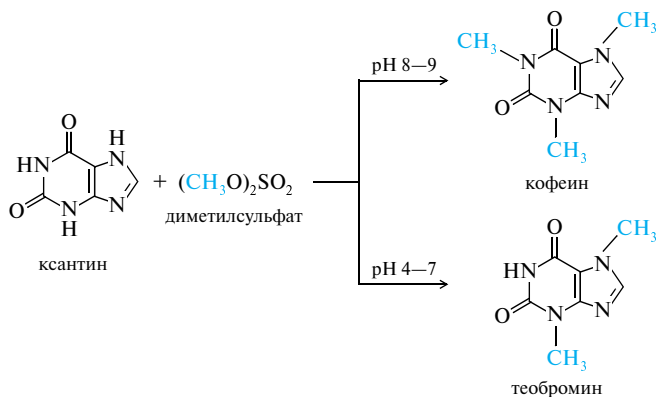
Следует отметить, что все три метилированных ксантина устойчивы к щелочам только при обычной температуре, а при нагревании подвергаются частичному (теобромин) или полному разрушению с раскрытием пиримидинового кольца.

Пуриновые алкалоиды извлекают из отходов переработки чая (содержание кофеина до 5%) или из низкосортного кофе (содержание кофеина до 1,5%). Однако большую часть пуриновых алкалоидов получают синтетически из доступной и дешевой мочевой кислоты (см. 29.3.2).

**Синтез метилированных ксантинов.** Простой и эффективный способ превращения мочевой кислоты в ксантин состоит в кипячении ее с формамидом. В качестве промежуточного образуется соединение с раскрытым имидазольным циклом, которое затем отщепляет аммиак и диоксид углерода. Выход ксантина в этой реакции практически количественный.



Алкилирование ксантина диметилсульфатом при pH 8–9 приводит преимущественно к образованию кофеина, при pH 4–7 — теобромина.



Атомы азота в молекуле ксантина подвергаются алкилированию в последовательности N-3, N-7, N-1, поэтому теофиллин прямым алкилированием ксантина синтезировать не удастся, его получают другими методами.

## Глава 36

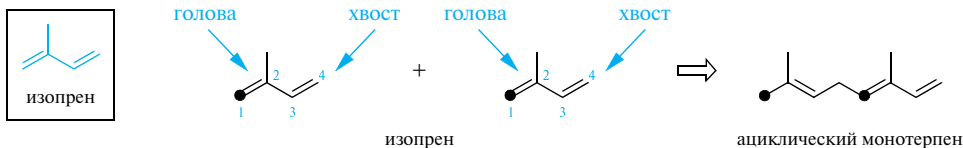
### ИЗОПРЕНОИДЫ

Изопреноиды — большая группа веществ природного происхождения, включающая *терпеноиды* и *стероиды*. Объединяющим признаком для них является общий принцип построения углеродного скелета. Молекулы изопреноидов содержат пятиуглеродные фрагменты, представляющие собой остатки углеводорода изопрена  $C_5H_8$ ; отсюда происходит их название. Изопреноиды имеют общие пути биогенеза (см. 40.13).

#### 36.1. Терпеноиды

Терпеноидами называют природные соединения, большей частью растительного происхождения, углеродный скелет которых построен из остатков углеводорода изопрена.

Изопреновые звенья в молекулах терпеноидов соединены по типу «голова к хвосту», т. е. атом С-1 («голова») одного изопренового звена соединяется с С-4 («хвостом») другого звена.



Такой порядок построения углеродного скелета называется *изопреновым правилом*, которое впервые было сформулировано О. Валлахом (1887) и позже



уточнено Л. Ружичкой (1921), отсюда другое название — *правило Ружички*. Исходя из этого правила, число атомов углерода в молекулах терпеноидов должно быть кратно пяти. Следует заметить, что имеется много отклонений от изопренового правила как по порядку соединения звеньев, так и по числу атомов углерода в молекуле. В процессе биогенеза могут быть удалены некоторые атомы углерода, поэтому их число в молекулах терпеноидов не всегда кратно пяти.

Терпеноиды включают соединения разных классов (рис. 5 цветн. вкл.). Углеводороды, в основном с двойными связями, построенные из изопреновых звеньев, называются *терпенами* (часто этим термином называют вообще все терпеноиды). Наиболее распространены различные кислородсодержащие терпеноиды, которые по характеру функциональных групп относятся к спиртам, фенолам, простым эфирам, альдегидам, кетонам, карбоновым кислотам, лактонам, эпоксидам и т. д. В морской флоре и фауне встречаются галогенсодержащие терпеноиды. Обнаружены также терпеноиды с функциональными группами, содержащими азот и серу. В природных объектах терпеноиды содержатся как в свободном виде, так и в виде сложных эфиров или гликозидов.

Низшие терпеноиды, представляющие собой приятно пахнущие летучие жидкости, являются основными компонентами *эфирных масел* растений. Эфирные масла, в отличие от жирных масел — триацилглицеринов (см. гл. 37), сравнительно легко испаряются, не оставляя следов на бумаге или ткани.

Летучие терпеноиды выделяют из растительного сырья перегонкой с водяным паром. Для выделения эфирных масел используют также прессование, так выделяют масла из кожуры цитрусовых. Дорогие и термолабильные масла извлекают методом анфлёража, т. е. экстракцией из сырья твердыми жирами. Этим способом получают розовое масло, раскладывая лепестки роз на пластинки, намазанные очищенным свиным салом. В последнее время получила распространение экстракция эфирных масел сжиженными газами. Нелетучие терпеноиды получают из сырья обычными методами выделения и очистки органических веществ. Основным методом является экстракция.

Для разделения компонентов экстрактов используют хроматографические методы. Благодаря совершенствованию хроматографической техники в последние годы выделены в индивидуальном виде многие минорные компоненты из давно известных эфиромасличных растений. Все большее значение приобретает хроматография на сорбентах с осажденными на них ионами серебра. В основе метода лежит образование  $\pi$ -комплексов между двойными связями терпеноидов и ионами серебра. Прочность комплекса зависит от степени экранирования двойной связи алкильными группами, т. е. от числа заместителей, связанных с двойной связью.

Для установления строения терпеноидов используют физико-химические методы. Не утратили своего значения химические методы: окисление, восстановление, гидролиз, различные способы деградации углеродного скелета, например озонирование; химические методы применяются, в частности, при установлении конфигурации асимметрических атомов углерода.

Химические свойства терпеноидов разнообразны и не могут быть описаны какой-либо общей схемой. Многочисленные реакции терпеноидов обусловлены различными реакционными центрами, имеющимися в их молекулах, —

двойными связями и функциональными группами. Многие реакции терпеноидов сопровождаются перегруппировками углеродного скелета (см. 13.4.2; 39.1.3).

В растительном мире терпеноиды выполняют различные функции; в частности, обеспечивают выживание вида в борьбе с вредителями, болезнями, отрицательным воздействием внешней среды. Благодаря запаху терпеноиды привлекают к растениям насекомых-опылителей. За счет горького вкуса или токсичности многие терпеноиды выполняют роль *антифидантов* — веществ, препятствующих поеданию данного растения животными или насекомыми.

С глубокой древности растения, содержащие терпеноиды, используются в качестве лекарственных средств и пищевых добавок. Эфирные масла, выделяемые из растений, составляют основу парфюмерных композиций. Некоторые доступные терпеноиды применяются в качестве сырья для органического синтеза. Многие терпеноиды применяются в медицине.

### 36.1.1. Классификация и номенклатура

В основу классификации терпеноидов положено число изопреновых звеньев\* (табл. 36.1). Представители отдельных групп различаются по типу углеродного скелета. В каждой классификационной группе могут быть представители разных классов органических соединений (углеводороды, спирты, альдегиды, кетоны и т. д.).

Т а б л и ц а 36.1. Классификация терпеноидов по числу изопреновых звеньев

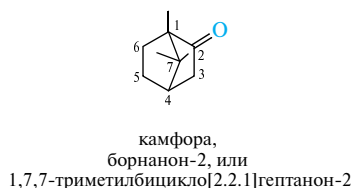
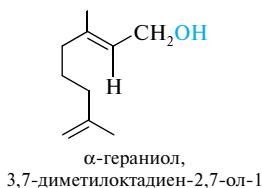
Типы терпеноидов	Число изопреновых звеньев	Число атомов углерода
Гемитерпеноиды	1	5
Монотерпеноиды	2	10
Сесквитерпеноиды	3	15
Дитерпеноиды	4	20
Сестертерпеноиды	5	25
Тритерпеноиды	6	30
Тетратерпеноиды	8	40
Полипrenoвые спирты	10—24	50—120
Полипrenoиды (каучук, гутта)	$1,5 \cdot 10^3$ — $0,6 \cdot 10^5$	$7,5 \cdot 10^3$ — $3,0 \cdot 10^5$

В зависимости от числа входящих в молекулы терпеноидов карбоциклов они бывают *моноциклическими*, *бициклическими* и т. д. Существуют также *ациклические* терпеноиды.

Тривиальные названия в химии терпеноидов по-прежнему занимают доминирующее положение. Для ациклических терпеноидов применяется заместительная номенклатура, в качестве примера приведено название одного из компонентов розового масла  $\alpha$ -гераниола. В основу названий терпеноидов других групп положены полусистематические названия насыщенных моно- и полициклических углеводородов, построенных из пятиуглеродных фраг-

\* В настоящей главе будут рассмотрены моно-, ди- и тетратерпеноиды; строение и свойства терпеноидов других групп обсуждены в гл. 39.

ментов изопрена, такие, как ментан, борнан, пинан и др. Для бициклических структур может применяться номенклатурная система, описанная ранее (см. 1.3.2). В качестве иллюстрации даны три названия камфоры. Для обозначения конфигурации асимметрических атомов углерода используется *R,S*-система (см. 4.2.2).



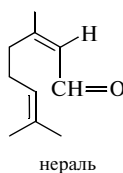
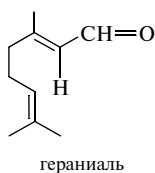
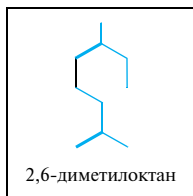
### 36.1.2. Монотерпеноиды

Монотерпеноиды содержатся в эфирных маслах растений и представляют собой в основном бесцветные летучие жидкости с приятным запахом.

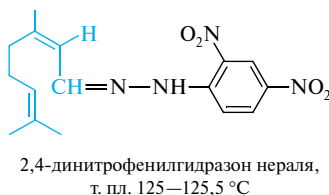
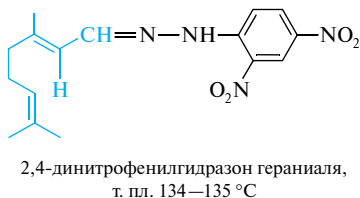
❗ Молекулы монотерпеноидов содержат два изопреновых звена.

Ациклические монотерпеноиды чаще всего содержат углеродный скелет 2,6-диметилоктана. В приведенной ниже структуре, а также в других структурах, помещенных в рамку, изопреновые звенья показаны цветом, причем «голова» звена отмечена жирной линией.

**Цитраль** является одним из представителей ациклических монотерпеноидов. Он представляет собой смесь *E*- и *Z*-диастереомеров 3,7-диметилоктадиен-2,6-аля, *E*-изомер называется гераниалем, *Z*-изомер — нералем.



Поскольку физико-химические константы гераниаля и нералья очень близки, их идентифицируют в виде производных по альдегидной группе (см. 18.4.3), например 2,4-динитрофенилгидразонов, которые различаются по температурам плавления.

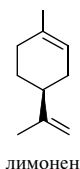
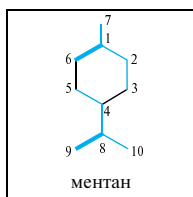


Цитраль содержится в различных эфирных маслах — лимонном, эвкалиптовом, лемонграссовом (до 85%), масле кубебы (до 75%); в смеси альдегидов преобладает гераниаль. Выделяют цитраль из эфирных масел с помощью гид-

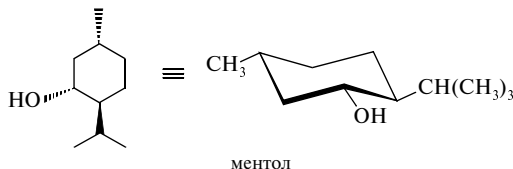
росульфитных производных (см. 18.4.2), используют в пищевой и парфюмерной промышленности, а также в качестве сырья для синтеза ретинола (витамина А, см. 36.1.3). Цитраль проявляет противовоспалительное и антисептическое действие, благодаря чему применяется в медицине.

Моноциклические монотерпеноиды содержатся в эфирных маслах растений. В природе наибольшее распространение имеют моноциклические монотерпеноиды ряда *n*-ментана (или просто ментана).

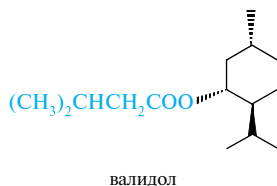
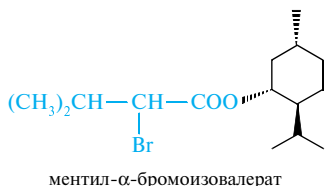
**Лимонен** — один из наиболее часто встречающихся монотерпеноидов — содержится в лимонном и апельсиновом маслах, а также в маслах укропа, тмина, бергамота. Лимонен является диеновым углеводородом с изолированными двойными связями, поэтому для него характерны многие реакции алкенов.



**Ментол** среди спиртов ряда ментана имеет наибольшее значение. Важнейшим природным источником ментола является эфирное масло мяты перечной (*Mentha piperita* L.). Ментол следует рассматривать как вторичный спирт ряда циклогексана. В устойчивой конформации ментола все три заместителя находятся в экваториальном положении.

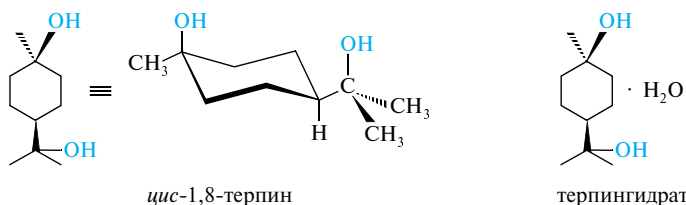


Ментол используется в пищевой и парфюмерной промышленности. Медицинское применение ментола весьма разнообразно: он входит в состав мазей, средств для ингаляции. В состав таких известных лекарственных средств, как валокордин, корвалол и валосердин, входит сложный эфир ментола и 2-бromo-3-метилбутановой ( $\alpha$ -бромоизовалериановой) кислоты. В а л и д о л является эфиром ментола и изовалериановой кислоты.



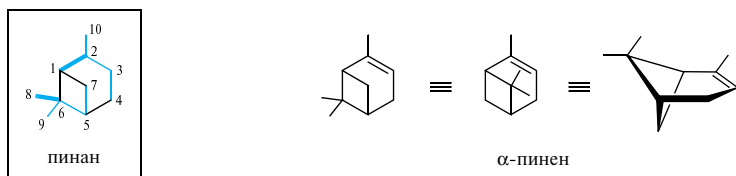
**Терпин** (ментандиол-1,8) в природных эфирных маслах, по-видимому, не содержится, но, вероятно, образуется из других терпеноидов в момент выделения эфирных масел. Терпин существует в виде двух диастереомеров — *цис*- и *транс*-форм. Моногидрат *цис*-1,8-терпина называется т е р п и н г и д р а т о м и применяется в медицине в качестве отхаркивающего средства. При плавлe-

нии терпингидрат теряет кристаллизационную воду и превращается в *цис*-терпин, из которого на воздухе постепенно снова образуется терпингидрат. Получают терпингидрат синтетически из  $\alpha$ -пинена (см. 39.1.3).



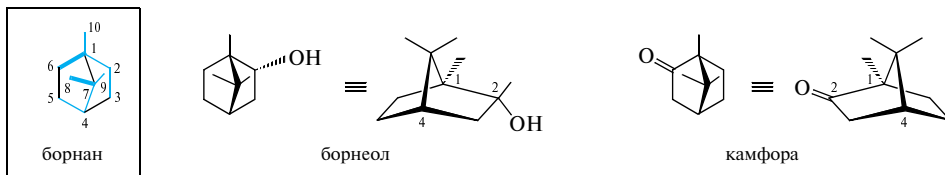
Бициклические монотерпеноиды также содержатся в эфирных маслах растений, строение их углеродного скелета может быть весьма разнообразным (см. 39.1.3).

**$\alpha$ -Пинен** известен как один из самых распространенных в природе терпеноидов. Пинен входит в состав различных эфирных масел, является главным компонентом скипидаров хвойных растений. В основе пинена лежит бициклический насыщенный углеводород пинан.



В структуре пинена имеется довольно напряженный четырехчленный цикл, поэтому многие реакции пинена по двойной связи сопровождаются перегруппировками углеродного скелета (см. 39.1.3). Пинен, будучи наиболее доступным, используется в качестве исходного соединения для получения других терпеноидов, например терпингидрата и камфоры (см. 39.1.3).

Борнеол и камфора — бициклические терпеноиды группы борнана.

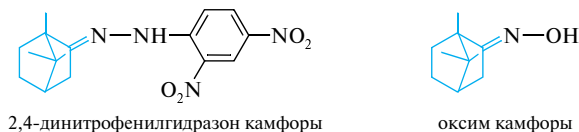


**Борнеол** содержится в эфирном масле валерианы, тимьяна, борнейского лавра. В эфирном масле хвои сибирской пихты содержится до 40% левовращающего борнилацетата, который используют для синтеза камфоры.

**Камфора** (борнанон-2) содержится в древесине камфарного лавра (*Cinnamotum camphora* (L.) J. Presl.). В медицине камфору применяют в основном в качестве антисептического средства.

Камфора — типичный кетон, образует оксим, замещенные гидразоны, но не образует гидросульфитного производного. Образование гидросульфитного производного не происходит из-за пространственных затруднений. В молекуле камфоры кетонная группа соединена со вторичным и четвертичным атомами углерода, и именно последний сильно затрудняет подход к карбонильной

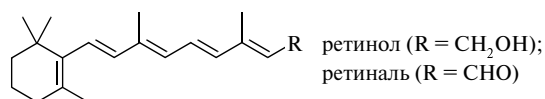
группе такого объемного нуклеофила, как гидросульфит-ион (см. 18.4.2). Образование оксима и динитрофенилгидразона используется в фармацевтическом анализе для количественного определения камфоры.



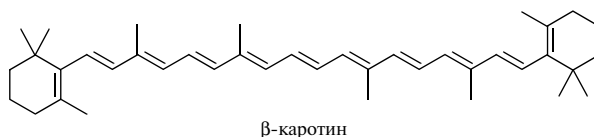
### 36.1.3. Ди- и тетратерпеноиды

❗ Молекулы дитерпеноидов содержат четыре изопреновых звена, молекулы тетратерпеноидов (каротиноидов) — восемь.

**Ретинол** (витамин А) и **ретиаль** образуются из каротиноидов. Оба соединения принимают участие в зрительном цикле.

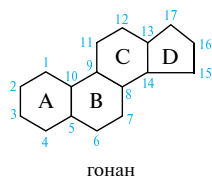


**β-Каротин** является наиболее значимым и распространенным каротиноидом. Он содержится в листьях растений, где совместно с хлорофиллом участвует в фотосинтезе, в большом количестве содержится в моркови, люцерне, гречихе и многих других растениях.



## 36.2. Стероиды

Стероиды представляют собой большую группу природных соединений как животного, так и растительного происхождения, объединяемую общностью углеродного скелета и путями биогенеза. В основе стероидов лежит полициклическая система **гонана** (пергидроциклопента[а]фенантрена).



Стероиды делятся на следующие группы\*:

- стерины;
- желчные кислоты;
- кортикостероиды (гормоны коры надпочечников);

\* Существуют и другие группы стероидов (см. 40.1).

- женские половые гормоны;
- мужские половые гормоны;
- агликоны сердечных гликозидов.

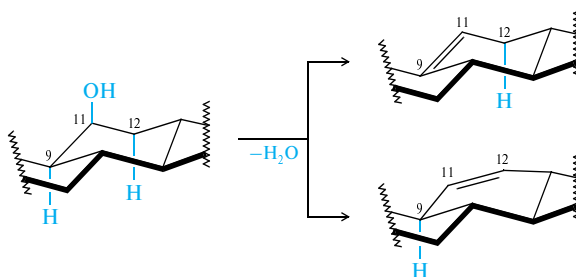
Соединения каждой из перечисленных групп имеют свои структурные особенности, определяющие их специфическую биологическую активность. Фрагмент гонана присутствует также в структурах природных соединений некоторых других групп.

Стероиды широко используются в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве в качестве высокоэффективных лекарств и кормовых добавок.

### 36.2.1. Стереоизомерия

Для обозначения конфигурации многочисленных асимметрических атомов углерода в стероидах используется простая и удобная  $\alpha, \beta$ -система. Суть ее состоит в том, что лиганды, расположенные перед условно плоским гонановым скелетом, обозначаются буквой  $\beta$ , а те, которые располагаются за плоскостью, — буквой  $\alpha$ . Непременным условием является то, что при написании формулы кольца А и В при этом должны находиться в левом нижнем квадранте, а кольца С и D — в правом верхнем. Связи с  $\beta$ -лигандами обозначаются сплошными линиями (простыми тонкими или клиновидными), связи с  $\alpha$ -лигандами — штриховыми. Необходимо отметить, что  $\alpha$ - и  $\beta$ -заместители могут занимать в циклогексановых кольцах как аксиальные, так и экваториальные положения. Конфигурация хиральных центров в боковых цепях стероидов обозначается по  $R, S$ -системе.

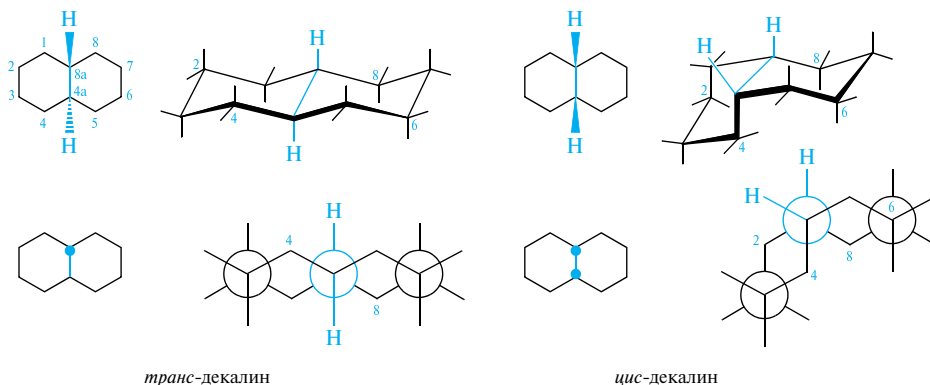
Конфигурация асимметрических атомов в стероидах устанавливается различными химическими и физико-химическими методами. Например, с помощью масс-спектрометрии легко различить  $11\alpha$ - и  $11\beta$ -гидроксильные группы. Молекулярные ионы стероидов, имеющих аксиальные  $11\beta$ -гидроксильные группы, при фрагментации легко отщепляют воду, образуя ион  $[M - 18]^+$ , которому соответствует интенсивный пик в спектре. Легкость элиминирования в этом случае объясняется тем, что уходящие группы занимают благоприятное для протекания реакции антиперипланарное положение (см. 13.4.3).



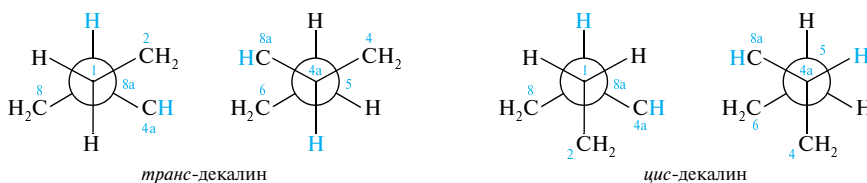
В большинстве стероидов насыщенные циклогексановые кольца в гонановом скелете находятся в форме кресла. Кольца А, В, С и D имеют общие связи и могут быть сочленены двумя способами — по *транс*- и по *цис*-типу.

Порядок сочленения циклогексановых колец можно рассмотреть на простой модели, в качестве которой обычно используют **декалин** (декагидронафталин). Декалин существует в виде двух диастереомеров: *транс*- и *цис*-декалинов.

В *транс*-декалине второе кольцо строится при участии двух экваториальных связей первого кольца; при этом атомы водорода у узловых третичных атомов углерода занимают относительно друг друга *анти*-положение и оказываются по разные стороны условно плоского углеродного скелета. В *цис*-декалине построение второго кольца происходит за счет одной аксиальной и одной экваториальной связи первого кольца; при этом атомы водорода у атомов углерода С-4а и С-8а оказываются в синклинальном положении и по одну сторону условной плоскости, что хорошо видно из рассмотрения трехмерных стереохимических и сдвоенных проекционных формул Ньюмена. В литературе можно встретить способ изображения характера сочленения колец в конденсированных системах, заключающийся в том, что узловые атомы водорода, расположенные выше плоскости рисунка, изображают жирными точками.



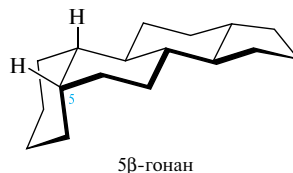
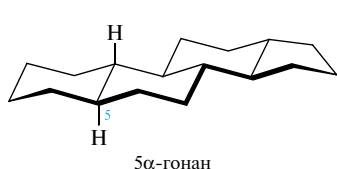
*транс*-Декалин несколько более стабилен, чем *цис*-изомер; разница в свободных энергиях у них составляет  $\sim 13$  кДж/моль. Считается, что причиной этого является наличие в *цис*-изомере трех дополнительных ван-дер-ваальсовых напряжений между атомами С-4 и С-8, С-2 и С-8, а также между атомами С-4 и С-6 (заметим, что нумерация атомов в декалине отличается от нумерации в гонане, см. 1.3.2). Такого рода напряжения имеются в синклинальной (*гош*-) конформации бутана и называются *гош*-бутановыми взаимодействиями (см. 4.3.1). Каждое из этих дополнительных напряжений оценивается в  $\sim 3,8$  кДж/моль ( $3 \cdot 3,8 = 11,4$ ), что вполне согласуется с экспериментальными данными, полученными из сравнения теплот сгорания  $\sim 13$  кДж/моль. Синклинальное расположение атомов углерода С-4 и С-8 в *цис*-декалине хорошо видно на сдвоенной проекции Ньюмена *цис*-декалина, у *транс*-декалина эти атомы находятся в антиперипланарном положении. Для двух других пар атомов углерода *гош*-бутановое взаимодействие показано с помощью проекций Ньюмена, построенных по связям С-1—С-8а и С-4а—С-5.





*транс*-Декалин является конформационно жесткой системой, в *цис*-декалине синхронно осуществляется инверсия циклогексановых колец.

В стероидах встречаются различные комбинации сочленения колец. Кольца А и В могут быть сочленены как по *цис*-, так и по *транс*-типу. Оба типа сочленения встречаются в природных стероидах. Кольца В и С почти всегда сочленены по *транс*-типу. Сочленение колец С и D обычно осуществляется по *транс*-типу, однако может встретиться и *цис*-сочленение, например в агликонах сердечных гликозидов. Чаще всего в основе природных стероидов лежат системы  $5\alpha$ - и  $5\beta$ -гонана.

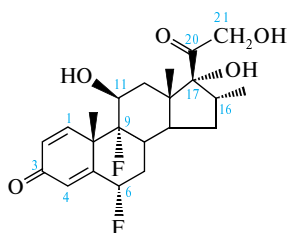


Как  $5\alpha$ -, так и  $5\beta$ -гонаны представляют собой жесткие каркасные структуры, в которых не происходят конформационные превращения.

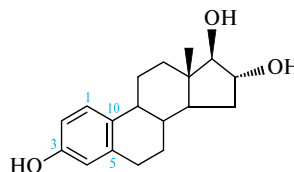
### 36.2.2. Номенклатура

Специфика номенклатуры стероидов состоит в том, что в основе их названий лежат *стереородоначальные* углеводородные структуры гомологов гонана: холан, холестан, прегнан и др. В полусистематических названиях указанных насыщенных углеводородов заложено не только строение, но и конфигурация асимметрических атомов в конденсированной системе и положение боковых цепей ( $\alpha$  или  $\beta$ ), как это показано в табл. 36.2.

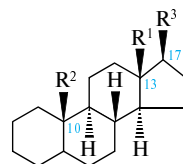
В названиях стероидов необходимо отражать порядок сочленения колец А и В, т. е. конфигурацию атома С-5. Конфигурация хиральных центров в полициклической системе обозначается помещением букв  $\alpha$  или  $\beta$  перед соответствующими префиксами или после суффиксов. В остальном построение названий проводится по общим правилам заместительной номенклатуры (см. 1.2; 1.3). В качестве примера приводятся систематические названия синтетического кортикостероида **флуметазона** и эстрогенного гормона **эстриола**. Положение одной из двойных связей в молекуле эстрадиола показано двумя цифрами, цифра в скобках показывает, что двойная связь находится между атомами С-5 и С-10.



флуметазон  
( $11\beta, 17, 21$ -тригидрокси- $16\alpha$ -метил- $6\alpha, 9$ -дифторопрегнадиен- $1, 4$ -дион- $3, 20$ )



эстриол  
(эстратриен- $1, 3, 5(10)$ -триол- $3, 16\alpha, 17\beta$ )



Т а б л и ц а 36.2. Стереодоначные структуры стероидов

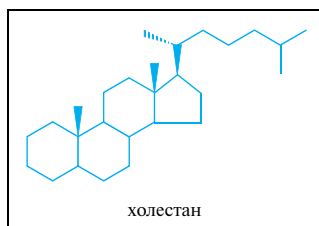
Название	Заместители			Конфигурация центров хиральности в боковых цепях
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
Гонан	H	H	H	—
Эстран	CH <sub>3</sub>	H	H	—
Андростан	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	—
Прегнан	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—
Холан	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		20R
Холестан	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		20R
Эргостан	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		20R, 24S
Стигмастан	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		20R, 24S

### 36.2.3. Стерины

В основе стерина лежат следующие углеводороды: **холестан** (C<sub>27</sub>), **эргостан** (C<sub>28</sub>) и **стигмастан** (C<sub>29</sub>). Различают *зоостерины*, *микостерины* и *фитостерины*. Зоостерины выделяют преимущественно из организмов высших животных, микостерины содержатся в грибах и микроорганизмах, фитостерины — в растениях. Структурными особенностями стерина являются:

- наличие разветвленного алкильного радикала C<sub>8</sub>—C<sub>10</sub> в положении 17;
- наличие гидроксильной группы у атома С-3.

Важнейшим зоостерином является **холестерин**. Холестерин — основной стерин высших животных — встречается также в растениях и микроорганизмах; в основе его лежит углеводород холестеран.



В животных организмах холестерин содержится в свободном виде или в виде сложных эфиров с карбоновыми кислотами, в том числе и с высшими. Холестерин или его сложные эфиры участвуют в построении клеточных мембран. Основное количество холестерина (~80%) человеческий организм синтезирует из ацетилкофермента А и лишь около 20% получает с пищей. Эндогенный и алиментарный холестерин используется организмом для синтеза гормонов и желчных кислот. Излишек холестерина выводится из организма главным образом через пищеварительный тракт, в небольшом количестве холестерин экскретируется через сальные железы. Нарушение обмена холестерина приводит к отложению его на стенках кровеносных сосудов, что является одной из причин атеросклероза.

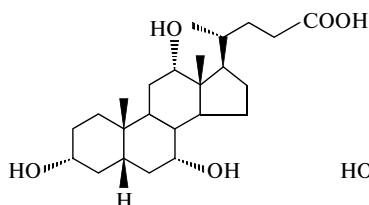
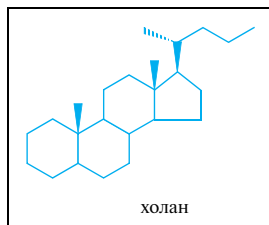
Получают холестерин из спинного мозга животных и из *ланолина* (жироподобного вещества, смываемого с овечьей шерсти), используют для синтеза стероидных гормонов и витамина D<sub>3</sub> (см. 40.1; 40.12).

### 36.2.4. Желчные кислоты

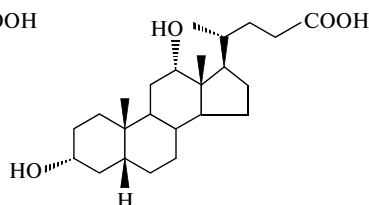
В основе желчных кислот лежит углеводород **холан** (C<sub>24</sub>). Структурными особенностями желчных кислот являются:

- наличие карбоксильной группы у атома С-24;
- *цис*-сочленение колец А и В.

Желчные кислоты представляют собой довольно многочисленные гидроксипроизводные холан-24-овой кислоты, гидроксильные группы могут занимать положения 3 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 7 $\beta$ , 8, 12 $\alpha$ , 16 $\alpha$ , 22, 23, в положении 6 может находиться оксогруппа. Ацильные производные желчных кислот с глицином и таурином (см. 40.2) выполняют функцию эмульгаторов жиров в пищеварительном процессе. Представителями желчных кислот являются **холевая** и **дезоксихолевая кислоты**.



холевая  
(3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холан-24-овая)  
кислота



дезоксихолевая  
(3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холан-24-овая)  
кислота

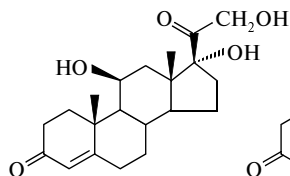
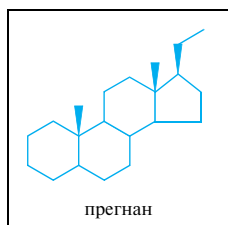
### 36.2.5. Кортикостероиды

В основе кортикостероидов лежит углеводород **прегнан** (C<sub>21</sub>). Структурными особенностями кортикостероидов являются:

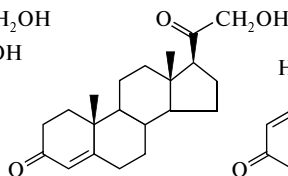
- наличие винилкетонного (С-3—С-5) фрагмента;
- наличие гидроксикетонного (С-20—С-21) фрагмента;
- кетонные группы у атомов С-3 и С-21;
- $\beta$ -гидроксильная группа у атома С-11.

Группа стероидных гормонов, называемых *кортикостероидами*, синтезируется корой надпочечников. Всего из коры надпочечников выделено 46 кор-

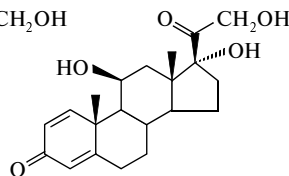
тикостероидов. В настоящей главе приведены структуры **гидрокортизона** и **дезоксикортикостерона**. Кортикостероиды регулируют углеводный и водно-солевой обмен у человека и животных. Создано большое число синтетических аналогов кортикостероидов с разной направленностью регуляторной активности. Одни из них в большей степени влияют на углеводный обмен, другие — на водно-солевой (см. 40.3). Одним из синтетических кортикостероидов является **преднизолон**. И природные, и синтетические кортикостероиды используются в качестве лекарственных средств.



гидрокортизон  
(11β,17,21-тригидрокси-  
pregnen-4-дион-3,20)



11-дезоксикортикостерон  
(21-гидроксипрегнен-  
4-дион-3,20)



преднизолон  
(11β,17,21-тригидрокси-  
pregnadien-1,4-дион-3,20)

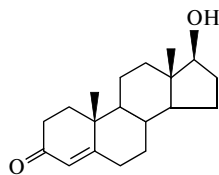
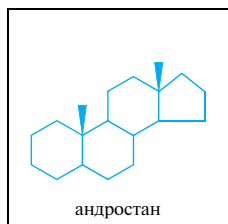
### 36.2.6. Андрогенные гормоны

В основе андрогенных (мужских половых) гормонов лежит углеводород **андростан** (C<sub>19</sub>). Структурными особенностями андрогенных гормонов являются:

- отсутствие алкильного заместителя у атома C-17;
- наличие кислородсодержащих функциональных групп (вторичной спиртовой или кетонной) у атомов C-3 и C-17.

Андрогенные гормоны вырабатываются мужскими половыми железами, они регулируют развитие и функционирование репродуктивной деятельности самцов (возникновение вторичных половых признаков у самцов, работу половых желез, сперматогенез, рост организма в целом).

Главным андрогенным гормоном является **тестостерон**, он проявляет наиболее высокую активность. За сутки в организме взрослого мужчины вырабатывается 4—9 мг тестостерона.



тестостерон (17β-гидроксиандростен-4-он-3)

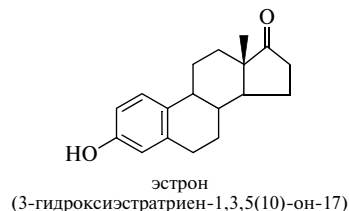
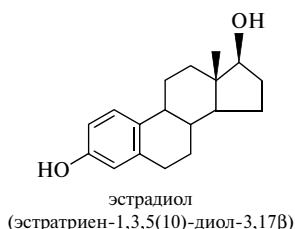
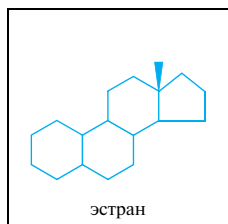
### 36.2.7. Эстрогенные гормоны

Эстрогенные гормоны управляют женской репродуктивной функцией. В основе эстрогенных (женских половых) гормонов лежит углеводород **эстран** (C<sub>18</sub>). Структурными особенностями желчных кислот являются:

- отсутствие алкильного заместителя у атомов C-10 и C-17;
- ароматический характер кольца A (а у некоторых гормонов и кольца B);

- наличие фенольной гидроксильной группы у атома С-3;
- наличие вторичной спиртовой или кетонной группы у атома С-17.

Важнейшими природными эстрогенными гормонами являются **эстрадиол** (наиболее активен) и **эстрон**. Эстрогенная активность эстрона составляет примерно 1/3 от активности эстрадиола. Эстрон и эстрадиол в организме превращаются друг в друга в результате окислительно-восстановительных реакций.



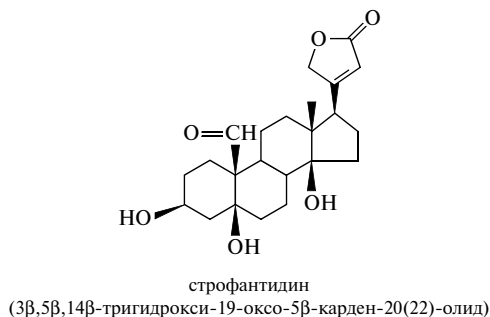
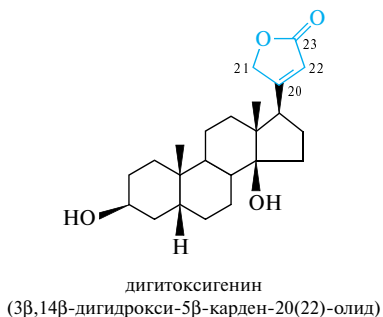
Эстрогены применяют в медицине для лечения заболеваний, связанных с недостаточной функцией половых желез, бесплодием, при слабой родовой деятельности.

### 36.2.8. Сердечные гликозиды

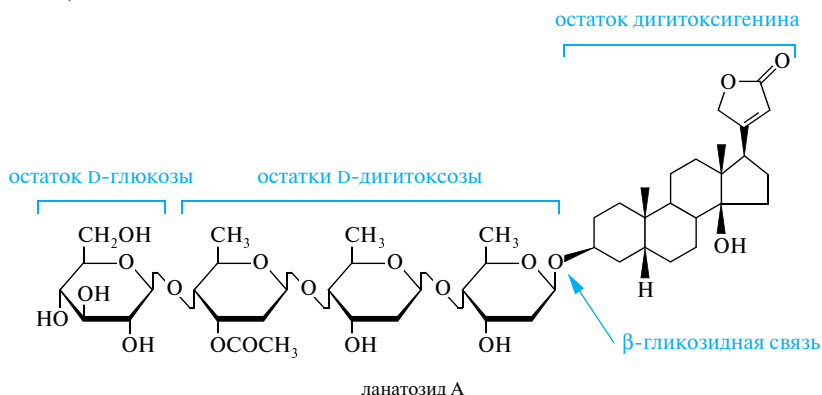
Сердечные гликозиды — стероиды растительного происхождения — состоят из стероидного агликона (генина) и углеводной части, как правило олигосахаридной. Из различных растений 20 семейств выделено около 500 сердечных гликозидов. Структурными особенностями агликонов сердечных гликозидов являются:

- наличие ненасыщенного лактонного кольца в положении 17 гонановой системы;
- наличие спиртовых групп у атомов С-3, С-14 и С-5;
- *цис*-сочленение колец А и В, С и D.

В сердечных гликозидах встречаются агликоны двух основных типов *карденолиды*, содержащие пятичленное ненасыщенное лактонное кольцо, и *буфадиенолиды*, имеющие в структуре шестичленное лактонное кольцо. Буфадиенолиды (см. 40.7) найдены в растениях семейств лютиковых (*Ranunculaceae*) и лилейных (*Liliaceae*). Важнейшими карденолидами являются **дигитоксигенин** и **строфантин**, в структуре последнего ангулярная метильная группа (С-19) окислена до альдегидной.



В состав углеводной части сердечных гликозидов входят в основном необычные моносахариды, которые не встречаются в других углеводсодержащих природных соединениях (см. 40.7). Примером сердечных гликозидов может служить **ланатозид А**, содержащийся в наперстянке шерстистой (*Digitalis lanata* Ehrh.).



Агликоном в структуре этого гликозида является дигитоксигенин, углеводная часть состоит из трех остатков D-дигитоксозы и одного остатка D-глюкозы.

Сердечные гликозиды проявляют тонизирующее действие на сердечную мышцу, благодаря чему в чистом виде или в составе комплексных препаратов (настоек, экстрактов и т. д.) используются в кардиологии.

## Глава 37

### ЛИПИДЫ

Липиды (от греч. *lipos* — жир) — органические соединения растительного или животного происхождения, различные по химическому составу, строению, выполняемым функциям и объединяемые на основе общих физико-химических свойств. На ранних этапах исследования таким общим свойством служила способность липидов растворяться в неполярных органических растворителях — хлороформе, эфире, бензоле, но не в воде.

Со временем стало очевидным, что одинаковый характер растворимости отнесенных к липидам веществ не отражает общности их химического строения. Накопились факты о том, что не все липиды растворимы в перечисленных органических растворителях. Поэтому определение липидов по характеру их растворимости утратило свою однозначность. Предлагаются различные формулировки термина «липиды»; в том числе в самом общем виде их рассматривают как разнообразные производные жирных кислот и родственных им соединений. Однако на сегодня нет единого исчерпывающего определения.

Липиды принадлежат к числу важных в биологическом отношении веществ, входящих в состав всех живых клеток. В настоящее время липиды рассматриваются уже не только как форма запаса метаболического топлива и как материал для построения мембран. Углубление знаний о липидах привело к но-

вому пониманию функции этих природных соединений и восприятию их как биологически активных веществ. Установлено, что липиды являются важнейшими биологическими эффекторами, регуляторами и медиаторами, участвующими во многих происходящих в организме физиологических процессах.

Широкий спектр биологической активности липидов служит фундаментом для создания лекарственных препаратов. Для фармации характерно практическое использование некоторых специфических физико-химических свойств липидов. К их числу относится *эмульгирующая функция*, связанная с поверхностной активностью липидных молекул и используемая в производстве ряда лекарственных форм. Большой интерес представляет *транспортная функция* липидов, основанная на их способности образовывать липосомы. Создание липосомальных форм лекарственных веществ является перспективным способом повышения безопасности и эффективности их действия.

В зависимости от компонентного состава липиды подразделяют на две большие группы:

- *простые*, продуктами гидролиза которых являются высшие карбоновые кислоты и спирты;
- *сложные*, продуктами гидролиза которых, кроме высших карбоновых кислот и спиртов, являются и другие вещества.

❗ При всем разнообразии строения для большинства липидов характерно наличие в их составе двух обязательных компонентов — высших жирных кислот и спиртов.

Отдельные группы липидов могут также содержать аминокислоты и аминокислоты (фосфолипиды), длинноцепочечные альдегиды (плазмалогены), моносахариды (гликолипиды).

По отношению к липидам часто можно встретить название «омыляемые» липиды. Такой термин исторически связан с их способностью образовывать в щелочной среде *мыла*, т. е. соли высших карбоновых кислот. Другое название — «неомыляемые» липиды — закрепилось за группой негидролизующихся природных веществ (стероиды и др.), по сходному характеру растворимости также относимых к липидам.

## 37.1. Основные структурные компоненты

### 37.1.1. Высшие жирные кислоты

Многие известные высшие карбоновые кислоты были впервые выделены из жиров и в целом получили название *жирных*, а с учетом присущей им относительно длинной углеводородной цепи их называют *высшими жирными кислотами* (ВЖК).

В природе обнаружено свыше 500 представителей высших жирных кислот. Однако практически значимое распространение имеют немногим более 20 из них. В строении большинства природных жирных кислот наблюдаются определенные закономерности.

Как правило, природные высшие жирные кислоты характеризуются следующими признаками:

- являются монокарбоновыми;
- содержат четное число атомов углерода;

- имеют неразветвленный углеводородный радикал;
- имеют *цис*-конфигурацию двойных связей (если они содержатся).

Однако существует и много исключений; например, известны кислоты с нечетным числом атомов углерода, с разветвленной углеводородной цепью, с *транс*-расположением двойных связей.

Строение и названия наиболее распространенных высших жирных кислот приведены в табл. 37.1 и 37.2.

Т а б л и ц а 37.1. Основные насыщенные высшие жирные кислоты липидов

Название кислоты		Число атомов углерода	Т. пл., °С	Название кислоты		Число атомов углерода	Т. пл., °С
тривиальное	систематическое			тривиальное	систематическое		
Каприловая	Октановая	8	16	Стеариновая	Октадекановая	18	70
Пеларгоновая	Нонановая	9	12,5	Арахидиновая	Эйкозановая	20	75
Каприновая	Декановая	10	31	Бегеновая	Докозановая	22	80
Ундециловая	Ундекановая	11	29	Лигноцеридиновая	Тетракозановая	24	84
Лауриновая	Додекановая	12	44	Церотиновая	Гексакозановая	26	88
Миристиновая	Тетрадекановая	14	54	Монтановая	Октакозановая	28	91
Пальмитиновая	Гексадекановая	16	64	Мелиссовая	Триаконтановая	30	94

**Насыщенные жирные кислоты.** Несмотря на большой диапазон возможной длины цепи, в составе липидов наиболее распространены кислоты с неразветвленной цепью, включающей 16, 18, 20 или 22 атома углерода (см. табл. 37.1). Муравьиная, уксусная, пропановая — в липидах практически не встречаются; некоторые кислоты  $C_4$ – $C_{10}$  входят в состав липидов молока. Так называемые *среднецепочечные* жирные кислоты — лауриновая ( $C_{12}$ ) и миристиновая ( $C_{14}$ ) — характерны для липидов растений семейства пальм.

Наиболее распространенными являются пальмитиновая и стеариновая кислоты, особенно характерные для твердых жиров и некоторых твердых растительных масел (масло какао, пальмовое масло и др.). В жидких растительных маслах они содержатся в меньших количествах, при этом преобладающей является пальмитиновая кислота.

Примером насыщенной высшей жирной кислоты с разветвленной углеводородной цепью является туберкулостеариновая (10-метилоктадекановая) кислота, впервые выделенная из туберкулезной палочки. В сливочном масле содержатся высшие жирные кислоты, имеющие в углеводородном радикале циклогексановое кольцо.

В углеводородном радикале насыщенных кислот все атомы углерода находятся в  $sp^3$ -гибризованном состоянии и имеют тетраэдрическую конфигурацию (см. 2.1.1). За счет вращения вокруг  $\sigma$ -связей С–С углеродная цепь может принимать различные конформации. Энергетически наиболее выгодной является зигзагообразная конформация, так как в этом случае атомы углерода цепи находятся в *анти*-бутановой (антиперипланарной) конформации, как это показано ранее на примере стеариновой кислоты (см. 4.3.1).



Таблица 37.2. Основные ненасыщенные высшие жирные кислоты липидов

Название кислоты		Число атомов углерода и двойных связей	Формула
тривиальное	систематическое		
<b>Моноеновые</b>			
Пальмит-олеиновая	Гексадецен-9-овая	16:1	
Олеиновая	Октадецен-9-овая	18:1	
<i>цис</i> -Вакценовая	Октадецен-11-овая	18:1	
Рицинолевая	12-Гидроксиоктадецен-9-овая	18:1	
<b>Полиеновые</b>			
Линолевая	Октадекадиен-9,12-овая	18:2	
$\alpha$ -Линоленовая*	Октадекатриен-9,12,15-овая	18:3	
$\gamma$ -Линоленовая	Октадекатриен-6,9,12-овая	18:3	
Арахидоновая	Эйкозатетраен-5,8,11,14-овая	20:4	
Тимнодоновая	Эйкозапентаен-5,8,11,14,17-овая	20:5	
Эруковая	Докозен-13-овая	22:1	
Клупанодоновая	Докозапентаен-7,10,13,16,19-овая	22:5	
Цервоновая	Докозагексаен-4,7,10,13,16,19-овая	22:6	
Гиднокарповая	11-(Циклопентен-2-ил)-ундекановая	15:1	
Чаульмугровая	13-(Циклопентен-2-ил)-тридекановая	17:1	

\* В литературе, как правило, называется просто линоленовая.

Насыщенные жирные кислоты обладают слабыми кислотными свойствами ( $pK_a \sim 4,8$ ) и в малой степени диссоциированы в водных растворах. При  $pH < pK_a$  они существуют в неионизированной форме; при  $pH > pK_a$ , т. е. в физиологических условиях, находятся преимущественно в ионизированной форме  $RCOO^-$ .

**Ненасыщенные жирные кислоты.** Ненасыщенные высшие жирные кислоты распространены в природе более широко, чем насыщенные. Число атомов углерода в ненасыщенных жирных кислотах может быть различным, но преобладающими являются кислоты с 18 и 20 атомами углерода (см. табл. 37.2). В растительных маслах встречаются ненасыщенные кислоты с 22 атомами углерода (эруковая кислота в маслах из семян крестоцветных, например рапса).

Известны природные жирные кислоты с ненасыщенными пяти- и шестичленными циклами в углеводородных радикалах. Так, чаульмугровое масло, применяемое при лечении проказы, содержит в составе липидов высшие жирные кислоты с циклопентеновым кольцом — гиднокарповую и чаульмугровую (см. табл. 37.2).

В организме мононенасыщенные кислоты могут образовываться из насыщенных жирных кислот путем реакции дегидрирования. Основными синтезируемыми в организме ненасыщенными кислотами являются олеиновая и пальмитолеиновая (см. табл. 37.2).

К полиеновым относят ненасыщенные высшие жирные кислоты, содержащие от двух до шести двойных связей. Каждая из них отделена от другой метиленовой группой. Отсюда и их название — *метиленразделенные* кислоты.

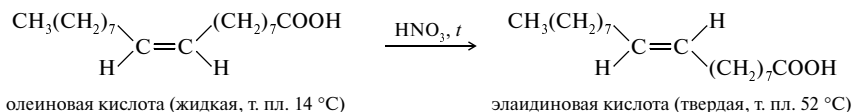
В молекулах ненасыщенных кислот, наряду с  $sp^3$ -гибридизованными, содержатся  $sp^2$ -гибридизованные атомы углерода. Поэтому участки углеводородной цепи относительно двойной связи могут иметь *цис*- или *транс*-расположение:



В ненасыщенных высших жирных кислотах природного происхождения двойные связи преимущественно имеют *цис*-конфигурацию, хотя это обычно менее выгодно, чем *транс*-расположение. Однако в данном случае *цис*-форма приводит к возможности формирования нужной вторичной структуры в липидной части клеточных мембран.

Ненасыщенные жирные кислоты могут подвергаться различным видам изомеризации, в частности пространственной — с изменением конфигурации двойных связей и позиционной — со смещением положения двойных связей.

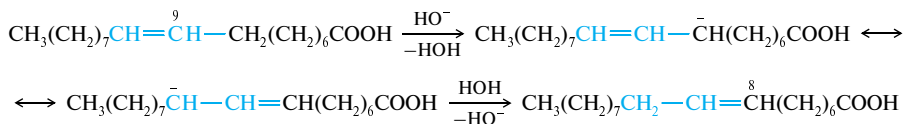
*Пространственная (цис-транс)* изомеризация легко происходит при нагревании, особенно в присутствии инициаторов радикальных реакций. Классическим примером такой изомеризации является получение элаидиновой кислоты при обработке олеиновой оксидами азота, образующимися при разложении азотной кислоты при нагревании.



На этом превращении основана так называемая *элаидиновая проба*, с помощью которой определяют тип масла: если проба положительная, то исследуемое масло невысыхающее, т. е. содержит триглицериды олеиновой кислоты (см. 37.4.4).

*цис-транс*-Изомеризация может происходить также в процессе гидрирования масел в присутствии катализатора (см. 37.4.5).

*Позиционная* изомеризация происходит под действием концентрированных растворов щелочей при нагревании. При этом двойная связь мигрирует через ряд последовательных стадий.



Аналогичная изомеризация полиненасыщенных метиленразделенных высших жирных кислот протекает в более мягких условиях и приводит к *сопряженным* полиеновым кислотам. Это связано с большей подвижностью атома водорода метиленовой группы, расположенной между двойными связями. Подобного типа изомеризация полиеновых кислот при высокой температуре может протекать и в отсутствие щелочи.

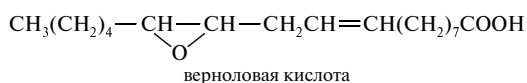
**Замещенные жирные кислоты.** Такие кислоты встречаются редко; тем не менее известны соединения, содержащие в качестве заместителей гидроксидной и эпокси-группы.

В жирах и маслах, не подвергавшихся окислению, гидроксикислоты содержатся редко и в небольших количествах. Исключением является касторовое масло, среди кислот которого до 94% приходится на рицинолеву (12-гидроксиолеиновую) кислоту, а также содержится 9,10-дигидроксистеариновая кислота. Благодаря такому составу касторовое масло обладает эмульгирующей способностью. Поэтому гидрогенизированное касторовое масло используется в приготовлении основ для масел.

Высшие жирные кислоты, содержащие гидроксильную группу, входят в состав липидов головного мозга, липидов молока, некоторых растений и микроорганизмов. В липидах головного мозга содержатся  $\alpha$ -гидроксикислоты  $C_{14}-C_{26}$  как с четным, так и нечетным числом атомов углерода. Например, в состав цереброзидов (см. 37.3.3) входят гидроксинервоновая (2-гидрокситетракозен-9-овая) и цереброновая (2-гидрокситетракозановая) кислоты.

Значительно чаще гидроксикислоты встречаются в составе растительных восков. В них содержатся такие гидроксикислоты насыщенного ряда, как сабиновая (12-гидроксилауриновая) и юниперовая (16-гидроксипальмитиновая) кислоты. В восках обнаружены также  $\alpha$ -гидроксикислоты с разветвленной цепью атомов углерода.

Гидроксикислотам родственна верноловая кислота, содержащая эпоксидную группу.



**Номенклатура.** В систематических названиях высших жирных кислот по номенклатуре ИЮПАК отражаются длина цепи, положение и конфигурация кратных связей, наличие и положение заместителей в соответствии с общими правилами этой номенклатуры (см. 1.3; 1.3.10).

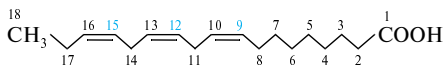
При составлении названий липидов правилами ИЮПАК для некоторых кислот (лауриновая, миристиновая, пальмитиновая, стеариновая) разрешено использование их тривиальных названий.

В области ненасыщенных высших жирных кислот существуют разные способы обозначения положения и конфигурации двойных связей.

**Способ 1.** В сокращенном виде указывается число атомов углерода в углеводородной цепи и через двоеточие число двойных связей; положение двойных связей обозначается цифрами с указанием *цис*- или *транс*-конфигурации латинскими буквами *c* или *t* соответственно.

Поскольку природные высшие жирные кислоты имеют в основном *цис*-конфигурацию двойной связи, буквы *c* и *t* в сокращенных названиях

очень часто опускаются. Так, линоленовая кислота имеет сокращенное название 18:3 9,12,15.



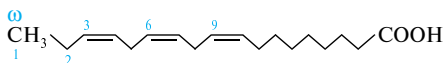
линоленовая кислота

**Способ 2.** В сокращенном виде указывается число атомов углерода в углеводородной цепи и через двоеточие число двойных связей; положение двойных связей обозначается у буквы Δ (греч. «дельта») в виде верхнего правого индекса. По этому способу линоленовая кислота обозначается как 18:3 Δ<sup>9,12,15</sup>.

**Способ 3.** В настоящее время активно используется собственная номенклатура ненасыщенных высших жирных кислот. По предлагаемому способу концевой атом углерода, независимо от длины цепи, обозначается последней буквой греческого алфавита ω (омега), иногда — латинской буквой *n*. Отсчет положения двойных связей производится не как обычно от карбоксильной группы, а от ω-метильной группы и обозначается, например, ω-3 (или *n*-3), ω-6 (или *n*-6), ω-9 (или *n*-9).

Поскольку почти все природные полиеновые кислоты являются соединениями с метиленразделенными *цис*-двойными связями, для них бывает достаточно указать положение только одной двойной связи через двоеточие после числа атомов углерода в цепи.

В сокращенном виде по этому способу номенклатуры линоленовая кислота обозначается как 18:3 ω-3, где первая цифра показывает число атомов углерода, вторая — число двойных связей, а положение «начальной» двойной связи по отношению к ω-атому углерода указывается цифрой после дефиса — ω-3.



линоленовая кислота 18:3 ω-3

В целом ненасыщенные жирные кислоты по «начальному» положению двойной связи подразделяют на следующие типы:

- ω-9 (омега 9) — тип олеиновой кислоты;
- ω-6 (омега 6) — тип линолевой кислоты;
- ω-3 (омега 3) — тип линоленовой кислоты.

**Некоторые биологически важные полиеновые кислоты.** Полиненасыщенные высшие жирные кислоты (в медицинской литературе для них принята аббревиатура ПНВЖК) играют исключительно важную роль в жизнедеятельности организма.

Природные источники важнейших представителей полиеновых кислот приведены в табл. 37.3.

К полиненасыщенным высшим жирным кислотам относятся (см. табл. 37.2):

- линолевая (18:2 9,12 или ω-6);
- α-линоленовая (18:3 9,12,15 или ω-3);
- γ-линоленовая (18:3 6,9,12 или ω-6);
- арахидоновая (20:4 5,8,11,14 или ω-6).

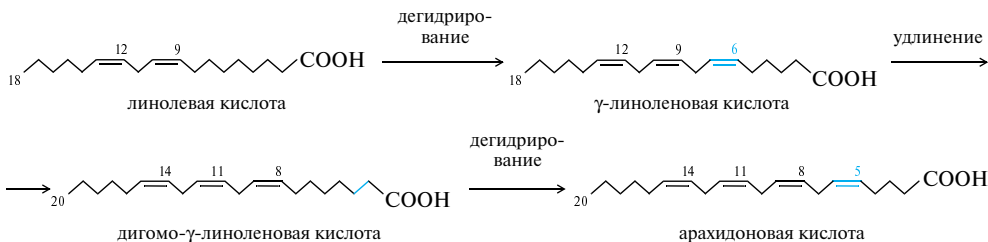
Таблица 37.3. Важнейшие представители  $\omega$ -9,  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 кислот

Тип кислоты	Основные представители	Основные источники
Омега 9 ( $\omega$ -9)	Олеиновая	Масло оливковое
Омега 6 ( $\omega$ -6)	Линолевая	Масло подсолнечное, кукурузное, соевое, масло огуречника, черной смородины, энотеры*
	$\gamma$ -Линоленовая	Масло огуречника, черной смородины, энотеры
Омега 3 ( $\omega$ -3)	$\alpha$ -Линоленовая	Льняное масло, масло периллы*
	Эйкозапентаеновая,	Рыбий жир
	докозагексаеновая	

\* Наряду с широко известными традиционными маслами, такими как оливковое, подсолнечное, льняное, перечень природных источников полиеновых кислот значительно расширяется за счет вовлечения новых видов масел, например масло семян вечерней примулы (энотеры), масло огуречника лекарственного, масло из семян периллы и др.

Полиеновые кислоты метаболически родственны. В организме они могут образовываться с помощью реакций дегидрирования и удлинения цепи. Так, арахидоновая кислота может быть синтезирована в организме из линолевой кислоты (схема 37.1), эйкозапентаеновая — из линоленовой кислоты. Сами же линолевая и линоленовая кислоты в организме не синтезируются, но они необходимы для нормального развития животных организмов. Поэтому кислоты такого типа были названы *незаменимыми*.

Схема 37.1. Пути превращения в организме линолевой кислоты в арахидоновую



Считалось, что большинство функций незаменимых жирных кислот — линолевой, линоленовой и их более длинноцепочечных гомологов — связано с их окисленными метаболитами, получившими обобщенное название «оксипирины» (см. гл. 41), а сами кислоты лишь обеспечивают целостность мембраны и оптимальный уровень ненасыщенности тканевых липидов. Позднее было показано, что высшие жирные кислоты непосредственно участвуют во многих клеточных процессах.

Перечисленные выше и родственные им полиненасыщенные кислоты условно называют «витамином F».

Линолевая и  $\alpha$ -линоленовая кислоты являются компонентами растительных масел.  $\gamma$ -Линоленовая кислота значительно реже встречается в растительном мире. Однако она имеет не менее важное значение для жизнедеятельности и образуется в организме в качестве промежуточного продукта при превра-

щении линолевой кислоты в арахидоновую (см. схему 37.1). Поступление ее с пищей служит дополнительным источником исходного продукта для получения арахидоновой кислоты.

Арахидоновая кислота является одной из наиболее значимых полиеновых кислот. С одной стороны, она обладает высокой биологической активностью и служит предшественником важных биологически активных веществ — эйкозаноидов (подробнее см. гл. 41), с другой стороны, является одной из важнейших жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов (см. 37.3.1). Арахидоновая кислота практически не содержится в липидах растений, а в организме животных образуется преимущественно из линолевой кислоты (см. схему 37.1). Арахидоновую кислоту иногда относят (вместе с линолевой и линоленовой) к незаменимым кислотам, хотя она может быть синтезирована и в организме.

Более высоконасыщенные жирные кислоты обнаружены в основном в жирах морских млекопитающих и рыб, например эйкозапентаеновая (20:5  $\omega$ -3) и докозагексаеновая (22:6  $\omega$ -3) кислоты, содержащие 5 и 6 двойных связей соответственно. Ими обогащены морепродукты, особенно жирные сорта рыб (скумбрия, сельдь, семга, форель, тунец, палтус). Содержание  $\omega$ -3 высших жирных кислот в масле печени трески достигает 20%. Эти полиеновые кислоты исходно имеют растительное происхождение, поскольку они синтезируются морским фитопланктоном.

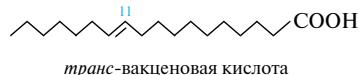
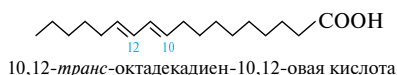
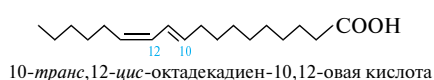
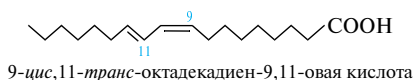
При поступлении в организм эйкозапентаеновой кислоты она включается в фосфолипиды мембран и после действия фосфолипазы служит основным субстратом для синтеза эйкозаноидов, оказывающих существенное влияние на регуляцию многих физиологических процессов, например на свертывание крови.

Докозагексаеновая кислота в большом количестве содержится в мозге, особенно в сером веществе (25—35% от общего количества всех жирных кислот фосфолипидов), в нервной ткани, в фоторецепторах сетчатки глаза. Дефицит этой кислоты приводит к нарушениям в функционировании мозга и нервной системы.

Пищевое поступление рыбьего жира, как источника  $\omega$ -3 кислот, способствует нормализации баланса холестерина в крови, а именно понижению уровня липопротеинов низкой плотности и повышению уровня «хорошего» холестерина (липопротеинов высокой плотности), снижает свертываемость крови и улучшает ее реологические свойства.

Для нормальной жизнедеятельности человека имеет большое значение поддержание в рационе питания правильного баланса липидов трех типов:  $\omega$ -3 (льняное масло, рыбий жир),  $\omega$ -6 (подсолнечное, кукурузное масла) и  $\omega$ -9 (оливковое масло). На протяжении XX столетия произошли существенные изменения в составе рациона. Увеличилось употребление липидов  $\omega$ -6, но при этом из рациона практически исчезли очень важные липиды  $\omega$ -3. Избыток же  $\omega$ -6 кислот может привести к повышению уровня эйкозаноидов, ответственных за воспалительные и другие нежелательные процессы (сужение просвета кровеносных сосудов, бронхов и т. д.). Масла с высоким содержанием  $\omega$ -9 кислот также важны для организма. В связи с тем что они обладают высокой химической стабильностью, их рекомендуется использовать при приготовлении пищи.

**транс-Ненасыщенные высшие жирные кислоты.** В последнее время появилось много информации об обнаружении и биологическом действии *транс*-форм ненасыщенных высших жирных кислот. Первые сведения по содержанию *транс*-изомеров были известны достаточно давно. *транс*-Изомеры были обнаружены в молочных продуктах, где преобладающей является 9-*цис*,11-*транс*-октадекадиен-9,11-овая кислота и в небольших количествах содержатся 10-*транс*,12-*цис*- и 10-*транс*,12-*транс*-октадекадиеновые кислоты. В процессе биогидрирования ненасыщенных жирных кислот, происходящего в анаэробной среде, например в рубце (передней части желудка) жвачных животных, образуется *транс*-вакценовая (*транс*-октадецен-11-овая) кислота.



*транс*-Изомеры найдены в составе липидов некоторых животных и птиц, а также в ряде растительных продуктов. Так, в китайском тунговом масле обнаружен изомер линоленовой кислоты — 9-*цис*,11-*транс*,13-*транс*-октадекатриен-9,11,13-овая кислота.

Употребление *транс*-ВЖК в больших количествах может приводить к возрастанию риска сердечно-сосудистых заболеваний и другим патологическим состояниям. По-видимому, это связано с тем, что *транс*-ВЖК могут выступать в роли конкурентных ингибиторов незаменимых высших жирных кислот и встраиваться в фосфолипиды клеточных мембран, изменяя при этом их физические свойства, что, в свою очередь, может быть причиной различных метаболических и функциональных расстройств. Кроме того, *транс*-октадеценная кислота не может превращаться в арахидоновую кислоту, которая является незаменимым компонентом фосфолипидов мозга, нервной ткани, а также предшественником важных биорегуляторов — эйкозаноидов (см. гл. 41). В последние годы было показано, что *транс*-кислоты не обладают биологическим действием, свойственным *цис*-изомерам.

*транс*-ВЖК могут образовываться в процессе гидрирования масел растительного и морского происхождения, осуществляемого с целью получения пищевых жиров твердой консистенции (маргаринов) (см. 37.4.3). «Легкие» маргарины содержат 5—10% *транс*-ВЖК. В некоторых сортах маргарина количество *транс*-ВЖК увеличивается до 50%. Поэтому в настоящее время в пищевой промышленности актуальной является задача разработки новых методов снижения количества *транс*-ВЖК в жиросодержащей продукции.

### 37.1.2. Спирты

В составе липидов наиболее распространены следующие типы спиртов:

- высшие одноатомные спирты;
- полиолы (глицерин);
- аминокспирты (двухатомный спирт сфингозин).

Таблица 37.4. Основные высшие спирты липидов

Название спирта		Число атомов углерода	Формула
тривиальное	систематическое		
	Деканол-1	10	$C_{10}H_{21}OH$
	Ундеканол-1	11	$C_{11}H_{23}OH$
Лауриловый	Додеканол-1	12	$C_{12}H_{25}OH$
Миристиновый	Тетрадеканол-1	14	$C_{14}H_{29}OH$
Цетиловый	Гексадеканол-1	16	$C_{16}H_{33}OH$
Стеариловый	Октадеканол-1	18	$C_{18}H_{37}OH$
	Эйкозанол-1	20	$C_{20}H_{41}OH$
Цериловый	Гексакозанол-1	26	$C_{26}H_{53}OH$
Мелиссиловый	Триаконтанол-1	30	$C_{30}H_{61}OH$
Мирициловый	Гентриаконтанол-1	31	$C_{31}H_{63}OH$

**Высшие одноатомные спирты.** В состав природных липидов входят остатки длинноцепочечных спиртов в основном с четным числом атомов углерода и неразветвленной углеродной цепью (табл. 37.4). Высшие спирты могут быть насыщенными и ненасыщенными. Часто встречающимися являются цетиловый, стеариловый, мелиссиловый, мирициловый спирты.

Высшие спирты получают омылением спермацета (кашалотового жира), а также путем гидрирования высших жирных кислот.

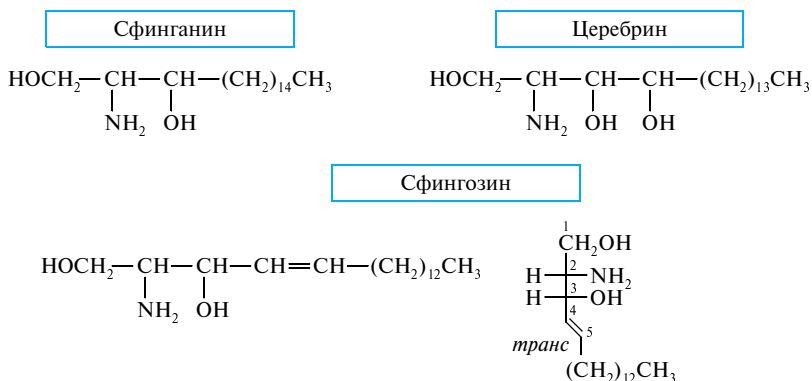
Высшие спирты являются характерными компонентами восков (см. 37.2.1). Сами спирты, а также их смеси с другими веществами применяются в качестве структурообразующих веществ и неионогенных эмульгаторов при изготовлении кремов и мазей (см. 37.5.2), а также служат исходными соединениями для получения ионогенных эмульгаторов — алкилсульфатов (см. 37.5.1). Наиболее широкое применение имеет так называемый цетостеариловый спирт, представляющий собой смесь цетилового и стеарилового спиртов.

**Полиоолы.** Более половины природных липидов принадлежит к глицеролипидам, т. е. к производным трехатомного спирта — глицерина. В составе нейтральных и фосфорсодержащих липидов встречаются также и другие полиоолы — этиленгликоль, пропандиолы, изомерные бутандиолы.

**Аминоспирты.** Существует большая группа липидов, в состав которых входят аминоспирты, различающиеся длиной и строением углеродной цепи, наличием или отсутствием двойных связей и числом гидроксильных групп. Важнейшим представителем таких аминоспиртов является сфингозин — ненасыщенный длинноцепочечный ( $C_{18}$ ) двухатомный спирт и его насыщенный аналог — сфинганин.

Сфингозиновые спирты, входящие в состав сфинголипидов (см. 37.3.2), представляют собой группу родственных соединений, насчитывающую более 50 представителей. В растительных сфинголипидах главным аминоспиртом сфингозиновой природы является церебрин. Этот спирт обнаружен также в сфинголипидах мозга и почек человека.



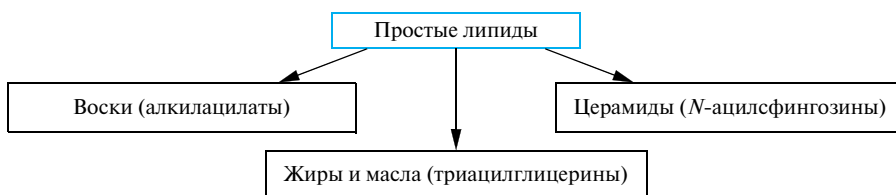


Двойная связь в сфингозине имеет *транс*-конфигурацию, а асимметрические атомы С-2 и С-3 — D-конфигурацию.

## 37.2. Простые липиды

Общим классификационным признаком простых липидов является двухкомпонентность их состава: в результате гидролиза получают высшие жирные кислоты (или их соли) и спирты. К простым липидам относятся воски, нейтральные липиды (жиры, масла), церамиды (схема 37.2).

Схема 37.2. Классификация простых липидов



Принадлежность к той или иной группе определяется главным образом характером спиртового компонента:

- высшие одноатомные спирты — воски;
- глицерин — жиры, масла;
- сфингозин — церамиды.

### 37.2.1. Воски

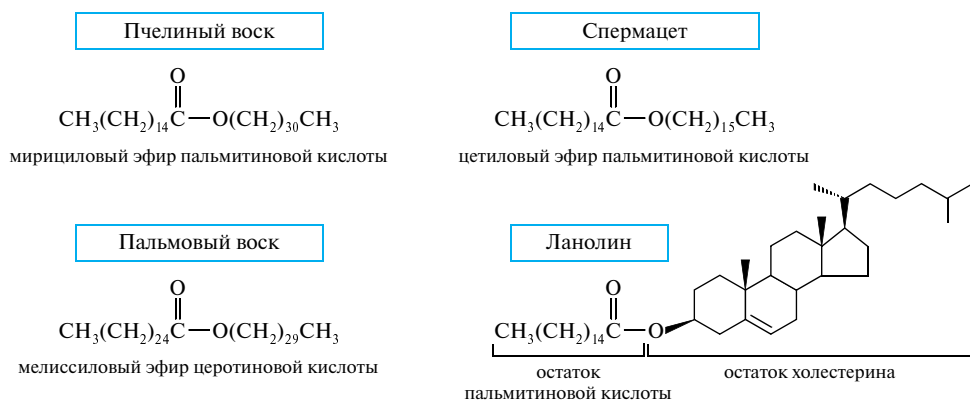
Воски — это сложные эфиры высших жирных кислот и высших одноатомных спиртов.

В состав восков входят, как правило, насыщенные высшие жирные кислоты (чаще других — пальмитиновая) и насыщенные спирты — цетиловый, цериловый, мелиссиловый, мирициловый (см. табл. 37.4) и др. Природные воски обычно содержат некоторое количество свободных жирных кислот и спиртов, а также углеводороды.

В большинстве воски представляют собой твердые, упругопластичные, иногда хрупкие при комнатной температуре вещества, только очень немногие при комнатной температуре имеют жидкую консистенцию (спермацетовое масло).

По происхождению воски разделяются на животные и растительные. Наиболее известны такие воски животного происхождения, как пчелиный воск, спермацет и ланолин (схема 37.3).

Схема 37.3. Основные компоненты некоторых восков



**Пчелиный воск** более чем на 70% состоит из сложных эфиров высших жирных кислот, значительная доля которых (более 30%) представлена **мирицилпальмитатом**. Пчелиный воск отличается также наличием свободных спиртов и кислот, чем объясняется его способность эмульгировать некоторое количество воды.

**Спермацет** выделяется из жира, содержащегося в полостях черепной коробки кашалота и других китообразных. Он практически полностью состоит из сложных эфиров высших жирных кислот и высших одноатомных спиртов. Преобладающим компонентом является **цетилпальмитат**. Благодаря плотной консистенции спермацет часто используется как уплотнитель для слишком мягких мазей.

**Ланолин** (шерстный или шерстяной воск) вырабатывается кожными железами овец. Его получают при промывке шерсти овец. Ланолин отличается от других восков высоким содержанием стероидов (холестерин и др.), как свободных, так и связанных в виде эфиров с высшими жирными кислотами — пальмитиновой, миристиновой, стеариновой.

Из растительных восков наиболее известны карнаубский воск (из бразильской пальмы) и пальмовый воск (из восковой пальмы). Эти воски состоят в основном из сложных эфиров триакоилового ( $\text{C}_{30}$ ) спирта и тетракозановой ( $\text{C}_{24}$ ) или гексакозановой ( $\text{C}_{26}$ ) кислот.

Продуктом с высоким содержанием воска является масло жожоба. Несмотря на слово «масло» в названии, в состав масла не входят триацилглицерины. Воски масла жожоба содержат редкие высшие моновенасыщенные жирные кислоты (эйкозен-11-овую, докозен-13-овую и др.) и моновенасы-

щенные жирные спирты, соответствующие по числу атомов углерода этим кислотам.

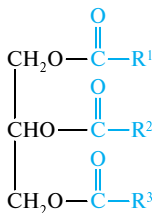
Воски образуют защитную смазку на коже человека и животных, входят в состав защитного покрытия от высыхания листьев растений, кожуры фруктов, покровных тканей у насекомых.

Воски находят применение в фармацевтической и парфюмерно-косметической промышленности при изготовлении кремов и мазей.

### 37.2.2. Триацилглицерины

Триацилглицерины (жиры и масла) — это сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот.

Общая структура триацилглицеринов



$\text{R}^1\text{CO}$ ,  $\text{R}^2\text{CO}$ ,  $\text{R}^3\text{CO}$  — ацильные остатки высших жирных кислот

Глицерин как трехатомный спирт может образовывать сложные эфиры с участием либо всех, либо нескольких гидроксильных групп. В природе в основном встречаются только *полные* эфиры глицерина, т. е. триацилглицерины.

Природные триацилглицерины условно делятся на жиры и масла в зависимости от консистенции (при температуре 20 °С). Консистенция триацилглицеринов зависит от их состава.

! Триацилглицерины с преобладанием в составе остатков насыщенных высших жирных кислот имеют твердую консистенцию и называются *жирами*. Триацилглицерины с преобладанием в составе остатков ненасыщенных высших жирных кислот имеют жидкую консистенцию и называются *маслами*.

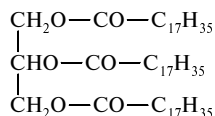
Триацилглицерины животного происхождения имеют твердую консистенцию, за редким исключением — жидкую (рыбий жир). Растительные триацилглицерины обычно жидкие, хотя некоторые масла имеют твердую (масло какао, пальмовое масло и др.) или густую (чаульмугровое масло) консистенцию.

Из семян (какао-бобов) так называемого «шоколадного дерева» получают какао-масло, содержание которого достигает более 50% от сухой массы бобов. Применение масла какао в качестве классической суппозиторной основы датируется 1710 г.

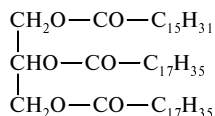
В древнейших китайских и индийских сочинениях чаульмугровое масло (масло «короля Рамы») рекомендовалось для лечения проказы. Получают его из семян вечнозеленого дерева чаульмугры, или гиднокарпуса Курца (*Hydnocarpus Kurzii*, сем. флакуртиевых).

В жирнокислотном составе природных жиров и масел, как правило, преобладают две или три кислоты, а другие содержатся в меньшем количестве. Высшие жирные кислоты распределяются таким образом, что образуется по возможности большее число *смешанных* триацилглицеринов. Так, оливковое масло, несмотря на общее высокое содержание олеиновой кислоты, содержит около 30% триолеилглицеринов; 45% диолеилглицеринов с какой-либо насыщенной кислотой и 25% линолеилдиолеилглицеринов. Наиболее часто встречающимися в составе природных триацилглицеринов являются стеариновая, пальмитиновая, олеиновая и линолевая кислоты. Некоторые масла и жиры содержат специфические жирные кислоты, характерные только для конкретных видов растений или животных. Так, касторовое масло содержит гидроксикислоту — рицинолевою; в чаульмугровом масле найдены циклодержачие кислоты — гиднокарповая и чаульмугровая; сливочное масло и молоко отличаются заметным количеством насыщенных жирных кислот с короткой цепью.

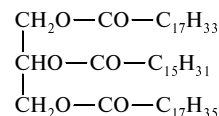
**Номенклатура.** По заместительной номенклатуре ИЮПАК триацилглицерины называют как производные глицерина, в которых атомы водорода ОН-групп замещены ацильными остатками (RCO) высших жирных кислот. Названия этих остатков производят обычным способом с использованием суффикса *-оил* (см. 1.3.10) и перечисляют в алфавитном порядке с указанием их положения.



три-*O*-стеароилглицерин

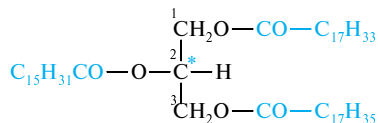


1-*O*-пальмитоил-ди-*O*-стеароилглицерин



1-*O*-олеил-2-*O*-пальмитоил-3-*O*-стеароилглицерин

Положение в молекуле триацилглицерина высших жирных кислот с *одинаковыми* остатками у крайних атомов углерода равнозначно. Однако если гидроксильные группы в положениях 1 и 3 ацилированы *разными* жирными кислотами, то появляется хиральный атом С-2, а положения 1 и 3 становятся неравнозначными. В таком случае при необходимости применяют *sn*-систему (stereochemical numbering) обозначения липидов. По этой системе, если в проекции Фишера гидроксильная группа при С-2 глицерина находится слева, то атому углерода, находящемуся выше, присваивается номер 1, а ниже — номер 3.



1-*O*-олеил-2-*O*-пальмитоил-3-*O*-стеароил-*sn*-глицерин

С глубокой древности жировые основы применялись для приготовления мазей. По химическому составу они близки к каждому жиру, легко всасываются, легко высвобождают лекарственные вещества. Однако они склонны к прогорканию (см. 37.4.4), а продукты прогоркания оказывают в этом случае раздражающее действие на кожу. Изготовленные на жировых основах мази

имеют ограниченный срок годности, из-за чего в фармацевтической практике они стали применяться редко.

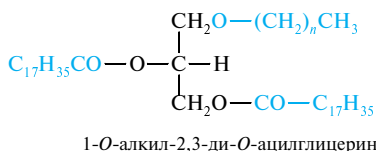
Масла — оливковое, персиковое, миндальное, подсолнечное — используются в фармации для приготовления масляных растворов, эмульсий и других лекарственных форм.

Триацилглицерины с ацильными остатками среднецепочечных кислот  $C_8—C_{14}$ , чаще всего полученных полусинтетическим путем, используются для приготовления кремов и лосьонов в косметической промышленности.

Смеси моно-, ди- и триацилглицеринов, а также гидрированные растительные масла применяются в качестве гидрофобных основ при изготовлении суппозиторий. Такие жировые основы характеризуются физиологической индифферентностью, хорошими структурно-механическими свойствами и стабильностью в процессе хранения.

Для получения моно-, ди- и триацилглицеринов с определенными свойствами масло, например кокосовое, сначала гидролитически расщепляют, а полученные после фракционной перегонки насыщенные жирные кислоты со средней длиной цепи снова этерифицируют глицерином в нужной пропорции.

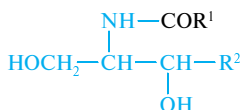
Наряду с ацильными (сложноэфирными) производными глицерина встречаются смешанные производные, содержащие также и простые эфирные связи. Смешанные 1-*O*-алкил-2,3-ди-*O*-ацильные глицерины найдены в различных органах животных организмов, растительных маслах и микроорганизмах. В более высокой концентрации они обнаружены в жирах обитателей моря — морской звезде, иглокожих, моллюсках, различных видах рыб.



### 37.2.3. Церамиды

Церамиды — это *N*-ацилированные производные сфингозиновых спиртов.

Общая структура церамидов



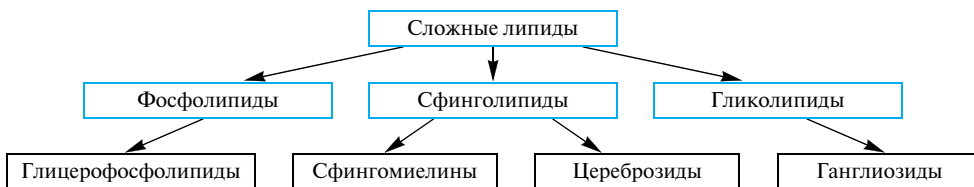
$\text{R}^1\text{CO}$  — ацильные остатки высших жирных кислот;  
 $\text{R}^2$  —  $\text{C}_{13}$ — $\text{C}_{17}$ -алкил или алкенил

Церамиды встречаются в природе как в свободном состоянии (в липидах печени, селезенки, эритроцитов), так и в составе сфинголипидов (см. 37.3.2). Церамиды восстанавливают поверхностный слой кожи, снижают ее проницаемость, уменьшают потерю воды и улучшают упругость, поэтому широко используются при изготовлении мазей и кремов.

### 37.3. Сложные липиды

К сложным относятся липиды, при гидролизе которых, кроме высших жирных кислот и высших спиртов, образуются и другие вещества, например фосфорная кислота, углеводы. Сложные липиды трудно классифицировать однозначно, так как они содержат группировки, позволяющие относить их одновременно к нескольким группам (схема 37.4).

Схема 37.4. Классификация сложных липидов



#### 37.3.1. Фосфолипиды

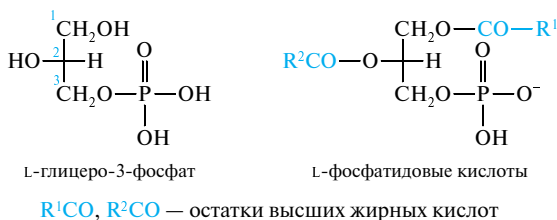
Отличительным признаком фосфолипидов является наличие в их структуре остатка фосфорной кислоты. По этому признаку к фосфолипидам причисляются глицерофосфолипиды, а также некоторые сфинголипиды (см. 37.4.2).

Фосфолипидам принадлежит основная роль в построении и функционировании клеточных мембран. С участием фосфолипидных фрагментов мембран осуществляется ряд важнейших биохимических клеточных процессов. Мембранные липиды принимают участие в транспортировке ионов и различных молекул через стенки клетки.

Фосфолипиды входят в состав ряда лекарственных средств, применяемых для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний нервной системы, печени.

Общим структурным фрагментом всех глицерофосфолипидов служит глицерофосфат, который содержит один асимметрический атом углерода C-2 и поэтому может существовать в виде двух стереоизомеров. Природные глицерофосфолипиды имеют одинаковую конфигурацию и являются производными L-глицеро-3-фосфата.

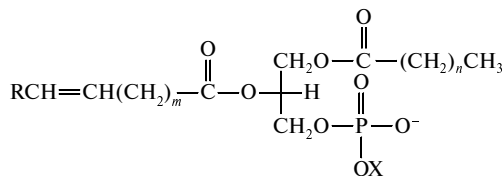
Этерифицированные жирными кислотами по двум спиртовым группам производные L-глицеро-3-фосфата называют L-фосфатидовыми кислотами.



**Фосфатиды.** Среди глицерофосфолипидов наиболее распространены фосфатиды, являющиеся сложноэфирными производными L-фосфатидовых

кислот. Как правило, в природных фосфатидах в положении 1 глицеринового остатка находится остаток насыщенной, в положении 2 — ненасыщенной кислоты, а одна из гидроксильных групп фосфорной кислоты этерифицирована аминоспиртом или многоатомным спиртом.

Общая структура фосфатидов



$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CO}$  — остаток насыщенной высшей жирной кислоты;

$\text{RCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$  — остаток ненасыщенной высшей жирной кислоты;

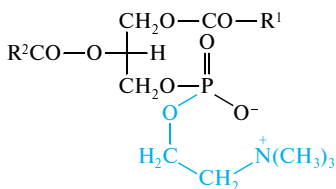
X — остаток аминоспирта или многоатомного спирта

Помимо фосфолипидов с двумя ацильными остатками, во многих природных объектах в небольших количествах содержатся также производные глицерофосфата, имеющие всего лишь один остаток высшей жирной кислоты в положении 1. Они образуются в клетке под действием фосфолипаз (см. 37.4.1) и носят общее название *лизофосфолипиды*.

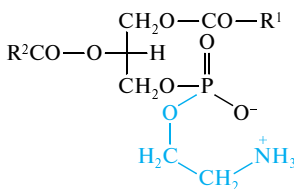
В зависимости от строения аминоспирта фосфатида подразделяются на:

- фосфатидилхолины (аминоспирт — холин);
- фосфатидилэтанолamines, или фосфатидилколамины (аминоспирт — этаноламин, называемый также коламином);
- фосфатидилсерины (аминоспирт — серин).

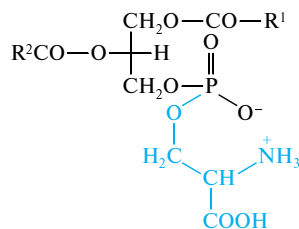
Группы фосфатидов, содержащих аминоспирты



фосфатидилхолины  
(лецитины)



фосфатидилколамины  
(коламинкефалины)



фосфатидилсерины  
(серинкефалины)

$\text{R}^1\text{CO}$  и  $\text{R}^2\text{CO}$  — остатки насыщенной и ненасыщенной кислот соответственно

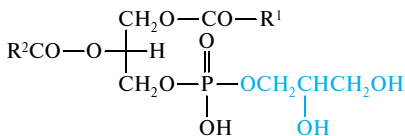
Для приведенных групп фосфатидов используются еще и другие названия, связанные с первоначальными источниками их выделения: лецитины — из желтков яиц (от греч. *lekithos* — желток), кефалины — из тканей головного мозга (от греч. *kephale* — голова).

Большое количество фосфолипидов, особенно лецитина, содержится в соевых бобах, которые в промышленности служат сырьем для их получения.

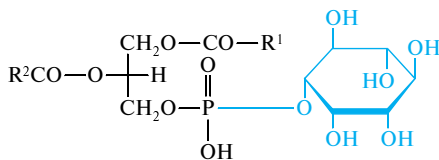
Фосфатидилэтаноламины (фосфатидилколамины) содержатся в тканях животных и растений в несколько меньших количествах, чем фосфатидилхолины, но являются одним из основных компонентов многих бактериальных клеток. Фосфатидилсерины в заметных количествах содержатся в мозге млекопитающих и в тканях других органов (сердце, печень, почки).

В зависимости от строения многоатомного спирта фосфатиды подразделяются на:

- фосфатидилглицерины (спирт — глицерин);
- фосфатидилинозиты (спирт — инозит).



фосфатидилглицерины



фосфатидилинозиты

Фосфатидилглицерины являются наиболее распространенными фосфолипидами бактерий. Много фосфатидилглицеринов содержится в растениях; в животных тканях они присутствуют в минорных количествах.

Фосфатидилинозиты встречаются почти во всех животных, многих растительных тканях и в ряде микроорганизмов. В фосфатидилинозитах остаток инозита может, в свою очередь, содержать дополнительно остатки фосфорной кислоты.

**Плазмалогены.** Наряду с ацилсодержащими липидами в состав клеточных мембран и мембран субклеточных единиц входят глицерофосфолипиды, в которых атом С-1 глицеринового фрагмента связан *простой эфирной* связью либо с насыщенным алкильным радикалом, либо с ненасыщенным алкен-1-ильным радикалом, т. е. с остатком длинноцепочечного винилового спирта.

Такие глицерофосфолипиды подразделяются на:

- алкоксипипиды — производные высших спиртов алифатического ряда (алкильные);
- плазмалогены — производные высших жирных альдегидов (алкен-1-илэфирные).



1-О-алкил-2-О-ацилглицерофосфэтаноламин



1-О-(алкен-1-ил)-2-О-ацилглицерофосфэтаноламин

RCO — остаток высшей жирной кислоты;  $n = 9-15$

Плазмалогены являются альдегидогенными липидами, поскольку в результате их гидролиза в кислой среде образуются высшие жирные альдегиды (плазмали) (см. 37.4.1).



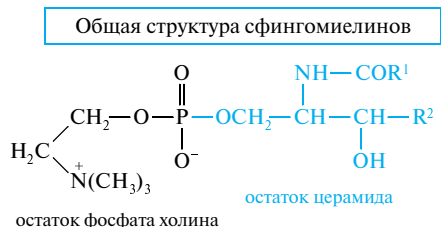
Плазмалогены обнаружены в тканях и органах всех животных независимо от уровня их организации. В достаточно высокой концентрации они присутствуют также в организме человека, где составляют 22% от общего количества фосфолипидов. Особенно велико их содержание в нервной ткани, головном мозге (белое вещество, мозговая оболочка), сердечной мышце, надпочечниках. В меньшей степени они представлены в микроорганизмах и растениях.

### 37.3.2. Сфинголипиды

Общая структура сфинголипидов подобна структуре глицерофосфолипидов (см. 37.3.1), с тем отличием, что в роли спиртового компонента вместо глицерина выступают аминоспирты сфингозинового ряда (см. 37.1.2). Типичным и наиболее часто встречающимся является сфингозин.

Сфинголипиды можно также рассматривать как производные церамидов (см. 37.2.3). Основную группу сфинголипидов составляют сфингомиелины.

Сфингомиелины — это производные церамидов, у которых первичная гидроксильная группа остатка церамида ацилирована фосфорной кислотой, а та, в свою очередь, связана сложноэфирной связью с остатком аминоспирта, как правило холина.



$\text{R}^1\text{CO}$  — остаток высшей жирной кислоты;  $\text{R}^2$  —  $\text{C}_{13}$ – $\text{C}_{17}$ -алкил или алкенил

Среди природных сфингомиелинов наиболее распространены фосфорилхолины, тогда как фосфорилэтаноламиновые производные церамида встречаются реже.

Сфинголипиды встречаются в составе мембран клеток высших животных и микроорганизмов, растений и вирусов, насекомых и пресмыкающихся, рыб и птиц. В больших количествах сфингозинсодержащие липиды обнаруживаются в клетках нервной ткани у организмов, стоящих на более высокой ступени эволюции.

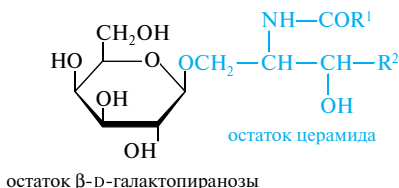
### 37.3.3. Гликолипиды

Соединения этой группы включают углеводные остатки и спирт сфингозин, поэтому с равным правом их можно рассматривать и как сфинголипиды. Гликосфинголипиды можно также рассматривать как производные церамидов. Типичные представители гликосфинголипидов — цереброзиды и ганглиозиды.

*Цереброзиды* являются наиболее простыми гликолипидами, в составе которых остаток церамида (см. 37.2.3) связан  $\beta$ -гликозидной связью чаще с D-галактозой (галактоцереброзиды) или с D-глюкозой (глюкоцереброзиды).

Цереброзиды обнаруживаются главным образом в миелиновых оболочках и мембранах нервных клеток мозга, что и предопределило их название.

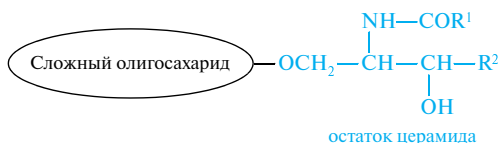
Общая структура цереброзидов



$R^1CO$  — остаток высшей жирной кислоты;  $R^2$  —  $C_{13}$ — $C_{17}$ -алкил или алкенил

*Ганглиозиды* в структурном отношении сходны с цереброзидами, отличаюсь тем, что вместо моносахаридного остатка они содержат сложный олигосахарид, в состав которого входит и *N*-ацетилнейраминаовая кислота (см. 31.1.5). Впервые ганглиозиды были обнаружены в ганглиях, откуда и произошло их название. Наиболее богат ганглиозидами мозг, особенно его серое вещество.

Общая структура ганглиозидов



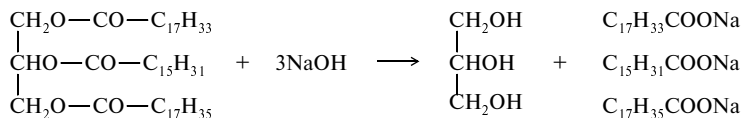
$R^1CO$  — остаток высшей жирной кислоты;  $R^2$  —  $C_{13}$ — $C_{17}$ -алкил или алкенил

## 37.4. Свойства липидов

Триацилглицерины, содержащие остатки насыщенных кислот, являются достаточно инертными веществами, способными лишь к небольшому числу превращений, характерных вообще для сложных эфиров — гидролизу, переэтерификации. Триацилглицерины, содержащие ненасыщенные кислоты, способны, кроме того, вступать еще и в реакции, характерные для двойных связей — присоединения и окисления.

### 37.4.1. Гидролиз

Реакции гидролиза триацилглицеринов, содержащих сложноэфирные связи, катализируются как кислотами, так и основаниями. Щелочной гидролиз, приводящий к образованию солей высших жирных кислот (мыл), называют *омылением*.



1-*O*-олеоил-2-*O*-пальмитоил-  
3-*O*-стеароилглицерин

Гидролиз триацилглицеринов в кислой среде используется в целях установления жирно-кислотного состава триацилглицеринов с помощью газо-

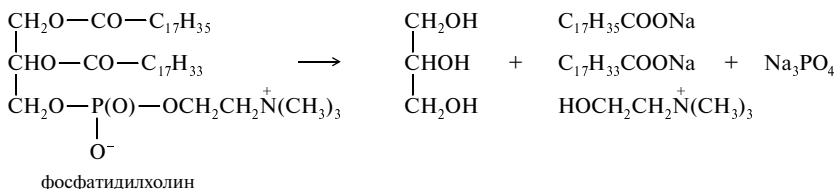
жидкостной хроматографии после перевода получаемых высших жирных кислот в их более летучие метиловые эфиры.

В фармацевтическом анализе для оценки качества жиров и масел используется ряд показателей, например число омыления.

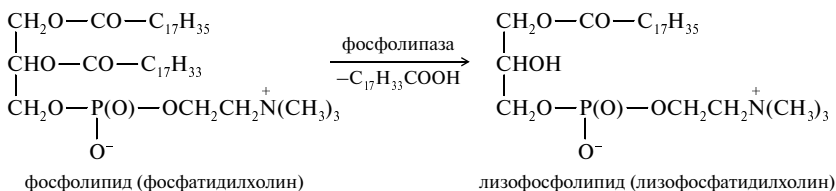
**!** Число омыления — масса гидроксида калия (в миллиграммах), необходимая для нейтрализации свободных и связанных в виде триацилглицеринов жирных кислот, содержащихся в 1 г анализируемого образца.

Определение проводится путем кипячения анализируемого образца с гидроксидом калия в спиртовом растворе с последующим титрованием. Высокое число омыления свидетельствует о присутствии кислот с меньшим числом атомов углерода. Небольшие числа омыления указывают на присутствие кислот с большим числом атомов углерода или же на наличие неомыляемых веществ.

Фосфолипиды также гидролизуются как в щелочной, так и в кислой среде, например:

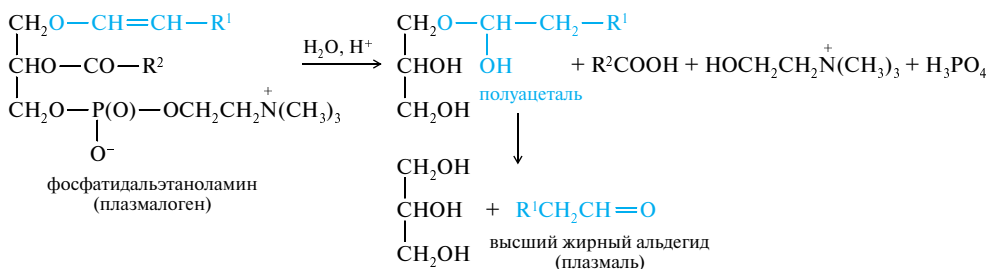


В организме гидролиз происходит под действием липаз. Ферментативное расщепление осуществляется поэтапно, при этом сначала отщепляется высшая жирная кислота в положении 2.



Получающийся лизофосфатидилхолин обладает поверхностно-активными свойствами (см. 37.4) и способствует эмульгированию, а следовательно, и всасыванию жиров. Кроме того, сам лизофосфатидилхолин проявляет биологическую активность.

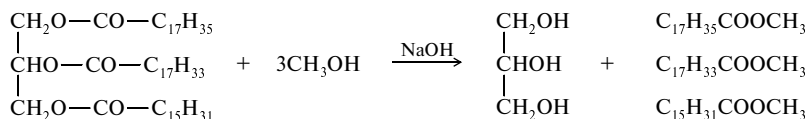
Фосфолипиды с простой эфирной связью, включающие длинноцепочечные спирты, устойчивы к гидролизу. Известно, что виниловые эфиры легко гидролизуются разбавленными кислотами (см. 16.4.2). Поэтому липиды, содержащие остаток винилового спирта, весьма лабильны и гидролизуются в кислой среде с образованием высших жирных альдегидов (плазмалей).



### 37.4.2. Переэтерификация

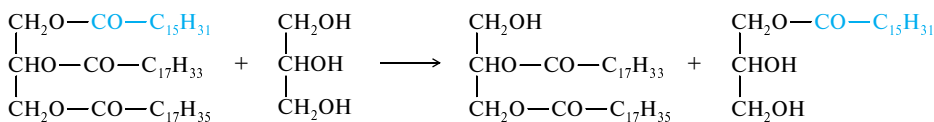
Переэтерификация — это замена одного спиртового или кислотного остатка в молекуле сложного эфира на другой. Переэтерификация триацилглицеринов может осуществляться с использованием спиртов (алкоголиз), а также других триацилглицеринов.

Для ацилглицеринов характерно взаимодействие с низшими спиртами с образованием эфиров соответствующих кислот и глицерина. Эта реакция называется *алкоголизом* или по названию применяемого спирта — метанолизом, этанолизом, глицеролизом и т. д. Реакция метанолиза применяется для превращения высших жирных кислот, входящих в состав липидов, в метиловые эфиры, минуя стадию образования свободных кислот.



Без катализатора реакция протекает крайне медленно даже при нагревании. В качестве катализаторов могут выступать как основания (более активные катализаторы), так и кислоты. Метанолиз в присутствии гидроксида натрия протекает почти полностью в течение нескольких минут при температуре 80 °С.

Глицеролиз используется для получения не полностью этерифицированных моно- и диацилглицеринов, применяемых в качестве основ и эмульгаторов при изготовлении мазей, кремов и суппозиториях (см. 37.5.2).

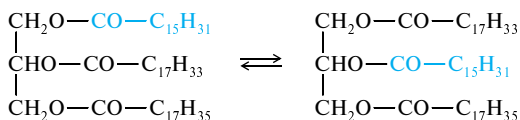


Данная реакция протекает при температуре 170—250 °С в присутствии алкоголятов, оксидов свинца, цинка, марганца.

Большое практическое значение имеет реакция *двойного обмена* ацильными остатками в триацилглицеринах. Различают два вида такой переэтерификации — меж- и внутримолекулярную.

Натуральные жиры и масла в основном представляют собой смеси триацилглицеринов с определенными моделями распределения высших жирных кислот. Внутримолекулярная переэтерификация заключается в перемещении ацильных остатков внутри одной молекулы триацилглицерина.

Внутримолекулярная переэтерификация

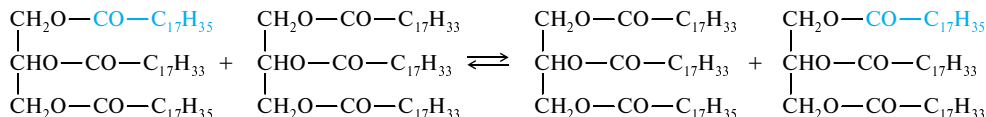


Без катализаторов переэтерификация протекает с заметной скоростью лишь при температуре 250 °С и выше, при этом может происходить термический распад сложных эфиров. Катализаторы ускоряют реакцию и позволяют

вести ее при более низкой температуре. Для проведения внутримолекулярной переэтерификации можно использовать различные катализаторы, наиболее широкое практическое применение нашли метоксид натрия и сплав натрия и калия.

Наибольший интерес для промышленности представляет межмолекулярная переэтерификация триацилглицеринов, в результате которой происходит изменение их состава.

Межмолекулярная переэтерификация

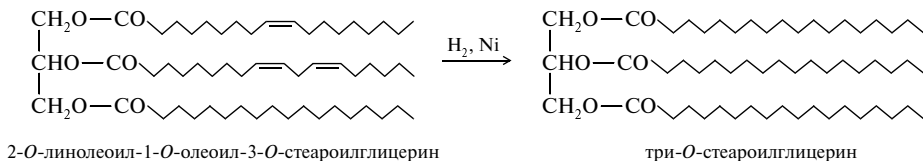


Такие процессы применяют в промышленности для улучшения физических свойств жиров, получения заменителей масел из более доступных жиров и т. д.

### 37.4.3. Реакции присоединения

Липиды, содержащие в своей структуре остатки ненасыщенных кислот, могут присоединять по двойным связям водород, галогены, галогеноводороды, воду в кислой среде.

**Гидрирование.** Гидрирование (гидрогенизация) ненасыщенных ацилглицеринов используется как способ получения из жидких масел твердых жиров с заданной температурой плавления (саломасы). Продукты гидрирования более устойчивы к окислению кислородом воздуха, менее склонны приобретать нежелательный привкус. Гидрированные масла используются в фармацевтической промышленности в качестве основ для изготовления мазей и суппозиторий, в пищевой промышленности в виде маргаринов.



В промышленности гидрирование осуществляется водородом в присутствии никелевых или медно-никелевых катализаторов при температуре 180–240 °С и давлении 2–15 атм.

Одним из нежелательных результатов процесса гидрирования масел является возможность образования *транс*-изомеров ненасыщенных жирных кислот.

Гидрирование ацилглицеринов, в особенности при высокой температуре, может сопровождаться повышением кислотного числа (см. 37.4.5), что свидетельствует о повышении содержания свободных жирных кислот. Их образование вызывается разными технологическими причинами: гидролизом под влиянием водяного пара, содержащегося в исходном водороде; термическим распадом ацилглицеринов и др.

При высокотемпературном гидрировании полиеновых ацилглицеринов (льняное масло, китовый жир) могут образовываться полимерные продукты.

**Галогенирование.** Бромирование является качественной реакцией, позволяющей определять наличие кратных связей. На практике при установлении степени ненасыщенности жиров и масел используется реакция присоединения иода (определение иодного числа).

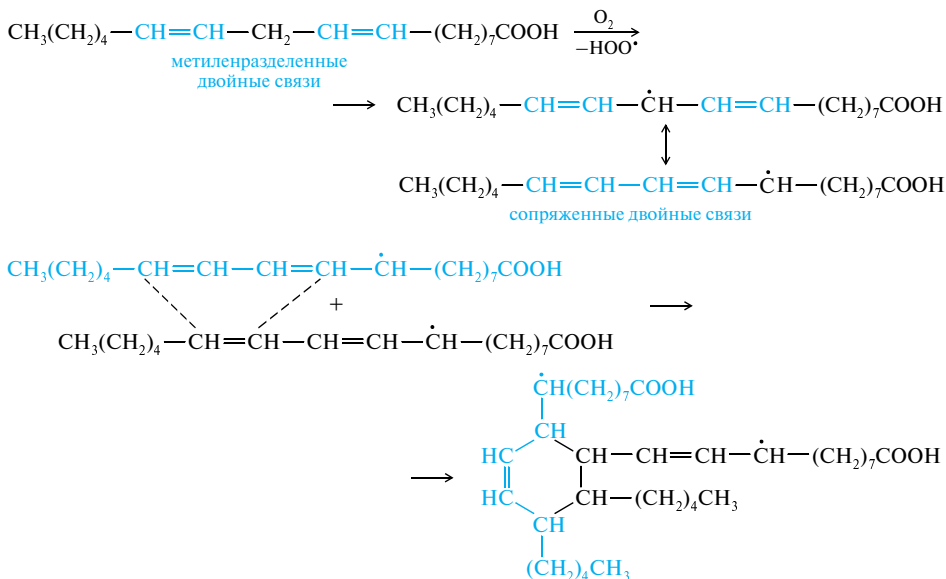
❗ Иодное число — масса иода (в граммах), которая может присоединиться к 100 г анализируемого образца.

Чем больше значение иодного числа, тем выше степень ненасыщенности жирных кислот, входящих в состав триацилглицеринов (см. 37.4.4; табл. 37.5).

#### 37.4.4. Окислительная полимеризация

Масла, содержащие значительное количество остатков полиеновых кислот, при достаточно длительном контакте с воздухом «высыхают». Процесс высыхания масел заключается в окислительной полимеризации.

В результате окисления кислородом воздуха масел в высших жирных кислотах с изолированными двойными связями происходит образование сопряженных систем двойных связей. Образовавшиеся свободные углеводородные радикалы, содержащие сопряженные двойные связи, затем полимеризуются по схеме диенового синтеза Дильса—Альдера (см. 9.3.3). Рекомбинация образующихся в результате диенового синтеза радикалов приводит к дальнейшей полимеризации.



Результат процесса высыхания выражается в том, что тонкие слои масел при контакте с воздухом через некоторое время превращаются в упругие пленки. По способности к высыханию масла подразделяют на невысыхающие, полувысыхающие и высыхающие (табл. 37.5).

Таблица 37.5. **Некоторые представители невысыхающих, полувысыхающих и высыхающих масел\***

Невысыхающие масла (тип олеиновой кислоты)	Полувысыхающие масла (тип линолевой кислоты)	Высыхающие масла (тип линоленовой кислоты)
Арахисовое (83—105)	Горчичное (93—107)	Конопляное (140—175)
Касторовое (81—90)	Кунжутное (103—112)	Льняное (174—183)
Миндальное (93—102)	Кукурузное (117—123)	Маковое (131—143)
Оливковое (80—85)	Подсолнечное (119—144)	
Персиковое (92—110)	Хлопковое (100—116)	

\* В скобках указано иодное число.

Надежным способом выявления высыхаемости масел является определение иодного числа, характеризующего степень ненасыщенности кислот в составе масел. Как видно из табл. 37.5, для высыхающих масел характерны более высокие значения иодных чисел, для невысыхающих — значительно меньшие и промежуточные значения — для полувысыхающих, что коррелирует с числом двойных связей и соответственно со способностью к окислительной полимеризации.

Способность масел к высыханию лежит в основе применения олифы, лаков и красок. Для медицины, наоборот, представляют интерес масла невысыхающие, поскольку они используются при приготовлении парентеральных лекарственных форм.

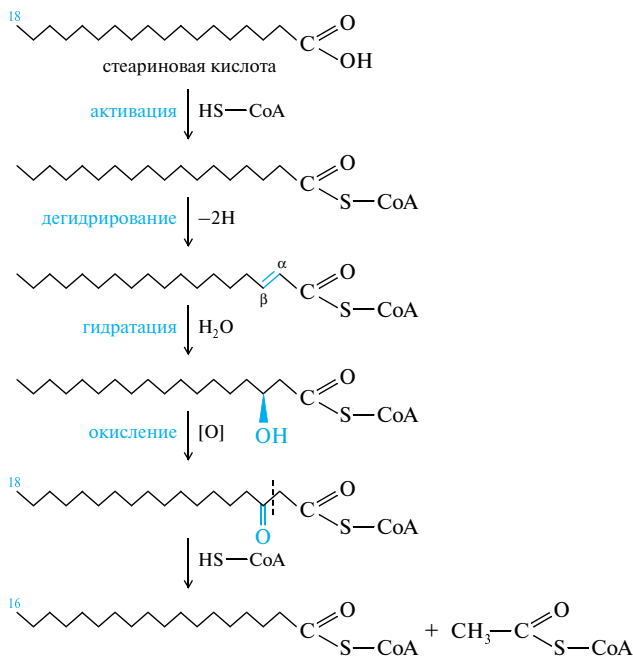
### 37.4.5. Окисление

Окислительные процессы с участием липидов и их структурных компонентов достаточно разнообразны. Ферментативное окисление жирных кислот является существенным источником энергии.

**$\beta$ -Окисление.** Это один из основных путей метаболизма высших жирных кислот в организме. Высшие жирные кислоты содержат большое число связей С—Н, при окислении которых выделяется энергия. Данный путь окисления называют  $\beta$ -окислением, так как окисление жирной кислоты происходит у  $\beta$ -атома углерода (схема 37.5).

Начальная стадия процесса состоит в активировании кислоты путем взаимодействия ее с коферментом А (HSCoA) и превращении в более реакционноспособный сложный тиоэфир. Затем происходит дегидрирование с образованием  $\alpha, \beta$ -ненасыщенной активированной жирной кислоты с двойной связью в *транс*-конфигурации. Присоединение молекулы воды к двойной связи приводит к образованию  $\beta$ -гидроксипроизводного тиоэфира высшей жирной кислоты. Дальнейшее окисление приводит к образованию  $\beta$ -оксопроизводного. В результате последующего отщепления ацетильной группы в виде ацетилкофермента А углеводородная цепь укорачивается на два атома углерода. Жирная кислота, укороченная на два атома углерода, опять подвергается последовательным реакциям дегидрирования, гидратации, окисления и отщепления ацетил-CoA. Таким образом, конечными продуктами  $\beta$ -окисления высшей жирной кислоты в результате ряда последовательных циклов являются молекулы ацетил-CoA.

Схема 37.5.  $\beta$ -Окисление высших жирных кислот



Ацетил-СоА играет также важную роль в организме как переносчик ацетильной группы на другие субстраты. В частности, с его участием из холина синтезируется нейромедиатор ацетилхолин (см. 25.6).

**Пероксидное окисление липидов.** При воздействии высокоактивных свободных радикалов липиды могут подвергаться пероксидному окислению (ПОЛ). В небольшом количестве свободные радикалы присутствуют всегда в нормальных условиях физиологической среды, и свободнорадикальные процессы в норме проходят в клетке постоянно. Однако под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды (ионизирующее или УФ-излучение, загрязнение атмосферы, табачный дым и др.) эти процессы могут усиливаться.

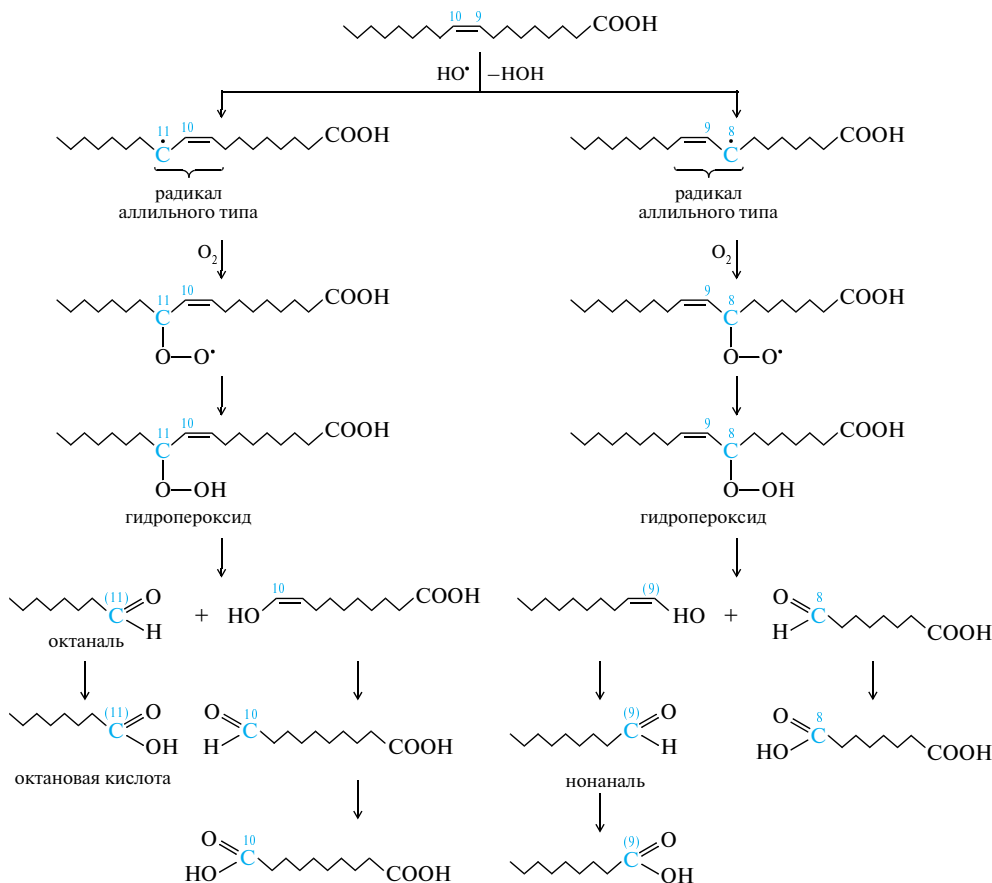
В составе липидов наиболее подвержены действию свободных радикалов высшие жирные кислоты, содержащие двойные связи. При атаке гидроксильным радикалом метиленовой группы, соседней с двойной связью, возникают радикалы аллильного типа, стабилизированные за счет участия  $\pi$ -электронов двойной связи (схема 37.6).

При действии кислорода образуются два пероксильных радикала, различающиеся расположением пероксидной группы, а именно у атомов углерода С-8 и С-11. В водной среде пероксильные радикалы легко превращаются в гидропероксиды, которые ввиду своей нестабильности уже при комнатной температуре распадаются с образованием альдегидов, далее окисляющихся в кислоты.

При окислении полиненасыщенных высших жирных кислот, входящих в состав липидов мембран, изменяются биофизические свойства мембран (эластичность, вязкость, проницаемость, гидрофобность и др.), что приводит к их повреждению.



Схема 37.6. Пероксидное окисление высших жирных кислот как структурных компонентов липидов



**Прогоркание.** Жиры и масла, а также лекарственные формы на их основе (мази, кремы) при длительном хранении на свету и в присутствии воздуха могут прогоркнуть.

Основными химическими процессами, ответственными за прогоркание, являются реакции гидролиза и окисления. Тип реакций, происходящих при прогоркании жиров и масел, зависит от входящих в их состав высших жирных кислот и от условий хранения.

При хранении жиров и масел может происходить возрастание *кислотного числа*.

**!** Кислотное число — масса гидроксида калия (в миллиграммах), необходимая для нейтрализации свободных жирных кислот, содержащихся в 1 г анализируемого образца.

Причин накопления в жирах и маслах свободных жирных кислот может быть несколько. Одной из них является гидролиз триацилглицеринов, протекающий при наличии в жире воды. Однако образующиеся в результате гидро-

лиза высшие жирные кислоты не имеют вкуса и запаха, потому увеличение их содержания не изменяет органолептических свойств жира.

Другой причиной, приводящей к повышению кислотного числа, является образование низших кислот под воздействием кислорода воздуха и ферментов.

Обычно жиры и масла, подвергшиеся окислению, содержат в некотором количестве пероксидные вещества. Качественно пероксидные вещества обнаруживаются по их способности выделять иод из иодида калия, на чем основано определение *пероксидного* (перекисного\*) *числа*. Эта проба очень чувствительна и позволяет выявить даже следы пероксидов, в основном гидропероксидов. Однако содержание пероксидных веществ в прогорклых жирах обычно невелико и небольшие значения пероксидных чисел обусловлены тем, что пероксиды очень активны и быстро превращаются в другие вещества. Этот факт иллюстрируется тем, что содержание пероксидов в прогорклом жире сначала увеличивается, достигая некоторого максимума, а затем уменьшается. Поэтому по содержанию пероксидов, характеризуемому величиной пероксидного числа, нельзя количественно однозначно оценить степень прогоркания.

Пероксидные вещества могут проявлять токсический эффект, они также являются предвестниками развития дальнейшего окисления, поэтому их обнаружение имеет важное значение.

К моменту появления обнаруживаемой органолептически прогорклости в образовании пероксидов бывает вовлечено столь малое количество триацилглицеринов, что это не сказывается на таких показателях, как кислотное, иодное числа и число омыления. Вещества, образование которых приводит к изменению этих чисел, сами по себе не вызывают появления прогорклого вкуса и запаха. Поэтому изменение перечисленных выше показателей не может служить основанием для констатации наличия прогорклости или установления ее степени.

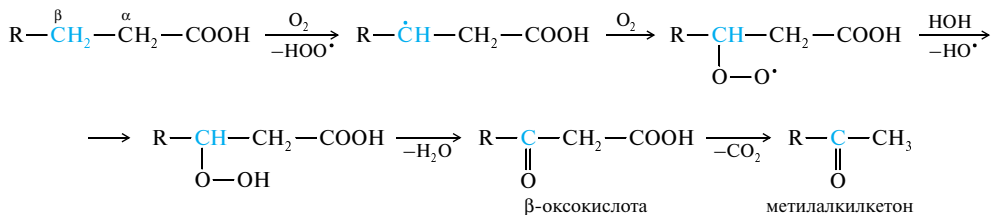
В прогорклом жире и масле, как правило, присутствуют вещества с разными кислородсодержащими функциональными группами (одно- и двухосновные кислоты, альдегиды, кетоны и др.). Для жиров, в которых преобладают насыщенные жирные кислоты, характерно образование кетонов (кетонное прогоркание), для жиров и масел с высоким содержанием ненасыщенных кислот — альдегидов (альдегидное прогоркание). Носителями прогорклого вкуса, как правило, являются альдегиды и кетоны.

Триацилглицерины, содержащие насыщенные жирные кислоты, в меньшей степени подвержены прогорканию. При невысокой температуре и отсутствии ускоряющих веществ первая фаза автоокисления триацилглицеринов — образование свободных радикалов — протекает с трудом. При воздействии света образование свободных радикалов возрастает. Этим объясняется повышенная скорость окисления жиров на солнечном свету. Так, взаимодействие с кислородом метиленовых групп, находящихся в  $\beta$ -положении к карбоксильной группе, приводит к образованию оксокислот.  $\beta$ -Оксокислоты способны декарбоксилироваться с образованием метилалкилкетонов (схема 37.7).

---

\* Прежнее название — *перекисное число* — следует считать устаревшим в связи с тем, что в русскоязычной литературе термин *перекись* заменен на *пероксид*.

Схема 37.7. Окисление насыщенных высших жирных кислот, входящих в состав жиров и масел



### 37.5. Поверхностно-активные вещества

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) не представляют собой единого класса соединений со сходными функциональными группами или родственной базовой структурой. Общим свойством ПАВ является их способность снижать поверхностное натяжение жидкостей, в особенности воды. Это свойство присуще многим классам органических соединений, например спиртам, альдегидам, кислотам, кетонам, углеводородам и различным их производным, в том числе отдельным группам липидов и некоторым их структурным компонентам.

Примерно половина всех производимых в настоящее время ПАВ приходится на моющие и чистящие средства, а остальная часть находит применение в качестве эмульгаторов, стабилизаторов, флотационных средств, диспергаторов при измельчении твердых тел и т. п. В настоящем разделе основное внимание будет уделено тем ПАВ, которые представляют интерес для фармацевтической и медицинской промышленности.

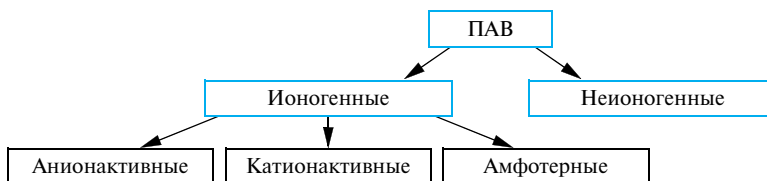
Специфика строения большинства ПАВ состоит в их дифильности, т. е. сочетании в молекуле гидрофильной и гидрофобной частей.

Полярной частью молекулы могут являться различные функциональные группы:  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{OSO}_3\text{H}$  и др.; неполярной — углеводородные (алифатические или ароматические) радикалы.

Основное направление использования ПАВ в фармации базируется на их эмульгирующей способности. ПАВ благоприятно влияют на процессы распределения мазей и кремов на коже и слизистой, способствуют всасыванию из них лекарственных веществ, улучшают физико-механические, в частности реологические, свойства лекарственных форм, повышают их стабильность.

По способности к ионизации в полярной среде ПАВ делятся на *ионогенные* и *неионогенные* (схема 37.8).

Схема 37.8. Общая классификация ПАВ



### 37.5.1. Ионогенные ПАВ

Поверхностно-активные вещества, молекулы которых могут ионизироваться в воде, называются ионогенными.

Если молекулы ПАВ ионизируются таким образом, что поверхностная активность обусловлена образовавшимися анионами, то ПАВ этого типа называются *анионактивными*. Если же молекулы ПАВ ионизируются так, что поверхностная активность обусловлена образовавшимися катионами, то ПАВ такого типа называются *катионактивными*.

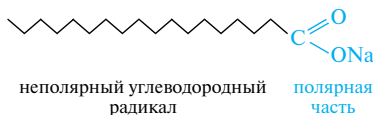
ПАВ с несколькими полярными группами, которые в воде, в зависимости от условий, могут быть ионизированы с образованием как анионов, так и катионов, называются *амфотерными* (амфолитными). При определенном значении pH молекулы таких ПАВ не диссоциируют и ведут себя как неионогенные вещества.

**Анионактивные ПАВ.** ПАВ такого типа более широко используются в фармации по сравнению с другими ионогенными ПАВ. Их применяют для получения устойчивых основ для мазей и других лекарственных форм.

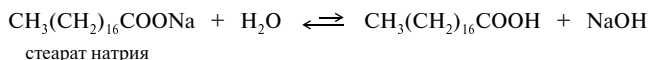
К анионактивным ПАВ относятся:

- мыла;
- алкилсульфаты;
- алкансульфонаты и алкилбензолсульфонаты.

Высшие жирные кислоты и мыла имеют неполярную часть молекулы (углеводородный радикал) и полярную (карбоксильную группу или карбоксилат-ион):



Сочетание в одной молекуле неполярной и полярной частей обуславливает ее поверхностно-активные свойства. Поэтому высшие жирные кислоты и мыла широко используются в качестве эмульгаторов в фармацевтической и косметической промышленности. Натриевые соли высших жирных кислот имеют твердую консистенцию, калиевые — жидкую. Мыла, являясь солями слабых кислот и сильных оснований, частично гидролизуются в воде с образованием свободной кислоты и гидроксида щелочного металла, поэтому их растворы имеют щелочную реакцию:



Растворимые в воде мыла — калиевые, натриевые, аммониевые и триэтаноламмониевые — применяются в качестве моющих средств. В жесткой воде ионы кальция и магния связываются карбоксилат-ионом, образуя нерастворимые соли. Это приводит к снижению моющей способности мыла в жесткой воде.

В медицинской и фармацевтической практике сами мыла, а также в сочетании с другими компонентами используются в качестве моющих и дезинфи-

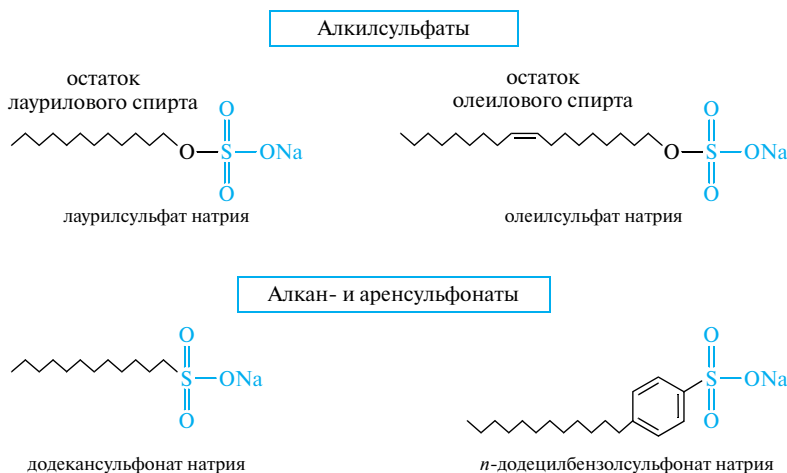
цирующих средств, например для дезинфекции кожи и хирургических инструментов (зеленое мыло, дегтярное, зеленое мыло с добавкой формальдегида, крезола и т. д.) и как дерматологические средства. Натриевые и калиевые мыла входят в состав прописей ряда мазей (например, мазь Вилькинсона и др.), свинцовые мыла являются главной составной частью свинцовых пластырей, стеараты алюминия и цинка используются в производстве косметической пудры, стеарат магния — в производстве твердых лекарственных форм.

Поверхностной активностью обладают и другие органические вещества, имеющие сходный с мылами принцип строения. К ним относятся натриевые соли алкилсульфатов и алкансульфонатов (схема 37.9). Калиевые соли алкилсульфатов также имеют очень ограниченную растворимость. Эти виды ПАВ содержат в молекуле длинноцепочечный алкильный радикал.

Алкилсульфаты представляют собой соли сложных эфиров высших спиртов с серной кислотой, а алкан- и алкилбензолсульфонаты — соли длинноцепочечных сульфоновых кислот и характеризуются наличием связи C—S—O (см. схему 37.9).

С удлинением цепи стабилизирующая активность ухудшается, так как уменьшается растворимость в воде. Оптимальными поверхностно-активными свойствами обладают додецилсульфат и *n*-додецилбензолсульфонат (см. схему 37.9). Эти ПАВ термически стабильны, малотоксичны, не раздражают кожу человека и удовлетворительно подвергаются биологическому распаду в водоемах.

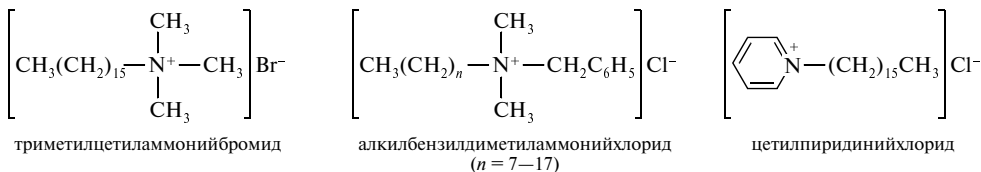
Схема 37.9. Структура некоторых сульфатов и сульфонатов



Алкилсульфаты используются в фармации в качестве эмульгаторов, алкилбензолсульфонаты имеют наибольшее значение как моющие средства.

**Катионактивные ПАВ.** Поверхностную активность у ПАВ этого типа проявляет сравнительно объемная катионная часть молекулы. Большинство катионактивных ПАВ являются азотсодержащими соединениями, например тетраалкиламмониевые соли (схема 37.10), имеющие еще название *инвертные мыла (обращенные мыла)*.

### Схема 37.10. Структура некоторых катионных ПАВ



Четвертичные аммониевые соединения с атомом азота в гетероциклическом кольце объединяют сотни ПАВ, имеющих промышленное значение. Они включают соединения, содержащие гетероциклы — пиридин, хинолин, имидазол и др., например цетилпиридинийхлорид (см. схему 37.10).

Катионные ПАВ слабее снижают поверхностное натяжение, чем анионные, но они способны взаимодействовать с поверхностью адсорбента, например с клеточными белками бактерий, обуславливая бактерицидное действие. Их применение при изготовлении эмульсионных мазей и кремов ограничено в связи с тем, что часто они физиологически неиндифферентны, а эмульсии легко разрушаются при контакте с поверхностью кожи. Катионные ПАВ чаще используются как дезинфицирующие средства.

**Амфотерные ПАВ.** В зависимости от pH среды амфотерные ПАВ проявляют свойства катионных или анионных ПАВ. При определенном значении pH, называемом изоэлектрической точкой, амфотерные ПАВ существуют в виде диполярных ионов. Катионными группами обычно являются первичная, вторичная или третичная аммониевые группы, остаток пиридина или имидазола; анионными — карбоксильные, сульфатные, фосфатные группы. Из амфотерных ПАВ наиболее широкое применение в фармацевтической, косметической и пищевой промышленности получили фосфолипиды.

Амфотерные ПАВ растворяются в воде, обладают хорошими поверхностно-активными свойствами, устойчивы по отношению к действию кислот и щелочей.

### 37.5.2. Неионогенные ПАВ

Молекулы ПАВ неионогенного типа вообще не ионизируются. Неионогенные ПАВ химически индифферентны, мало чувствительны к изменениям температуры, pH среды и присутствию сильных электролитов. Они состоят из длинной углеводородной цепочки с несколькими полярными, но неионогенными группами (гидроксильными, эфирными и др.).

**Высшие жирные спирты.** Длинноцепочечные спирты не обладают ярко выраженными эмульгирующими свойствами. Как правило, при изготовлении кремов и мазей используются смеси неионогенного (слабого) эмульгатора, который дополнительно является и регулирующим консистенцию фактором, с эффективными ионогенными эмульгаторами. Так, широко используемый в фармации *эмульгатор № 1* состоит из натриевых солей  $\text{C}_{16}-\text{C}_{18}$ -алкилсульфатов в смеси с длинноцепочечными спиртами, чаще всего цетиловым и стеариловым.

**Эфиры многоатомных спиртов.** Спиртовыми компонентами в этих эфирах чаще являются:

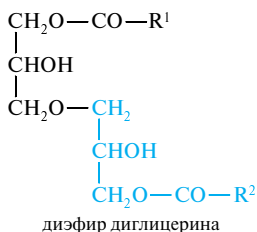
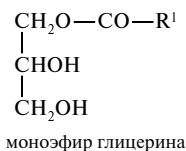
- глицерин;
- полиэтиленгликоль;

- сорбитан (см. 31.3.2);
- моно- и олигосахариды.

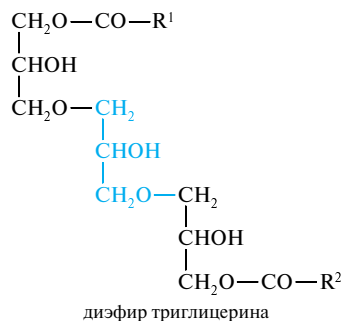
**Эфиры глицерина.** Смеси моно-, ди- и триэфиров глицерина в силу своей физиологической безвредности часто используются в качестве эмульгаторов в фармацевтической, косметической, а также в пищевой промышленности (при производстве майонезов, маргаринов и др.). По сравнению с триацилглицеринами неполные ацилглицерины более гидрофильны.

Для стабилизации эмульсионных основ мазей применяются смесь моно- и диэфиров диглицерина и стеариновой кислоты (*эмульгатор Т-1*) и смесь моно- и диэфиров триглицерина с пальмитиновой и стеариновой кислотами (*эмульгатор Т-2*). Эти смеси являются не только эмульгаторами, но служат также структурообразователями при изготовлении кремов, мазей и суппозиторий. В качестве пищевых эмульгаторов используются также эфиры моно- и диацилглицеринов высших жирных кислот с лимонной и молочной кислотами. Такие эмульгаторы имеют отчасти анионный характер.

Некоторые моно- и диэфиры ВЖК с глицерином

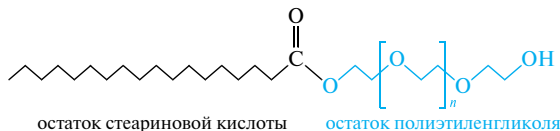


$\text{R}^1\text{CO}, \text{R}^2\text{CO}$  — остатки пальмитиновой или стеариновой кислот

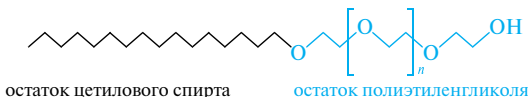


**Эфиры полиэтиленгликоля.** Для повышения растворимости неионогенных эмульгаторов усиливают их гидрофильность путем введения полярных групп. С этой целью, например, используют сложные эфиры высших жирных кислот и простые эфиры высших жирных спиртов с полиэтиленгликолем. Для достижения заданной гидрофильности вводится от 7 до 50 оксиэтиленовых групп  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  (в зависимости от гидрофобности радикала). Число оксиэтиленовых групп указывается в торговом названии цифрой, например «стеарат-3» и «стеарат-20» означают, что эфир содержит соответственно 3 и 20 оксиэтиленовых групп.

Сложный эфир полиэтиленгликоля



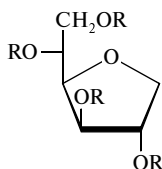
Простой эфир полиэтиленгликоля



**Эфиры сорбитана.** В фармацевтической и косметической промышленности в качестве неионогенных эмульгаторов широко используются *спэны* и *твины*.

Спэны представляют собой сложные эфиры высших жирных кислот с циклическим спиртом сорбитаном.

Общая структура спэнов



R — от 1 до 4 ацильных остатков высших жирных кислот\*

В зависимости от входящих в состав высших жирных кислот и степени этерификации спирта различают несколько видов спэнов. Наиболее распространены спэн-80, основным компонентом которого является сорбитанмоноолеат.

Спэн-20



Спэн-65



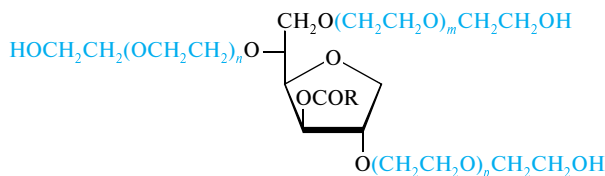
Спэн-80



Для повышения гидрофильности спэнов в их молекулы дополнительно вводят остатки полиэтиленгликоля.

Эфиры высших жирных кислот и полиоксиэтилированного сорбитана называются *твинами* (сорбиталами).

Общая структура твинов



RCO — остаток высшей жирной кислоты

Твины различаются остатками высших жирных кислот и степенью полимеризации этиленоксида (табл. 37.6). Наиболее распространен твин-80.

\* Остатки кислот могут находиться в различных положениях.



Таблица 37.6. Основные представители твинов

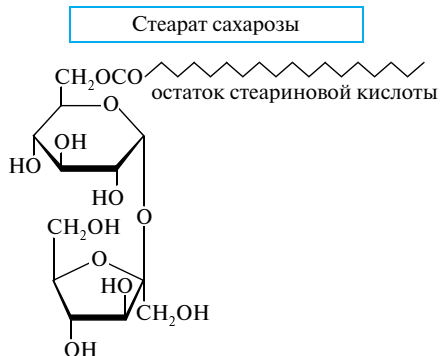
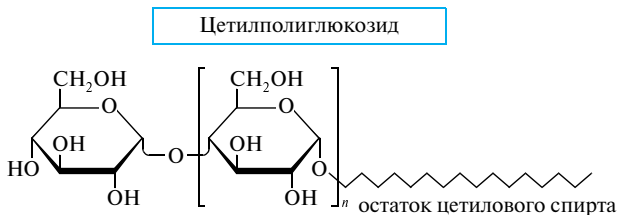
Торговая марка	Название	Степень оксиэтилирования ( $n + m + p$ )
Твин-20	Сорбитанполиоксиэтиленмонолаурат	20
Твин-40	Сорбитанполиоксиэтиленмонопальмитат	20
Твин-60	Сорбитанполиоксиэтиленмоностеарат	20
Твин-80	Сорбитанполиоксиэтиленмоноолеат	20

Твины хорошо растворяются в воде и органических растворителях, смешиваются с углеводородами (например, вазелином) и жирами, выдерживают стерилизацию, устойчивы при любых значениях pH и высоких концентрациях электролитов.

Спэны и твины построены по общему принципу, как и остальные ПАВ. В их молекулах имеются неполярная и полярная части. Радикалы высших жирных кислот составляют неполярную часть молекулы. Свободные гидроксильные группы в спэнах, а также фрагменты полиэтиленгликоля в твинах представляют полярные части молекул.

Меняя число оксиэтиленовых остатков, а также степень этерификации высшими жирными кислотами, можно регулировать гидрофильные и гидрофобные свойства спэнов и твинов.

**Эфиры сахаров.** Тенденция в сторону предпочтения натурального сырья приводит к возрождению ПАВ на основе сахаров. Сложные и простые эфиры глюкозы и сахарозы нетоксичны, биоразлагаемы и обладают даже при высоких концентрациях хорошей совместимостью с кожей и слизистой, со многими лекарственными средствами. В зависимости от степени этерификации углеводного фрагмента можно получить большое число эмульгаторов с различными свойствами.



### 37.5.3. Липосомы

В 1965 г. А. Бенгхем с соавторами обнаружили способность отдельных фосфолипидов в водной среде в определенных условиях формировать везикулы (от англ. *vesicle* — маленький пузырек) с бислоевой липидной мембраной. Это открытие способствовало интенсивному изучению липидных везикул, получивших позднее название *липосом* (от греч. *lipos* — жир и *soma* — тело).

Липосомами называются замкнутые сферические пузырьки, которые содержат один или несколько бислоев липидов, ограничивающих внутреннее водное пространство.

Липосомы можно получить путем интенсивной обработки ультразвуком водных дисперсий липидов. Для приготовления липосом могут использоваться растительные, животные, синтетические, полимерные и модифицированные фосфолипиды. Если диспергирование проводить в водном растворе, содержащем лекарственные средства, то часть их вместе с водой попадает во внутреннее пространство липосом. При этом гидрофильные лекарственные средства проникают во внутренний объем бислоевых липидных везикул, а гидрофобные — в их мембрану.

Липосомы могут иметь различные размеры (5 мкм — 20 нм), формы (дискообразные, длинные и тонкие трубки) и различное число липидных бислоев (от нескольких десятков, а то и сотен до одного).

Способностью формировать бислоевую структуру мембран липосом обладают фосфолипиды, гидрофобная часть которых представлена достаточно длинной углеводородной цепью. Характерной особенностью сложных липидов является их дифильность, обусловленная наличием неполярных гидрофобных и полярных ионизированных гидрофильных группировок. В фосфатидилхолинах, например, углеводородные радикалы жирных кислот образуют два неполярных «хвоста», а сложноэфирные, фосфатная и холиновая группы — полярную часть.

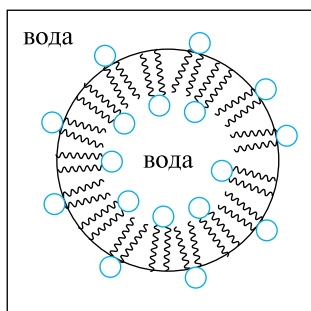
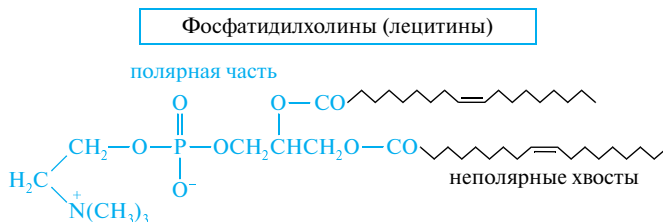
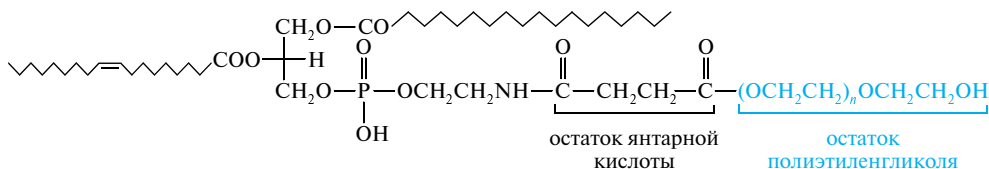


Рис. 37.1. Строение липосомы

Фосфолипиды как дифильные соединения в низких концентрациях образуют на границе вода—воздух мономолекулярную пленку, при повышении концентрации объединяются в замкнутые сферические мицеллы, при специально подобранных условиях и воздействии ультразвука получают липосомы, содержащие фосфолипидный бислой и внутреннее водное пространство (рис. 37.1).

Гидрофобный характер липосом зависит от состава фосфолипидов, формирующих их мембрану, и увеличивается в ряду: фосфатидилсерин < < фосфатидилхолин < сфингомиелин.

Для увеличения степени гидрофильности липосом используют введение в молекулу фосфолипид полиэтиленгликоля.



Использование липосом в качестве носителей лекарств обусловлено уникальностью их свойств, среди которых основными являются отсутствие токсичности, иммуногенности и аллергических реакций организма в ответ на их введение, биосовместимость с клетками макроорганизма, биodeградируемость (способность разрушаться под действием обычных ферментов, присутствующих в организме) и способность пролонгировать действие лекарственных средств путем доставки их в ряде случаев внутрь клеток, преодолевая межклеточные барьеры.

При пероральном применении липосомальные лекарственные средства, проникая через желудочно-кишечный барьер, транспортируются далее в различные клетки, органы и ткани. Бислойная липидная мембрана предохраняет в этом случае иммобилизованные в липосому лекарственные вещества от действия желудочного сока и протеолитических ферментов. Это дает возможность использовать ферменты, полипептидные гормоны, некоторые белки и другие лабильные вещества, которые в обычной форме разрушаются в желудке.

Широкие перспективы открылись в области онкологии, работающей с цитотоксическими веществами. Использование липосом позволяет «доставить» лекарство в злокачественные ткани, обойдя нежелательные реакции, связанные с действием лекарства на нормальные ткани, при этом снижается токсический эффект, а также предотвращается инактивация или потеря препарата.

В липосомы можно включать радиоактивные, рентгеноконтрастные, парамагнитные вещества, а также отражающие ультразвук вещества, с тем чтобы повысить качество изображений, получаемых такими методами диагностики, как компьютерная томография, рентгенография и др.

# ИЗБРАННЫЕ ГЛАВЫ ПО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМ СОЕДИНЕНИЯМ

В основу общепринятой систематизации органических соединений положено деление их на *классы* в соответствии с природой функциональных групп (см. 1.1). Однако существует множество органических веществ, в первую очередь природного происхождения, для которых признак отнесения к определенным классам практически неприменим из-за сложности их структуры. Такие соединения объединяются в крупные классификационные сообщества по другим признакам, чаще всего по наличию родственного *углеродного скелета*. Это обусловлено спецификой биогенеза этих соединений с использованием специальных углеродсодержащих блоков. Соединения, построенные по определенному биогенетическому принципу, образуют «свои» сообщества, которые в литературе часто называют «семействами» (по аналогии с миром животных и растений).

Для специалистов медико-биологической и фармацевтической специальностей наибольший интерес представляют семейства таких соединений, как алкалоиды, терпеноиды, стероиды, эйкозаноиды, флавоноиды и др. Они являются настоящими сокровищницами биологически активных соединений, используемых в разных аспектах в фармации и медицине.

В пределах учебной программы краткое представление об этих веществах было дано в соответствующих главах настоящего учебника. В последнее время в области биологически активных соединений появилось много нового информационного материала.

Активно развивающимся направлением является изучение фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Эта интегральная проблема базируется на сочетании фармакологических, клинических, фармацевтических представлений. Не будет преувеличением отметить весомый, а порой основополагающий вклад, вносимый химическими исследованиями в установление метаболических путей лекарственных средств.

Попытка включения хотя бы некоторой части сведений по выше перечисленным проблемам в учебный материал приводила к существенному возрастанию объема материала, что создавало бы трудности для студентов в работе с учебником. Поэтому авторы, сознавая большую значимость современных обзорных данных, представили их ниже в виде ряда избранных глав. Некоторые из них, в частности гл. 42 и 43, включают результаты многолетних научных исследований авторов.

Предусматривается, что материал части VIII может быть востребован рядом профильных учебных дисциплин, такими как фармакогнозия, фармацевтическая химия, фармакология, токсикологическая химия, технология лекарственных средств.

# Глава 38

## АЛКАЛОИДЫ II

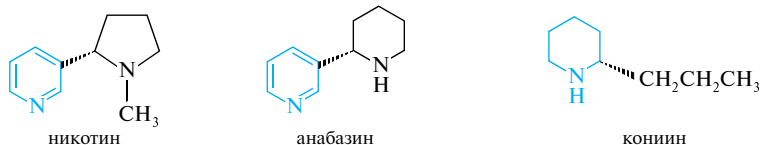
Ключевые вопросы по алкалоидам в соответствии с учебной программой были изложены в гл. 35. В настоящей главе приводится более расширенная информация по алкалоидам, отражающая в большей степени современное состояние изучения этой важной группы природных соединений. Расширено представительство ранее рассмотренных групп алкалоидов. Наряду с этим описано большое число алкалоидов других классификационных групп, содержащих в своей основе гетероциклические системы индола, хинолизида, пирилизидина, имидазола и т. д. Рассмотрены следующие аспекты строения и свойств алкалоидов:

- стереоизомерия;
- установление строения алкалоидов и конфигурации асимметрических атомов;
- примеры создания синтетических лекарств с использованием алкалоидов в качестве моделей;
- некоторые вопросы связи строения алкалоидов с их биологической активностью;
- синтеза алкалоидов и их аналогов;
- биогенез алкалоидов.

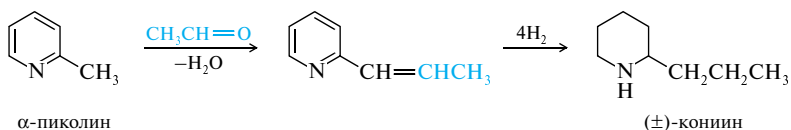
### 38.1. Алкалоиды группы пиридина и пиперидина

Ранее были приведены такие представители этой группы, как никотин и анабазин (см. 35.3.1). В настоящей главе описаны некоторые другие алкалоиды, содержащие кольцо пиридина и пиперидина.

**Кониин** содержится в семенах болиголова пятнистого (*Conium maculatum* L.), представляет собой бесцветную жидкость с неприятным мышинным запахом. Кониин — токсичное соединение, вызывает паралич дыхательных мышц, поэтому семена болиголова считаются недопустимой примесью к семенам других растений семейства зонтичных. По одной из версий настойкой болиголова был отравлен древнегреческий философ Сократ.



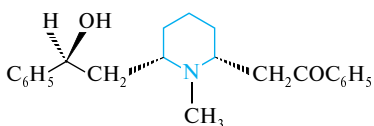
**Синтез кониина.** Кониин был первым алкалоидом, который удалось получить довольно простым синтетическим методом (Ладенбург, 1866). На первой стадии была осуществлена реакция кротоновой конденсации между  $\alpha$ -пиколином (СН-кислота, метиленовая компонента) и ацетальдегидом, который играл роль карбонильной компоненты (см. 27.1.6). Полученный продукт затем был восстановлен в рацемический кониин. Разделение рацемата было проведено с помощью D-винной кислоты (см. 25.3.1).



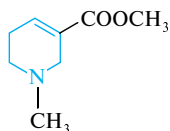
**Лобелин** содержится в североамериканском растении *Lobelia inflata* L., проявляет возбуждающее действие на дыхательный центр и применяется в медицине в качестве analeптического средства.

**Ареколин** был выделен из арековой пальмы (*Areca catechu* L.), токсичен, вызывает сужение зрачка и слюнотечение. Проявляет антигельминтное действие, благодаря чему используется в ветеринарии.

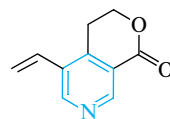
**Генцианин** (эритроцин) содержится в траве золототысячника (*Centaureum erythraea* Rafn.). Генцианин генетически связан с изопреноидами (см. 36.1; 40.13). Будучи алкалоидом, он одновременно является одним из представителей иридоидов (см. 39.1.2). В структуре генцианина, помимо пиридинового ядра, содержится  $\delta$ -лактонное кольцо.



лобелин



ареколин

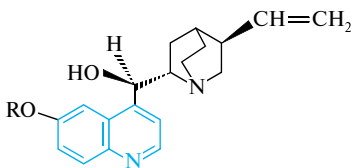


генцианин (эритроцин)

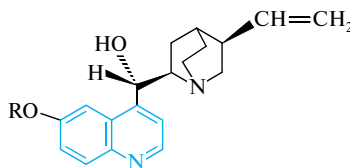
## 38.2. Алкалоиды группы хинолина

Кроме упоминавшегося ранее хинина (см. 35.3.2) к этой группе относятся близкие ему по структуре хинидин, цинхонин и цинхонидин, а также эхинопсин.

**Хинидин, цинхонин и цинхонидин**, наряду с хинином, содержатся в хинной коре. Хинидин является диастереомером хинина, а цинхонидин и цинхонин отличаются, соответственно, от хинина и хинидина отсутствием метоксигруппы.



хинин (R = OCH<sub>3</sub>)  
цинхонидин (R = H)



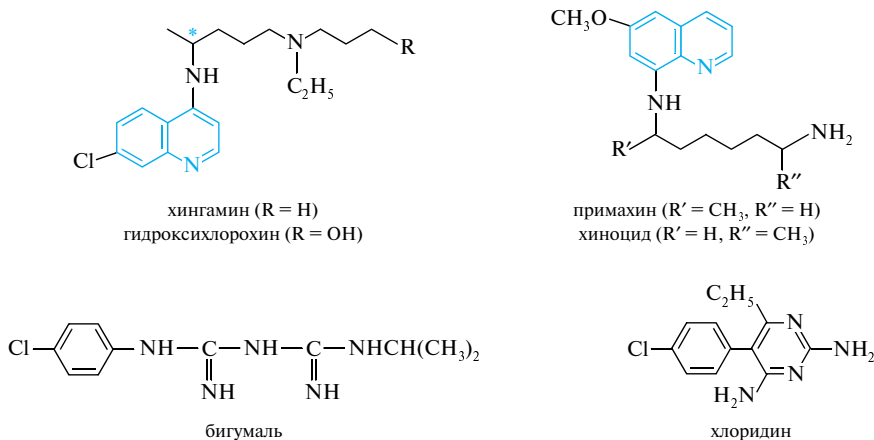
хинидин (R = OCH<sub>3</sub>)  
цинхонин (R = H)

Хинидин применяется как антиаритмическое средство. Цинхонин и цинхонидин используются в качестве оптически активных оснований для разделения энантиомеров карбоновых кислот. Хинолиновые алкалоиды используются в качестве хиральных катализаторов в органическом синтезе; из-за сравнительно низкой токсичности они имеют преимущество перед такими обычно применяемыми для этих целей алкалоидами, как стрихнин и бруцин (см. 38.6).

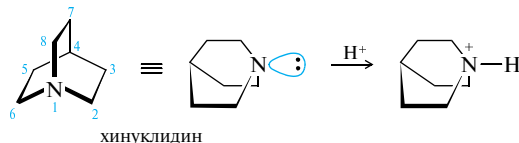
Как уже упоминалось, хинин обладает противомаларийным действием. С опорой на хинин как на модель создано большое число синтетических противомаларийных препаратов, более эффективных и менее токсичных, чем хинин. Некоторые из них имеют определенное структурное сходство с хинином, в частности содержат хинолиновую гетероциклическую систему, алифатическую аминогруппу в боковой цепи, метоксигруппы в бензольном кольце (схема 38.1). Такими препаратами являются хингамин, гидроксихлохин, примакхин и хиноцид. Следует отметить, что оба энантиомера хингамина обладают одинаковой фармакологической активностью.

Такие противомаларийные средства, как бигумаль и хлоридин, не имеют общих с хинином структурных фрагментов.

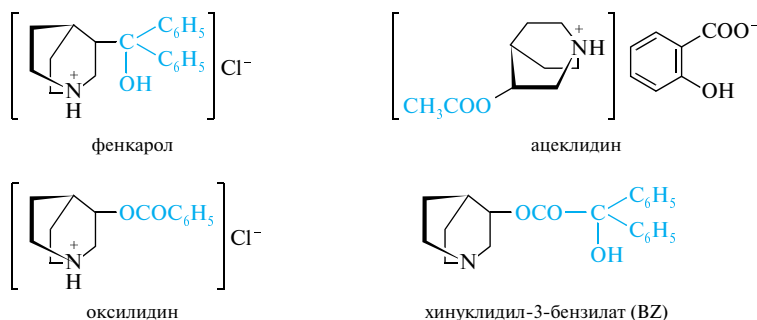
Схема 38.1. Синтетические противомаларийные средства



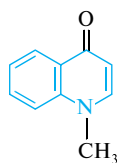
**Хинуклидин.** В структурах алкалоидов хинной коры имеется фрагмент мостиковой бициклической структуры хинуклидина (1-азабицикло[2.2.2]октана). Каждый цикл в хинуклидине жестко зафиксирован в форме ванны. В хинуклидине неподеленная пара электронов атома азота экспонирована наружу, а атом азота не подвержен пирамидальной инверсии (см. 21.4). Хинуклидин проявляет сильные основные свойства ( $pK_{BH^+} 11,1$ ), и в молекуле хинина и других хинных алкалоидов атом азота хинуклидиновой системы протонируется в первую очередь.



Фрагмент хинуклидина является фармакофорной группировкой и содержится в структурах некоторых синтетических лекарственных соединений, например антигистаминного средства фенкарола, холиномиметика ацеклидина и транквилизатора оксилидина. Хинуклидил-3-бензилат (BZ) относится к боевым отравляющим веществам психотропного действия. BZ представляет собой эфир хинуклидинола-3 и бензойной (гидроксифенилуксусной) кислоты. Структурное сходство всех четырех соединений состоит в наличии заместителей в положении 3 хинуклидиновой системы.



**Эхинопсин** содержится в семенах мордовника обыкновенного и шароголового (*Echinops ritro* L. и *E. sphaerocephalus* L.). Нитрат эхинопсина — стимулятор центральной и периферической нервной системы, по фармакологическому действию близок к стрихнину, но существенно менее токсичен.



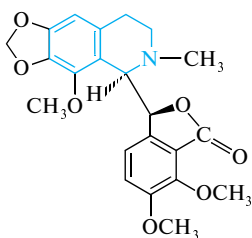
эхинопсин

### 38.3. Алкалоиды группы изохинолина

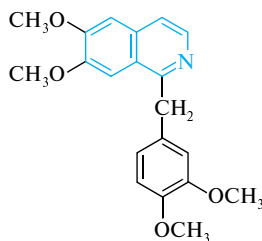
Значение изохинолиновых алкалоидов для медицины весьма велико. Помимо уже упомянутых морфина, кодеина и папаверина (см. 35.3.3), многие алкалоиды этой группы и их синтетические аналоги нашли применение в качестве лекарственных средств.

**Наркотин** известен как один из главных алкалоидов опиума. Содержание наркотина в опиуме достигает 10%. Несмотря на определенное структурное сходство с папаверином, наркотин по фармакологическому действию сходен с морфином, но значительно менее активен.

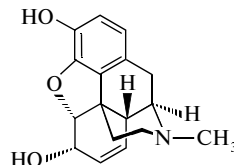
**Морфин** является сильным анальгетиком, однако широкому применению его в качестве анальгетика препятствует быстрое возникновение наркозависимости. Это обстоятельство стимулировало поиск синтетических опиатов, у которых сохранялась бы анальгетическая активность, но не было бы так сильно выражено свойство вызывать наркозависимость.



наркотин



папаверин

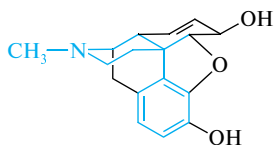


морфин

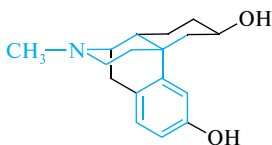
Взаимосвязь между структурой и фармакологической активностью опиатов давно и всесторонне изучается. Установлено, что морфиноподобным действием обладают не только различные производные морфина, но и соединения со значительно более простыми структурами. В структуре морфина за анальгетическую активность ответственна часть его молекулы (фармакофорная группа, выделена цветом), включающая ароматическое и пиперидиновое кольца. Исходя из этого, получен целый ряд синтетических заменителей морфина (схема 38.2). К сожалению, все они в той или иной степени вызывают привыкание к препарату.



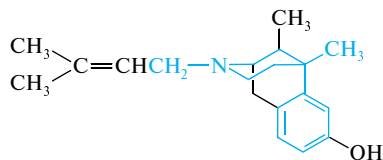
Схема 38.2. Синтетические опиаты



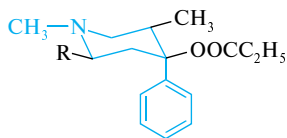
морфин (приведен для сравнения)



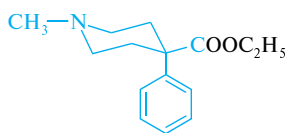
леворфан



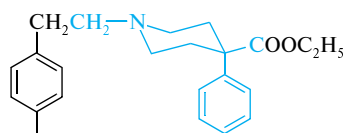
пентазоцин



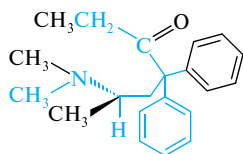
промедол (R = CH<sub>3</sub>)  
низентил (R = H)



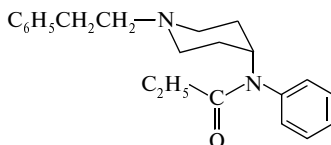
лидол (петидин)



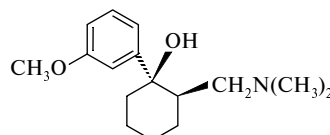
лерит



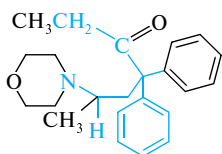
метадон (феналон)



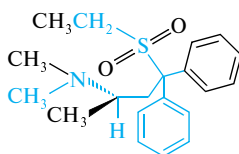
фентанил



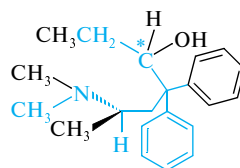
трамал (трамадол)



фенодоксин



(I)



метадол

Как и морфин, леворфан и пентазоцин имеют жесткую, не подверженную конформационным изменениям структуру. Леворфан обладает более сильным, чем морфин, анальгезирующим действием, однако высокая способность вызывать болезненное привыкание препятствует его применению в практической медицине. Пентазоцин по анальгезирующей активности значительно уступает морфину, но в то же время он в меньшей степени вызывает привыкание.

Такие препараты, как промедол, низентил, лидол и лерит, можно рассматривать как производные 4-фенилпиперидина. По обезболивающему действию они уступают морфину: промедол — в 2—4 раза, лидол — в 10 раз.

В молекуле метадона отсутствует пиперидиновое кольцо, однако две алкильные цепочки, соединенные с центральным атомом углерода, можно рассматривать как фрагменты этого кольца. Метадон по анальгезирующей активности в 1,5—2 раза превосходит морфин.

Структуры фентанила и ترامала имеют весьма отдаленное сходство с морфином, тем не менее они проявляют все свойства опиатов. Фентанил, например, в 100—400 раз активнее морфина.

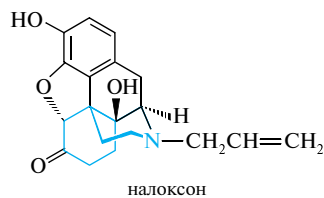
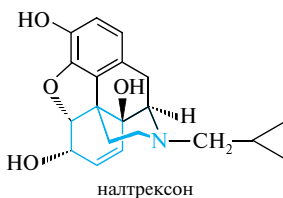
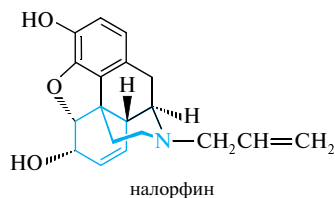
Выделенный из растительного сырья морфин является левовращающим, его синтетический правовращающий изомер полностью лишен анальгезирующего действия. Аналогичная картина наблюдается в случае леворфана: его правовращающий энантиомер, декстрорфан также не обладает свойствами анальгетика. У пентазоцина фармакологическая активность обусловлена только левовращающим изомером и у метадона более высокую активность проявляет левовращающий *R*-изомер. У фенодокина — морфолинового аналога метадона — анальгетической активностью обладает лишь левовращающий изомер.

При замене в молекуле метадона кетонной группы на группу  $-\text{SO}_2-$  получен сульфон (I) с активностью, аналогичной метадону. Здесь так же, как и в случае самого метадона, левовращающий энантиомер активнее правовращающего (примерно в 20 раз).

При восстановлении в молекуле метадона кетонной группы образуется вторичный спирт метадол, в молекуле которого в дополнение к имеющемуся появляется еще один центр хиральности (помечен звездочкой на схеме 38.2). Все четыре стереоизомера метадола обладают разной биологической активностью.

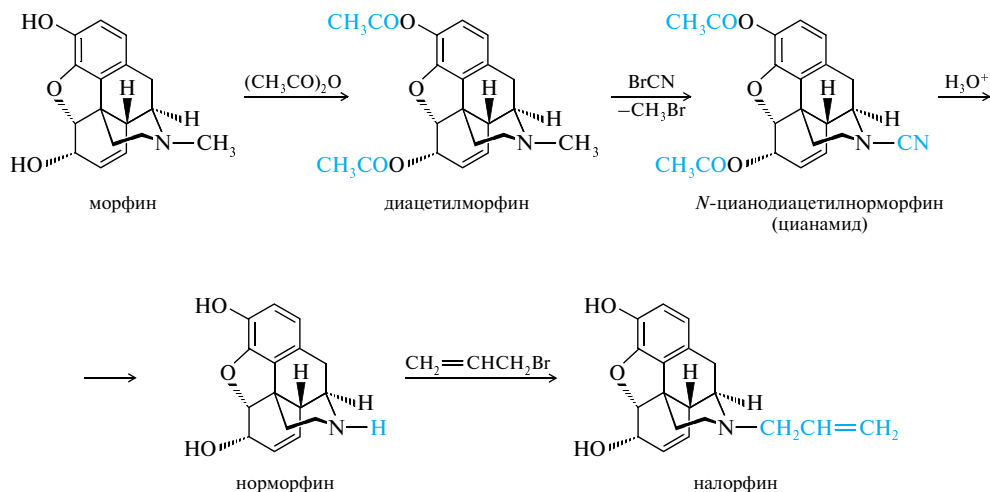
Замена в молекуле морфина *N*-метильной группы более объемным радикалом приводит к существенному изменению фармакологических свойств. Так, налорфин и налтрексон (см. 4.4.1) являются антагонистами морфина и других опиатов. Они используются для снятия абстиненции у морфинистов, а также при передозировке опиатов. Избирательным антагонистом морфина, т. е. соединением, полностью лишенным его фармакологических свойств, является налоксон. Такие антагонисты используются при изучении механизма анальгезии.

#### Синтетические антагонисты морфина

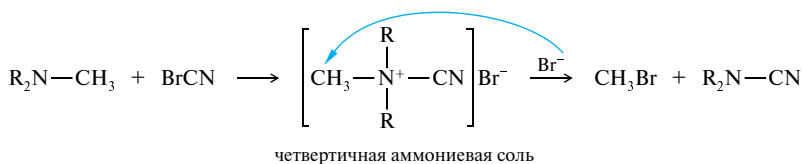
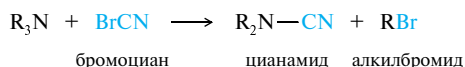


**Синтез налорфина.** Налорфин получают из морфина, который вначале ацетируют уксусным ангидридом, а затем обрабатывают бромцианом, в результате чего образуется *цианамид N*-цианодиацетилнорморфин. При гидролизе *N*-циано-

диацетилнорморфина в кислой среде образуется норморфин (значение приставки «нор» см. 25.7). На последней стадии проводят алкилирование норморфина аллил-бромидом.



На второй стадии синтеза используется *реакция Брауна*, заключающаяся в расщеплении третичных аминов бромцианом. В результате реакции происходит расщепление одной из связей C—N с образованием замещенного цианамид и алкилбромид.

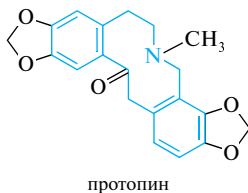
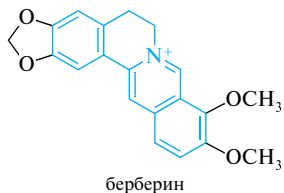
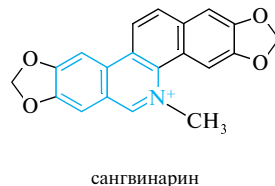
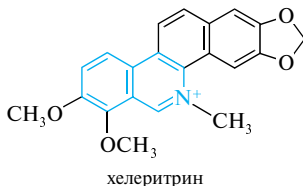
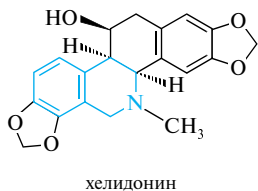


Вначале происходит образование нестойкой четвертичной аммониевой соли, которая в дальнейшем подвергается нуклеофильной атаке бромид-ионом, при этом нуклеофил атакует атом углерода отрывающегося алкильного радикала, а в качестве нуклеофуга выступает молекула цианамид.

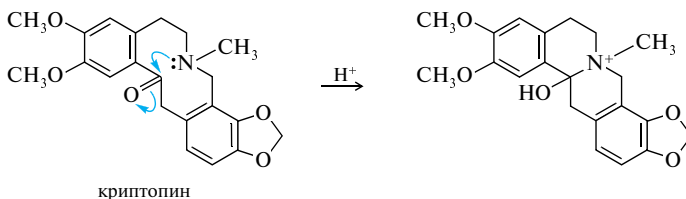
Легче всего в этой реакции отщепляются аллильные и бензильные радикалы, прочность связи с насыщенными алкильными радикалами возрастает по мере увеличения их длины и степени разветвленности. Арилдиалкиламины и диарилалкиламины расщепляются в значительно более жестких условиях, чем триалкиламины. Реакция Брауна используется для установления строения алкалоидов.

Большое число изохинолиновых алкалоидов содержится в траве чистотела большого (*Chelidonium majus* L.), растения семейства маковых (схема 38.3), из которых наиболее важны **хелидонин**, **хелеритрин**, **сангвинарин**, **берберин**, **протопин** и **криптопин**.

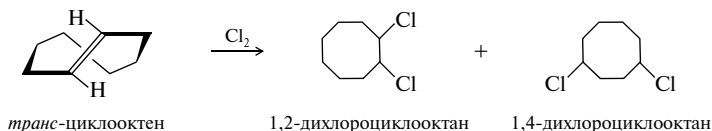
Схема 38.3. Алкалоиды чистотела



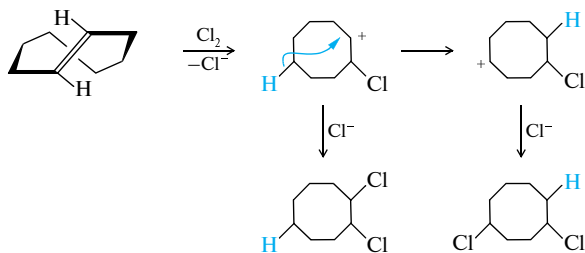
В молекулах протопина и криптопина изохинолиновые фрагменты разомкнуты. В десятичленных кольцах этих молекул наблюдается *трансаннулярное взаимодействие* между карбонильной группой и неподеленной парой электронов атома азота. В ИК-спектре криптопина поглощение, соответствующее валентным колебаниям карбонильной группы, находится в области  $1675\text{ см}^{-1}$ , что характерно для амидов, а не для арилкетонов (у последних должна быть полоса поглощения в области  $1690\text{ см}^{-1}$ ). У солей криптопина полоса валентных колебаний карбонильной группы вообще отсутствует, что указывает на превращение десятичленного кольца в бициклический фрагмент. При образовании соли протонирование осуществляется как у амидов по атому кислорода, а не азота (см. 20.5).



**Трансаннулярное взаимодействие.** Под этим термином понимаются любые реакции, происходящие внутри циклов между несвязанными атомами. Наиболее характерны они для средних циклов (с числом атомов от 8 до 11), что обусловлено ван-дер-ваальсовым напряжением, существующим в их молекулах. В качестве другого примера реакции, сопровождающейся трансаннулярным взаимодействием, можно привести хлорирование *транс*-циклооктена, в котором наряду с 1,2-дихлороциклооктаном образуется до 10% 1,4-изомера.



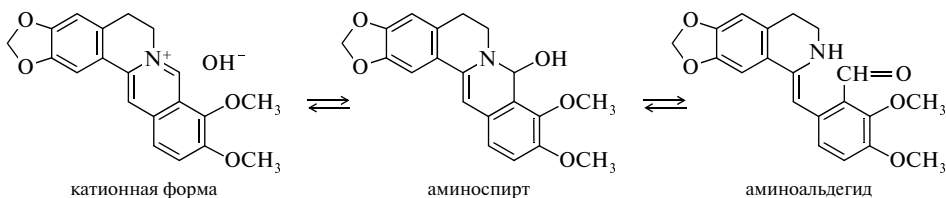
Такой ход реакции можно объяснить перегруппировкой первоначально образующегося карбокатиона в результате 1,5-гидридного сдвига (см. 13.4.2). Из перегруппировочного карбокатиона образуется 1,4-дихлороциклооктан.



Основными алкалоидами маклеи мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* Maxim Feddl.) являются сангвинарин и хелеритрин, гидросульфаты которых входят в состав лекарственного препарата с а н г в и р и т р и н а, применяемого при лечении воспалительных заболеваний.

Изохинолиновые алкалоиды содержатся в корне барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris* L.), важнейшим из которых является берберин (светло-желтое кристаллическое вещество). Свободное основание существует в трех таутомерных формах: катионная форма только в водных растворах, формы  $\alpha$ -аминоспирта и аминокальдегида с раскрытым гетероциклом — в кристаллическом состоянии.

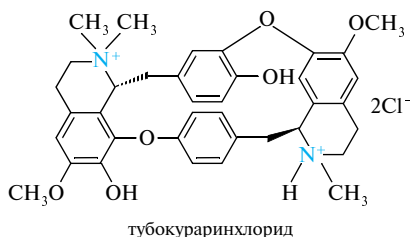
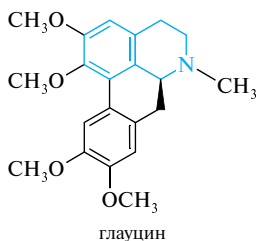
Таутомерные формы берберина



Берберин обладает желчегонным действием, применяется также в качестве средства против малярии и лейшманиоза.

**Глауцин** содержится в количестве до 1,5% в траве мячка желтого (*Glaucium flavum* Crantz.), гидрохлорид алкалоида применяется как средство против кашля. Глауцин действует более эффективно, чем кодеин, и в отличие от последнего не вызывает привыкания.

**Тубокурарин** — алкалоид из кураге, яда, применявшегося для обездвиживания животных на охоте южноамериканскими индейцами. Источник тубокурарина — хондродендрон войлочный (*Chondrodendron tomentosum* Ruiz et Pav.). Тубокураринхлорид представляет собой бесцветное кристаллическое вещество. Тубокурарин блокирует холинореактивные системы скелетной мускулатуры, благодаря чему его применяют в анестезиологии в качестве миорелаксанта (участвующие в блокировании аммониевые центры выделены цветом).



**Химическая основа механизма действия миорелаксантов.** Изучение механизма действия тубокурарина и родственных соединений позволило установить, что для проявления миорелаксирующего действия в молекуле вещества должны быть два аммониевых катионных центра на расстоянии 1,4 или 2,0 нм друг от друга, что обусловлено структурой холинорецептора (рис. 6 цветн. вкл.). Полагают, что холинорецептор состоит из четырех субъединиц (белковые молекулы с молекулярной массой ~42 000), в активном центре каждой из них имеется анионная группа, обеспечивающая ионное взаимодействие, и полярная группировка, обеспечивающая диполь-дипольное взаимодействие.

Молекулы миорелаксантов, в которых расстояние между катионными группами составляет 1,4 нм, реагируют с холинорецептором по стороне квадрата, а те, у которых это расстояние равно 2,0 нм, — по диагонали. Кроме того, последние могут вступать в дополнительное диполь-дипольное взаимодействие с рецептором за счет каких-либо полярных группировок, имеющих в средней части молекулы.

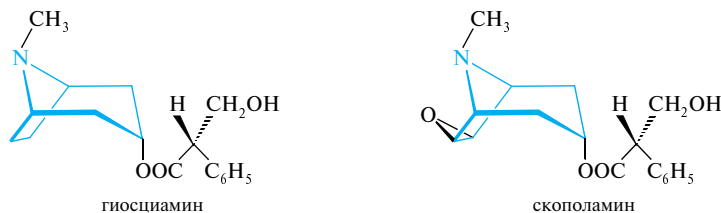
Молекулы миорелаксантов должны обладать определенной конформационной подвижностью для обеспечения удерживания рецептора во время неизбежных изменений конформаций его субъединиц в момент реакции. Для обеспечения конформационной подвижности в структуры синтетических миорелаксантов вводят участки, построенные из  $sp^3$ -гибридизованных атомов углерода.

Синтезировано большое число различных миорелаксантов (курареподобных веществ), структуры которых мало чем похожи на прототип, за исключением того, что все они имеют два катионных центра (см. рис. 6 цветн. вкл.). Приведенные примеры синтетических деполяризирующих миорелаксантов иллюстрируют вышеизложенное.

### 38.4. Алкалоиды группы тропана

Как уже упоминалось (см. 35.3.4), важнейшими алкалоидами группы тропана являются кокаин и гиосциамин, с последним структурно сходен скополамин.

**Скополамин** содержится в тех же растениях, что и гиосциамин. Для практических целей его выделяют из семян дурмана индийского (*Datura innoxia* Mill.). Скополамин представляет собой бесцветное кристаллическое, хорошо растворимое в воде вещество, температура плавления моногидрата 59 °С. При высушивании моногидрата образуется оптически неактивная форма скополамина (т. пл. 82—83 °С). Как и у атропина, в молекуле скополамина происходит рацемизация остатка троповой кислоты. Структурное отличие скополамина от гиосциамина заключается в наличии в его молекуле трехчленного оксианового кольца.

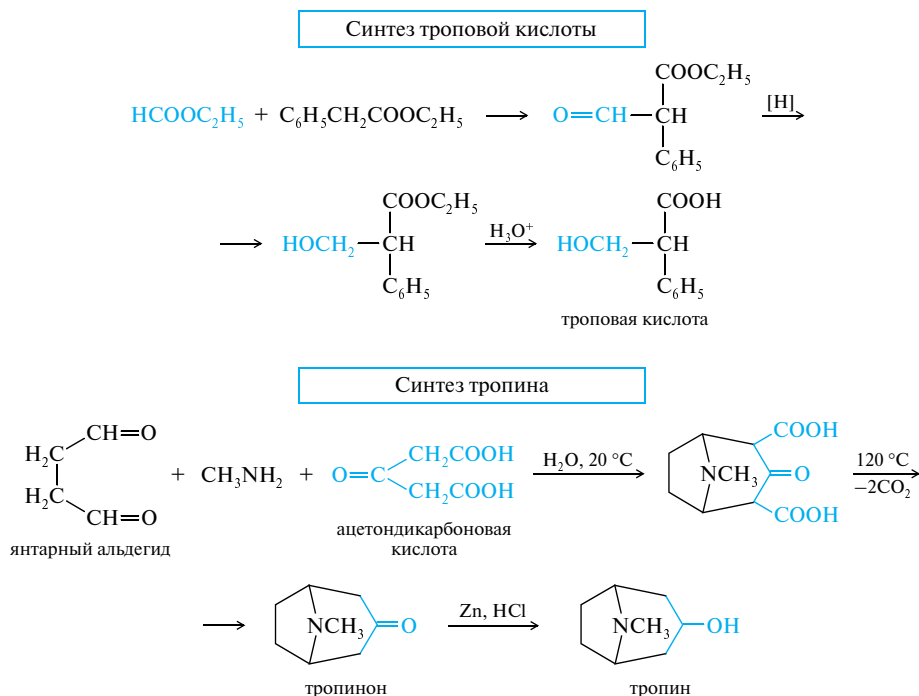


**Атропин** — рацемическую форму гиосциамина — получают как из растительного сырья, так и синтетически (схема 38.4). По отдельности синтезируют

тропин и троповую кислоту, а затем в результате реакции этерификации из них получают атропин.

Троповую кислоту получают в несколько стадий из этилформиата и этилового эфира фенилуксусной кислоты, которые вначале вступают в реакцию сложноэфирной конденсации. В полученном β-оксоэфире восстанавливают альдегидную группу и после гидролиза сложного эфира получают кислоту. Образующаяся кислота является рацематом.

#### Схема 38.4. Синтез атропина

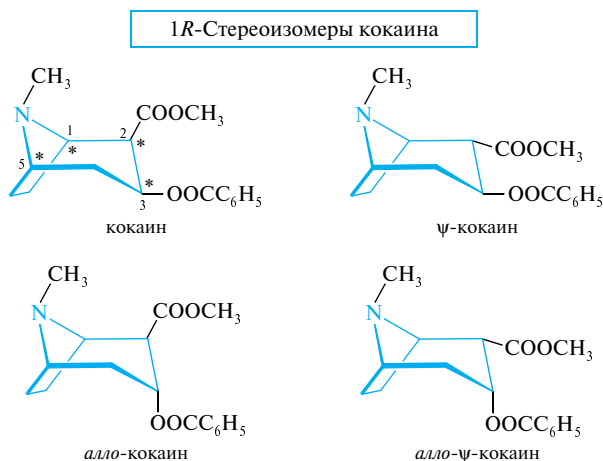


Тропин получают с помощью изящного метода, предложенного Р. Робинсоном, заключающегося в конденсации янтарного диальдегида, ацетона и метиламина. В этой реакции образуется тропинон, который затем восстанавливают в тропин.

На примере синтеза тропинона можно проследить, как прогрессировала синтетическая органическая химия, особенно когда это касалось практического использования результатов исследований. Впервые тропинон получил Р. М. Вильштеттер (1901), выход конечного продукта в расчете на исходное соединение в синтезе из 19 стадий составил 1%. Р. Робинсон (1917) в результате одностадийного синтеза получил тропинон с выходом 17%. К. Шопфу (1937), усовершенствовавшему синтез Робинсона (он применял не ацетон, а ацетондикарбоновую кислоту), удалось поднять выход до 90%.

**Кокаин** — алкалоид из *Erythroxylon coca* Lam. — содержит в своей молекуле четыре асимметрических атома углерода, и, следовательно, кокаин должен иметь 16 конфигурационных стереоизомеров. Однако из-за наличия мостико-

вой бициклической структуры могут существовать только 8 изомеров (4 пары энантиомеров), отличающихся расположением заместителей у атомов С-2 и С-3 экзониновой системы, приведены 4 стереоизомера с 1*R*-конфигурацией (остальные четыре являются их зеркальным отображением).



Кокаин проявляет сильное местно-анестезирующее действие. Из восьми конфигурационных стереоизомеров кокаина наибольшей анестезирующей активностью обладает левовращающий природный кокаин, который активнее правовращающего энантиомера в 8,6 раза.

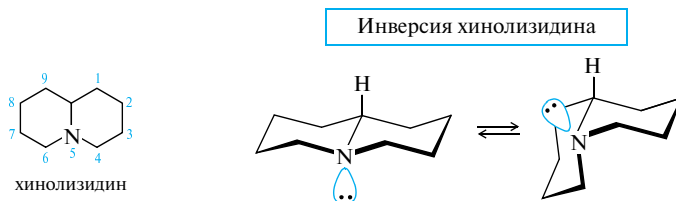
Как оказалось, ответственным за анестезирующее действие в молекуле кокаина является сравнительно небольшой фрагмент молекулы — это бензольное кольцо, сложноэфирная группа и β-аминоалкильный остаток. Учитывая это, синтезирован ряд производных бензойной кислоты, которые обладали местно-анестезирующим действием — *новокаин*, *хлоропрокаин*, *пропоксикаин*, *дорсакан* (рис. 7 цветн. вкл.). Другую группу синтетических местных анестетиков — *лидокаин*, *тримекаин*, *прилокаин*, *этидокаин* — следует рассматривать как анилиды алифатических α-аминокислот. Существуют и другие синтетические анестетики, отличающиеся по своей структуре от перечисленных.

Несмотря на некоторое разнообразие в строении местно-анестезирующих средств, их структуры имеют определенное сходство. Все соединения содержат третичный алифатический атом азота, который в протонированной форме обеспечивает ионное взаимодействие с анионным центром рецептора. В анестетиках атом азота не может быть четвертичным, так как постоянно заряженные четвертичные аммониевые ионы не способны проникать через липидный гемато-энцефалический барьер (см. 5.1.3). В структурах анестетиков должны иметься неполярные гидрофобные группы, осуществляющие ван-дер-ваальсово взаимодействие с аналогичными группами рецептора, а также полярные группы, способные вступать в диполь-дипольное взаимодействие. При этом важно, чтобы расстояние между полярной и катионной группами было равно 0,7 нм (см. рис. 7 цветн. вкл.). Справедливости ради необходимо заметить, что такой известный анестетик, как анестезин (см. 25.5), не имеет алифатического атома азота.



## 38.5. Алкалоиды группы хинолизидина

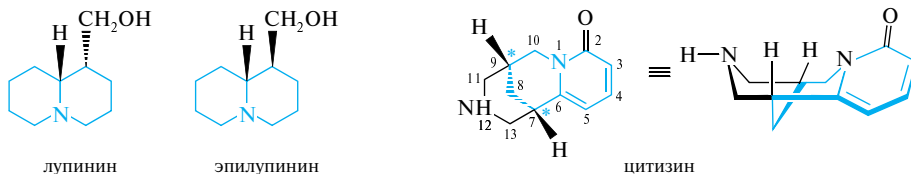
В основе алкалоидов этой группы лежит насыщенная конденсированная гетероциклическая система с узловым атомом азота — **хинолизидин** (норлупинан). Шестичленные циклы в хинолизидиновой системе, как и декалине (см. 36.2.1), могут быть сочленены по *цис*- и *транс*-типу. Однако в отличие от стереоизомеров декалина *цис*- и *транс*-формы хинолизидина конфигурационно неустойчивы, легко превращаются друг в друга и в индивидуальном виде выделены быть не могут. Процесс взаимопревращения *цис*- и *транс*-хинолизидинов включает синхронно протекающие пирамидальную инверсию атома азота (см. 21.4) и конформационные превращения, аналогичные таковым у циклогексана (см. 4.3.2). Инверсия хинолизидина сопровождается возникновением большого числа промежуточных конформаций, большего, чем у циклогексана. *транс*-Форма стабильнее *цис*-формы на ~20 кДж/моль.



Хинолизидиновые алкалоиды распространены в растениях семейства бобовых, особенно богаты ими растения родов *Lupinus*, *Cytisus*, *Thermopsis*, *Sophora*, *Genista*. Разумеется, алкалоиды этой группы встречаются и в растениях других семейств.

**Лупинин** является простейшим алкалоидом группы хинолизидина. Молекула лупинина содержит два асимметрических атома углерода и существует в виде четырех стереоизомеров. В природных источниках обнаружены левовращающий (–)-лупинин и его диастереомер — правовращающий (+)-эпилупинин.

**Цитизин** содержится в семенах растений родов раббитник (*Cytisus* (L.) Koch.) и термопсис (*Thermopsis* R. Br.). В молекуле цитизина частично дегидрированная хинолизидиновая система сочленена с пиперидиновым кольцом и имеет с ним две общие связи (заметим, что нумерация атомов в цитизине и других алкалоидах этой группы отличается от нумерации в хинолизидине). В молекуле цитизина два асимметрических атома углерода, но существует он только в виде одной пары энантиомеров, потому что центры хиральности находятся в голове моста. Из природных источников выделен только левовращающий (7*R*, 9*S*)-цитизин.



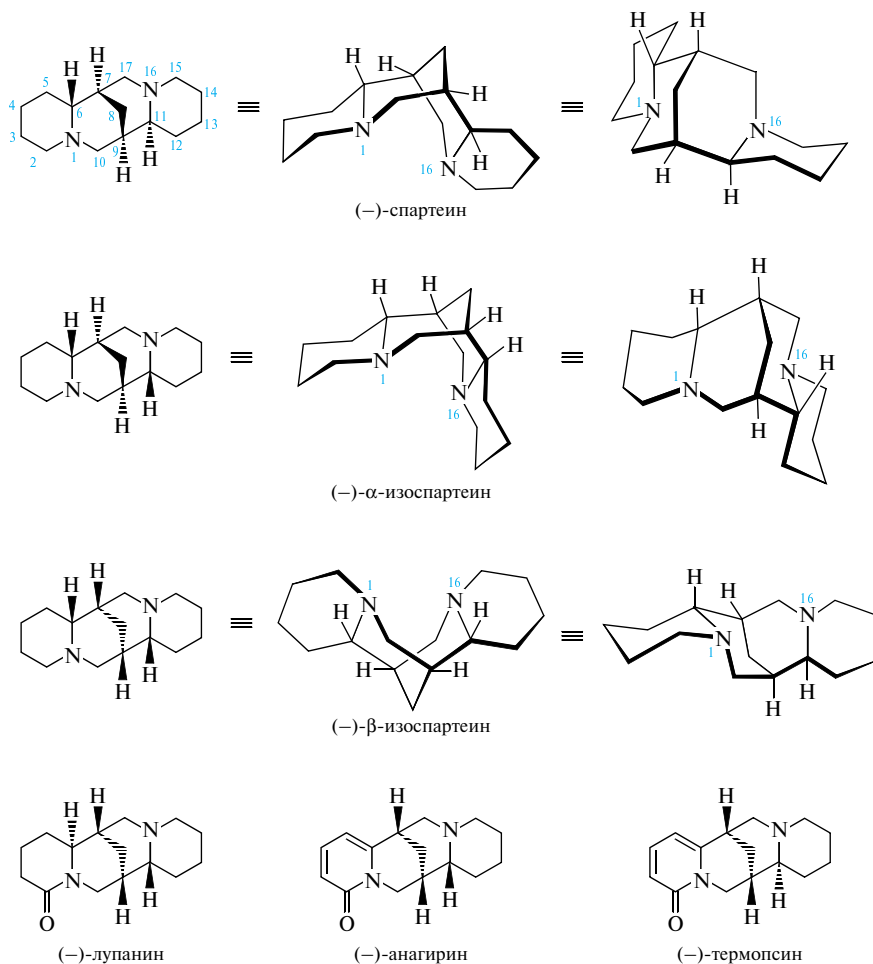
Атомы азота в цитизине сильно отличаются по свойствам. Неподделенная пара электронов атома азота N-1 включена в псевдоароматическую систему пиридона-2, поэтому атом N-1 не протонируется. За счет псевдоароматического кольца цитизин вступает в реакции электрофильного замещения, например нитруется и галогенируется. За счет атома N-12 цитизин проявляет

типичные свойства вторичного амина: образует соли с кислотами, алкилируется, ацилируется.

Цитизин применяется в медицине как analeptическое средство в виде 0,15%-го водного раствора под названием ц и т и т о н. Трава термопсиса, содержащая цитизин, *N*-метилцитизин и другие хинолизиндиновые алкалоиды, применяется как отхаркивающее средство.

Алкалоиды группы **спартеина** (схема 38.5) имеют в своем составе две соединенные друг с другом хинолизиндиновые системы. В молекуле спартеина четыре асимметрических атома углерода, однако и здесь из-за наличия мостиковой системы число конфигурационных стереоизомеров меньше расчетного. Спартеин может существовать в виде трех пар энантиомеров. Левовращающий спартеин содержится в различных видах люпина, раkitника, дрока.

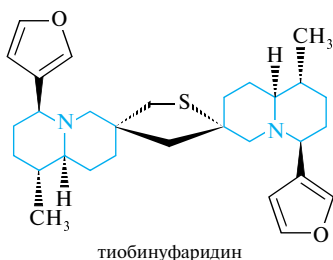
Схема 38.5. Алкалоиды группы спартеина



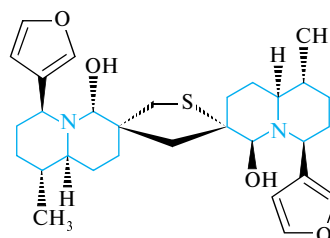
**Пахикарпин** — правовращающий спартеин — открыт А. П. Ореховым (1933), в довольно большом количестве (2—3 %) содержится в надземной части среднеазиатского растения софоры толстоплодной (*Sophora pachycarpa*

С. А. Мей.), откуда его в основном и выделяют. Пахикарпин содержится также в траве термопсиса. Гидроиодид пахикарпина используется в медицине для стимулирования родовой деятельности. Из различных видов люпина, термопсиса и ракитника выделены левовращающие  $\alpha$ -изоспартеин (генистеин) и  $\beta$ -изоспартеин, а также оксипроизводные спартеиновых алкалоидов **лупанин**, диастереомерные **анагирин** и **термопсин**.

**Тиобинуфаридин** и **нуфлеин** — алкалоиды, содержащиеся в кубышке желтой (*Nuphar luteum* (L.) Smith.). В молекулах обоих алкалоидов имеется спирановая система, включающая два хинолизиновых кольца, соединенных кольцом тетрагидротиофена; кроме того, тиобинуфаридин и нуфлеин содержат фурановые фрагменты.



тиобинуфаридин

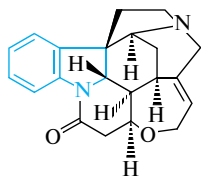


нуфлеин

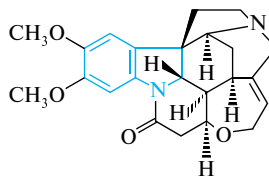
### 38.6. Алкалоиды группы индола

Известно более 1200 алкалоидов, содержащих гетероциклическую систему индола, наиболее часто они встречаются в растениях семейств кутровых, мареновых, логаниевых. Многие алкалоиды этой группы используются в медицине.

**Стрихнин** и **бруцин** содержатся в чилибухе (*Strychnos nux vomica* L.). Нитрат стрихнина применяется как стимулирующее ЦНС средство. Стрихнин и бруцин используются в качестве оптически активных оснований для разделения рацематов карбоновых кислот.



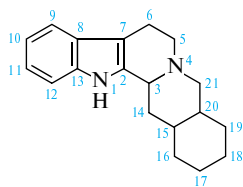
стрихнин



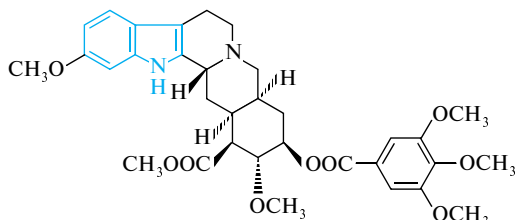
бруцин

**Резерпин** является главным алкалоидом индийского растения раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina* Benth.). Он обладает сильным гипотензивным и транквилизирующим действием, имея при этом низкую токсичность, благодаря чему используется при лечении гипертонии. Сходное строение и фармакологическую активность имеет алкалоид **иохимбин**, выделяемый из африканского растения *Corynanthe yohimbe* K. Schum. Кроме того, иохимбин используется в качестве афродизака, т. е. возбуждающего половую деятельность средства. В основе обоих алкалоидов лежит конденсированная гете-

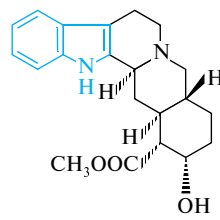
роциклическая система *иохимбана*, включающая фрагменты индола и хинолизида.



иохимбан



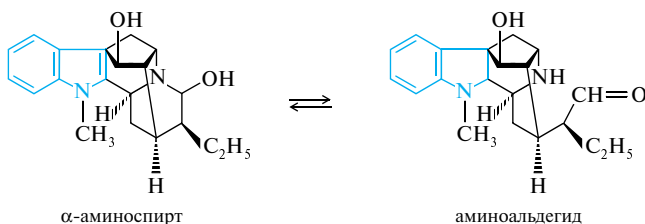
резерпин



иохимбин

**Аймалин** выделяют из коры корней раувольфии рвотной (*Rauwolfia vomitoria* Afz.). Подобно берберину (см. 38.3), аймалин способен к таутомерным превращениям. Молекула аймалина протонируется по атому азота хинолизиновой системы. Применяется аймалин как антиаритмическое средство.

Таутомерные формы аймалина

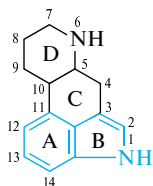


$\alpha$ -аминоспирт

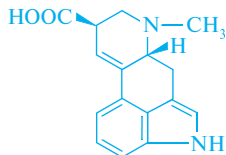
аминоальдегид

Индольные алкалоиды содержатся в спорынье (*Claviceps purpurea* Tulane) — грибе, паразитирующем на семенах ржи. Большинство алкалоидов спорыньи — эргоалкалоиды — являются производными конденсированной гетероциклической системы *эргolina* (схема 38.6). Наиболее важные в практическом отношении эргоалкалоиды следует рассматривать как замещенные амиды **лизергиновой кислоты**.

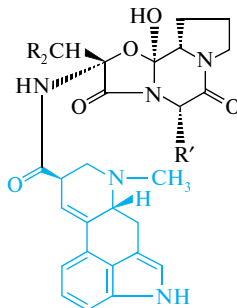
Схема 38.6. Эргоалкалоиды



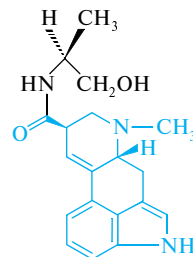
эрголин



лизергиновая кислота



эрготамин ( $R = H, R' = CH_2C_6H_5$ )  
 эргокрестин ( $R = CH_3, R' = CH_2C_6H_5$ )  
 эргокорнин ( $R = CH_3, R' = CH(CH_3)_2$ )  
 эргокриптин ( $R = CH_3, R' = CH_2CH(CH_3)_2$ )



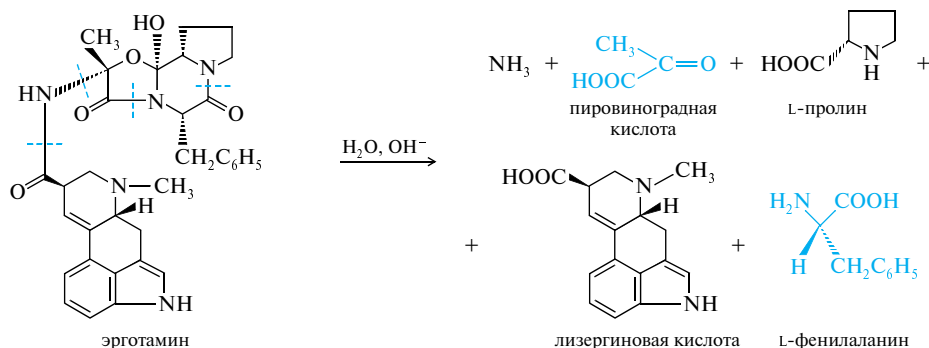
эргометрин

**Эргометрин** — растворимый в воде алкалоид — представляет собой ацилированный лизергиновой кислотой (*S*)(+)-2-аминопропанол-1, в других алка-

лоидах остаток лизергиновой кислоты связан с трициклической системой пептидной природы, последние нерастворимы в воде.

Нативные эргоалкалоиды — левовращающие. При выделении их из свежего сырья мягкими методами они сохраняют левое вращение и высокую биологическую активность. При использовании лежалого сырья или жестких условий выделения образуются алкалоиды с обращенной по C-8 эрголинового остатка конфигурацией. Они имеют правое вращение и низкую фармакологическую активность.

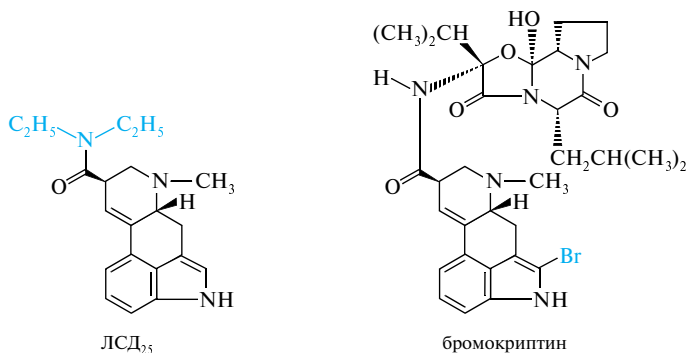
Приведенные выше алкалоиды способны гидролизоваться с образованием лизергиновой кислоты. Так, эрготамин гидролизуется в щелочной среде с образованием лизергиновой кислоты, L-пролина, L-фенилаланина, пировиноградной кислоты и аммиака.



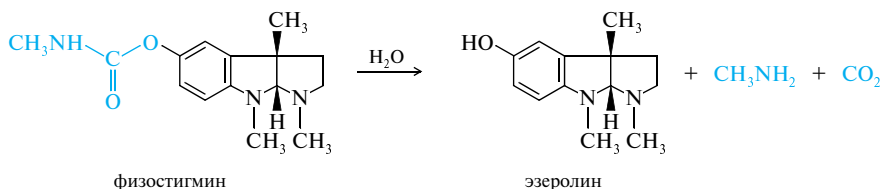
Алкалоиды спорыньи обладают высокой и специфической биологической активностью, они широко используются в медицине. Применяются чистые алкалоиды эрготамин и эргометрин, а также препараты, содержащие сумму алкалоидов спорыньи, — э р г о т а л, б е л л а т а м и н а л, б е л л а с п о н и д р.

Из синтетических производных лизергиновой кислоты следует отметить ее диэтиламин (ЛСД<sub>25</sub>), являющийся сильным *галлюциногеном*. Это соединение было синтезировано швейцарским химиком А. Гофманом в 1938 г., он же на себе испытал все «прелести» его фармакологической активности, приняв внутрь 0,25 мг полученного вещества (отсюда и подстрочный индекс в названии соединения).

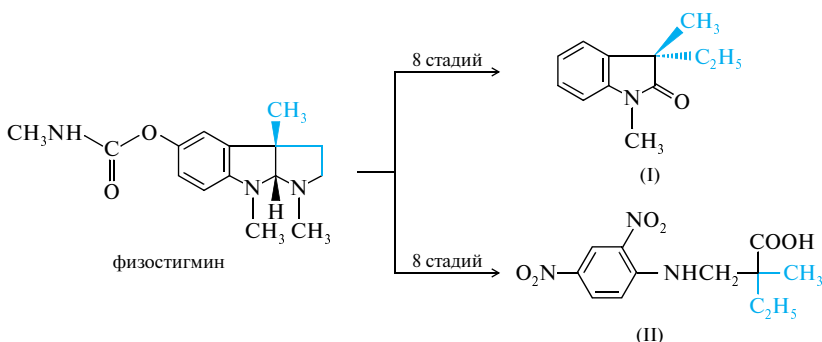
Синтетическое производное эргокриптина — б р о м о к р и п т и н (2-бромоэргокриптин) — подавляет выработку пролактина гипофизом. Пролактин — белковый гормон, стимулирующий рост долек молочной железы и лактацию, что нежелательно при раке молочной железы.



**Физостигмин** существует в двух полиморфных модификациях, имеющих т. пл. 86—87 и 106—107 °С. Он содержится в плодах африканского растения *Physostigma venenosum* Vulf., известных под названием калабарские бобы. Будучи эфиром замещенной карбаминной кислоты, физостигмин довольно легко гидролизуется с образованием эзеролина, метиламина и диоксида углерода.

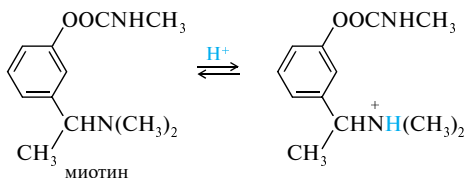
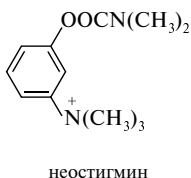


Конфигурация хиральных центров в молекуле физостигмина установлена химическими методами, т. е. путем превращения его в соединения с известной конфигурацией. Сделано это было в конце 60-х гг. прошлого столетия двумя независимыми группами исследователей. В одном случае физостигмин был превращен в результате восьмистадийного синтеза в (*S*)(+)-производное индола (I), в другом — в производное (*R*)-2-аминометил-2-метилбутановой кислоты (II).



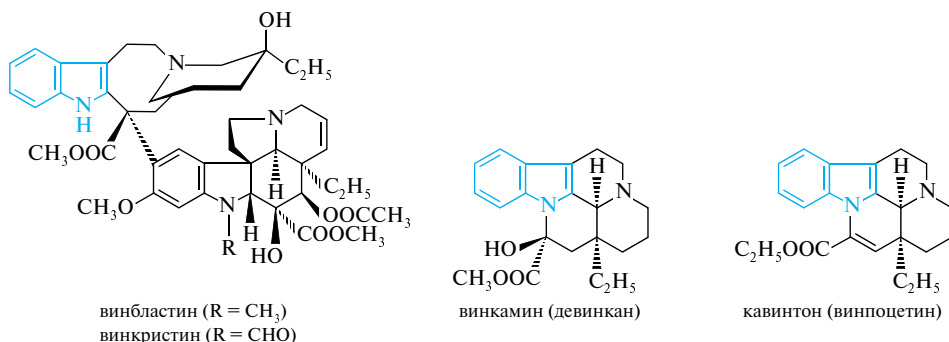
Физостигмин ингибирует ацетилхолинэстеразу, применяется в офтальмологии для понижения внутриглазного давления. Созданы довольно простые синтетические аналоги физостигмина — **неостигмин** и **миотин**. Общими чертами в их структурах является наличие основного центра, бензольного кольца и остатка карбаминной кислоты. Оба они обладают антихолинэстеразным действием, однако в их фармакологической активности есть существенные различия.

Неостигмин, имея в своей молекуле постоянно заряженную четвертичную аммониевую группу, не способен преодолевать липидный гематоэнцефалический барьер, поэтому он не оказывает действия на центральную нервную систему. Миотин, в структуре которого имеется третичный атом азота, в водной среде существует как в протонированной форме, так и в виде свободного основания. Свободное основание способно проходить через липидные мембраны, по этой причине миотин, как и физостигмин, оказывает влияние на центральную нервную систему.



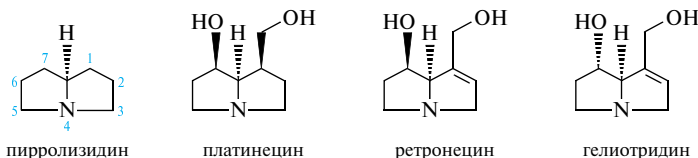
**Винбластин** и **винкрестин** выделяют из барвинка розового (*Catharanthus roseus* (L.) G. Donf.). Алкалоиды применяются в химиотерапии некоторых онкологических заболеваний (карцином, меланом, сарком, лейкозов). Интересно отметить, что противоопухолевой активностью обладают только те алкалоиды барвинка, которые имеют в своих молекулах по две индольные системы (так называемые «бисиндольные алкалоиды»).

Алкалоид **винкамин**, содержащийся в надземной части барвинков малого и прямого (*Vinca minor* L. и *Vinca erecta* Regel et Schmalh.), используется как гипотензивное средство. Кроме того, он улучшает мозговое кровообращение. Его синтетический аналог кавинтон обладает аналогичным фармакологическим действием.

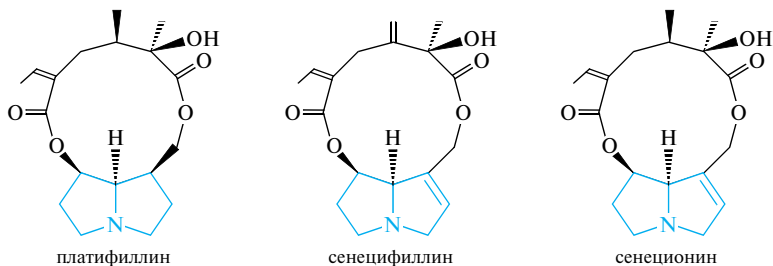


### 38.7. Алкалоиды группы пирролизидина

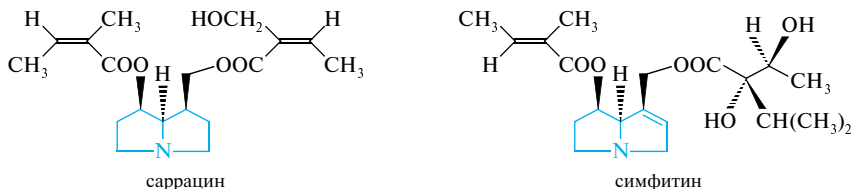
Алкалоиды этой группы представляют собой сложные эфиры двухатомных спиртов **нецинов**, в основе которых лежит пирролизидиновая гетероциклическая система. Наиболее важные нецины — **платинецин**, **ретронецин** и его диастереомер **гелиотридин** (существуют нецины и другого строения). Нецины могут быть этерифицированы как моно-, так и дикарбоновыми кислотами. Пирролизидиновые алкалоиды часто встречаются в растениях семейств астровых (*Asteraceae*), бурачниковых (*Borraginaceae*), орхидных (*Orchidaceae*). Большой вклад в изучение алкалоидов этой группы сделали отечественные ученые А. П. Орехов и Г. П. Меньшиков.



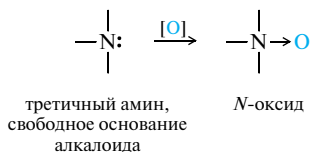
**Платифиллин, сенецифиллин и сенеционин** — три из многочисленных алкалоидов, выделяемых из различных видов крестовника, например крестовника плосколистного (*Senecio platyphylloides* Somm. et Levier) и крестовника ромболистного (*S. rhombifolius* (Adam) M. Pimen.). У всех этих алкалоидов нецины этерифицированы дикарбоновыми кислотами, так что в молекуле алкалоида образуется макроцикл из 12 атомов.



В крестовниках содержится алкалоид **саррацин**, а в окопнике шероховатом (*Symphytum asperum* Lerech.) — **симфитин**. В обоих алкалоидах, соответственно, платинецин и ретронецин этерифицированы двумя монокарбоновыми кислотами.



Пирролизидиновые алкалоиды в растениях часто содержатся в виде *N*-оксидов, образующихся при окислении алкалоидов. В *N*-оксидах кислород и азот соединены семиполярной связью (см. 2.1.2).



В медицине применяются платифиллин и саррацин, которые обладают спазмолитическим и холинолитическим действием.

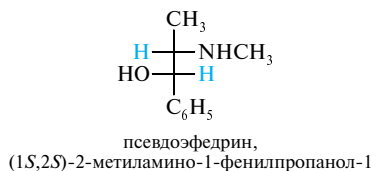
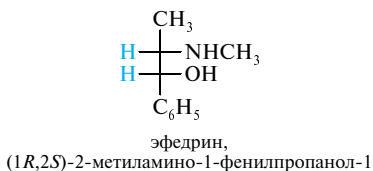
### 38.8. Алкалоиды группы фенэтиламина

Алкалоиды группы фенэтиламина не имеют в основе своего скелета каких-либо гетероциклов. Алкалоиды этой группы обладают высокой физиологической активностью, некоторые из них применяются в качестве лекарственных средств.

Важнейшим алкалоидом этой группы является **эфедрин**, который получают из травы эфедры хвощевой (*Ephedra equisetina* Bunge). Молекула эфедрина содержит два асимметрических атома углерода и существует в виде четырех стереоизомеров. Природный эфедрин представляет собой левовращающую

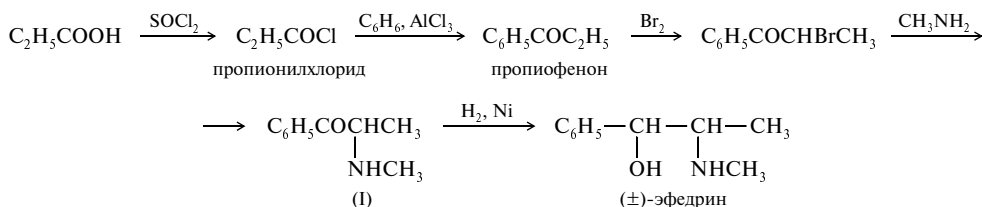


эритро-форму. В лекарственном сырье содержится также псевдоэфедрин, который является левовращающей трео-формой.



**Синтез эфедрина.** Исходным соединением в одном из промышленных способов является пропионовая кислота, которую вначале превращают в хлорангидрид. Пропионилхлоридом ацилируют бензол по Фриделю—Крафтсу, полученный пропиофенон подвергают бромированию в α-положение относительно карбонильной группы. В α-галогенкетонах галоген очень подвижен, легко замещается нуклеофилами, в частности в описываемом синтезе бром замещается метиламиногруппой. Образовавшийся аминокетон (I) восстанавливают над никелем Ренея или над палладием. Разделение рацемата осуществляют с помощью оптически активного дибензоата D-винной кислоты (см. 25.3.1).

Синтез эфедрина

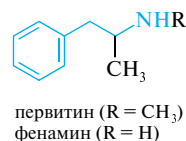
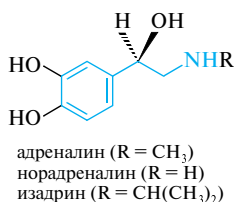
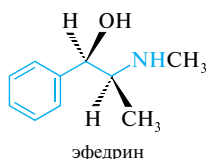


Существует также биохимический метод синтеза эфедрина, ключевой стадией которого является сбраживание дрожжами сахара и патоки совместно с бензальдегидом, в результате чего с выходом 30—40% образуется левовращающий (*R*)-1-гидрокси-1-фенилацетон, из которого с помощью восстановительного аминирования (см. 21.3) над платиновым катализатором получают эфедрин.



По своему строению и по фармакологическому действию эфедрин близок к адреналину и норадреналину (см. 25.7). Известны синтетические аналоги эфедрина и адреналина — и з а д р и н, п е р в и т и н, ф е н а м и н.

Производные фенэтиламина

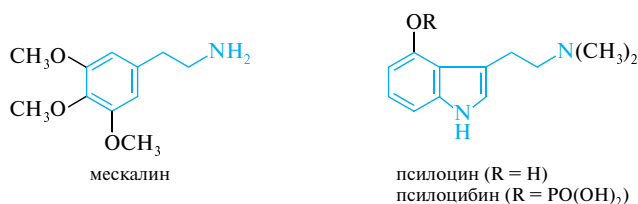


Установлена взаимосвязь между пространственным строением эфедрина и его адренэргической активностью. В табл. 38.1 представлена сравнительная активность четырех индивидуальных стереоизомеров эфедрина и двух рацематов, наибольшую активность проявляет природный левовращающий эфедрин.

Т а б л и ц а 38.1. Относительная адренэргическая активность стереоизомеров эфедрина

Стереоизомер	Конфигурации С-1 и С-2	Относительная активность
(-)-Эфедрин	1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> -	36
(±)-Эфедрин	—	26
(+)-Эфедрин	1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> -	11
(+)-Псевдоэфедрин	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> -	7
(±)-Псевдоэфедрин	—	4
(-)-Псевдоэфедрин	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> -	1

**Мескалин** содержится в мексиканском кактусе пейота (*Lophophora williamsii* (Lem. ex S-D) Coulter). **Псилоцин** и **псилоцибин** выделены из гриба теонакль (*Psilocybe mexicana* Heim.). Строго говоря, псилоцин и его фосфат — псилоцибин следовало бы отнести к индольным алкалоидам, но из-за сходной с мескалином физиологической активности и наличия аминогруппы в боковой цепи они рассмотрены в настоящем разделе. Все три алкалоида являются сильными галлюциногенами.



По сравнению с адреналином, эфедрином, первитином и другими психостимуляторами, которые вообще не имеют заместителей в ароматическом кольце или же эти заместители небольшого размера (ОН-группы), у галлюциногенов ароматическое кольцо имеет объемные заместители — три метоксигруппы у мескалина или бóльшая по размеру, чем бензольное кольцо, индольная ароматическая система у псилоцина, псилоцибина и ЛСД<sub>25</sub>. Следует также отметить, что ЛСД<sub>25</sub>, как и мескалин, имеет алифатическую аминогруппу в β-положении относительно ароматического кольца.

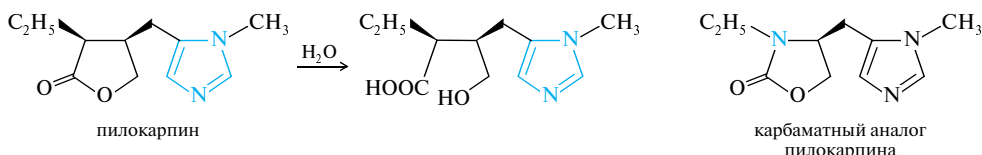
### 38.9. Прочие группы алкалоидов

В этом разделе приводятся алкалоиды разных групп, каждый из которых представляет определенный интерес с точки зрения практического, прежде всего медицинского применения.

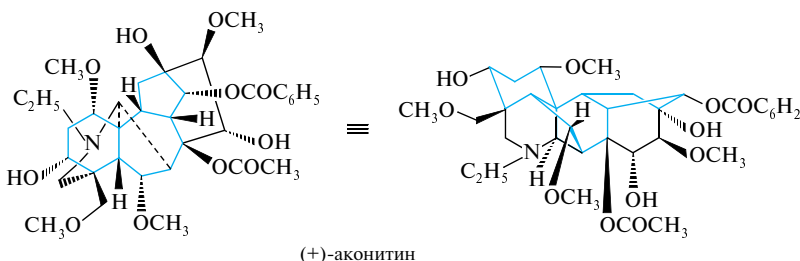
**Пилокарпин** — алкалоид из африканских растений рода *Pilocarpus* Vahl., представляет собой вязкую жидкость. Содержит в молекуле остаток имидазола и насыщенное пятичленное лактонное кольцо. В молекуле пилокарпина два основных центра ( $pK_{\text{BH}_1^+}$  7,1,  $pK_{\text{BH}_2^+}$  1,6), более сильным является пириди-

новый атом азота имидазольного кольца, что примерно совпадает с основностью незамещенного имидазола. Пилокарпин синтезирован А. Е. Чичибабыным и Н. А. Преображенским.

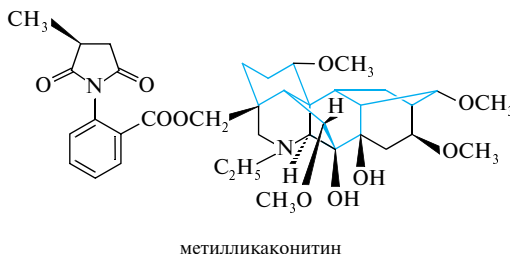
Пилокарпин снижает внутриглазное давление, используется при лечении глаукомы. Действие пилокарпина непродолжительное, кратковременность его действия обусловлена тем, что в организме происходит довольно быстрый гидролиз лактонного кольца. Для устранения этого недостатка был синтезирован карбаматный аналог пилокарпина с такой же фармакологической активностью, что и пилокарпин, но действие которого более продолжительное вследствие его большей устойчивости к ферментативному гидролизу.



**Аконитин** — алкалоид из аконита джунгарского (*Aconitum soongoricum* Stapf.). В основе углеродного скелета этого алкалоида лежит пентациклическая дитерпеновая система, содержащая 19 атомов углерода. Аконитин — одно из самых токсичных соединений, выделенных из растений, летальная доза для человека составляет 2,5 мг.

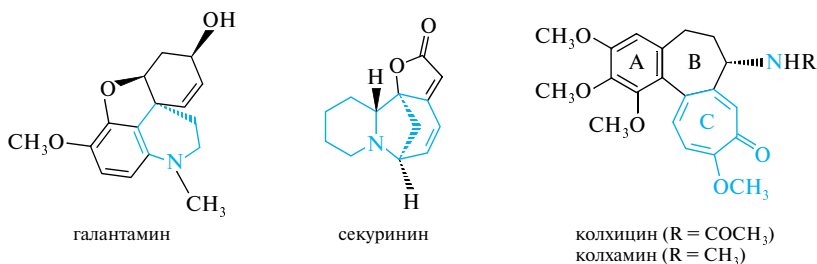


**Метилликаконитин** содержится в живокости сетчатоплодной (*Delphinium dictiocarpium* DC.), это еще один представитель дитерпеновых алкалоидов. Он обладает курареподобным действием и в виде гидроиодида используется в медицине под названием **мелликтин**.



**Галантамин** выделен из унгернии Виктора (*Ungernia victoris* Vved. ex Artjushenko) и подснежника Воронова (*Galanthus Woronowi* Losinsk.). В структуру галантамина включено семичленное гетероциклическое кольцо. В виде

гидробромида этот алкалоид применяется в медицине. По своему фармакологическому действию он похож на физостигмин, но менее токсичен.



**Секуринин** — алкалоид секуринеги полукустарниковой (*Securinega suffruticosa* (Pall.) Rehd.). Молекула секуринаина содержит трициклическую гетероциклическую систему с узловым атомом азота, включающую пяти-, шести- и семичленный циклы. В структуру секуринаина также входит ненасыщенное лактонное кольцо. В виде нитрата секуринин применяется в качестве средства, возбуждающего ЦНС, действует подобно стрихнину, но менее токсичен. В сухой траве содержится от 0,07 до 0,84% алкалоида.

**Колхицин** и **колхамин** — алкалоиды из безвременника великолепного (*Colchicum speciosum* Stev.). Оба соединения можно отнести к протоалкалоидам, поскольку атом азота в их молекулах не является составной частью какого-либо гетероцикла. Кольцо С в молекулах колхицина и колхамина представляет собой небензоидную ароматическую трополоновую систему (см. 2.2.2).

Колхицин вызывает удвоение хромосом у растений и способствует появлению полиплоидных форм, благодаря чему применяется в селекционной работе. Колхамин используется при лечении некоторых онкологических заболеваний. Этот алкалоид уже в очень малых дозах способен блокировать митоз.

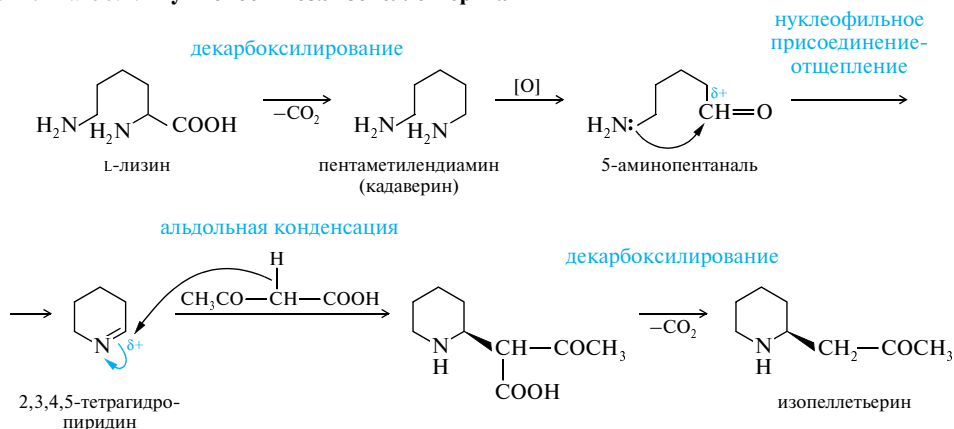
## 38.10. Биогенез алкалоидов

Полагают, что алкалоиды являются конечными продуктами белкового обмена у растений, в связи с чем в качестве предшественников большинства алкалоидов рассматриваются аминокислоты. По этому признаку алкалоиды объединяют в группы лизина, орнитина и пролина, триптофана, фенилаланина и тирозина, аспарагиновой кислоты, антралиловой кислоты, гистидина. В построении углеродно-азотного скелета алкалоидов участвуют также изопентенилдифосфат и диметилаллилдифосфат (см. 40.13.2) и другие соединения. В данном разделе химические превращения описаны не с помощью уравнений реакций, а в основном посредством принципиальных схем. В реальных условиях реакции, разумеется, протекают при участии ферментов и с большим числом промежуточных стадий.

**Биогенез алкалоидов из лизина.** Лизин служит предшественником алкалоидов разных групп, например группы пиридина. В качестве примера приведена схема синтеза алкалоида из граната (*Punica granatum* L.) **изопеллетьерина** (схема 38.7). Вначале лизин в результате декарбок্সилирования превращается в кадаверин. Кадаверин окисляется в соответствующий аминальдегид, который циклизуется в 2,3,4,5-тетрагидропиридин за счет внутримолекулярной реакции образования основания Шиффа. Далее происходит альдольное при-

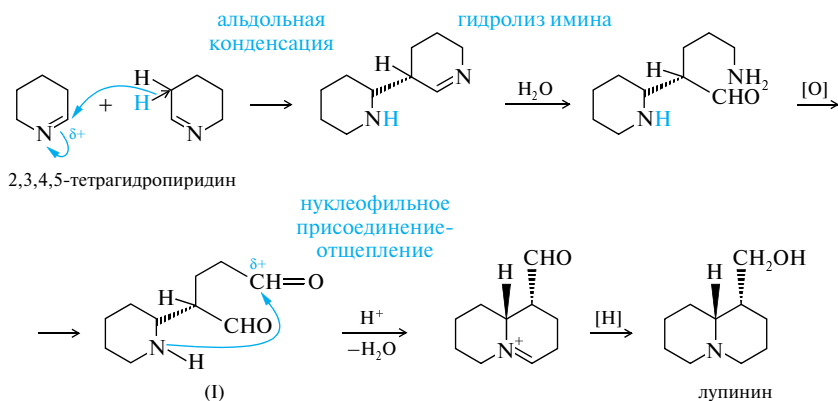
соединение ацетоуксусной кислоты к тетрагидропиридину. В роли метиленовой компоненты выступает ацетоуксусная кислота, а в роли карбонильной компоненты — двойная связь C=N тетрагидропиридина. На последней стадии происходит декарбоксилирование продукта альдольного присоединения.

Схема 38.7. Пути биосинтеза изопеллетьерина



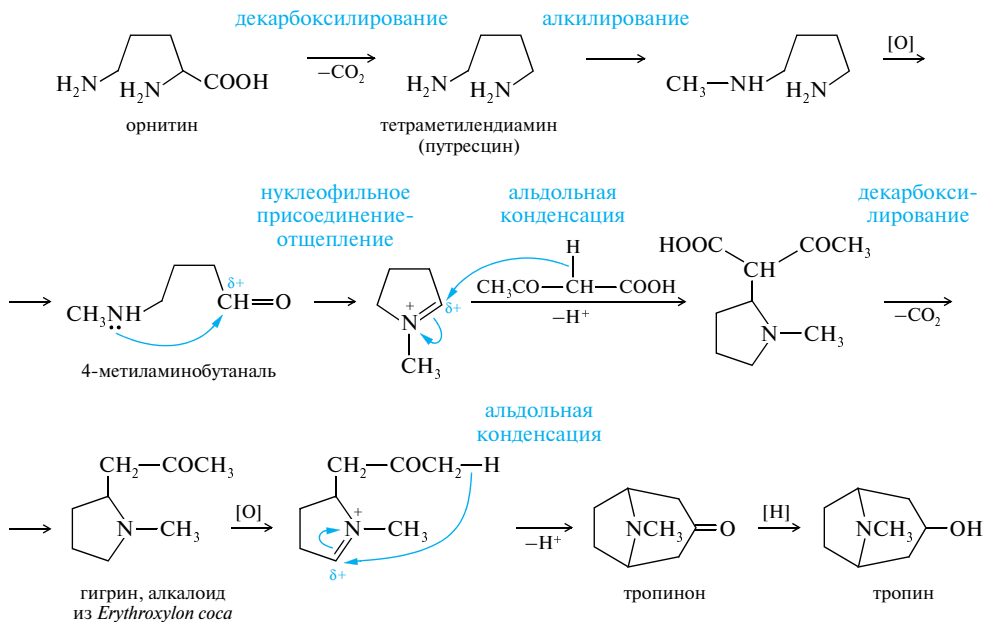
Лизин является также предшественником хинолизиновых алкалоидов. Например, биосинтез лупинина (схема 38.8), как и в предыдущей схеме, происходит через этап образования 2,3,4,5-тетрагидропиридина, который далее подвергается межмолекулярной конденсации типа альдольной. Продукт альдольной конденсации, будучи имином (основанием Шиффа), гидролизуется и после окислительного дезаминирования превращается в диальдегид (I). Последний в результате реакции нуклеофильного присоединения-отщепления и последующего восстановления образует хинолизиновую гетероциклическую систему.

Схема 38.8. Пути биосинтеза лупинина



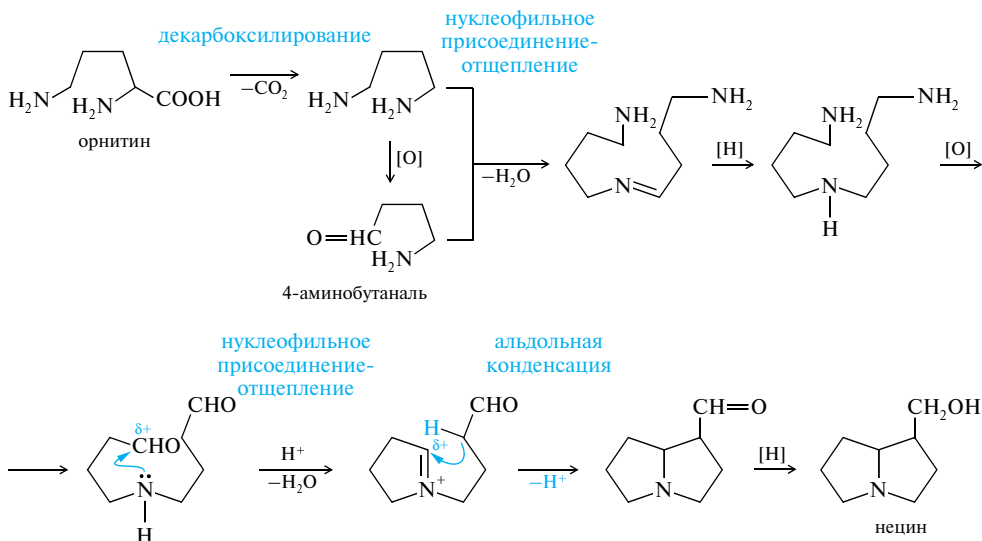
**Биогенез алкалоидов из орнитина.** Биосинтез тропановых алкалоидов осуществляется из орнитина, например биосинтез тропина (схема 38.9). Как и в схемах биогенеза алкалоидов из лизина, здесь происходят реакции декарбоксилирования, окисления, альдольной конденсации, восстановления и нуклеофильного присоединения. Отличительной стадией является реакция метилирования.

Схема 38.9. Пути биосинтеза тропина



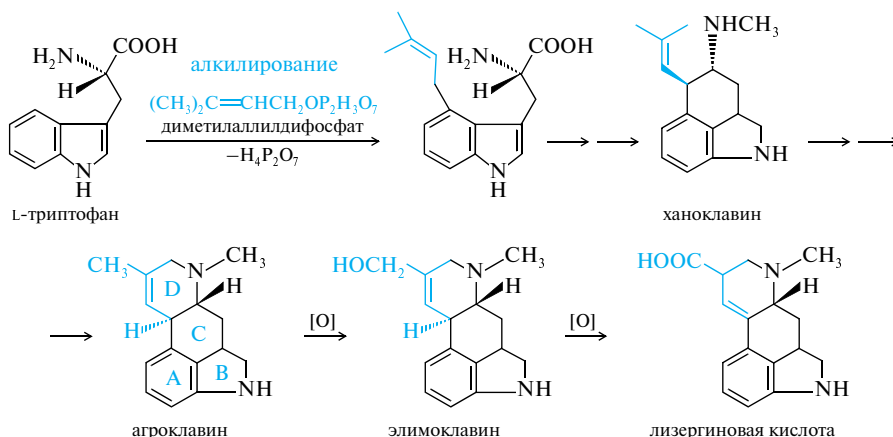
Из орнитина образуются алкалоиды группы пирролизидина. В качестве примера приведена схема биосинтеза одного из нецинов (схема 38.10). Схема превращений включает стадию декарбоксилирования орнитина, реакции нуклеофильного присоединения по связям C=O и C=N, а также реакции окисления и восстановления.

Схема 38.10. Пути биосинтеза нецина



**Биогенез алкалоидов из триптофана.** Биогенетическим предшественником эргоалкалоидов, например лизергиновой кислоты, является триптофан (схема 38.11). Вначале молекула триптофана алкилируется (вероятно, по механизму электрофильного замещения) в положение 4 индольного кольца при участии диметилаллилди фосфата (см. 40.13.2). Затем в результате нескольких стадий химических превращений из имеющихся боковых цепей формируются кольца С и D будущей эрголиновой системы. На последних этапах синтеза происходит окисление метильной группы атома С-8 в карбоксильную.

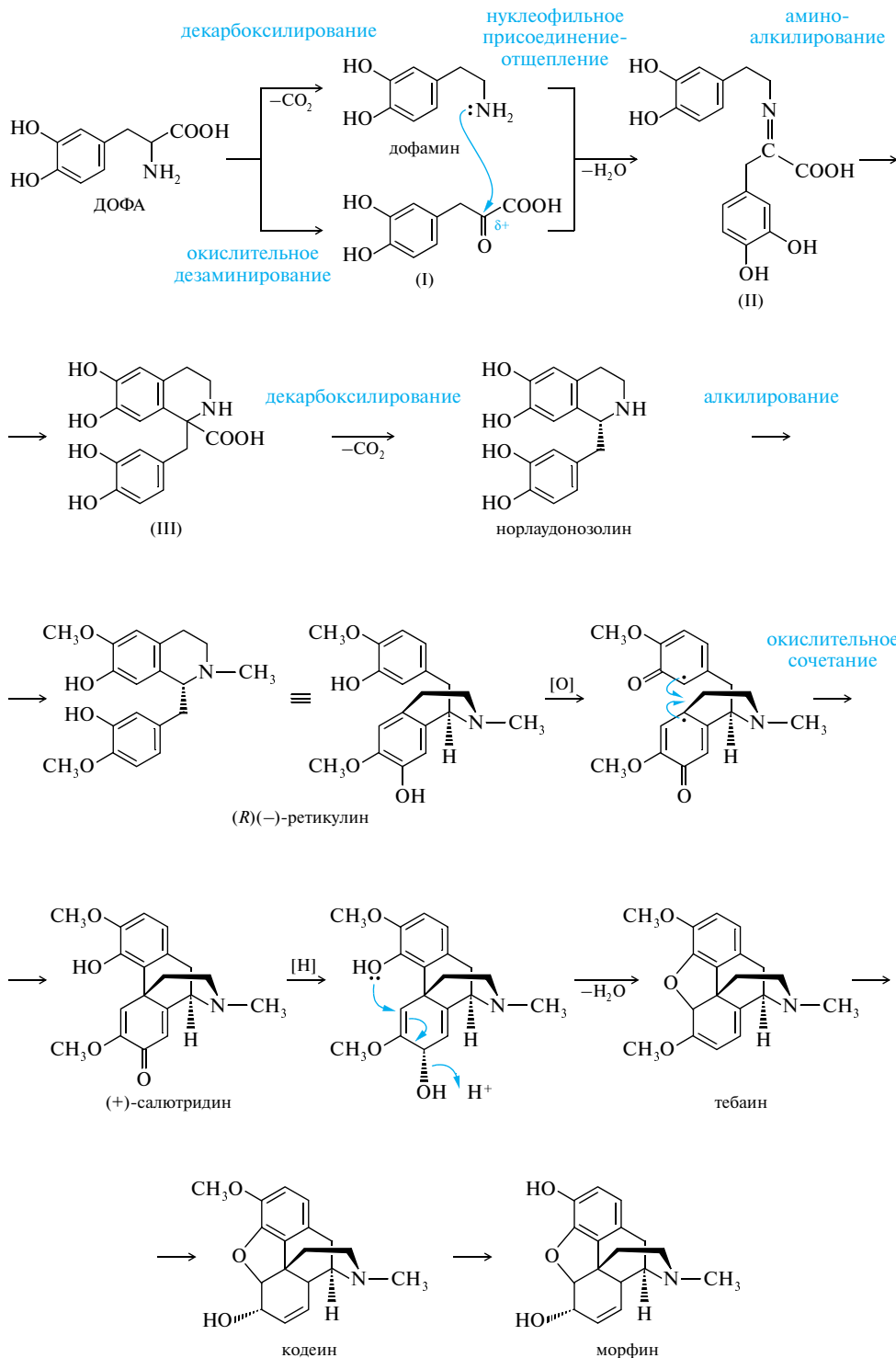
Схема 38.11. Пути биосинтеза лизергиновой кислоты



**Биогенез алкалоидов из фенилаланина.** Исходным соединением в биосинтезе изохинолиновых алкалоидов (схема 38.12) является 3,4-дигидрокси фенилаланин (ДОФА), который, в свою очередь, образуется из тирозина и фенилаланина. ДОФА подвергается как декарбоксилированию с образованием дофамина, так и окислительному дезаминированию (см. 34.1.4) с образованием 3,4-дигидроксифенилпировиноградной кислоты (I). Взаимодействие этих двух продуктов приводит к замыканию тетрагидроизохинолинового кольца. Происходящая при этом реакция является разновидностью реакции Манниха (см. 21.6). Вначале из первичного амина и кетониклоты образуется имин (II), который затем как электрофил вступает во внутримолекулярную реакцию аминоалкилирования ароматического кольца, атакуя *para*-положение относительно гидроксильной группы. Продукт реакции Манниха (III) через ряд стадий превращается в бензилизохинолиновый алкалоид **ретикулин**. Ретикулин за счет двух ароматических колец, имеющих фенольные гидроксильные группы, подвергается окислительному сочетанию (см. 15.4.5), в результате чего превращается в **салютридин**, из которого синтезируются морфин и родственные ему алкалоиды.

Приведенные примеры отражают лишь малую часть многообразия химических превращений, происходящих в процессе биогенеза алкалоидов. Установление путей биогенеза природных соединений представляет собой сложную задачу. Эта область биохимии растений стала интенсивно развиваться после того, как появилась возможность использовать субстраты, меченные радиоактивными изотопами.

Схема 38.12. Пути биосинтеза изохинолиновых алкалоидов





# Глава 39

## ТЕРПЕНОИДЫ

Основные положения учебной программы, относящиеся к терпеноидам, были изложены в гл. 36. В настоящей главе приводится информация по терпеноидам, более полно отражающая современное состояние изучения этой обширной группы природных соединений. Расширено представительство тех групп терпеноидов, которые были приведены ранее; кроме того, описано большое число терпеноидов других классификационных групп. Рассмотрены следующие аспекты строения и свойств терпеноидов:

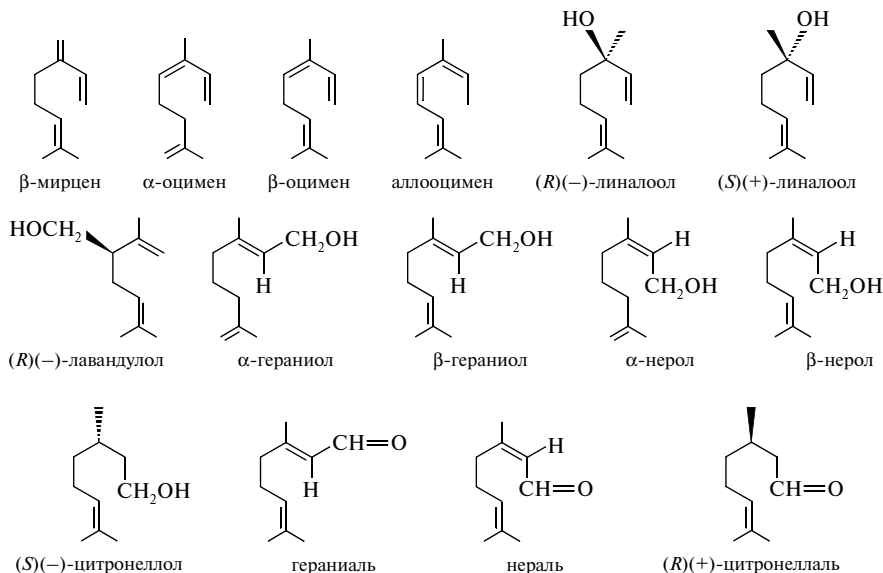
- стереоизомерия;
- установление строения терпеноидов и конфигурации асимметрических атомов;
- некоторые вопросы связи строения терпеноидов с их биологической активностью;
- синтеза терпеноидов и их аналогов.

### 39.1. Монотерпеноиды

#### 39.1.1. Ациклические монотерпеноиды

Ациклические монотерпеноиды (схема 39.1) большей частью имеют углеродный скелет, построенный в соответствии с изопреновым правилом. Они являются одними из основных компонентов эфирных масел, имеют приятный запах, благодаря чему используются в парфюмерии.

Схема 39.1. Ациклические монотерпеноиды

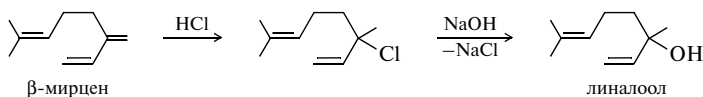


Некоторые ациклические монотерпеноиды получают синтетически. Медицинское применение имеет упоминавшийся ранее цитраль (см. 36.1.2).

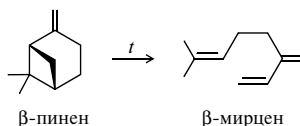
Многие ациклические монотерпеноиды играют роль феромонов у насекомых. Так, мандибулярные железы муравьев вида *Acanthomyops claviger* Roger содержат цитронеллаль, цитронеллол, нераль и гераниаль, являющиеся феромонами тревоги. Оба стереоизомера цитраля служат феромонами следа у пчелы-мелипоны (*Trigona subterranea*), этими веществами пчела метит обнаруженные источники пищи.

**Оцимен** выделен из эфирного масла базилика благородного (*Ocimum basilicum* L.). Представляет собой смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров, которые различаются положением двойной связи в одном из изопреновых звеньев. Такой тип изомерии вообще характерен для терпеноидов. При нагревании оцимен изомеризуется в аллооцимен, в молекуле которого три сопряженные двойные связи. Оцимен образуется при пиролизе  $\alpha$ -пинена, применяется в парфюмерии.

**Линалоол** представляет собой бесцветную жидкость с запахом ландыша. Молекула линалоола имеет один асимметрический атом углерода, поэтому существует в виде пары энантиомеров. Правовращающий *S*-изомер (кориандрол) выделен из кориандра посевного (*Coriandrum sativum* L.) и апельсинового масла. Левовращающий изомер (ликареол) найден в эфирных маслах лаванды (*Lavandula spica* DC. и *L. vera* DC.), розы и мускатного шалфея. Во многих эфирных маслах содержатся сложные эфиры линалоола с уксусной и другими карбоновыми кислотами. Синтетический рацемический линалоол получают из  $\beta$ -мирцена путем присоединения хлороводорода с последующим гидролизом в линалоол.



**$\beta$ -Мирцен** представляет собой маслянистую жидкость. Впервые  $\beta$ -мирцен был выделен из эфирного масла благородного лавра, впоследствии найден в других эфирных маслах, например в масле хмеля, вербены, сумаха. Получается с выходом 85% пиролизом  $\beta$ -пинена при 700 °С. Применяется для синтеза других терпеноидов — линалоола, гераниола и др.



**Гераниол** является смесью двух структурных изомеров:  $\alpha$ -гераниола [(*E*)-3,7-диметилсектадиен-2,7-ола-1] и  $\beta$ -гераниола [(*E*)-3,7-диметилсектадиен-2,6-ола-1] и содержится в различных эфирных маслах — гераниевом, цитронелловом, лимонграссовом. Гераниол — основной компонент розового масла, выделяемого из эфиромасличных роз: дамасской (*Rosa damascena* Mill.), французской (*R. gallica* L.), столепестной (*R. centifolia* L.). В составе эфирного масла дикой моркови гераниол содержится в виде сложных эфиров. Гераниол образует кристаллический комплекс с хлоридом кальция, в виде которого может быть выделен из эфирных масел.

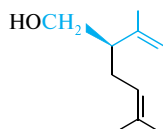
**Нерол** является смесью двух изомеров:  $\alpha$ -нерола [(*Z*)-3,7-диметилсектадиен-2,7-ола-1] и  $\beta$ -нерола [(*Z*)-3,7-диметилсектадиен-2,6-ола-1] и содержится в

неролиевом, розовом, иланг-иланговом, бергамотовом и других эфирных маслах. Нерол имеет более нежный запах, чем гераниол и более ценен для парфюмерии.

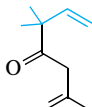
**Цитронеллол** содержится в розовом и гераниевом эфирных маслах, выделен также из желез внутренней секреции аллигаторов. Цитронеллол существует в виде пары энантиомеров. Левовращающий цитронеллол, который содержится в яванском цитронелловом масле, имеет более приятный запах, чем правовращающая форма. Получают цитронеллол восстановлением гераниола, цитронеллала или гераниола.

**Цитронеллаль** содержится в цитронелловом (до 45%), эвкалиптовом (до 85%), лимонном и других эфирных маслах. Выделяют его из эфирных масел через гидросульфитное производное по альдегидной группе (см. 18.4.2).

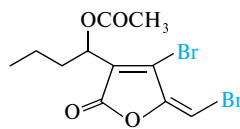
**Лавандул** и **артемизия-кетон** — ациклические терпеноиды, в молекулах которых изопреновые звенья соединены не по правилу Ружички (одно из звеньев обозначено цветом). Лавандул — терпеноид типа **лавандулана** (2,3,6-триметилгептана) — содержится в лавандовом масле. Артемизия-кетон, который следует рассматривать как производное углеводорода **артемизана** (2,5,5-триметилгептана), найден в эфирных маслах различных видов полыней.



(R)(-)-лавандул



артемизия-кетон



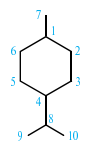
ацетоксифимбролид А

**Ацетоксифимбролид А** — пример галогенсодержащего ациклического терпеноида. Выделен из красной водоросли *Delisea fimbriata*, его изопреновый скелет содержит девять атомов углерода, в молекуле имеется ненасыщенное лактонное кольцо. Другие ацетоксифимбролиды В–G отличаются конфигурацией экзоциклической двойной связи, содержат другие галогены.

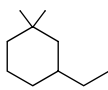
### 39.1.2. Моноциклические монотерпеноиды

Моноциклические монотерпеноиды — обширная группа терпеноидов, содержатся они в различных эфирных маслах, в их структурах можно встретить разнообразные, в основном кислородсодержащие, функции. Наиболее распространенным типом углеродного скелета моноциклических монотерпеноидов является тип ***n*-ментана** (или просто ментана, схема 39.2). Встречаются также производные **охтодана**, **1,1,2,3-тетраметилциклогексана**, **1,1,4-триметилциклогептана** и **изопропилциклогептана**.

#### Углеводородные основы моноциклических монотерпеноидов



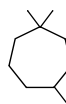
*n*-ментан



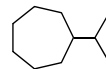
охтодан



1,1,2,3-тетраметил-  
циклогексан

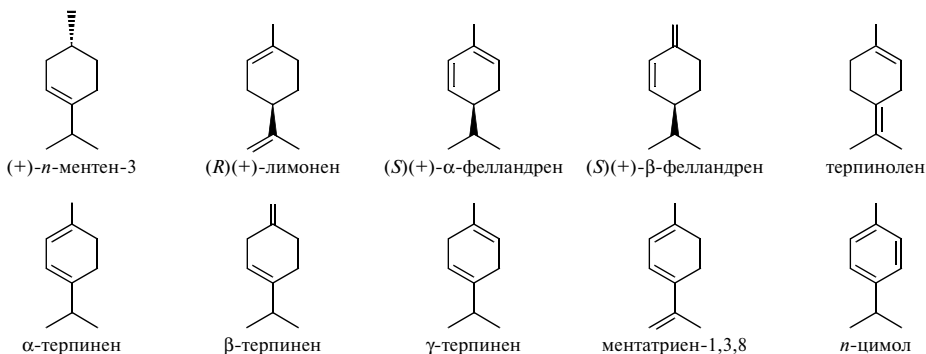


1,1,4-триметил-  
циклогептан



изопропил-  
циклогептан

Схема 39.2. Углеводороды ряда *n*-ментана



**Терпеновые углеводороды ментанового ряда.** Насыщенный родоначальник большинства моноциклических монотерпеноидов — *n*-ментан — редко встречается в эфирных маслах. Ментан был выделен из древесины араукарии (*Araucaria cunninghamii*, Ait.), существует в виде двух оптически неактивных диастереомеров: *цис*- и *транс*-изомеров.

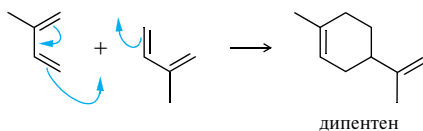


**Ментены** также редко встречаются в эфирных маслах. В маслах мяты перечной и тимьяна обыкновенного обнаружен *n*-ментен-3 (см. схему 39.2).

Различные **ментадиены** часто и в большом количестве входят в состав многих эфирных масел (см. схему 39.2).

**Лимонен**, как уже отмечалось (см. 36.1.2), является одним из наиболее часто встречающихся монотерпеноидов. Молекула лимонена существует в виде пары энантиомеров, правовращающий (*R*)-лимонен содержится в эфирных маслах citrusовых — апельсина, лимона, бергамота, померанца. (+)-Лимонен выполняет роль феромона тревоги у термитов видов *Drepanotermes rubriceps* Froggatt и *D. perniger* Froggatt. (–)-Лимонен содержится в скипидарах и эфирных маслах хвойных растений. В эфирных маслах встречается также рацемический лимонен, называемый **дипентеном**. Лимонен отличается устойчивостью к нагреванию, выдерживает температуры до 400 °С. При этом он проявляет высокую конфигурационную устойчивость (см. 4.2.3), рацемизация даже при таких высоких температурах протекает весьма медленно.

Лимонен в форме дипентена получают синтетически пиролизом α-пинена, а также димеризацией изопрена по реакции Дильса—Альдера (см. 9.3.3).

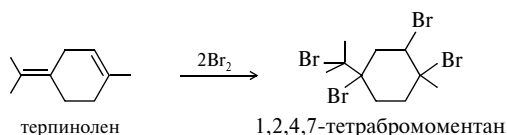


Лимонен применяется в парфюмерии, в пищевой промышленности и в качестве растворителя.

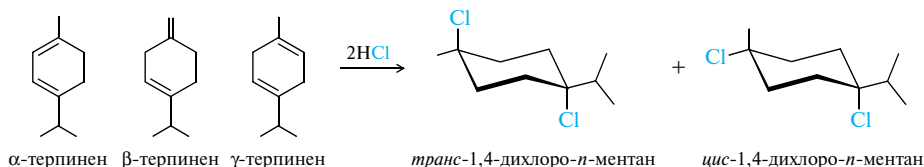
**α- и β-Фелландрены** содержатся в эфирных маслах и различаются положением двойной связи. α-Изомер выделяют из эфирного масла эвкалипта и китайского звездчатого аниса в левовращающей форме, в семенах фенхеля и гераниевом масле содержится правовращающая форма. β-Изомер получают из скипидара сибирской пихты. Скипидарами называют летучие фракции живиц хвойных растений. Живицы — смолистые выделения из древесины, образующиеся в местах повреждения коры. (+)-β-Фелландрен найден в масле володушки кустарниковой (*Vupleurum fruticosum* L.) и омежника (*Phellandrium aquaticum* L.). (-)-β-Фелландрен содержится в масле пихты бальзамической (*Abies balsamea* L.), а также в маслах различных видов сосны и ели. В отличие от лимонена фелландрены — соединения нестойкие, на воздухе легко окисляются и полимеризуются, при действии кислот изомеризуются в α-терпинен.

**Терпинолен** содержится во многих эфирных маслах, например в манильском масле элми и в эфирном масле кориандра. Терпинолен является феромоном тревоги у термитов вида *Amitermes herbertensis* Mjoberg.

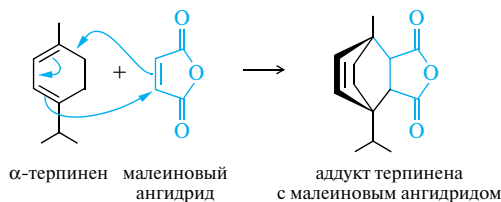
Поскольку монотерпены имеют очень близкие температуры кипения и другие физические константы, для их идентификации используют различные производные. Для идентификации терпинолена подходящим производным является кристаллический тетрабромид, образующийся в результате присоединения брома и имеющий т. пл. 116 °С.



Смесь α- и γ-терпинена содержится в масле кардамона, кориандра, тмина (*Carum carvi* L.), майорана, укропа и др. β-Терпинен редко встречается в природных эфирных маслах. Все три терпинена присоединяют хлороводород по правилу Марковникова с образованием смеси *цис*- и *транс*-изомеров 1,4-дихлор-*n*-ментана.



Сопряженные ментадиены, а также ациклические монотерпеноиды с сопряженными связями могут быть идентифицированы путем превращения их в кристаллические аддукты с малеиновым ангидридом в результате реакции циклоприсоединения (реакция Дильса—Альдера). Так, α-терпинен образует аддукт с т. пл. 66 °С.

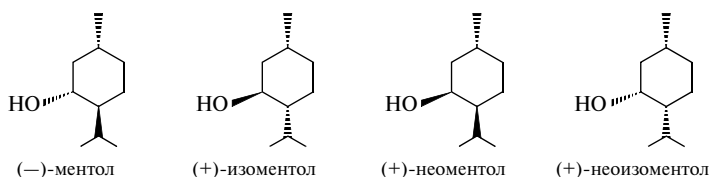


**Ментатриен-1,3,8** — пример моноциклического монотерпеноида с тремя двойными связями. Придает характерный запах листьям петрушки (*Petroselinum sativum* Hoffm.), при стоянии на воздухе быстро осмоляется.

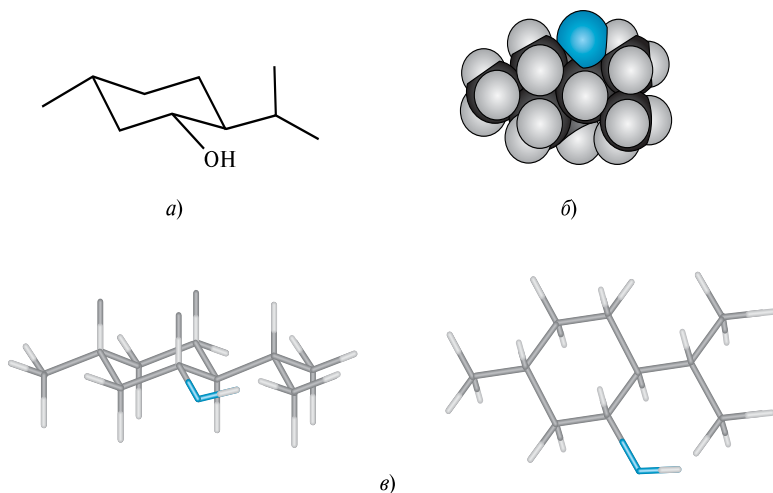
***n*-Цимол** (4-изопропилтолуол) — ароматический углеводород ряда ментана — содержится в эфирных маслах тмина, аниса (*Anisum vulgare* Gaertn.), кориандра, эвкалипта, а также в различных скипидарах. Довольно большое количество цимола содержится в эфирных маслах душицы и тимьяна.

**Спирты и фенолы терпенового ряда.** Важнейший представитель этой группы терпеноидов — **ментол** [(1*R*,3*R*,4*S*)(–)-ментанол-3, см. 36.1.2]. Молекула ментола имеет три асимметрических атома углерода, вследствие чего ментол существует в виде восьми конфигурационных стереоизомеров (четыре пар энантиомеров). Четыре из них — левовращающий ментол и правовращающие **неоментол**, **изоментол** и **неоизоментол** — приведены на схеме 39.3. Следует отметить, что только у энантиомеров ментола устойчивые конформеры имеют все три заместителя в экваториальном положении. На рис. 39.1 приведены также конформационная формула и молекулярные модели (–)-ментола (в разных ракурсах). На моделях хорошо видно экваториальное положение заместителей в циклогексановом кольце.

Схема 39.3. Стереоизомеры ментола



Важнейшим природным источником ментола является эфирное масло мяты перечной (*Mentha piperita* L.), содержащее до 80% (–)-ментола. Помимо ментола, в эфирных маслах найден **неоментол**. Из природного сырья выделен



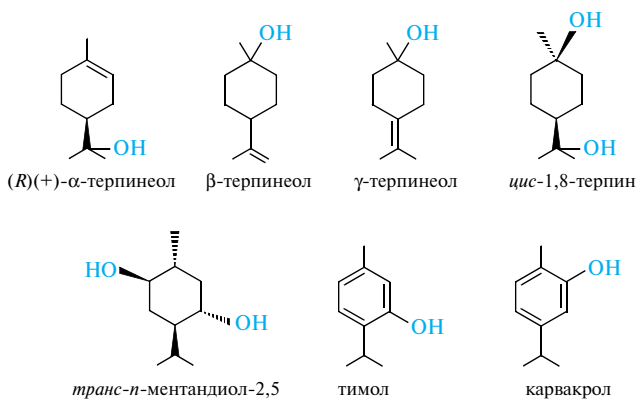
**Рис. 39.1.** Строение молекулы ментола: а — конформационная формула; б — модель Стюарта—Бриггса; в — модели Дрейдинга (разные ракурсы)

только (–)-ментол, который имеет наиболее выраженный мятный запах и охлаждающий вкус, среди всех восьми стереоизомеров.

Мировое производство ментола составляет ~4500 т/год. Естественно, такая масса не может быть получена только из эфирных масел, поэтому большую часть ментола получают синтетически. Разработаны методы, основанные на использовании более дешевых и доступных терпеноидов, а также чисто синтетические методы, например из *m*-крезола, из которого вначале получают **тимол** (см. 15.4.4). Тимол подвергают гидрированию на никелевом катализаторе при температуре 130–160 °С и повышенном давлении. При этом образуется смесь восьми стереоизомеров ментола, содержание рацемического ментола в которой составляет всего лишь 14%. С целью выделения чистого (–)-ментола рацемат разделяют путем образования диастереомерных солей алкалоида бруцина с кислым эфиром ментола и фталевой кислоты и другими методами.

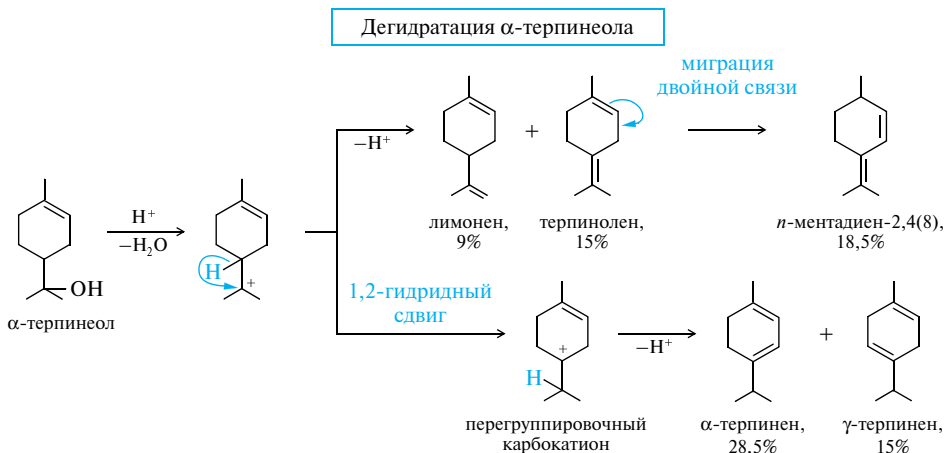
**Терпинеолы** (схема 39.4) являются ненасыщенными спиртами ряда ментана, известны  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -изомеры.  $\alpha$ -Терпинеол содержится в скипидаре, в померанцевом, камфорном, гераниевом, неролиевом и других эфирных маслах.  $\alpha$ -Терпинеол существует в виде пары энантиомеров, в эфирных маслах чаще встречается правовращающая *R*-форма. Два других изомера в природных маслах встречаются редко, их получают синтетически и используют в виде рацематов. Терпинеолы имеют приятный запах:  $\alpha$ -изомер — запах сирени,  $\beta$ -изомер — гиацинта,  $\gamma$ -изомер — розы. Терпинеолы применяются для составления парфюмерных композиций. Для этих же целей используется ацетат  $\alpha$ -терпинеола. Терпинеолы получают синтетически из терпингидрата.

Схема 39.4. Спирты и фенолы ряда ментана



$\alpha$ -Терпинеол, будучи третичным спиртом, легко подвергается дегидратации. При нагревании его в течение одного часа при температуре 100 °С с 33%-й серной кислотой образуется смесь изомерных ментадиенов. Терпинолен и лимонен получают в результате реакции элиминирования, соответственно по правилу Зайцева и против него. Образование  $\alpha$ - и  $\gamma$ -терпиненов происходит через перегруппировочный карбокатион, возникающий в результате 1,2-гидридного сдвига. Миграция двойной связи в терпинолене

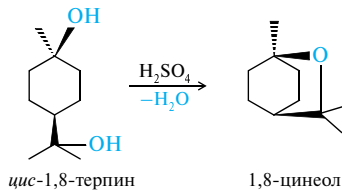
приводит к возникновению *n*-ментандиена-2,4(8) с сопряженными двойными связями.



(–)-*транс-n*-Ментандиол-2,5 содержится в эфирном масле мяты полевой (*Mentha arvensis* L.).

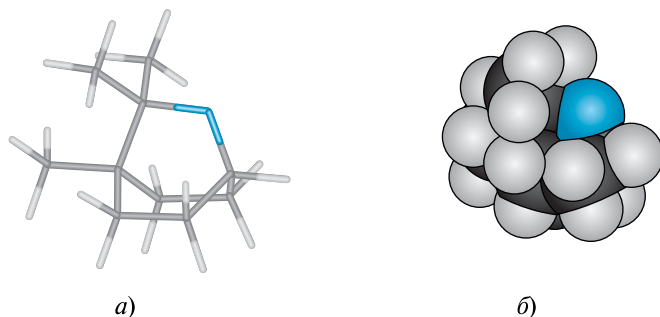
**Тимол** представляет собой кристаллическое бесцветное вещество. Содержится в эфирных маслах тимьяна (*Thymus vulgaris* L.), чабреца (*Thymus serpyllum* L.) и душицы (*Origanum vulgare* L.), придавая им характерный тимольный запах. Помимо описанного ранее способа (см. 15.4.4), тимол получают в промышленности алкилированием *m*-крезола пропенном в газовой фазе над гидроксидом алюминия. Тимол проявляет все свойства фенолов, является слабой кислотой ( $pK_a$  10,6), вступает в реакции электрофильного замещения. Тимол обладает сильным бактерицидным действием, применяется в медицине как антисептик, в пчеловодстве используется для уничтожения паразитирующего на пчелах клеща. Эфир тимола и изомаляной кислоты — тимилизобутират — содержится в эфирном масле из корней и корневищ арники Шамиссо (*Arnica chamissonis* Less.). В перечисленных выше эфирных маслах содержится также изомер тимола **карвакрол**, который, например, является доминирующим компонентом эфирного масла душицы.

**1,8-Цинеол** (эвкалиптол) представляет собой вязкую жидкость с камфарным запахом и является основным компонентом (до 70%) эфирных масел различных видов эвкалипта, содержится также в эфирных маслах цитварной полыни (до 80%), благородного лавра (до 50%). Синтетический цинеол получают дегидратацией *цис*-1,8-терпина в присутствии разбавленной серной кислоты.



Конфигурация исходного соединения способствует протеканию реакции в нужном направлении. Для цинеола приведены модели Дрейдинга и Стюар-



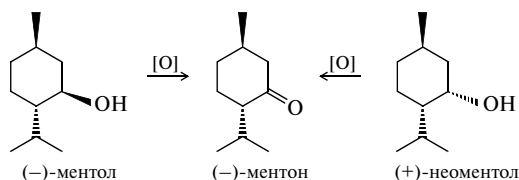


**Рис. 39.2.** Строение молекулы 1,8-цинеола:  
*a* — модель Дрейдинга; *б* — модель Стюарта—Бриглеба

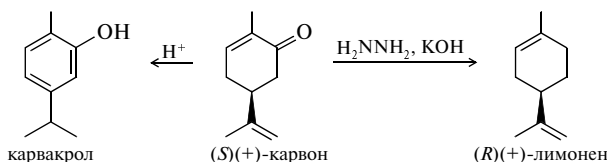
та—Бриглеба (рис. 39.2), на которых видно, что циклогексановое кольцо в молекуле цинеола имеет форму ванны.

1,8-Цинеол как простой эфир образует кристаллические оксониевые соли с сильными минеральными кислотами. Применяют его как антисептическое и отхаркивающее средство.

**Кетоны ряда ментана.** Одним из распространенных кетонов этого типа является **ментон** (*транс-п*-ментанон-3), который представляет собой вязкую жидкость с мятным запахом и горьким вкусом. Молекула ментона имеет два асимметрических атома углерода и существует в виде четырех стереоизомеров. В эфирных маслах герани и мяты содержится левовращающий изомер. (–)-Ментон получается при окислении (–)-ментола и (+)-неоментола, с помощью чего доказывается конфигурация атомов С-1 и С-4. Диастереомерный ментону **изоментон** (*цис-п*-ментанон-3) также существует в виде пары энантиомеров.



**Карвон** представляет собой вязкую жидкость с сильным тминным запахом (порог чувствительности для человека 0,17 мг/л). (*S*)-Карвон содержится в эфирных маслах тмина (до 60%) и укропа, (*R*)-карвон — в эфирном масле мяты кудрявой (до 70%) и масле куромойи. При действии кислот карвон легко изомеризуется в карвакрол, образуется термодинамически более выгодная ароматическая система, и реакция сопровождается выделением теплоты. При восстановлении карвона по Кижнеру—Вольфу (см. 18.4.5) образуется лимонен, тем самым доказывается положение двойных связей в его молекуле.

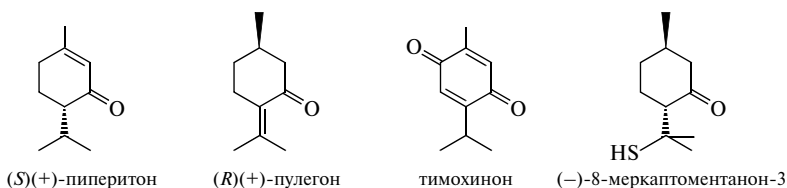


**Пулегон** в правовращающей форме содержится в большом количестве в эфирном масле мяты болотной (*Mentha pulegium* L.). Пулегон — бесцветная вязкая жидкость с мятно-камфарным запахом. Наличие сопряженной системы в молекуле пулегона согласуется с присутствием в его УФ-спектре полосы поглощения с  $\lambda_{\max}$  252 нм.

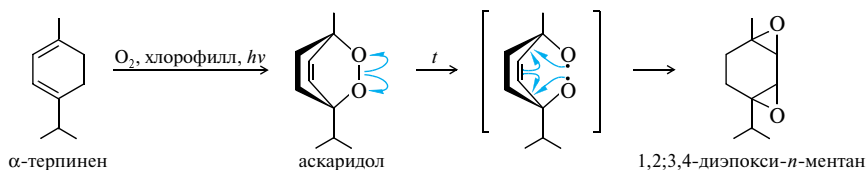
**Пиперитон** существует в виде пары энантиомеров. (–)-Пиперитон содержится в эвкалиптовом масле, у некоторых видов до 40%. Правовращающий изомер — основной компонент (80–90%) японской перечной мяты. Пиперитон — типичный  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетон, проявляет все свойства, характерные для соединений этого типа (см. 18.4.8).

**Тимохинон** — хинон с углеродным скелетом ментана — наряду с тимолом и карвакролом содержится в траве монарды дудчатой (*Monarda fistulosa* L.), найден также в древесине туи алжирской (сандараковое дерево, *Callitris quadrivalvis* Vent.). Тимохинон представляет собой ярко-желтые, легко возгорающиеся кристаллы.

(–)-**8-Меркаптоментанон-3** — серосодержащий терпеноид — найден в эфирном масле баросмы (бучу, *Barosma betulina* Bartl. et Wendl.).



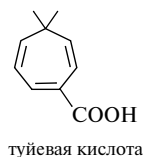
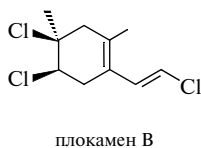
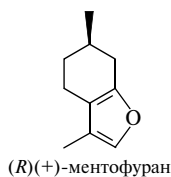
**Аскаридол** — вязкая жидкость с неприятным удушливым запахом, представляющая собой органический пероксид. Соединения этого класса редко встречаются в природе. Содержится в эфирном масле мари противоглистной (*Chenopodium anthelminticum* (L.) Gray), обладает антигельминтным действием, но довольно токсичен, поэтому в настоящее время как лекарственное средство не применяется. Синтезирован К. Циглером при ультрафиолетовом облучении раствора  $\alpha$ -терпинена в присутствии кислорода и хлорофилла. Эту реакцию можно рассматривать как вариант реакции Дильса—Альдера. При нагревании аскаридол изомеризуется в диэпоксид ментана, интермедиатом в этой реакции является бирадикал, который впоследствии рекомбинирует в диэпоксид.



**Ментофуран** содержится в эфирном масле молодых нецветущих побегов мяты перечной, в фазе цветения он практически исчезает. В структуре этого терпеноида присутствует ароматическое фурановое кольцо.

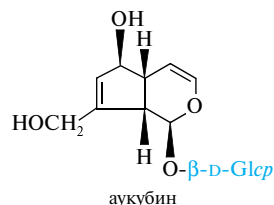
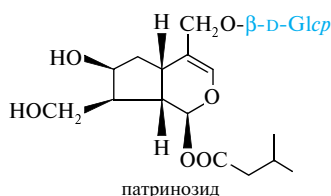
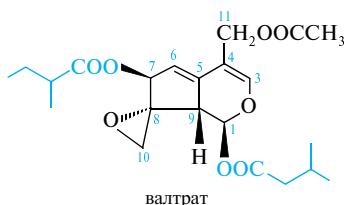
**Плокамен В** является представителем хлорированных монотерпеноидов, имеет углеродный скелет алкилированного циклогексана. Плокамен В выделен из красной водоросли *Plocatium violaceum* Farlow, обладает сильным инсектицидным действием, по активности сравним с известным синтетическим инсектицидом ДДТ.

**Туйевая кислота**, в основе которой лежит циклогептановое кольцо, содержится в древесине туи гигантской (*Thuja plicata* Donn ex D. Don), является сильным фунгицидом. Упомянувшиеся ранее туяплицины (см. 2.2.2) также относятся к монотерпеноидам, имеют в своей основе циклогептановое кольцо, и их следует рассматривать как производные изопропилциклогептана.



**Иридоиды.** В структуре соединений этой группы имеется циклопентановое кольцо, сочлененное с дигидропирановым циклом. Исходный десятиуглеродный скелет иридоидов может терять или присоединять атомы углерода в процессе метаболизма, вследствие чего существуют иридоиды  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$  и  $C_{14}$ . В настоящее время известно свыше 200 иридоидов. Большинство из них выделены из растений, в которых они часто находятся в виде сложных эфиров и гликозидов. В растениях иридоиды выполняют функции *репеллентов* (веществ, отпугивающих животных) и *антифидантов* (веществ, препятствующих поеданию растения животными). Среди иридоидов найдены соединения, обладающие различными видами биологической активности. Валепотриаты — главные действующие вещества валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L.), одним из них является **валтрат**. Валтрат содержит два остатка изовалериановой кислоты. **Патринозид** из растений рода *Patrinia* и **аукубин**, впервые выделенный из стеблей и семян *Aucuba japonica* Thung и позже найденный во многих других растениях, обладают гепатопротекторным действием, оба они являются глюкозидами.

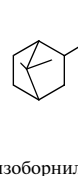
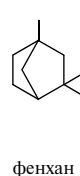
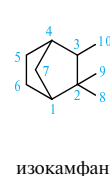
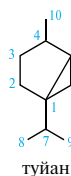
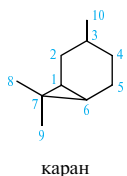
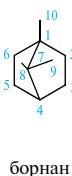
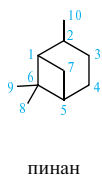
#### Иридоиды



### 39.1.3. Бициклические монотерпеноиды

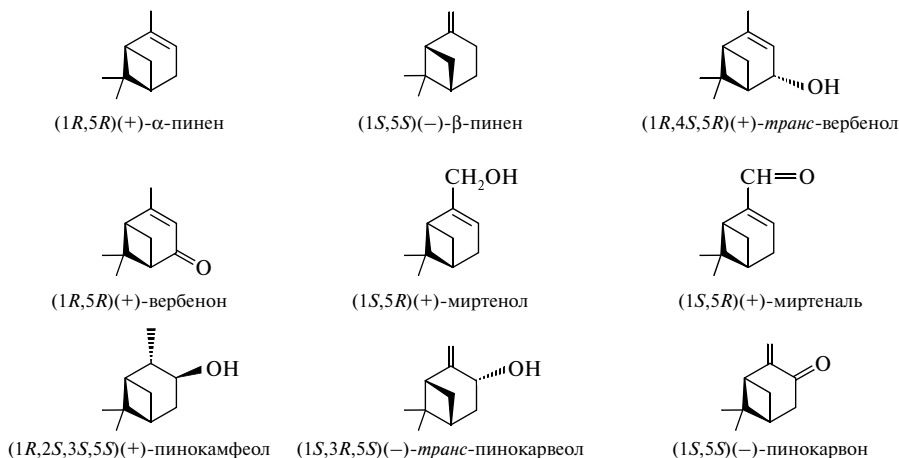
Эта обширная группа монотерпеноидов в основном включает производные нескольких насыщенных углеводов.

#### Углеводородные основы бициклических монотерпеноидов

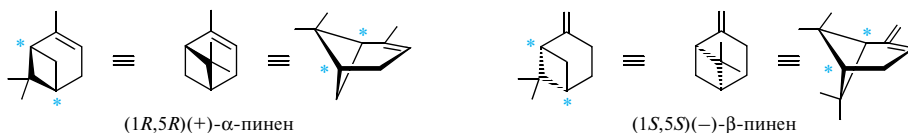


**Терпеноиды группы пинана.** В основе терпеноидов этой группы (схема 39.5) лежит углеводород пинан (2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептан).

Схема 39.5. Терпеноиды группы пинана



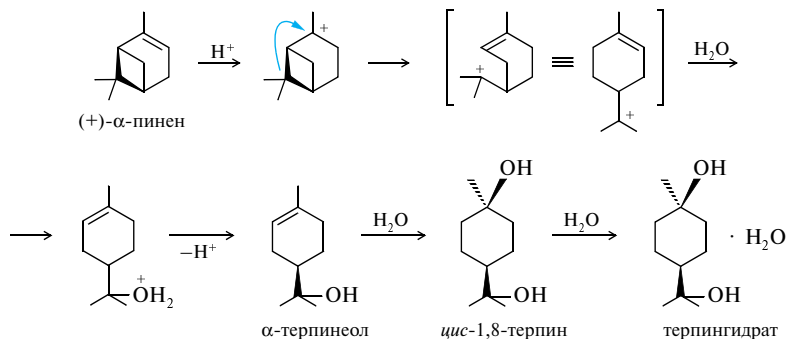
$\alpha$ -Пинен [(1R,5S)-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептен-2] и его структурный изомер  $\beta$ -пинен [(1S,5S)-6,6-диметил-2-метиленибицикло[3.1.1]гептан] входят в состав различных эфирных масел. В молекулах пиненов содержится по два асимметрических атома углерода; в принципе, каждый из пиненов должен существовать в виде четырех конфигурационных стереоизомеров, однако оба соединения имеют лишь по два стереоизомера. Два других стереоизомера просто не могут существовать, потому что для этого атомы водорода, расположенные в голове моста, должны были бы находиться во внутренней части каркасной системы, а атомы углерода иметь пирамидальную конфигурацию. Асимметрические атомы в структурах пиненов находятся в головах моста, поэтому невозможно изменить их конфигурацию путем простой перестановки лигандов (см. 4.2.5).



Такого рода стереохимические взаимоотношения будут встречаться многократно при рассмотрении полициклических систем в этой главе, а также в главах, посвященных стероидам и алкалоидам.  $\alpha$ -Пинен был первым органическим соединением, у которого в 1815 г. француз Ж. Б. Био обнаружил оптическую активность.

В эфирных маслах встречается как (-)-, так и (+)- $\alpha$ -пинен;  $\beta$ -пинен представлен в основном левовращающей формой. Пинены, будучи наиболее доступными терпеноидами, являются исходными соединениями для получения многих других соединений этого ряда. Уже упоминалось получение из пиненов мирцена, оцимена и аллооцимена, лимонена (см. 39,1.1; 39.1.2).

Терпин (см. 36.1.2) получают из  $\alpha$ -пинена длительной (10—14 дн.) гидратацией разбавленной серной кислотой при температуре ниже комнатной. Вначале протонируется двойная связь, образующийся бициклический карбокатион перегруппировывается в карбокатион с углеродным скелетом ментана. Затем происходит присоединение воды, отщепление протона и образование  $\alpha$ -терпинеола. Далее двойная связь  $\alpha$ -терпинеола гидратируется по правилу Марковникова с образованием 1,8-терпина. На последнем этапе образуется гидратная форма терпина — терпингидрат.

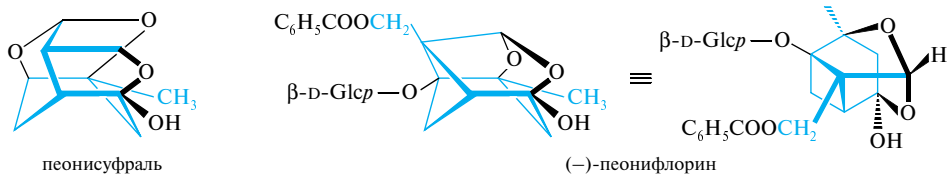


Во многих эфирных маслах содержатся различные кислородсодержащие производные пинана (см. схему 36.5). **Вербенол** содержится в масле босвеллии Картера (*Boswellia carterii* Birdw.). **Вербенол** получен из эфирного масла вербены (*Verbena triphylla* (L'Hér.) Britt.). **Миртенол** впервые был выделен из мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.), обнаружен также в других эфирных маслах, например в эвкалиптовом. **(-)-Миртенолизовалерианат** присутствует в эфирном масле валерианы лекарственной. **Миртеналь** — компонент эвкалиптового масла, получается при окислении  $\alpha$ -пинена оксидом селена(IV). **(-)-Пинокамфеол** содержится в масле иссопа (*Hyssopus officinalis* L.). **(-)-Пинокарвеол** и соответствующий ему кетон **(-)-пинокарвон** содержатся в эфирном масле эвкалипта шарикового (*Eucalyptus globulus* Labill.). **(+)-Пинокарвон** может быть получен при окислении  $\beta$ -пинена оксидом селена(IV). Приведенные реакции — пример региоселективного окисления алкенов по  $\alpha$ -атому углерода относительно двойной связи C=C.



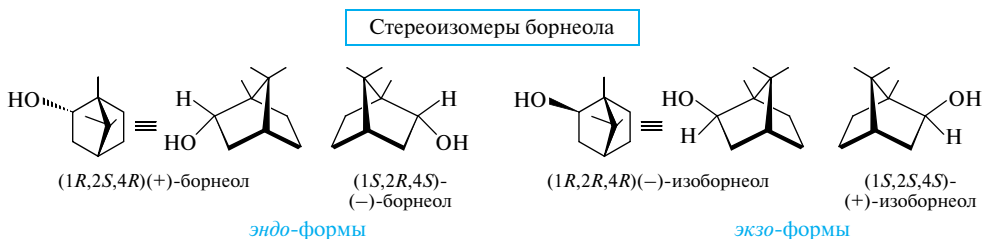
**Пеонисуфраль** и **пеонифлорин**, обладающие противовоспалительным и противоаллергическим действием, содержатся в корневищах и других частях пиона уклоняющегося (марьин корень, *Paeonia anomala* L.). Первый из них является производным ментана, второй — производным пинана, право же, без подсказки увидеть это весьма сложно. Пеонифлорин является одновременно гликозидом (содержит остаток  $\beta$ -D-глюкопиранозы) и сложным эфиром бензойной кислоты; его структура установлена с помощью рентгеноструктурного анализа. Оба соединения имеют высокоокисленный углеродный скелет (в од-

ном случае он несет четыре атома кислорода, в другом — пять). В молекулах обоих соединений имеются фрагменты циклических ацетала и полуацетала.



**Терпеноиды группы борнана.** В основе терпеноидов этой группы лежит углеводород борнан (1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан).

Молекула **борнеола** (борнанол-2) имеет три асимметрических атома углерода, но существует в виде только четырех индивидуальных стереоизомеров — двух собственно борнеолов (*эндо*-формы) и двух изоборнеолов (*экзо*-формы). Приставки *экзо*- и *эндо*- используются для обозначения положения заместителей в мостиковых соединениях; если заместитель сориентирован в сторону мостика с меньшим числом атомов, его обозначают приставкой *экзо*-, в противном случае используют префикс *эндо*-, как, например, в случае изомерных борнеолов.



(+)-Борнеол содержится в эфирном масле зондского камфарного дерева (*Dryobalanops aromatica* Gaertn.), левовращающая форма содержится в эфирном масле валерианы, тимьяна обыкновенного, а также в тропическом растении блюмея бальзамическая (*Blumea balsamifera* (L.) DC). В эфирном масле из хвои сибирской пихты (*Abies sibirica* Ldb.) содержится до 40% (-)-борнилацетата, который используют для синтеза камфоры. Изоборнеол встречается в эфирных маслах реже, чем борнеол, он выделен из масла можжевельника высокого (*Juniperus exelsa* Vieb.).

**Камфора** (борнанон-2) является кетоном с борнанным углеродным скелетом, известна в течение многих веков. Камфора, подобно  $\alpha$ -пинену, существу-

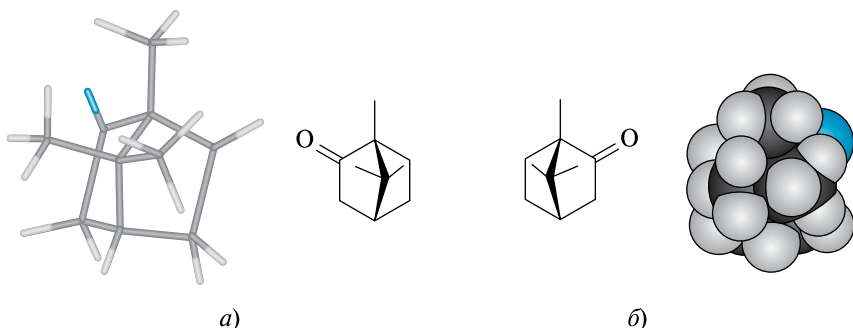
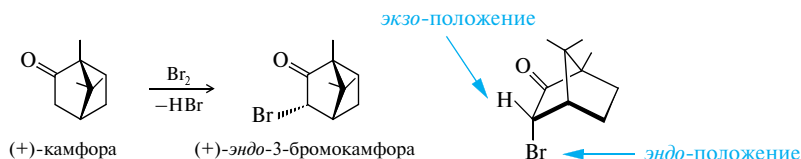


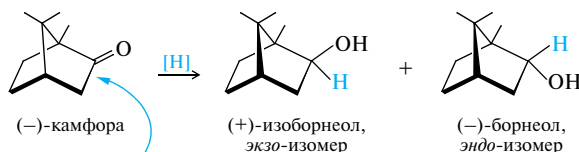
Рис. 39.3. Строение молекул (+)-камфоры (a) и (-)-камфоры (б)

ет в виде пары энантимеров, хотя имеет два центра хиральности (рис. 39.3). Правовращающая (1*R*,4*R*)-камфора содержится в древесине камфарного лавра. Левовращающая (1*S*,4*S*)-камфора содержится в эфирных маслах некоторых видов полыни, а также в блюе бальзамической. В медицине камфору применяют в качестве аналептического средства. Годовое мировое производство камфоры ~9000 т.

Камфора, будучи типичным кетоном, образует оксим, замещенные гидразоны, но не образует гидросульфитного производного. При бромировании камфоры образуется *эндо*-3-бромокамфора, которая находит применение в медицине. Реакция протекает регио- и стереоселективно — замещение осуществляется в  $\alpha$ -положение относительно кетонной группы и образуется *эндо*-изомер бромокамфоры.



**Восстановление камфоры.** Камфора может быть восстановлена в борнеол различными методами. Реакция восстановления камфоры использовалась при изучении механизма гидридного восстановления кетонов. Комплексные гидриды металлов обладают весьма высокой стереоселективностью. Из-за своего довольно большого объема анион может приближаться с наименее пространственно затрудненной стороны карбонильной группы, поэтому в образующейся смеси стереоизомеров преобладает *экзо*-изомер (изоборнеол). Из приведенных ниже данных видно, что селективность восстановителя зависит от числа и объема заместителей в комплексном гидридном анионе. Например, трис(*трет*-бутил)боргидрид лития обладает очень высокой селективностью, при восстановлении им камфоры образуется 99,6% изоборнеола от общего количества спиртов.



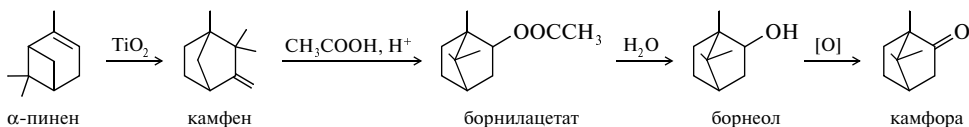
С этой стороны подход реагента более предпочтителен

Восстановитель	% <i>экзо</i> -изомера
$\text{LiAlH}_4$	91
$\text{Li}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3\text{AlH}$	93
$\text{Li}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5]_3\text{BH}$	98
$\text{Li}(\text{Mes})_3\text{BH}_2$	99
$\text{Li}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_3\text{BH}$	99,6

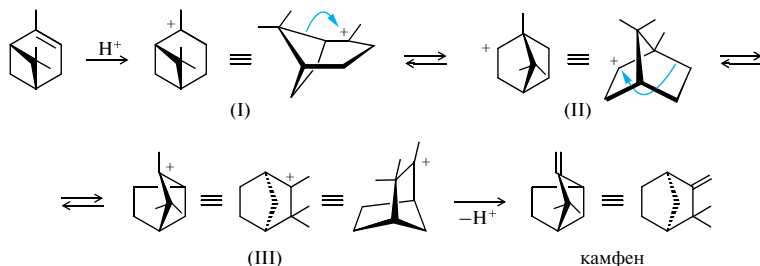
Mes = 2,4,6-триметилфенил

Большое количество камфоры получают синтетически, исходным соединением служит  $\alpha$ -пинен. Вначале пинен подвергается изомеризации в **камфен** при температуре 180 °С над оксидом титана(IV). Камфен в условиях кислотного катализа присоединяет уксусную кислоту и превращается в борнилаце-

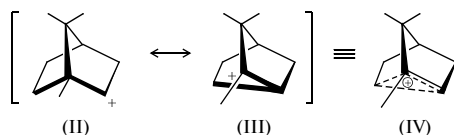
тат, после гидролиза которого образуется борнеол. При окислении борнеола образуется камфора. Синтетическая камфора представляет собой рацемат.



**Камфеновые перегруппировки.** В процессе синтеза камфоры из пинена, а также многих других реакций бициклических терпеноидов происходят разнообразные перегруппировки их углеродного скелета. На первом этапе синтеза камфоры осуществляется кислотно-катализируемая перегруппировка  $\alpha$ -пинена в камфен (перегруппировка Вагнера—Меервейна, см. 13.4.2). Карбокатион (I), образующийся первоначально из пинена, в результате алкильного сдвига превращается во вторичный катион (II) с борновым скелетом, который, в свою очередь, опять же за счет алкильного сдвига превращается в карбокатион (III) со скелетом изокамфана. Превращение камфена в борнилацетат также сопровождается образованием карбокатионов (II) и (III).

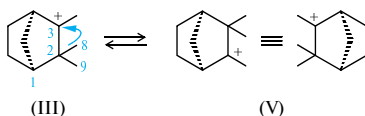


Совокупность катионов (II) и (III) часто представляют в виде единого *неклассического карбокатиона*, в котором положительный заряд делокализован в трехцентровой системе  $\sigma$ -связей. Катионы (II) и (III) следует рассматривать как резонансные структуры неклассического карбокатиона (IV).



В катионе (III) в результате 1,2-алкильного сдвига происходит перенос метильной группы (С-8 или С-9) из положения 2 в положение 3. Такое превращение называется *перегруппировкой Наметкина* и приводит к образованию энантиомерного катиону (III) карбокатиона (V). Этим, например, объясняется факт образования рацемической камфоры из оптически активного  $\alpha$ -пинена.

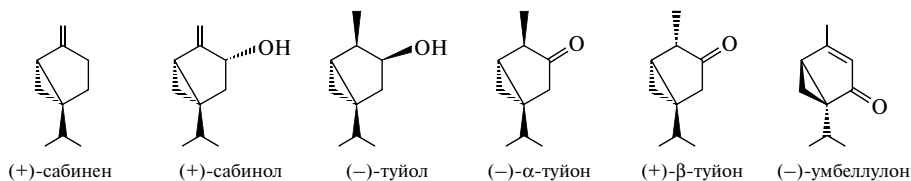
Перегруппировка Наметкина





**Терпеноиды группы туйана** (схема 39.6). В основе терпеноидов этой группы лежит углеводород туйан (1-изопропил-4-метилбицикло[3.1.0]гексан).

Схема 39.6. Терпеноиды группы туйана



**Сабинен** является представителем ненасыщенных углеводородов с бициклической структурой туйана, в правовращающей форме содержится в эфирном масле можжевельника казацкого (*Juniperus sabina* L.), майорана (*Majorana hortensis* L.) и кардамона (*Elettaria cardamomum* (L.) Maton.).

**(+)-Сабинол** содержится в эфирном масле можжевельника обыкновенного (*Juniperus communis* L.).

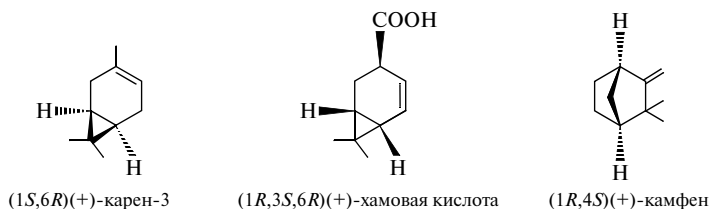
**Туйол** в виде смеси стереоизомеров содержится в полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.). В молекуле туйола четыре асимметрических атома углерода, однако он существует лишь в виде только восьми индивидуальных стереоизомеров: собственно туйола (приведен левовращающий туйол), изотуйола, неотуйола и неозотуйола. Каждый из них существует в виде пары энантиомеров.

**Туйон** — кетон ряда туйана — существует в виде четырех стереоизомеров. (-)- $\alpha$ -Туйон содержится в эфирных маслах туи и полыни, правовращающий  $\beta$ -туйон (танацетон) является основным компонентом масла пижмы (*Tanacetum vulgare* L.), содержится также в масле шалфея. Туйоны содержатся в эфирном масле тысячелистника (*Achillea millefolium* L.).

**Умбеллулон** —  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетон — компонент эфирного масла калифорнийского лавра (*Umbellularia californica* Nutt.).

Производные карана (3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гептана) весьма часто являются компонентами эфирных масел хвойных растений. **Карен-3** присутствует в различных скипидарах, например в сосновом скипидаре его до 15%. **Хамовая кислота**, в основе которой также лежит углеводород каран, содержится в древесине кипарисовника нутканского (*Chamaecyparis nootkatensis* Donf.) и выполняет роль фитонцида. Хамовая кислота может быть идентифицирована превращением в *n*-бромифенациловый эфир, т. пл. 74,5—75 °С (см. 20.4).

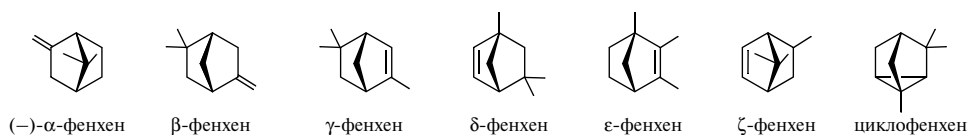
Производные карана и изокамфана



**Камфен** присутствует во многих эфирных маслах, особенно много его в эфирных маслах хвойных растений. Рацемический камфен получают изомеризацией  $\alpha$ -пинена, используют для синтеза камфоры, инсектицидов и душистых веществ.

Семь углеводородов, из которых только  $\delta$ -изомер имеет углеродный скелет фенхана, называются **фенхенами** (схема 39.7).  $\alpha$ - и  $\zeta$ -Фенхены следует рассматривать как производные изоборнилана, *цикло*-фенхен необходимо отнести к трициклическим монотерпеноидам. Каждый фенхен существует в виде пары энантиомеров. Все углеводороды представляют собой бесцветные жидкости с камфарным запахом, содержатся в различных эфирных маслах.

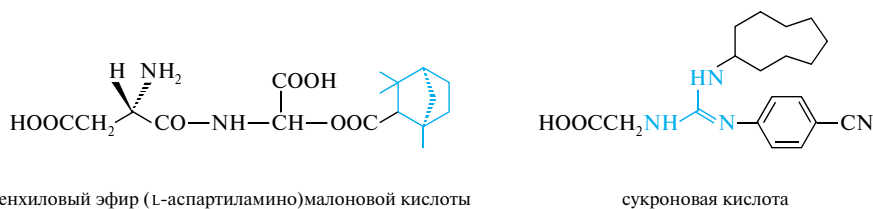
Схема 39.7. Фенхены



**Фенхол** (фенхильовый спирт), как и борнеол, существует в виде четырех конфигурационных изомеров.  $\alpha$ -Фенхол — *эндо*-форма,  $\beta$ -фенхол — *экзо*-форма, каждая из них существует в виде пары энантиомеров.  $\alpha$ -Фенхол имеет камфарно-цитрусовый запах, тогда как у  $\beta$ -фенхола он неприятный гнилостный (удивительно, как меняется запах при изменении конфигурации всего лишь одного асимметрического атома углерода).

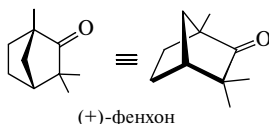


Сложный эфир фенхола и дипептида, образованного аспарагиновой и аминомалоновой кислотами, обладает сильным сладким вкусом (в 33 000 раз слаще сахарозы). Долгое время это вещество считалось самым сладким. Однако сравнительно недавно синтезировано производное гуанидина — сукроновая кислота (sucronic acid), которое в 200 000 раз слаще сахарозы.



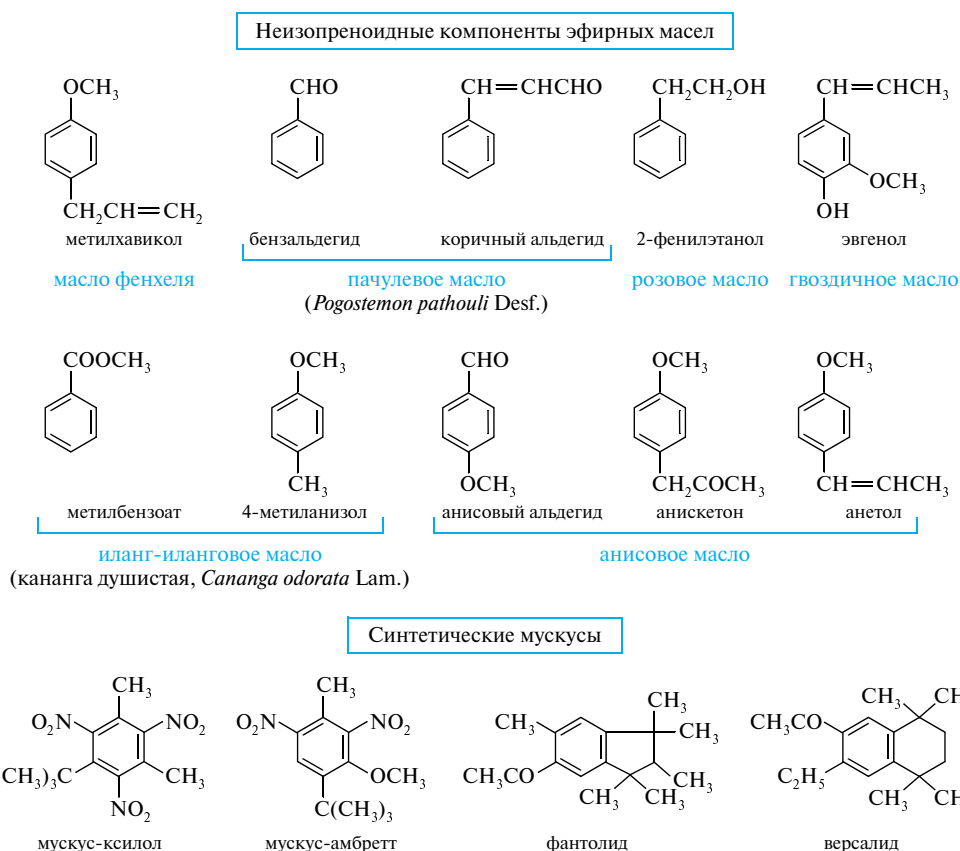
**Фенхон** представляет собой маслянистую жидкость с камфарным запахом, правращающий изомер содержится в эфирных маслах аниса, фенхеля (до 20%), лаванды, укропа и туи. (-)-Фенхон — синтетический продукт. Подобно камфору, фенхон существует в виде пары энантиомеров, несмотря на наличие

двух асимметрических атомов углерода. В молекуле фенхона карбонильная группа соединена с двумя четвертичными атомами углерода и сильно экранирована алкильными группировками, вследствие чего реакционная способность фенхона в реакциях нуклеофильного присоединения понижена (см. 18.4). Так, например, фенхон не реагирует с фенилгидразином и гидросульфитом натрия. Фенхон обладает сильным антисептическим действием.



**Душистые вещества.** В разделах главы, посвященных монотерпеноидам, в основном описывались различные соединения, выделяемые из эфиромасличных растений.

Схема 39.8. Душистые вещества




Чтобы не создалось впечатление о монопольном представительстве терпеноидов в эфирных маслах, необходимо сказать, что в них весьма часто присутствуют вещества неизопреноидной природы, порой являясь их главными

компонентами. Так, например, в эфирном масле аниса обыкновенного (*Anisum vulgare* Gaertn.) содержится до 90% *транс*-анетола, в гвоздичном масле главным компонентом является эвгенол (до 85%). Эфирное масло эстрагона (*Artemisia dracunculus* L.) содержит до 90% метилхавикола (эстрагола). На схеме 39.8 приведены некоторые соединения ароматического ряда, содержащиеся в эфирных маслах.

Многие природные эфирные масла весьма дороги, их порой добывают из экзотических и труднодоступных объектов, поэтому получено большое число различных синтетических заменителей натуральных эфирных масел, структуры которых часто не имеют ничего общего с природными соединениями. Так, например, структуры синтетических заменителей натурального мускуса непохожи на один из его основных компонентов — цибетон (см. 4.4.3).

## 39.2. Сесквитерпеноиды

Сесквитерпеноиды (лат. *sesqui* — полтора) — самая многочисленная группа терпеноидов. Химия сесквитерпеноидов динамично развивается. Так, если в 1964 г. было известно около 200 индивидуальных соединений этого класса, то к настоящему времени из различных природных объектов выделено уже несколько тысяч сесквитерпеноидов. Среди соединений этой группы многие вещества обладают высокой и специфической биологической активностью.

 Молекулы сесквитерпеноидов содержат три изопреновых звена.

Из 15 атомов углерода природа сумела создать большое число разнообразных конструкций углеродного скелета как ациклических, так и содержащих разное число циклов. Сесквитерпеноиды, как и монотерпеноиды, могут быть ациклическими, моноциклическими, бициклическими, трициклическими. Известно около 80 различных типов углеродного скелета сесквитерпеноидов.

### 39.2.1. Ациклические сесквитерпеноиды

Ациклические сесквитерпеноиды в основном представлены производными насыщенного углеводорода **фарнезана** (2,6,10-триметилдодекана), в котором три изопреновых звена соединены по типу «голова к хвосту».

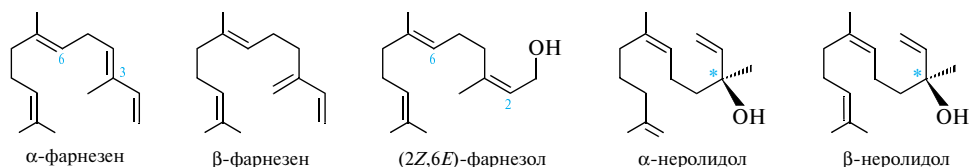
**Фарнезен** существует в виде двух структурных изомеров.  $\alpha$ -Фарнезен является *3E,6E*-изомером, содержится в коже яблок, а также в организмах некоторых видов муравьев.  $\beta$ -Фарнезен (*E*-изомер) содержится во многих эфирных маслах. Оба изомера являются феромонами тревоги у некоторых видов тлей.

**Фарнезол** — бесцветная жидкость с запахом ландышей — содержится во многих эфирных маслах: неролиевом, розовом, цитронелловом, в цветах липы и аптечной ромашки. Дифосфат фарнезола является промежуточным соединением в биосинтезе многих терпеноидов. Фарнезол существует в виде четырех  $\pi$ -диастереомеров, из природных источников чаще выделяют (*2Z,6E*)-3,7,11-триметилдодекатриен-2,6,10-ол-1. При дегидратации превращается в фарнезен.

**Неролидол** (перувиол) содержится в перуанском бальзаме, а также во многих эфирных маслах, например в апельсиновом, померанцевом и нероловом.

Неролидол, как и фарнезен, существует в виде двух структурных изомеров, отличающихся положением двойных связей на конце цепи. Каждый из структурных изомеров существует в виде четырех пространственных изомеров за счет разной конфигурации центральной двойной связи и асимметрического атома углерода.

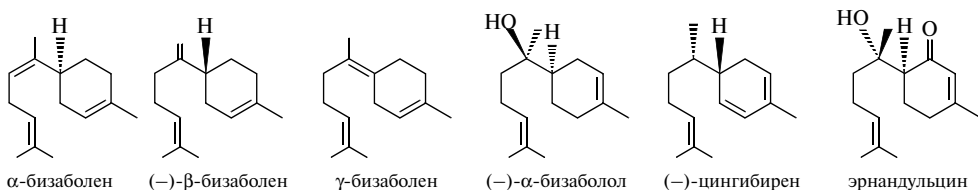
#### Ациклические сесквитерпеноиды



### 39.2.2. Моноциклические сесквитерпеноиды

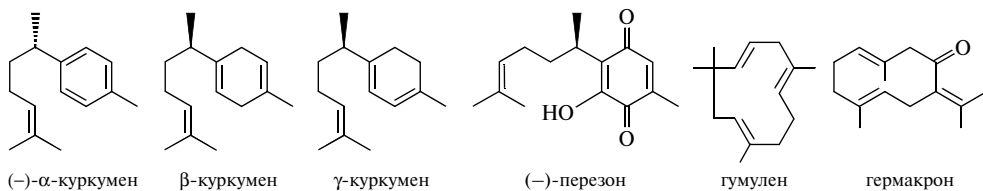
**Бизаболен** — один из самых распространенных в природе сесквитерпеноидов — существует в виде трех структурных изомеров:  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -бизаболенов.  $\gamma$ -Бизаболен содержится во многих эфирных маслах, например в анисовом, пихтовом, бергамотовом.  $\beta$ -Бизаболен — компонент ветиверового масла. **Бизаболол** содержится в эфирном масле ромашки и лаванды. Бизаболол является компонентом *прополиса*. Прополис, или пчелиный клей, используется пчелами в качестве защитного антимикробного средства, в медицине он применяется в качестве иммуностимулирующего средства. Состав прополиса весьма сложен и непостоянен, он содержит ароматические гидроксикарбоновые кислоты, флавоноиды, терпеноиды. Источником прополиса служат выделения почек древесных растений — березы, ольхи, тополя. Состав прополиса сильно зависит от того, с какого растения он собран, и во многом повторяет состав источника.

**Цингибирен** — основной компонент эфирного масла имбиря лекарственного (*Zingiber officinale* Roscoe.) — содержится также в тимьяне ползучем. В южноамериканском растении *Lippia dulcis* Trev. содержится **эрнандульцин**, который в 1000 раз слаще сахара. Назван в честь испанского врача Эрнандеса, еще в конце XVI в. описавшего это растение.



В эфирном масле из корневищ куркумы (*Curcuma aromatica* Salisb.) содержатся  $\alpha$ - и  $\beta$ -куркумен.  $\gamma$ -Куркумен выделяют из эфирного масла кедра речного (*Libocedrus bidwillii* Hook. f.). **Перезон** — терпеноид, содержащий фрагмент бензохинона, выделен еще в 1855 г. из корней *Trixis pitzahuac* Schaffner. **Гумулен** — макроциклический углеводород, являющийся основной составляющей эфирного масла хмеля обыкновенного (*Humulus lupulus* L.). **Гермакрон** — макроциклический кетон, содержащийся в далматской ромашке

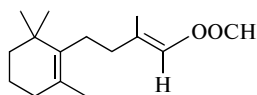
(*Pyrethrum cinerariifolium* Trev.) и в герани крупнокорневищной (*Geranium macrorrhizum* L.), в его основе лежит насыщенный углеводород **гермакран**.



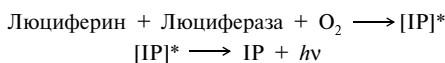
**Вернолепин и верноменин** — сесквитерпеноиды, в основе которых лежит углеводород **элеман**, выделены из вернонии (*Vernonia hymenolepis* A. Rich.). Оба лактона обладают цитотоксическим действием. Показано, что ингибирующее действие на рост опухолевых клеток связано с наличием сопряженной системы в лактонных кольцах. По мере гидрирования двойных связей C=C цитотоксическое действие ступенчато ослабевает. Гидрирование изолированной двойной связи винильной группы на биологическую активность не влияет.



**Люциферины.** Новогвинейский пресноводный моллюск *Latia neritoides* Gray способен к хемилюминисценции. В этом процессе участвует **люцифераза** — флуоресцирующий белок (пурпурный протеин) и **люциферин**, который является сесквитерпеноидом, в углеродном скелете которого 14 атомов углерода. Этот люциферин имеет определенное структурное сходство с ретиналом, дитерпеноидом, участвующим в зрительном цикле высших животных. Упрощенно механизм хемилюминисцентной реакции выражается следующими уравнениями:

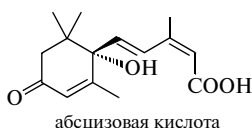


изопrenoидный люциферин  
*Latia neritoides*



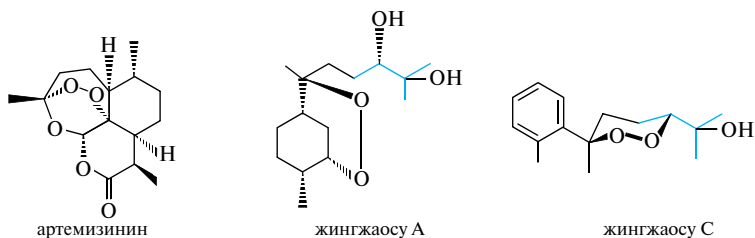
[IP]\* — промежуточный продукт в возбужденном состоянии,  
IP — промежуточный продукт в основном состоянии,  
 $h\nu$  — испускаемый квант световой энергии

**Абсцизовая кислота** — фитогормон, ингибитор роста растений, антагонист гибберелинов, ауксинов и цитокининов. Содержится в зеленых растениях в очень небольших количествах ( $10^{-9}$ — $10^{-6}$  мг/г). Абсцизовая кислота ускоряет созревание плодов, опадание листьев, т. е. завершение вегетативного периода жизни растений.



**Артемизинин** — моноциклический сесквитерпеноид выделен из полыни однолетней (*Artemisia annua* L.) — имеет в своей структуре пероксидную группировку. Артемизинин входит в состав противомаларийного средства жингжаосу, применявшегося в Китае еще в конце XVI в. Соединение имеет ряд преимуществ перед традиционными противомаларийными средствами: оно действует быстро, малотоксично и эффективно против тех разновидностей малярийного плазмодия, которые устойчивы к хинину и его аналогам.

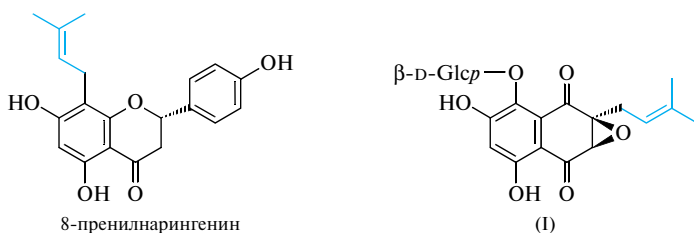
Сесквитерпеноидные пероксиды



В произрастающем в Китае растении *Artabotrys uncinatus* (Lam.) Merr in Phil. присутствуют еще два сесквитерпеноида, содержащих пероксидную группировку — **жингжаосу А** и **жингжаосу С**. Оба они также проявляют противомаларийную активность. Эти соединения следует рассматривать как пренилированные производные *n*-ментана (дополнительные изопреновые звенья выделены цветом).

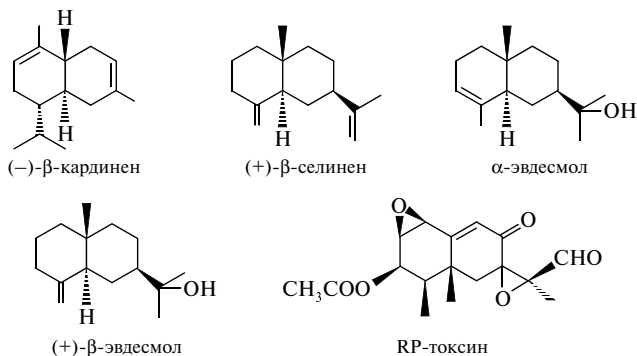
**Пренилирование. Меротерпеноиды.** Под термином *пренилирование* понимают введение дополнительного изопренового звена в какую-либо структуру как изопреноидной, так и неизопреноидной природы.

*Меротерпеноиды* — соединения, в молекулах которых изопреновые фрагменты связаны с фрагментами неизопреновой природы. Меротерпеноиды образуются в результате пренилирования соединений, имеющих собственные пути биосинтеза. В качестве примеров таких веществ можно назвать хлорофилл, цитохром а, убихиноны, токоферолы, эргоалкалоиды, флавоноиды. Примером пренилированного флавоноида является **8-пренилнارينгенин**, содержащийся в экстракте хмеля и обуславливающий эстрогенную активность этого экстракта. К слову сказать, 8-пренилнارينгенин не в полной мере причастен к эстрогенной активности пива, при изготовлении которого используется хмель, поскольку практически полностью разлагается в процессе варки пива. Эстрогенная активность пива обусловлена содержащимся в нем изофлавоноидом биоханином А (см. 42.1.4). В одном из африканских растений найден обладающий противогрибковым действием гликозид гидроксипроизводного эпоксида нафтохинона (I), содержащий изопреновый остаток. Изопреновые звенья в обоих соединениях выделены цветом.



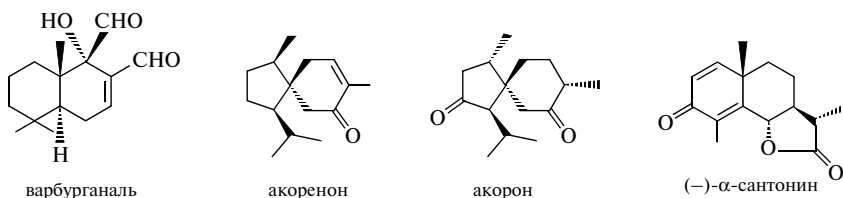
### 39.2.3. Бициклические сесквитерпеноиды

**$\beta$ -Кадинен** — довольно распространенный сесквитерпеноид — содержится в цитронелловом и можжевелевом маслах, а также в масле кубебы. Правовращающий  **$\beta$ -селинен** — компонент эфирных масел сельдерея (*Apium graveolens* L.) и петрушки.  **$\alpha$ -** и  **$\beta$ -Эвдесмолы** содержатся в эфирных маслах различных видов эвкалипта. **RP-токсин** — один из продуктов метаболизма плесени *Penicillium roqueforti*, используемой в производстве сыров, ядовит, обладает канцерогенным действием.

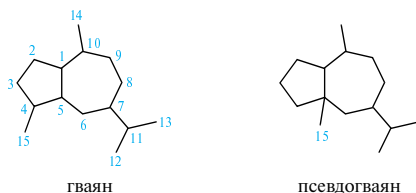


**Варбурганаль** — сесквитерпеноид, у которого произошла миграция метальной группы, поэтому в нем нельзя выделить изопреновые звенья. Варбурганаль выделен из растения *Warburgia salutaris* Bertol. f., содержится также в перце водяном (*Polygonum hydropiper* L.) и обуславливает его жгучий вкус, является антифидантом, отпугивает насекомых. Варбурганаль обладает цитотоксическим действием, благодаря чему водяной перец в народной медицине используется для лечения некоторых форм рака.

**Акорон** и **акоренон** содержатся в масле аира болотного (*Acorus calamus* L.).  **$\alpha$ -Сантонин** содержится в некоторых видах полыни (род *Artemisia*), обладает противоглистным действием.

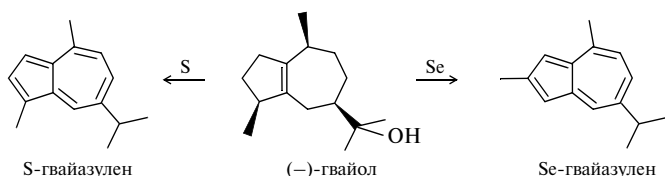


Сесквитерпеноиды гваянового и псевдогваянового типа довольно широко распространены в растительном мире. В их основе лежат углеводороды **гваян** и образующийся из него в результате перегруппировки углеродного скелета **псевдогваян**.



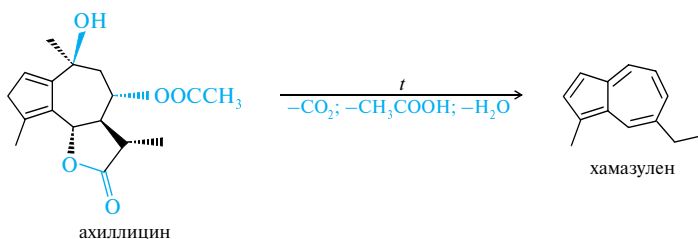


Одним из представителей этой группы сесквитерпеноидов является **гвайол** — спирт, выделяемый из древесины гваякового дерева (*Guaiacum officinale* L.). При нагревании с серой или селеном гвайол подвергается дегидратации и дегидрированию с образованием, соответственно, **S-гвайазулена** и **Se-гвайазулена**. Во второй реакции происходит изменение углеродного скелета.

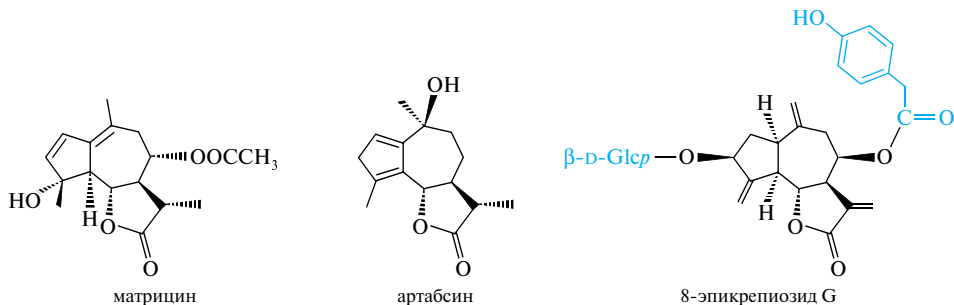


Азулены обладают бактерицидным и противовоспалительным действием, благодаря чему используются в медицине и косметологии. В природных эфирных маслах содержатся хамазулен и S-гвайазулен; все другие алкилированные азулены, равно как и два упомянутых, образуются из различных производных гваяна, псевдогваяна и гермакрана при нагревании и дегидрировании. Эти процессы часто происходят в процессе выделения эфирных масел из растений.

Предшественниками азуленов могут быть *гваянолиды* и *псевдогваянолиды* — лактоны с углеродным скелетом гваяна и псевдогваяна. При нагревании многие из них подвергаются декарбоксилированию, дегидрированию и дегидратации, превращаясь в различные замещенные азулены. Хамазулен, например, образуется из ахиллицина, содержащегося в тысячелистнике.



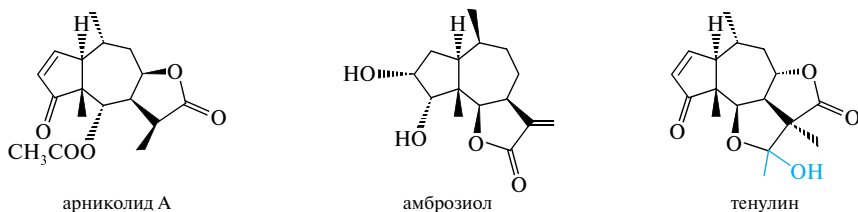
Из других многочисленных гваянолидов можно отметить **матрицин** из аптечной ромашки, **артабсин** из полыни горькой и горький гликозид **8-эпикрепиозид G** из растения *Ixeris chinensis* (Turnb.) Nakai. Изопреноидную основу последнего составляет двухатомный спирт с гваяновым углеродным скелетом, одна из гидроксильных групп которого гликозилирована остатком β-D-глюкопиранозы, другая этерифицирована остатком *n*-гидроксифенилуксусной кислоты. Артабсин при перегонке с паром в кислой среде превращается в оранжевый хамазуленоген, который под действием кислорода превращается в хамазулен.



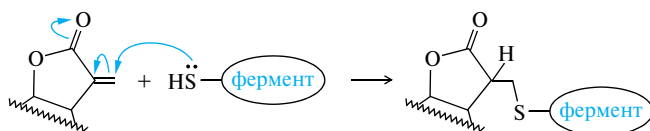
Из валерианы выделены два производных гваяна: простой эфир **кессан** и его гидроксипроизводное  **$\alpha$ -кессиловый спирт**, в которых изопропильный радикал участвует в построении эфирного кислородного мостика. Известное парфюмерное пачулиевое масло содержит сесквитерпеноидный алкалоид **гвайпиридин**, в молекуле которого пятичленный карбоцикл расширен до шестичленного гетероцикла за счет включения атома азота.



В качестве примеров псевдогваянолидов приведены **арниколид А** (арниколиды А—Е отличаются строением радикала в ацильном остатке) из арники горной (*Arnica montana* L.), **амброзиол** из амброзии (*Ambrosia psilostachys* DC) и **тенулин**, содержащийся в растениях рода *Helenium*. В молекуле тенулина углеродный скелет усложнен за счет присоединения двух атомов углерода (выделены цветом), которые участвуют в образовании фрагмента циклического полуацетала.



**$\alpha$ -Метиленовые** гваянолиды и псевдогваянолиды имеют экзоциклическую двойную связь в лактонном кольце, некоторые из них, в частности тенулин, обладают цитотоксическим и противоопухолевым действием. Многие соединения этих типов проявляют свойства аллергенов; вероятно, наличием псевдогваянолидов объясняется действие такого известного аллергенного растения, как амброзия. Практически все они имеют сильный горький вкус. Биологическую активность  $\alpha$ -метиленовых лактонов связывают с наличием в их структурах активированной к нуклеофильному присоединению двойной связи (см. 8.4.2). Полагают, что с такими двойными связями реагируют SH-группы ключевых ферментов первичного метаболизма. В молекулах многих гваянолидов и псевдогваянолидов имеются фрагменты  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов, у которых двойная связь также активирована к нуклеофильному присоединению (см. 18.4.8).



**$\beta$ -Кариофиллен** и его  $\pi$ -диастереомер  **$\gamma$ -кариофиллен** (изокариофиллен) входят в состав живиц различных видов лиственницы, кедра, ели, пихты; так, живица одного из видов пихты *Abies bracteata* (D. Don) D. Don ex Poit содержит

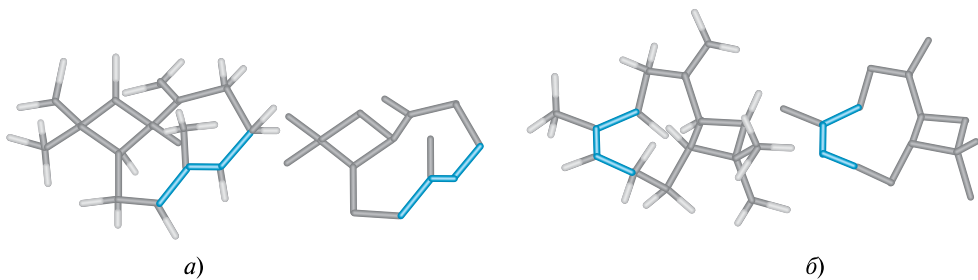
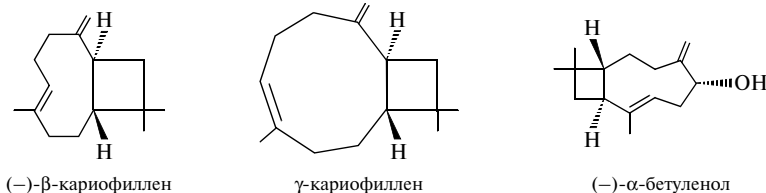


Рис. 39.4. Модели Дрейдинга молекул  $\beta$ -кариофиллена (а) и  $\gamma$ -кариофиллена (б)

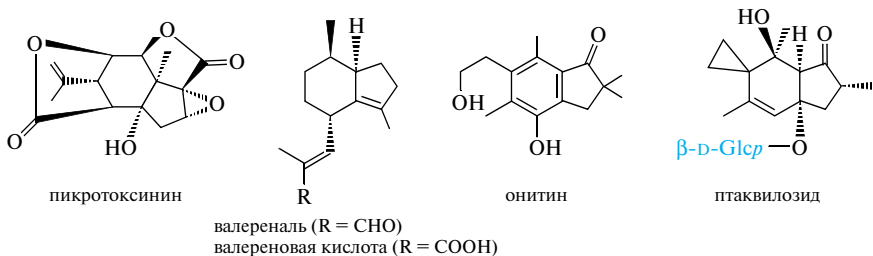
до 60% кариофиллена. Кариофиллены содержатся во многих эфирных маслах, например в гвоздичном.  **$\alpha$ -Бетуленол** — компонент эфирного масла белой березы.

Производные кариофиллана



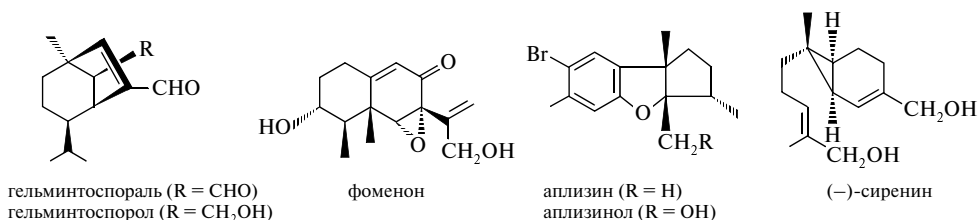
Все три сесквитерпеноида являются производными углеводорода **кариофиллана** и содержат девятичленный алицикл, сочлененный с четырехчленным. В циклах большого размера двойная связь уже может иметь *транс*-конфигурацию, как, например, в  $\beta$ -кариофиллене. С помощью моделей Дрейдинга (рис. 39.4) показано разное взаимное расположение атомов у двойной связи цикла в молекулах  $\beta$ - и  $\gamma$ -кариофиллена (двойная связь и соседние с ней связи цикла обозначены цветом, в одной из пар молекулярных моделей удалены атомы водорода).

Ядовитый сесквитерпеноид **пикротоксинин** выделен из луносемянника (*Menispermum cocciuis* L.) еще в 1811 г. Он имеет в своей структуре различные кислородные функциональные группы — третичную спиртовую группу, лактонное и оксирановое кольца. **Валереналь** и **валереновая кислота** — компоненты эфирного масла валерианы. **Онитин** — сесквитерпеноид типа *иллудана* — содержится в хвоще полевом (*Equisetum arvense* L.). В папоротнике орляке (*Pteridium equilinum* L.) также содержится иллудановый трициклический сесквитерпеноид **птаквилозид**, обладающий канцерогенным действием.

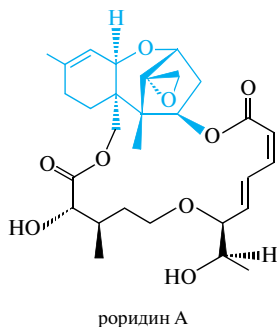


**Гельминтоспораль** выделен из культуры *Cochliobolus sativus*, патогенной для многих зерновых. Это вещество обладает способностью ингибировать окислительное фосфорилирование в митохондриях, **гельминтоспорол** стимулирует рост растений подобно гиббереллинам (см. 13.3.5). Грибы рода *Phoma* синтезируют **фоменон**, ингибирующий прорастание семян.

В организме аплизий (морских зайцев) накапливаются бромзамещенные терпеноиды, содержащиеся в водорослях, которыми питаются эти моллюски. **Аплизин** и **аплизинол** сначала были выделены из *Aplysia kurodai* Vaba, а затем из водорослей, принадлежащих к роду *Laurentia*. В эксперименте выяснено, что аплизин вызывает паралич дыхания у мышей. **Сиренин**, вырабатываемый грибо-водорослями рода *Allomyces*, — первый половой гормон, выделенный из низших растений. У этих фикомицетов женские гаметы, выделяющие в воду сиренин, вызывают с его помощью встречное движение мужских гамет (хемотаксис).

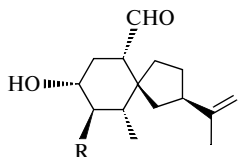


Бициклическая сесквитерпеноидная структура входит в состав антибиотика **роридина А**; кроме того, в его молекуле имеется 18-членный макроцикл, представляющий собой одновременно и простой, и сложный эфиры.

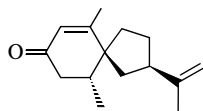


**Фитоалексины.** Эти стрессовые метаболиты растений образуются при контакте растений с патогенными микроорганизмами или грибами, в организмах здоровых растений они отсутствуют. **Лубимин**, **гидроксилубимин**, **ришитин** и **солаветивон** являются фитоалексинами картофеля. Они образуются в клубнях, пораженных фитофторой (*Phytophthora infestans*), и обладают сильным противогрибковым действием. **Гемигоссипол** появляется в хлопчатнике при поражении его таким опасным заболеванием, как вилт. Название этого соединения говорит о том, что оно является «половинкой» госсипола (см. 4.4.3).

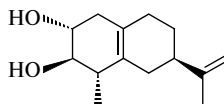
### Фитоалексины



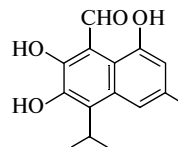
лубимин (R = H)  
гидроксилубимин (R = OH)



солаветивон



ришитин



гемигоссипол

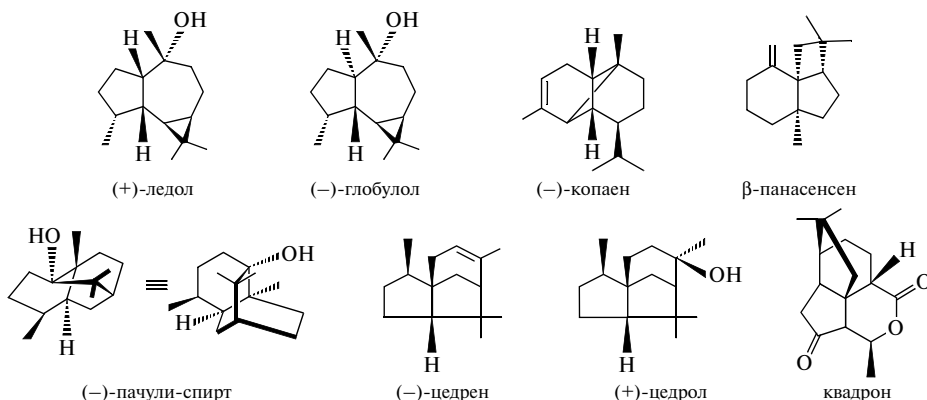
## 39.2.4. Трициклические сесквитерпеноиды

В структурах многих трициклических сесквитерпеноидов можно увидеть углеродный скелет их бициклических предшественников (схема 39.9). Так, сесквитерпеновые спирты **ледол**, содержащийся в эфирном масле багульника (*Ledum palustre* L.), и **глобулол**, из эфирного масла эвкалипта шарикового, являются производными **аромадендрана** и генетически связаны с гвайановыми сесквитерпеноидами. **Копаен** — трициклический сесквитерпеноид, содержится в копайском бальзаме, его бициклическим предшественником является кадинен. Более сложный углеродный скелет имеют **панасенсен** — сесквитерпеноид, содержащийся в эфирном масле женьшеня, и **пачули-спирт** из пачулиевого масла.

**Цедрен** выделен из кедрового масла (1841 г.). **Цедрол** — кристаллическое вещество с кедрово-древесным запахом, известное под названием кедровой или кипарисовой камфоры, содержится в масле кедрового дерева (можжевельник виргинский, *Juniperus virginiana* L.), в эфирном масле из кипариса вечнозеленого (*Cupressus sempervirens* L.) и других эфирных маслах. В виде ацетата цедрол применяют в парфюмерии.

**Квадрон** выделен из грибка *Aspergillus terreus*, обладает антибиотическим действием.

Схема 39.9. Трициклические сесквитерпеноиды



## 39.3. Дитерпеноиды

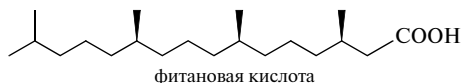
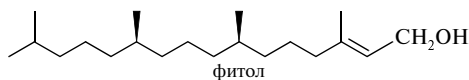
Дитерпеноиды бывают как ациклическими, так и с различным числом карбоциклов. Углеродные скелеты дитерпеноидов еще более разнообразны, чем скелеты сесквитерпеноидов. Многие дитерпеноиды являются пренили-

рованными формами сесквитерпеноидов, в этом случае в процессе биосинтеза к сесквитерпеноиду присоединяется одно изопреновое звено.

❗ Молекулы дитерпеноидов содержат четыре изопреновых звена.

### 39.3.1. Ациклические дитерпеноиды

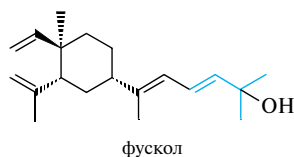
Наиболее распространенным в природе изопреноидом является спирт **фитол**, входящий в состав хлорофилла. В организмах млекопитающих фитол окисляется в **фитановую кислоту**, которая подвергается дальнейшему  $\alpha$ -расщеплению под действием фитанат- $\alpha$ -оксидазы. Нарушение этого процесса, связанного с передающейся по наследству болезнью Рефсума и обусловленного отсутствием фитанат- $\alpha$ -оксидазы, приводит к накоплению в сыроворотке крови и тканях фитановой кислоты. У таких больных до 20% жирных кислот сыроворотки и до 50% жирных кислот печени представлено фитановой кислотой.



### 39.3.2. Моноциклические дитерпеноиды

В живице сосны кедровой европейской (*Pinus cembra* L.), а также в живицах многих других хвойных растений содержится макроциклический углеводород **цембрен**.

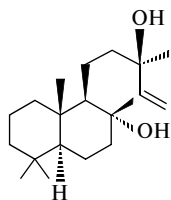
**Фускол** является примером моноциклического дитерпеноида, образовавшегося в результате пренилирования соответствующего сесквитерпеноида. Продуцентом фускола являются горгониевые кораллы семейства *Eunicidae*. Арабинозид фускола обладает сильным противовоспалительным действием, так как тормозит биосинтез лейкотриена C, участвующего в возникновении воспалительного процесса.



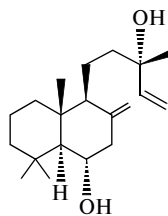
### 39.3.3. Бициклические дитерпеноиды

В процессе выделения эфирного масла из шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.) в качестве побочного продукта образуется **склареол**. **Лариксол** выделяется из живиц различных видов лиственницы (род *Larix*). В основе этих ди-

терпеноидов лежит углеводород **лабдан**. Оба соединения используют для получения искусственной амбры — фиксатора запаха для духов и одеколонов.

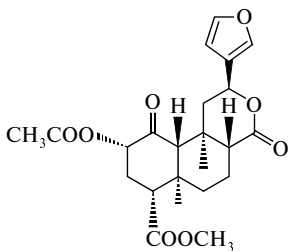


склареол

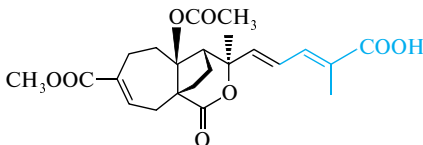


лариксол

В одном из видов шалфея (*Salvia divinorum* Epling), произрастающего в Мексике, обнаружен бициклический дитерпеноид **дивинорин А**, являющийся галлюциногеном. Удивительно: в настоящей книге упоминается третий по счету природный галлюциноген, и все они из мексиканской флоры. Бициклический дитерпеноид **псевдоларовая В кислота** — еще один пример пренилированного сесквитерпеноида (дополнительное изопреновое звено выделено цветом), содержится в произрастающей в Китае желиственнице Кемпфера (*Pseudolarix kaempferi* (Lindl.) Cord.), обладает фунгицидным и контрацептивным действием.

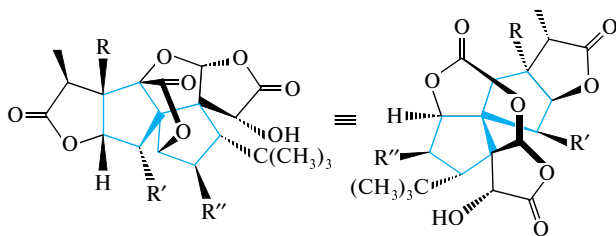


дивинорин А



псевдоларовая В кислота

**Гинкголиды А–D** содержатся в листьях произрастающего в Восточном Китае эндемического растения гинкго двухлопастного (*Ginkgo biloba* L.). В структуре этих бициклических терпеноидов (циклопентановые кольца выделены цветом) имеются три  $\gamma$ -лактонных кольца.

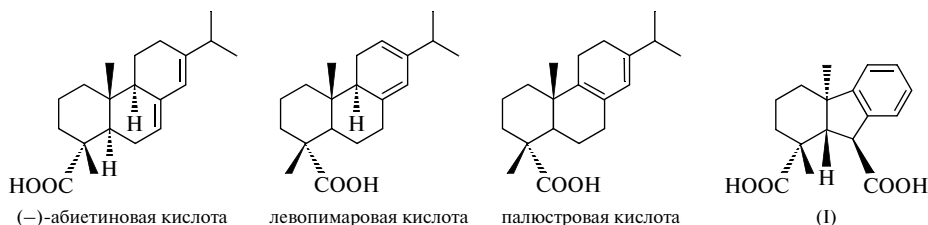


- гинкголид А (R = OH, R' = R'' = H)
- гинкголид В (R = R' = OH, R'' = H)
- гинкголид С (R = R' = R'' = OH)
- гинкголид D (R = H, R' = R'' = OH)

### 39.3.4. Трициклические дитерпеноиды

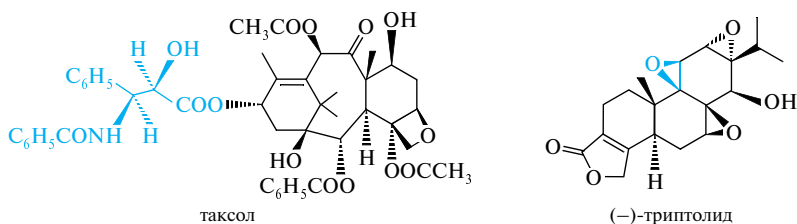
В канифоли содержатся так называемые **смоляные кислоты**. Канифоль представляет собой твердый остаток после удаления из живиц хвойных деревьев летучих составляющих — скипидаров, содержащих в основном моно- и

сесквитерпеноиды. Среди смоляных кислот можно упомянуть **абиетиновую**, **левопимаровую** и **палюстровую кислоты**. У абиетиновой кислоты выявлена противовирусная активность. Из сосновой канифоли выделена карбоновая кислота (I), которая в 1300—1800 раз слаще сахара, в ее молекуле 17 атомов углерода, вероятно, она образуется в результате деструкции какого-нибудь дитерпеноида.

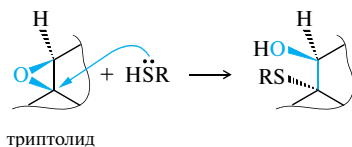


Из древесины и коры тисса ягодного (*Taxus baccata* L.) выделен дитерпеноид **таксол**, обладающий сильным цитотоксическим действием. Таксол совместно с препаратами платины успешно используется в комплексной химиолучевой терапии различных онкологических заболеваний.

**Триптолид** из растения *Tripterigium wilfordii* (Hook) f. также обладает противоопухолевой активностью, в частности подавляет лейкемию у мышей, его цитотоксическая активность проявляется в низких концентрациях ( $10^{-3}$ — $10^{-4}$  мг/л).



Триптолид имеет алкилирующий механизм противоракового действия (см. 13.4.2), он алкилирует SH-группы ферментов и других белков при участии одного из оксирановых колец своей молекулы (обозначено цветом).



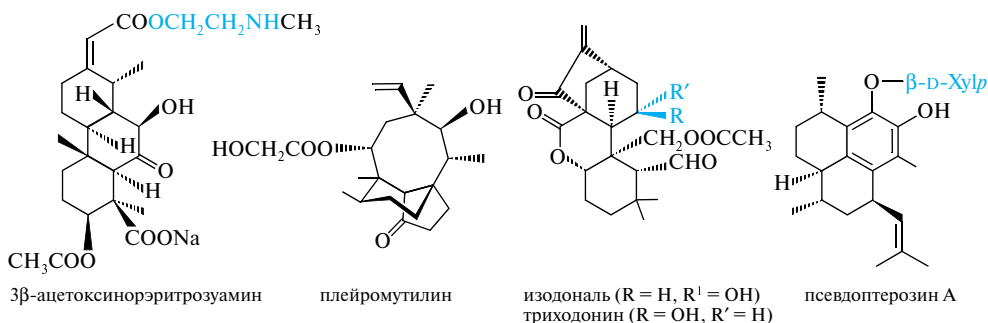
Противоопухолевая активность **3β-ацетоксинорэритрозуамина** — тритерпенового производного, продуцируемого растениями рода *Erythrophleum*, проявляется уже в концентрации 0,0003 мг/л, при которой гибнут культивируемые раковые клетки млекопитающих.

**Плейромутилил**, выделенный из плесневого гриба *Pleurotis mutilis*, активен против микоплазм и используется в ветеринарии.

В японском растении «Enmei-so» рода *Isodon* содержится чрезвычайно горький изопреноид **изодональ**. Его диастереомер **триходонин**, отличающийся конфигурацией всего лишь одного атома углерода, безвкусен.

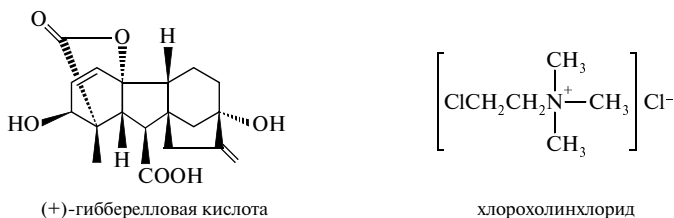


Восьмилучевой коралл *Pseudopterorgia elisabethae* продуцирует ксилозид (остаток сахара выделен цветом) **псевдоптерозин А**. Этот дитерпеноид обладает противовоспалительным действием, за счет того, что ингибирует превращение арахидоновой кислоты в лейкотриены и простагландины.



### 39.3.5. Тетрациклические дитерпеноиды

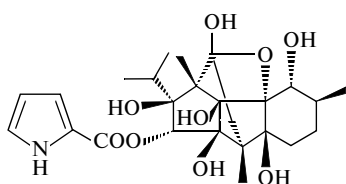
Из тетрациклических дитерпеноидов в первую очередь необходимо упомянуть **гиббереллины** — фитогормоны, антагонисты абсцизовой кислоты. Гиббереллины, а их известно около 100 соединений, стимулируют деление клеток, рост тканей, ускоряют цветение, задерживают старение листьев и плодов; в целом продлевают фазу вегетации. Первым представителем этой группы веществ была выделенная в 1926 г. **гибберелловая кислота** (гиббереллин А<sub>3</sub>). Ее получают в промышленности из культивируемого гриба *Gibberella fujikuroi* и используют в сельском хозяйстве для получения партенокарпических (бессемянных) форм винограда, для ускорения прорастания семян, увеличения размера плодов и цветков. Некоторые соединения, например **хлорохолинхлорид**, нарушают биосинтез гиббереллинов, вызывая тем самым образование устойчивых к полеганию короткостебельных форм растений, что практически значимо при выращивании злаков.



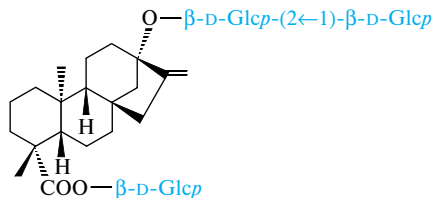
**Рианодин** из растения *Ryania speciosa* Vahl. — токсичный тетрациклический дитерпеноид, в дозах 20—300 мг/кг вызывает гибель млекопитающих, в более низких концентрациях усиливает сердечную деятельность и оказывает антиаритмическое действие.

Съедобное южноамериканское растение каа-нэ, (стевия, *Stevia rebaudiana* Bertoni) содержит гликозилированный дитерпеноид **стевиозид**, который в 300 раз слаще сахарозы. В структуре этого соединения одна гликозидная связь образована за счет спиртовой группы, другая — за счет карбоксильной. Из-за

ценных диетических свойств стевию пытаются культивировать в условиях средней полосы России.



рианодин



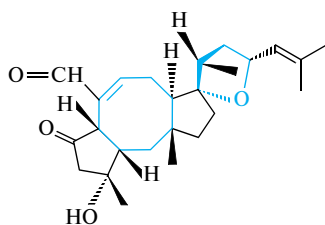
стевиозид

### 39.4. Сестертерпеноиды

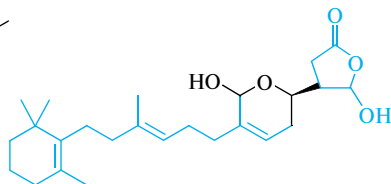
Изопреноиды  $C_{25}$  выделены из природных объектов относительно недавно, поэтому являются самой малочисленной группой терпеноидов. Известно немногим более 400 представителей этой группы.

⚠ Молекулы сестертерпеноидов содержат пять изопреновых звеньев.

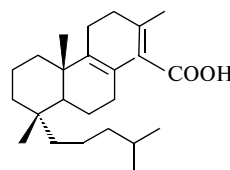
Одними из первых выделенных сестертерпеноидов были *офиоболины* — фитотоксины злаковых растений, содержащиеся в грибах *Drechleria majdis* и *Helminthosporium oryzae*, паразитирующих на злаках и вызывающих у последних корневую гниль. Структура **офиоболина А** включает восьмичленный карбоцикл и тетрагидрофурановое кольцо.



офиоболин А



маноалид



десидеапалауновая кислота

Большое число сестертерпеноидов выделено из морепродуктов, многие из них проявляют высокую биологическую активность. Так, из разных видов губок выделен **маноалид**, обладающий противовоспалительным действием. Маноалид ингибирует фермент фосфолипазу  $A_2$ , ответственную за высвобождение арахидоновой кислоты, из которой, в свою очередь, образуются вещества, инициирующие воспалительный процесс. В молекуле маноалида имеется двадцатиуглеродный дитерпеновый фрагмент, характерный для ретинола и каротиноидов, а также пятичленное 4-гидроксилактонное кольцо (см. 24.3.3).

**Десидеапалауновая кислота** также выделена из морских губок, она ингибирует фермент альдоредуктазу, который восстанавливает глюкозу в сорбит. У больных диабетом сорбит откладывается в сетчатке глаза, что является причиной возникновения так называемой диабетической катаракты. Упомянутый сестертерпеноид является перспективным средством для профилактики этого заболевания.

## 39.5. Тритерпеноиды

Тритерпеноиды весьма широко распространены в живой природе. Как в животных, так и в растительных организмах они являются предшественниками стероидов, порой даже трудно установить грань между первыми и вторыми. В некоторых случаях, например, стерины (см. 40.1) относят к тритерпеноидам. Практически все растения продуцируют какие-нибудь тритерпеновые метаболиты. Наибольшее распространение имеют тетра- и пентациклические тритерпеноиды с разнообразными типами углеродного скелета.

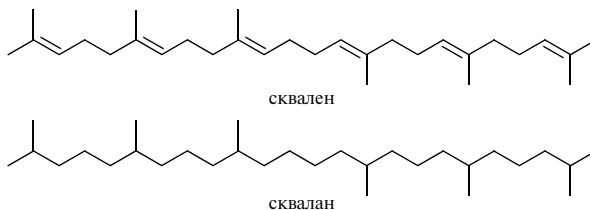
! Молекулы тритерпеноидов содержат шесть изопреновых звеньев.

Тетра- и пентациклические тритерпеноиды в растениях часто находятся в гликозилированной форме, такие гликозиды называют *сапонинами* (см. 40.8). Углеводная часть сапонинов чаще всего представляет собой остаток олигосахарида, соединенный с С-3, некоторые сапонины содержат два углеводных остатка. Сапонины, имеющие одну углеводную цепь, называются *монодесмозидами*, те же, у которых таких цепей две, — *бисдесмозидами*. В молекулах сапонинов имеется полярная и неполярная части, поэтому они обладают поверхностно-активными свойствами, вследствие чего при встряхивании их растворов образуется устойчивая пена, похожая на мыльную (отсюда и название, лат. *sapon* — мыло). Другим важным свойством сапонинов является их способность вызывать гемолиз эритроцитов (см. 40.8).

Среди свободных тритерпенов и тритерпеновых сапонинов найдены соединения, проявляющие разнообразные виды биологической активности.

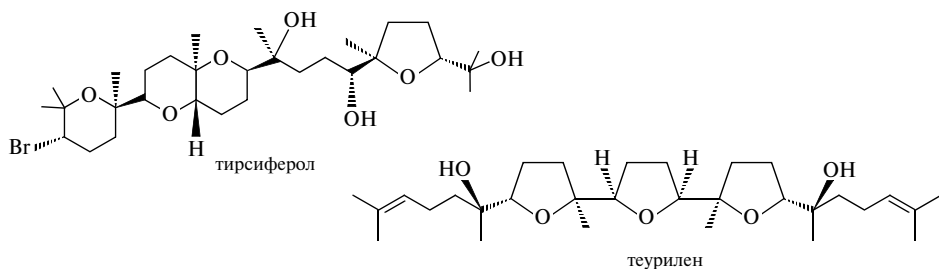
### 39.5.1. Ациклические тритерпеноиды

Важнейшим представителем этой группы изопреноидов является **сквален**; этот ненасыщенный углеводород в 1916 г. был выделен из печени акулы (род *Squalus*). Сквален, как выяснилось позже, содержится почти во всех живых организмах и является ключевым соединением в биосинтезе тритерпеноидов и стероидов, но в больших количествах не накапливается. В организме акулы он накапливается потому, что акула — одно из немногих позвоночных животных, у которых сквален не претерпевает дальнейшего превращения в холестерин. В растениях сквален также не накапливается; одним из немногих объектов, содержащих заметные количества сквалена, является масло амаранта. При гидрировании сквалена получают насыщенный углеводород **сквалан**, который применяется для изготовления основ суппозитория и косметических кремов.



В некоторых океанических водорослях содержится галогенированный ациклический тритерпеноид **тирсиферол**. Это соединение обладает высокой цитотоксической и антибактериальной активностью. Цитотоксическая активность у него проявляется уже в концентрации 0,0003 мг/л. Аналогичным дей-

ствием обладает **теурилен**, также выделяемый из водорослей. В структурах тирсиферола и теурилена имеется несколько насыщенных кислородсодержащих гетероциклов, что вообще характерно для токсинов морского происхождения.

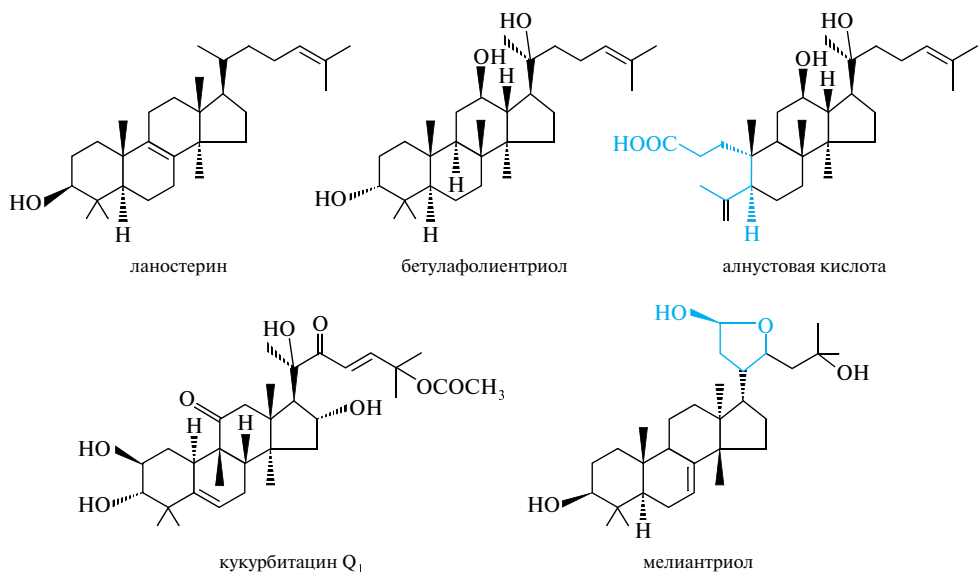


### 39.5.2. Тетрациклические тритерпеноиды

Представители этого типа тритерпеноидов довольно широко распространены в животном и растительном мире. Одним из наиболее важных животных тритерпеноидов является **ланостерин** — основной компонент *ланolina*, жирового покрытия овечьей шерсти. Ланолин используется в фармации в качестве вспомогательного вещества при изготовлении некоторых лекарственных форм.

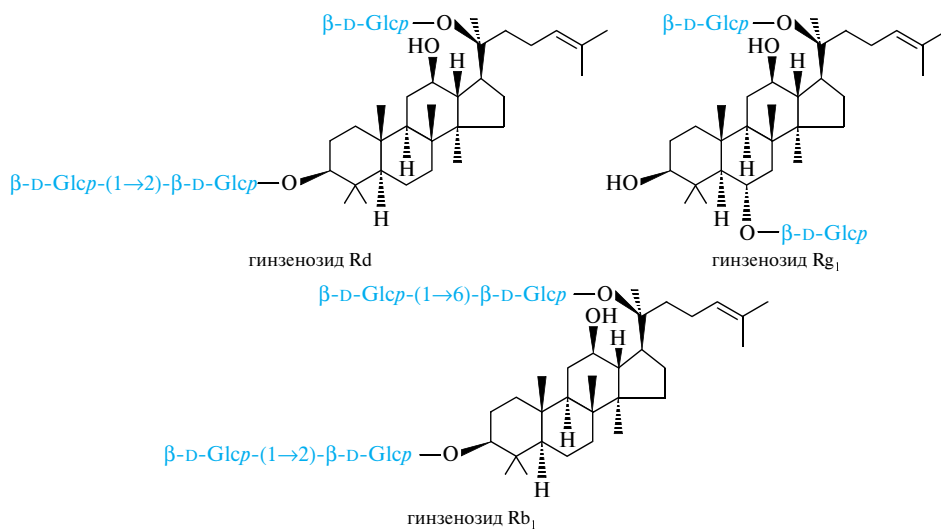
**Бетулафолиентриол** — растительный тетрациклический терпеноид, содержится в листьях березы (до 0,8%, схема 39.10). **Алнустовая кислота** найдена в женских соцветиях некоторых видов ольхи (род *Alnus*), в этом соединении один из четырех карбоциклов разомкнут. **Кукурбитацин Q<sub>1</sub>** — вещество, обуславливающее горький вкус огурцов и плодов других растений семейства тыквенных, проявляет противоопухолевую активность, однако из-за высокой токсичности практического применения не нашло. **Мелиантриол** служит защитой от саранчи у растений *Melia azedarach* L. и *M. azadirachta* L. В структуре мелиантриола имеется фрагмент циклического полуацетала.

Схема 39.10. Тетрациклические тритерпеноиды



Бисдесмозиды тетрациклических тритерпеноидов (схема 39.11) входят в состав сложнейшего комплекса биологически активных веществ корня женьшеня (*Panax ginseng* С. А. Мей.).

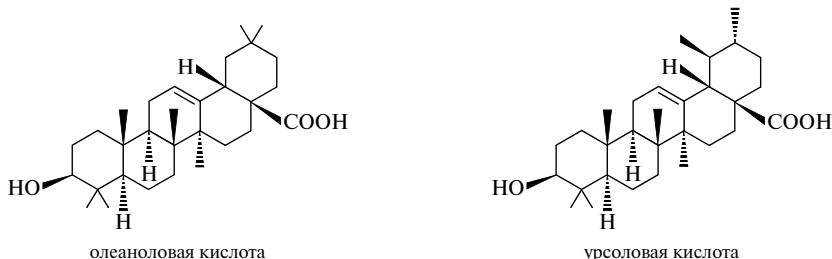
Схема 39.11. Бисдесмозиды женьшеня



**Гинзенозид Rd** стимулирует биосинтез нуклеиновых кислот и белка, **гинзенозид Rb<sub>1</sub>** не оказывает влияния на образование биополимеров, но усиливает эндогенное образование холестерина. **Гинзенозид Rg<sub>1</sub>** оказывает стимулирующее действие на центральную нервную систему.

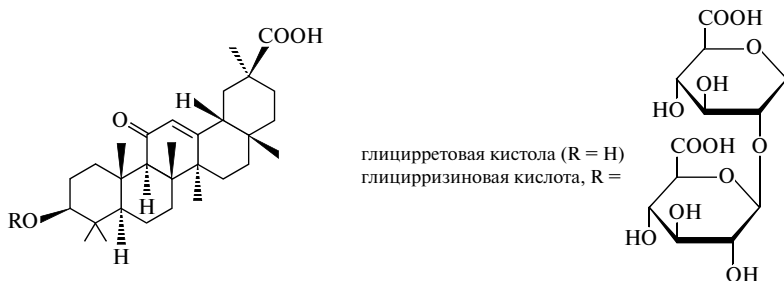
### 39.5.3. Пентациклические тритерпеноиды

Из пентациклических тритерпеноидов наиболее распространенным является **олеаноловая кислота**, которая, например, содержится в свекле, яблоках, винограде и люцерне. В основе олеаноловой кислоты лежит насыщенный углеводород **олеанан**. Тритерпеноид олеананового типа **урсоловая кислота** является компонентом воскового налета плодов и листьев.



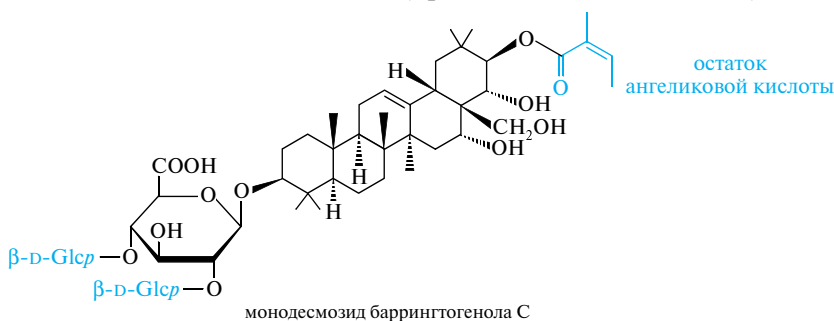
**Глицирретовая кислота** в виде гликозидов содержится в корневищах солодок (*Glycyrrhiza uralensis* L. и *G. glabra* Fisch.) и наряду с другими веществами придает им сладкий вкус. Чистая глицирретовая кислота в 50 раз слаще сахара. Десмозид глицирретовой кислоты — **глицирризиновая кислота** — обладает противовоспалительным действием, применение находит ее натриевая

соль г л и ц и р р а м. Углеводная часть глицирризиновой кислоты состоит из двух остатков глюконовой кислоты.

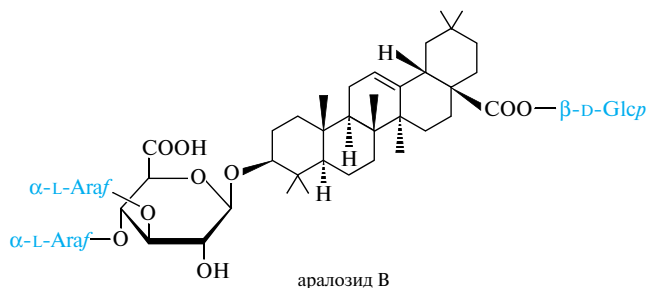


Совсем недавно выяснено, что некоторые замещенные амиды глицирризиновой кислоты обладают иммуностимулирующим действием. Исследовались производные глицирризиновой кислоты по всем трем карбоксильным группам. В качестве амина использовался, например, метиловый эфир *S*-бензилцистеина  $C_6H_5CH_2SCH_2CH(NH_2)COOCH_3$ . Некоторые из полученных производных стимулируют выработку антителообразующих клеток и в 3—5 раз превосходят по активности такой известный иммуностимулятор, как мурамилдипептид.

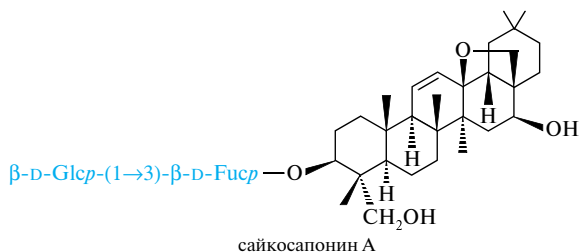
В конском каштане (*Aesculus hippocastanum* L.) содержится гликозид **баррингтогена С**, являющийся одним из компонентов противовоспалительного средства аэсцина. Баррингтогенол представляет собой сложный эфир тритерпенового спирта ряда олеанана и ангеликовой (*транс*-2-метилбутен-2-овой) кислоты.



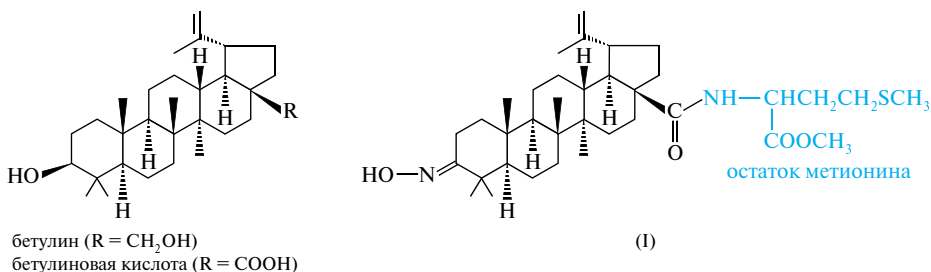
Бисдесмозид из аралии маньчжурской (*Aralia mandshurica* Rupr. et Maxim.) **аралозид В** является гликозидом олеаноловой кислоты и входит в состав такого известного адаптогенного средства, как сапарал. В структуре аралозида имеется разветвленный олигосахаридный фрагмент, включающий два остатка L-арабинозы и остаток D-глюкуроновой кислоты. Остаток D-глюкозы соединен с изопреноидной частью посредством сложноэфирной связи.



Из володушки серповидной (*Vupleurum falcatum* L.) выделен **сайкосапонин А**, обладающий гепатопротекторным гипохолестеринэмическим действием. В его структуре имеется остаток моносахарида D-фукозы (6-дезоксид-галактозы), а в основе тритерпеновой части молекулы лежит углеводород олеанан. Следует отметить, что этот сапонин, как, впрочем, и некоторые другие, не обладает гемолитическим действием.



**Бетулин** и **бетулиновая кислота** содержатся в коре березы, их основу составляет насыщенный углеводород **лупан**. Содержание их в мелкокристаллической форме достигает 10—35% и обуславливает белый цвет березовой коры. Бетулин и коричный эфир бетулиновой кислоты обладают противовоспалительным, гепато- и гастропротекторным действием. Бетулиновая кислота и ее производные являются перспективными соединениями для применения в систематической терапии и профилактике ВИЧ-1-инфекции. Механизм действия заключается в ингибировании начальных стадий репродукции вирусов, что выгодно отличает их от веществ нуклеозидной природы (см. 34.1). В качестве примера приводится замещенный амид (I) оксима **бетулоновой кислоты**, в котором заместителем у азота является остаток метионина.



### 39.6. Тетратерпеноиды (каротиноиды)

Каротиноиды (от лат. *carota* — морковь) — многочисленная группа природных пигментов тетратерпенового ряда (табл. 39.1). Каротиноиды присутствуют во всех фотосинтезирующих организмах (растениях и водорослях), в грибах, бактериях. В растениях каротиноиды участвуют процессе фотосинтеза, они защищают фотосинтетический комплекс от вредного воздействия, образующегося в процессе фотосинтеза синглетного кислорода. В организмах животных каротиноиды не синтезируются, а поступают с пищей. У прокариотов каротиноиды входят в состав клеточных мембран, заменяя собой стерины, которые прокариоты синтезировать не способны.

⚠ Молекулы тетратерпеноидов содержат восемь изопреновых звеньев.

Таблица 39.1. Физические свойства некоторых каротиноидов

Название	Т. пл., °С	Адсорбция видимого света	
		растворитель	$\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg $\epsilon$ )
<b>Каротины</b>			
$\alpha$ -Каротин	178	Гексан	420, 442 (5,18), 472
$\beta$ -Каротин	182—184	Гексан	425, 450 (5,14), 476
$\gamma$ -Каротин	153	Гексан	431, 462 (5,22), 494
$\epsilon$ -Каротин	196	Гексан	414, 439 (5,19), 470
Ликопин	174	Гексан	447, 471 (5,27), 501
<b>Ксантофиллы</b>			
Виолаксантин	200	Бензол	428, 454 (5,12), 483
Лютеин	193	Сероуглерод	446, 475 (5,09), 505
Неоксантин	134	Бензол	426, 448 (5,13), 478
Фукоксантин	168—169	Сероуглерод	450, 478 (5,13), 508
Астаксантин	216—218	Метанол	298, 324, 488 (5,10)
Актиноэритрин	91	Сероуглерод	497, 538, 574
Аллоксантин	186—188	Бензол	462 (5,12), 492

Каротиноиды, а их из природных источников выделено более 600, делятся на две группы: *каротины* (сравнительно немногочисленная группа углеводов) и *ксантофиллы* — производные каротинов с различными кислородсодержащими функциональными группами.

Следует отметить, что существуют каротиноиды с иным, чем 40, числом атомов углерода в молекуле. Из различных природных объектов выделены каротиноиды, структуры которых содержат 30, 37, 38, 45 и 50 атомов углерода.

Центральная часть молекул большинства каротиноидов представлена ациклическим тетратерпеновым фрагментом, в середине которого имеется связь «хвост к хвосту». В этом же фрагменте расположена хромофорная система из семи сопряженных двойных связей, обуславливающая глубокую окраску каротиноидов. Сопряженные двойные связи в молекулах каротиноидов располагаются в одной плоскости; копланарная конфигурация молекулы каротина показана на рис. 39.5.

Максимумы поглощения в видимой области для некоторых каротиноидов приведены выше (см. табл. 39.1). Двойные связи в этой части имеют, как правило, *транс*-конфигурацию. В периферийных частях молекул находятся по два

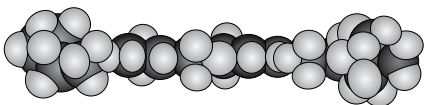
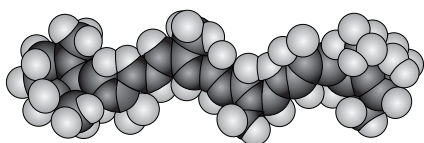


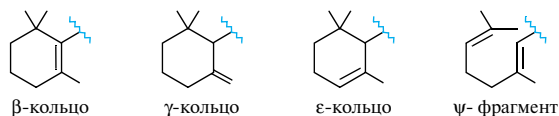
Рис. 39.5. Модели Стюарта—Бриглеба молекулы  $\beta$ -каротина

изопреновых фрагмента, обычно циклических, они содержат дополнительные двойные связи, а в молекулах ксантофиллов — еще и кислородсодержащие функции.

В зависимости от расположения двойной связи в концевых фрагментах каротиноидов различают  $\beta$ -,  $\epsilon$ - и  $\gamma$ -кольца, ациклический фрагмент обозначают буквой  $\psi$ .  $\gamma$ -Кольцо в природных каротиноидах встречается редко. Простыми цифрами

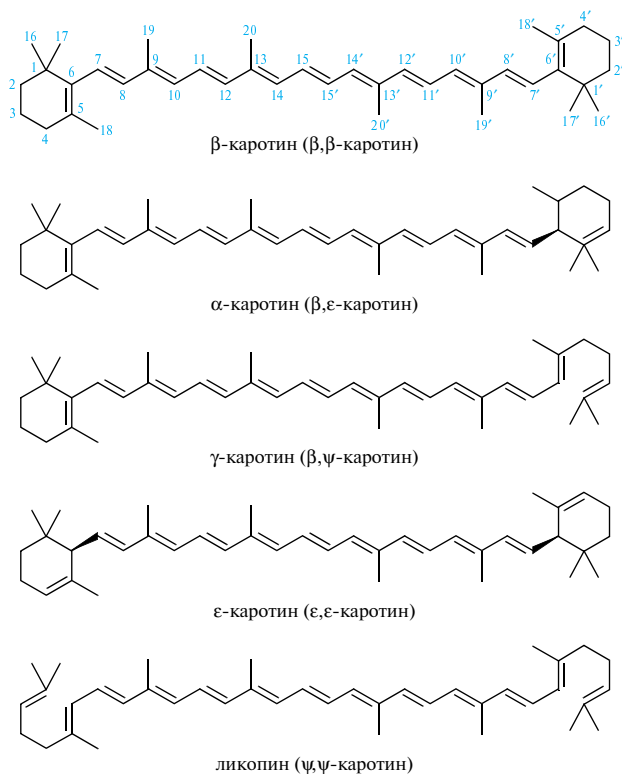


нумеруют ту половинку молекулы каротиноида, в которой находится концевой фрагмент, обозначаемый ближайшей к началу алфавита греческой буквой, другая половина молекулы нумеруется цифрами со штрихом.



Наиболее значимым и распространенным каротином является **β-каротин** (более строго — β,β-каротин). Он содержится в листьях растений, где совместно с хлорофиллом участвует в фотосинтезе, в большом количестве содержится в моркови, люцерне, гречихе и многих других растениях (схема 39.12). Другие каротины обычно сопутствуют β-каротину, но содержатся в меньших количествах, это **α-каротин** (β,ε-каротин), **γ-каротин** (β,ψ-каротин) и **ε-каротин** (ε,ε-каротин). α-Каротин обладает оптической активностью ( $[\alpha]_D^{20} +315^\circ$ ) из-за наличия асимметрического атома углерода (C-6'). **Ликопин** (ψ,ψ-каротин) является красящим веществом томатов; в нем, как и в β- и γ-каротине, имеется сопряженная система из 11 двойных связей.

Схема 39.12. **Каротины**

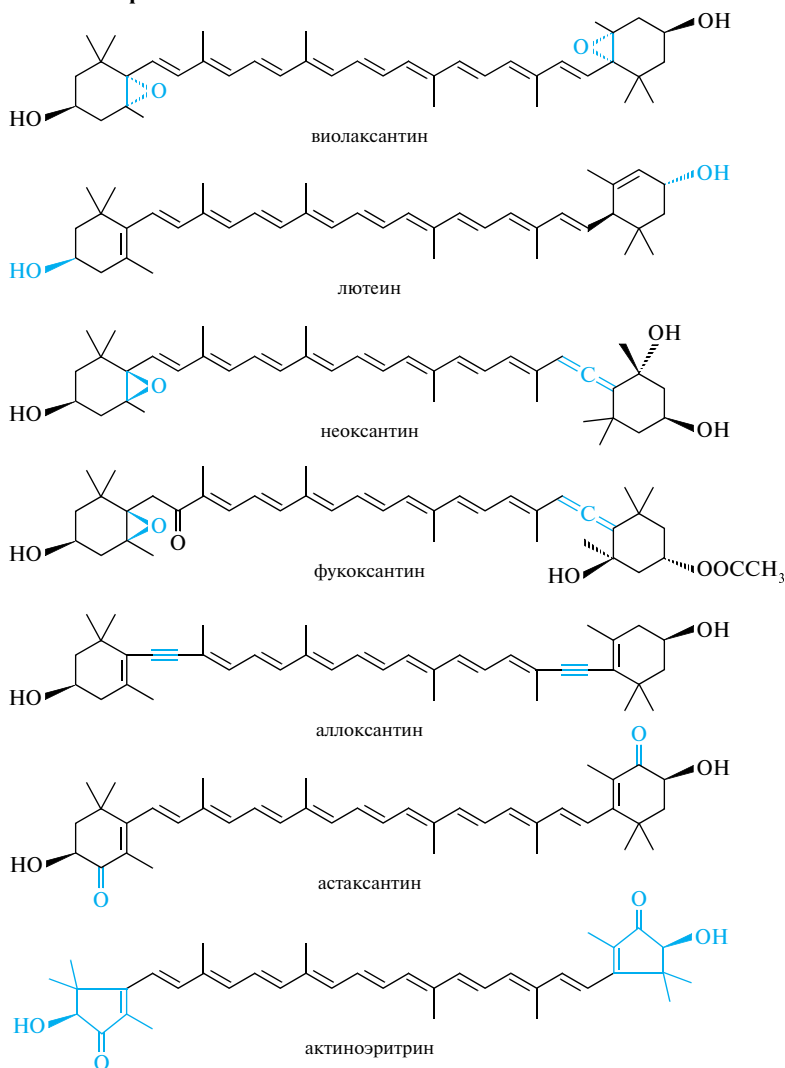


Все каротины представляют собой кристаллические вещества различных оттенков красного цвета, на воздухе довольно быстро окисляются в неокрашенные соединения. Каротиноиды, имеющие хотя бы одно β-кольцо, являются предшественниками витамина А (см. 36.1.3). Молекулы каротинов либо

расщепляются по центральной двойной связи, либо подвергаются ступенчатой деградации, начиная с одного из концов молекулы. Наивысшей витаминной активностью обладает  $\beta$ -каротин, в молекуле которого два  $\beta$ -кольца;  $\alpha$ - и  $\gamma$ -каротины примерно вдвое менее активны, поскольку имеют только по одному  $\beta$ -кольцу.

Ксантофиллы содержатся в желтых, оранжевых и красных плодах, в небольших количествах они сопровождают каротины в зеленых частях растений (схема 39.13). Ксантофиллы гораздо более многочисленная и разнообразная по строению, чем каротины, группа природных соединений. Так, повсеместно распространенный **виолаксантин** имеет в своей структуре два  $\alpha$ -оксидных кольца, **лютеин** является двухатомным спиртом. **Фукоксантин** и **неоксантин** обуславливают окраску бурых водорослей, тот и другой содержат в своих молекулах кумулированные диеновые фрагменты (см. 4.2.4; 9.1). **Астаксантин**

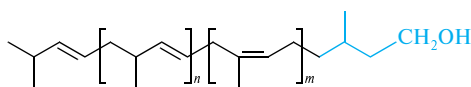
Схема 39.13. Ксантофиллы



обуславливает красную окраску вареных раков. В живых ракообразных окраска каротиноида маскируется комплексообразованием с белками. **Аллоксантин** содержится в некоторых видах крабов, его молекула имеет тройные связи. Выделенный из морского анемона (*Actinia equine* L.) **актиноэритрин** является дикарбоновой кислотой и имеет измененный углеродный скелет.

### 39.7. Полипренолы

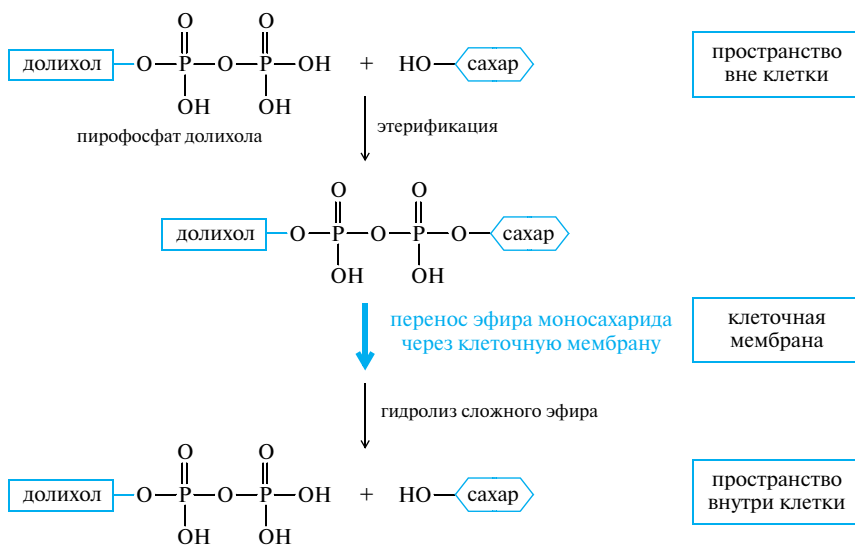
Полипренолы представляют собой ациклические одноатомные спирты, углеродный скелет которых построен из 10—24 изопреновых звеньев, соединенных по изопреновому правилу. В клетках эукариотов полипренолы содержат 14—24 изопреновых остатка, бактериальные полипренолы — 10—12. В животных и растительных организмах полипренолы осуществляют транспорт углеводов через клеточные мембраны. Полипренолы животных организмов называются *долихолами*, в их структурах  $\alpha$ -звено изопрена насыщенное; это — необходимое условие для того, чтобы полипренол мог транспортировать моносахарид через клеточную мембрану. Несколько концевых изопреновых звеньев полипренолов имеют *транс*-конфигурацию, остальные — *цис*-.



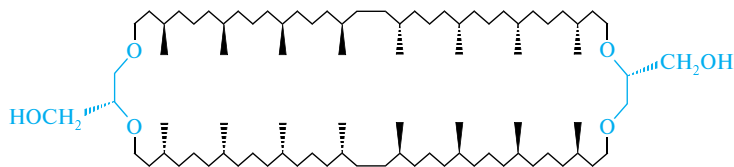
долихолы;  $n = 2-4$ ;  $m = 14-18$

При транспортировке сахара через клеточную мембрану полипренол вначале связывается с молекулой моносахарида через остаток дифосфорной кислоты. Образовавшийся фосфорный эфир обладает амфифильным характером, имеет полярную головку (остатки сахара и фосфорной кислоты) и неполярный хвост (полиизопреновый углеводородный радикал), в таком виде он может проходить через клеточную мембрану. После прохождения через мембрану эфир гидролизует и высвобождает молекулу сахара (схема 39.14).

Схема 39.14. Транспорт моносахаридов через клеточные мембраны



Полипренолы более сложного строения найдены в клеточных мембранах археобактерий *Thermoplasma acidophilu*, обитающих в воде горячих серных источников, имеющих сильноокислую реакцию среды; в их молекулах имеется 16 насыщенных изопреновых звеньев и два остатка глицерина (выделены цветом), замкнутых в 72-звенный цикл.



## Глава 40

### СТЕРОИДЫ

Основные положения учебной программы, относящиеся к стероидам, изложены в гл. 36, где было дано подробное описание пространственного строения гонанового скелета, вопросы стереохимии и номенклатуры важнейших представителей стероидных гормонов, стеринаов, агликонов сердечных гликозидов. В настоящей главе приводится расширенная информация по стероидам упомянутых групп. Кроме того, описано большое число стероидов других классификационных групп. Рассмотрены следующие аспекты строения и свойств стероидов:

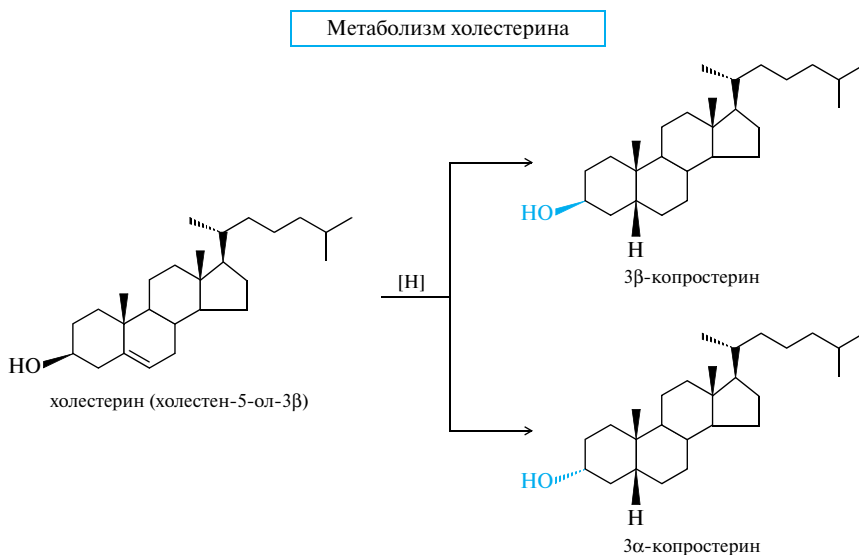
- некоторые вопросы связи строения стероидов с их биологической активностью;
- синтеза отдельных стероидов;
- биогенез изопреноидов, генетическая связь терпеноидов и стероидов.

#### 40.1. Стерины

Стерины — одна из наиболее важных групп стероидов. Они являются предшественниками других стероидов как в животных, так и в растительных организмах.

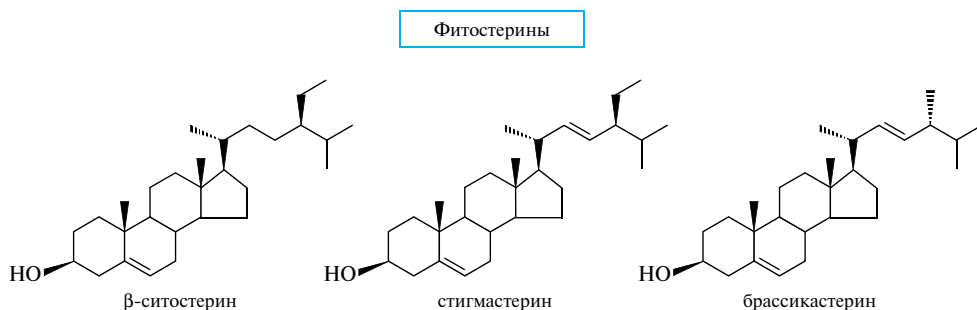
**Холестерин**, как упоминалось ранее (см. 36.2.3), является одним из самых значимых и распространенных стероидов. Долгое время считалось, что холестерин синтезируется только животными организмами, однако впоследствии было установлено, что его продуцируют высшие растения, водоросли, бактерии и другие живые организмы. Не синтезируют холестерин некоторые бактерии, простейшие, грибы, кольчатые черви, моллюски, членистоногие, морские ежи, а из позвоночных — только акулы. Холестерин участвует в построении клеточных мембран, где его молярная доля в сумме липидов составляет 7—17%. Считают, что стерины стабилизируют мембраны эукариотов, определяя их жидкокристаллические свойства. Молекулы стеринаов за счет своей жесткой тетрациклической структуры встраиваются в неполярные участки мембран.

Излишек холестерина выводится из организма в неизменном виде, главным образом через пищеварительный тракт. Некоторая часть холестерина метаболизируется кишечной микрофлорой в **3 $\alpha$ -** и **3 $\beta$ -копростерин**, при этом у части молекул происходит обращение конфигурации у атома С-3.



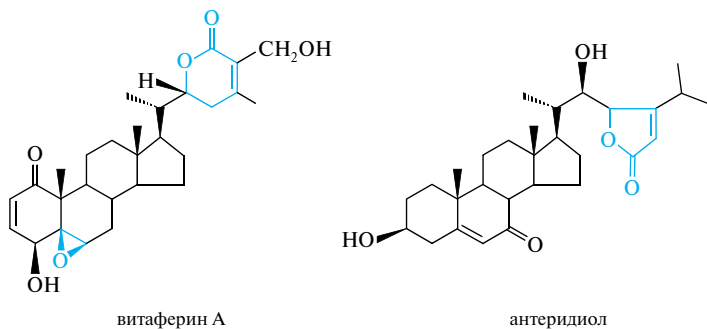
**Фитостерины**, в отличие от зоостеринов, содержат 28 или 29 атомов углерода. Как и холестерин, они являются предшественниками других стероидов и входят в состав клеточных мембран растений.

**$\beta$ -Ситостерин** является наиболее распространенным стеринном высших растений. **Стигмастерин** в значительных количествах содержится в соевом масле, а **броссикастерин** — в маслах растений семейства капустных, например в рапсовом масле. Некоторые фитостерины, обнаруженные у животных, особенно у насекомых, попадают в организмы с пищей и у большинства высших животных не трансформируются, а выводятся в неизменном виде.

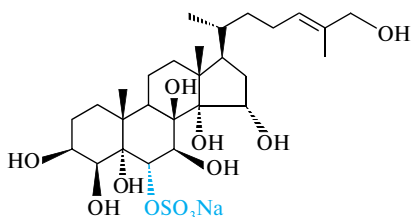


**Витаферины** содержатся, например, в листьях растений семейства пасленовых *Withania somnifera* (L.) Dunal. и *Acnistus arborescens* (L.) Schlecht; у некоторых витаферинов выявлена бактериостатическая и противоопухолевая активность. В структуре **витаферина А** содержится оксирановое кольцо. **Антеридиол**

является половым гормоном водоросли *Achlya bisexualis* (L.) Coker et Couch, регулирует процесс размножения этого растения, вызывая образование антеридиальных гифов на мужском мицелии.

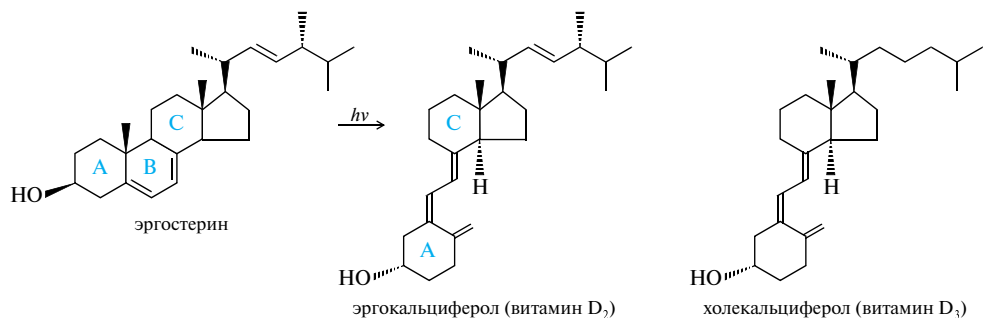


Из морских звезд вида *Archaster typicus* Müller et Troschel выделен стерин с высокой степенью гидроксирования (содержит 9 гидроксильных групп, одна из которых сульфатирована).



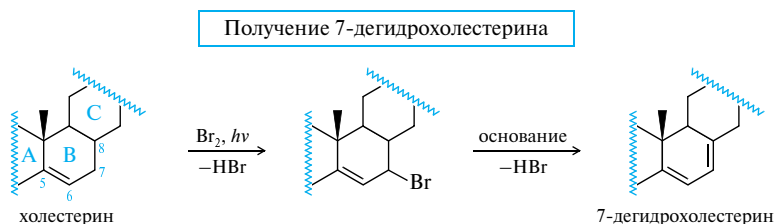
Морские беспозвоночные — губки, моллюски, морские звезды, мягкие кораллы — являются источниками большого числа стеринов с холестановым скелетом и разнообразными видоизмененными холестановыми углеродными скелетами. Например, из стериновой фракции экстракта морских губок вида *Axinella cannabina* Espeg выделено 74 стероидных спирта.

**Эргостерин** — важнейший представитель микостеринов (стеринов грибов и простейших) — имеет в своей структуре 28 атомов углерода. Эргостерин является предшественником эргокальциферола (витамина D<sub>2</sub>), последний образуется из эргостерина в результате фотохимической изомеризации. Аналогичным образом из 7-дегидрохолестерина (холестадиен-5,7-ола-3β) синтезируется холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>).



Изомеризация провитаминов D происходит в коже человека под действием солнечных лучей в несколько стадий, причем каждая из них инициируется светом с определенной длиной волны. В результате реакции раскрывается кольцо В и образуется дополнительная двойная связь. Витамины группы D регулируют фосфорно-кальциевый обмен, недостаток витамина D является причиной возникновения рахита у детей.

В промышленности эргостерин получают из дрожжей экстракцией органическим растворителем. 7-Дегидрохолестерин получают из холестерина двухстадийным синтезом. Вначале холестерин бромруют в аллильное положение по радикальному механизму, затем полученный бромид подвергают элиминированию.

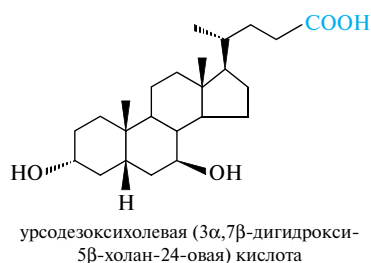
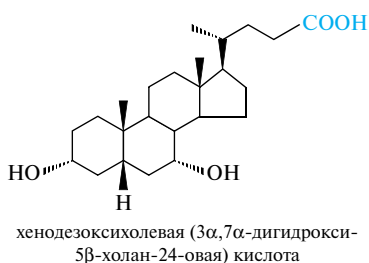


Кальциферолы получают облучением провитаминов УФ-светом в органическом растворителе.

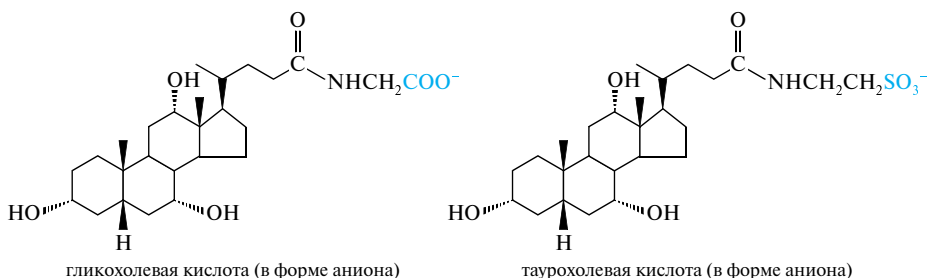
Микостерины, которые имеют в молекуле две и более двойные связи, способны образовывать довольно прочные комплексы с полиеновыми антибиотиками, из-за чего нарушается проницаемость клеточных мембран. Этим объясняется противогрибковое действие таких полиеновых антибиотиков, как нистатин, амфотерицин и филиппин.

## 40.2. Желчные кислоты

Как уже упоминалось (см. 36.2.4), желчные кислоты представляют собой производные углеводорода холана. Разнообразие желчных кислот определяется положением гидроксильных групп в холановом скелете. Набор кислот обусловлен видовой принадлежностью животного организма. У человека основную массу желчных кислот составляют холевая (31%), хенодесоксихолевая (45%) и десоксихолевая (24%) кислоты. Урсодесоксихолевая кислота впервые была выделена из медвежьей желчи (от лат. *ursus* — медведь).



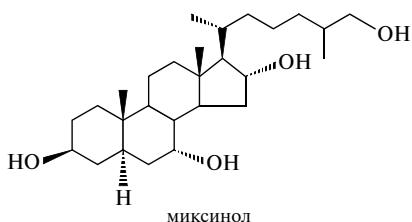
Желчные кислоты выполняют функцию эмульгатора жиров в пищеварительном процессе. Они образуют ацильные производные с глицином и таурином. Такого рода производные имеют гидрофобную часть (гонановый скелет) и гидрофильную часть (ионизированную карбоксильную или сульфогруппу), поэтому обладают поверхностно-активными свойствами, способностью располагаться на границе раздела фаз (см. 37.5.1).



Ацильные производные желчных кислот с глицином образуются только у млекопитающих. У человека они составляют основную массу ацильных производных, в желчи кролика также содержатся только производные глицина, а в желчи крысы — производные таурина.

Урсодезоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты способствуют растворению других желчных кислот и используются для лечения желчекаменной болезни.

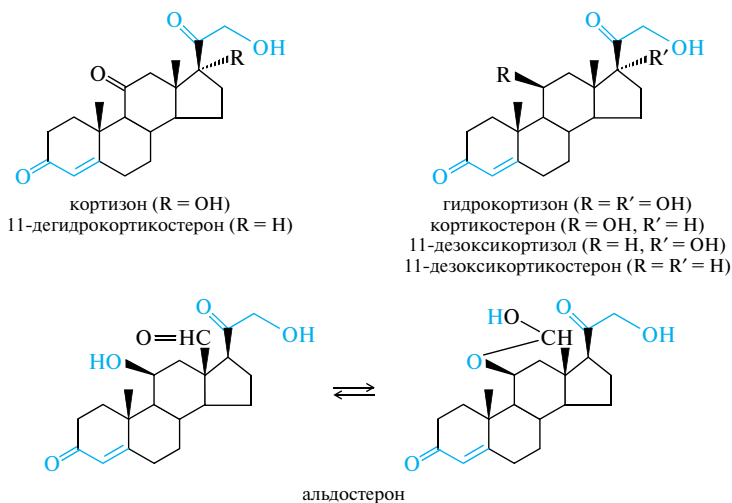
В печени рыб и амфибий найдены *желчные спирты*, в основе которых лежит углеводород холестан. Кольца А и В в молекулах желчных спиртов, в отличие от кислот, могут быть сочленены как по *цис*-, так и по *транс*-типу. В виде натриевых солей эфиров серной кислоты они обеспечивают те же физиологические функции, что и желчные кислоты у высших животных. В организме человека желчные спирты образуются у больных церебральным кантозматозом. В качестве примера приведена структура четырехатомного спирта **миксинола**, выделенного из желчи миксин (круглоротых бесчелюстных рыб).



### 40.3. Кортикостероиды

Ранее отмечалось, что большое число кортикостероидов (кортикоидов) синтезируется корой надпочечников (см. 36.2.5). В настоящей главе в дополнение к уже упомянутым гидрокортизону и 11-дезоксикортикостерону описано еще несколько важнейших кортикостероидов: **кортизон**, **11-дегидрокортикостерон**, **кортикостерон**, **11-дезоксикортизол** (кортексолон) и **альдостерон** (электркортин). Для альдостерона характерна цикло-оксо-таутомерия (см. 32.1.4), поэтому для него приведены две структуры.





Кортикостероиды регулируют углеводный и водно-солевой обмен у человека и животных. В организме взрослого человека ежедневно синтезируется 20—30 мг гидрокортизона, 2—4 мг кортикостерона, 20—200 мкг альдостерона. Наиболее сильно влияют на минеральный обмен альдостерон и 11-дезоксикортикостерон (*минералокортикоиды*), во влиянии на углеводный обмен наиболее активны гидрокортизон и кортизон (*глюкокортикоиды*). Недостаток глюкокортикоидов сопровождается падением уровня глюкозы в крови и гликогена в печени. Нехватка минералокортикоидов приводит к потере ионов  $\text{Na}^+$  и воды при одновременном росте содержания ионов  $\text{K}^+$ . При введении кортикостероидов наблюдается увеличение уровня липидов в крови, подавление роста лимфоидной ткани (тимуса, селезенки, лимфатических узлов), подавление воспалительной реакции.

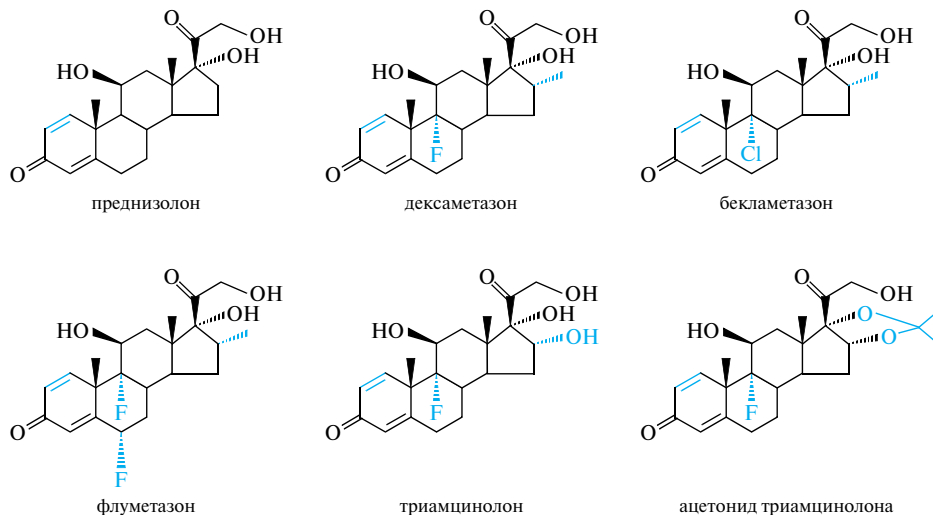
Метаболические превращения кортикостероидов в основном сводятся к восстановлению винилкетонного фрагмента до соответствующих насыщенных спиртов с различной конфигурацией атомов C-3 и C-5. Восстановленные формы кортикостероидов выводятся с мочой в виде глюкуронидов и сульфатов (см. 43.3.1; 43.3.2).

**Синтетические кортикостероиды.** Кортикостероиды обладают противовоспалительной, антиаллергической, иммунодепрессивной и некоторыми другими видами фармакологической активности, благодаря чему довольно широко используются в медицине при ревматизме, артритах, бронхиальной астме, некоторых кожных заболеваниях. Сдерживающим фактором к их более широкому применению являются побочные эффекты, связанные прежде всего с их минералокортикоидной активностью: задержка в организме ионов натрия и воды приводит к гипертонии и отекам. Разработано большое число синтетических аналогов кортикостероидов, которые в значительной степени лишены этих недостатков.

Установлены определенные закономерности между структурой и фармакологической активностью синтетических кортикостероидов. Так, введение двойной связи в положение 1 или атома фтора в  $6\alpha$ -положение значительно повышает противовоспалительную и глюкокортикоидную активность. Заместители в положении 16 ( $16\alpha$ -гидрокси-,  $16\alpha$ - и  $16\beta$ -метил) существенно снижают минералокортикоидную активность.

**Ацетониды** кортикостероидов — циклические ацетали, образующиеся за счет взаимодействия  $16\alpha, 17\alpha$ -диольных фрагментов стероидов с ацетоном (см. 18.4.2), — также имеют пониженную минералокортикоидную активность. Метильная группа в положении  $2\alpha$ , а также хлор и фтор в положении  $9\alpha$  и гидроксильная группа у атома C-21 усиливают как глюко-, так и минералокортикоидное действие. Приведенные на схеме 40.1 структуры показывают, в каких направлениях модифицировались природные кортикостероиды.

Схема 40.1. Синтетические кортикостероиды

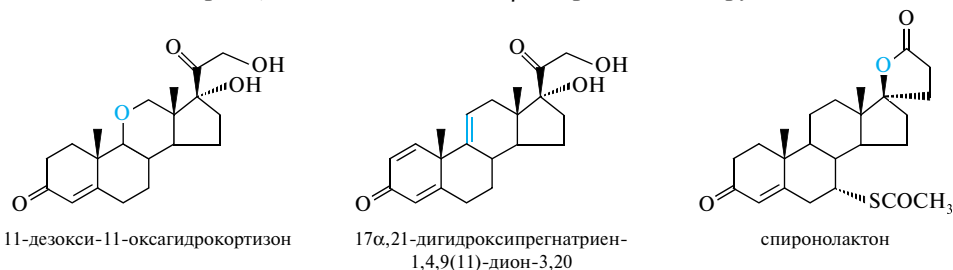


Ацетониды кортикостероидов наиболее пригодны для наружного применения, так как лучше, чем исходные кортикостероиды, всасываются кожей.

Гидроксильная группа в положении  $11\beta$  — важный структурный фрагмент кортикостероидов, она обеспечивает их связывание с клеточным рецептором. Например, 11-дезоксикортизол, у которого отсутствует гидроксильная группа в положении 11, в опытах *in vitro* проявляет себя как антагонист глюкокортикоидных рецепторов. В то же время *in vivo* он ведет себя как агонист, что объясняется метаболическим превращением его в гидрокортизон за счет  $11\beta$ -гидроксилирования.

Те аналоги кортикостероидов, которые не могут быть подвергнуты  $11\beta$ -гидроксилированию, не проявляют гормональной активности, например гетероциклический аналог гидрокортизона — 11-деокси-11-оксагидрокортизон или  $17\alpha, 21$ -дигидроксипрегнатриен-1,4,9(11)-дион-3,20. Последний, вероятно, гидроксилируется по правилу Марковникова преимущественно в положение 9, а не в 11.

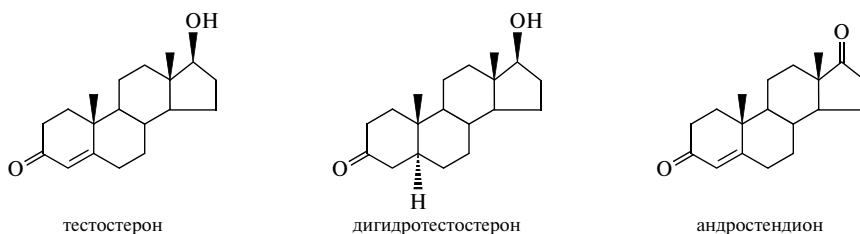
Калийсберегающий диуретик **верошпирон** (спиронолактон) является антагонистом альдостерона, он также не имеет  $11\beta$ -гидроксильной группы.



Повышенная активность  $9\alpha$ -фторостероидов объясняется тем, что за счет индуктивного эффекта атома галогена усиливаются кислотные свойства соседней  $11\beta$ -ОН-группы, из-за чего она образует более прочную водородную связь с рецептором; кроме того,  $9\alpha$ -фторостероиды труднее окисляются за счет  $11\beta$ -спиртовой группы в менее активные 11-кетостероиды.

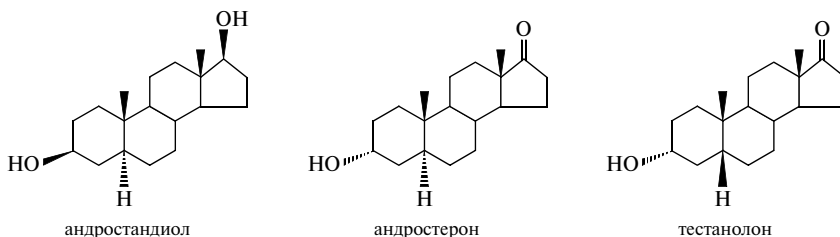
#### 40.4. Андрогенные гормоны

Андрогенные гормоны управляют развитием и функционированием репродуктивной функции самцов. Главным андрогенным гормоном является **тестостерон** (см. 36.2.6), он проявляет наиболее высокую активность. Такую же активность, что и тестостерон, имеет **дигидротестостерон**. Активность **андростендиона** составляет примерно 20% от активности тестостерона.



Из числа метаболитов андрогенных гормонов следует отметить **андростандиол**, **андростерон** и **тестанолон** (этиохоланолон). Активность метаболитов ниже, чем у тестостерона, у андростандиола она составляет 60% активности тестостерона, у андростерона — 10%, тестанолон — диастереомер андростерона, у которого кольца А и В сочленены по *цис*-типу, вообще гормональным действием не обладает.

#### Метаболиты андрогенных гормонов

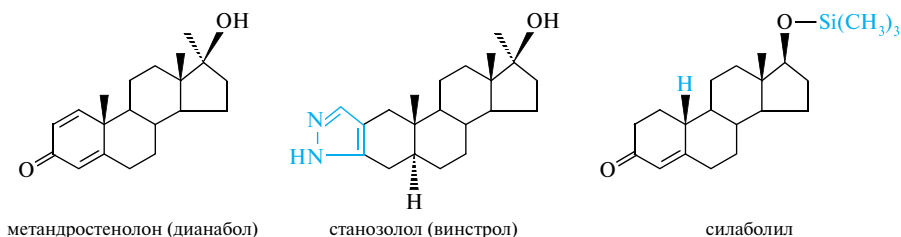


Установлено, что наличие или отсутствие функциональных групп у атомов С-3 и С-17 не оказывает существенного влияния на гормональную активность. Например, незамещенный углеводород  $5\alpha$ -андростан проявляет андрогенную активность. Сочленение колец А и В, наоборот, играет определенную роль в проявлении стероидом андрогенной активности. А/В-*цис*-соединения обычно активностью не обладают, примером тому может служить упомянутый тестанолон. Некоторые сложные эфиры андрогенных гормонов обладают более высокой активностью, чем сами гормоны. Это объясняется меньшей скоростью метаболизма ацилированной формы гормона и, следовательно, более полным его использованием организмом.

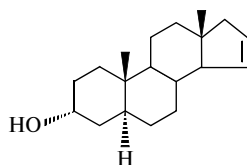
**Анаболические стероиды.** Андрогенные гормоны обладают также *анаболическим* действием, т. е. усиливают белковый обмен, рост мышечной ткани (миотропное действие), кальцификацию костей. С целью «развести» андрогенное и анаболическое действия создано большое число синтетических и полусинтетических аналогов андрогенных гормонов, у одних из полученных соединений в большей степени выражено андрогенное действие, у других — анаболическое. Медицинское применение анаболических стероидов (анаболиков) связано с различными нарушениями белкового анаболизма, в послеоперационный период при ожогах, после тяжелых травм и инфекционных заболеваний, т. е. в тех случаях, когда организм теряет много белка. За счет побочного андрогенного действия анаболические стероиды вызывают рост волос на лице и на теле, огрубление голоса. Применяют анаболические стероиды также в сельском хозяйстве для ускорения роста скота. Определенную проблему представляет использование анаболических стероидов профессиональными спортсменами для ускорения наращивания мышечной массы и быстрого достижения спортивных результатов.

Анаболические стероиды можно рассматривать как производные андростана, в структуре метандростенолона имеется дополнительный атом углерода в положении 17, станозолол содержит пиразольное кольцо, силаболил является производным 19-норандростана (отсутствует метильная группа в положении 10); кроме того, силаболил является триметилсилиловым эфиром, т. е. кремнийорганическим соединением. Кремнийорганические соединения — вещества, имеющие связь Si—C, довольно редко встречаются среди лекарств. Существуют также нестероидные анаболические (метаболические) средства, например рибоксин (см. 34.1).

#### Анаболические стероиды



**5 $\alpha$ -Андростен-16-ол-3 $\alpha$**  является половым аттрактантом свиньи, продуцируется челюстными железами хряков. Интересно отметить, что этот же стероид обнаружен в поте мужчин (возможно, у первобытного человека он выполнял аналогичную функцию).



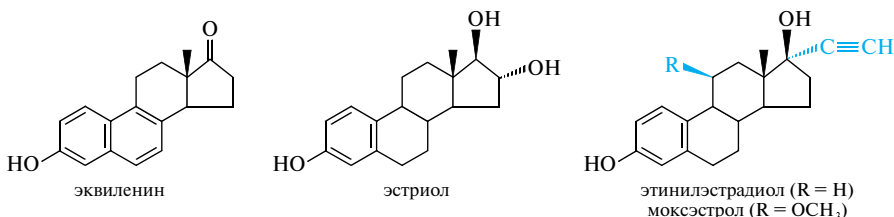
5 $\alpha$ -андростен-16-ол-3 $\alpha$

## 40.5. Эстрогенные гормоны

Эстрогенные гормоны регулируют женскую репродуктивную функцию. Как уже отмечалось, наиболее активными эстрогенами являются эстрадиол и эстрон (см. 36.2.7). Кроме них значительную эстрогенную активность проявляет **эквиленин**, в структуре этого эстрогена ароматично не только кольцо А,

но и кольцо В. **Эстриол** — один из главных метаболитов эстрогенных гормонов, его активность очень низка — 1,5–2% от активности эстрадиола.

Медицинское применение эстрогенных гормонов в основном связано с недостаточной функцией половых желез. Используют эстрогены при лечении некоторых онкологических заболеваний. Природные эстрогены неактивны при пероральном введении, поэтому синтезировано большое число синтетических аналогов эстрогенных гормонов, которые лишены этого недостатка; кроме того, многие из них оказались более активными эстрогенами, чем природные гормоны. Из синтетических аналогов наиболее активны  $17\alpha$ -этинилэстрадиол и  $11\beta$ -метокси- $17\alpha$ -этинилэстрадиол (моксэстрол — один из самых активных эстрогенов).



Высокая активность алкилированных по атому С-17 эстрогенов объясняется тем, что они, в отличие от эстрадиола, будучи третичными спиртами, не способны окисляться в менее активные карбонильные соединения.

Отметим, что андрогенные и эстрогенные гормоны обнаружены в растениях. Так, эстрон найден в косточках фиников, семечках яблок и граната, эстриол выделен из цветков ивы. Из пыльцы сосны выделены тестостерон и андростендион. Роль андрогенов и эстрогенов в жизнедеятельности растений пока не выяснена.

## 40.6. Гестагенные гормоны

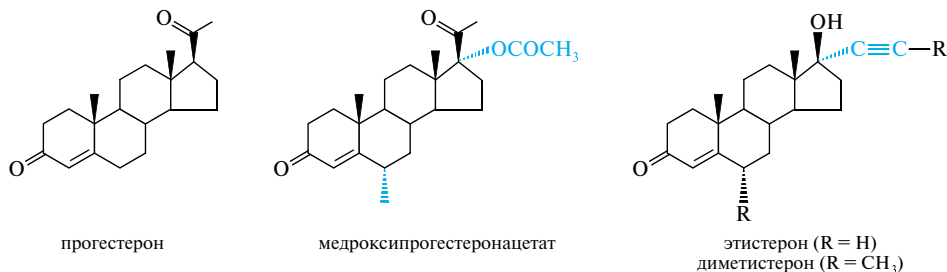
Гестагенные гормоны (гестагены, прогестины, гормоны желтого тела) совместно с эстрогенами и белковыми гормонами (лютеинизирующими и фолликулостимулирующими) участвуют в регуляции женского полового цикла. Особенно важно их влияние на протекание беременности. В основе гестагенных гормонов лежит углеводород **прегнан** (C<sub>20</sub>). Структурными особенностями гестагенных гормонов являются:

- наличие винилкетонного фрагмента (атомы С-3—С-5);
- наличие кетонных групп у атомов С-3 и С-20.

Гестагенные гормоны, главным из которых является **прогестерон**, по своей структуре похожи на кортикостероиды, отличаются отсутствием гидроксильных групп в положениях 11 и 21. При восстановлении двойной связи в положении 4 гормональная активность исчезает, а после восстановления кетонной группы в положении 20 во вторичную спиртовую она резко снижается.

Синтезировано большое число аналогов прогестерона, многие из которых по гормональной активности превосходят прототип и, в отличие от него, активны при пероральном приеме. Модификация молекулы прогестерона осуществлялась путем введения заместителей в положения 6, 16 и 17. В качестве примера гестагена этого типа приводится **медроксипрогестеронацетат** ( $17\alpha$ -ацетокси-6 $\alpha$ -метилпрегнен-4-дион-3,20). Гестагенной

активностью обладают также некоторые этинильные производные мужского полового гормона тестостерона, например **этистерон** (17 $\alpha$ -этинилтестостерон) и **диметистерон**.



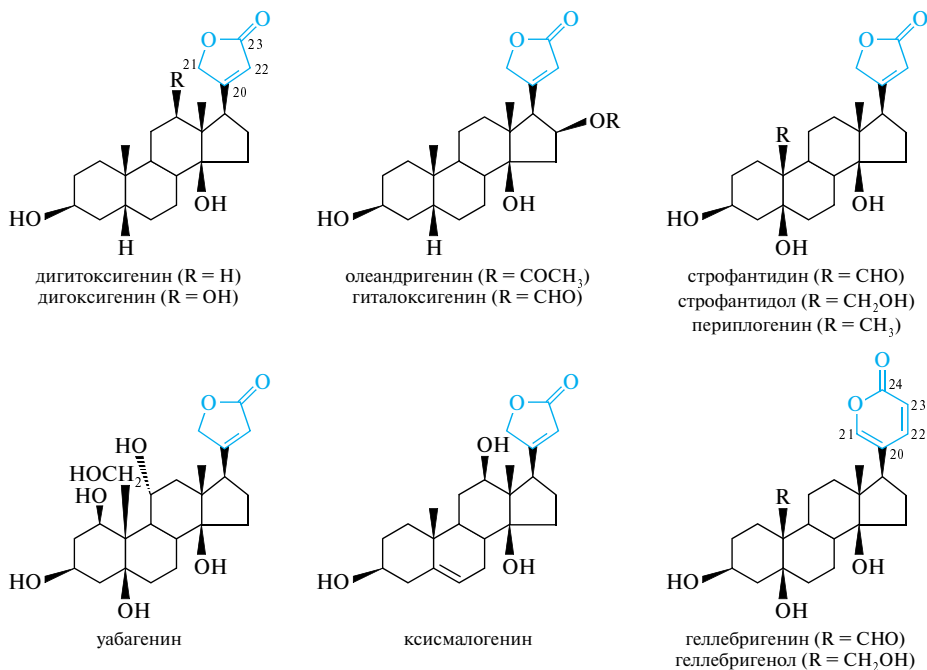
Гестагены и их синтетические аналоги применяются в медицине при нарушениях овариально-менструального цикла. В промышленности прогестерон синтезируют из диосгенина или соласодина.

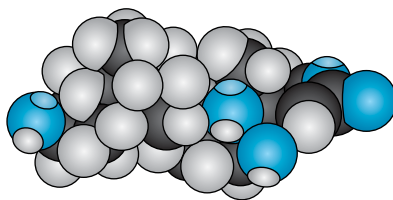
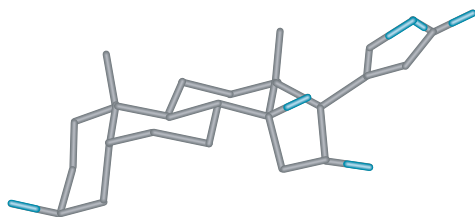
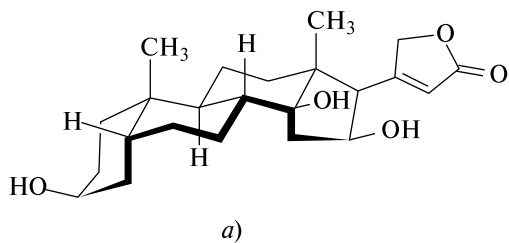
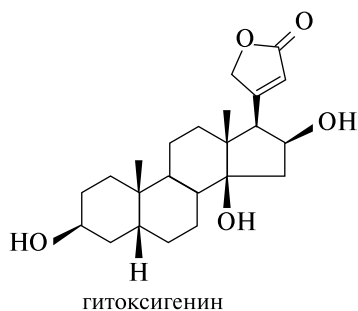
Половые гормоны — андрогенные, эстрогенные и гестагенные — выводятся из организма в виде глюкуронидов (гликозидов уроновых кислот) и эфиров с серной кислотой.

## 40.7. Сердечные гликозиды

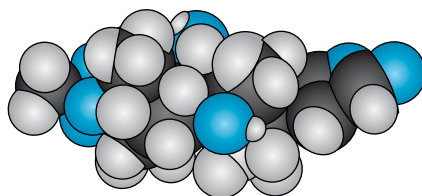
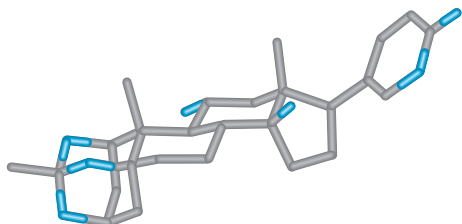
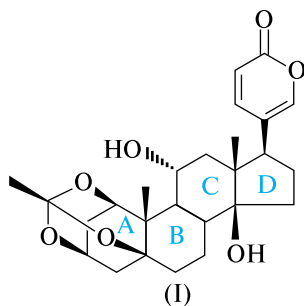
Как уже упоминалось (см. 36.2.8), сердечные гликозиды — стероиды растительного происхождения — состоят из агликона (генина) и углеводной части. Агликоны бывают двух основных типов: карденолиды, содержащие пятичленный лактонный цикл, и буфадиенолиды, у которых лактонный цикл шестичленный (схема 40.2).

Схема 40.2. Агликоны сердечных гликозидов





**Рис. 40.1.** Структура молекулы гитоксигенина:  
*a* — конформационная формула;  
*б* — модель Дрейдинга; *в* — модель Стюарта—Бриглеба

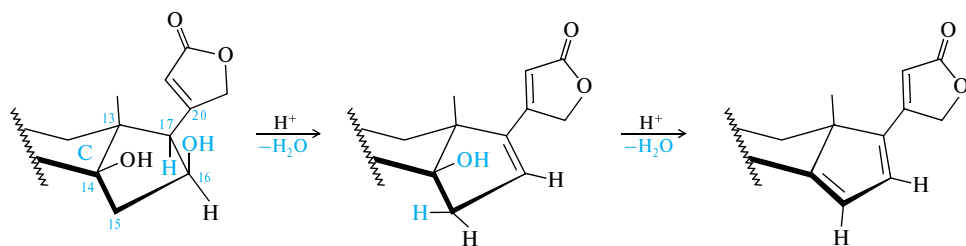


**Рис. 40.2.** Структура молекулы буфадиенолида:  
*a* — модель Дрейдинга; *б* — модель Стюарта—Бриглеба

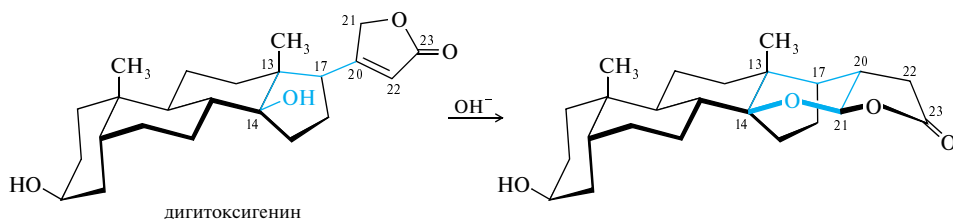
Кольца С и D у агликонов сердечных гликозидов, в отличие от других стероидов, сочленены по *цис*-типу, кольца А и В тоже чаще всего имеют *цис*-сочленение. Все природные агликоны у атомов С-3 и С-14 имеют гидроксильные группы, ОН-группы могут быть также у атомов С-5, С-16, С-19 и у ряда других атомов углерода. Некоторые агликоны имеют двойные связи С=С в гонановом скелете, альдегидные и кетонные группы, а также оксиановые кольца. На примере гитоксигенина показано типичное пространственное строение агликонов сердечных гликозидов (рис. 40.1).

Несколько необычное строение имеет буфадиенолид (I) (рис. 40.2), выделенный из одного из видов каланхое (*Kalanchoe diagremoniana* Hamet et Perr.). В молекуле этого соединения за счет трех гидроксильных групп кольца А образован ортоэфир уксусной кислоты (см. 20.4); кольцо А и три эфирных группировки совместно образуют полициклическую структуру, похожую на адамантан и гексаметилентетрамин (см. 7.1, 18.5).

Третичные гидроксильные группы агликонов в кислой среде отщепляются с образованием двойных связей. Легко отщепляется вторичная гидроксильная группа из положения 16β. Этому, во-первых, способствует *анти*-положение гидроксильной группы и атома водорода у атома С-17 (см. 13.4.3), а во-вторых, то обстоятельство, что после отщепления воды к сопряженной системе добавляется еще одна двойная связь. По тем же причинам следом может отщепляться гидроксильная группа от атома С-14.



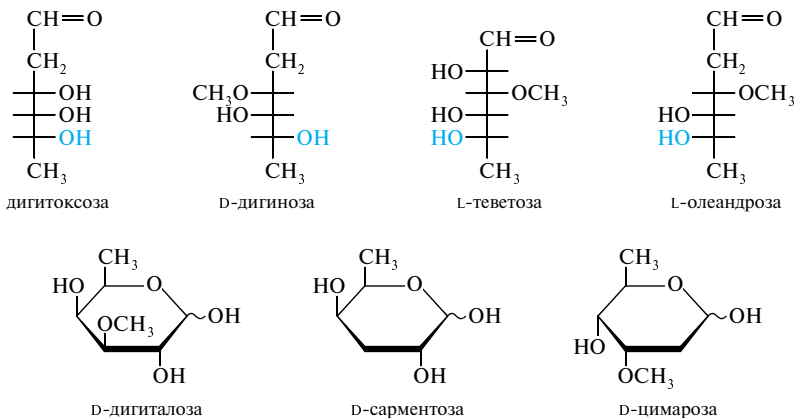
В щелочной среде генины могут изомеризоваться в биологически неактивные циклические эфиры за счет присоединения гидроксильной группы у атома С-14 к лактонному кольцу.



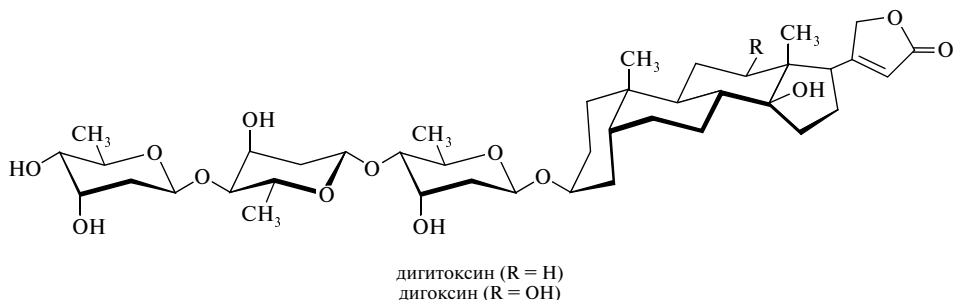
В состав углеводной части сердечных гликозидов входят в основном необычные моносахариды, которые не встречаются в других углеводсодержащих природных соединениях. Всего при гидролизе различных сердечных гликозидов выделено около 35 различных моносахаридов. Большинство из них



являются 6-дезокси- или 2,6-дидезоксисахарами (часть структур приведена в открытой форме, часть — в пиранозной):



Ниже приведено строение двух гликозидов — **дигитоксина** и **дигоксина**. В их структурах одинаковый олигосахаридный фрагмент из трех остатков β-D-дигитоксопиранозы, а генины представлены, соответственно, дигитоксигенином и дигоксигенином.



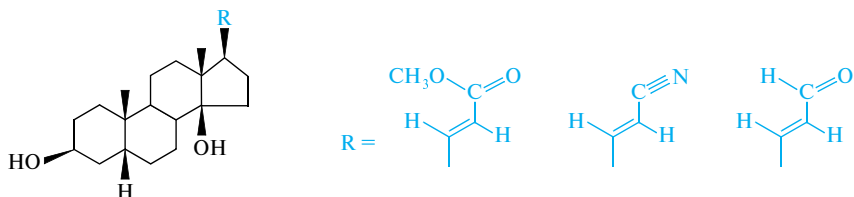
**Химическая основа кардиотонической активности сердечных гликозидов.** Сердечные гликозиды действуют непосредственно на сердечную мышцу, увеличивая силу ее сокращения, они также оказывают сосудосуживающее действие. Многие сердечные гликозиды обладают цитотоксическим действием, цимарин испытывался в качестве противоопухолевого средства.

Сердечные гликозиды ингибируют  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -зависимую АТФ-азу, замедляя или подавляя полностью тем самым активный транспорт ионов калия и натрия через клеточные мембраны. Это приводит к накоплению натрия в клетках и потере ионов калия.

Фармакологическая активность сердечных гликозидов зависит от определенных структурных особенностей. В настоящее время принята двухцентровая модель взаимодействия сердечных гликозидов с АТФ-азой, согласно которой с активным центром фермента взаимодействует α,β-ненасыщенная система лактонного кольца стероида (рис. 8 цветн. вкл.).

По одной версии нуклеофильный центр фермента координируется с атомом С-20 карденолида, несущим частичный положительный заряд. Карбонильный атом кислорода лактонного кольца образует водородную связь с гидроксильной группой фермента. По другим представлениям АТФ-аза ковалентно связывается с гликозидом за счет нуклеофильного присоединения к α,β-ненасыщенной карбонильной системе лактонного кольца.

Лактонное кольцо, впрочем, не является абсолютно необходимым структурным фрагментом для проявления кардиотонической активности. Синтезированы структурные аналоги кардиостероидов, у которых отсутствует лактонное кольцо, но сохраняется полярная сопряженная система (фрагменты  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного сложного эфира, нитрила, альдегида). Все они в той или иной степени обладали кардиотоническим действием.



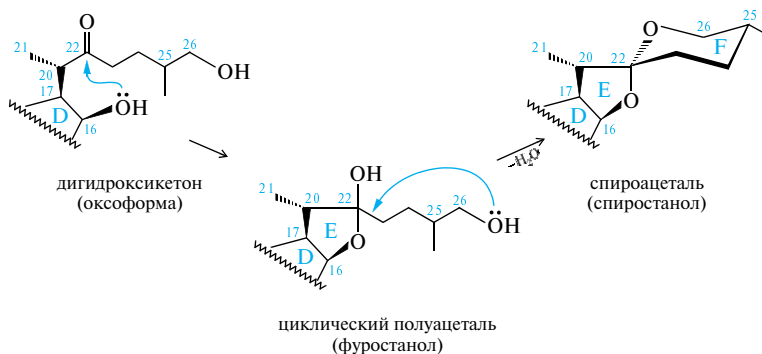
Эпимеризация у атома С-3 (превращение  $3\beta$ -ОН группы в  $3\alpha$ -) приводит к снижению активности в 5—10 раз. Удаление олигосахаридного остатка из молекулы сердечного гликозида приводит к снижению кардиотонической активности более чем в 10 раз.

Наличие третичной спиртовой гидроксильной группы в положении 14 гонанового ядра также не является неперменным структурным фрагментом кардиостероидов, хотя имеются данные, что удаление этой гидроксильной группы в некоторых случаях приводит к снижению активности в 10—30 раз.

Строение заместителя у атома С-10 стероидного агликона существенно влияет на продолжительность действия сердечного гликозида. Те гликозиды, агликаны которых у атома С-10 имеют метильную группу (тип наперстянки), действуют медленно и имеют свойство накапливаться в организме. Если у атома С-10 гликозида находится альдегидная или гидроксиметильная группа  $\text{CH}_2\text{OH}$  (тип строфанта), то действует быстро и так же быстро выводится из организма.

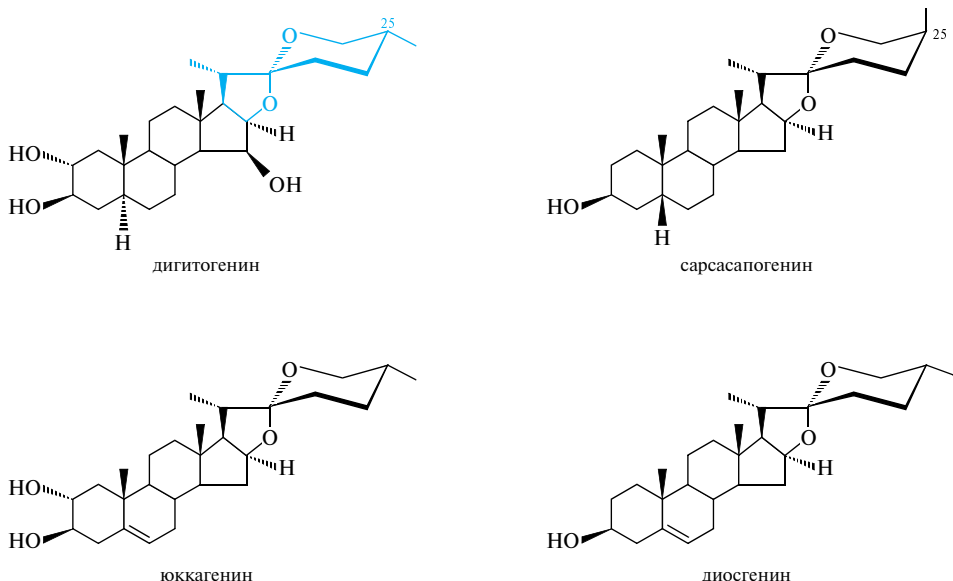
## 40.8. Стероидные сапонины

Стероидные сапонины — большая группа растительных гликозидов, агликанами которых являются стероидные структуры (в основном  $\text{C}_{27}$ ). Различают две основные группы агликонов стероидных сапонинов — спиростанолы и фуростанолы. Спиростаноловые гликозиды содержат спироацетальную (спирокетальную) группировку, составляющую кольца Е и F. Спироацеталь образуется в результате двукратной циклизации двухатомного кетонспирта с образованием спирановой бициклической структуры. У фуростаноловых гликозидов кольцо F разорвано, а кольцо Е представляет собой циклический полуацеталь.

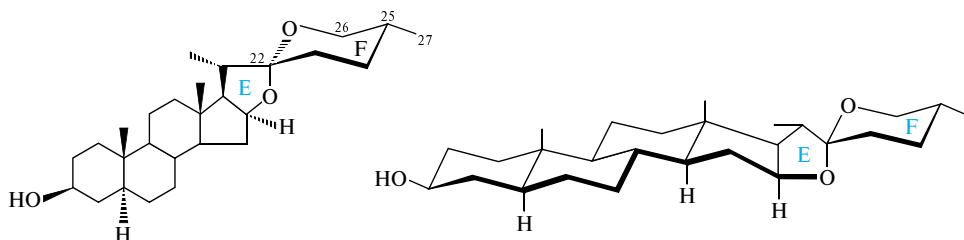


Наибольшее число агликонов стероидных сапонинов, а их известно около двухсот, принадлежит к спиростаноловому ряду, отличаются друг от друга числом и положением гидроксильных групп, сочленением колец А и В и конфигурацией атома С-25 (схема 40.3). Так, у **тигогенина** и **дигитогенина** кольца А и В сочленены по *транс*-типу, у **сарсасапогенина** — *цис*-сочленение колец А и В. В молекуле сарсасапогенина атом С-25 имеет *S*-конфигурацию (25*S*-ряд), у остальных агликонов, приведенных на схеме 40.3, атом С-25 имеет *R*-конфигурацию (25*R*-ряд).

Схема 40.3. Агликоны сапонинов

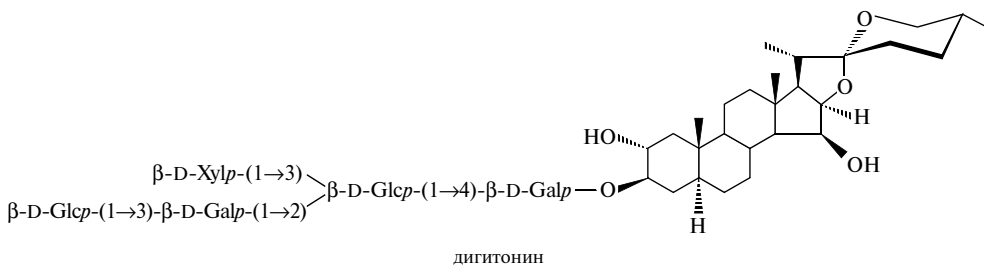


Пространственное строение тигогенина

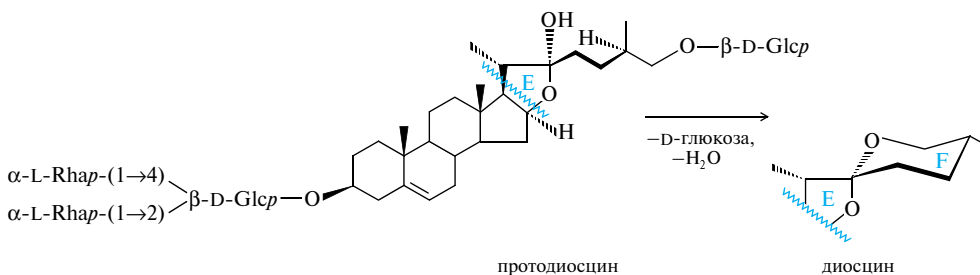


У спиростаноловых гликозидов гидроксильная группа у С-3 гликозилирована олигосахаридным остатком. В состав углеводной части стероидных сапонинов входят в основном остатки четырех моносахаридов: D-глюкозы, D-галактозы, D-ксилозы и L-рамнозы. В качестве примера спиростанолового гликозида приводится **дигитонин**, содержащийся в различных видах наперстянки (*Digitalis*). В пентасахаридном фрагменте этого гликозида все остатки моноса-

харидов находятся в пиранозной форме, все гликозидные связи имеют  $\beta$ -конфигурацию.



Фуростаноловые гликозиды имеют олигосахаридный фрагмент у атома С-3 и моносахаридный остаток у атома С-26 (обычно это D-глюкоза). Считается, что фуростаноловые гликозиды являются предшественниками физиологически более активных спиростаноловых гликозидов, которые образуются после отщепления остатка глюкозы и замыкания кольца F. Так, из **протодиосцина** образуется **диосцин** — гликозид, выделяемый из различных видов диоскорей. В молекуле исходного протодиосцина ОН-группа у атома С-3 гликозилирована разветвленным трисахаридом, состоящим из двух остатков  $\alpha$ -L-рамнозы и одного остатка  $\beta$ -D-глюкозы, а гидроксил у атома С-26 гликозилирован остатком  $\beta$ -D-глюкозы.



Спиростаноловые сапонины обладают поверхностно-активными свойствами, что обусловлено дифильным характером их молекул (агликон — неполярная часть, олигосахаридный фрагмент — полярная). Фуростаноловые гликозиды, у которых гликозилирована не только группа ОН у атома С-3, но и у атома С-26, поверхностно-активными свойствами не обладают из-за наличия двух полярных углеводных остатков на разных концах неполярного стероидного агликона.

Сапонины образуют прочные комплексы с  $3\beta$ -гидроксистеринами, например с холестерином. Это свойство сапонинов лежит в основе препаративного метода выделения стерина в виде комплексов с дигитонином (реакция открыта А. Виндаусом, 1909 г.). На этом же основана способность сапонинов вызывать гемолиз эритроцитов: сапонины связывают стерин клеточных мембран, нарушая тем самым их структуру и проницаемость. Спиростаноловые гликозиды более эффективно осуществляют гемолиз эритроцитов, чем фуростаноловые.

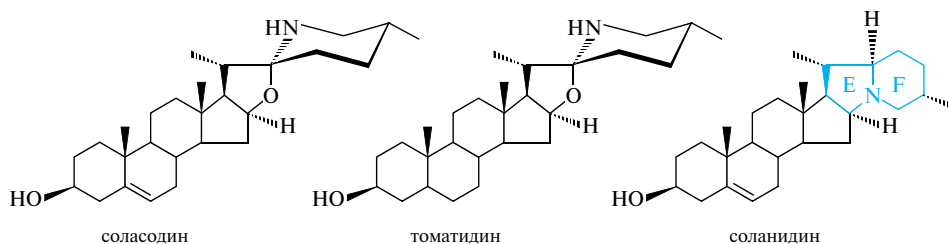
Способность сапонинов образовывать комплексы с холестерином лежит в основе механизма действия таких гипохолестеринемических препаратов, как диоспонин, полиспонин и трибуспонин. Эти лекарственные средства содержат сумму сапонинов, соответственно диоскореи кавказской, японской (*Dioscorea nipponica* Makino, *D. Caucasic* Lipsky) и якорцев стелющихся (*Tribulus terrestris* L.). Сапонины образуют прочные комплексы с холестерином, находящимся в желудочно-кишечном тракте и препятствуют его всасыванию в кровь. Есть данные об использовании сапонинов, иммобилизованных на твердых носителях, для гемосорбции; в этом случае из крови удаляется избыточный сывороточный холестерин.

У некоторых стероидных сапонинов выявлена противоопухолевая активность, причем свойственна она только гликозидам спироанолового ряда, содержащим не менее трех моносахаридных остатков; фураностанолам и свободным агликонам эта активность несвойственна. У фураностаноловых гликозидов найдена антиоксидантная активность. Главное же применение сапонинов состоит в том, что они служат исходным сырьем для промышленного получения стероидных гормонов.

#### 40.9. Стероидные алкалоиды

К алкалоидам этого типа относится несколько групп природных соединений, у которых стероидный скелет соединен с одним и более атомом азота.

В растениях семейства пасленовых содержатся алкалоиды с холестановым углеродным скелетом. Алкалоиды этого типа имеют большое структурное сходство с агликонами сапонинов. **Соласодин** является азотным аналогом диосгенина, **томатидин** (5,6-дигидросоласодин) — аналогом тигогенина. В молекуле **соланидина** кольца E и F образуют *индолизидиновую* гетероциклическую систему.

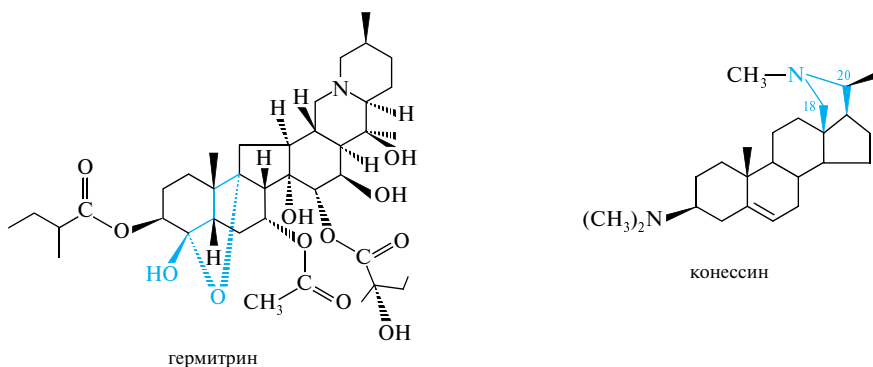


В растениях алкалоиды пасленовых присутствуют в виде гликозидов и называются *гликоалкалоидами*. Гликоалкалоиды во многом похожи на стероидные сапонины, они содержат остатки тех же моносахаридов, проявляют поверхностно-активные свойства, образуют комплексы с  $3\beta$ -стеринами и вызывают гемолиз эритроцитов, но имеют существенно более высокую токсичность. **Соланин** представляет собой гликозид соланидина по атому С-3, в трисахаридном остатке которого имеются остатки D-глюкозы, D-галактозы и L-рамнозы. Алкалоиды этого типа содержатся, например, в позеленевшем картофеле и могут быть причиной отравлений. Экологическая функция гликоалкалоидов заключается в том, что они защищают растения от грибковых заболеваний и от поедания насекомыми, в частности таким злостным вреди-

телем, как колорадский жук. Гликоалкалоиды используют в качестве сырья для промышленных синтезов стероидных гормонов.

В различных видах чемерицы (род *Veratrum*) содержатся *вератровые* алкалоиды с трансформированным гонановым скелетом, так называемые *D*-гомо-*C*-норстероиды, что означает сужение кольца *C* и расширение кольца *D*. Вератровые алкалоиды, подобно сердечным гликозидам, стимулируют работу сердца при недостаточности кровообращения. Действие алкалоидов на возбудимые ткани заключается в усилении утечки ионов калия с одновременным ослаблением вытеснения ионов натрия. Кроме того, вератровые алкалоиды обладают гипотензивным действием. Недостатком, сдерживающим внедрение вератровых алкалоидов в клиническую практику, является их небольшая терапевтическая широта, т. е. разница между терапевтической дозой и минимальной токсической дозой. Одним из алкалоидов, у которого эта разница достаточно велика, является **гермитрин**. В структуре этого алкалоида имеются фуранозное полуацетальное кольцо и семь гидроксильных групп, три из которых этерифицированы карбоновыми кислотами.

В растениях семейств кутровых (*Aposynaceae*) и самшитовых (*Buxaceae*) содержатся алкалоиды, в основе которых лежит прегнан. Наиболее важный алкалоид из этой группы — **конессин** — используется как амебоцидное средство и в качестве исходного соединения для частичного синтеза альдостерона. Гетероциклическое кольцо в молекуле конессина замыкается за счет атомов *C*-18 и *C*-20 прегановой системы.



#### 40.10. Экдистероиды

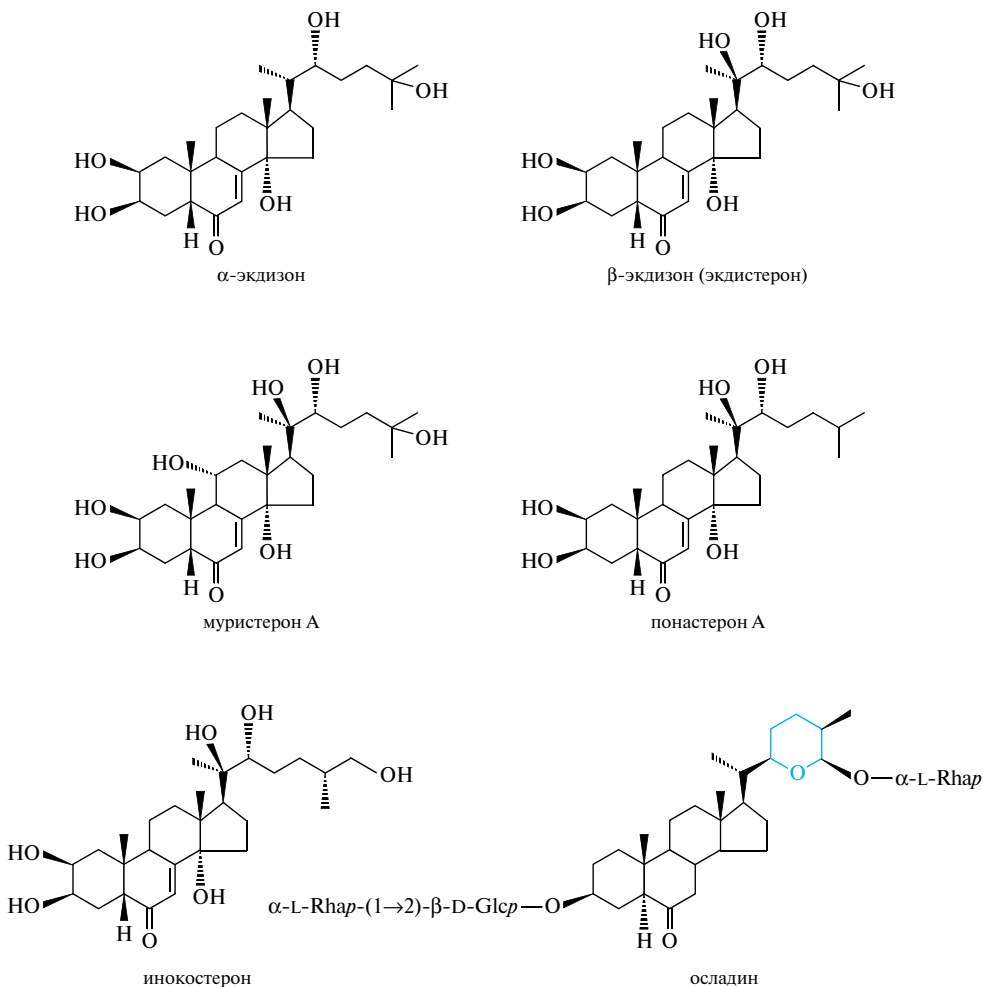
Экдистероиды, или фитоэкдизоны, первоначально были обнаружены в организмах насекомых, у которых они выполняют роль гормонов линьки; они стимулируют превращение куколки во взрослую особь (имаго). Впоследствии экдистероиды были найдены в растениях многих семейств. В основе большинства экдистероидов лежит углеводород **холестан** ( $C_{27}$ ), известны также экдистероиды  $C_{28}$  и  $C_{29}$ . Структурными особенностями экдистероидов являются:

- *цис*-сочленение колец *A* и *B*;
- винилкетонный фрагмент (атомы *C*-6—*C*-8);
- вицинальная диольная группировка (атомы *C*-2—*C*-3);

- $\alpha$ -гидроксильная группа у атома С-14;
- гидроксильная группа у атома С-22.

Важнейшими представителями этого класса гормонов являются  $\alpha$ -экдизон и  $\beta$ -экдизон (схема 40.4). Для того чтобы получить 25 мг  $\alpha$ -экдизона, понадобилось переработать свыше 500 кг коконов тутового шелкопряда *Bombyx mori* L. Насекомые сами не вырабатывают экдизоны, а получают их с пищей. Причина в том, что у насекомых отсутствует фермент скваленциклаза, участвующий в ключевой стадии синтеза стероидов.

Схема 40.4. Экдистероиды



Экдистероиды обнаружены в растениях более чем 80 семейств, особенно богаты экдизонами листья серпухи (*Serratula inermis* Crilib.), содержание экдистероидов в них достигает 2%. Широко распространенное в Сибири растение левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin) содержит до 0,5% экдизонов. Помимо  $\alpha$ - и  $\beta$ -экдизонов, в растениях найдены и другие эк-

дистероиды, например **муристерон А** и **понастерон А**; муристерон А в несколько раз превосходит по активности гормоны насекомых.

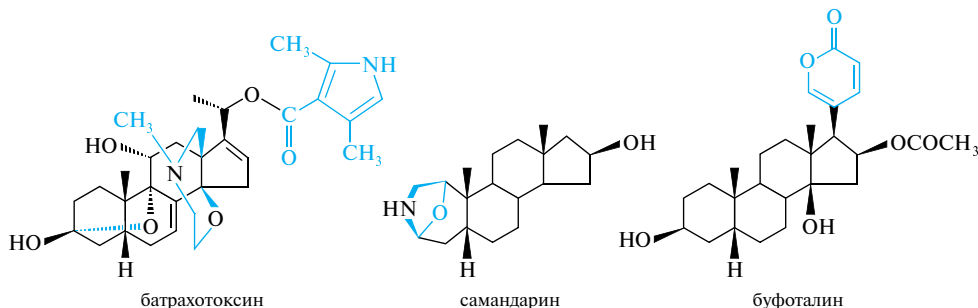
Экдистероны усиливают биосинтез белка, проявляют гипогликемическое, гипохолестеринэмическое, гепатопротекторное и адаптогенное действие. У **инокостерона** выявлено анаболическое действие. Выделенный из папоротника обыкновенного (*Polypodium vulgare* L.) гликозилированный экдистероид **осладин** в 3000 раз слаще сахара. В молекуле осладина боковая цепь замкнута в циклический полуацеталь.

#### 40.11. Прочие группы стероидов

Некоторые токсины животных имеют стероидную основу. Так, южноамериканские лягушки семейства *Dendrobatidae* выделяют из кожных желез яд, содержащий **батрахотоксин**. В основе токсина лежит углеводород прегнан, с которым сочленен насыщенный семичленный гетероцикл с атомами азота и кислорода; кроме того, в структуре батрахотоксина имеется фрагмент циклического полуацеталя (в кольцах А и В) и остаток 2,4-диметилпиррол-3-карбоновой кислоты. Токсическое действие батрахотоксина заключается в том, что он нарушает нормальное функционирование натриевых каналов нервных и мышечных клеток, блокируя тем самым передачу нервных импульсов. Батрахотоксин — одно из самых токсичных соединений, летальная доза для мышей составляет 2 мкг/кг.

**Самандарин** — основной токсин яда из кожных покровов европейских саламандр. Кольцо А в гонановой основе самандарина расширено до семичленного за счет атома азота; кроме того, в структуре самандарина можно выделить гетероциклический фрагмент оксазолидина.

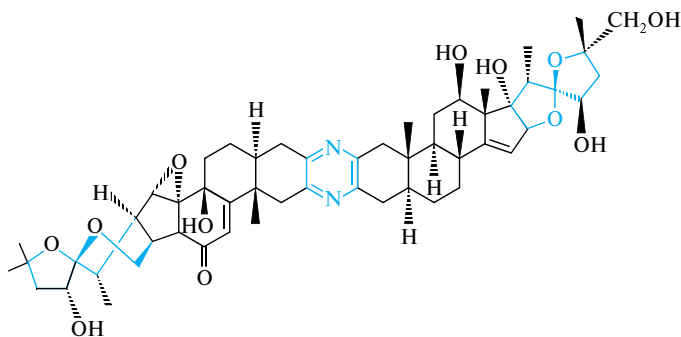
**Буфоталин** — токсин, который продуцирует европейская жаба (*Bufo bufo* L.). По структуре он близок к агликонам сердечных гликозидов — имеет *цис*-сочленение колец А и В, С и D и содержит ненасыщенное лактонное кольцо. По своему фармакологическому действию он также похож на сердечные гликозиды: в малых дозах стимулирует работу сердечной мышцы, в больших вызывает остановку сердца в фазе систолы.



**Цефалостатин 14** — продуцируется некоторыми морскими беспозвоночными (червями и оболочниками), обладает очень сильным цитотоксическим действием, концентрация, при которой гибнет половина культивируемых клеток, составляет всего  $10^{-7}$ – $10^{-9}$  мг/л. В структуре цефалостатина 14 два го-

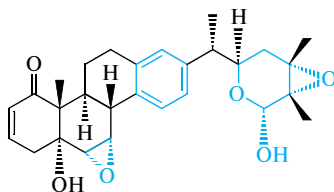


нановых скелета сочленены с гетероциклом пиазином; кроме того, имеются две спироацетальные группировки.



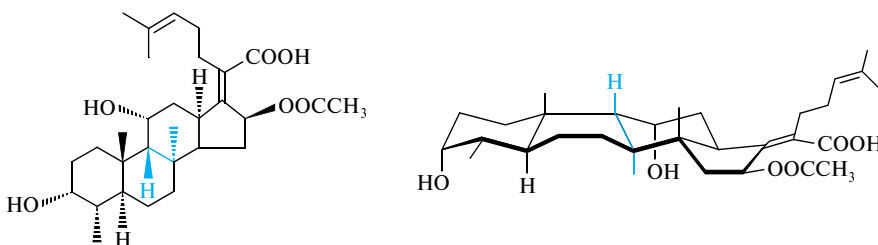
цефалостатин 14

Некоторые растительные стероиды играют роль антифидантов, или *фаго-репеллентов* (см. 36.1). Так, фитореппелентом растения семейства пасленовых *Nicandra physaloides* (L.) Gaertn. является соединение, названное **Nic-1** (никандренон-1). В его молекуле размер кольца D увеличен на один атом углерода, боковая цепь замкнута в циклический полуацеталь, а также имеются два оксиановых кольца.



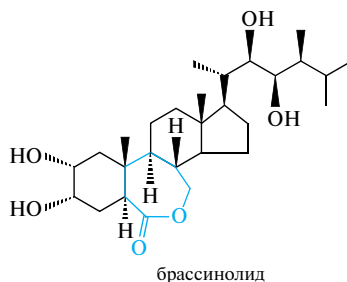
Nic-1

Некоторые стероиды обладают антибиотической активностью, например **фузидиевая кислота** ( $pK_a$  5,8) из гриба *Fusidium coccineum* Fockel. В ней удачно сочетаются сравнительно невысокая токсичность и высокая активность против стафилококков и других грамположительных микроорганизмов. Важная особенность фузидиевой кислоты и ее солей — способность проникать в костную ткань. В молекуле фузидиевой кислоты осуществляется необычное для стероидов сочленение колец В и С, в результате чего кольцо В имеет форму ванны. Все изменения в структуре фузидиевой кислоты, за исключением гидрирования двойной связи в положении 24, приводят к резкому снижению антибиотической активности.



фузидиевая кислота

*Брассиностероиды* — сравнительно новый класс *фитогормонов*. **Брассинолид** — первый представитель этого класса стероидов — был выделен из полевой репы (*Brassica napus* L.); из 40 кг пыльцы этого растения удалось выделить 4 мг вещества. Всего к настоящему времени выделено более 30 брассиностероидов. В структуре брассинолида кольцо В превращено в лактонное, что, кстати, отражено в тривиальном названии соединения. Брассинолиды можно рассматривать как продукты окисления по Байеру—Виллигеру (см. 18.4.6) 6-кетостероинов. Считается, что брассиностероиды содержатся во всех цветковых растениях, но в очень малых количествах (менее 0,1 мг/кг). Брассиностероиды ускоряют рост растений, стимулируют фотосинтез, о чем судят по увеличению фиксации диоксида углерода и активности рибулозодифосфаткарбоксилазы. Для двукратного ускорения роста растение должно получить всего от  $10^{-8}$  до  $10^{-6}$  мг фитогормона.



## 40.12. Синтетические и полусинтетические методы получения стероидов

Потребности в стероидных гормонах и их аналогах как в медицинских препаратах довольно велики. Выделение гормонов из органов животных экономически нецелесообразно из-за низкого их содержания. Например, в свое время при выделении прогестерона было использовано 650 кг яичников 50 тыс. свиней, а получено только лишь 20 мг чистого стероида.

Полные химические синтезы стероидов за редким исключением также не находят промышленного использования, поскольку каждый такой синтез многостадийен и на каждой его стадии происходят потери продукта, что в итоге приводит к конечным выходам в размере десятых и сотых долей процента.

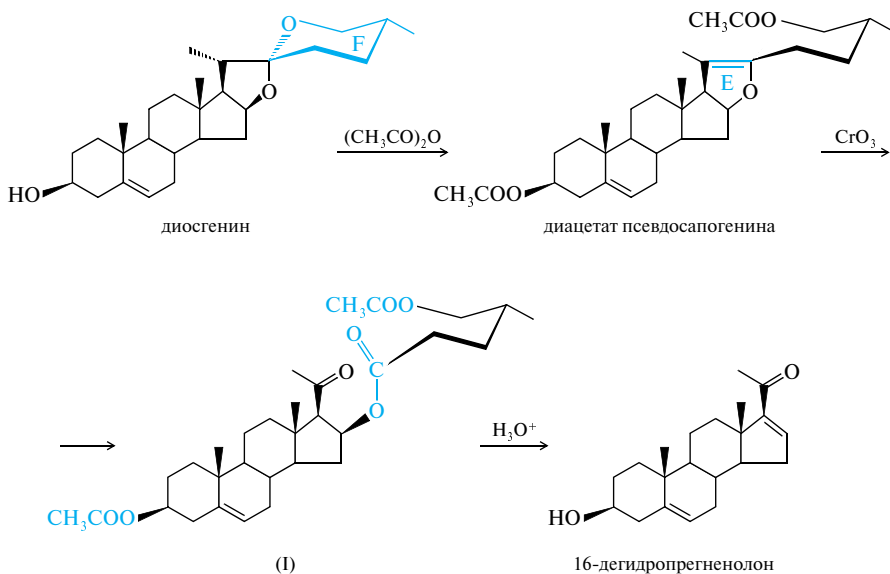
В настоящее время для получения стероидных гормонов применяют полусинтетические методы, основанные на использовании в качестве исходного сырья доступных стероидов растительного происхождения — стероинов, сапонинов и стероидных алкалоидов. Сырьем могут служить также холестерин и желчные кислоты. Ежегодная мировая потребность в стероидном сырье составляет около 1200 т (в пересчете на диосгенин).

В процессе синтеза стероидов широкое применение находят микробиологические методы введения функциональных групп в стероидные структуры. Причем часто эти реакции протекают у неактивированных атомов углерода (не в  $\alpha$ -положении относительно уже имеющихся функциональных групп или

кратных связей). Примером может служить гидроксирование атома С-11 гонановой системы — важнейший этап синтеза кортикостероидов.

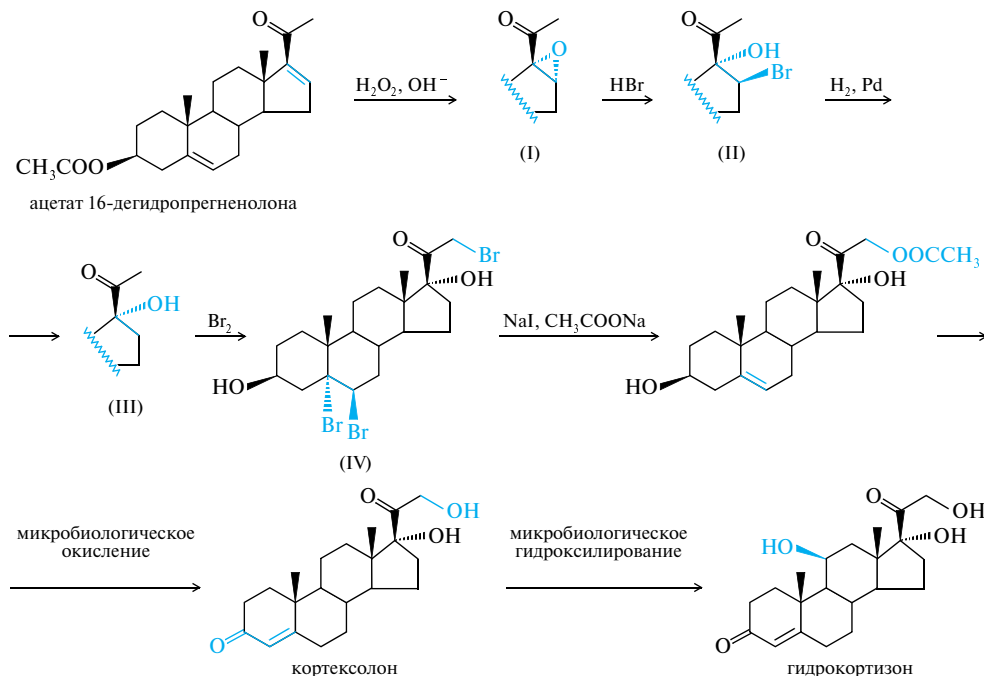
Для полусинтетического получения стероидов часто используют стероидный сапонин диосгенин (схема 40.5). Укорочение его боковой цепи начинают с ацилирования диосгенина уксусным ангидридом. В результате реакции раскрывается кольцо F спироацетальной группировки, кроме того, происходит дегидратация оставшегося циклического полуацетала (кольцо E). Полученный диацетат псевдосапогенина окисляют оксидом хрома(VI), при этом раскрывается кольцо E. После гидролиза сложного эфира (I) и отщепления гидроксильной группы от атома С-16 образуется **16-дегидропрегненолон**.

Схема 40.5. Получение 16-дегидропрегненолона



16-Дегидропрегненолон и его ацетат служат исходными соединениями для синтеза стероидных гормонов. Ниже приводится схема одного из промышленных синтезов гидрокортизона из ацетата 16-дегидропрегненолона (схема 40.6). Вначале его под действием пероксида водорода превращают в соответствующий эпоксид (I), из которого с помощью бромоводорода получают бромогидрин (II) (см. 8.4.5; 16.5). Бромогидрин каталитически гидрируют в ацетат 17-гидроксипрегненолона (III), который в дальнейшем подвергают бромированию. При этом происходит электрофильное *анти*-присоединение по двойной связи (см. 13.4.2) и бромирование в  $\alpha$ -положение к кетонной группе, а также расщепляется сложноэфирная группа. Бромид (IV) под действием иодида натрия подвергается дегалогенированию, одновременно происходит нуклеофильное замещение подвижного галогена у атома С-21 с образованием сложного эфира (точно так образуются фенациловые эфиры, см. 20.4).

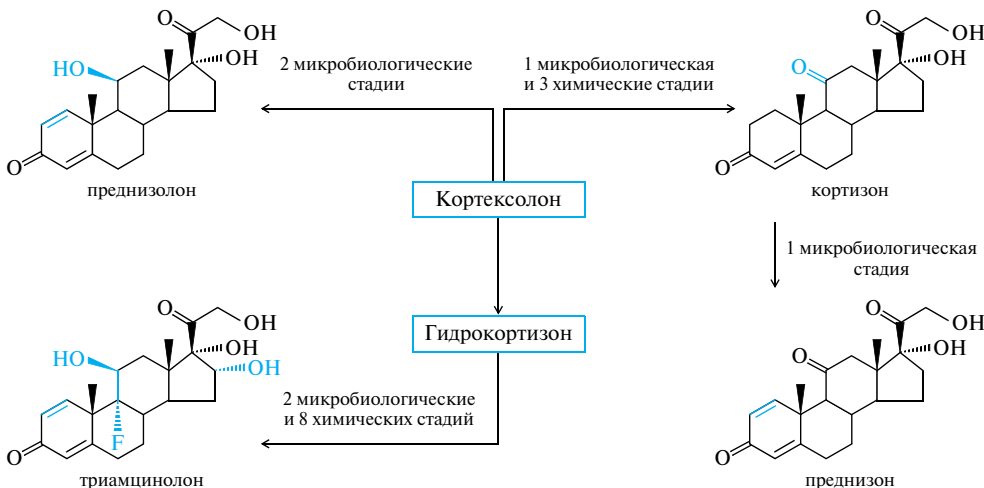
Схема 40.6. Синтез гидрокортизона



Следующие две стадии представляют собой микробиологическое окисление. Вначале окисление происходит за счет вторичной спиртовой группы у атома С-3 с одновременной миграцией двойной связи и образованием винил-кетонного фрагмента. На последней стадии гидроксильрованию подвергается атом С-11.

Упрощенная схема 40.7 иллюстрирует пути синтеза некоторых других кортикостероидов с указанием числа химических и микробиологических стадий для каждого превращения.

Схема 40.7. Получение кортикостероидов



## 40.13. Биогенез изопреноидов

Терпеноиды и стероиды — родственные классы веществ. В структурах тех и других можно выделить одинаковые пятиуглеродные фрагменты — изопреновые звенья (см. 36.1). Отсюда происходит и общее для двух классов природных соединений название — *изопреноиды*. Изопреноиды имеют общие пути биогенеза.

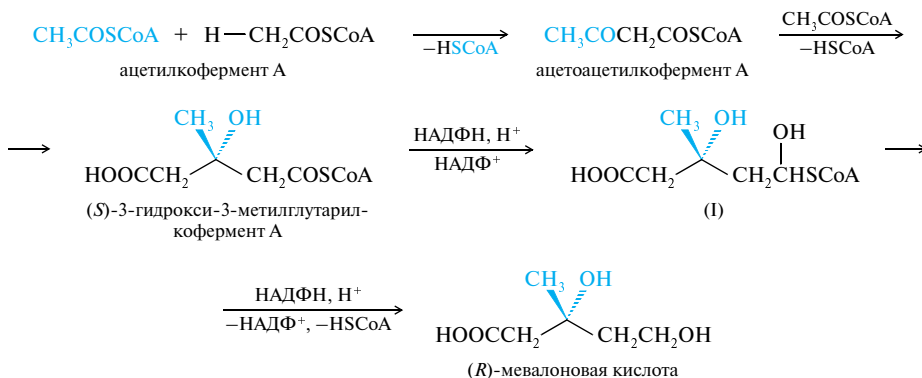
### 40.13.1. Образование мевалоновой кислоты

**Мевалоновая кислота** — первый специфический предшественник терпеноидов и стероидов, ее участие в биосинтезе холестерина было установлено с помощью метода меченых атомов в 1956 г.

**!** Участие мевалоновой кислоты в схеме биосинтеза какого-либо соединения однозначно доказывает принадлежность его к классу изопреноидов.

Биосинтез мевалоновой кислоты осуществляется из остатков уксусной кислоты в активированной форме, которой является ацетилкофермент А (схема 40.8). Вначале из двух молекул ацетилкофермента А под действием фермента ацетоацетилтиолазы в результате сложноэфирной конденсации (см. 20.4) образуется ацетоацетилкофермент А. На следующей стадии из ацетоацетилкофермента А и еще одной молекулы ацетилкофермента А при участии гидроксиметилглутарилсинтетазы вследствие альдольной конденсации (см. 18.4.4) получается 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А, при восстановлении которого коферментом НАДФН в присутствии мевалонатоксидоредуктазы через полutiоацеталь (I) образуется мевалоновая кислота.

Схема 40.8. Биогенез мевалоновой кислоты

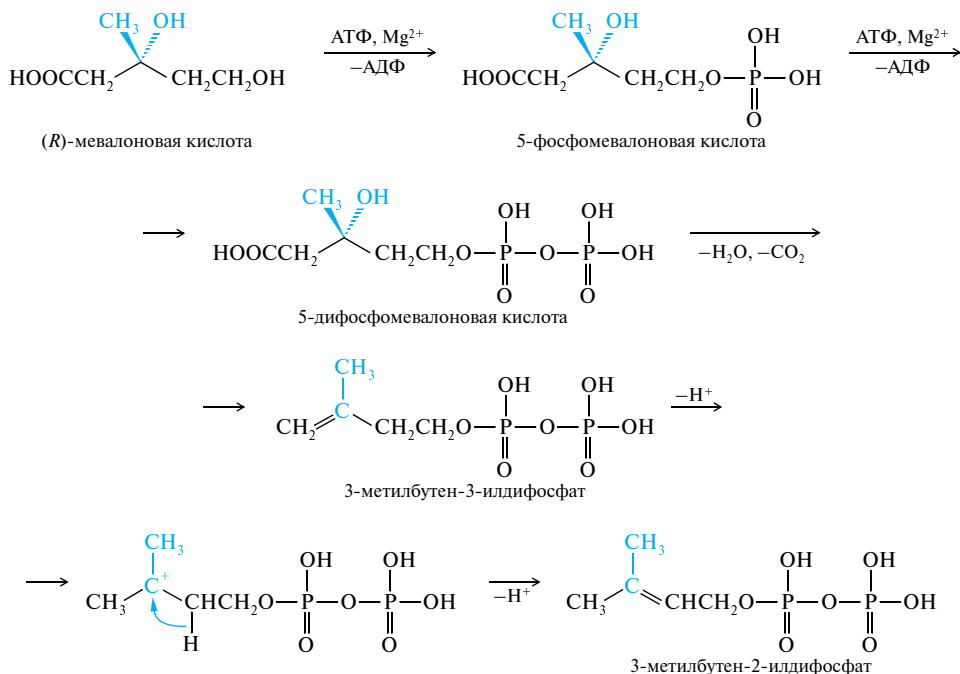


Мевалоновая кислота не накапливается в растениях в заметных количествах, например в яблоках ее содержится всего 3,0—3,6 мг в 100 г сырой массы. В биогенезе изопреноидов участвует только (R)-мевалоновая кислота.

### 40.13.2. Образование активных форм изопрена

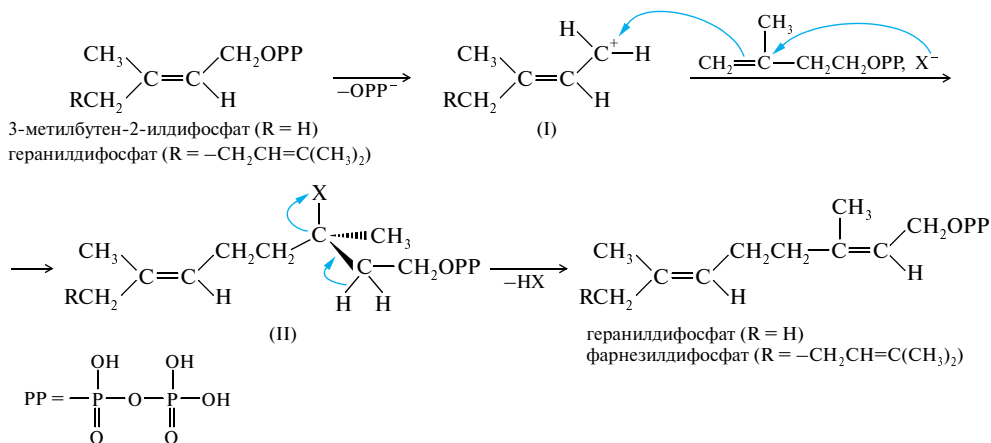
При участии аденозинтрифосфата (АТФ) и ионов  $\text{Mg}^{2+}$  в присутствии мевалонаткиназы и фосфомевалонаткиназы происходит фосфорилирование мевалоновой кислоты, образующаяся 5-дифосфомевалоновая кислота затем дегидратируется и декарбоксируется, превращаясь в **3-метилбутен-3-илдифосфат** (изопентенилдифосфат) — ключевое соединение в синтезе изопреноидов (схема 40.9). Под действием изопентенилдифосфатизомеразы этот дифосфат превращается в другой важный интермедиат — **3-метилбутен-2-илдифосфат**.

Схема 40.9. Биогенез активных форм изопрена



Из 3-метилбутен-2-илдифосфата и 3-метилбутен-3-илдифосфата образуется фосфорилированный ациклический монотерпеноид геранилдифосфат.

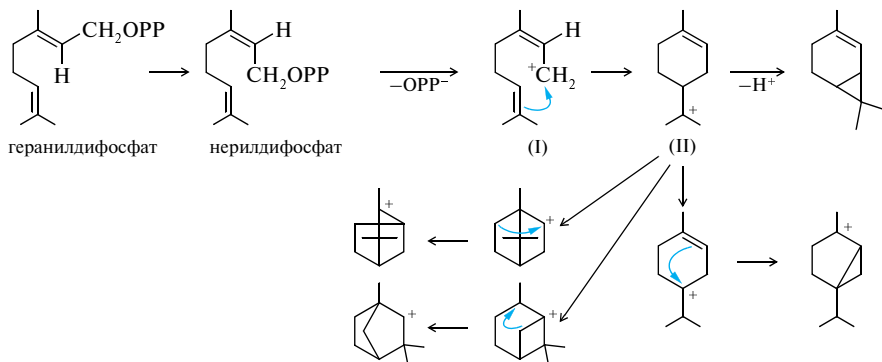
Вначале 3-метилбутен-2-илдифосфат в присутствии катионов  $\text{Mn}^{2+}$  или  $\text{Mg}^{2+}$  после отщепления дифосфат-иона превращается в карбокатион аллильного типа (I), который, будучи электрофилом, присоединяется к двойной связи 3-метилбутен-3-илдифосфата. Одновременно к двойной связи из *анти*-положения присоединяется нуклеофильная частица  $\text{X}^-$ . На следующей стадии продукт присоединения (II) отщепляет молекулу  $\text{HX}$ , в итоге два изопреновых звена соединяются по типу «голова к хвосту». Аналогичным образом из геранилдифосфата и 3-метилбутен-3-илдифосфата образуется сесквитерпеноид **фарнезилдифосфат**.



### 40.13.3. Биогенез моно- и сесквитерпеноидов

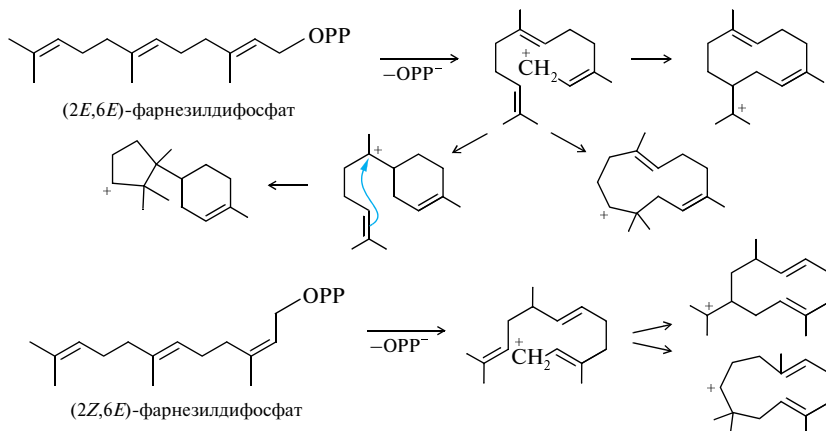
Из геранилдифосфата синтезируются монотерпеноиды, у которых углеродный скелет построен по изопреновому правилу (схема 40.10). В образовании моно- и бициклических терпеноидов непосредственно участвует нерилдифосфат, *цис*-конфигурация двойной связи которого благоприятствует образованию цикла. Нерилдифосфат образуется как в результате изомеризации геранилдифосфата, так и из пятиуглеродных фрагментов 3-метилбутен-2-илдифосфата и 3-метилбутен-3-илдифосфата по схеме, приведенной выше. Из нерилдифосфата образуется аллильный карбокатион (I), который, в свою очередь, в результате электрофильной атаки двойной связи превращается в циклический катион (II) со структурой ментана. Из катиона (II) в результате скелетных перегруппировок образуются различные бициклические структуры. Стабилизация приведенных ниже катионов происходит обычными путями — за счет выброса протона или присоединения нуклеофила.

Схема 40.10. Циклизация геранилдифосфата



Фарнезилдифосфат является важнейшим промежуточным продуктом в процессе биосинтеза сесквитерпеноидов. Разнообразные структуры углеродного скелета сесквитерпеноидов образуются из фарнезилдифосфата, циклизация осуществляется через аллильный карбокатион, возникающий в результате отрыва пирофосфат-иона (схема 40.11). В образовании сесквитерпеноидов могут участвовать (2*E*,6*E*)-фарнезилдифосфат и его 2*Z*,6*E*-изомер. Ниже приведены структуры карбокатионов, возникающие в результате циклизации стереоизомеров фарнезилдифосфата.

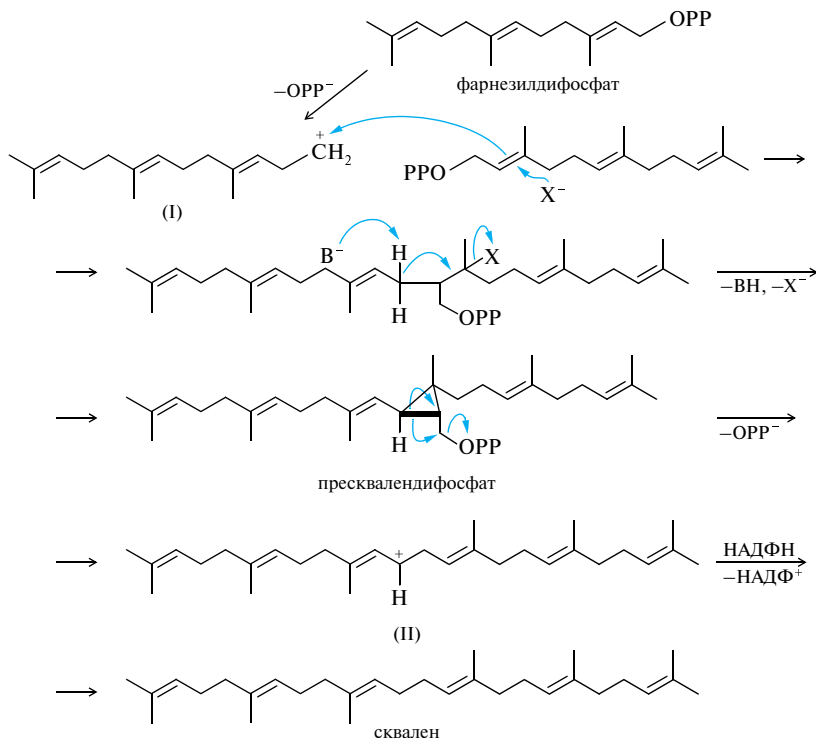
Схема 40.11. Циклизация фарнезилдифосфата



#### 40.13.4. Биогенез тритерпеноидов

Из фарнезилдифосфата синтезируется сквален — предшественник тритерпеноидов и стероидов (схема 40.12). Фарнезилдифосфат вначале превращается в карбокатион (I), который синхронно с нуклеофилом  $X^-$  присоединяется к двойной связи второй молекулы фарнезилдифосфата. Продукт присоединения под действием основания  $B^-$  подвергается  $\gamma$ -элиминированию с образованием **пресквалендифосфата**, содержащего в середине молекулы циклопропановое кольцо. Далее пресквалендифосфат отщепляет пирозинат-ион и превращается в карбокатион, который в результате алкильного сдвига перегруппировывается с разрывом циклопропанового кольца и регенерацией двойной связи. Перегруппировочный аллильный катион (II) стабилизируется за счет присоединения гидрид-иона из молекулы кофермента НАДФН.

Схема 40.12. Биогенез сквалена



Биогенез тетрациклических тритерпеноидов, предшественников стероидов — **ланостерина** и **циклоартенола** — осуществляется в результате окисления и последующей циклизации сквалена. Синтез ланостерина подробно описан ранее (см. 4.4.1). Биогенез циклоартенола отличается иным, чем у ланостерина, способом стабилизации тетрациклического карбокатиона (I) (схема 40.13).

Пентациклические тритерпеноиды также образуются из сквалена (схема 40.14). Циклизация 2,3-эпоксисквалена происходит примерно тем же образом, как и при образовании ланостерина и циклоартенола, с той лишь разницей, что образующийся промежуточный тетрациклический карбокатион (I) имеет несколько иное пространственное строение, чем катион (I) на схеме 40.13. Далее катион (I) перегруппировывается во вторичный карбокатион (II) с расширением кольца D. Следующая перегруппировка приводит к образованию кольца E (карбокатион (III)). Перегруппировка кар-



Схема 40.13. Биогенез тетрациклических тритерпеноидов

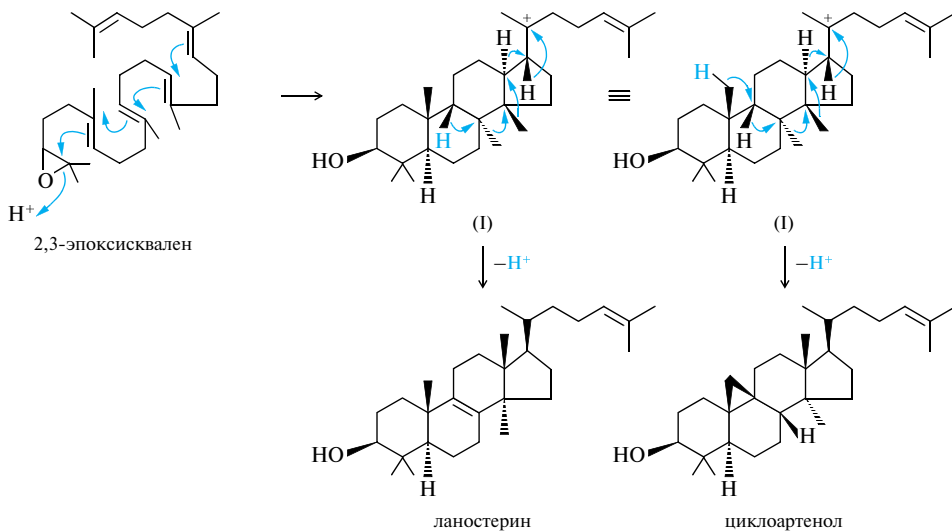
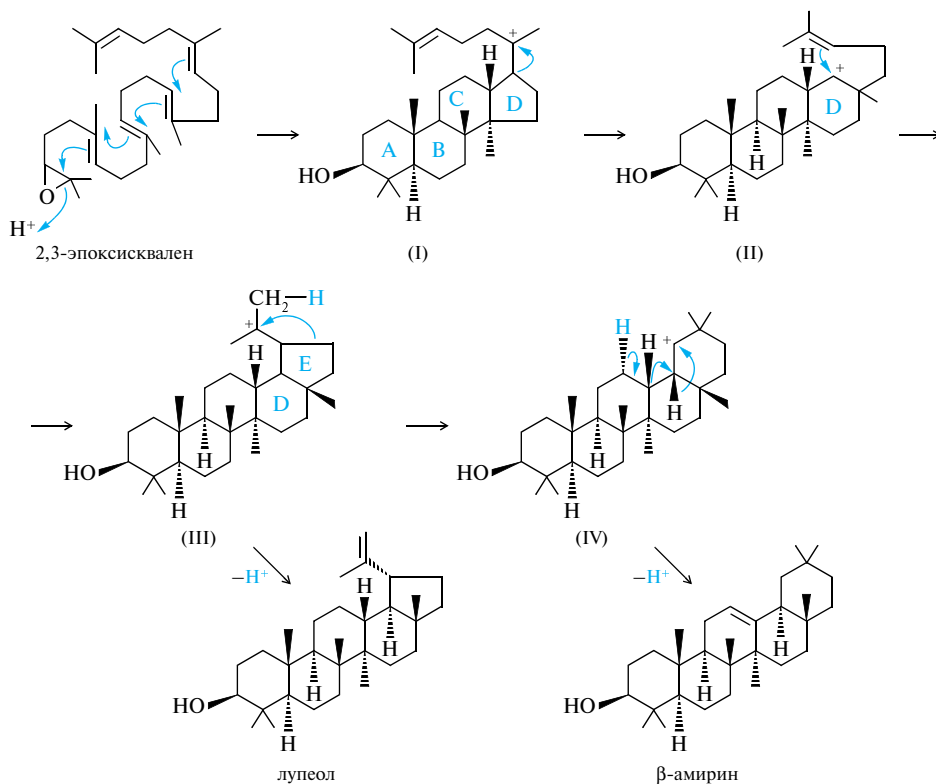


Схема 40.14. Биогенез пентациклических тритерпеноидов

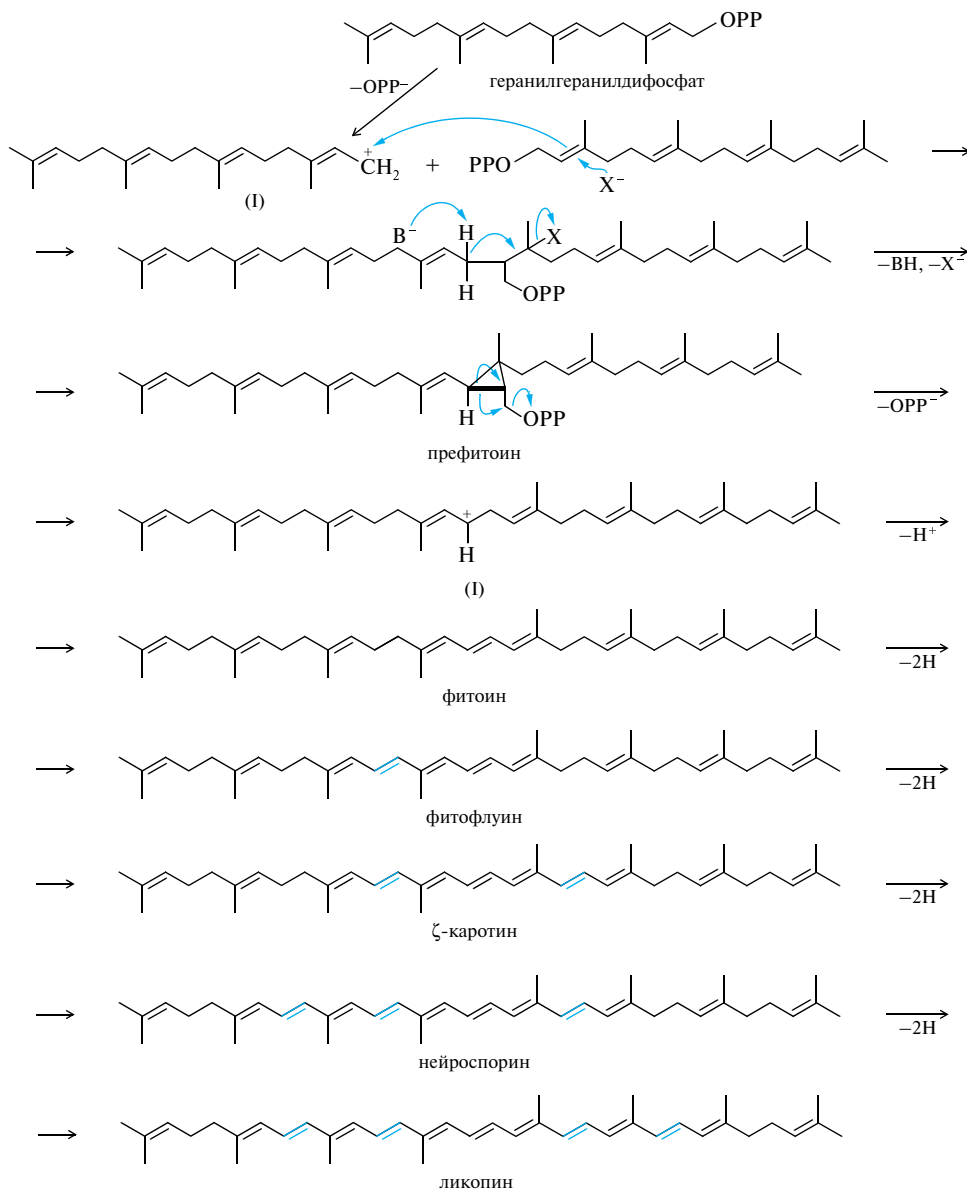


бокатиона (III) во вторичный карбокатион (IV) сопровождается расширением кольца E. Из катиона (III) при отрыве протона образуется тритерпеноид **лупеол**, из катиона (IV) —  $\beta$ -амирин.

#### 40.13.5. Биогенез каротиноидов

Предшественником каротиноидов, как уже упоминалось, является геранилгеранилдифосфат (схема 40.15). В результате его димеризации по схеме, сходной с биосинтезом сквалена из фарнезилпирофосфата, образуется **фитоин**. Отличие от синтеза сквалена состоит в том, что в данном случае карбокатион (I) стабилизируется за счет

Схема 40.15. Биогенез ликопина

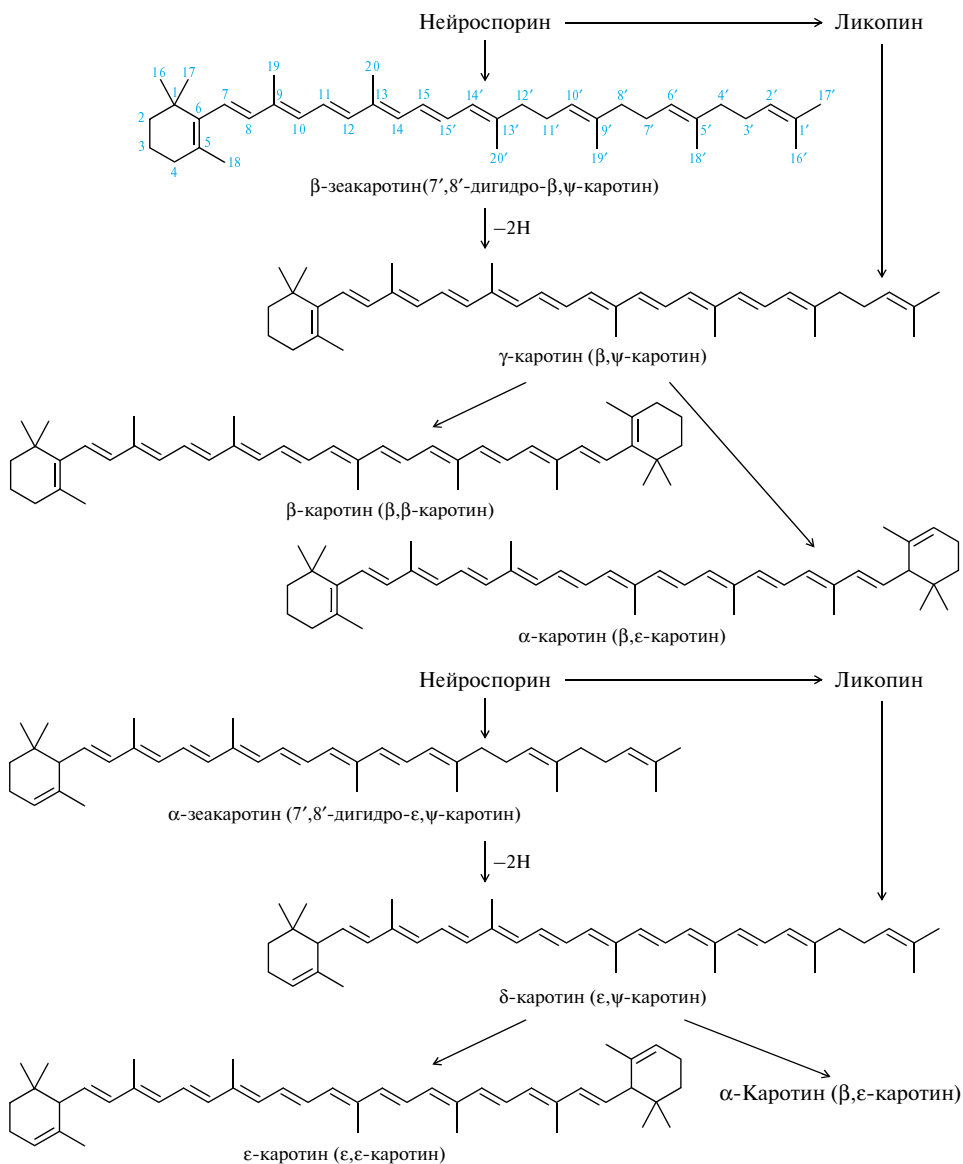


отщепления протона, а не присоединения гидрид-иона, в результате чего в средней части молекулы фитоина возникает система из трех сопряженных двойных связей.

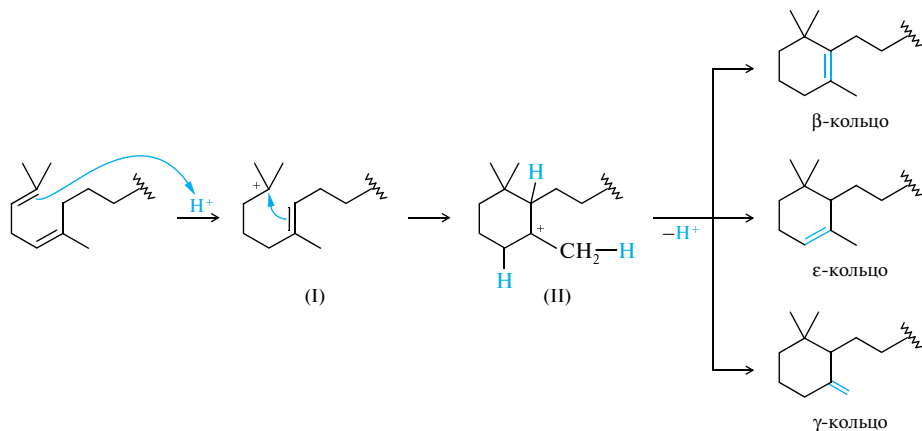
Дальнейшее превращение фитоина в **ликопин** ( $\psi$ ,  $\psi$ -каротин) происходит в результате нескольких последовательных реакций дегидрирования, после чего возникает довольно протяженная система сопряженных двойных связей (хромофор), обуславливающая окраску каротиноидов.

У большинства растений ликопин не накапливается, а подвергается циклизации в другие каротины (схема 40.16). Циклизации может подвергаться и **нейроспорин**, но в этом случае цикл образуется только в той половине молекулы, которая по степени ненасыщенности соответствует ликопину.

С х е м а 40.16. Биогенез каротиноидов



Принято считать, что циклизация ликопина или нейроспорина начинается с протонирования концевой двойной связи. Образующийся при этом карбокатион (I) подвергается циклизации за счет электрофильной атаки двойной связи между атомами С-5 и С-6, возникающий при этом третичный карбокатион (II) стабилизируется путем отщепления протона от любого из трех соседних с заряженным атомом атомов углерода. В результате циклизации в молекулах каротиноидов образуются кольца с разным расположением двойной связи ( $\beta$ -кольцо,  $\epsilon$ -кольцо и  $\gamma$ -кольцо). В природных каротиноидах чаще встречаются  $\beta$ - и  $\epsilon$ -кольца.



#### 40.13.6. Биогенез стерина

Предшественником холестерина является ланостерин. В процессе биосинтеза холестерина молекула ланостерина теряет три метильных группы, гидрируется двойная связь в боковой цепи и мигрирует двойная связь в кольцо В (схема 40.17).

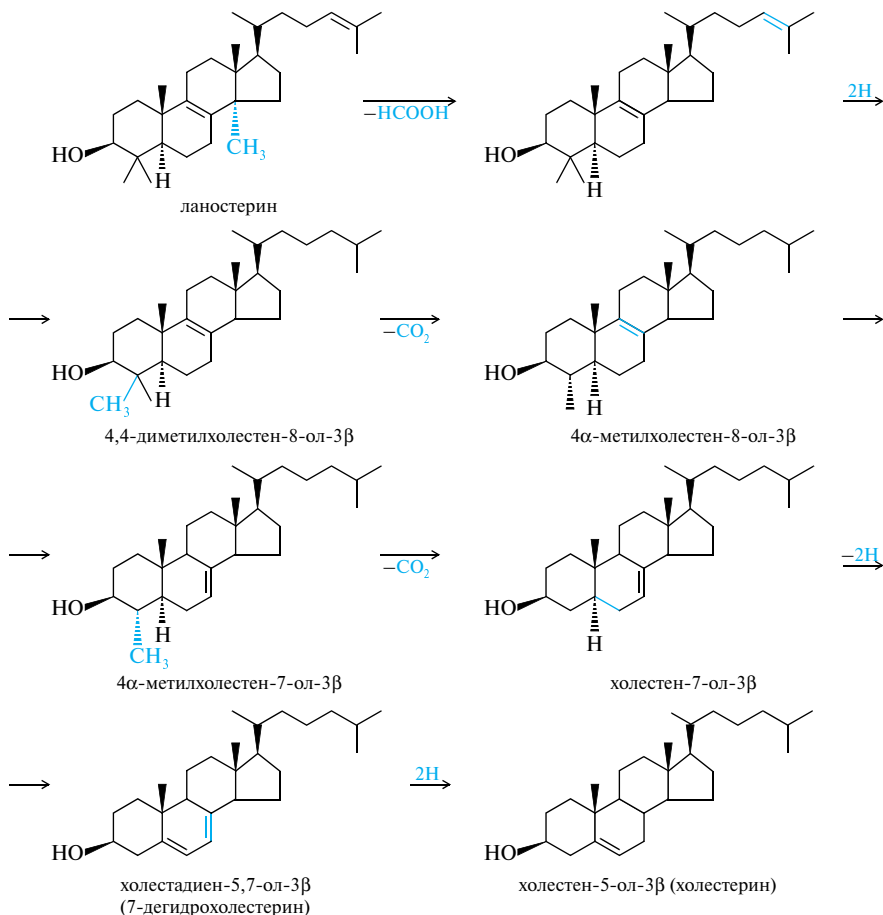
Первой отщепляется метильная группа от атома С-14, превращаясь в муравьиную кислоту. Метильные группы от атома С-4 отщепляются в виде углекислого газа, причем первой из них отщепляется группа из  $\alpha$ -положения. Остающаяся метильная группа перемещается из  $\beta$ -положения в положение  $\alpha$ . Восстановление двойной связи в боковой цепи может происходить на любой стадии превращения ланостерина в холестерин. Этот процесс представляет собой *син*-присоединение протона к атому С-24 и гидрид-иона из кофермента НАДФН к атому С-25. Миграция двойной связи в кольцо В — сложный многоступенчатый процесс. Вначале она занимает положение между атомами С-7 и С-8, затем в результате дегидрирования возникает двойная связь между атомами С-5 и С-6 с образованием 7-дегидрохолестерина. Восстановление последнего в холестерин происходит как *анти*-присоединение, причем протон присоединяется в  $8\beta$ -положение, а гидрид-ион из кофермента НАДФН — в  $7\alpha$ -положение.

Схема 40.17 иллюстрирует один из возможных путей превращения ланостерина в холестерин. Разумеется, как и в других метаболических процессах, возможны и другие, обходные пути, что подтверждается обнаружением в различных тканях зимостерина и десмостерина, способных легко превращаться в холестерин.

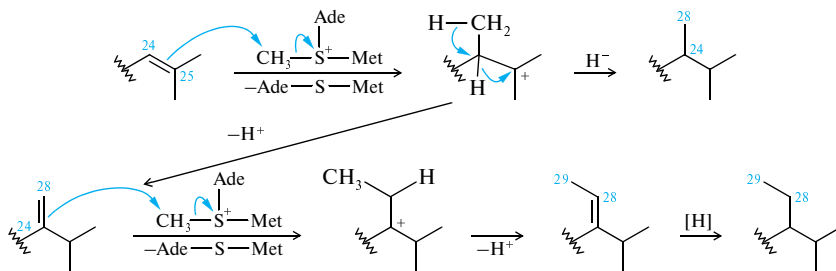
Холестерин служит источником для биосинтеза всех прочих стероидов, содержащихся в животных организмах.

Биогенез холестерина у высших растений происходит по классической схеме от мевалоната к сквалену, но тритерпеновым спиртом, образующимся при циклизации сквалена в растениях, является не ланостерин, а циклоартенол (см. 40.13.4).

Схема 40.17. Биогенез холестерина



Фитостерины  $C_{28}$  и  $C_{29}$  образуются в результате, соответственно, однократного или двукратного алкилирования двойной связи у атома C-24 *S*-аденозилметионином (см. 17.4.2). *S*-Аденозилметионин выступает в качестве донора электрофильной частицы. Реакции сопровождаются гидридными сдвигами, отщеплением протона и присоединением гидрид-иона.

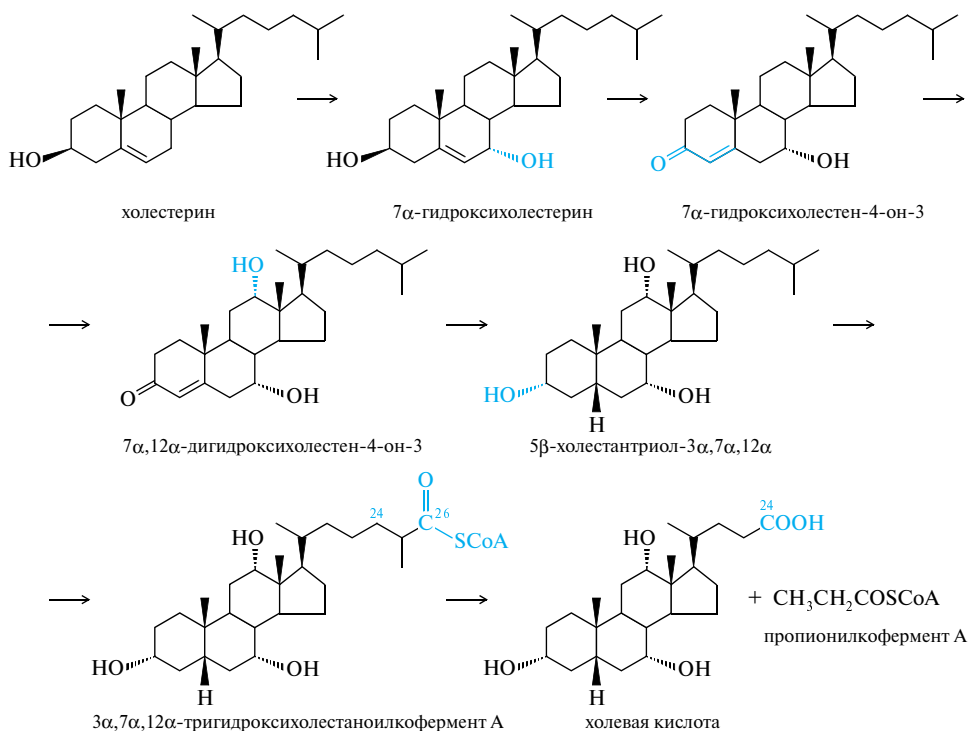


40.13.7. Биогенез желчных кислот

Приблизительно 80% холестерина превращается печеночной тканью в различные желчные кислоты (схема 40.18). Биосинтез желчных кислот начинается с гидроксирования 7α-положения молекулы холестерина. Образовавшийся 7α-гидроксихолесте-

рин при участии кофермента НАД<sup>+</sup> окисляется в 7 $\alpha$ -гидроксихолестен-4-он-3, при этом происходит миграция двойной связи и образование винилкетонного фрагмента. Далее вводится гидроксильная группа в 12 $\alpha$ -положение, а винилкетонный фрагмент стереоспецифически восстанавливается в 5 $\beta$ -холестантриол-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ . В этом соединении уже имеется *цис*-сочленение колец А и В, характерное для желчных кислот. На следующем этапе происходит функционализация атома С-26 холестанового скелета, приводящая к 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидроксихолестаноилкоферменту А. Последний затем отщепляет трехуглеродный фрагмент в виде пропионилкофермента А и превращается в холевую кислоту. Сходными путями образуются и другие желчные кислоты.

Схема 40.18. Биогенез желчных кислот



### 40.13.8. Биогенез стероидных гормонов

Превращение холестерина в стероидные гормоны начинается с гидроксирования по атомам С-20 и С-22. Образующийся 20,22-дигидроксихолестерин подвергается расщеплению по связи С–С диольного фрагмента, в результате чего получается **прегненолон** — ключевое соединение в биосинтезе всех стероидов с числом атомов углерода 21 и меньше, а также буфадиенолидов и карденолидов. Прегненолон в дальнейшем при участии кофермента НАД превращается в прогестерон (схема 40.19).

Прогестерон очень быстро изменяется в тканях животных и растительных организмов и обычно присутствует в них в очень малых количествах. Превращение прогестерона в кортикостероидные гормоны сопровождается гидроксированием атомов С-11, 17 и 21, а также окислением вторичной спиртовой группы у атома С-11 в кетонную (схема 40.20). Альдегидная группа альдостерона образуется в результате поэтапного окисления атома С-18. Существуют также пути биосинтеза кортикостероидов непосредственно из прегненолона, минуя прогестерон.

Схема 40.19. Биогенез прогестерона

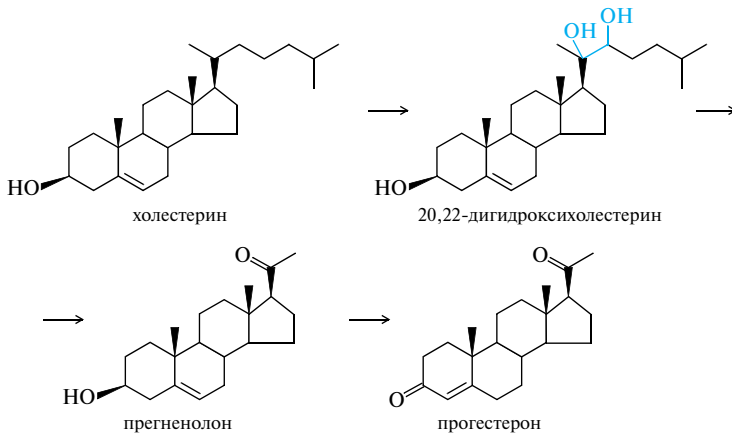
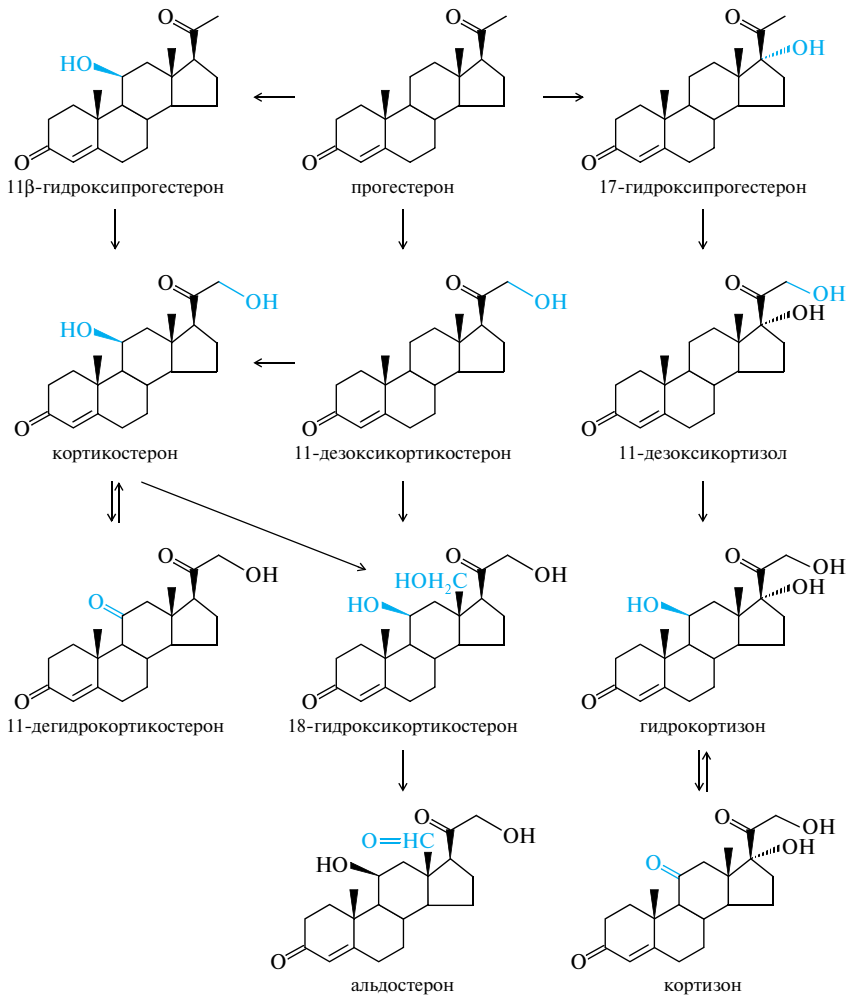
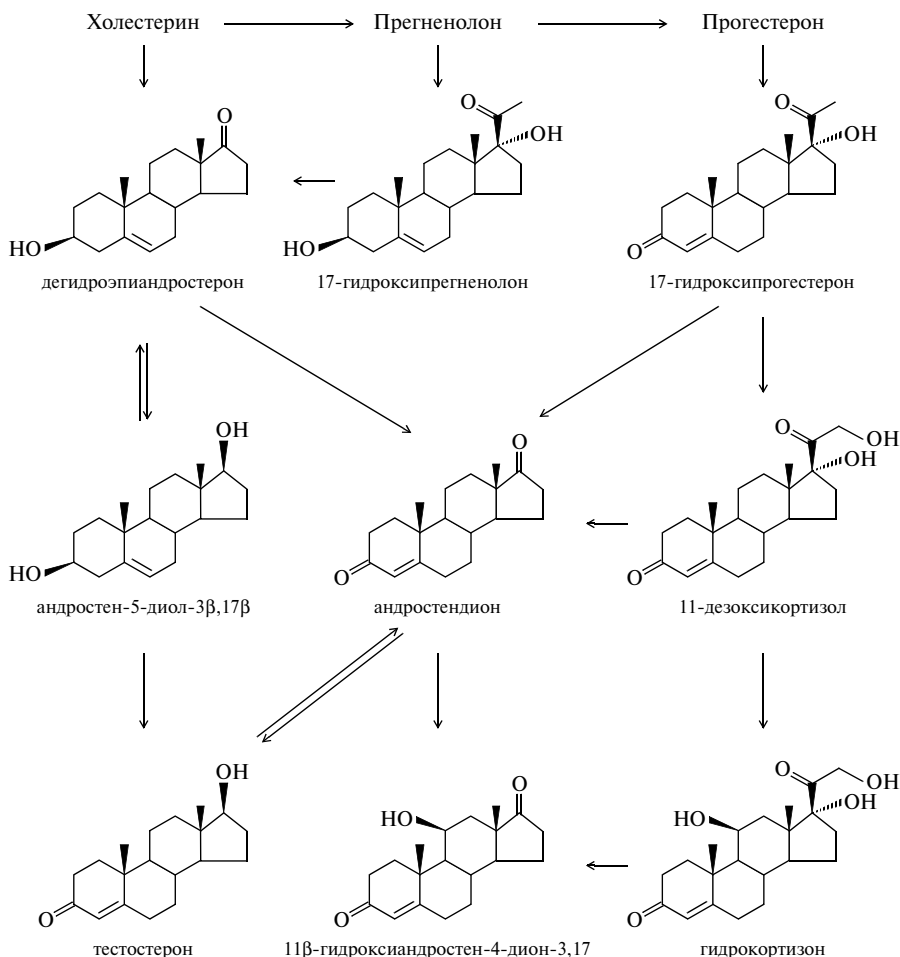


Схема 40.20. Биогенез кортикостероидов из прогестерона



Андрогенные гормоны различными путями синтезируются из прогестерона, прегненолона или напрямую из холестерина (схема 40.21). Выявлены также пути синтеза андрогенов из кортикостероидов. В процессе биосинтеза андрогенных гормонов из  $C_{21}$ -стероидов происходит удаление атомов C-20 и C-21 при участии фермента десмолазы. Для этого в структуре стероида необходима  $17\alpha$ -гидроксильная группа. Такая деградация углеродного скелета может протекать в тканях половых желез, надпочечников, плаценты, печени и почек. Во всех перечисленных тканях может происходить также восстановление кетонной группы у атома C-17 во вторичную спиртовую группу.

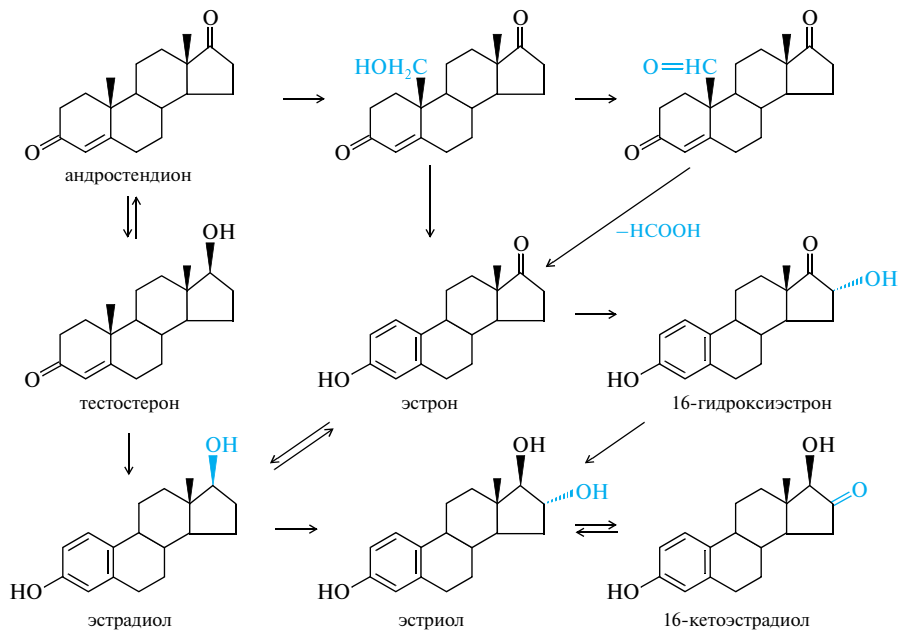
Схема 40.21. Биогенез андрогенных гормонов



Эстрогенные гормоны синтезируются главным образом в яичниках и плаценте и в небольших количествах — в коре надпочечников и семенниках из андрогенных стероидов (схема 40.22). В процессе биогенеза синтеза происходит ступенчатое окисление атома C-19 и удаление его в виде муравьиной кислоты. При этом происходит ароматизация кольца А.

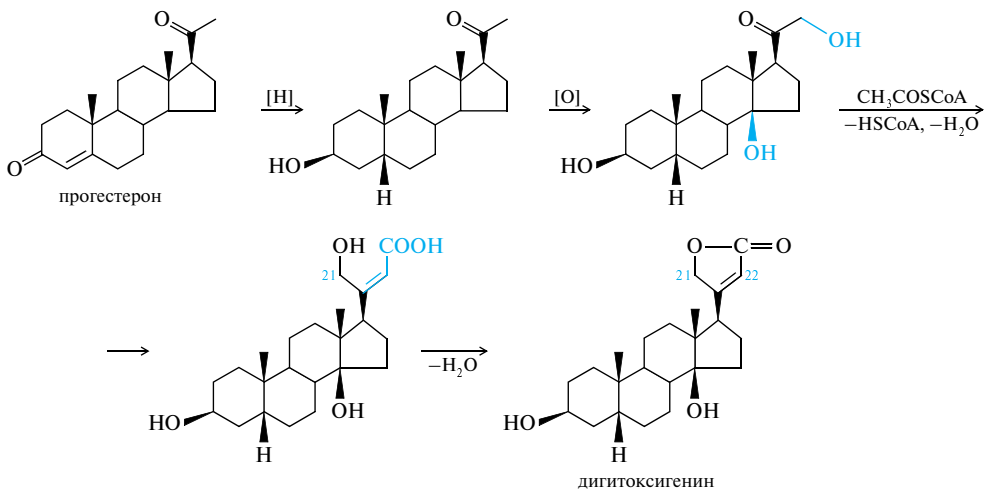


Схема 40.22. Биогенез эстрогенных гормонов



40.13.9. Биогенез карденолидов

Предшественником карденолидов является прогестерон. Вначале происходит восстановление винилкетонного фрагмента и гидроксирование атомов C-14 и C-21. Лактонное кольцо образуется на последних стадиях биогенеза в результате конденсации альдольно-кетонового типа ацетилкофермента А с кетонной группой (C-20).



Известные своей высокой биологической активностью кислородсодержащие производные арахидоновой кислоты положили начало интенсивному исследованию производных других полиненасыщенных высших жирных кислот (ПНВЖК) с 20 атомами углерода. В целом за семейством этих производных закрепилось название *эйкозаноиды* (от углеводорода  $C_{20}$  — эйкозана).

Последние годы ознаменованы потоком информации о биологически активных кислородсодержащих производных ПНВЖК с иным числом атомов углерода. Эти производные уже не вмещаются в рамки семейства эйкозаноидов. Отсюда возникла необходимость в расширении содержания терминологических обозначений. Для всего сообщества соединений, являющихся кислородсодержащими производными любых ПНВЖК, предложено название *оксипирины* (1992), используемое пока преимущественно в научной литературе.

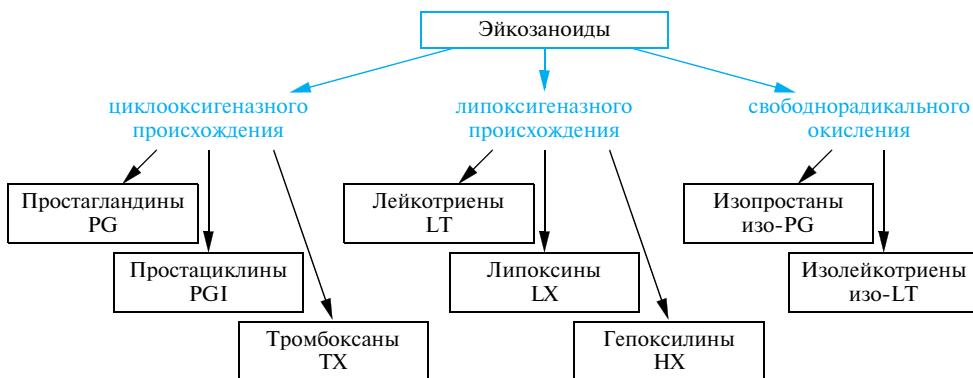
Настоящая глава посвящена наиболее изученному семейству оксипиринов, а именно эйкозаноидам.

К эйкозаноидам относятся кислородсодержащие производные эйкозаполиеновых кислот, т. е. неразветвленных карбоновых кислот  $C_{20}$  с двумя и более двойными связями, разделенными метиленовой группой.

Эйкозаноиды классифицируют несколькими способами. Наиболее принятой является классификация, в основу которой положено метаболическое происхождение. Отсюда их подразделяют на эйкозаноиды (схема 41.1):

- циклооксигеназного пути;
- липоксигеназного пути;
- свободнорадикального окисления.

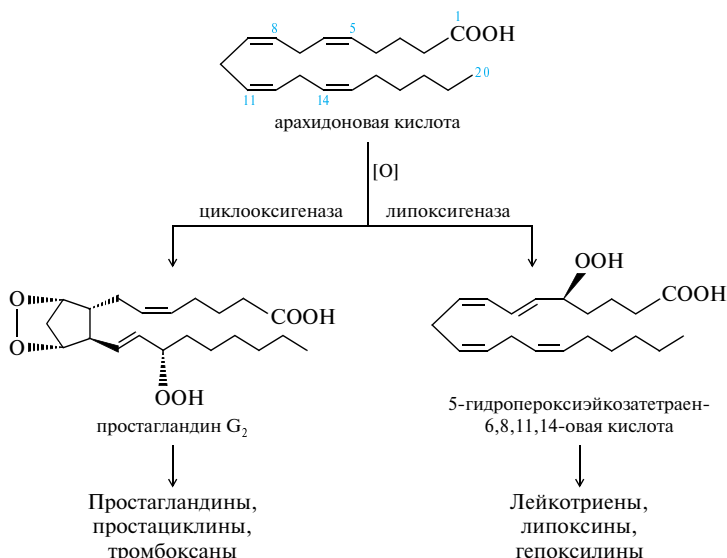
Схема 41.1. Классификация эйкозаноидов



Циклооксигеназный и липоксигеназный\* пути являются главными способами образования эйкозаноидов в организме с участием ферментов, как это показано на примере арахидоновой кислоты (схема 41.2).

\* Названия путей происходят от ключевых ферментов, с участием которых осуществляется первая стадия превращения полиненасыщенной жирной кислоты. Эйкозаноиды свободнорадикального окисления образуются в организме неферментативным путем.

## Схема 41.2. Пути образования эйкозаноидов в организме



### 41.1. Эйкозаноиды циклооксигеназного пути

Отличительным признаком эйкозаноидов, образующихся с участием циклооксигеназ, является наличие цикла в их структуре: пятичленного — для простагландинов и простациклинов и шестичленного — для тромбоксанов. В последнее время всю группу эйкозаноидов, включающую простагландины (PG), простациклины (PGI) и тромбоксаны (TX), объединяют под общим названием *простаноиды*. Для обозначения отдельных групп эйкозаноидов используются общепринятые сокращенные обозначения (см. 41.1.1).

Простаноиды участвуют в регуляции важных функций организма. Они обеспечивают нормальное течение многих физиологических процессов — функционирование сердечно-сосудистой системы, секрецию желудочного сока, регулирование тонуса гладких мышц, поддержание иммунного статуса организма; участвуют в поддержании гомеостаза организма и др. Дисбаланс в их синтезе приводит к развитию ряда заболеваний (воспаления, аллергия, бронхиальная астма, опухолевый рост и т. д.). Свое действие простаноиды проявляют в чрезвычайно низких концентрациях ( $10^{-9}$ — $10^{-15}$  г/мл).

В отличие от гормонов, которые синтезируются специальными органами, простаноиды являются внутриклеточными регуляторами. Как правило, в одном типе клеток синтезируется один тип простаноидов, а в органе или ткани проявляется действие пары простаноидов-антагонистов, от количественного соотношения которых зависит нормальное или патологическое состояние этого органа или ткани.

К настоящему времени наиболее изученной группой простаноидов являются простагландины. Они широко распространены в животном мире и синтезируются у млекопитающих практически во всех клетках, за исключением эритроцитов; обнаружены также в кораллах и других морских обитателях (водоросли, трепанги и т. д.). Недавно появились сведения о содержании их в камбии и почках некоторых древесных растений.

В начале XX в. было обнаружено, что семенная жидкость способна снижать кровяное давление у животных и стимулировать гладкую мускулатуру кишечника и матки. В 1934—1936 гг. У. Эйлер (Швеция), исследовав химическую природу выделенного из семенной жидкости нового вещества, отнес его к липидам и предложил название «простагландин», так как считал, что данное вещество образуется в предстательной железе (лат. — *prostata*).

Детальное изучение простагландинов шло медленными темпами из-за трудности их выделения. В течение многих лет единственным источником их получения были везикулярные железы барана. В 1960-х гг. была показана возможность ферментативного синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты. Проблема установления строения этих соединений была решена только с осуществлением полного химического синтеза. В это же время был обнаружен новый и неожиданный сырьевой источник — горгониевый коралл, сделавший их доступными для широких биологических и медицинских исследований.

Простагландины используются как терапевтические средства при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых форм бронхиальной астмы, язвенной болезни желудка, в офтальмологии, а также в гинекологии.

В 1976 г. группами Дж. Вейна (Англия) и Б. Самуэльсона (Швеция) были открыты новые метаболиты арахидоновой кислоты — простациклины и тромбоксаны.

#### 41.1.1. Простагландины и простациклины

С химической точки зрения простагландины и простациклины являются производными не найденной в природе, но полученной синтетическим путем **простановой кислоты** (C<sub>20</sub>). Последняя получила название от углеводорода **простана**.



Структуры простагландинов принято изображать так, чтобы карбоксилсодержащая цепь располагалась справа и сверху от кольца, а алкильная — справа снизу от кольца.

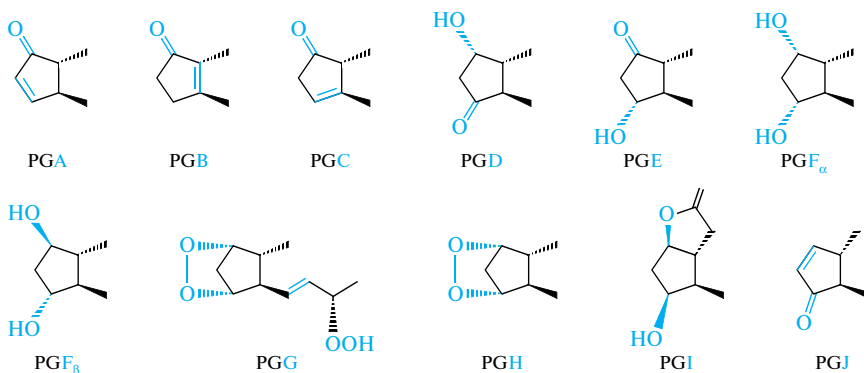
В настоящее время известно 10 типов простагландинов: А, В, С, D, E, F, G, H, I, J. Происхождение буквы часто бывает связано со способом выделения простагландина определенного типа. Например, буква F (от швед. *fosfat*) указывает на то, что впервые данный тип простагландинов был выделен путем экстракции фосфатным буфером, буква E — путем экстракции эфиром (от англ. *ether*) и т. п. Буква А (от англ. *acid* — кислота) указывает на то, что простагландин А был получен при действии кислоты на простагландин E.

Различия между типами простагландинов обусловлены строением циклопентанового кольца (схема 41.3):

- природой заместителей;
- конфигурацией хиральных атомов углерода;
- наличием или отсутствием двойной связи;
- положением двойной связи.

⚠ Простациклины являются специфическими представителями простагландинов. Отличительным признаком простациклинов (PGI) является наличие дополнительного цикла, содержащего кислород.

Схема 41.3. Основные типы простагландинов

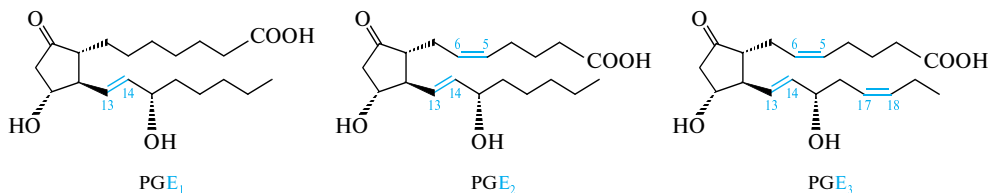


Для простагландинов типа А (PGA) характерно наличие оксогруппы в положении 9 и двойной связи у атома С-10 в циклопентановом фрагменте. Простагландины типа F (PGF) содержат две гидроксильные группы в циклопентановом кольце у атомов С-9 и С-11. Различие же между двумя типами PGF —  $PGF_{\alpha}$  и  $PGF_{\beta}$  — состоит в разной конфигурации хирального атома С-9. Родоначальные простагландины (PGG и PGH) содержат циклическую пероксидную группировку в циклопентановом кольце.

Как правило, природные простагландины содержат гидроксильную группу у атома С-15 в алкильной цепи, за исключением простагландинов типа G, которые у данного атома углерода содержат гидропероксидную группу.

Каждый тип простагландинов по числу двойных связей в боковых цепях делится на три серии, как это показано ниже на примере простагландинов группы E:

- $PGE_1$  — одна двойная связь С-13 — С-14 с *транс*-конфигурацией (E);
- $PGE_2$  — дополнительно *цис*-двойная связь С-5 — С-6, т. е. всего две двойные связи;
- $PGE_3$  — дополнительно к  $PGE_2$  *цис*-двойная связь С-17 — С-18, т. е. всего три двойные связи.

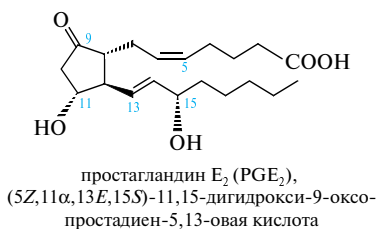


Число двойных связей определяется степенью ненасыщенности высшей жирной кислоты, из которой данная серия простагландинов образуется. Две двойные связи полиеновой кислоты используются в биосинтезе при образо-

вании кольца в молекуле простагландина, а оставшиеся двойные связи входят в состав боковой цепи. Так, простагландин с одной двойной связью в боковой цепи образуется из эйкозатриеновой (дигомо- $\gamma$ -линоленовой), с двумя — из эйкозатетраеновой (арахидоновой), с тремя — из эйкозопентаеновой (тимнодоновой) кислот (см. 37.1.1).

**Номенклатура.** Для эйкозаноидов часто, особенно на первых этапах, использовались тривиальные названия. Однако с развитием методов химической модификации природных простааноидов и особенно методов их химического синтеза возникла настоятельная необходимость в специальной номенклатуре для этих природных соединений. Систематическая номенклатура эйкозаноидов очень сложна, поэтому наиболее широкое распространение получила собственная номенклатура.

По этой номенклатуре в качестве родоначальных структур простагландинов приняты углеводород протан и соответствующая ему протановая кислота. Структуры этих соединений являются стереородоначальными и включают абсолютную конфигурацию асимметрических атомов углерода и нумерацию системы, например:



Сейчас наиболее широко используется полусистематическая номенклатура, в основе которой лежит классическое корневое название *простагландин*.

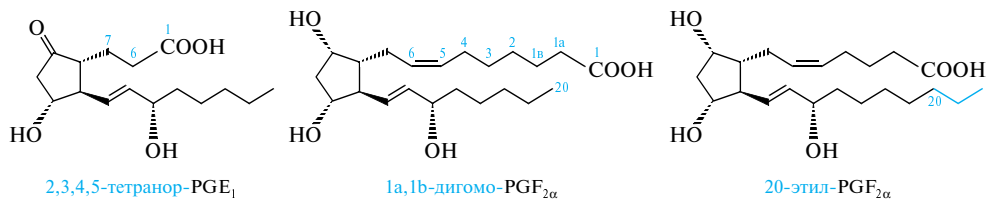
По этой номенклатуре обозначение простагландинов включает двухбуквенное сокращение PG (от англ. *prostaglandine*). Третья буква (A, B, C, D и т. д.) в кратком обозначении указывает на принадлежность к определенному типу простагландинов. Цифровой подстрочный индекс показывает число двойных связей в боковой цепи.

Пространственное расположение заместителей обозначают буквами  $\alpha$  и  $\beta$ , как и в номенклатуре стероидов (см. 36.2.2). Индекс  $\alpha$  соответствует расположению заместителя *под* плоскостью циклопентанового кольца и обозначается штриховым клином, а индекс  $\beta$  — расположению заместителя *над* плоскостью циклопентанового кольца и показывается сплошным клином. Как правило, для простагландинов природного происхождения характерно  $\alpha$ -расположение заместителя в положении 9, алкильные заместители имеют *транс*-расположение относительно циклопентанового кольца.

Конфигурацию двойных связей обозначают обычно приставками *цис*- или *транс*- перед номером атома углерода, либо буквами *Z* или *E* после номера атома углерода, показывающего начало двойной связи.

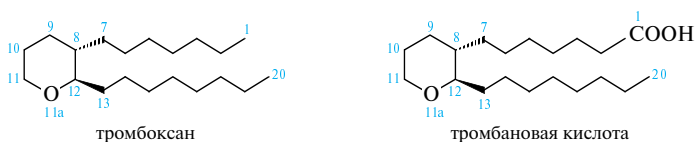
При укорочении боковых цепей в названии появляется приставка *нор*- (см. 25.7), а утраченные атомы указываются цифрами. При удлинении карбоксилсодержащей цепи новые метиленовые группы обозначают *1 $\alpha$ -гомо*-,

*1a,1b-дигомо-* и т. д., а при удлинении алкильной цепи сначала называют удлиняющую алкильную группу:



### 41.1.2. Тромбоксаны

Тромбоксаны синтезируются в тромбоцитах, откуда и происходит их название. С химической точки зрения тромбоксаны рассматриваются как производные **тромбоксана** или **тромбановой** (тромбоксан-1-овой) **кислоты**.



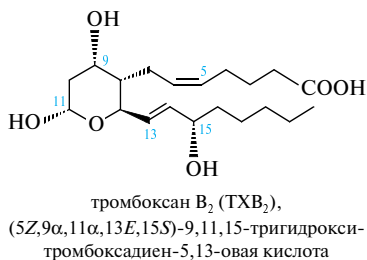
В отличие от простагландинов тромбоксаны имеют шестичленное кольцо, включающее атом кислорода, который обозначают номером 11a. В этом случае система обозначения углеродных атомов простагландинов и тромбоксанов будет одинаковой.

Известны две группы тромбоксанов: А и В. Тромбоксан А имеет бициклическую структуру, неустойчивый кислородсодержащий четырехчленный цикл которой легко раскрывается. При этом тромбоксан А превращается в более устойчивый, но неактивный тромбоксан В (см. 41.1.3).



Как и другие группы эйкозаноидов, тромбоксаны могут содержать различное число двойных связей в боковых цепях, образуя ТХ<sub>1</sub>, ТХ<sub>2</sub> и ТХ<sub>3</sub>.

Тромбоксаны называют с использованием правил, принятых для номенклатуры простагландинов. За основу их названия принимают тромбоксан или тромбановую кислоту. Согласно этой номенклатуре, тромбоксан В<sub>2</sub> имеет следующее название:



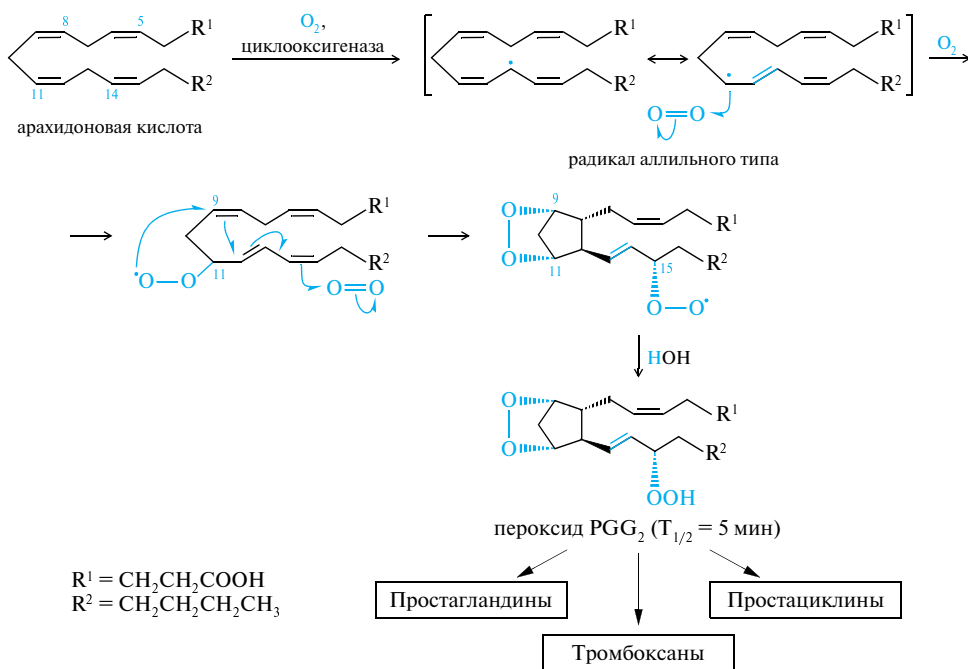
Тромбоксаны и простаглицлины по-разному влияют на агрегацию тромбоцитов на поврежденной поверхности эндотелия: тромбоксан ускоряет агрегацию и свертывание крови, простаглицлин тормозит эти процессы. Поэтому от соотношения их концентраций во многом зависит тромбообразование на поверхности эндотелия сосудов.

### 41.1.3. Биосинтез и метаболизм простаглицлинов

**Биосинтез.** Непосредственными предшественниками простаглицлинов являются ПНВЖК состава  $C_{20}$ . Простаглицлины первой серии могут синтезироваться из 8,11,14-эйкозатриеновой (20:3  $\omega$ -6), второй серии — из арахидоновой (20:4  $\omega$ -6), а третьей серии — из 5,8,11,14,17-эйкозопентаеновой (20:5  $\omega$ -3) кислот.

Сначала под действием фермента происходит введение кислорода в положение 11 с образованием пероксидного мостика. Дальнейшая циклизация приводит к возникновению циклопентанового кольца. При введении еще одной молекулы кислорода в положение 15 образуется эндопероксид  $PGG_2$  (схема 41.4).

Схема 41.4. Биосинтез простаглицлинов из арахидоновой кислоты



Восстановление простаглицлина  $PGG_2$  приводит к появлению  $OH$ -группы в положении 15, т. е. к образованию простаглицлина  $PGH_2$  (схема 41.5). Пероксидные простаглицлины ( $PGG_2$  и  $PGH_2$ ) являются ключевыми соединениями в биосинтезе простаглицлинов, тромбоксанов и простаглицлинов — высокоактивных нестабильных соединений (см. схему 41.4).

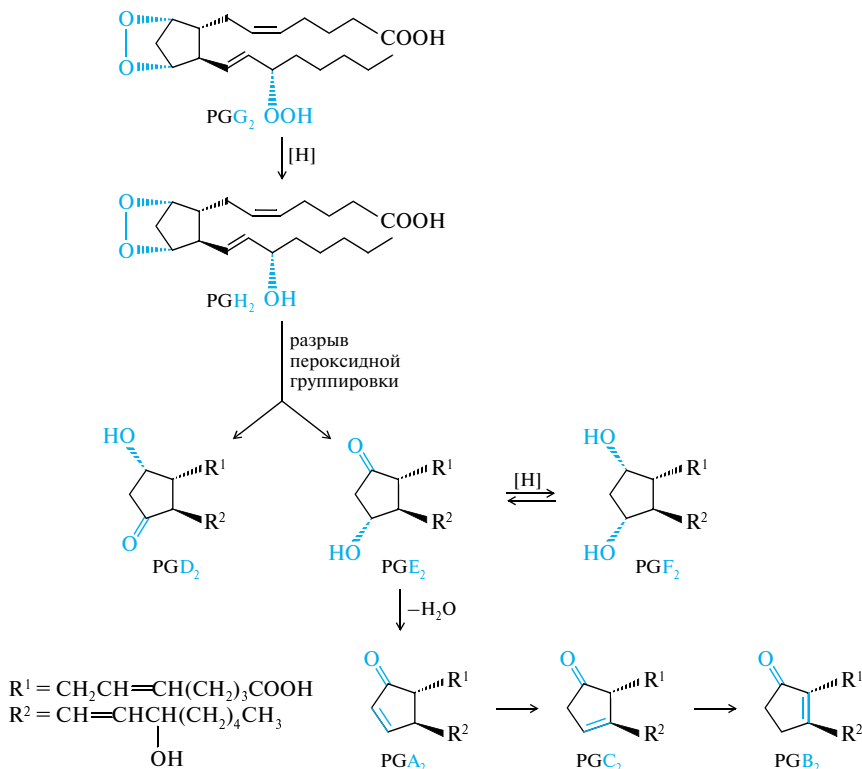
В целом простаглицлины образуются из полиненасыщенных кислот с участием двух типов последовательно включающихся ферментов. Первая группа ферментов работает по универсальному механизму и независимо от того,



в каком органе или ткани идет синтез, заканчивается образованием простагландина  $H_2$ . Вторая группа ферментов строго специфична, в каждом типе тканей простагландин  $H_2$  превращается в свойственный только этому типу тканей простагландин. Например, в тканях мозга образуется простагландин  $D_2$ , в тканях репродуктивной системы — простагландины  $F_2$  и  $E_2$ , в клетках эндотелия сосудов — простаглицин  $I_2$ , в тромбоцитах — тромбоксан  $A_2$ .

При разрыве пероксидной группировки под действием фермента происходит образование двух изомерных простагландинов —  $PGD_2$  и  $PGE_2$ , которые отличаются только расположением гидроксильной и оксогрупп. Восстановление оксогруппы в положении 9 молекулы  $PGE_2$  приводит к образованию простагландина  $PGF_2$  (см. схему 41.5). При дегидратации  $PGE_2$  образуется  $PGA_2$ , изомеризация которого приводит к появлению  $PGC_2$ . В результате изомеризации последнего получается  $PGB_2$ . Таким образом, простагландины  $PGA_2$ ,  $PGB_2$  и  $PGC_2$  являются изомерами и различаются лишь положением двойной связи в циклопентановом кольце.

Схема 41.5. Основные пути биосинтеза различных типов простагландинов

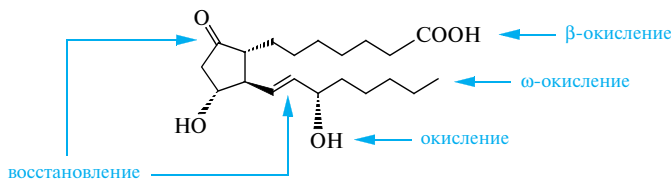


**Метаболизм.** Все типы эйкозаноидов быстро инактивируются. Период полужизни ( $T_{1/2}$ )\* эйкозаноидов составляет от нескольких секунд до нескольких минут. Образование нестабильных соединений, способных взаимодейст-

\* Период полужизни (или период полураспада) — промежуток времени, за который распадается половинное количество вещества.

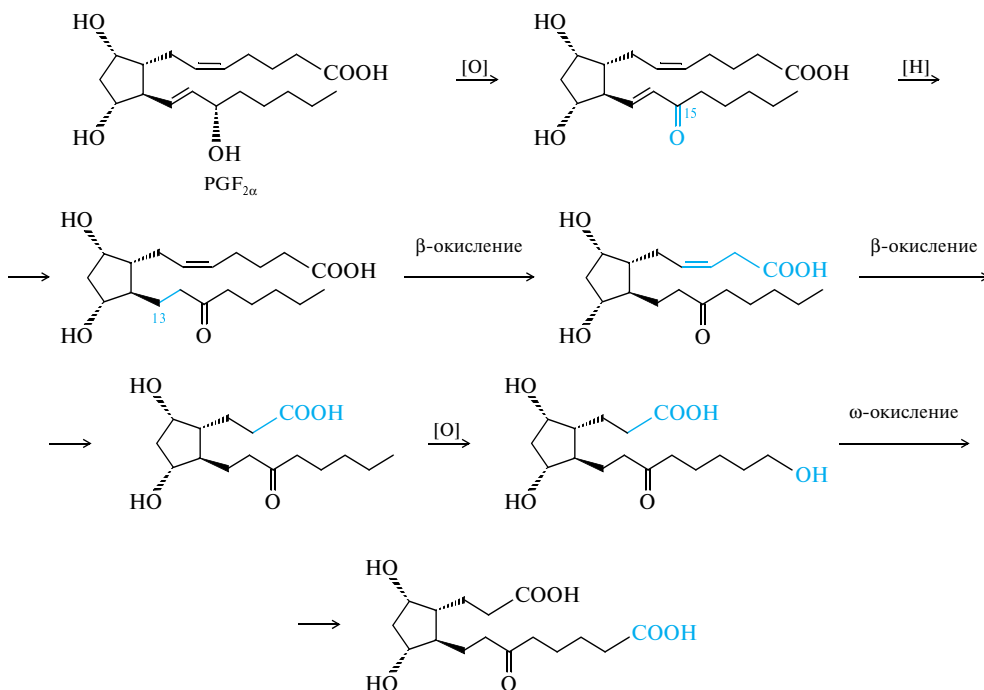
воват со специфическими рецепторами, и является основой проявления простагландинами биологической активности.

Молекулярной основой инактивации простаноидов являются в основном реакции окисления и восстановления. Гидроксильная группа у атома углерода С-15 может окисляться в оксогруппу. Имеющиеся оксогруппы и двойные связи, наоборот, могут легко восстанавливаться. Инактивация простаноидов также может происходить за счет окисления боковых цепей.



Возможные пути инактивации подробно приведены на примере метаболизма простагландина F (схема 41.6). Первым этапом в инактивации  $\text{PGF}_{2\alpha}$  является окисление гидроксильной группы у атома С-15 и восстановление двойной связи у атома С-13. Затем происходит окисление боковых цепей. Сначала  $\text{PGF}_{2\alpha}$  подвергается β-окислению, которое протекает аналогично β-окислению высших жирных кислот (см. 37.4.5). В результате одного цикла β-окисления цепь укорачивается на два атома углерода. Затем окислению подвергается вторая цепь. Конечный (ω) атом углерода сначала окисляется в гидроксильную группу. Дальнейшее окисление приводит к конечному метаболиту — дикарбоновой кислоте.

Схема 41.6. Основные пути инактивации эйкозаноидов



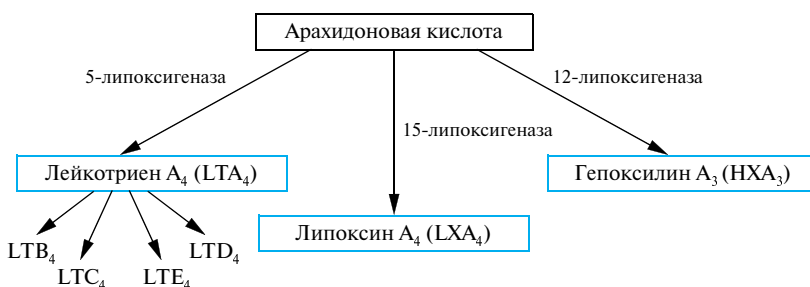
Инактивация других групп простаноидов происходит аналогичным образом. В тромбоксанах инактивация осуществляется также за счет разрыва кислородного мостика.



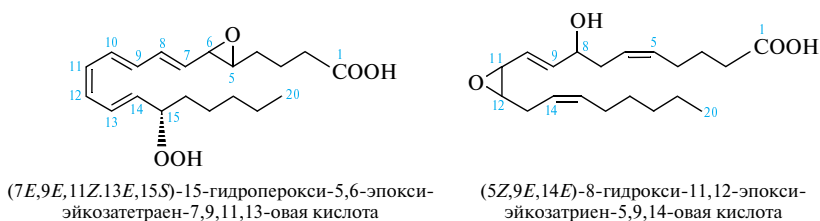
## 41.2. Продукты липоксигеназного пути

Эйкозаноиды, образующиеся с помощью липоксигеназ, представляют собой ациклические окисленные производные эйкозаполиеновых кислот. Среди них наиболее известны лейкотриены, липоксины и гепоксилины (схема 41.7).

Схема 41.7. Схема образования эйкозаноидов с помощью липоксигеназ



**Номенклатура.** Систематическая номенклатура эйкозаноидов с незамкнутым скелетом включает название кислоты с добавлением приставок, соответствующих имеющимся заместителям (гидрокси-, перокси-, эпокси- и т. д.).

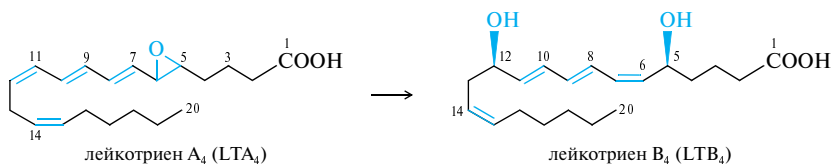


Для обозначения ациклических эйкозаноидов также принято использование сокращенных названий, представляющих собой трехбуквенную аббревиатуру. При этом первые две буквы, как и у простаноидов, указывают на принадлежность к определенной группе эйкозаноидов: LT — лейкотриены, LX — липоксины, HX — гепоксилины. Третья буква указывает на принадлежность к определенному типу ациклических эйкозаноидов.

Поскольку все природные эйкозаноиды обладают одинаковой конфигурацией хиральных атомов углерода и двойных связей, в названии могут опускаться указания на эти стереохимические признаки.

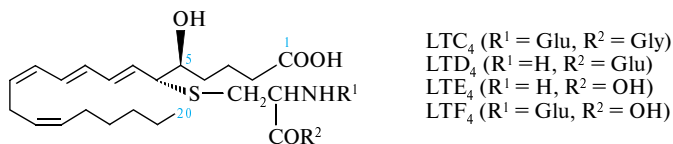
**Лейкотриены.** Наиболее изученной группой ациклических эйкозаноидов являются лейкотриены. В названии «лейкотриены» сочетаются два слова: «лейкоциты» (впервые эти соединения были обнаружены в лейкоцитах) и «триены» (у всех представителей этого класса соединений из четырех ненасыщенных связей три являются конъюгированными). Известны шесть типов лейкотриенов: А, В, С, D, Е, F.

Лейкотриены образуются в лейкоцитах, моноцитах и макрофагах в ходе воспалительных процессов.



Окисление арахидоновой кислоты под действием липоксигеназ, как правило, приводит к нестабильным аллильным гидроперокси- или эпоксипроизводным (лейкотриен А<sub>4</sub>, гепоксилин А<sub>3</sub>), которые под действием ферментов превращаются в стабильные конечные гидроксипроизводные (лейкотриен В<sub>4</sub>, липоксин А<sub>4</sub>).

Способность ряда эйкозаноидов к образованию комплексов с соединениями нелипидной природы является фактором, приводящим к увеличению разнообразия форм и, следовательно, к возможности приобретения новых физиологических свойств. Так, лейкотриены С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, Е<sub>4</sub> являются производными лейкотриена В<sub>4</sub> с различными аминокислотными остатками:



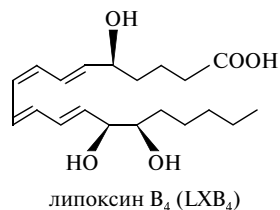
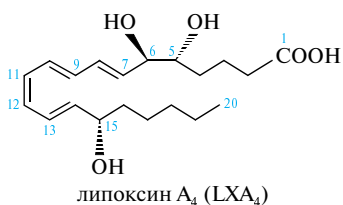
Лейкотриены С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, Е<sub>4</sub> были первоначально описаны как «медленно реагирующие вещества анафилаксии», и их биологическая активность была известна на протяжении почти 50 лет, хотя структура установлена лишь в конце 1970-х гг.

Более широко распространены лейкотриены типов А и В. Они найдены не только у животных, но и в некоторых растениях, например картофеле.

Лейкотриены не накапливаются в тканях, а синтезируются в ответ на определенные стимулы. Они играют ключевую роль в индукции процесса воспаления и аллергических реакциях, в частности при приступах аллергической астмы.

Цистеинил-лейкотриены С<sub>4</sub> и D<sub>4</sub> вызывают сокращение мускулатуры бронхов, превосходя гистамин более чем в 10 000 раз по активности, стимулируют секрецию слизи, повышают проницаемость сосудов.

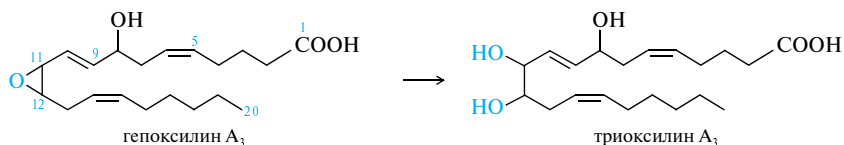
**Липоксины.** Липоксины — новая группа метаболитов эйкозаполиеновых кислот, родственная лейкотриенам. Липоксины, в отличие от лейкотриенов, содержат четыре сопряженные двойные связи и три гидроксильные группы.



Липоксины образуются в лейкоцитах и так же, как лейкотриены, являются мощными медиаторами воспаления. Липоксины стимулируют хемотаксис и агрегацию тромбоцитов. Липоксины и лейкотриены в организме не устойчивы. Они быстро образуются и быстро разрушаются. Концентрация в норме очень низкая, не более  $10^{-8}$ — $10^{-6}$  моль/л.

**Гепоксилины.** Число вновь открываемых производных ПНВЖК, участвующих в регуляции деятельности органов и физиологических систем, постоянно возрастает. Совсем недавно обнаружены гепоксилины. Они являются эпоксидными производными полиеновых кислот, в том числе и арахидоновой.

Окисление арахидоновой кислоты с участием 12-липоксигеназы приводит сначала к появлению нестабильного эпоксипроизводного (гепоксилина A<sub>3</sub>), который быстро превращается в конечный более стабильный продукт — триоксилин A<sub>3</sub>.



Гепоксилины способствуют мобилизации кальция из внутриклеточных депо, регулируют выработку инсулина поджелудочной железой, влияют на проницаемость сосудов, индуцируют гиперполяризацию мембранного потенциала в нейронах и др.

В целом же функция лейкотриенов, липоксинов и гепоксилинов в норме и патология еще до конца не выяснена.

### 41.3. Изоэйкозаноиды

ⓘ Изоэйкозаноиды образуются в организме путем свободнорадикального окисления кислот C<sub>20</sub> без участия ферментов.

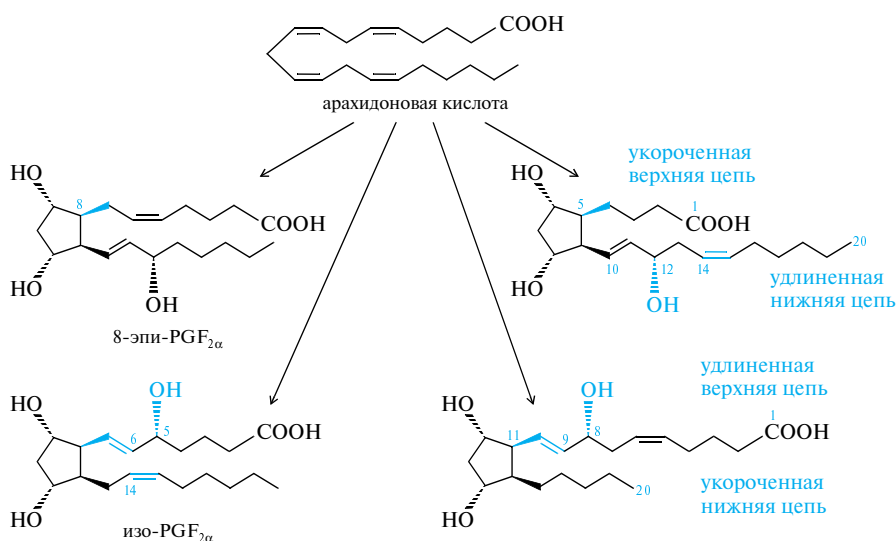
Свободнорадикальное окисление липидов активными формами кислорода, которое, как полагали ранее, приводит лишь к продуктам с малоспецифическими биологическими эффектами, в последнее время стало рассматриваться как еще один путь синтеза биологически активных молекул.

Было показано, что изопростаноиды образуются в больших количествах при различных заболеваниях, относящихся к болезням оксидативного стресса (сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, гиперхолестеремия, различные бронхолегочные заболевания, некоторые заболевания печени и др.), а также повышено их содержание у курильщиков.

Первые упоминания об изомерах эйкозаноидов, получающихся путем свободнорадикального окисления ПНВЖК, относятся к 1980 г. Позднее было показано наличие таких простагландинподобных соединений в плазме и моче. Впоследствии эти соединения были названы **изопростанами**. Большая часть работ по изоэйкозаноидам посвящена изопростаноидам серии F.

Все F<sub>2</sub>-изопростаны (схема 41.8) содержат цикlopентановое кольцо с двумя углеродными цепями. Однако в отличие от природных простааноидов, имеющих *транс*-расположение углеродных цепей, для простааноидов, полученных в результате свободнорадикального окисления, характерно *цис*-расположение. Различие у изопростанов также наблюдается в положении двойных связей, в положении гидроксильных групп, конфигурации хиральных атомов углерода, а также в длине верхней и нижней цепей.

Схема 41.8. **Образование изопростанов в результате окисления арахидоновой кислоты**



Различные изомеры изопростанов серии F обнаруживаются в биологических жидкостях (кровь, моча, спинно-мозговая жидкость), биопсиях различных органов, выдыхаемом конденсате при различных патологических состояниях организма, а также в атеросклеротических бляшках.

В связи с тем что содержание F<sub>2</sub>-изопростанов увеличивается при различных воспалительных процессах, предложено использовать их в качестве маркеров окислительного стресса.

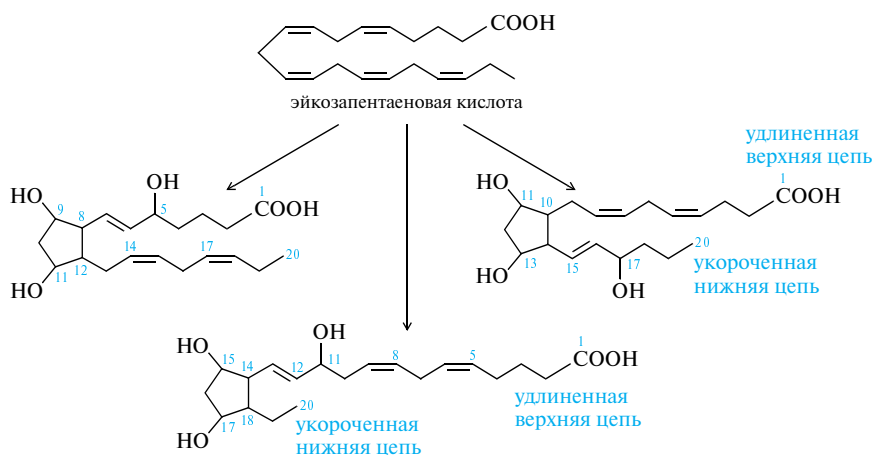
Было показано, что изопростаны являются не только продуктами распада липидов, но и обладают высокой биологической активностью.

В последние годы были обнаружены и другие группы изоэйкозаноидов — изолейкотриены (1995) и изотромбоксаны (1996).

Другие эйкозаполиеновые кислоты подвергаются свободнорадикальному окислению в организме с образованием простагландинподобных соединений. Окисление эйкозапентаеновой кислоты может приводить к целому ряду про-

дуктов (схема 41.9). Причем окисляться могут как свободные ПНВЖК, так и находящиеся в составе фосфолипидов.

Схема 41.9. Образование изопростанов в результате окисления эйкозапентаеновой кислоты



#### 41.4. Некоторые кислородсодержащие производные других полиненасыщенных жирных кислот

В последние годы было доказано образование продуктов ферментативного и свободнорадикального окисления и иных ПНВЖК (линолевой, линоленовой, докозагексаеновой и др.).

В литературе можно встретить название *октадеканойды* для кислородсодержащих производных линолевой и линоленовой кислот ( $C_{18}$ ).

Действие свободных радикалов на  $\gamma$ -линоленовую и докозагексаеновую кислоты, как и на арахидоновую кислоту, приводит к образованию простагландинподобных соединений —  $F_1$ - и  $F_4$ -изопростанов соответственно (схема 41.10).

$F_4$ -Изопростаны были названы *нейропростанами*, поскольку они образуются из докозагексаеновой кислоты, отличающейся высоким содержанием в мозге и нервной ткани. Содержание нейропростанов увеличивается при различных нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера, Паркинсона и др.). В связи с этим предлагается использовать  $F_4$ -нейропростаны в качестве маркеров оксидативного повреждения мозга (аналогично использованию  $F_4$ -изопростанов как маркеров оксидативного стресса при различных сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваниях).

В растениях ферментативным или свободнорадикальным путем из линолевой и линоленовой кислот могут синтезироваться простагландинподобные соединения, например жасмоновая кислота (схема 41.11).

Синтезируемые растениями изопростаны называют *фитопростанами*. Замечено, что их содержание увеличивается также при различных повреждениях растений.

Схема 41.10. Образование метаболитов  $\gamma$ -линоленовой и докозагексаеновой кислот

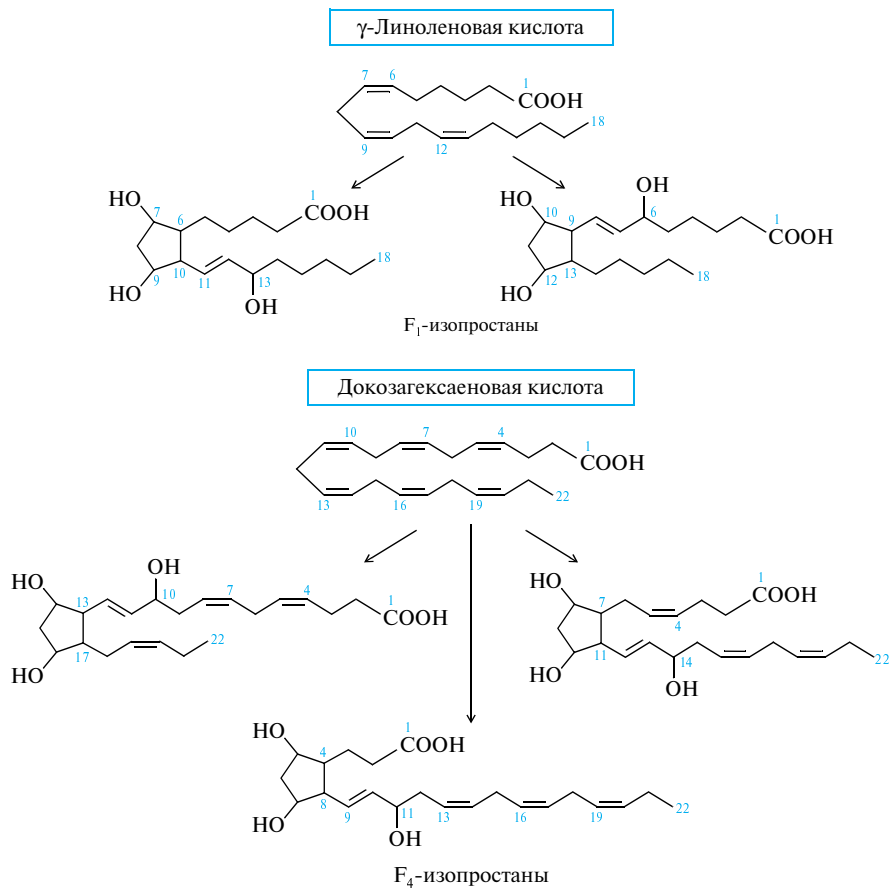
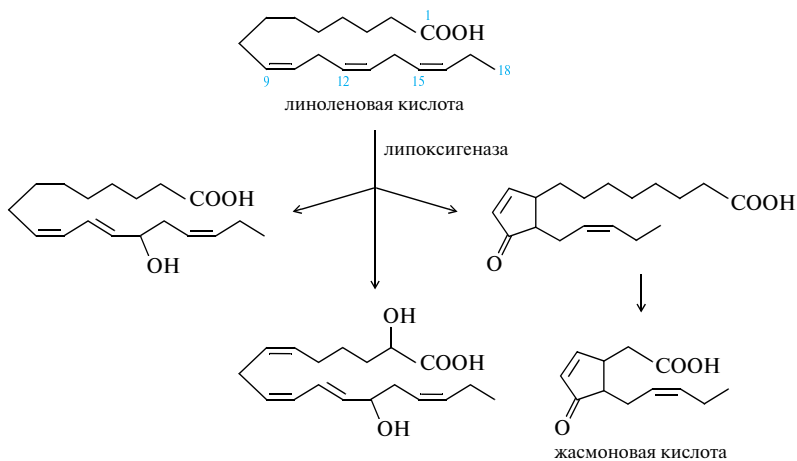


Схема 41.11. Пути биосинтеза некоторых фитопростанов





## Глава 42

### ФЛАВОНОИДЫ

Флавоноиды являются продуктами жизнедеятельности растений. Им присуще всеобщее распространение в растительном мире. Они являются необходимыми и активными участниками клеточного обмена, выполняют функции регуляторов роста, развития и репродукции растений. Интерес к флавоноидам очень велик ввиду присущего им широкого спектра биологической активности. Они входят в состав многих препаратов растительного происхождения, называемых фитопрепаратами, к которым в настоящее время проявляется пристальное внимание как к наиболее безопасным лекарственным средствам.

Систематическое исследование флавоноидов занимает относительно небольшой в историческом плане отрезок времени. Эра интенсивного исследования флавоноидов берет начало со второй половины XX в. К 1962 г. было выделено и охарактеризовано всего около 400 флавоноидных соединений, далее их число лавинообразно возрастало и в настоящее время в семействе флавоноидов насчитывается свыше 8000 изученных соединений, но и это далеко не предел.

Хотя флавоноиды в плане научного познания являются довольно молодым семейством, эмпирическое знакомство человека с ними уходит в глубину веков, когда еще не была известна их химическая природа и не существовало самого термина «флавоноиды». Это название появилось лишь в 1949 г., но оно все равно связано с далеким прошлым, когда обогащенные флавоноидами растения служили основным источником красителей желтого и желто-зеленого цвета (от лат. *flavus* — желтый).

Современный анализ сохранившихся остатков текстильных тканей периода 1500—1850 гг. показал, что в 80% случаев основу красителей составляли флавоноидные соединения — лютеолин и апигенин. С позиций сегодняшнего дня эти красители относятся к группе протравных, поскольку их связывание с тканью происходит после предварительной обработки («протравления») ткани солями тех или иных металлов. Лидирующим источником лютеолина служила резеда красильная (*Reseda luteola* L.). Открытие Америки способствовало появлению новых красителей, в качестве сырья для получения которых использовались выгодные с ресурсоведческой позиции древесные растительные материалы. В начале XIX в. в Европе в печатании тканей широко применялся краситель Quercitron, получаемый из коры североамериканского дуба бархатистого (*Quercus velutina* Lam.). Основным компонентом этого красителя был кверцетин — самый распространенный представитель семейства флавоноидов. А выделяемый из коры тутового дерева (шелковицы) (*Morus tinctoria* L.) краситель, содержащий флавоноидное соединение морин, до сих пор используется в крашении шерсти при изготовлении эксклюзивных образцов.

Поворотным пунктом в истории флавоноидов стало выделение в 1936 г. биохимиком А. Сент-Дьёрдьи вещества **цитрин** из кожуры цитрусовых и названного витамином Р по выраженной способности снижать проницаемость стенки капиллярных сосудов (от англ. *permeability* — проницаемость). По прошествии времени было установлено, что выделенный А. Сент-Дьёрдьи цитрин не является индивидуальным соединением, а представляет собой смесь

трех флавоноидных соединений с превалирующим содержанием гесперидина. Отсюда в литературе по отношению к гесперидину можно встретить в качестве его синонима название «витамин Р». В нашей стране длительное время выпускался препарат «Витамин Р из цитрусовых», так как цитрусовые представляют собой богатейший источник гесперидина; например, содержание его в апельсиновых корках достигает 8% (от сухой массы).

Свойство снижать проницаемость стенки капиллярных сосудов стало критерием суждения о наличии у вещества Р-витаминной активности. Открытие нового витамина вызвало большой интерес. С одной стороны, началась широкомасштабная «инвентаризация» растений с целью обнаружения в них веществ с подобным действием. Действительно, выяснилось, что такие вещества продуцируются многими растениями. С другой стороны, скрупулезное химическое изучение показало, что эти вещества, как правило, относятся к одному и тому же сообществу соединений, названных *флавоноидами*. Эти первичные результаты послужили отправной точкой для последующего отнесения большинства впервые выделенных из растений флавоноидов *априори* к группе витамина Р. В настоящее время по мере расширения семейства за счет новых флавоноидов и выявления разнообразных структурных особенностей этих соединений становится непреложным требование: получать экспериментальные доказательства наличия Р-витаминной активности в каждом конкретном случае.

С накоплением нового фактического материала по механизму биологического действия флавоноидных соединений был пересмотрен вопрос о правомерности присвоения этим веществам статуса *витамина*. Проявляющие Р-витаминную активность флавоноидные соединения лишь частично соответствовали тем критериям, по которым вообще производится отнесение веществ к витаминам. После продолжительной дискуссии термин «витамин Р» был исключен в США (по рекомендации The American Society of Biological Chemists и The American Institute of Nutrition, 1950) и взамен введен термин *биофлавоноиды* для обозначения флавоноидных соединений с выявленной и подтвержденной биологической активностью. В нашей стране содержание термина «витамин Р» не было предметом всестороннего обсуждения, и он продолжает широко использоваться, но наряду с ним внедрился и термин «биофлавоноиды». Некоторому разнобою в терминологии не стоит удивляться, поскольку выработка номенклатурных терминов ввиду серьезности задачи требует взвешенного подхода и происходит, как правило, в течение определенного периода времени.

В настоящей главе будут использоваться названия:

- флавоноиды — при рассмотрении общих вопросов строения, номенклатуры, химических свойств, методов анализа;
- биофлавоноиды — при описании биологической активности и применения в качестве биологически активных соединений.

Флавоноиды исключительно многогранны. В равной мере они интересны как объекты изучения в ботанике, фармакогнозии, фитохимии и особенно в фармации и медицине. Настоящая глава написана главным образом с химических позиций и содержит основные начала обзорного ознакомления с общей характеристикой, классификацией, особенностями строения, закономерностями взаимосвязи структуры со свойствами, сферами практического ис-

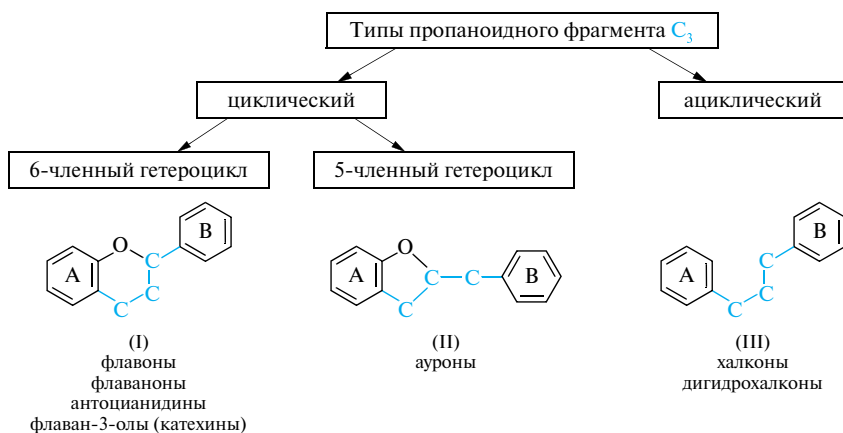
пользования важнейших представителей семейства природных флавоноидов. Представленный материал задуман как краткий вводный курс для начинающих изучать эти интересные соединения или практически работать с ними в любой конкретной сфере приложения.

## 42.1. Классификация, строение, номенклатура

Углеродный скелет флавоноидов может быть обозначен как  $C_6-C_3-C_6$ . Эта структурная матрица включает два бензольных кольца — А и В, соединенных трехуглеродной цепью, что дает право использовать по отношению ко всем флавоноидам общее название — **дифенилпропаноиды**.

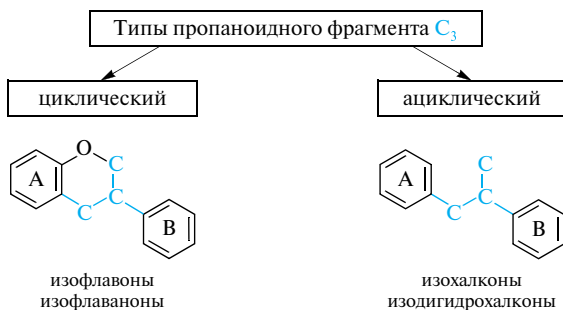
Наиболее многочисленной в семействе флавоноидов является группа **1,3-дифенилпропаноидов** (собственно флавоноидов, или эуфлавоноидов). Пропаноидный фрагмент в них может быть составной частью шестичленного (I) или пятичленного (II) кислородсодержащего гетероцикла или иметь ациклическое строение (III). По признаку строения пропаноидной цепи 1,3-дифенилпропаноиды подразделяются на флавоны, флаваноны, антоцианидины, флаван-3-олы (катехины), ауруны, халконы, дигидрохалконы (схема 42.1).

Схема 42.1. Классификация 1,3-дифенилпропаноидов



Соединения, принадлежащие к группе **1,2-дифенилпропаноидов**, можно рассматривать как структурные изомеры 1,3-дифенилпропаноидов (изомеры положения фенильного заместителя В). В этой группе преобладают изофлавоны и изохалконы (схема 42.2).

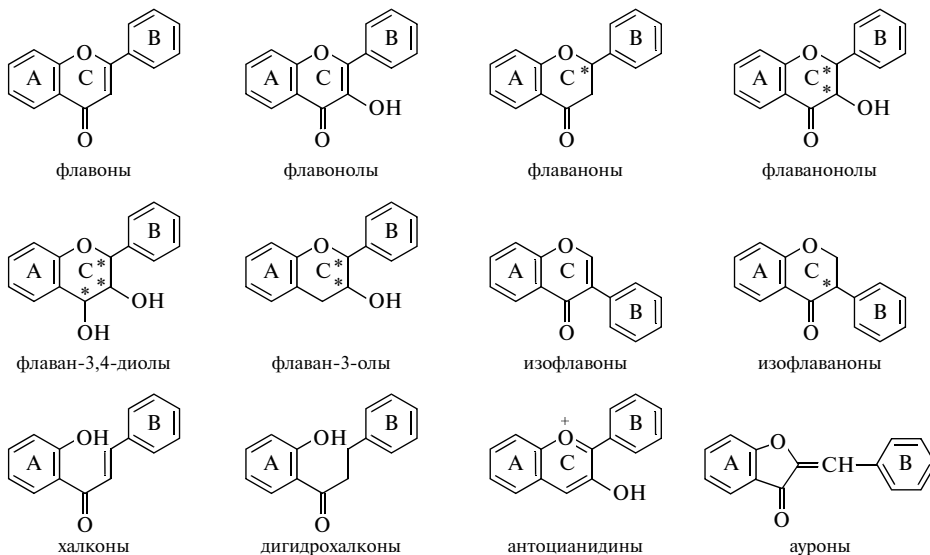
Схема 42.2. Классификация 1,2-дифенилпропаноидов



На схемах 42.1 и 42.2 показана в сжатом виде принципиальная систематизация семейства флавоноидов. Однако существуют и более расширенные классификационные системы, которые в настоящей главе не рассматриваются.

Основные группы семейства флавоноидов, описываемых в настоящей главе, представлены в сводном виде на схеме 42.3.

Схема 42.3. Основные группы семейства флавоноидов



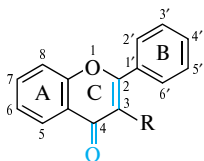
### 42.1.1. Флавоны, флаваноны

Флавоны, флаваноны и их разнообразные производные очень широко распространены в растительном мире и составляют самую многочисленную группу среди других флавоноидных соединений.

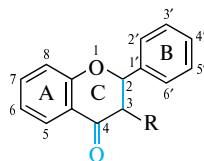
❗ Базовой структурой флавонов является конденсированная система бензольного кольца А и  $\gamma$ -пирана (4*H*-пиранона-4), т. е. система 4*H*-1-бензопиранона-4 (см. 27.2.2), содержащая фенильный заместитель в положении 2.

❗ Базовой структурой флаванонов является конденсированная система бензольного кольца А и 2,3-дигидро- $\gamma$ -пирана (2,3-дигидро-4*H*-пиранона-4), т. е. система 2,3-дигидро-4*H*-1-бензопиранона-4 (см. 27.2.2), содержащая фенильный заместитель в положении 2.

Базовые структуры флавоноидов, содержащих 4-оксигруппу



ФЛАВОН (R = H)  
2-фенил-4*H*-1-бензопиранон-4  
ФЛАВОНОЛ (R = OH)  
3-гидрокси-2-фенил-4*H*-1-бензопиранон-4



ФЛАВАНОН, или ДИГИДРОФЛАВОН (R = H)  
2,3-дигидро-2-фенил-4*H*-1-бензопиранон-4  
ФЛАВАНОНОЛ, или ДИГИДРОФЛАВОНОЛ (R = OH)  
2,3-дигидро-3-гидрокси-2-фенил-4*H*-1-бензопиранон-4

Общим структурным признаком флавонов и флаванонов является наличие в базовой структуре оксогруппы в положении 4; отличительный признак состоит в наличии двойной связи между атомами С-2 и С-3 у флавонов и отсутствии таковой у флаванонов. Поэтому флаваноны часто еще называют дигидрофлавонами. Традиционно принято также отражать гидроксильную группу в положении 3 (если она имеется) путем добавления суффикса *-ол*, например флавонолы, флаванололы (или дигидрофлавонолы).

Множество флавоноидных соединений, особенно известных с давних времен, носят прочно укоренившиеся тривиальные названия, связанные с родовыми или видовыми названиями их растительных источников: лютеолин — из резеды красильной (*Reseda luteola* L.); апигенин — из сельдерея (*Apium graveolens* L.); кверцетин — из коры разных видов дуба (*Quercus*); таксифолин (дигидрокверцетин) из коры псевдотсуги тиссолист-ной (дугласовой пихты) (*Pseudotsuga taxifolia* L.); скутеллареин и байкалеин из шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi); пиностробин — из древесины сосны веймутова (*Pinus strobus* L.); пиноцембрин — сосны «кедровой» европейской (*Pinus cembra* L.) и т. п.

Общепринятая в органической химии номенклатура ИЮПАК внедряется в области флавоноидов с некоторой задержкой. Это легко объясняется достаточно сложной конструкцией названий. Тем не менее необходимость унифицированного подхода к номенклатуре изучаемых объектов с целью адекватного взаимопонимания специалистов разных профилей в международном масштабе обусловила возросшую активность в использовании номенклатурной системы ИЮПАК применительно к флавоноидным соединениям. Основные правила номенклатуры ИЮПАК для флавоноидов были рассмотрены ранее (см. 27.2.2). Иногда можно встретиться с использованием для родоначальной бензопирановой структуры тривиального названия — 4*H*-хромен, разрешенного правилами ИЮПАК. И тогда флаворид будет иметь название 2-фенил-4*H*-1-хроменон-4 (или 2-фенилхроменон-4), а флаванон — 2-фенилхроманон-4. Большое число примеров систематических названий разнообразных по строению флавоноидных соединений, приведенных далее в настоящей главе, призвано создать ориентировочную основу для практического применения этой номенклатуры.

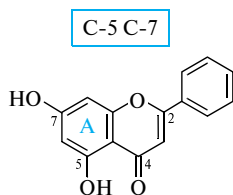
Флавоноидные соединения находятся в растениях в виде производных. Незамещенный флавоноид — исключительная редкость. Примером однозамещенного флавоноида является 5-гидроксифлаворид — примулетин — из мучнистых выделений листьев первоцвета весеннего (примулы) (*Primula versis* L.).

Множественность флавоноидных соединений при достаточно монотонном использовании одной и той же базовой структуры обеспечивается многообразием моделей замещения в этой структуре.

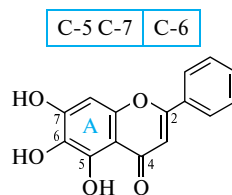
Варианты типов замещения различаются числом, местоположением, природой и сочетанием разных заместителей.

**!** Всем флавоноидам присущи гидроксильные заместители, располагающиеся в определенном порядке, образуя ряд моделей замещения в соответствии с путями биосинтетического происхождения.

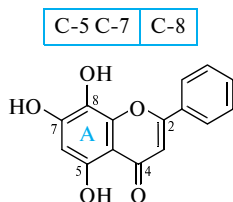
Схема 42.4. Модели гидроксизамещения флавонов



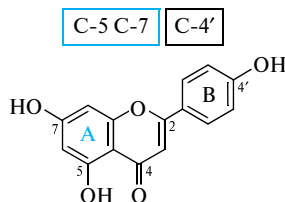
**ХРИЗИН**  
5,7-дигидрокси-2-фенил-  
4*H*-1-бензопиранон-4



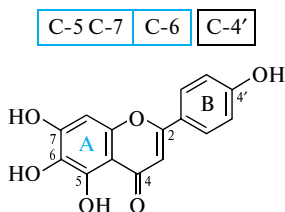
**БАЙКАЛЕИН**  
5,6,7-тригидрокси-2-фенил-  
4*H*-1-бензопиранон-4



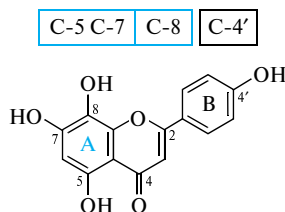
**НОРВОГОНИН**  
5,7,8-тригидрокси-2-фенил-  
4*H*-1-бензопиранон-4



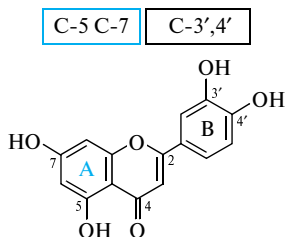
**АПИГЕНИН**  
5,7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



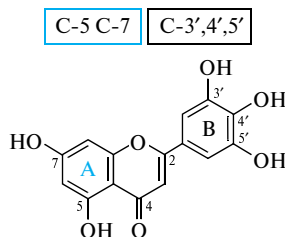
**СКУТЕЛЛАРЕИН**  
5,6,7-тригидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



**ИЗОСКУТЕЛЛАРЕИН**  
5,7,8-тригидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



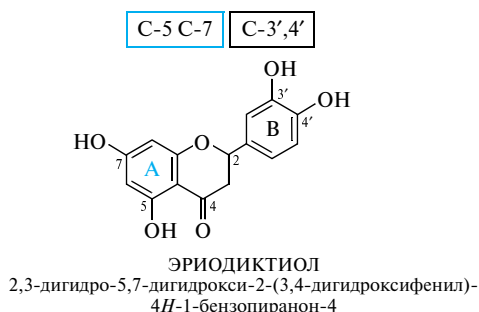
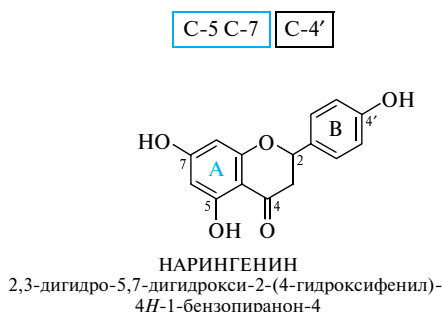
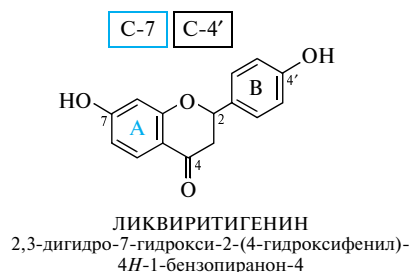
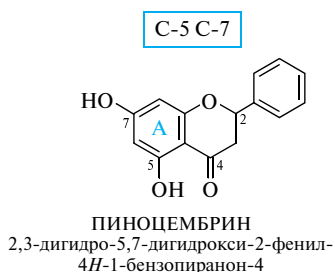
**ЛЮТЕОЛИН**  
5,7-дигидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



**ТРИЦЕТИН**  
5,7-дигидрокси-2-(3,4,5-тригидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

**Гидроксилирование.** Основной моделью гидроксизамещения в кольце А флавонов (схема 42.4) и флаванонов (схема 42.5) является наличие гидроксильных групп в положениях 5 и 7, что обусловлено их биогенезом (следует отметить, что биосинтез флавоноидов является прерогативой растительного, но не животного мира). Лишь в отдельных случаях встречается отсутствие одной из этих групп, например в ликвиритигенине нет 5-ОН-группы (см. схему 42.5). Довольно распространенным является гидроксизамещение у атомов С-6 или С-8 или одновременно у обоих. Эти группы вводятся дополнительно к основной модели замещения кольца А. Например, при биохимическом окислении 5,7-дигидроксифлавона (хризина) образуются 8-гидроксихризин (норвогонин) и 6-гидроксихризин (байкалеин) (см. схему 42.4).

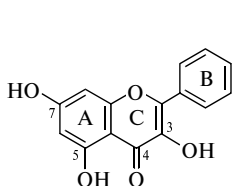
Схема 42.5. Модели гидроксизамещения флаванонов



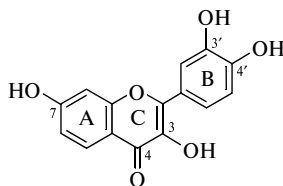
Кольцо В бывает незамещенным, но наиболее типично для него гидроксизамещение в положениях 4'; 3',4' или 3',4',5'. Значительно реже встречается замещение в положении 2', например в морине (схема 42.6).

Наряду с бензольными кольцами А и В гидроксизамещение часто происходит и в гетероциклическом кольце С в положении 3. Эта гидроксильная группа отличается тем, что она порождает некий классификационный признак. Так, при введении ее во флавоны получают флавонолы, а во флаваноны — флаванололы. Для флавонолов и флаванололов также характерны описанные выше модели гидроксизамещения в кольцах А и В.

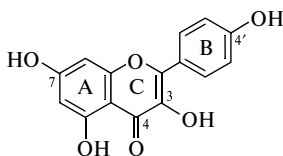
Схема 42.6. Широко распространенные представители флавонолов



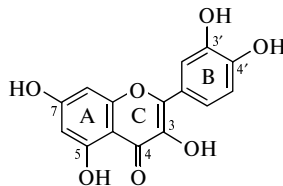
ГАЛАНГИН  
3,5,7-тригидрокси-2-фенил-  
4*H*-1-бензопиранон-4



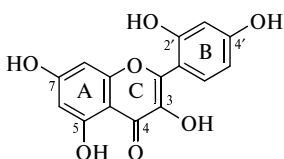
ФИЗЕТИН  
3,7-дигидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



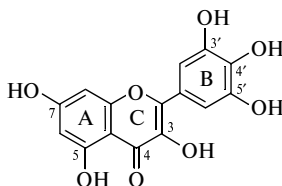
КЕМПФЕРОЛ  
3,5,7-тригидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



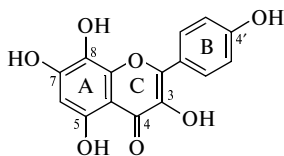
КВЕРЦЕТИН  
3,5,7-тригидрокси-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



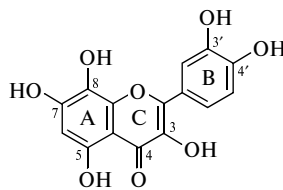
МОРИН  
3,5,7-тригидрокси-  
2-(2,4-дигидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



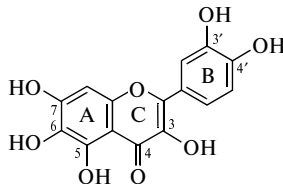
МИРИЦЕТИН  
3,5,7-тригидрокси-  
2-(3,4,5-тригидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



ГЕРБАЦЕТИН  
3,5,7,8-тетрагидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



ГОССИПЕТИН  
3,5,7,8-тетрагидрокси-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

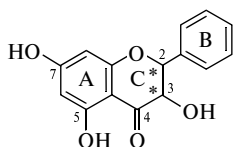


КВЕРЦЕТАГЕТИН  
3,5,6,7-тетрагидрокси-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

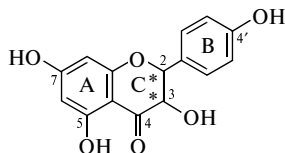


Флавоны (флавонолы) и флаваноны (флаванонолы) имеют широкое распространение в растительном царстве — папоротниках, голосеменных и покрытосеменных растениях. Наиболее часто встречающимися являются представители флавонолов — кемпферол, кверцетин (чуть ли не повсеместно), мирицетин и др. (см. схему 42.6) — и представители флаванонолов — аромадендрин (дигидрокемпферол), таксифолин (дигидрокверцетин), ампелопсин (дигидромирицетин) и др. (схема 42.7).

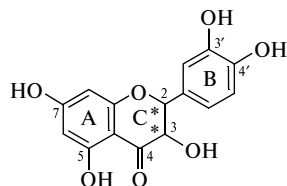
Схема 42.7. Широко распространенные представители флаванонолов



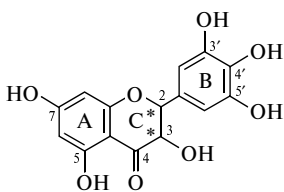
ПИНОБАНКСИН  
2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-  
2-фенил-4*H*-1-бензопиранон-4



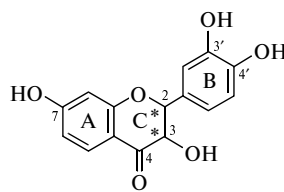
АРОМАДЕНДРИН  
(ДИГИДРОКЕМПФЕРОЛ)  
2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-  
2-(4-гидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



ТАКСИФОЛИН  
(ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН)  
2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



АМПЕЛОПСИН  
(ДИГИДРОМИРИЦЕТИН)  
2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-  
2-(3,4,5-тригидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



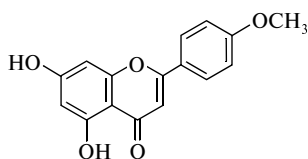
ФУСТИН  
2,3-дигидро-3,7-дигидрокси-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

**Метоксизамещение.** Довольно большую группу флавоноидных соединений составляют их метиловые эфиры (схема 42.8). Монометоксизамещенные производные часто являются продуктами метаболических превращений. Так, диосметин и хризозеириол образуются в процессе метаболизма лютеолина; изорамнетин и тамариксетин — в результате метаболизма рутина (см. 42.4). Наряду с монометиловыми эфирами существует множество ди- и полиметоксизамещенных, например кверцетагетин, имеющий в структуре шесть ОН-групп (см. схему 42.6), встречается в виде пентаметилового эфира — артеметина, названного от источника выделения — полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris* L.) (см. схему 42.8).

**Гликозилирование.** В наибольшей степени многочисленность флавоноидных соединений обусловлена их способностью образовывать гликозильированные производные — *O*-гликозиды, в которых агликоновый и углеводный компоненты связаны через атом кислорода (см. 31.1.5). Каждое флавоноидное соединение, выступая в роли агликона, может стать прародителем множества своих гликозильированных форм — моногликозидов (схема 42.9), дигликозидов (схема 42.10), биозидов (схема 42.11).

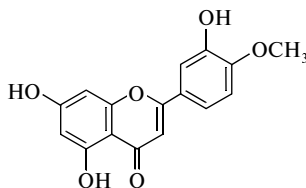
Схема 42.8. Метилловые эфиры некоторых флавоноидов

Монометилловый эфир апигенина

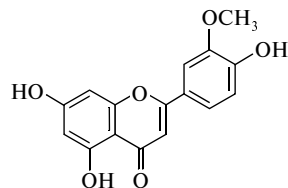


АКАЦЕТИН  
5,7-дигидрокси-2-(4-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

Монометилловые эфиры лютеолина

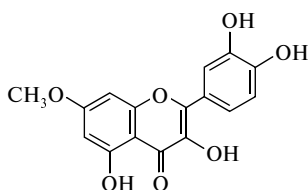


ДИОСМЕТИН  
5,7-дигидрокси-  
2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

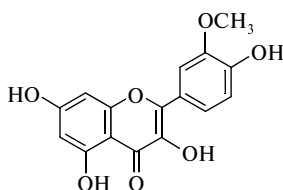


ХРИЗОЭРИОЛ  
5,7-дигидрокси-  
2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

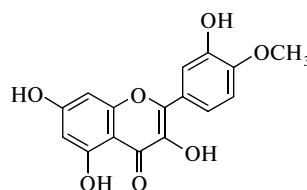
Монометилловые эфиры кверцетина



РАМНЕТИН  
3,5-дигидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-  
7-метокси-4*H*-1-бензопиранон-4

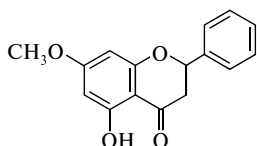


ИЗОРАМНЕТИН  
3,5,7-тригидрокси-  
2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



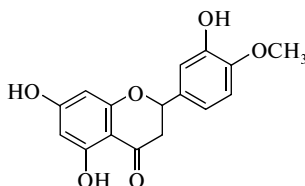
ТАМАРИКСЕТИН  
3,5,7-тригидрокси-  
2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

Монометилловый эфир пиноцембрин

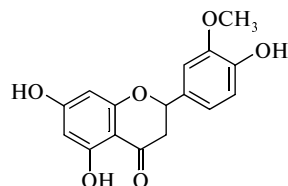


ПИНОСТРОБИН  
2,3-дигидро-5-гидрокси-7-метокси-  
2-фенил-4*H*-1-бензопиранон-4

Монометилловые эфиры эриодиктиола

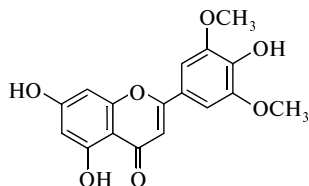


ГЕСПЕРЕТИН  
2,3-дигидро-5,7-дигидрокси-  
2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4



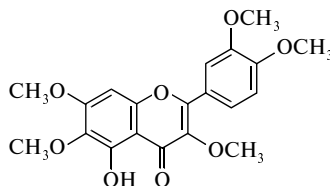
ГОМОИЭРИОДИКТИОЛ  
2,3-дигидро-5,7-дигидрокси-  
2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

Диметилловый эфир трицетина



ТРИЦИН  
5,7-дигидрокси-2-(4-гидрокси-3,5-диметокси-  
фенил)-4*H*-1-бензопиранон-4

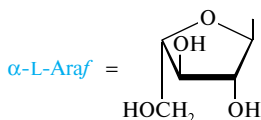
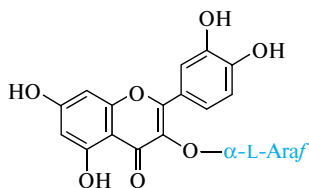
Пентаметилловый эфир кверцетагетина



АРТЕМЕТИН  
5-гидрокси-2-(3,4-диметоксифенил)-  
3,6,7-триметокси-4*H*-1-бензопиранон-4

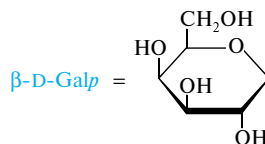
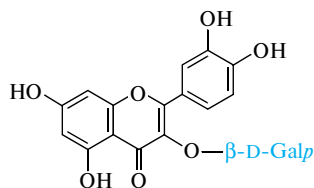
Схема 42.9. Некоторые моно-*O*-гликозиды кверцетина

Авикулярин



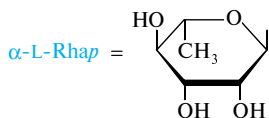
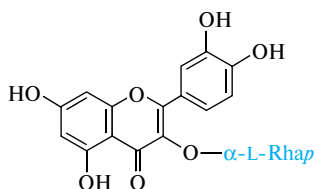
3- $\alpha$ -арабинофуранозид кверцетина,  
3-( $\alpha$ -L-арабинофуранозилокси)-5,7-дигидрокси-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-4*H*-1-бензопиранон-4

Гиперозид



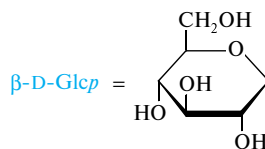
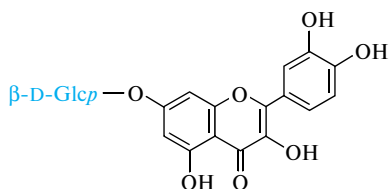
3- $\beta$ -D-галактозид кверцетина,  
3-( $\beta$ -D-галактопиранозилокси)-5,7-дигидрокси-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-4*H*-1-бензопиранон-4

Кверцитрин



3- $\alpha$ -L-рамнозид кверцетина,  
5,7-дигидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-  
3-( $\alpha$ -L-рамнопиранозилокси)-4*H*-1-бензопиранон-4

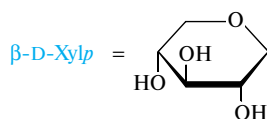
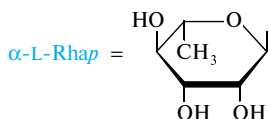
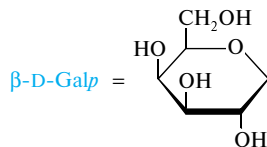
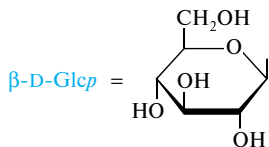
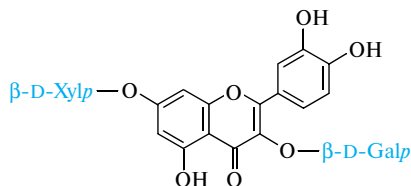
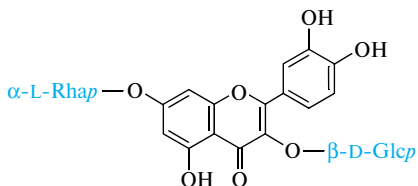
Кверцимеритрин



7- $\beta$ -D-глюкозид кверцетина,  
3,5-дигидрокси-7-( $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-4*H*-1-бензопиранон-4

Как правило, гликозилирование происходит с участием гидроксильных групп в положениях 3,7 или 4', а углеводными компонентами могут служить D-глюкоза, D-галактоза, D-ксилоза, L-арабиноза (см. 31.1.2), L-рамноза (см. 31.1.5). В дигликозидах две различные гидроксильные группы могут быть гликозилированы как одинаковыми, так и разными углеводными остатками. В целях упрощения графического изображения формул флавоноидных гликозидов часто прибегают, особенно в научной литературе, к сокращенным трехбуквенным символам моносахаридных остатков с указанием размеров цикла — пиранозного (*p*) или фуранозного (*f*) (см. табл. 32.1). Например, остаток *O*- $\beta$ -D-глюкопиранозы обозначается как  $\beta\text{-D-Glcp}$ . Поскольку глюкозный остаток почти всегда связан с агликоном  $\beta$ -связью и находится в пиранозной форме (не говоря уж о D-ряде), очень часто используют более краткую запись — Glc.

Схема 42.10. Некоторые ди-*O*-гликозиды кверцетина



3- $\alpha$ -L-рамнозид, 7- $\beta$ -D-глюкозид кверцетина,  
5-гидрокси-3-( $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-7-( $\alpha$ -L-рамнопиранозилокси)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

3- $\beta$ -D-галактозид, 7- $\beta$ -D-ксилозид кверцетина,  
3-( $\beta$ -D-галактопиранозилокси)-5-гидрокси-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-7-( $\beta$ -D-ксилопиранозилокси)-4*H*-1-бензопиранон-4

Для биозидов наиболее характерно гликозилирование гидроксильной группы в положении 3 или 7, а в качестве биозных компонентов особенно часто встречаются рутиноза, неогесперидоза или софороза (см. 32.1.1). Остаток рутинозы в кратком виде будет записываться как  $\alpha$ -L-Rhap-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-Glc (см. схему 42.11).

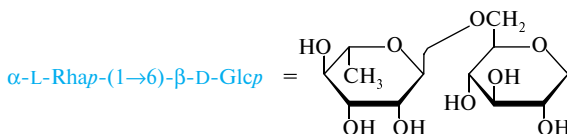
Учитывая разнообразный характер гидроксизамещения в базовой структуре, можно прогнозировать невероятное множество вариантов местоположения и числа одинаковых и разнотипных углеводных остатков, а также их сочетания. Действительно, для кверцетина известны уже около 200, а для кемпферола — свыше 200 гликозилированных производных.

Теоретический подсчет возможных вариантов гидроксирования, метоксилирования, гликозилирования и других видов замещения в базовых структурах флавоноидов показал, что число производных может превысить 20 млн (напомним, что общее количество всех органических соединений составляет примерно 12 млн). За многими *O*-гликозидами закрепились тривиальные названия, связанные с их растительными источниками; например, цинарозид (7-*O*- $\beta$ -D-глюкопиранозид лютеолина) и сколимосид (7-*O*- $\beta$ -рутинозид лютеолина) из листьев артишока колючего (*Cynara scolymus* L.); гиперозид из видов рода зверобоя (*Hypericum* L.), астрагалин (3-*O*- $\beta$ -D-глюкопиранозид кемпферола) из растений рода астрагала (*Astragalus* L.), рутин из цитрусовых семейства рутовых (*Rutaceae*).

Поскольку гликозиды флавоноидов исчисляются тысячами, понятно, что тривиальными названиями можно обеспечить лишь малую толику этих веществ. В области флавоноидных гликозидов исторически сложилась традиция называть их как «гликозид агликона», где для агликонов (флавоноидной

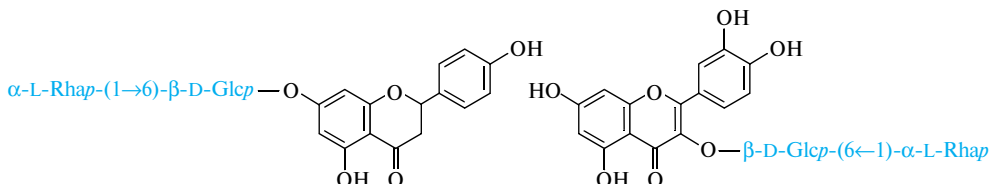
Схема 42.11. Некоторые *O*-биозиды флавоноидов

РУТИНОЗИДЫ



Нарирутин

Рутин

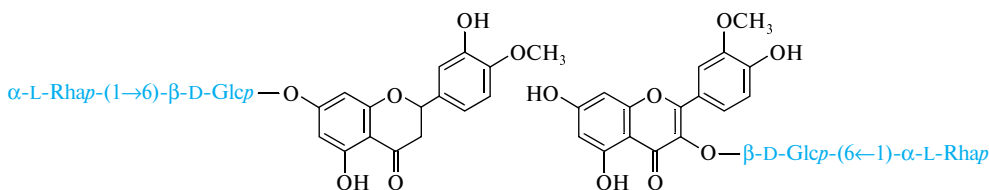


7- $\beta$ -рутинозид нарингенина,  
2,3-дигидро-5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
7-( $\beta$ -рутинозилокси)-4*H*-1-бензопиранон-4

3- $\beta$ -рутинозид кверцетина,  
5,7-дигидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-  
3-( $\beta$ -рутинозилокси)-4*H*-1-бензопиранон-4

Гесперидин

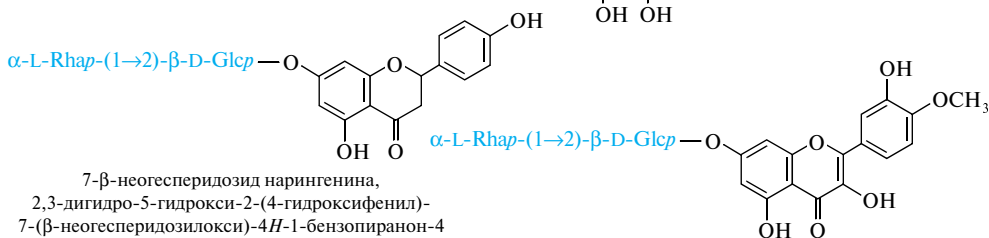
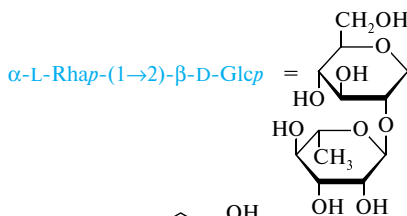
Нарциссин



7- $\beta$ -рутинозид гесперетина,  
2,3-дигидро-5-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-  
7-( $\beta$ -рутинозилокси)-4*H*-1-бензопиранон-4

3- $\beta$ -рутинозид изорамнетина,  
5,7-дигидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-  
3-( $\beta$ -рутинозилокси)-4*H*-1-бензопиранон-4

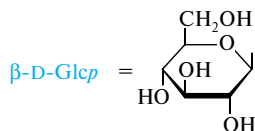
НЕОГЕСПЕРИДОЗИДЫ



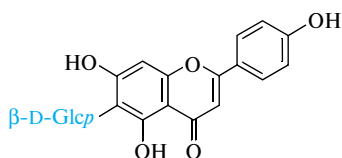
7- $\beta$ -неогеспериозид нарингенина,  
2,3-дигидро-5-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
7-( $\beta$ -неогеспериозилокси)-4*H*-1-бензопиранон-4

7- $\beta$ -неогеспериозид тамариксетина,  
3,5-дигидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-  
7-( $\beta$ -неогеспериозилокси)-4*H*-1-бензопиранон-4

Схема 42.12. Некоторые моно-С-гликозиды флавоноидов

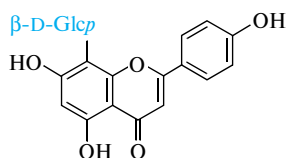


Изовитексин (сапонаретин)



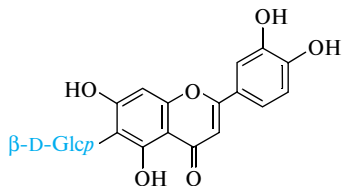
6-С- $\beta$ -D-глюкозид апигенина,  
5,7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
6-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-4H-1-бензопиранон-4

Витексин



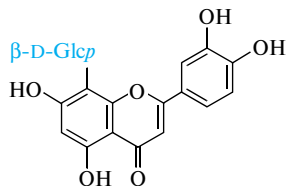
8-С- $\beta$ -D-глюкозид апигенина,  
5,7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
8-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-4H-1-бензопиранон-4

Изоориентин (гомоориентин)



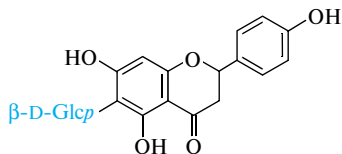
6-С- $\beta$ -D-глюкозид лютеолина,  
5,7-дигидрокси-6-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-4H-1-бензопиранон-4

Ориентин



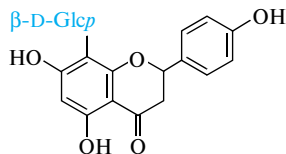
8-С- $\beta$ -D-глюкозид лютеолина,  
5,7-дигидрокси-8-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-4H-1-бензопиранон-4

Гемифлоин



6-С- $\beta$ -D-глюкозид нарингенина,  
2,3-дигидро-5,7-дигидрокси-6-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-4H-1-бензопиранон-4

Изогемифлоин



8-С- $\beta$ -D-глюкозид нарингенина,  
2,3-дигидро-5,7-дигидрокси-8-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-  
2-(3,4-дигидроксифенил)-4H-1-бензопиранон-4

части молекулы) используются либо тривиальные названия (апигенин, кверцетин и т. п.), либо составные производные от слов «флаво», «флаванон» с указанием местоположения, числа и природы заместителей. Например, кверцетин можно назвать 3,3',4',5,7-пентагидроксифлавоном или 3',4',5,7-тетрагидроксифлавонолом, а в его гликозидах перед любым из его названий ставятся названия соответствующих углеводных остатков с указанием их природы, размера цикла, конфигурации гликозидной связи, местоположения в молекуле агликона, например 3-*O*-β-*D*-глюкопиранозид.

Так, для гиперозида (см. схему 42.9) правомерны следующие названия:

- 3-*O*-β-*D*-галактопиранозид кверцетина;
- 3-*O*-β-*D*-галактопиранозид 3,3',4',5,7-пентагидроксифлавона;
- 3-*O*-β-*D*-галактопиранозид 3',4',5',7-тетрагидроксифлавонола;
- 3-*O*-(β-*D*-галактопиранозилокси)-5,7-дигидрокси-2-(3,4-дигидроксибензил)-4*H*-1-бензопиранон-4 (по систематической номенклатуре ИЮПАК).

Часто на практике, особенно когда речь идет о многократно упоминаемом или хорошо известном соединении, допускаются сокращенные варианты типа «3-галактозид кверцетина».

У биозидов в систематических названиях биозный остаток называют по принципу «гликозил-гликозилокси-» (см. 32.1.2). Например, для остатка рутинозы соответствует конструкция «рамнопиранозил-глюкопиранозилокси» с указанием конфигурации и положения гликозидной связи, т. е. 6-*O*-α-*L*-рамнопиранозил-*D*-глюкопиранозилокси-. Взамен такого сложного построения используется «рутинозилокси-» (см. схему 42.11).

По аналогии с *O*-гликозидами существует большая группа флавоноидных *C*-гликозидов, в которых агликоновый и углеводный компоненты связаны через углерод-углеродную связь (см. 31.3.1). В течение долгого периода было известно всего несколько представителей этой группы, сейчас же перечень их включает несколько сотен соединений. В последнее время считается применимым для соединений такого типа общее название *гликофлавоноиды*.

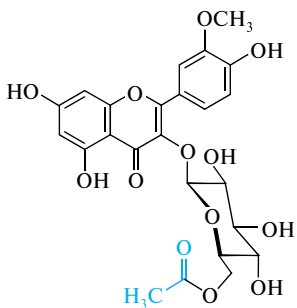
В области природных *C*-гликозидов наблюдаются определенные закономерности в их структуре. В частности, углеводным компонентом чаще всего служит глюкозный остаток, а в роли агликонов преимущественно встречаются флавоны (хризин, апигенин, лютеолин и др.) и флаваноны (нарингенин и др.). Пока известны только 6- и 8-замещенные *C*-гликозиды. Названия 8-*C*-гликозидов образуются от видового или родового названия исходных растений. Эти же названия с приставкой *гомо*- или *изо*- используются для их 6-*C*-изомеров. Например, из горца (*Polygonum orientale* L.) выделены ориентин и гомоориентин (изоориентин), а из древесины *Vitex lucens* T. Kirk — витексин и изовитексин (сапонаретин). Названия гемифлоин и изогемифлоин (из листьев *Eucalyptus hemiphloia* F. Muell. ex Benth.) выпадают из этого правила (схема 42.12).

Приведенное выше описание различных типов замещения в базовых структурах флавонов и флаванонов является кратким обзором и не охватывает многих других производных.

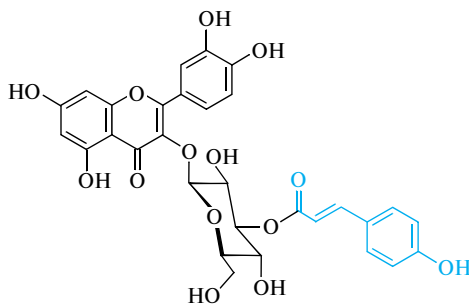
С каждым годом возрастает число выделенных из растений флавоноидных гликозидов, *ацилированных* по углеводным (одному или более) остаткам. Например, из древесины сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) выделены

3-*O*-гликозиды изорамнетина и кверцетина, ацилированные в глюкозном остатке уксусной или *n*-кумаровой кислотой соответственно.

Ацилированные гликозиды флавоноидов древесины сосны обыкновенной *Pinus sylvestris* L.



3-(6-*O*-ацетил-β-*D*-гликозид) изорамнетина,  
3-(6-*O*-ацетил-β-*D*-гликопиранозилокси)-5,7-дигидрокси-  
2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

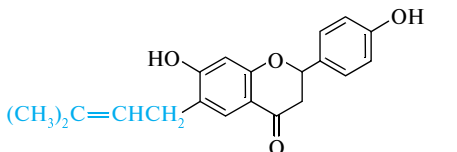


3-[3-*O*-(*n*-кумаройл)-β-*D*-гликозид] изорамнетина,  
5,7-дигидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-  
3-[(3-*O*-(*n*-кумаройл)-β-*D*-гликопиранозилокси)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

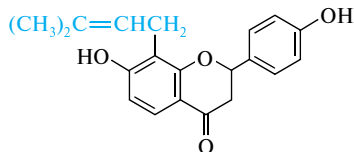
Относительно недавно (примерно после 1975 г.) стали известны флавоноидные соединения, содержащие *C*-алкильные, например *пренильные* (изопреновые  $C_5$ ), радикалы в ароматических кольцах (см. 39.2.2). Наиболее характерным является нахождение пренильных остатков в положениях 6 или 8 кольца А, а также в положениях 3' или 5' кольца В. Более часто встречаются пренильные производные халконов, флаванонов и флаванолов — соединений, находящихся на более ранних стадиях биогенетической лестницы.

*C*-Пренильные производные особенно распространены в растениях семейства бобовых (*Fabaceae*, или *Leguminosae*) и часто встречаются в таких семействах, как тутовые (*Moraceae*) и астровые (сложноцветные) (*Asteraceae*, или *Compositae*). Например, из листьев псоралеи лецинолистной (*Psoralea*

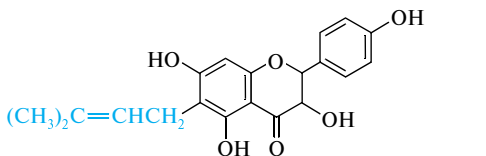
Схема 42.13. Некоторые *C*-пренильные производные флаванонов и флаванолов



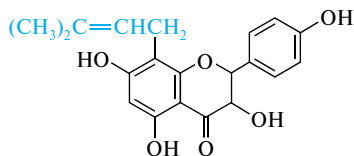
БАВАХИН  
2,3-дигидро-7-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
6-(3-метилбутен-2-ил)-4*H*-1-бензопиранон-4



ИЗОБАВАХИН  
2,3-дигидро-7-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
8-(3-метилбутен-2-ил)-4*H*-1-бензопиранон-4



6-ПРЕНИЛАРОМАДЕНДРИН  
2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
6-(3-метилбутен-2-ил)-4*H*-1-бензопиранон-4



8-ПРЕНИЛАРОМАДЕНДРИН  
2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(4-гидроксифенил)-  
8-(3-метилбутен-2-ил)-4*H*-1-бензопиранон-4



*corylifolia* L., сем. бобовых) выделен бавахин, обладающий противоопухолевой активностью; изобавахин — из эритрины пестрой (*Erythrina variegata* L., сем. бобовых); 6-прениларомадендрин — из хлорофоры красильной (*Chlorophora tinctoria* Gaud., сем. тутовых); 8-прениларомадендрин — из бурзеры (*Bursera leptophloeos* Engl., сем. бурзеровых) (схема 42.13).

**Пространственное строение.** Исходная базовая структура флавоноидов, включающая два заведомо плоских фенильных кольца А и В, не создает предпосылок для большого разнообразия в пространственном расположении атомов в их молекулах. В этом плане ключевым структурным фактором является характер связывания атомов С-2 и С-3 в кольце С.

❗ Если атомы С-2 и С-3 связаны *двойной* связью, т. е. находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации, то это обуславливает псевдоароматические свойства кольца С (см. 27.2.1) и, как следствие, плоскую конфигурацию всей молекулы.

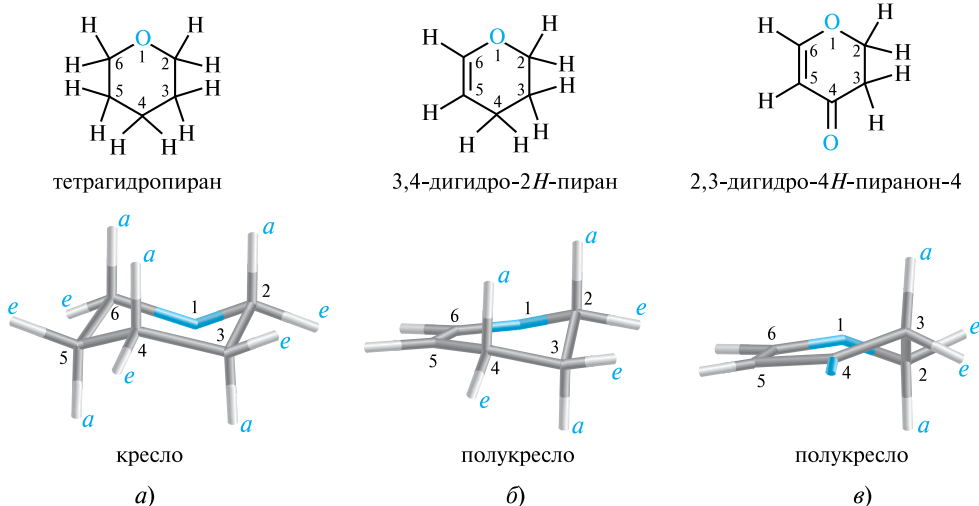
Типичным представителем таких соединений является флавонол кверцетин. Строение его хорошо изучено с помощью различных физико-химических методов.

Кверцетин известен не только своим широким распространением в растительном мире. Именно с него началось получение флавоноидов из растительного сырья в промышленном масштабе. В наше время основным сырьевым источником кверцетина являются бутоны софоры японской. Содержание рутина (гликозида кверцетина), из которого путем гидролиза получают кверцетин, достигает 14%. Известны и многие другие, но менее обогащенные растительные источники, например гречиха.

С помощью полусферических молекулярных моделей (моделей Стюарта—Бриглеба) наглядно иллюстрируется плоское строение молекулы кверцетина (рис. 9, а цветн. вкл.). Расположение всех атомов в одной плоскости обеспечивает возможность перекрывания их *p*-орбиталей с образованием единого сопряженного  $\pi$ -электронного облака (рис. 9, б цветн. вкл.). Результаты рентгеноструктурного анализа кверцетина подтверждают копланарность бензопиранового фрагмента и фенильного заместителя в нем. Теоретические расчеты возможности свободного вращения вокруг связи С(2)—С(11) от 0 до 360° показали, что стабильными являются конформации с торсионным углом С(2)—С(11)—С(16), близким к 0 или 180° (рис. 9, в цветн. вкл.). Конформации с торсионными углами, близкими к 90 или 270°, нестабильны и имеют самый высокий энергетический уровень.

Плоское строение характерно для таких групп флавоноидных соединений, как флавоны, флавонолы, антоцианидины (см. 42.1.2), изофлавоны (см. 42.1.4), халконы (см. 42.1.5). Плоское строение играет существенную роль в способности этих соединений выступать в роли антиоксидантов, поскольку наличие *единой* сопряженной системы является залогом высокой стабильности образующихся флавоксильных радикалов (см. 42.5).

❗ Если атомы С-2 и С-3 связаны *одинарной* связью, т. е. находятся в состоянии  $sp^3$ -гибридизации, то следствиями этого являются нарушение копланарности в пространственном расположении и появление в молекуле центров хиральности.



**Рис. 42.1.** Пространственное строение пиранов

Гетероциклическое кольцо С в этих соединениях не имеет плоского строения. Ранее для моносахаридов (см. 31.1.3) было описано неплоское строение насыщенного шестичленного гетероцикла с атомом кислорода — тетрагидропирана (пиранозного кольца) — в конформации кресла с экваториальным и аксиальным положением связей (рис. 42.1, а). Введение в этот насыщенный гетероцикл либо одной двойной связи (рис. 42.1, б), либо наряду с этим еще и карбонильной группы (рис. 42.1, в) является причиной изменения конформационного строения. В этих случаях реализуется конформация полукресла, представляющая собой уплощенное кресло, где на одной плоскости располагаются двойная связь, атом кислорода и атом углерода С-4. Связи у атомов С-2 и С-3 могут иметь экваториальную или аксиальную направленность, только она выражена не так четко, как в конформации кресла (поэтому часто их называют псевдоэкваториальными и псевдоаксиальными). Атом С-2 находится несколько выше, а атом С-3 — несколько ниже той воображаемой плоскости, на которой находятся четыре других атома (см. рис. 42.1, б).

Описанная конформация легко превращается в такую, где, наоборот, атом С-2 ниже, а атом С-3 выше плоскости. Решающим фактором, диктующим условия наиболее энергетически выгодной конформации, являются природа и размер заместителей у этих атомов.

Гетероцикл — 2,3-дигидро-4H-пиранон-4 (см. рис. 42.1, в) — может рассматриваться как структурный фрагмент (гетероциклическое кольцо С) флаванонов и флаванолов, привносящий с собой конформационное строение полукресла.

Типичным представителем соединений с таким пространственным строением является довольно распространенный в растительном мире флаванол — дигидрокверцетин.

Дигидрокверцетин больше присущ древесным растениям — лиственным и хвойным. Он содержится в коре ивы козьей (*Salix caprea* L.), эвкалипта, южноамериканского дерева дримиса Винтера (*Drimys winterii* Forst. et Forst. fil.). Известная с давних времен в народной медицине «кора Винтера» использовалась как тонизирующее и противочинготное средство. Наиболее мощным растительным источником дигидрокверцетина является древесина многих видов рода лиственницы (*Larix* Mill.) семейства сосновых. В нашей стране древесина лиственницы двух видов — сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) и даурской (*L. dahurica* Turcz.) — служит сырьем для получения в промышленном масштабе дигидрокверцетина, используемого в производстве антиоксидантного лекарственного препарата «Диквертин» (см. 42.5.3).

С помощью молекулярных моделей Стюарта—Бриглеба и особенно моделей Дрейдинга на примере одного из наиболее устойчивых стереоизомеров дигидрокверцетина наглядно иллюстрируется неплоское строение кольца С и диэкваториальное положение заместителей — фенильного кольца и гидроксильной группы (рис. 10, а, б цветн. вкл.).

По данным рентгеноструктурного анализа во флаванонах и флаванолах боковое фенильное кольцо, как правило, бывает повернуто на 60—80° по отношению к средней плоскости бензопирановой системы, как это видно на примере дигидрокверцетина (рис. 10, в цветн. вкл.).

Во флаванонах содержится один асимметрический атом углерода С-2, во флаванолах два — С-2 и С-3.

Наличие центров хиральности предопределяет существование оптически активных стереоизомерных форм: двух у флаванонов и четырех у флаванолов.

Для хорошо известного флаванона (хотя бы потому, что он присущ всем цитрусовым) — нарингенина — показана с помощью молекулярных шаростержневых моделей конфигурация центра хиральности (атома С-2) в каждом из двух его стереоизомеров, соотносящихся как предмет и несовместимое с ним зеркальное отображение (рис. 11 цветн. вкл.). На этом же рисунке проиллюстрировано использование наиболее корректной для стереоизомерных форм *R,S*-номенклатуры (см. 4.2.2). Сначала показано применение *правила последовательности*, т. е. определение порядка падения старшинства заместителей у атома С-2 и в соответствии с этим установление конфигурации этого атома по *R,S*-системе (см. рис. 11 цветн. вкл.).

! Для природных флаванонов, как правило, характерна *2S*-конфигурация хирального атома углерода С-2 и экваториальное положение фенильного кольца В.

! Для подавляющего большинства природных флаванолов известна *2R,3R*-конфигурация, соответствующая *транс*-форме с экваториальным положением заместителей у хиральных атомов углерода С-2 и С-3.

Все четыре стереоизомерные формы дигидрокверцетина приведены на рис. 12 цветн. вкл. Достоверно изученный дигидрокверцетин из древесины лиственницы сибирской и лиственницы даурской является *2R,3R*-стереоизомером с *транс*-диаксиальным положением атомов водорода Н-2 и Н-3 и соответственно диэкваториальным положением фенильного кольца у атома С-2 и гидроксильной группы у атома С-3 (см. рис. 12, а цветн. вкл.).

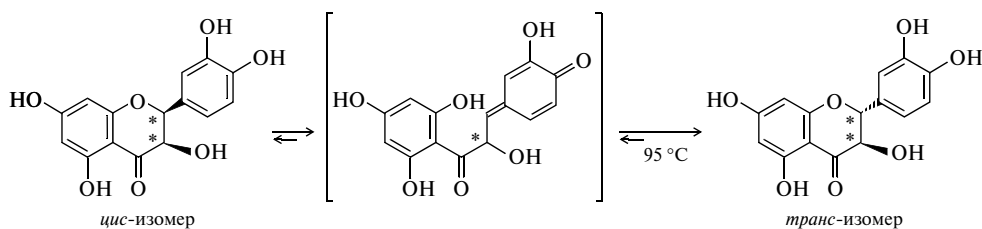
Стереизомер с  $2S,3S$ -конфигурацией имеет противоположную конфигурацию хиральных центров С-2 и С-3 и является энантиомером «обычного» ( $2R,3R$ )-дигидрокверцетина (см. рис. 12, *а* цветн. вкл.). Следует подчеркнуть, что у обоих соединений атомы Н-2 и Н-3 находятся в *транс*-положении. Подтверждением этого служит то, что по данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$  константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) для них в том и другом случае равна 11,7—11,8 Гц.

Два других стереоизомера — ( $2S,3R$ ) и ( $2R,3S$ ) — между собой соотносятся как энантиомеры (см. рис. 12, *б* цветн. вкл.). У каждого из них атомы Н-2 и Н-3 находятся в *цис*-положении, что подтверждается значениями КССВ, равными 2,8 Гц.

В свою очередь, каждый из энантиомеров «первой» пары является эпимером по отношению к любому из энантиомеров «второй» пары (см. рис. 12, *в* цветн. вкл.). Известно, что эпимеры различаются между собой конфигурацией только одного центра хиральности и являются частным случаем  $\sigma$ -диастереомеров.

*цис*-Стереизомеры дигидрокверцетина менее стабильны и достаточно легко эпимеризуются в соответствующие *транс*-изомеры. Процесс эпимеризации подобен процессу халкон-флаваноновой изомеризации (см. 42.1.5). Дигидрокверцетин, как и все флаваноны и флаванолы, способен к раскрытию гетероцикла в кислой среде с образованием халкон-подобного соединения, при замыкании цикла в котором может меняться конфигурация атома С-2 по сравнению с исходной. В данном случае такой процесс называют *эпимеризацией* по атому С-2 (схема 42.14).

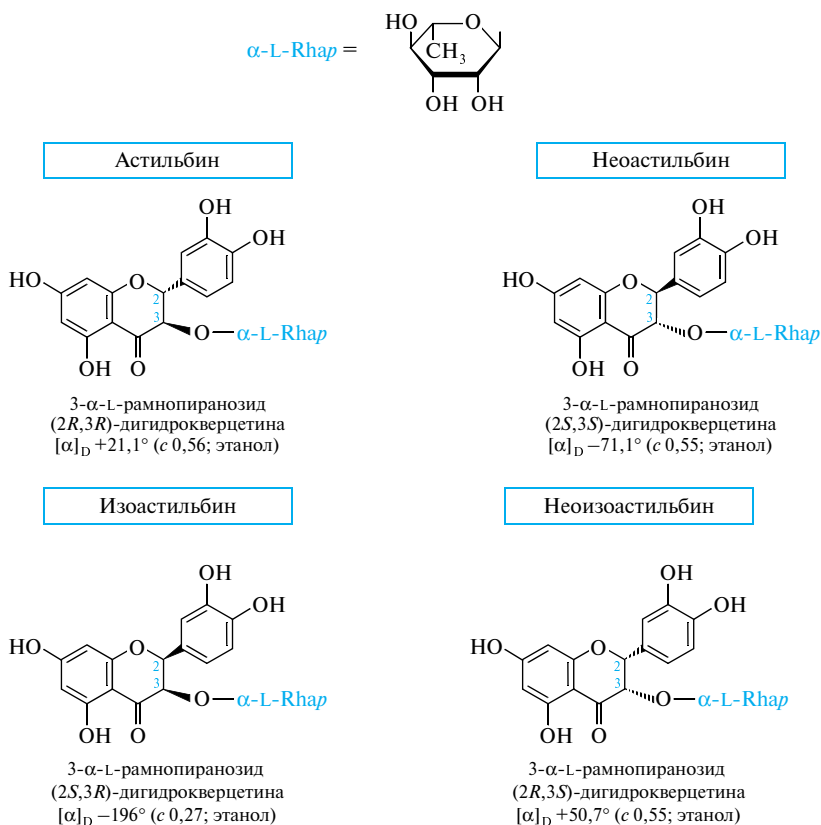
Схема 42.14. Эпимеризация в ряду стереоизомеров дигидрокверцетина по С-2



Долгое время из четырех возможных стереоизомеров в природе обнаружился только правовращающий ( $2R,3R$ )-дигидрокверцетин как устойчивый изомер. О природном левовращающем ( $2S,3S$ )-дигидрокверцетине сведений практически не было. Однако к настоящему времени стало известно о выделении его из растительных источников, равно как и других стереоизомеров дигидрокверцетина (в основном в гликозилированной форме). Из древесины и листьев восточноазиатских растений — энгельхардий, в частности из *Engelhardtia chrysolepis*, был выделен набор всех четырех стереоизомеров дигидрокверцетина в виде 3-рамнозидов (схема 42.15). Получаемое из листьев этого дерева народное китайское средство обладает сладким вкусом, и было установлено, что ответственность за этот вкус несет только один стереоизомер, а именно неоастильбин (см. схему 42.15). Дигидрокверцетин, входящий в состав неоастильбина в качестве агликона, имеет  $2S,3S$ -конфигурацию, проти-

воположную конфигурации обычно встречающегося в природе (*2R,3R*)-дигидрокверцетина (см. рис. 12, *a* цветн. вкл.). Ни один из трех других стереоизомерных форм 3-рамнопиранозидов дигидрокверцетина (см. схему 42.15) — астильбин (*2R,3R*), изоастильбин (*2S,3R*), неоизоастильбин (*2R,3S*) — не обладает сладким вкусом.

Схема 42.15. Стереоизомеры гликозидов дигидрокверцетина



Аналогично из листьев произрастающего в Японии вечнозеленого дерева туевика долотовидного (*Thujaopsis dolobarata*, сем. кипарисовых) были выделены 3-*O*-ксилозиды также всех четырех стереоизомеров дигидрокверцетина.

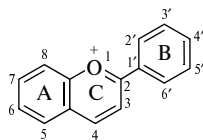
Следует особо подчеркнуть, что с помощью метода ЯМР <sup>1</sup>H можно достоверно определять *цис*- или *транс*-конфигурацию флаванонов и флаванолов, но для установления абсолютной конфигурации необходимо использовать хироптический метод кругового дихроизма.

#### 42.1.2. Антоцианидины

Антоцианидины составляют относительно немногочисленную группу среди других флавоноидных соединений, но именно они в виде разнообразных гликозидов обеспечивают богатейшую гамму окраски цветов, плодов и фруктов.

! Базовой структурой антоцианидинов является конденсированная система бензольного кольца с пирилий-катионом (см. 27.2.1), т. е. система бензопирилий-катиона, содержащая фенильный заместитель в положении 2.

Базовая структура антоцианидинов



2-фенил-1-бензопирилий-катион

Наиболее известными являются шесть антоцианидинов (агликонов), имеющих одинаковую модель гидроксизамещения:

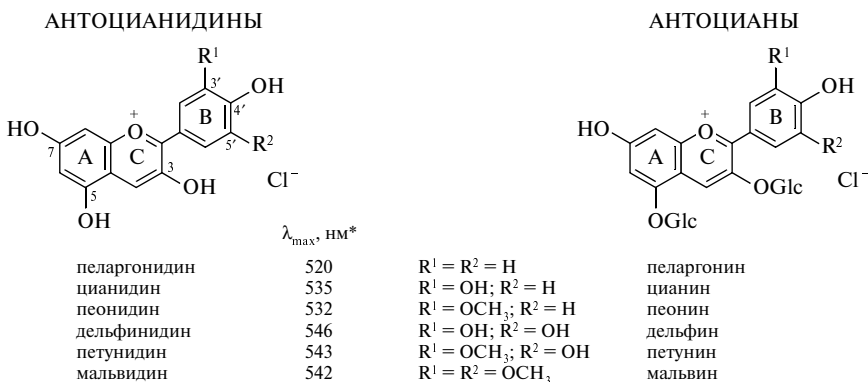
- в положениях 5 и 7 кольца А;
- в положении 4' кольца В;
- в положении 3 кольца С.

Структурные отличия этих соединений друг от друга состоят в различном сочетании групп ОН и ОСН<sub>3</sub> в положениях 3' и 5' кольца В (схема 42.16).

! В растениях антоцианидины почти всегда находятся в виде гликозидов. Гликозиды антоцианидинов называются антоцианами.

Антоцианы, как правило, бывают 3-моногликозидами или 3,5-дигликозидами и в основном содержат глюкозные остатки (см. схему 42.16), а также остатки галактозы, рамнозы, арабинозы. Углеводные остатки приносят дополнительные возможности для модификации, например для ацилирования их первичноспиртовых групп такими кислотами, как кофейная (рис. 13 и 14 цветн. вкл.), *n*-кумаровая (см. рис. 14 цветн. вкл.) и др.

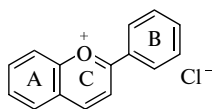
Схема 42.16. Основные природные антоцианидины и соответствующие им антоцианы



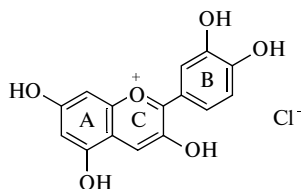
\* УФ-спектр в 0,01%-м растворе HCl в метаноле.

В базовой структуре антоцианидинов в положении 4 нет оксогруппы, как это было у флавонов (флавонолов) и флаванонов (флаванололов). Принципиальное отличие антоцианидинов от других групп флавоноидов состоит в том, что только они имеют строение 2-фенилзамещенных бензопирилиевых

(флавилиевых) солей. В систематических названиях антоцианидинов структура бензопирилий-катиона отражается как родоначальная, а заместители с указанием их положения перечисляются в алфавитном порядке.



2-фенил-1-бензопирилийхлорид



ЦИАНИДИН  
3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-  
1-бензопирилийхлорид

Ввиду немногочисленности антоцианидинов для них пока остаются наиболее употребительными тривиальные названия, в том числе и для ряда антоцианов. Эти названия также связаны с растительными источниками, и их перечень, приведенный на схеме 42.16, так образно отражает мир цветов, что не нуждается в пояснениях.

Пирилий-катион, являющийся фрагментом базовой структуры антоцианидинов, отвечает критериям ароматичности (см. 27.2.1, рис. 27.2). В целом молекулы антоцианидинов представляют собой системы с большим числом сопряженных двойных связей, бензопирилиевая структура проявляет ароматический характер, и молекулы антоцианидинов имеют плоское строение. Все эти параметры обуславливают способность антоцианидинов к поглощению света в видимой области спектра (в интервале 520—545 нм) (см. схему 42.16).

Широко распространенным является цианидин, аналогичный кверцетину по модели гидроксизамещения колец А и В. Цианидин в виде диглюкозида цианина был выделен из цветков василька синего (*Centaureae cyanus* L.), которому и обязан своим названием.

Все антоцианидины — окрашенные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде. В УФ-свете они флуоресцируют розовым или красным, а после обработки аммиаком — синеватым цветом. Закономерности изменения окраски цветов, фруктов и плодов были предметом многолетних исследований (Р. Вильштеттер, нобелевский лауреат 1930 г.; Р. Робинсон, нобелевский лауреат 1947 г.).

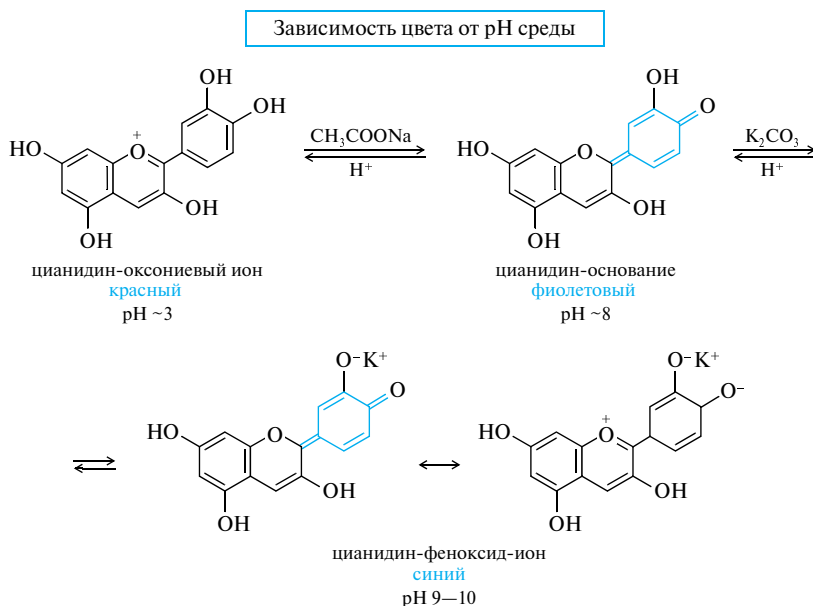
Немецкий ученый Р. Вильштеттер проводил свои селекционные эксперименты непосредственно в природных условиях. Но его многолетние усилия по созданию изумительных плантаций цветов и гигантский труд понесли непоправимый урон в годы Первой мировой войны. Он с горечью писал: «Лаборатория была быстро опустошена. Растворы пигментов испорчены. Цветущие плантации стояли неухоженными, а затем мы стали относить букеты прекраснейших цветов в госпитали».

Установлено, что существенную роль в обеспечении всей цветовой палитры играют следующие факторы:

- строение антоцианов и особенно степень окисленности кольца В;
- рН среды;
- сосуществование различных антоцианов;
- концентрация антоцианов в клетке;
- комплексообразование с ионами металлов;
- копигментация.

Например, пеларгонидин имеет алый цвет ( $\lambda_{\max}$  520 нм), а дельфинидин — бордовый ( $\lambda_{\max}$  546 нм), в структурном же плане они различаются только степенью окисленности кольца В: наличием одной или трех ОН-групп соответственно (см. схему 42.16). Так, красный цвет клубники обусловлен пеларгонидин-3-гликозидом, а бордовый цвет гранатового сока — дельфинидином.

Одним из важнейших является фактор кислотности среды. Например, цианидин в кислой среде в форме *оксониевого иона* имеет красную окраску, обуславливая цвет лепестков красной розы, георгина и др. В нейтральной среде он имеет *хиноидную структуру нейтрального соединения* фиолетового цвета. В щелочной области рН цианидин переходит в форму *феноксид-иона* и приобретает синюю окраску, о чем свидетельствует цвет лепестков василька. Удивительно, что окраска столь непохожих цветков вызвана одним и тем же антоцианидином (в форме диглюкозида — цианина).



Изменение окраски лепестков цветочных растений часто бывает связано с повышением или понижением кислотности почвы. Известны примеры, когда в течение суток меняется рН клеточного сока и утренняя пунцовая окраска лепестков одного из видов вьюнка к концу дня сменяется на синюю в соответствии с изменением кислой среды сока на слабощелочную.

Зависимость цвета от рН среды наглядно иллюстрируется несложным экспериментом с водной вытяжкой из плодов калины обыкновенной (рис. 15 цветн. вкл.). Исходная водная вытяжка имеет красное окрашивание (рН 3,5). По мере возрастания значения рН при добавлении щелочных реагентов происходит изменение окрашивания. Изменение цвета антоцианов, в зависимости от рН среды, носит обратимый характер. К сожалению, это обстоятельство ограничивает возможности применения их в качестве красителей в пищевой промышленности.



В фармацевтическом анализе для обнаружения флавоноидов в исследуемых растительных объектах (различного вида извлечения, экстракты и т. п.) используют качественную реакцию, называемую *цианидиновой пробой*. Результат этой реакции наблюдается визуально в виде появляющегося малиново-красного окрашивания реакционной смеси. На первой стадии этой реакции происходит восстановление флавонолов и флаванолов в бесцветные флаван-3,4-диолы (лейкоантоцианидины) (см. схему 42.3). Восстановителем служит водород, непосредственно получаемый в ходе реакции (лат. *in statu nascendi* — в момент образования) при взаимодействии металлического цинка (или магния) с хлороводородной кислотой. Реакционная смесь «на глазах» приобретает яркое окрашивание, обусловленное конечными продуктами реакции — антоцианидинами (рис. 16 цветн. вкл.).

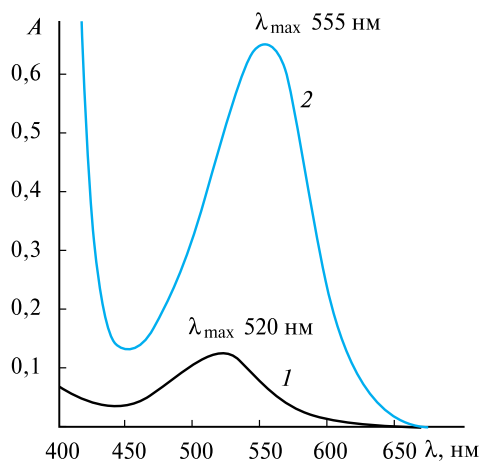
Концентрация антоцианидинов является важным фактором, влияющим на окраску растительных тканей, например при возрастании концентрации в 100 раз интенсивность поглощения увеличивается в 300 раз. Интересные наблюдения были сделаны относительно зависимости цвета от присутствующих ионов металлов. Замечено, что голубизна обеспечивается комплексированием антоцианов с ионами  $Mg^{2+}$  или  $Al^{3+}$ .

Последние десятилетия являются в области антоцианов периодом бурно развивающегося научного прогресса. Благодаря новейшим высокоразрешающим физико-химическим методам удалось сделать ряд научных открытий, выявивших фундаментальные причины невероятно большого разнообразия цветовой окраски растительных тканей. Определяющим служит фактор *копигментации*, осуществляемой через образование антоцианами различных ассоциатов с молекулами других соединений или самоассоциации собственных молекул.

**Межмолекулярная копигментация.** В основе этого явления лежит образование нековалентно связанных комплексов антоциана с *копигментами*, ответственными за интенсификацию и изменение цвета антоцианов. Копигменты сами по себе либо имеют очень слабое, либо совсем не имеют поглощения в видимой области, но при добавлении их к раствору антоциана вызывают сильное изменение цвета этого раствора.

❗ Копигментация приводит к увеличению интенсивности поглощения (гиперхромии) и положительному сдвигу длины волны максимального поглощения (батохромии) антоциана.

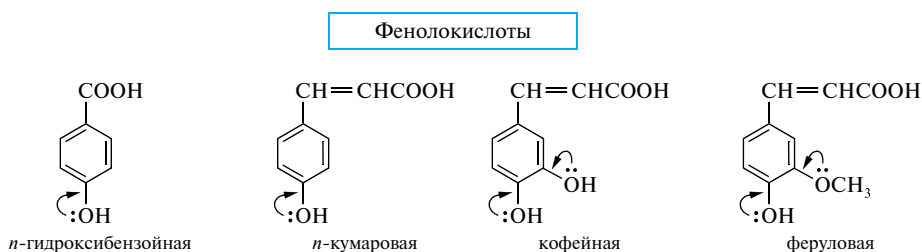
В роли копигментов могут выступать представители различных групп соединений. Наиболее часто ими являются флавоноиды и эфиры корич-



**Рис. 42.2.** Эффект копигментации: изменение спектра поглощения мальвинхлорида (1) при добавлении гиперозида (2) 1 — 0,1 мМ раствор мальвинхлорида в ацетатном буфере 0,2 М, pH 3,65; 2 — раствор мальвинхлорида с добавлением гиперозида в соотношении 1:30

ной кислоты. Так, флавоноидный гликозид — гиперозид (см. схему 42.9) — может выполнять функцию копигмента по отношению к антоцианам, хотя и не имеет собственного поглощения в области выше 400 нм. При добавлении раствора гиперозида к раствору мальвинхлорида (см. схему 42.16) происходит bathochromный сдвиг длины волны максимального поглощения мальвинхлорида более чем на 30 нм и наблюдается существенная гиперхромия (5-кратное возрастание интенсивности поглощения) (рис. 42.2).

**Внутримолекулярная копигментация.** Многие антоцианы существуют в форме не только гликозилированных, но одновременно и ацилированных производных. Ацилирующими агентами служат фенолокислоты гидроксibenзойного (*n*-гидроксibenзойная кислота) и гидроксикоричного типа (*n*-кумаровая, кофейная, феруловая). Примечательно, что в молекулах этих фенолокислот за счет электронодонорных гидроксильных и метоксильных заместителей, проявляющих +*M*-эффект, происходит повышение электронной плотности в фенольном фрагменте, и в целом такая система становится *π*-обогащенной.



Ацилированию подвергается первичноспиртовая группа —CH<sub>2</sub>OH в одном или нескольких углеводных остатках. Например, выделенный из лепестков ипомеи трехцветной антоциановый пигмент, носящий название «небесная лазурь», является одной из самых больших мономерных молекул антоцианов с молекулярной массой 1759 (см. рис. 13 цветн. вкл.).

Молекула антоцианового пигмента ипомеи трехцветной включает:

- пеонидин (антоцианидиновый агликон);
- шесть остатков D-глюкопиранозы (гликозилирующие агенты);
- три остатка кофейной кислоты (ацилирующие агенты).

Пеонидин находится в форме 3,5-дигликозида с той особенностью, что в положении 5 содержится моноглюкозный остаток, а в положении 3 — биозный. Биозный фрагмент представляет собой остаток софорозы, в котором две молекулы D-глюкопиранозы связаны β(1→2)-гликозидной связью (см. 32.1.1). Первичноспиртовая группа в каждом из глюкозных остатков биозы ацилирована кофейной кислотой, в которой, в свою очередь, одна из двух фенольных OH-групп соединена с глюкозным остатком. Более того, в одном случае вновь повторяется ацилирование кофейной кислотой первичноспиртовой группы такого глюкозного остатка и гликозилирование одной из фенольных OH-групп кофейной кислоты (см. рис. 13, а цветн. вкл.).

Такая молекула антоциана представляет собой на первый взгляд довольно громоздкое «сооружение», но в действительности за счет внутримолекулярной ассоциации происходит укладка в очень компактную пространственную структуру, обусловленную способностью ароматических ацильных групп образовывать *внутримолекулярный сэндвич* с антоцианидином в качестве про-

слойки. Такие внутримолекулярные  $\pi, \pi$ -упаковочные слои возникают за счет взаимодействия между двумя *обогащенными* электронной плотностью фенольных фрагментов ацильных групп и *обедненным* электронной плотностью антоцианидиновым (бензопирилевым) фрагментом (см. рис. 13, б цветн. вкл.). Подобный вид внутримолекулярной укладки защищает антоцианидиновое ядро от атаки со стороны внешней среды, например от взаимодействия с водой. Этим объясняется то, что ацилсодержащие антоцианы проявляют необычно высокую стабильность и сохранение цвета в широком интервале pH (в нейтральных и слабокислых водных растворах). В то же время отщепление ацильных групп ведет к нарушению пространственной укладки и соответственно к нарушению стабильности цвета.

Картину разнообразных вариантов сочетания гликозилирования и ацилирования различных антоцианидиновых агликонов дополняют примеры антоцианов — генциодельфина, выделенного из лепестков горечавки Макино, и виолдельфина, выделенного из лепестков дельфиниума гибридного (см. рис. 14 цветн. вкл.). В структуре этих пигментов в том и другом случае в роли агликона выступает дельфинидин.

Генциодельфин является ацилированным тригликозидом дельфинидина и содержит:

- $O$ - $\beta$ -D-глюкопиранозильный остаток в положении 3;
- $O$ - $\beta$ -D-глюкопиранозильные остатки в положениях 5 и 3', ацилированные по первичноспиртовым группам кофейной кислоты.

Виолдельфин является ацилированным дигликозидом дельфинидина и содержит:

- биозный остаток рутинозы в положении 3;
- $O$ - $\beta$ -D-глюкопиранозильный остаток в положении 7, ацилированный по первичноспиртовой группе *n*-кумаровой кислотой. Фенольный гидроксил *n*-кумаровой кислоты, в свою очередь, связан с остатком  $\beta$ -D-глюкопиранозы, ацилированной по первичноспиртовой группе *n*-кумаровой кислотой.

Достаточно приведенных примеров только трех антоциановых пигментов, чтобы представить бесконечное множество возможных вариантов построения ацилированных антоцианов. На базе менее десятка основных антоцианидинов с учетом таких видов модификации, как гликозилирование и ацилирование, уже известно около 550 природных антоцианов. Можно прогнозировать существование невероятно большого числа антоциановых пигментов, в большинстве своем еще не обнаруженных и не выделенных из растений, но ждущих своего изучения.

В области антоцианов наиболее перспективными на современном этапе являются проблемы исследования их структур на надмолекулярном уровне. Именно в потенциальной возможности образования антоцианами бесконечного множества трехмерно структурированных внутри- и межмолекулярных ассоциатов кроется истинная причина обеспечения ими безгранично разнообразной палитры окружающего растительного мира.

### 42.1.3. Флаван-3-олы

К флаван-3-олам в настоящее время проявляется большой интерес, и они являются объектами интенсивных исследований. Известность мономерных флаван-3-олов предопределена их содержанием во многих повсеместно ис-

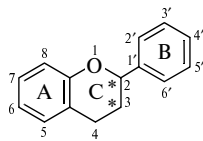
пользуемых в пищевом рационе ингредиентов растительного происхождения (фрукты, ягоды, овощи), а также напитков (кофе, какао, пиво и др.), среди которых безусловным лидером является чай.

Заметным событием явилось открытие в середине XX в. новой группы олигомерных флаван-3-олов — *проантоцианидинов*, которые в короткий срок прославились благодаря присущему им широкому спектру биологического действия. Пионерские работы немецких ученых по обнаружению в растениях и установлению структуры этих соединений (1960-е гг.) были оценены как самые выдающиеся в области природных соединений того периода. В одной из солидных научных монографий прозвучало даже восторженное сравнение значимости этих работ со «вторым изобретением колеса (re-invention of the wheel!)».

**Мономерные флаван-3-олы.** Важнейшими среди мономерных флаван-3-олов являются соединения, называемые зачастую *катехинами* (по первому выделению их из древесины *Acacia catechu*).

! Базовой структурой катехинов является конденсированная система бензольного и пиранового колец, т. е. система 3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана (хромана), содержащая фенильный заместитель в положении 2, имеющая название флаван (см. 27.2.2).

Базовая структура катехинов



ФЛАВАН  
3,4-дигидро-2-фенил-2*H*-бензопиран

! В катехинах в положении 3 гетероциклического кольца С всегда содержится гидроксильная группа. Отсюда их название — флаван-3-олы.

Типичным для флаван-3-олов является 5,7-дигидроксизамещение кольца А; в кольце В гидроксильные группы занимают положения 3',4' или 3',4',5'.

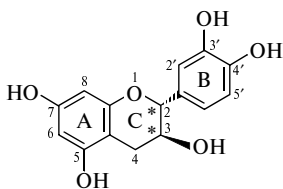
3',4'-Дигидроксизамещение принято называть *пирокатехиновым* по аналогии с двухатомным фенолом пирокатехином (см. табл. 15.1), а 3',4',5'-тригидроксизамещение — *пирогаллольным* по аналогии с трехатомным фенолом пирогаллолом (см. табл. 15.1). В последнем случае в название включается приставка «галло», например галлокатехин.

Группу основных природных мономерных флаван-3-олов составляют следующие соединения (схема 42.17):

- (+)-катехин и его эпимер по С-3 — (–)-эпикатехин с 3',4'-дигидроксизамещенным кольцом В;
- (+)-галлокатехин и его эпимер по С-3 — (–)-эпигаллокатехин с 3',4',5'-тригидроксизамещенным кольцом В.

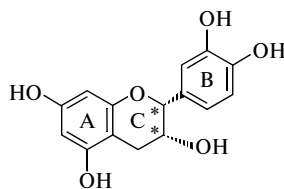
В молекулах флаван-3-олов имеются два центра хиральности — асимметрические атомы углерода С-2 и С-3. Атом углерода С-2 во всех этих соединениях имеет *R*-конфигурацию, обусловленную исходной конфигурацией атома С-2 в молекулах биогенетических предшественников (прекурсоров).

транс или (2*R*,3*S*)

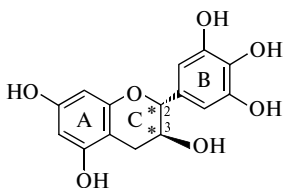


(+)-КАТЕХИН  
3,4-дигидро-2-(3,4-дигидроксифенил)-  
2*H*-1-бензопирантриол-3,5,7

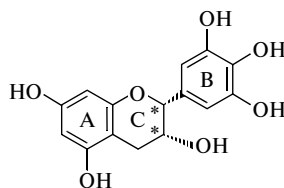
цис или (2*R*,3*R*)



(-)-ЭПИКАТЕХИН  
3,4-дигидро-2-(3,4-дигидроксифенил)-  
2*H*-1-бензопирантриол-3,5,7



(+)-ГАЛЛОКАТЕХИН  
3,4-дигидро-2-(3,4,5-тригидроксифенил)-  
2*H*-1-бензопирантриол-3,5,7



(-)-ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН  
3,4-дигидро-2-(3,4,5-тригидроксифенил)-  
2*H*-1-бензопирантриол-3,5,7

! Флаван-3-олы биогенетически происходят от флаванолов (дигидрофлаванолов).

Прекурсором (+)-катехина является (2*R*,3*R*)-дигидрокверцетин, а (+)-галлокатехина — (2*R*,3*R*)-дигидромирицетин (схема 42.18). Известно, что эти соединения в растительном мире встречаются преимущественно в виде 2*R*,3*R*-стереоизомеров (см. 42.1.1; рис. 10, *a*, *б* цветн. вкл.). Как видно из схемы 42.18, (2*R*,3*R*)-дигидрофлаванолы образуют соответствующие (2*R*,3*S*)-флаван-3-олы. В действительности конфигурация атома С-3 сохраняется, а изменение названия обусловлено другой последовательностью старшинства окружающих этот атом лигандов (в частности, за счет того, что во флаван-3-олах атом С-4 не связан с атомом кислорода).

Энантиомеры с 2*S*,3*R*-конфигурацией — *ent*-катехин и *ent*-эпикатехин (префикс *ent* означает «энантиомер») — встречаются очень редко. Но в отдельных случаях они бывают характерны для какого-либо растения; например, *ent*-катехин был обнаружен в растениях семейства пальм (*Palmae*). При нагревании *in vitro* водных растворов (+)-катехина или (-)-эпикатехина может происходить процесс эпимеризации по С-2 (схема 42.19), характерный вообще для флавоноидов с насыщенной связью С-2—С-3 (см. схему 42.14).

Специфическим видом производных флаван-3-олов являются *галлаты* — ацилированные галловой кислотой по 3-ОН-группе соединения (схема 42.20).

В УФ-свете катехины бесцветны, а их галлаты темного цвета с фиолетовым оттенком.

Схема 42.18. Пути биосинтеза флаван-3-олов

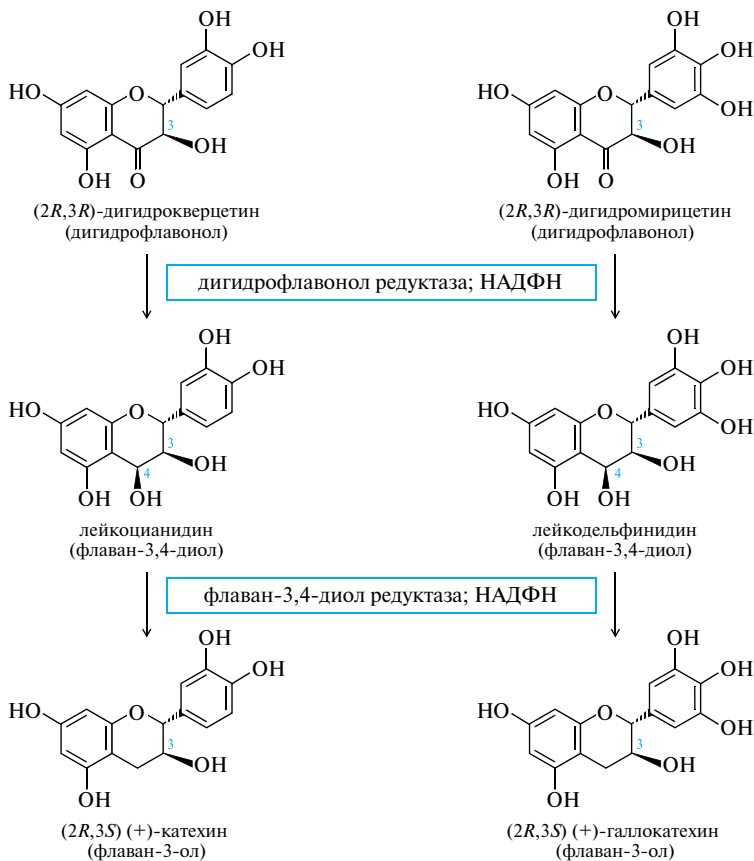
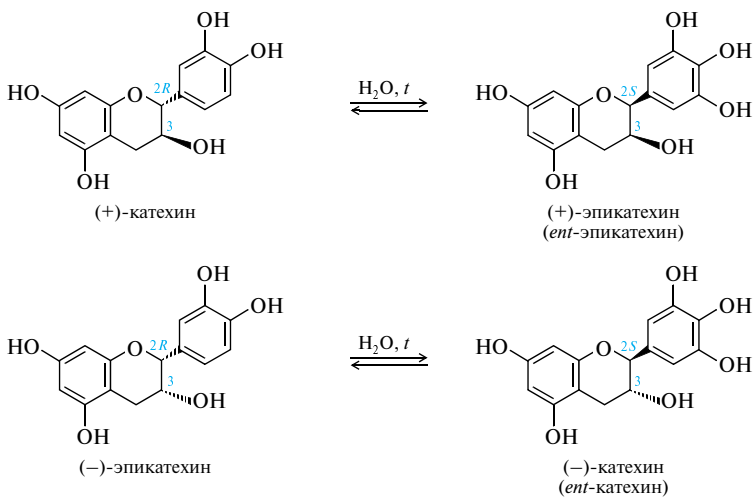
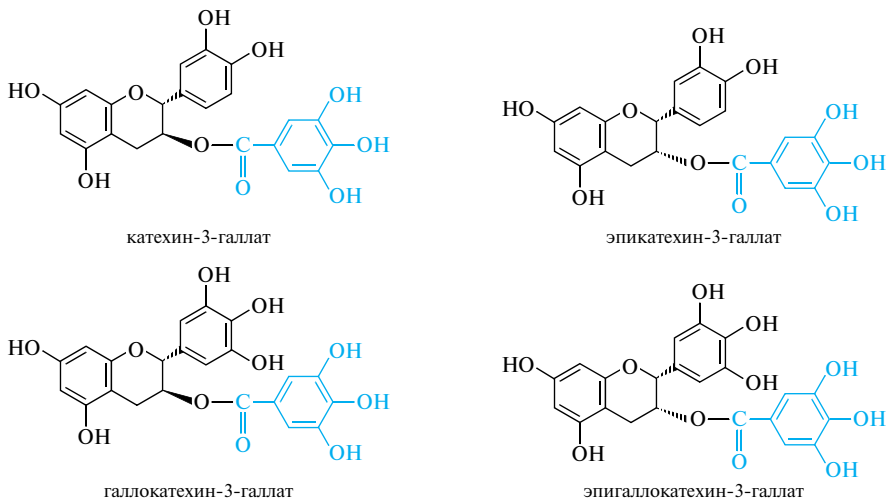


Схема 42.19. Эпимеризация флаван-3-олов по С-2





По своему пространственному строению флаван-3-олы во многом подобны дигидрофлавонолам (см. 42.1.1). Структурным фрагментом флаван-3-олов служит гетероцикл 3,4-дигидро-2*H*-пиран, привносящий в молекулу конформацию полукресла (см. рис. 42.1, б).

Наиболее предпочтительными для *транс*-флаван-3-олов являются конформации с квазиэкваториальным 2-фенильным заместителем, занимающие промежуточное положение между «идеальными» конформациями полукресла и софы.

Конформации софы являются модификациями конформации полукресла, где атом С-2 (или С-3) *копланарен* с атомом С-4 и атомом кислорода пиранового цикла, т. е. более «уплощенное» кресло.

Большое внимание к стереохимическому и, в частности, конформационному строению флаван-3-олов оправдано тем, что полученные данные для мономерных «родительских» молекул могут быть экстраполированы на их димеры и более высокие олигомеры с целью выяснения пространственной укладки, имеющей большое значение для выполнения ими соответствующей биологической роли.

**Конденсированные флаван-3-олы.** Олигомеры, построенные из мономерных единиц флаван-3-олов, называют *проантоцианидинами*.

Наиболее распространены представители двух групп проантоцианидинов — процианидинов и прodelьфинидинов. В этих названиях отражается соответствие модели гидроксизамещения цианидину (3,5,7,3',4') или дельфинидину (3,5,7,3',4',5') (см. схему 42.16).

Процианидины включают в построение олигомерных цепей следующие мономерные единицы (см. схемы 42.17 и 42.20):

- (+)-катехин;
- (-)-эпикатехин;
- катехин-3-галлат;
- эпикатехин-3-галлат.

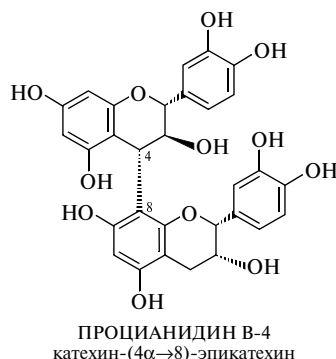
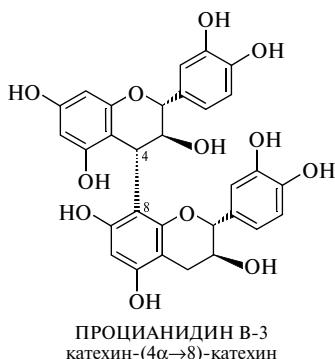
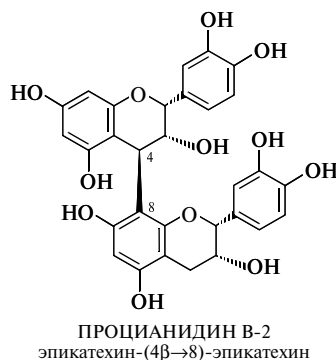
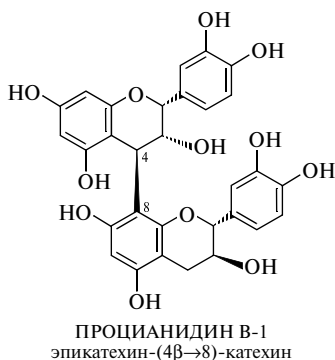
Продельфинидины включают в построение олигомерных цепей следующие мономерные единицы (см. схемы 42.17 и 42.20):

- (-)-эпигаллокатехин;
- (+)-галлокатехин;
- эпигаллокатехин-3-галлат;
- галлокатехин-3-галлат.

Построение димеров с учетом сочетания конформационных и конфигурационных параметров мономерных единиц приводит к сложным пространственным структурам.

Как правило, между двумя мономерными звеньями осуществляется углерод-углеродная связь 4→8 или 4→6. Проантоцианидины с таким типом связывания относятся к группе В (схема 42.21); в группе А осуществляется более сложный способ связывания с учетом дополнительной связи С–О. Атом С-4 в процианидинах В-1 и В-2 имеет *R*-конфигурацию, а в процианидинах В-3 и В-4 — *S*-конфигурацию. Свободное вращение вокруг «межфлавановой» связи С-4→С-8 (или С-6), находящейся во внутримолекулярном пространстве, почти полностью ограничено, что является еще одним примером ранее рассмотренной атропоизомерии (см. 4.3.3).

Схема 42.21. Структура и стереохимическая структура типичных процианидиновых димеров типа В





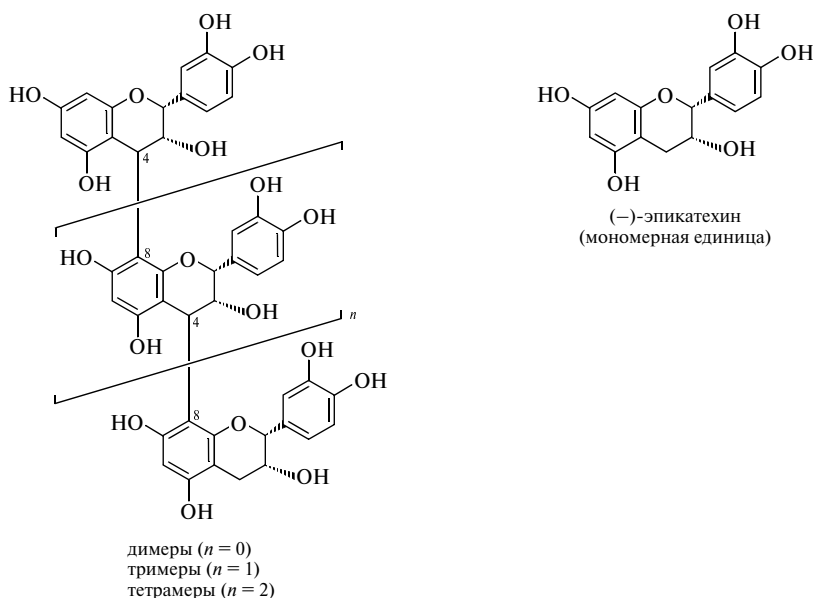
**Проантоцианидины некоторых растительных источников.** Проантоцианидины характерны для большого числа широко используемых человеком пищевых растительных источников и соответствующей продукции — какао-бобы (шоколадные изделия), яблоки (соки, джемы), черный виноград (красное вино), ячмень (пиво), чай и др. Каждому из них присущи специфические проантоцианидины, различающиеся по природе исходных мономеров и их сочетанию, а также степени конденсации (заметим, что в данном случае слово «конденсация» используется не в значении строго химического термина, а в обыденном смысле — *сгущение, скопление* и т. п.). Обычно проантоцианидины того или иного растительного материала представляют собой смеси олигомеров, содержащих в своем составе от двух (димеры), трех (тримеры) и выше — до 8—10 остатков флаван-3-олов («мономерных» звеньев).

**Какао-бобы** — плоды какао-дерева *Theobroma cacao* L. Название «шоколадного» дерева, данное шведским ботаником К. Линнеем, переводится как «пища богов». Х. Колумб впервые привез какао-бобы в Европу в 1502 г., и только 300 лет спустя появились первые плитки шоколада. Ежегодно в мире производится около 2,5 млн тонн какао-бобов, большая часть которых используется в производстве шоколада. Популярность этого продукта со временем только возрастает. Достаточно сказать, что, например, в Англии годовое потребление шоколада оценивается в 7 кг на человека.

Полифенольные соединения какао и шоколада проявляют антиоксидантные свойства и оказывают положительное влияние на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний.

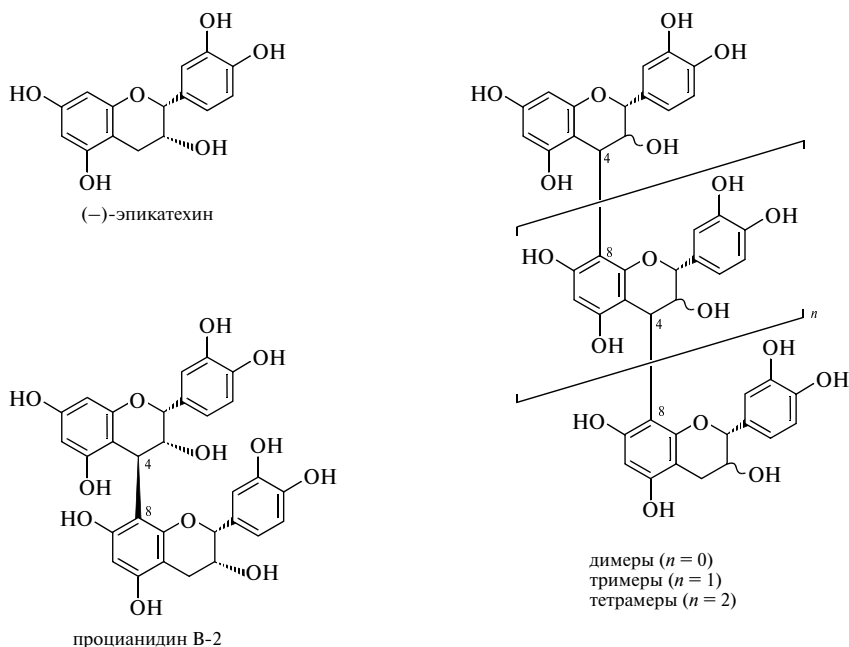
В какао-бобах и во всех видах шоколадной продукции содержатся процианидины, построенные только из одного мономера — (–)-эпикатехина с относительно небольшой степенью поликонденсации (от двух до четырех мономерных звеньев) (схема 42.22).

С х е м а т 42.22. Некоторые важнейшие процианидины какао-бобов



**Яблоки** составляют примерно 15% мировой фруктовой продукции. Для яблок характерно содержание мономерного (–)-эпикатехина и его димера — процианидина В-2. В составе три- и тетрамеров, кроме (–)-эпикатехина, содержатся звенья (+)-катехина (схема 42.23). В яблоках обнаружены также процианидины с более высокой степенью поликонденсации. Например, в экстракте яблок сорта *Red Delisios* содержатся процианидины со степенью конденсации  $n = 12$ .

Схема 42.23. Некоторые важнейшие процианидины яблок



**Черный виноград** отличается высоким содержанием процианидинов. Мономерные единицы представлены (+)-катехином и (–)-эпикатехином, димерные — процианидином В-1, а в составе три- и тетрамеров сочетаются обе мономерные единицы (схема 42.24). В 1 кг свежего черного винограда, используемого для производства красных вин, содержится 0,4 г антоцианов, 0,4 г мономерных флаван-3-олов и 0,5 г олигомерных процианидинов.

**Зеленый чай** содержит димерные процианидины и продельфинидины. При этом для всех димеров характерно ацилирование галловой кислотой 3-ОН-группы в одном или одновременно в двух мономерных звеньях (схема 42.25).

В технологическом процессе получения черного чая происходит ферментативное (с участием полифенолоксидазы) окисление флаван-3-олов с образованием *теафлавинов*, ответственных за желто-оранжевую окраску. Принципиальная схема образования теафлавинов включает окислительную конденсацию *орто*-дигидроксифенильного кольца В эпикатехинового производного

с соответствующим *орто*-дигидроксифенильным кольцом В эпигаллокатехинового производного бензотрополонового фрагмента теафлавинов.

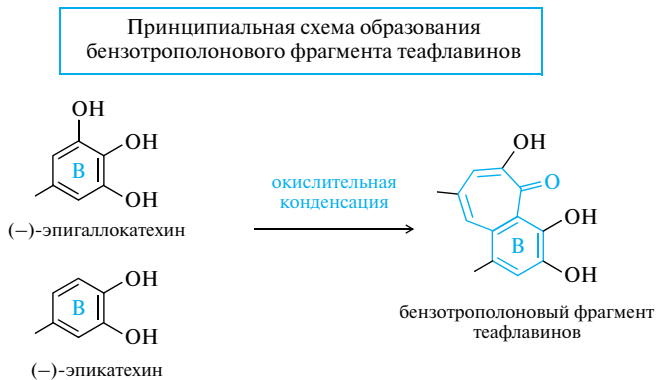
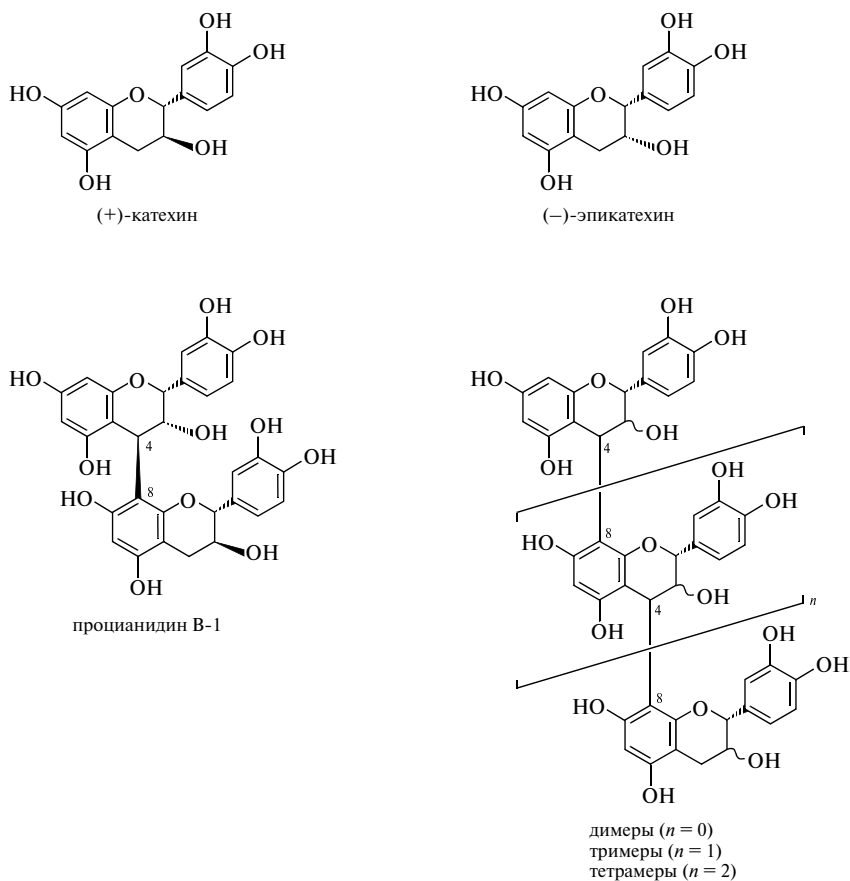
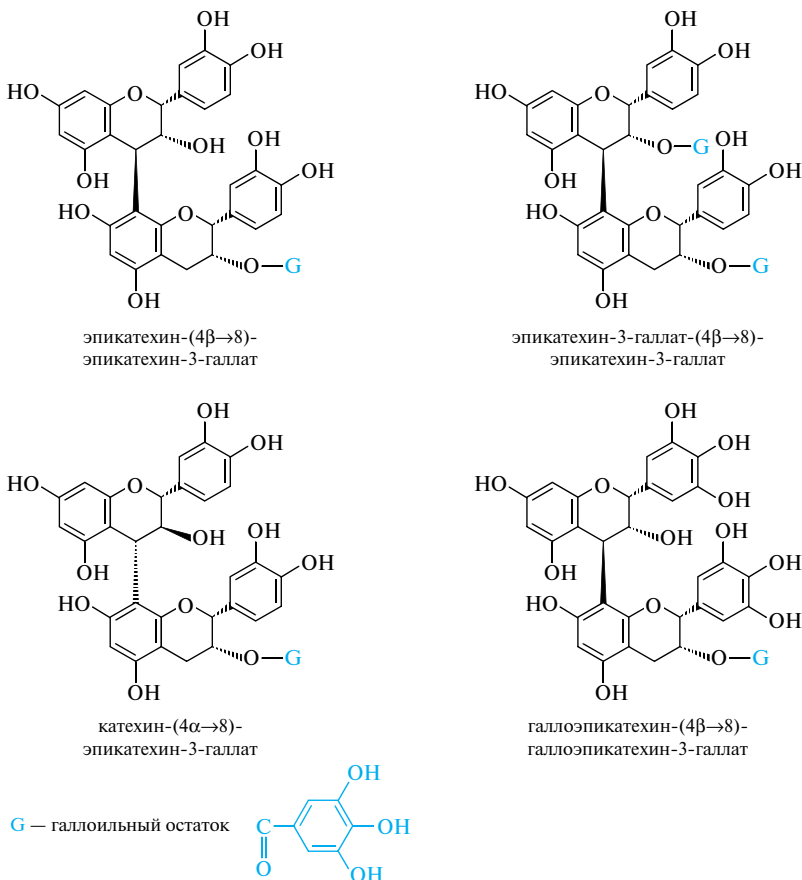


Схема 42.24. Некоторые важнейшие процианидины черного винограда

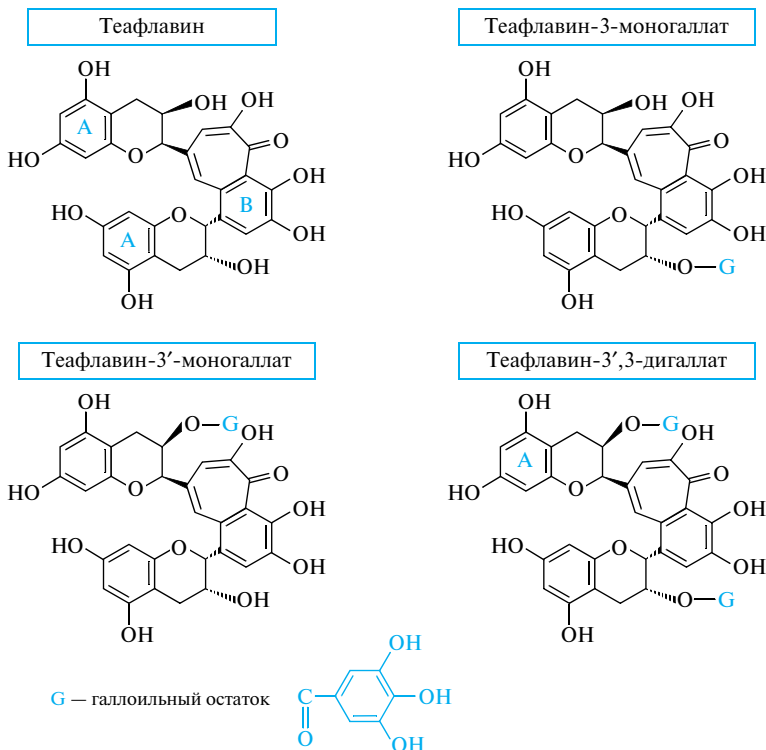




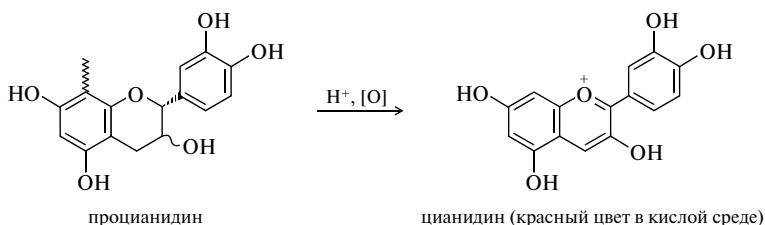
В черном чае обнаружены четыре основных теафлавина (схема 42.26), содержание которых достигает 2%.

Термин «проантоцианидины» вызывает ассоциацию с антоцианидинами (см. 42.1.2), хотя структурной основой проантоцианидинов являются не антоцианидины, а флаван-3-олы. Взаимосвязь этих веществ была обнаружена в практической жизни задолго до того, как стало известно химическое строение проантоцианидинов.

Крупнейшие библиотеки Англии в самом начале XX в. забили тревогу о «болезни» ценнейших экземпляров книг, переплетенных в натуральную кожу. Начальным симптомом было «покраснение» («красная гниль») кожи, затем появление трещин и даже рассыпание в порошок. Поскольку сохранность таких книг в библиотеках исчислялась веками, то появившуюся «эпидемию» связали с периодом индустриализации и соответственно загрязнением воздушного бассейна, в частности оксидами серы и азота. Экспериментально было установлено, что натуральная кожа хорошо впитывает с воздухом кислые «загрязнения» и под влиянием возникшей повышенной кислотности в коже происходит гидролитическое расщепление белков, ведущее к ее разрушению. Однако это обстоятельство однозначно не объясняло сущности симптома «покраснения».



Диагноз был установлен лишь в середине XX в., когда обратились к изучению роли экстрактов сумаха, квебрахо, мимозы, используемых с древних времен для дубления кожи. Оказалось, что наряду с дубильными танинами (см. 31.3.3) эти экстракты содержат вещества, способные в кислой среде подвергаться окислительному превращению в антоцианидины. А как известно, антоцианидины в кислой среде имеют красную окраску, чем и объяснялось появление красного окрашивания кожи. Таким веществам с еще неизвестным в то время строением было дано общее название «проантоцианидины» (предшественники антоцианидинов).



#### 42.1.4. Изофлавоноиды

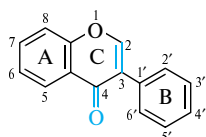
В отличие от флавонов и флаванонов, принадлежащих к группе 1,3-дифенилпропаноидов (см. схему 42.1), изофлавоноиды относятся к 1,2-дифенилпропаноидам (см. схему 42.2). Их структурное отличие состоит в переме-

шении фенольного заместителя В от концевго атома пропаноидного фрагмента к центральному.

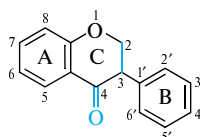
! Базовой структурой изофлавонов является конденсированная система бензольного кольца А и  $\gamma$ -пирана (4H-пиранона-4), т. е. система 4H-1-бензопиранона-4 (см. 27.2.2), содержащая фенольный заместитель в положении 3 гетероциклического кольца С.

! Базовой структурой изофлаванонов является конденсированная система бензольного кольца А и 2,3-дигидро- $\gamma$ -пирана (2,3-дигидро-4H-пиранона-4), т. е. система 2,3-дигидро-4H-1-бензопиранона-4 (см. 27.2.2), содержащая фенольный заместитель в положении 3 гетероциклического кольца С.

Базовые структуры изофлавоноидов



ИЗОФЛАВОН  
3-фенил-4H-1-бензопиранон-4

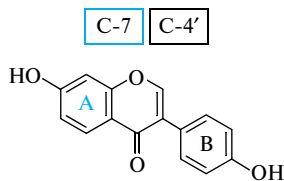


ИЗОФЛАВАНОН  
2,3-дигидро-3-фенил-4H-1-бензопиранон-4

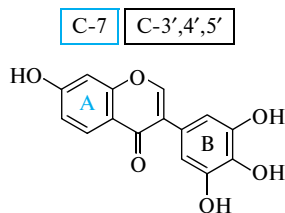
Изофлавоноидам присуще достаточно компактное распространение в растительном мире. Исторически их связывают преимущественно с семейством бобовых (*Leguminosae*) и особенно с соей, но встречаются они и в растениях других семейств — розоцветных (*Rosaceae*), подокарповых (*Podocarpaceae*), ирисовых (*Iridaceae*) и др.

Укоренившиеся тривиальные названия изофлавоноидов также связаны с их растительными источниками: глицитеин — из сои (*Glycine max*); генис-

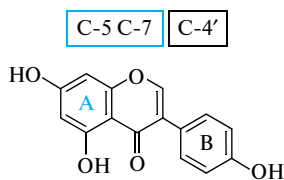
Схема 42.27. Некоторые важнейшие изофлавоны



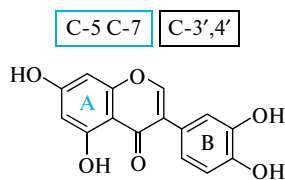
ДАИДЗЕИН  
7-гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиранон-4



БАПТИГЕНИН  
7-гидрокси-3-(3,4,5-тригидроксифенил)-4H-1-бензопиранон-4



ГЕНИСТЕИН  
5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопиранон-4



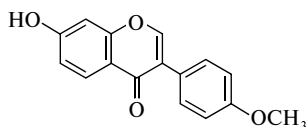
ОРОБОИН  
5,7-дигидрокси-3-(3,4-дигидроксифенил)-4H-1-бензопиранон-4

теин — из дрока красильного (*Genista tinctoria* L.); афформозин — из афформозии золотистой (или перикопсиса высокого) (*Pericopsis elata* (Harms) van Meeuwen); пратензин — из клевера красного, или лугового (*Trifolium pratense* L.); сантал — из птерокарпуса сандалового (красного сандалового дерева) (*Pterocarpus santalinus* L.); софорикозид — из плодов софоры японской (*Sophora japonica* L.) (формулы названных соединений приведены в схемах 42.27—42.29).

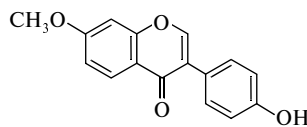
Применение систематической номенклатуры ИЮПАК основано на тех же правилах, что и для флавонов и флаванонов (см. 42.1.1). Многочисленные примеры названий изофлавоноидов по номенклатуре ИЮПАК приведены в схемах 42.27—42.29.

#### Схема 42.28. Некоторые метиловые эфиры изофлавонов

##### Монометиловые эфиры даидзеина

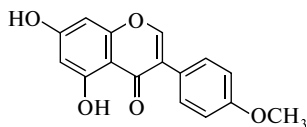


**ФОРМОНОНЕТИН**  
7-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

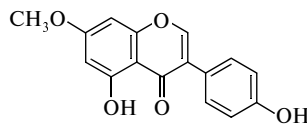


**ИЗОФОРМОНОНЕТИН**  
7-метокси-3-(4-гидроксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

##### Монометиловые эфиры генистеина

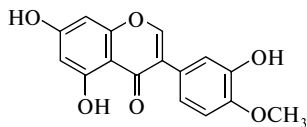


**БИОХАНИН А**  
5,7-дигидрокси-3-(4-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

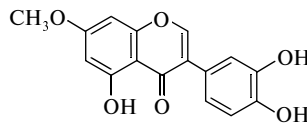


**ПРУНЕТИН**  
5-гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-7-метокси-  
4*H*-1-бензопиранон-4

##### Монометиловые эфиры оробола

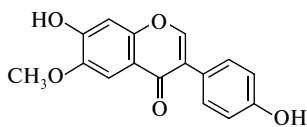


**ПРАТЕНЗЕИН**  
5,7-дигидрокси-3-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

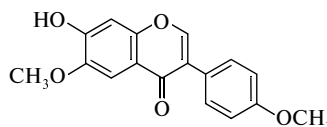


**САНТАЛ**  
5-гидрокси-3-(3,4-дигидроксифенил)-7-метокси-  
4*H*-1-бензопиранон-4

##### Моно- и диметиловые эфиры 4',6,7-тригидроксиизофлавона



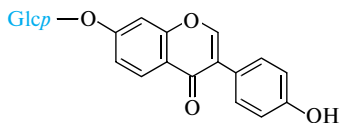
**ГЛИЦИТЕИН**  
7-гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-6-метокси-  
4*H*-1-бензопиранон-4



**АФРОРМОЗИН**  
7-гидрокси-6-метокси-3-(4-метоксифенил)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

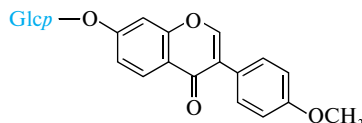
Схема 42.29. Некоторые *O*-гликозиды изофлавонов

Даидзин



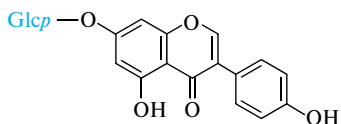
7-β-D-гликозид даидзеина,  
3-(4-гидроксифенил)-7-(β-D-гликопиранозилокси)-  
4*H*-1-бензопиранон-4

Ононин



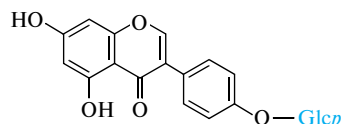
7-β-D-гликозид формонетина,  
7-(β-D-гликопиранозилокси)-  
3-(4-метоксифенил)-4*H*-1-бензопиранон-4

Генистин



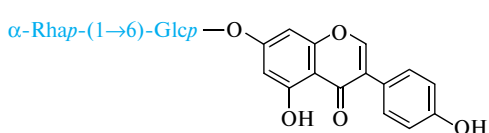
7-β-D-гликозид генистеина,  
5-гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-  
7-(β-D-гликопиранозилокси)-4*H*-1-бензопиранон-4

Софорикозид



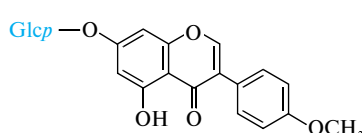
4'-β-D-гликозид генистеина,  
5,7-дигидрокси-3-[4-(β-D-гликопиранозилокси)фенил]-4*H*-1-бензопиранон-4

Сферобиозид



7-β-рутинозид генистеина,  
5-гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-  
7-(β-рутинозилокси)-4*H*-1-бензопиранон-4

Сиссотрин



7-β-D-гликозид биоханина А,  
5-гидрокси-7-(β-D-гликопиранозилокси)-  
3-(4-метоксифенил)-4*H*-1-бензопиранон-4

Для изофлавоноидов характерны такие же модели гидроксигруппы- (см. схему 42.27) и метоксизамещения (см. схему 42.28), что и в ряду флавонов и флавононов (см. схемы 42.4; 42.5). Однако наблюдается и некоторая структурная специфика. Так, у изофлавоноидов чаще встречается отсутствие гидроксильной группы в положении 5 (даидзеин, баптигенин) и, наоборот, присутствие гидроксильных (метоксильных) групп в положении 6 (глицитеин, афрормозин). Замечено, что 6- и 2'-гидроксилирование преобладает у изофлавоноидов тропических растений.

Гликозидные формы изофлавоноидов представляют собой, в основном, 7-гликозиды (даидзин, генистин) и 7-рамнозилгликозиды (рутинозиды), значительно реже встречается аналогичное гликозилирование в положении 4' (софорикозид, см. схему 42.29).

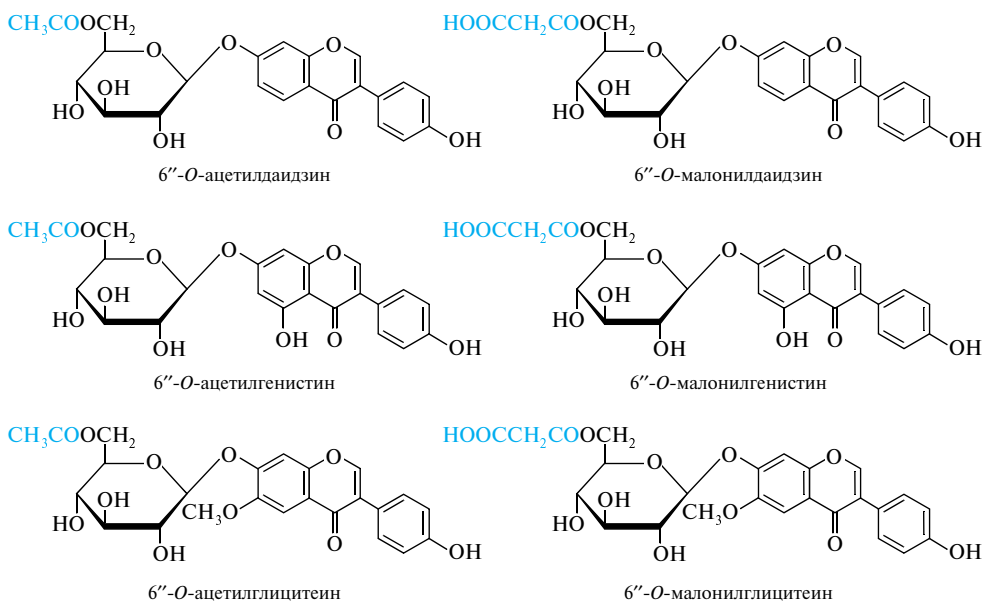
Изофлавоновые гликозиды часто бывают ацилированы уксусной или малоновой кислотой по первичноспиртовой группе глюкозного остатка (схема 42.30).

Соя и соевая продукция являются богатейшим источником изофлавонов — даидзеина, генистеина и глицитеина (см. схемы 42.27; 42.28). Эти изофлавоны и их метаболиты имеют структурное подобие с эстрадиолом (см. 36.7.2; 40.5) и способны блокировать в организме эстрогенные рецепторы и таким образом ингибировать синтез эстрогенов. Другими словами, изофлавоны, и в первую



очередь даидзеин и генистеин, являются нестероидными соединениями, обладающими эстрогенной активностью. Отсюда и их название — *фитоэстрогены*. Фитоэстрогены привлекли большое внимание в связи с тем, что показали способность снижать риск некоторых таких форм рака, как рак груди и рак простаты.

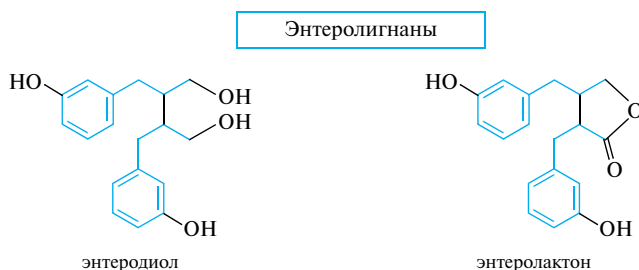
Схема 42.30. **Важнейшие ацилированные гликозиды изофлавонов**



Популярность изофлавоноидов обусловлена тем, что они рассматриваются как природная альтернатива традиционной гормонозаместительной терапии, например при лечении постменопаузальных и других расстройств.

Поскольку изофлавоны содержатся в таких травах, как клевер, люцерна и т. п., то они могут вносить вклад в способность этих кормовых растений (съедаемых в избыточном количестве) вмешиваться в репродукцию животных, например приводить к бесплодию (как это было со стадами овец в Австралии, пасущимися на засеянных люцерной полях).

**Энтеролигнаны.** В последнее время в группу фитоэстрогенов, наряду с изофлавоноидами, включены еще так называемые *энтеролигнаны*, обнаруженные в организмах животных и человека. Энтеролигнаны обладают выраженной эстрогенной активностью.



Прекурсорами энтеролигнанов служат растительные лигнаны (их общая формула  $C_6-C_3-C_3-C_6$ ), содержащиеся во многих растительных источниках, например в семенах льна, в красном клевере, в листьях и плодах форсайтии (сем. маслиновых) и особенно в цельном зерне. Отсюда понятен интерес к их включению в систему функционального питания. Например, в Китае листья произрастающих там видов форсайтии рекомендованы в качестве чаев для профилактики гормонозависимых раковых заболеваний.

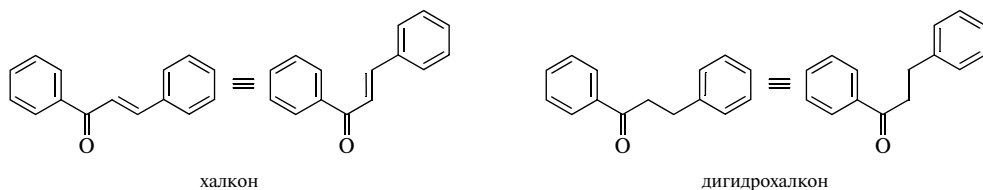
Особенно богата лигнанами древесина хвойных пород. Даже названия таких известных лигнанов, как пинорезинол (древесина сосны *Pinus*), ларицирезинол, изоларицирезинол, секоизоларицирезинол (древесина лиственницы *Larix*), связаны с источниками их первоначального выделения. Это немаловажное обстоятельство открывает перспективу использования такого сырьевого источника для получения новых лекарственных средств.

### 42.1.5. Халконы

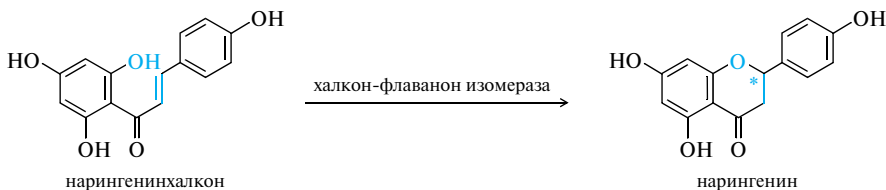
Халконы и родственные им дигидрохалконы с позиций химического строения составляют обособленную группу в семействе флавоноидов, поскольку в своей базовой структуре они не содержат гетероциклического кольца С.



Кольцо А в халконах биосинтетически эквивалентно кольцу А в гетероциклических флавоноидах. Условно принято писать его в формуле слева и нумерацию в нем производить цифрами со штрихами. Соответственно «правое» фенильное кольцо отождествляется с кольцом В. Часто формулы халконов и дигидрохалконов записывают так, чтобы становилось более зримым их сходство с базовыми структурами флавонов и флаванонов.

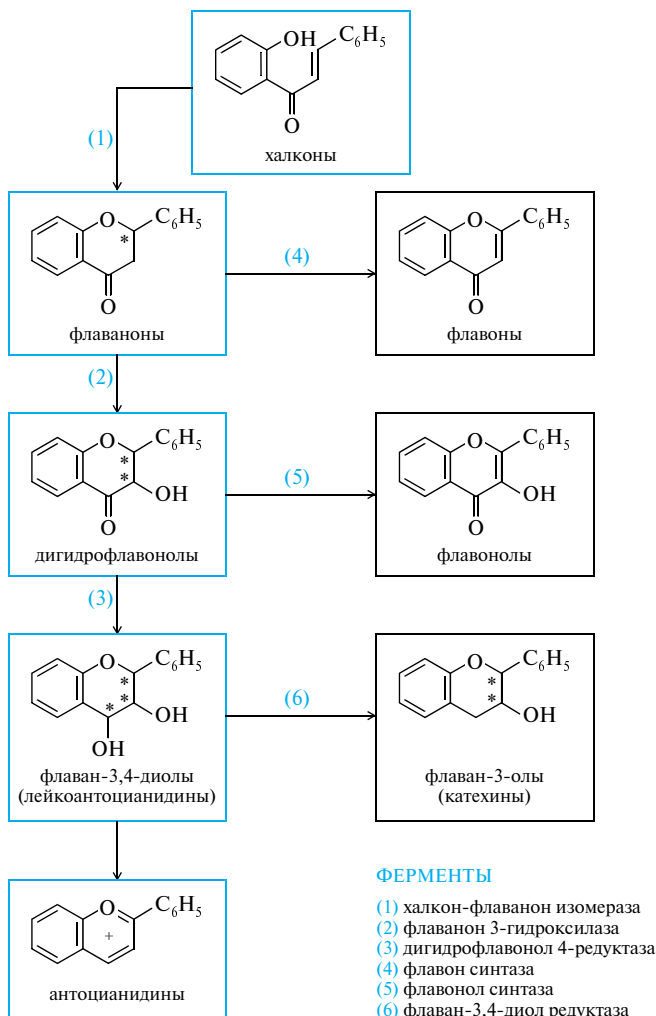


С биохимической точки зрения уникальность халконов состоит в том, что они находятся на первой ступени биогенеза семейства флавоноидов. Так, от образовавшегося в растениях по ацетатно-шикиматному пути нарингенинхалкона (как от «прародителя») на следующей стадии (с участием фермента халкон-флаванон изомеразы) получается флаванон нарингенин.



Осуществившийся переход от халкона к флаванону продолжается далее в виде цепочки последовательных биосинтетических реакций получения разных групп соединений внутри семейства флавоноидов (схема 42.31). Для каждой из стадий достоверно известны «свои» ферменты (кроме синтеза антоцианидинов).

Схема 42.31. Принципиальная последовательность биосинтетических путей внутри семейства флавоноидов



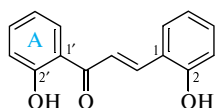
Таким образом, несмотря на кажущееся отличие в строении, халконы, являясь прекурсорами флаванонов, имеют родственное отношение ко всем другим группам соединений семейства флавоноидов и занимают важное место в истоках их биосинтеза.

Примеры наиболее известных халконов, выделенных из различных растений, приведены на схеме 42.32. По положению гидроксильных групп в кольце А халконы делятся на группы моно-, резорцинового и флороглюцинового ти-

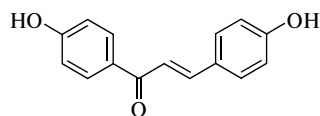
пов гидроксизамещения (см. схему 42.32). Резорциновый тип соответствует 2',4'-гидроксизамещению по аналогии с *мета*-замещением в резорцине (см. табл. 15.1); флороглюциновый тип — 2',4',6'-замещению по аналогии с *симм*-замещением во флороглюцине (см. 20.6).

Схема 42.32. Некоторые важнейшие халконы

Тип моногидроксизамещения кольца А

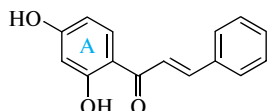


2',2'-дигидрохалкон

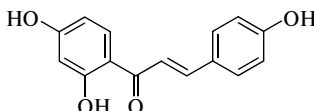


4',4'-дигидрохалкон

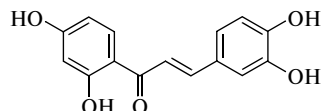
Резорциновый тип гидроксизамещения кольца А



2',4'-дигидрохалкон

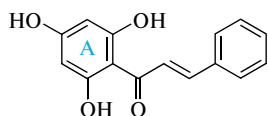


2',4',4'-тригидрохалкон  
(изоликвиритигенин)

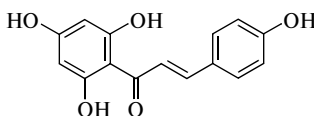


2',4',3,4-тетрагидрохалкон  
(бутеин)

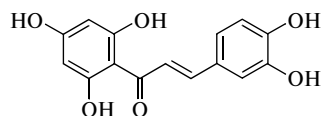
Флороглюциновый тип замещения кольца А



2',4',6'-тригидрохалкон



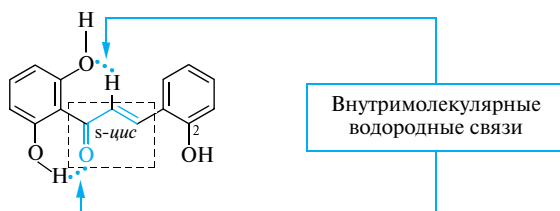
2',4',6',4'-тетрагидрохалкон  
(нарингенинхалкон)



2',4',6',3,4-пентагидрохалкон

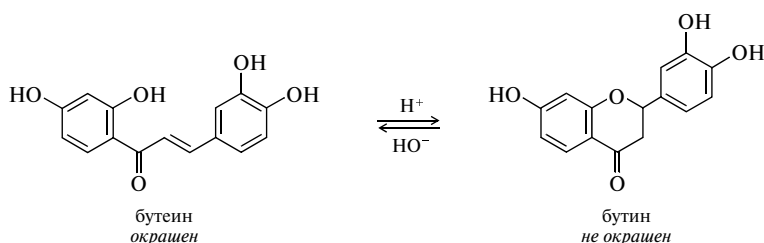
Халконы — окрашенные вещества, что обусловлено наличием в их структуре сопряженной системы. В УФ-свете они флуоресцируют желтым или коричневым, а после обработки аммиаком — красным цветом.

Карбонильная группа в молекулах халконов имеет *s-цис* ориентацию по отношению к *транс*-С=С и образует *внутримолекулярную* водородную связь (0,258 нм) с 4'-ОН-группой (подробнее об *s-цис*- и *s-транс*-конформерах см. 9.3.3). При наличии гидроксильной группы в положении 2' образуется еще одна внутримолекулярная водородная связь между этой группой и  $\alpha$ -атомом водорода двойной связи. Несмотря на наличие довольно большой сопряженной системы, в молекуле халкона фенильные кольца не являются строго планарными и находятся под углом 13°.

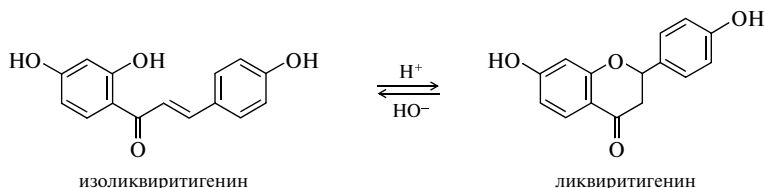


В растениях халконы часто содержатся одновременно со своими ближайшими «соседями» по биогенезу — флаванонами. Так, обуславливающий яркую окраску цветков восточноазиатского дерева бугеи великолепной (*Butea frondosa* Rox., сем. бобовых) халкон бугеин (в виде гликозида) сопровождается неокрашенным флаваноном бутинном. Их взаимопревращение является обычным биохимическим процессом, протекающим в исходных растениях. Такой процесс является примером хорошо изученной *халкон-флаваноновой изомеризации*. В кислой среде равновесие сдвигается в сторону замыкания цикла, т. е. образования флаванона; в щелочной — в сторону размыкания цикла, т. е. образования халкона. В молекуле халкона все атомы углерода находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации и образуют единую сопряженную систему, обуславливающую окраску вещества. В молекуле флаванона цепь сопряжения нарушается из-за того, что атомы С-2 и С-3 находятся в состоянии  $sp^3$ -гибридизации.

Халкон-флаваноновая изомеризация



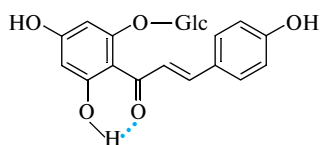
Халкон-флаваноновая изомеризация может сопровождать и технологические процессы получения лекарственных средств из растительного сырья. Например, корневища и корни солодки голой (лакрицы) (*Glycyrrhiza glabra* L.) и солодки уральской (*G. uralensis* Fish., сем. бобовых), являющиеся сырьем для получения известного противоязвенного препарата *ликвиритона*, содержат пары соответствующих друг другу халконов и флаванонов. В частности, такой парой взаимопревращаемых изомеров являются изоликвиритигенин (см. схему 42.32) и ликвиритигенин (см. схему 42.5).



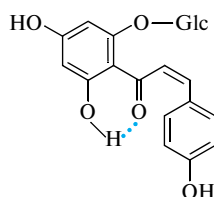
Поскольку в составе препарата ликвиритона преобладающими являются флаваноны, то соответственно условия технологического процесса (рН, температурный режим, растворитель) должны быть направлены на смещение изомеризации в сторону замыкания цикла.

Аналогичная ситуация наблюдается при получении известного желчегонного препарата *фламина* из соцветий бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench). Обеспечивающими фармакологическое действие препарата являются изосалипурпозид (халконовый гликозид) и нарингенин-

5-глюкозид (флаванононовый глюкозид), способные к взаимопревращению. В исходном сырье эти компоненты содержатся в соотношении 1:1,5, а непосредственно в препарате — в соотношении 1:4,1. Возрастание почти в три раза количества флаванонового компонента объясняется протеканием реакции циклизации в условиях технологического процесса. При изучении реакции халкон-флаваноновой изомеризации изосалипурпозид, существующего в более устойчивой *E*-конфигурации, было обнаружено, что процесс циклизации одновременно сопровождается образованием *Z*-изомера изосалипурпозид (в растворе универсального буфера pH 7,3 как при длительном стоянии, так и при нагревании) (подробнее о *E,Z*-номенклатуре π-диастереомеров см. 4.2.6). Основной отличительный признак этих π-диастереомеров состоит в различии их поглощения в УФ-области спектра: у *E*-изомера имеется интенсивная полоса при 373 нм, а у *Z*-изомера эта полоса претерпевает гипсохромный сдвиг на 20 нм со снижением интенсивности в 2—3 раза.



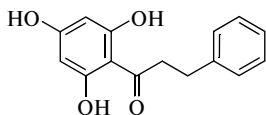
(*E*)-*s*-*cis*-изосалипурпозид



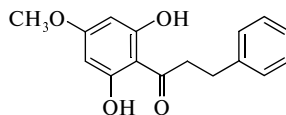
(*Z*)-*s*-*cis*-изосалипурпозид

**Дигидрохалконы**, как и халконы, довольно широко распространены в растительном мире (схема 42.33).

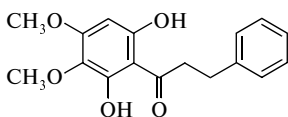
Схема 42.33. Некоторые представители дигидрохалконов и их производных



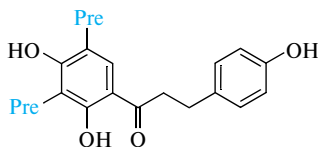
2',4',6'-тригидроксидигидрохалкон



2',6'-дигидрокси-4'-метоксидигидрохалкон



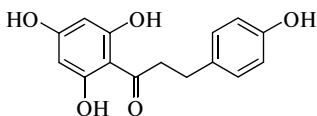
2',6'-дигидрокси-3',4'-диметоксидигидрохалкон



2',4',4'-тригидрокси-3',5'-ди(3-метилбутен-2-ил)-дигидрохалкон

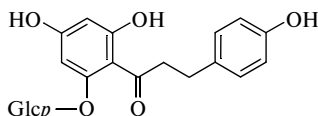


Флоретин



2',4',6',4'-тетрагидроксидигидрохалкон

Флоридзин



4',6',4'-тригидрокси-2'-(β-D-глюкопиранозилокси)-дигидрохалкон

Для дигидрохалконов характерны одинаковые с халконами модели гидроксизамещения; существуют они в виде таких производных, как метиловые эфиры, гликозиды и особенно часто в виде *C*-алкилированных, в частности пренилированных, производных. Среди дигидрохалконов широко известны флоретин и его 2'-гликозид (см. схему 42.33), обнаруженные в листьях и коре корней яблони, в коже яблок, коже абрикосов. 2',4',6'-Тригидроксидигидрохалкон и его 4'-метиловый эфир найдены в почках тополя. Пренилированные производные дигидрохалконов содержатся в солодке.

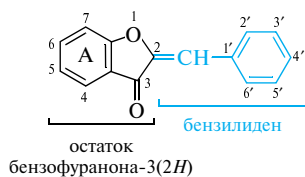
Халконы и дигидрохалконы характерны для семейства лавровых (*Lauraceae*). Все лавровые — ароматические кустарники или деревья — хорошо знакомы человеку с древних времен (кстати, «лауреат» — *увенчанный лаврами*; «бакалавр» — от лат. *Vacca laures* — «ягода лавра»). Многие производные дигидрохалконов, например 2',6'-дигидрокси-3',4'-диметоксидигидрохалкон, выделены из древесины, листьев, цветков линдеры.

Халконы являются ключевыми соединениями для синтеза разнообразных групп флавоноидов и представляют интерес для более широкого изучения их растительных источников и расширения информации об их биологической активности.

#### 42.1.6. Ауруны

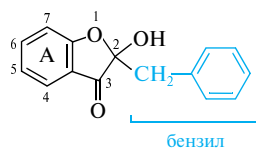
Отличительная особенность в строении аурунов состоит в наличии в их структуре конденсированной гетероциклической системы дигидрированного бензофурана (см. 26.3.2) с бензилиденовым радикалом в положении 2 и оксогруппой в положении 3. Аурунолы могут рассматриваться как гидратированные ауруны.

Базовая структура аурунов



2-бензилиденбензофуранон-3(2H)

Базовая структура аурунолов



2-бензил-2-гидроксибензофуранон-3(2H)

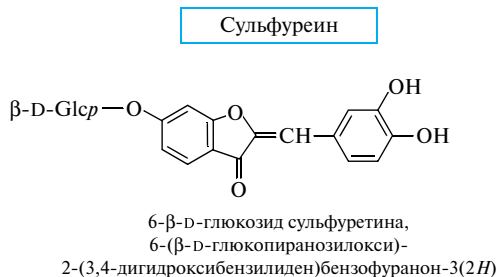
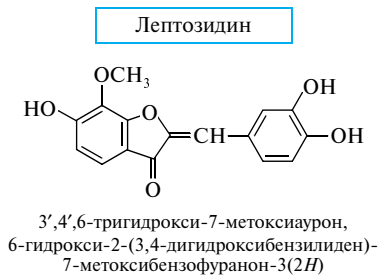
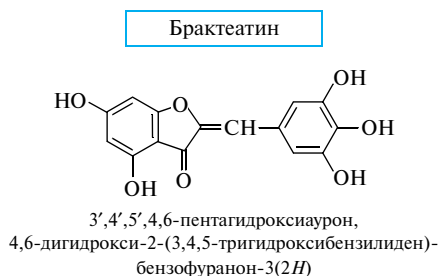
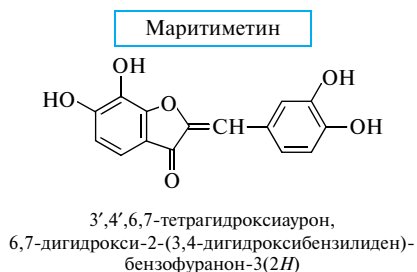
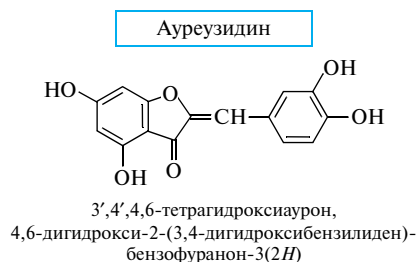
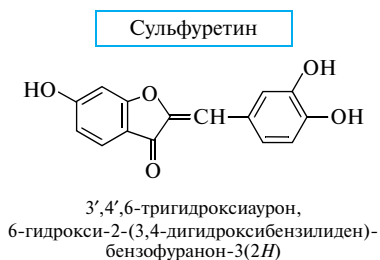
Для аурунов и аурунолов принята нумерация от 4 до 7 в кольце А, при этом положение 4 биогенетически эквивалентно положению 5 в обычных флавоноидах и положению 2' в халконах.

Ауруны являются псевдоароматическими соединениями, их молекулы имеют плоское строение. Ауруны представляют собой интенсивно окрашенные вещества.

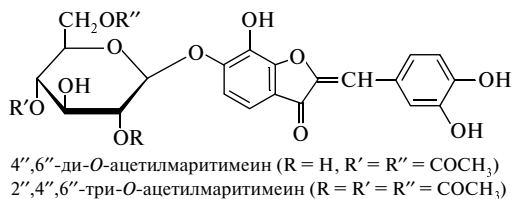
Ауруны встречаются во многих растениях. Они широко представлены в растениях семейства норичниковых (*Scrophulariaceae*) — львиный зев (*Antirrhinum* L.), льнянка (*Linaria* Mill.), кошельки (*Calceolaria* L.); семейства осоковых (*Cyperaceae*) — сыть (*Cyperus* L.), ситовник (*Pycurus* Beauv.); семейства кисличных (*Oxalidaceae*) — кислица обыкновенная (*Oxalis acetosella* L.) и др.

Наиболее известные ауруны представлены на схеме 42.34. Ауруны, как и вообще флавоноиды, содержатся в растениях в основном в гликозилированной форме. Как правило, гликозилирование осуществляется в положение 6, например, как в сульфуреине (см. схему 42.34).

Схема 42.34. Наиболее распространенные ауруны

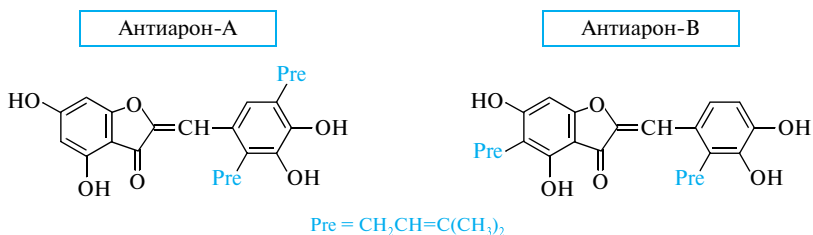


Для ауруновых гликозидов описаны ацилированные по углеводному остатку производные. Так, из череды волосистой (*Bidens pilosa* L.) выделены два ацетилированных производных маритимеина.



Из ядовитого анчара (*Antiaris toxicaria*) относительно недавно были выделены первые два представителя *C*-пренилированных аурунов — антиарон-А и антиарон-В («анчар — древо яда» — примечание А. С. Пушкина к стихотворению «Анчар»).





В историческом плане ауроны являются самой «молодой» группой флавоноидов. Перечень обнаруженных в растениях и изученных ауронов невелик, но он активно пополняется в последние десятилетия. Многие представители ауронов найдены в древесных растениях и имеются сведения о их защитных, например антигрибковых, свойствах.

## 42.2. Некоторые методы исследования флавоноидов

Обнаружение флавоноидов в растительном материале, оценка общего количественного содержания и выявление доминирующих групп и/или отдельных соединений, расшифровка компонентного состава — такие основные вопросы обычно возникают в процессе любого исследования флавоноидов в разнообразных областях науки и практики (ботанической, фармакологической, фитохимической, фармацевтической и др.). Получение на них адекватных ответов представляет собой трудоемкую задачу, решение которой базируется на обязательном использовании химических и физико-химических методов. Не будет преувеличением сказать, что во всем мире работы по установлению химического строения и способам анализа флавоноидов по насыщенности современными инструментальными физико-химическими методами находятся на передовых рубежах науки. Наиболее широкое внедрение получили хроматографические и спектральные методы, которым посвящены многочисленные монографии и специальные обзоры. В настоящем разделе не ставится задача описания этих методов ввиду специфичности материала и его большого объема. Здесь в кратком виде будут представлены лишь некоторые общие подходы к исследованию флавоноидов на начальных стадиях. Подробно методология и практика применения современных физико-химических методов в области флавоноидов широко освещена в многочисленных специальных монографиях и обзорах.

### 42.2.1. Подготовка растительного материала и экстракция

Большое значение придается стадии высушивания растительного материала. Этот процесс не должен приводить к каким-либо нарушениям состава содержащихся в растениях веществ.

Самым «сберегающим» служит способ глубокого замораживания и высушивания в вакууме. Полученный таким способом растительный материал далее пригоден к длительному хранению. В тех случаях, когда основная цель исследования состоит в точной количественной оценке содержания флавоноидов, целесообразно применять быстрое замораживание растительного материала жидким азотом сразу после его сбора. Понятно, что такие способы

находят не такое уж частое применение и используются в основном в научно-исследовательских экспериментах.

Обычно же растительный материал в виде тонко расстеленного слоя высушивают в сушильном шкафу при температуре 100 °С. Воздушная сушка растительного материала при комнатной температуре не рекомендуется ввиду того, что вследствие возможного ферментативного воздействия будет сопровождаться изменением исходного состава, например превращением гликозидов в агликоны. В промышленных масштабах процессу сушки сырья в производстве фитопрепаратов уделяется большое внимание. Технология этого процесса строго регламентирована и детально изучается в курсе фармакогнозии.

Следующий этап как при изучении состава, так и при получении лекарственных средств заключается в извлечении (экстрагировании) флавоноидов. К этому этапу также предъявляются требования соблюдения сохранности нативного состава веществ.

Подбор условий извлечения из растительного материала зависит от типа экстрагируемых флавоноидов и от поставленной задачи — качественного и/или количественного — анализа извлекаемых веществ. Флавоноиды, особенно в гликозилированной форме, практически нерастворимы в неполярных растворителях — гексане, хлороформе, но хорошо растворимы в более полярных растворителях — водноспиртовых смесях, ацетоне, этилацетате.

Для *флавоноидных гликозидов* подходящими экстрагентами являются спиртосодержащие смеси: метанол—вода (70:30, об.) и чаще этанол—вода с разным соотношением компонентов. Спиртосодержащие экстрагенты выполняют еще и важную роль ингибирования ферментных систем растений и тем самым способствуют сохранению нативности состава.

Для *агликонов*, как для менее полярных соединений, кроме того, применимы и такие экстрагенты, как этилацетат и диэтиловый эфир.

В целях количественного анализа процедуру извлечения повторяют дважды или трижды (до максимального «истощения» экстрагируемого материала). Если растительный материал (листья, трава и т. п.) обогащен хлорофиллом, то для освобождения от него либо проводят преэкстракцию неполярным растворителем (хлороформом, диэтиловым эфиром), либо обрабатывают этими растворителями уже полученные экстракты, как правило, после практически полного удаления из них спирта.

Для нашей страны характерно получение из растительного, зачастую флавоноидсодержащего, сырья такой лекарственной формы, как *настойки*. Исторически сложившейся традицией было приготовление настоек из одного вида сырья (настойка боярышника, настойка зверобоя и др.). Позже стала развиваться тенденция получения настоек из смеси нескольких (от 3 до 5) видов исходного растительного сырья.

Для приготовления настоек измельченное сырье заливают в определенной пропорции 40%-м или 70%-м этиловым спиртом и настаивают при комнатной температуре в течение нескольких суток, а затем производят последующие технологические стадии.

*Антоцианы* экстрагируют подкисленными растворителями, не прибегая к нагреванию. В качестве кислотного компонента вместо общепринятой ранее хлороводородной кислоты сейчас используют муравьиную, уксусную или трифтороуксусную кислоту для снижения риска гидролитического расщепления гликозидных и сложноэфирных связей. Типичными для антоцианов экс-

трагентами служат смеси метанол—вода—уксусная кислота (70:23:7, об.) и метанол—вода—трифтороуксусная кислота (70:29,9:0,1, об.).

*Проантоцианидины* обычно экстрагируют ацетоном или смесью ацетон—вода.

### 42.2.2. Гидролитическое расщепление

Общеизвестно, что флавоноиды находятся в растениях главным образом в виде разнообразных и достаточно сложных производных, в структуре которых содержатся гликозидные и сложноэфирные связи. Для упрощения задачи исследования состава извлеченных из растительного материала веществ сначала ставится цель идентификации агликоновой части этих соединений, для чего используются реакции гидролитического расщепления.

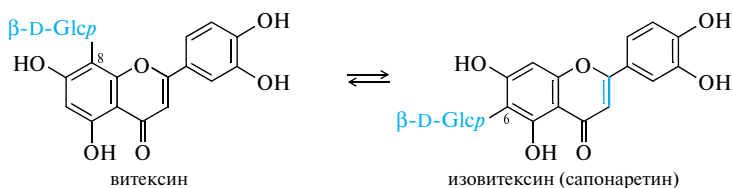
! Гидролиз — одна из важнейших в аналитическом плане реакций, широко используемых в процессе идентификации и установления строения флавоноидных соединений.

Подбирая условия реакций гидролиза и меняя их последовательность, можно проводить как бы «фрагментацию» молекулы (например, отщеплять только ацильные остатки; отщеплять только углеводные остатки и т. п.) и в конечном итоге получать базовый флавоноидный агликон.

**Кислотный гидролиз.** Этот вид гидролиза используется для отщепления от гликозидов углеводных остатков. При гликозилировании в положениях 7, 8, 3' или 4' у флавоноидов или в положениях 3 и/или 5 у антоцианов полное гидролитическое расщепление происходит при нагревании с обратным холодильником на кипящей водяной бане в течение 30—60 мин со смесью метанол—2 М хлороводородная кислота (1:1, об.). Для 3-*O*-гликозидов достаточно 5—15 мин (чтобы избежать в дальнейшем разложения агликона), тогда как для *O*-гликуронидов требуются более жесткие условия, например нагревание с 2 М хлороводородной кислотой при температуре около 100 °С в течение 2 ч.

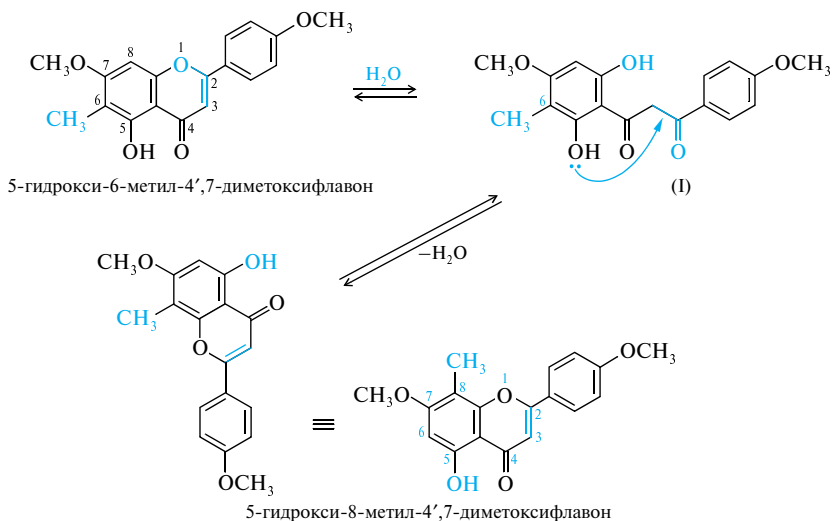
Неполный (частичный) гидролиз осуществляется в менее кислой среде, например, со смесями метанол—0,2 М хлороводородная кислота (1:1, об.) или лучше метанол—1 М трифтороуксусная кислота (1:1, об.). В ходе процесса можно осуществлять периодический контроль с помощью хроматографических методов (см. 42.2.3; 42.2.4).

Флавоноидные *C*-гликозиды в описанных выше условиях не гидролизуются. Попытка гидролизовать их в более кислой среде (3 М хлороводородная кислота) при нагревании в течение 1—3 ч при температуре 100 °С не приводит к расщеплению связи *C*—*C* между остатком углевода и кольцом А. В результате такого процесса происходит *перегруппировка Вессели—Мозера*, формально выражающаяся в обращении положения заместителя при *C*-8 и *C*-6. Так, в случае 8-*C*-глюкозида (например, витексина) продукт будет представлять собой смесь исходного соединения и его 6-*C* изомера (изовитексина).

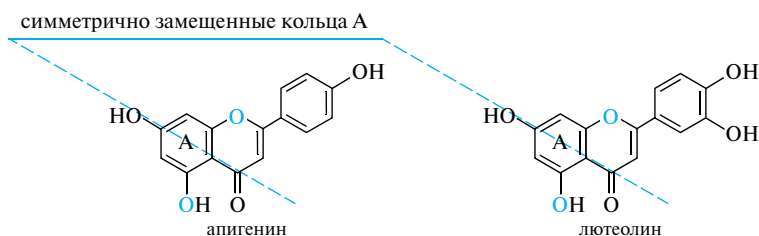


**Перегруппировка Вессели—Мозера.** Этот вид перегруппировки наблюдается у *C*-гликозилированных и *C*-алкилированных, в частности пренилированных, флавоноидов. В условиях реакции гидролиза в таких соединениях связь С—С между углеводным, а также алкильным остатком и кольцом А сохраняется, но  $\gamma$ -пироновое кольцо раскрывается. Причиной этого служит то, что в этом гетероцикле содержится фрагмент винилового спирта, а, как известно, виниловые эфиры, в отличие от алкиловых и ариловых эфиров, легко гидролизуются в кислой среде (см. 16.4.2).

Таким образом, флавоноиды, будучи, по существу, виниловыми эфирами фенолов (фрагмент винилового эфира выделен цветом), в кислой среде претерпевают перегруппировку Вессели—Мозера, включающую разрыв гетероциклического  $\gamma$ -пиронного кольца и последующую его реконструкцию, но уже за счет гидроксильной группы другого *орто*-положения. В качестве промежуточного соединения образуется 1,3-дикетон (I). Так, например, выделяемый из воскового налета листьев некоторых видов эвкалипта (*Eucalyptus torellima* F. Muel. и *E. urnigera* Hook.) 5-гидрокси-6-метил-4',7-диметоксифлавонол в условиях перегруппировки Вессели—Мозера превращается в 8-метил-изомер. При этом создается иллюзия того, что будто метильная группа *мигрирует* из положения 6 в положение 8, хотя на самом деле происходит перестройка гетероцикла с «использованием» для его замыкания другой ОН-группы кольца А.



Очевидно, что для осуществления перегруппировки молекула флавоноида должна иметь несимметрично замещенное кольцо А. Такие флавоноиды, как апигенин и лютеолин, несомненно способны к перегруппировке Вессели—Мозера, но из-за симметрично замещенного кольца А результатом перегруппировки будет возвращение к исходному флавоноиду.



**Щелочной гидролиз.** Метод гидролитического расщепления в щелочной среде менее распространен, но имеет большое значение для специфического удаления ацильных групп из ацилированных гликозидов. Дезацилированные гликозиды флавоноидов далее могут быть подвергнуты кислотному гидролизу. Поскольку большинство флавоноидов нестабильны в щелочной среде, то этот вид гидролитического расщепления следует проводить либо в атмосфере азота, либо в отсутствии воздуха. Как правило, любые ацильные группы отщепляются в 2 М растворе гидроксида натрия при комнатной температуре в течение 2 ч.

**Ферментативный гидролиз.** Применение ферментов для расщепления *O*-гликозидов представляет собой особую ценность с позиций специфичности, т. е. удаления конкретных углеводных остатков из определенных фрагментов молекулы.

Несмотря на высокую потенциальную информативность, этот вид гидролиза не приобрел статус общепринятого метода ввиду трудностей селективного подбора и доступности подходящих ферментов.

Известными примерами использования ферментативного гидролиза является быстрое отщепление (15 мин, вода) с помощью  $\beta$ -глюкозидазы (эмульсина)  $\beta$ -связанной глюкозы от 7-ОН (но не от 3-ОН) группы, а также  $\beta$ -связанной глюкуроновой кислоты от 7-ОН группы с помощью  $\beta$ -глюкуронидазы.

**Состав гидролизатов.** Полученная в результате гидролиза реакционная смесь подвергается предварительному разделению. Методы разделения существенно зависят от состава продукта. Например, ацилирующие кислоты выделяются после подкисления реакционной смеси путем экстракции диэтиловым эфиром. Агликоны и углеводы могут анализироваться без разделения, но могут быть разделены путем упаривания досуха гидролизата с последующим перерастворением агликона в сухом метаноле, что позволяет освободиться от нерастворимых в метаноле углеводов. Альтернативно можно отделить агликоны путем обработки этилацетатом освобожденного от метанола гидролизата. Антоцианидины лучше всего выделять из гидролизата, предварительно освобожденного от метанола, путем экстракции небольшим количеством амилового спирта.

*Агликоны* далее идентифицируют сочетанием метода абсорбционной спектроскопии для установления местоположения кислородсодержащих заместителей (см. 42.2.5) с методами тонкослойной (ТСХ) и/или высокоэффективной (ВЭЖХ) хроматографии по возможности с использованием стандартных (аутентичных) образцов (см. 42.2.3; 42.2.4). Для установления структуры неизвестных агликонов применяется спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), в частности, на ядрах протона — ПМР (ЯМР  $^1\text{H}$ ). Особенно информативным для установления структуры неизвестных флавоноидов является сочетание ВЭЖХ с методом масс-спектрометрии.

*Углеводы* обычно идентифицируют методом ТСХ в сравнении со смесью аутентичных углеводов, в состав которой входят, как правило, пять наиболее распространенных — глюкоза, галактоза, рамноза, ксилоза и арабиноза, хорошо разделяемых на сухой силикагелевой пластинке, импрегнированной (предварительно пропитанной) раствором 0,3 М  $\text{KН}_2\text{PО}_4$ , в подвижной фазе бутанол—ацетон—вода (4:5:1). В настоящее время прочно вошел в практику

анализ углеводов методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) в виде их летучих производных, например триметилсилиловых эфиров.

*Ацилирующие кислоты* идентифицируют разными методами в зависимости от типа кислот. Для такого типа кислот, как коричные или бензойные, наиболее подходящим является ТСХ на силикагеле в подвижных фазах хлороформ—метанол—уксусная кислота (90:10:1, об.) или толуол—хлороформ—ацетон (8:5:7, об.). Однако более современный подход состоит в установлении состава кислот методом ГЖХ в виде их летучих производных — метиловых эфиров.

### 42.2.3. Тонкослойная хроматография

В связи с быстрым совершенствованием хроматографических методов меняются подходы к способам их осуществления. Так, господствующая на протяжении не одного десятилетия хроматография на бумаге прошла долгий путь модификации, введения новых приемов двумерной хроматографии, импрегнирования бумажного носителя и т. п., но в наши дни этот вид хроматографического анализа уже отошел в прошлое. Ввиду трудоемкости, длительности исполнения и других недостатков метод хроматографии на бумаге был заменен более экспрессным методом ТСХ, который прочно занял главенствующее место, особенно в качественном анализе флавоноидсодержащих экстрактов или фракций, полученных в результате хроматографического разделения смесей на колонках. Метод ТСХ очень удобен для сравнительного анализа с использованием стандартных веществ.

Пятна флавоноидов на хроматограмме зачастую могут быть обнаружены просто при облучении пластинки УФ-светом. Широко используются методы обработки хроматограмм такими проявляющими (детектирующими) реагентами, как спиртовой раствор  $AlCl_3$ , пары иода и концентрированная серная кислота (для силикагелевых слоев), а также нагревание (только для силикагелевых пластинок).

Метод ТСХ позволяет широко варьировать сочетание сорбента и подвижной фазы, подбирая наиболее оптимальный вариант для конкретного объекта (табл. 42.1). Специфическим для хроматографии флавоноидов оказался полиамидный сорбент. Полиамидный сорбент (стационарная фаза), в зависимости от состава подвижной фазы, может проявлять двойственный характер, а именно выступать в роли полярной или неполярной фазы. Соответственно разделение веществ может протекать либо как обычный распределительный (в водно-спиртовых элюентных системах), либо как обращенно-фазный распределительный (в элюентной системе метанол — хлороформ) процессы. Центром сорбции является амидная группировка полиамидной макромолекулы, например капрона (см. 25.4.2). Хроматографируемые вещества образуют обратимые водородные связи между протонодонорной гидроксильной группой флавоноидного соединения и карбонильной группой амидного фрагмента:  $-OH \cdots O=C <$ .

Агликоны сорбируются на полиамиде прочнее, чем их гликозиды. Сорбция агликонов находится в пропорциональной зависимости от числа гидроксильных групп в молекуле, а также от их местоположения в молекуле.

Таблица 42.1. Типичные условия ТСХ анализа флавоноидов

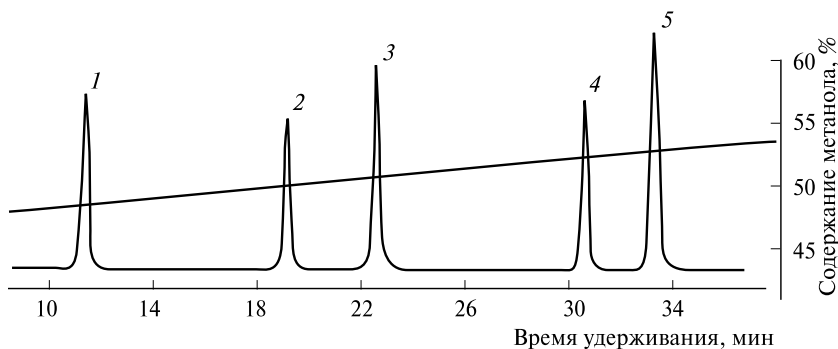
Группа флавоноидов	Неподвижная фаза (сорбент)	Подвижная фаза (элюентная система растворителей, об.)
Флавоноидные гликозиды	Целлюлоза	Бутанол—уксусная кислота—вода (3:1:1) (БУВ) <i>трет</i> -Бутиловый спирт—уксусная кислота—вода (ТБУ)
	Силикагель	Уксусная кислота (5—40%-я) Этилацетат—метилэтилкетон—метанол (5:3:1)
	Полиамид	Метанол—вода (8:2) Хлороформ—метанол (1:1)
Полярные агликоны (флавоны, флавонолы)	Целлюлоза	ТБУ БУВ 50%-я уксусная кислота Бензол—уксусная кислота—вода (125:72:5)
	Силикагель	Толуол—ацетон—хлороформ (8:7:5) Хлороформ—ацетон—муравьиная кислота (9:2:1) Хлороформ—метанол—уксусная кислота (9:1:0,1)
	Полиамид	Метанол—уксусная кислота—вода (18:1:1)
Неполярные агликоны (дигидрофлавоны, изофлавоны, полиметилированные флавоны)	Целлюлоза	Уксусная кислота (10—30%-я)
	Силикагель	Хлороформ—метанол (15:1 или 3:1)
	Полиамид	Хлороформ—метанол (3:2) Метанол—вода (1:1)

#### 42.2.4. Высокоэффективная жидкостная хроматография

Высокоэффективная жидкостная хроматография — быстрый, хорошо воспроизводимый метод, требующий малого количества анализируемого вещества и используемый для количественного, качественного анализа и препаративного выделения.

Для флавоноидов более употребительны колонки с обращенно-фазными сорбентами (RP-8; RP-18) и детектирование с помощью УФ—видимого детектора с переменной длиной волны. В настоящее время широко используется фотодиодный детектор, позволяющий одновременно с выделением пика на хроматограмме получать УФ—видимый спектр вещества, соответствующего этому пику. Такой экспериментальный прием значительно облегчает задачу идентификации веществ.

Подвижные фазы (элюентные системы), как правило, бывают бинарными и содержат подкисленный *полярный* компонент (водные растворы уксусной, перхлорной, фосфорной или муравьиной кислот) и *менее полярный* органический растворитель (метанол или ацетонитрил). Подвижная фаза может поступать в колонку как в изократическом, так и в градиентном режиме, когда в ходе процесса хроматографирования происходит во времени изменение соотношения компонентов подвижной фазы. Градиентный режим наиболее подходит для разделения сложных смесей флавоноидов. Для колонок с обращенно-фазными сорбентами типичные градиентные программы основаны на использовании подвижных фаз с преобладанием на старте доли полярного растворителя с дальнейшим постепенным возрастанием доли менее полярного



**Рис. 42.3.** Хроматограмма смеси флавоноидов  
Хроматографические условия: колонка Ser-Pak C-18, градиентный режим:  
метанол — 5 мМ Н<sub>3</sub>РO<sub>4</sub>

Пики	Число ОН-групп	Время удерживания, мин
1 — мирицетин	6	11,5
2 — кверцетин	5	19,5
3 — лютеолин	4	23,0
4 — кемпферол	4	31,0
5 — апигенин	3	33,5

растворителя. На примере хроматографирования смеси флавонов и флавонолов в обращенно-фазном варианте видно, что порядок выхода флавоноидов коррелирует с числом гидроксильных групп, а именно: время удерживания возрастает по мере снижения числа гидроксильных групп в молекуле (рис. 42.3).

Соотнесение пика на хроматограмме с «принадлежащим» ему веществом является наиболее трудной задачей. Удобным приемом является использование параллельного хроматографирования хорошо известных, так называемых стандартных образцов и сравнение с ними хроматограммы исследуемого объекта. Стандартное вещество в идеале должно быть наиболее родственно флавоноидам и иметь подобные хроматографические свойства. В тех случаях, когда стандартное вещество хроматографируется в равных условиях, но параллельно, его называют *внешним* стандартом. *Внутренний* стандарт (добавляется в исследуемую пробу перед вводом в хроматограф) должен отвечать следующим условиям: в исследуемой смеси не должно содержаться аналогичное вещество и пик стандарта не должен перекрываться с каким-либо соединением в смеси. Такие ограничения отсутствуют в случае применения внешнего стандарта.

Преимуществами внутреннего стандарта является подтверждение достоверности экстракции, подготовки образца, хроматографической процедуры. Например, если определяется содержание флавоноидов в таком объекте, как кровь, то внутренний стандарт может быть добавлен к исходному образцу, тогда сравнение площади пика внутреннего стандарта на хроматограмме обработанного образца крови с таковой в контрольном образце покажет потери в ходе пробоподготовки образца.

В качестве стандартного вещества для флавоноидов часто используется рутин, являющийся коммерческим доступным продуктом. Он хорошо подходит для количественного анализа флавоноловых гликозидов. Для содержащихся в смеси других флавоноидов могут быть использованы такие коммерчески до-



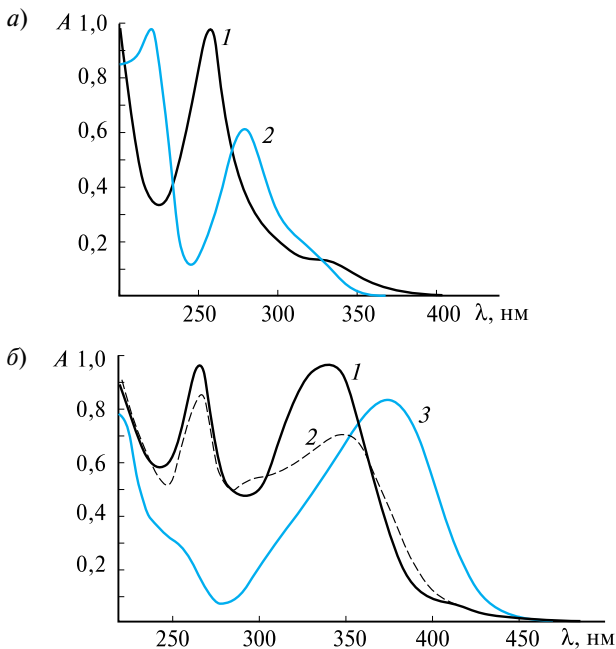
ступные стандарты, как апигенин-7-глюкозид — для флавоновых гликозидов, катехин — для флаван-3-олов, нарингенин — для дигидрофлавонов, дигидрокверцетин — для дигидрофлавонолов, даидзеин — для изофлавонов.

Для количественного анализа строится кривая зависимости концентрации флавоноида от площади пика для каждого стандарта в тех же самых хроматографических условиях (длина волны, растворитель), которые применяются по отношению к исследуемой смеси. Соответствующие калибровочные кривые могут быть использованы для расчета количества флавоноида, представляемого каждым пиком ВЭЖХ хроматограммы. В настоящее время практически исчезла надобность в построении калибровочных кривых в связи с обеспечением хроматографов компьютерной системой обчета площадей пиков.

#### 42.2.5. Абсорбционная спектроскопия

В целом для флавоноидов характерно поглощение в УФ—видимой области спектра (210—600 нм). Спектр поглощения флавоноидного соединения содержит, как правило, две полосы: одна из них в низковолновой (210—290 нм) части — полоса II, другая — в более длинноволновой (320—380 или 490—540 нм для антоцианидинов) части — полоса I.

Положение полос поглощения служит в некоторой степени характеристическим признаком отдельных групп флавоноидов. Так, флаваноны и флаванонолы отличаются от других групп флавоноидов положением полосы II в области 270—290 нм и наличием полосы I в виде плеча при 310—330 нм (рис. 42.4, а), в то время как для флавонов и флавонолов специфическим признаком служит положение полосы I в области 320—355 и 340—385 нм соответственно (рис. 42.4, б). Для халконов характерно положение полосы II в несколько более длинноволновой области (см. рис. 42.4, б).



**Рис. 42.4.** Положение полос поглощения в УФ—видимой области спектра для отдельных групп флавоноидов: а — изофлавоны (1), флавононы и флаванонолы (2); б — флавоны (1), флаванонолы (2) и халконы (3)

Внутри каждой группы флавоноидов выявлена более «тонкая» картина зависимости положения максимумов полос поглощения от структуры соединения. Например, у ряда флавонов с одинаковым 5,7-дигидроксизамещением кольца А полоса I перемещается в более длинноволновую область по мере возрастания числа гидроксильных групп в кольце В:

	Положение ОН-групп в кольце В	Полоса I
Хризин	—	313 нм
Апигенин	4'	336 нм
Лютеолин	3',4'	349 нм
Трицетин	3',4',5'	354 нм

Абсорбционная спектроскопия флавоноидов досконально изучена, и выявленные закономерности широко используются в целях идентификации и установления строения новых соединений. Особенно информативной является процедура добавления *шифт-реагентов*, каждый из которых предназначен для выявления определенных «диагностических» признаков в структуре исследуемого соединения.

Шифт-реагенты принято добавлять к раствору исследуемого флавоноидного соединения в *метаноле* (в случае антоцианов и/или антоцианидинов — в метаноле с 0,01% хлороводородной кислоты). После добавления шифт-реагента в исходном спектре происходит *сдвиг* полос поглощения и по характеру этих изменений делается вывод о наличии (или отсутствии) в соединении определенных структурных фрагментов.

Часто шифт-реагенты используются для обнаружения в структуре соединений:

- гидроксильных групп с наиболее выраженными кислотными свойствами (7-ОН, 4'-ОН);
- хелатообразующего фрагмента, т. е. сочетания 4-оксогруппы с 3-ОН- и/или 5-ОН-группами.

Гидроксильные группы различаются по кислотности и располагаются в следующий ряд: 7-ОН > 4'-ОН > 3'-ОН > 5-ОН. Для доказательства наличия в структуре свободной наиболее кислой 7-ОН-группы служит слабощелочной шифт-реагент — ацетат натрия (табл. 42.2); для доказательства свободной

Т а б л и ц а 42.2. Шифт-проба с ацетатом натрия

*Шифт-реагент.* Ацетат натрия  $\text{CH}_3\text{COONa}$ .

*Химическая основа.* Ионизация свободной 7-ОН-группы.

*Процедура.* К аликвоте исходного метанольного раствора исследуемого вещества добавляют несколько миллиграммов плавящего ацетата натрия, снимают спектр и сравнивают со спектром исходного раствора.  
*Эта проба не пригодна для антоцианов и/или антоцианидинов из-за их неустойчивости в щелочной среде.*

Группа флавоноидов	Полоса поглощения	Сдвиг, нм	Детектируемый структурный признак
Флавоны Флавонолы Изофлавоны	I	+ (5—20)	Свободная 7-ОН-группа
Флаваноны Флаванонолы	II	+ (30—60)	Свободная 7-ОН-группа

4'-ОН-группы (одновременно с 7-ОН-группой) используется более сильный щелочной реагент — метоксид натрия (табл. 42.3).

На рис. 42.5 для нескольких представителей флавоноидных соединений разного типа строения приведены УФ-спектры, полученные с использованием шифт-реагентов.

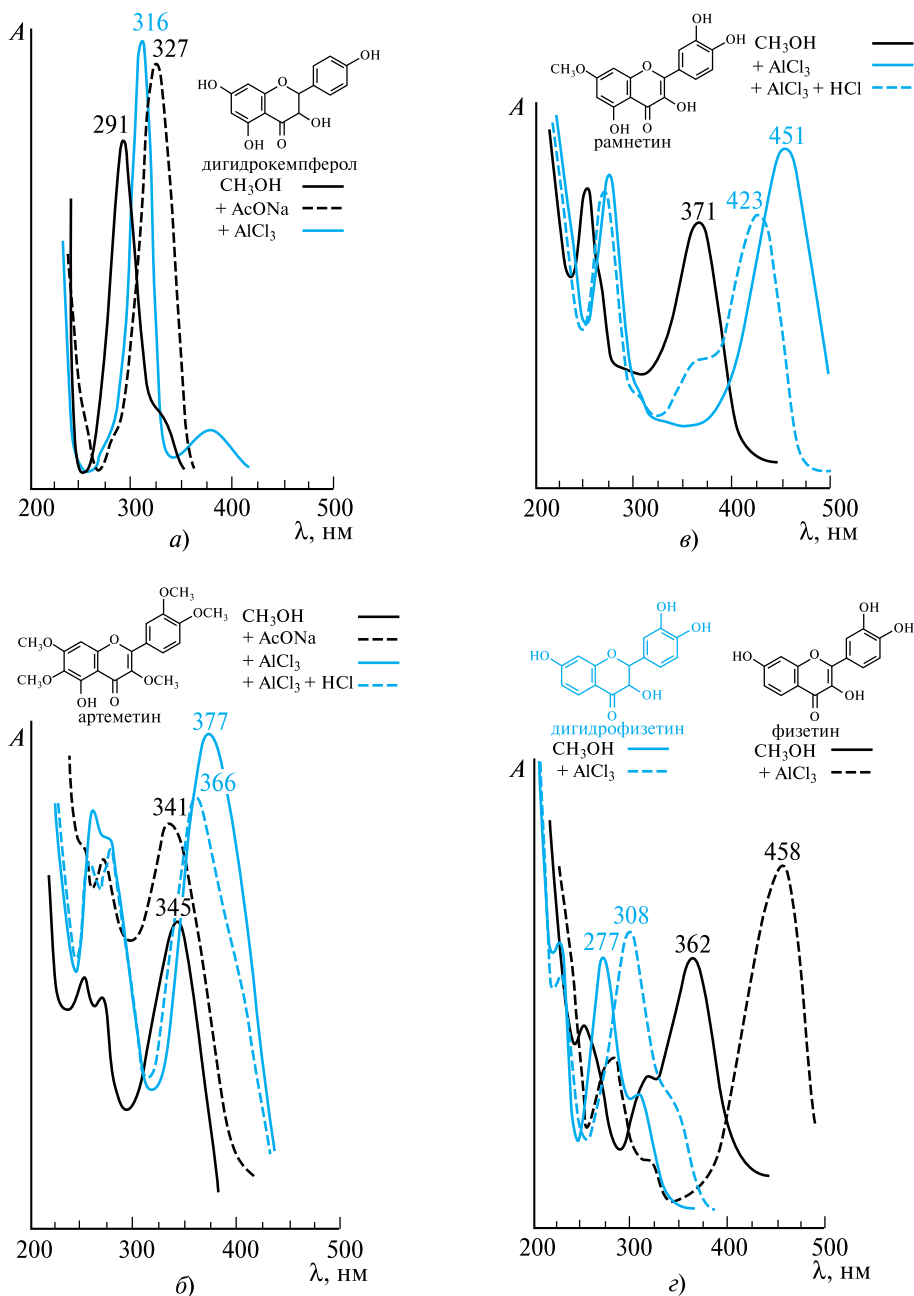


Рис. 42.5. УФ-спектры некоторых флавоноидов с добавлением шифт-реагентов

Так, шифт-проба с ацетатом натрия для дигидрокемпфера (рис. 42.5, а) приводит к батохромному сдвигу полосы II на 36 нм, что соответствует наличию 7-ОН-группы во флаванолах (см. табл. 42.2). В то же время артеметин, в структуре которого присутствуют замещенные (метилированные) гидроксильные группы в положениях 7 и 4', не дает положительной шифт-пробы с ацетатом натрия (отсутствует батохромный сдвиг полосы I) (рис. 42.5, б).

**Таблица 42.3. Шифт-проба с метоксидом натрия**

*Шифт-реагент.*

2,5%-й метоксид натрия  $\text{CH}_3\text{ONa}$  в метаноле.

*Химическая основа.*

Ионизация свободных 7-ОН- и/или 4'-ОН-групп.

*Процедура.*

К аликвоте метанольного раствора исследуемого соединения добавляют 2—3 капли шифт-реагента; снимают спектр сразу и еще после 3—5 мин стояния.

*Эта проба не пригодна для антоцианов и/или антоцианидинов из-за их нестабильности в щелочной среде.*

Группа флавоноидов	Полоса поглощения	Изменения в исходном спектре	Детектируемый структурный признак
Флавоны Флавонолы	I	+ (45—65) (без изменения интенсивности)	Свободная 4'-ОН-группа
		Снижение интенсивности со сдвигом или без сдвига	Замещенная группа 4'-OR
		Снижение интенсивности и деградация через 3—5 мин	Свободная 3',4'-дигидроксид- или тригидроксигруппировка
		Появление новой слабоинтенсивной полосы 320—335 нм -	Свободная 7-ОН-группа
Флаваноны Флаванонолы	II	Сдвиг с 280 до 325 нм	Свободная 7-ОН-группа
		Отсутствие сдвига	Замещенная 7-OR-группа
Халконы Ауроны	II	Появление красного или оранжевого окрашивания и сдвиг на 50 нм с возрастанием интенсивности	Свободная 4-ОН-группа (халконы) Свободная 6-ОН- и/или 4'-ОН-группы (ауроны)

Широко используемой является реакция взаимодействия флавоноидов с хлоридом алюминия. Флавоноиды способны образовывать комплексные соединения с включением ионов  $\text{Al}^{3+}$ . Считается, что в образовании комплекса с ионами металлов могут участвовать три сайта в структуре молекулы флавоноида (см. схему 42.41). В результате комплексообразования в УФ-спектрах поглощения наблюдается сильный батохромный сдвиг полос поглощения I или II в зависимости от типа флавоноидного соединения (табл. 42.4). Например, в УФ-спектре кверцетина максимум полосы I сдвигается с 375 до 435 нм (батохромный сдвиг) и соответственно раствор приобретает яркое желтое окрашивание. Кстати, на этом основано использование спиртового раствора  $\text{AlCl}_3$  в качестве проявляющего реагента в ТСХ флавоноидов (см. 42.2.3).

Для рамнетина, в молекуле которого в комплексообразовании могут участвовать три сайта, шифт-проба с  $\text{AlCl}_3$  приводит к батохромному сдвигу полосы I на 80 нм (см. рис. 42.5, в), а в артеметине, где возможность комплексообразования ограничена одним сайтом, поскольку имеется только одна свободная ОН-группа в положении 5, батохромный сдвиг в результате шифт-пробы с  $\text{AlCl}_3$  составляет 32 нм (см. рис. 42.5, б). Отсутствие в молекуле

Т а б л и ц а 42.4. **Шифт-проба с хлоридом алюминия**

*Шифт-реагент.* 5%-й раствор  $AlCl_3$  в метаноле.

*Химическая основа.* Комплексообразование с участием 5-ОН и/или 3-ОН групп и *орто*-дигидроксигруппировки.

*Процедура.* Снимают спектр (1) метанольного раствора исследуемого вещества. К аликвоте метанольного раствора исследуемого вещества добавляют 2—3 капли 5%-го метанольного раствора  $AlCl_3$  и снимают спектр (2). Спектры (1) и (2) сравнивают между собой.

Группа флавоноидов	Полоса поглощения	Батохромный сдвиг в спектре (2) по сравнению со спектром (1), нм	Детектируемый фрагмент
Флавоны Флавонолы	I	35—70 Нет сдвига	Свободные 5-ОН-и/или 3-ОН-группы Отсутствуют или замещены 3-ОН-и/или 5-ОН-группы
Флаваноны Флаванолы Изофлавоны	II	10—25	Свободная 5-ОН-группа
Халконы	I	40—64	Свободная 2'-ОН-группа
Ауруны	I	60—70	Свободная 4-ОН-группа

5-ОН-группы и возможность участия в комплексообразовании только двух других сайтов, как это видно на примере физетина, приводит тем не менее к довольно большому батохромному сдвигу — на 96 нм (см. рис. 42.5, *з*).

Для дигидрофлавонолов в целом шифт-пробы с  $AlCl_3$  характеризуются меньшими батохромными сдвигами. Например, в случае дигидрокемпферола батохромный сдвиг равен 25 нм (см. рис. 42.5, *а*), а дигидрофизетина — 31 нм (см. рис. 42.5, *з*).

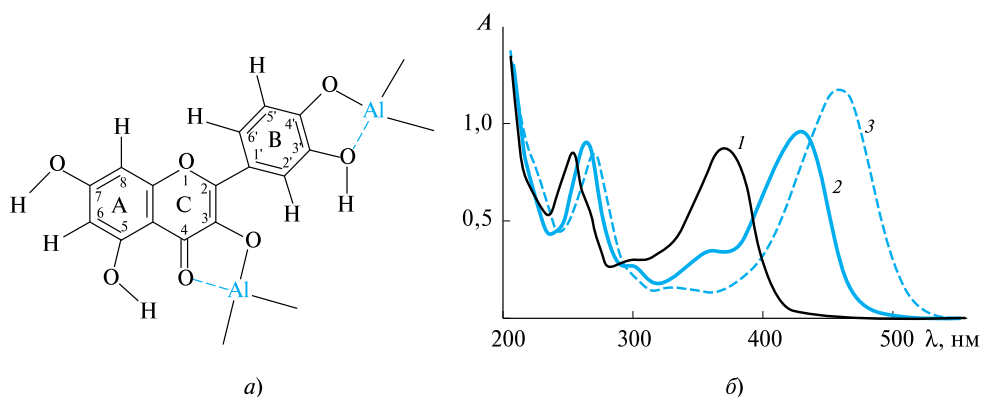
Т а б л и ц а 42.5. **Шифт-проба с хлоридом алюминия с добавлением хлороводородной кислоты**

*Шифт-реагент.* 5%-й раствор  $AlCl_3$  в метаноле; 20%-я водная  $HCl$ .

*Химическая основа.* Разрушение комплекса с участием *орто*-дигидроксигруппировки.

*Процедура.* К аликвоте метанольного раствора исследуемого вещества добавляют 2—3 капли 5%-го метанольного раствора  $AlCl_3$ , снимают спектр (1). Затем добавляют 2—3 капли 20%-й хлороводородной кислоты и снимают спектр (2). Спектр (1) сравнивают со спектром (2).

Группа флавоноидов	Полоса поглощения	Уменьшение батохромного сдвига в спектре (2) по сравнению со спектром (1)	Детектируемый фрагмент
Флавоны Флавонолы	I	На 20—40 нм	<i>орто</i> -Дигидроксигруппировка
Флаваноны Флаванолы Изофлавоны	II	На 11—30 нм	<i>орто</i> -Дигидроксигруппировка в кольце А
Халконы Ауруны	I	На 40—70 нм	<i>орто</i> -Дигидроксигруппировка



**Рис. 42.6.** Сайты хелатирования (а) и УФ-спектр комплексов кверцетина с хлоридом алюминия (б): 1 — кверцетин; 2 — кверцетин —  $\text{AlCl}_3$  (2:1, моль); 3 — кверцетин —  $\text{AlCl}_3$  (0,1:1, моль)

Наибольший bathochromный сдвиг соответствует комплексообразованию с одновременным участием всех трех потенциальных сайтов молекулы (см. схему 42.41). При этом более прочными считаются комплексы, образованные с участием карбонильной группы и 5-ОН- и/или 3-ОН-группами. Комплекс с 3',4'-дигидроксигруппировкой в кольце В нестабилен, легко разрушается в слабокислой среде и соответственно при этом уменьшается bathochromный сдвиг, что, в свою очередь, служит тестом для обнаружения этой дигидроксигруппировки в молекуле (табл. 42.5). Так, для рамнетина шифт-проба с  $\text{AlCl}_3 + \text{HCl}$  приводит к уменьшению bathochromного сдвига на 28 нм по сравнению с шифт-пробой с  $\text{AlCl}_3$  (см. рис. 42.5, в).

Проблема состава комплексов флавоноидов с ионами металлов является предметом многочисленных научных исследований и нельзя сказать, что она решена и в настоящее время. Совсем недавно было доказано, что хелатирование кверцетина с  $\text{Al}^{3+}$  происходит только по двум сайтам: во-первых, с участием 4-оксогруппы и 3-ОН-группы и, во-вторых, с участием 3',4'-дигидроксигруппировки (рис. 42.6). Гидроксильная группа в положении 5 не участвует в хелатировании в силу своей низкой кислотности. К тому же образование хелата с участием 5-ОН- и 4-оксогруппы стерически затруднено из-за возникновения в молекуле соседнего хелата.

На небольшом числе приведенных выше примеров практически невозможно представить в полном виде систему взаимосвязей структурных параметров соединений с данными абсорбционной спектроскопии. Более детально эта проблема освещена в научной литературе. Вместе с тем можно отметить, что в настоящее время происходит смена «приоритетов» и зачастую сложные структурные вопросы решаются уже более «коротким», но более технически оснащенным путем за счет высокоразрешающих современных физико-химических методов.

### 42.3. Флавоноиды как микронутриенты

Большой интерес вызывают проблемы взаимоотношения флавоноидов с животным миром и в первую очередь их роль в жизнедеятельности человеческого организма. Ведь самой жизнью предопределено потребление человеком флавоноидов с растительной пищей в качестве микронутриентов. Микронутриенты могут оказывать выраженное биологическое действие на различные функции организма, присутствуя в пище в минимальных количествах (миллиграммах и даже микрограммах).

Основными пищевыми источниками флавоноидов для человека являются фрукты, ягоды, овощи, пищевые растения, хлебные злаки, орехи, соя и соевая продукция, какао-бобы и шоколадная продукция, оливки и оливковое масло, виноградное вино, чай. В самых общих чертах можно отметить некоторую тенденцию в принадлежности основных групп флавоноидов к определенным видам пищевых источников (табл. 42.6).

Отдельные представители флавоноидов — кверцетин, кемпферол, мирицетин, лютеолин, апигенин, катехин, эпигаллокатехин — настолько общеизвестны, что во многих странах полезность растительной пищи выражается через содержание в ней именно этих соединений (суммарно или в сочетании нескольких из них), а кверцетин исторически служит парадигмой во многих исследованиях в области флавоноидов (табл. 42.7). Высоким содержанием кверцетина отличаются различные виды лука, гречневая крупа, яблоки, фасоль, брусника, шпинат. Для сельдерея, репы и петрушки характерно значительное содержание апигенина.

Т а б л и ц а 42.6. Основные пищевые источники отдельных групп флавоноидов

Группа флавоноидов	Основные источники	Типичные представители (в виде агликонов)
Флавонолы	Салат, лук-порей, брокколи, редис, грейпфрут, черный чай	Кемпферол
	Лук, салат латук, брокколи, шпинат, фасоль, клюква, кожура яблок, ягоды, гречневая крупа, оливки, чай, красное вино	Кверцетин
	Клюква, брусника, виноград, красное вино	Мирицетин
Флавоны	Кожура фруктов	Хризин
	Петрушка, сельдерей, репа	Апигенин
Флаваноны	Кожура citrusовых, мед Citrusовые, арахис	Нарингенин, гесперетин Дигидрокверцетин
Антоцианидины	Вишня, клубника, виноград, малина, черника	Цианидин
	Черный виноград, красное вино	Мальвидин
Флаван-3-олы	Зеленый и черный чай, красное вино	Катехин, эпикатехин, эпигаллокатехин, эпикатехингаллат, эпигаллокатехингаллат
	Яблоки, сливы, персики, виноград, красное вино, чай, плоды хмеля, какао-бобы	Проантоцианидины
Изофлавоноиды	Соевые бобы, зеленый горошек, фасоль, чечевица	Даидзеин, генистеин, формонетин

Таблица 42.7. Содержание флавонолов в некоторых овощах и ягодах, мг/100 г

Образец	Кверцетин	Кемпферол	Образец	Кверцетин
<b>Овощи</b>			Сладкий перец	0,94
Редис	—	1,05	Морковь	0,35
Редька	—	2,11	Шпинат	27,22
Репа	0,32	2,27	Фасоль	2,0
Свекла	0,67	—		
Лук	12,15	0,26		
Лук красный	17,13	2,43	<b>Ягоды</b>	
Капуста:	0,15	1,25	Клубника	0,60
белокочанная	0,16	1,19	Черника	4,10
краснокочанная	0,93	—	Черная смородина	5,30
брюссельская	—	1,28	Брусника	16,90
цветная	0,15	1,25		
брокколи	1,54	3,08		
Свежий салат	3,50	0,84		
Огурцы	0,24	3,3		
Томаты	0,27	8,4		

Данные о количественном содержании флавоноидов в растительной пище в сопоставлении с расчетной потребительской корзиной составляют объективную основу для разработки национальных программ здоровья населения страны.

В мировой практике уделяется большое внимание изучению уровней потребления флавоноидов с пищей в разных странах, географических регионах и разными популяциями. Полученные данные варьируют в широком интервале от 50 до 800 мг/день/персону. В европейских странах потребление флавоноидов обычно находится в пределах 50—150 мг/день. В Дании среднее поступление флавоноидов с пищей составляет 28 мг/день, в Нидерландах — 23 мг/день (из них 16 мг приходится на кверцетин). Преобладающими источниками являются чай (48%), лук (29%) и яблоки (7%). В Финляндии при дневном уровне 55,5 мг вклад фруктов составляет 67% (36,5 мг), на долю чая, вина и других напитков приходится 25% (13,9 мг), овощей — 5% (2,9 мг) и ягод — 3% (2,0 мг). В ряде стран высокий уровень потребления флавоноидов, например в Японии 68,2 мг/день, обусловлен заметным вкладом чая.

Количество поступаемых в организм флавоноидов находится в прямой связи с долей растительной пищи в составе питания. Большое число эпидемиологических исследований подтверждает важное значение фруктов и овощей в предупреждении различных патологий, особенно таких, как сердечно-сосудистые заболевания и различные формы рака.

Флавоноиды также оказались в эпицентре эпидемиологических исследований. Для выявления роли флавоноидов в профилактике ряда заболеваний в качестве объектов выбирались такие их пищевые растительные источники, которым присуще почти всеобщее употребление, — фрукты (яблоки, виноград, цитрусовые), овощи (лук и др.), чай, красное вино.



Проведенное в Нидерландах пятилетнее наблюдение за результатами потребления кверцетина (в сочетании с четырьмя другими флавонолами и флавонами) в большой когорте пожилых мужчин (800 человек) выявило наличие обратной корреляции со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и значительно меньшее количество первичных инфарктов миокарда. Такие же результаты были получены касательно инсультов. Широкомасштабное (свыше 5000 участников) и длительное (20 лет) аналогичное исследование влияния флавонолов лука и яблок на риск сердечно-сосудистых заболеваний, проведенное в Финляндии, также подтвердило их положительное влияние на здоровье человека.

Среди пищевых источников флавоноидов обособленное место занимают чай и красное вино.

Чай — второй после воды наиболее употребляемый в мире напиток. Недавно старинная китайская поговорка гласит: «лучше три дня без пищи, чем один день без чая». Чайное растение *Camellia sinensis* происходит из Юго-Восточной Азии, но в настоящее время оно культивируется более чем в 30 странах. Ежегодное мировое производство чая составляет 2,5 млн тонн.

Неферментированный зеленый чай содержит до 30% (от сухой массы) мономерных флаван-3-олов, в то время как в черном чае, подвергшемся ферментации, их содержание не выше 7% (табл. 42.8). Для обоих видов чая характерен одинаковый состав, при этом более 50% от общей суммы приходится на долю галловых эфиров эпикатехина и эпигаллокатехина (см. схему 42.20). В то же время зеленый и черный чай различаются по содержанию проантоцианидинов, их больше в черном чае. Поскольку зеленый чай содержит в основном мономерные катехины, а именно их и определяют в плазме крови при изучении биодоступности, то сложилось впечатление, что зеленый чай в силу большей биодоступности катехинов имеет преимущества перед черным чаем. Однако в последнее время показана высокая антиоксидантная активность проантоцианидинов, что оправдывает репутацию черного чая. Кроме того, для черного чая характерно содержание специфических веществ — теафлавинов (см. схему 42.26), обладающих антиоксидантными свойствами. Эпидемиологическими исследованиями показано, что потребление чая находится в обратной связи со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний.

Т а б л и ц а 42.8. Содержание мономерных флаван-3-олов (катехинов) в чае

Катехины	Зеленый чай	Черный чай
Общее содержание катехинов, г/г	0,32	0,07
<b>Компонентный состав катехинов, %</b>		
Катехин	3	4
Галлокатехин	4	4
Галлокатехингаллат	2	0
Эпикатехин	12	12
Эпигаллокатехин	24	18
Эпикатехингаллат	18	21
Эпигаллокатехингаллат	37	41

Т а б л и ц а 42.9. **Содержание проантоцианидинов в некоторых пищевых продуктах и напитках**

Виды продукции	Количество проантоцианидинов, мг/100 г или мг/100 мл*
Яблоки	11
Вишня	96
Черный шоколад	510
Красное вино	63*
Черный чай (напиток)	65*

Проантоцианидины содержатся в заметном количестве во фруктах и шоколаде (табл. 42.9).

Вопреки установившемуся мнению о том, что интенсивное потребление обогащенной насыщенными жирами пищи коррелирует с повышенным уровнем смертности от коронарных сердечных заболеваний и повышенным риском атеросклероза, в определенных регионах Франции (запад, юго-запад) такая зависимость не обнаружена («французский парадокс»). Устойчивость жителей этих регионов к ишемической болезни сердца и атеросклерозу связывают с высоким уровнем потребления ими красного вина (75 л в год на человека), а также поступления флавоноидов (как антиоксидантов) из свежих овощей и растительного (оливкового) масла. По результатам обследования потребления вина в 21 стране в течение 4 лет было установлено, что во Франции наивысший уровень потребления красного вина и самая низкая (вторая после Японии) смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Основными антиоксидантными компонентами красного вина являются флавоны, флавонолы и проантоцианидины, проявляющие антиагрегантное действие по отношению к тромбоцитам и ингибирующее действие по отношению к перекисидации липидов низкой плотности.

Несомненно, что питание, включающее большое количество фруктов и овощей, служит целям профилактики от различных патологий, особенно сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Фрукты, овощи и красное вино рассматриваются как источники флавоноидов, и их недаром называют «самой лучшей полифармацией» против развития хронических заболеваний.

Многими эпидемиологическими исследованиями выявлено, что снижение риска сердечных заболеваний и рака (груди, простаты, легких, желудка) ассоциируется с регулярным потреблением фруктов, овощей и соевой продукции. Самый низкий уровень риска характерен для азиатского населения и для вегетарианцев. Отличительной чертой рациона питания азиатского населения является сочетание высокого уровня потребления флавоноидов (68 мг/день) с более высоким уровнем потребления изофлавоноидов в составе соевой продукции (от 20 до 240 мг/день) по сравнению с европейским населением (от 1 до 9 мг/день).

Эпидемиологические исследования подтвердили, что изофлавоноиды играют важную роль в профилактике гормонозависимых форм рака. Употребление соевой продукции, как уникального источника даидзеина и генистеина, вносит вклад в снижение уровня рака груди, кишечника, простаты в таких странах, как Япония и Китай. У японских женщин отмечен сниженный риск рака груди и смертности от этого заболевания.

Поскольку обогащенная флавоноидами пища имеет неоспоримо важное значение для здоровья и защиты от многих заболеваний, особенно связанных с процессом старения, то особую актуальность приобретает задача разработки научно обоснованных норм потребления флавоноидов. Эта проблема до настоящего времени далека от однозначного решения. Имеющиеся рекомендации исходят в основном из нормы 25 мг/день; высказываются предложения о введении нормы 50—75 мг/день, а в последние годы предлагается еще более высокая норма — до 100 мг/день.

#### 42.4. Биодоступность и метаболизм флавоноидов

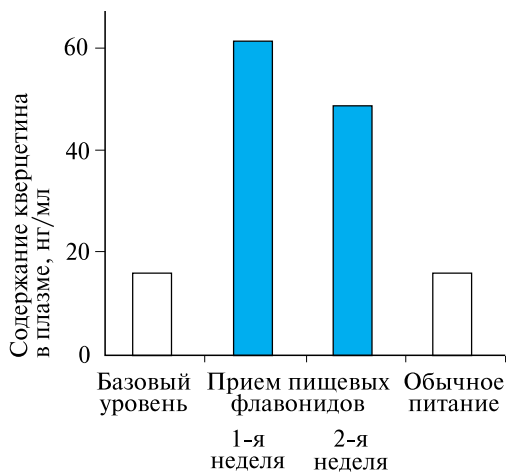
Несмотря на обилие экспериментальных результатов *in vitro*, надежно доказывающих наличие у флавоноидов антиоксидантной способности и разных видов биологической активности, в настоящее время еще не имеется равной по объему и доказательной силе базы данных об их эффективности *in vivo*. В этом плане ключевой проблемой является доскональное знание биодоступности и метаболизма флавоноидов на молекулярном уровне.

О степени всасывания (абсорбции) в живых организмах конкретного соединения обычно судят по результатам измерения уровней содержания в крови самого соединения и его метаболитов. Степень всасывания флавоноидов, как правило, не превышает нескольких процентов и лишь иногда достигает 20%. Доказанным фактом является то, что если флавоноиды поступают в организм, то в том или ином количестве они всегда обнаруживаются в плазме крови. Происшедшие в последние годы революционные изменения в аналитической области позволяют обнаруживать в биообъектах концентрации исследуемых веществ до 5 нмоль/л.

При обычном питании концентрация флавоноидов в плазме крови человека редко превышает 1 мкмоль/л (табл. 42.10). При поступлении в организм

Т а б л и ц а 42.10. Некоторые данные о биодоступности флавоноидов, поступивших в организм человека в составе пищи или в виде индивидуальных веществ

Вещество	Источник	Масса поступившего вещества, мг	Максимум концентрации в плазме, мкмоль/л
<b>Флавонолы</b>			
Кверцетин	Лук	139	1,34
	Яблоки	98	0,30
Кверцетин-4'-глюкозид	Индивидуальное вещество	144	3,2
<b>Флаваноны</b>			
Нарингенин	Грейпфрутовый сок (120 мл)	43	<4,0
Нарингенин	Индивидуальное вещество	500	4,9
Гесперидин	Индивидуальное вещество	500	3,0
<b>Катехины</b>			
Катехин	Красное вино (120 мл)	34	0,072
Катехин	Индивидуальное вещество	500	2,0
Эпикатехин	Зеленый чай (водная вытяжка из 1,2 г)	32	0,27
<b>Изофлавоны</b>			
Генистеин	Соевое молоко	19	0,74
Даидзеин	Соевое молоко	25	0,79



**Рис. 42.7.** Динамика изменения содержания кверцетина в плазме крови человека при ежедневном приеме 100 мг кверцетина

ли концентрация кверцетина в плазме увеличивалась почти в 5 раз по сравнению с базовым уровнем, в течение второй недели она была выше базового уровня в 4 раза, а затем после прекращения эксперимента происходил возврат к исходному уровню (рис. 42.7).

Степень абсорбции флавоноидов и уровень их концентрации в плазме сопоставимы с другим важнейшим показателем — величиной антиоксидантной активности плазмы. Флавоноиды проявляют антиоксидантный эффект при довольно низких концентрациях в плазме (60 нг/мл). Поэтому практически всегда концентрация флавоноидов в плазме крови бывает достаточной, но для поддержания ее на нужном уровне требуется регулярное поступление флавоноидов в пищевой или медикаментозной форме.

Концентрация в плазме крови изофлавоноидов — даидзеина и генистеина — у японских мужчин при обычном режиме питания в 15—40 раз выше, чем, например, у финских мужчин. Это объясняется тем, что традиционная японская диета включает продукты соевых бобов. Отмечено, что мужчины Японии имеют низкую смертность от рака простаты.

Важным фактором, влияющим на биодоступность, является состав пищи. Биодоступность может снижаться из-за связывания флавоноидов с белками пищи или повышаться, например, в присутствии жиров. Так, катехины зеленого чая и процианидины семян винограда всасываются лучше при приеме их в виде комплексов с фосфолипидами. Показано, что биодоступность флавоноидов лука (а это в основном гликозиды кверцетина) повышается при совместном употреблении с дигропилсульфидом, являющимся микрокомпонентом чеснока.

Изучение биодоступности в неразрывной связи с метаболизмом дает ценную информацию для составления полной картины функционирования флавоноидов в человеческом организме.

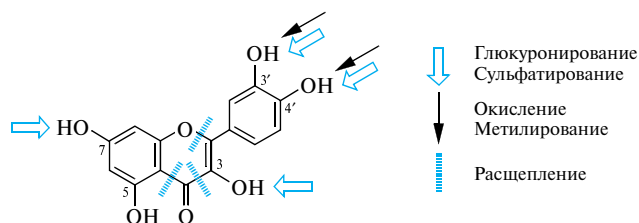
Для флавоноидов характерны реакции биотрансформации как I фазы, так и II фазы (см. 43.2; 43.3). В соотношении с базовой структурой флавоноидов

флавоноидсодержащей пищи максимальная концентрация флавоноидов в плазме наблюдается через 2—3 ч после приема пищи, а приблизительно через 20 ч возвращается к базовому уровню (если за это время не поступала новая порция пищевых флавоноидов). Базовый уровень в значительной степени определяется индивидуальностью организма. Например, в группе из 10 человек, одновременно находящихся в течение 42 ч на безфлавоноидной диете, содержание кверцетина в плазме колебалось от 28 до 142 нмоль/л.

Наблюдениями за длительным (в течение 2 недель) регулярным приемом обогащенной кверцетином пищи (100 мг ежедневно) установлено, что в течение первой неде-

общие пути метаболизма могут реализовываться через реакции конъюгирования (глюкуронирование, сульфатирование), окисления, метилирования, гидролиза и расщепления углеродного скелета (схема 42.35).

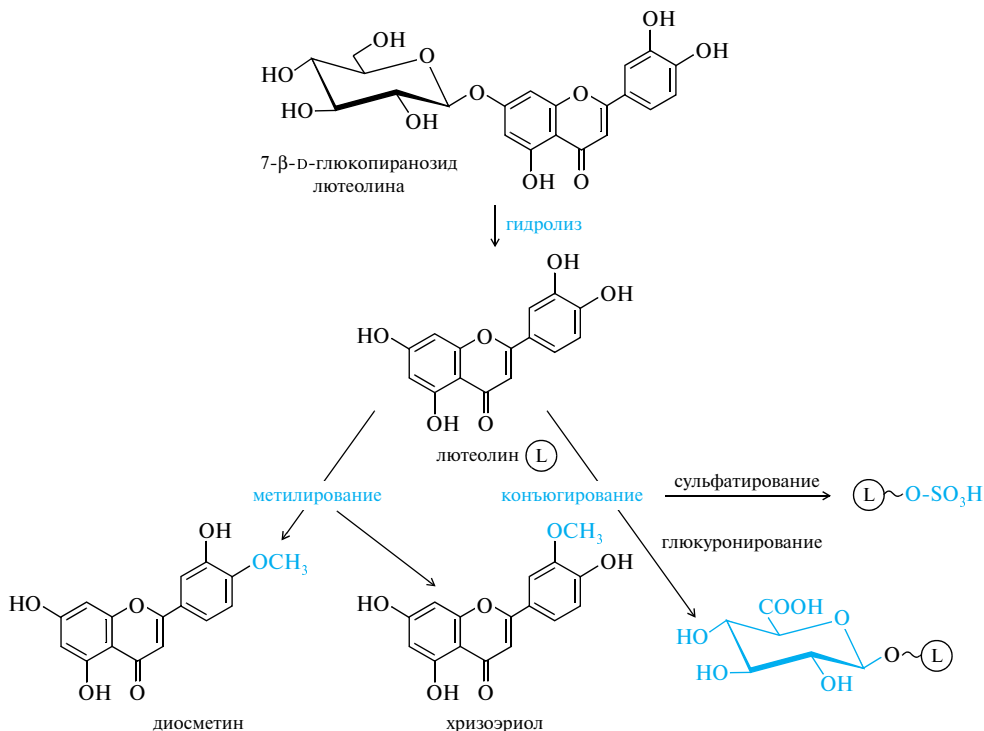
Схема 42.35. Потенциальные метаболические сайты флавоноидной структуры



Поскольку флавоноиды в составе пищи содержатся в основном в виде гликозидов, то прежде всего возникает вопрос: в какой форме — в виде гликозида или агликона — происходит всасывание. По результатам многочисленных исследований ответ был однозначным: вначале происходит *дегликозилирование* и всасыванию в тонком кишечнике подвергаются только агликоны.

Однако такое прочно устоявшееся мнение начинает изменяться под напором новейших результатов, получаемых с помощью высокоразрешающих методов, в частности ВЭЖХ в сочетании с масс-спектрометрией. Именно этим методом в плазме крови был обнаружен рутин (рутинозид кверцетина), являющийся натуральным компонентом принимаемой пищи. Это означает, что абсорбция определенных гликозидов в тонком кишечнике все-таки может иметь место.

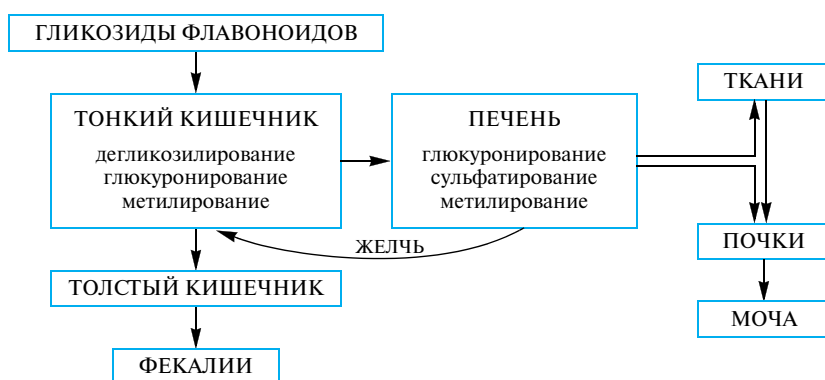
Схема 42.36. Метаболизм 7-глюкозида лютеолина



Картина типичных химических превращений в организме — гидролиза *O*-гликозидной связи, метилирования, конъюгирования — представлена на примере 7-глюкозида лютеолина (схема 42.36).

Гидролиз гликозидных форм происходит с участием гликозидазных ферментов тонкого кишечника, при этом наиболее высокая активность присуща слизистой стенке тощей кишки. Абсорбированные флавоноиды далее метаболизируются ферментами печени с образованием более полярных конъюгатов — глюкуронидов и сульфатов. Печень является основным органом, метаболизирующим флавоноиды. Но было показано, что и слизистая оболочка тонкого кишечника обладает высокой ферментной активностью, поэтому частичное превращение агликоновых форм флавоноидов в глюкурониды происходит уже в процессе всасывания через кишечную стенку. Сульфатирование же осуществляется только в печени. Конъюгаты поступают в общее кровообращение и способны частично экскретироваться в мочу или возвращаться в двенадцатиперстную кишку через желчный пузырь (энтерогапатический цикл). Принципиальные пути метаболизма флавоноидов *in vivo* представлены на схеме 42.37.

Схема 42.37. Пути метаболизма флавоноидов в организме человека



Описанный выше в общем виде поэтапный путь метаболизма наглядно представлен на конкретном примере рутина (рис. 17 цветн. вкл.).

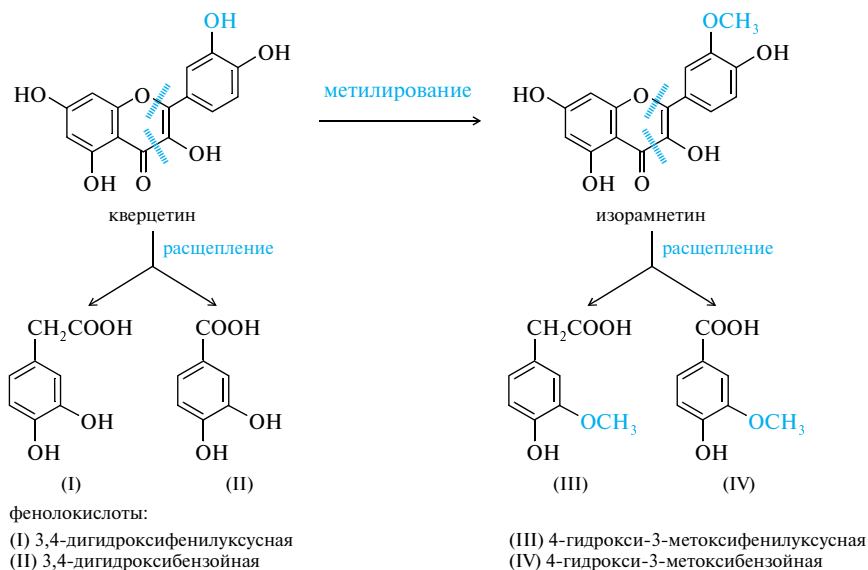
Конъюгированные формы составляют доминирующую группу метаболитов флавоноидов. Местоположение конъюгации в молекуле имеет большое значение в проявлении конъюгатами биологической активности. Так, 4'- и 3'-глюкурониды кверцетина являются мощными ингибиторами ксантиноксидазы и умеренными ингибиторами липоксигеназы, индуцирующей окисление липидов низкой плотности. Глюкурониды кверцетина обладают заметной радикал-ингибирующей способностью, сравнимой с кверцетином, и вносят вклад в антиоксидантную активность плазмы.

Значительная доля поступивших с пищей флавоноидов не всасывается, а подвергается деградации кишечной микрофлорой. Исходная модель гидроксилирования флавоноидной структуры определяет чувствительность соединения к микробиологической деградации и тип образующихся продуктов расщепления. Чем меньше гидроксильных групп в молекуле, тем устойчивее ее

гетероциклическое кольцо С. Наличие 5,7-дигидрокси- и/или 4'-гидроксизамещения облегчает расщепление кольца С. Именно такой тип гидроксирования присущ большинству пищевых флавоноидов, поэтому они легко деградируют в кишечнике.

В зависимости от строения интактного флавоноида при расщеплении в разных местах кольца С образуется до 10 фенолокислот как гидроксикоричного, так и гидроксibenзойного типа. На примере кверцетина приведены некоторые фенолокислоты, образующиеся в качестве метаболитов при расщеплении молекулы кишечной микрофлорой (схема 42.38).

Схема 42.38. Некоторые фенолокислоты как продукты расщепления молекулы кверцетина кишечной микрофлорой



Образовавшиеся фенолокислоты могут быть реабсорбированы, а также подвергнуты в печени метилированию и конъюгированию с последующим введением в кровообращение.

Фенолокислоты составляют существенную фракцию флавоноидных метаболитов. Некоторые из них, особенно имеющие в своей структуре пирокатехиновый тип замещения бензольного кольца, например 3,4-дигидроксибензойная (I) и 3,4-дигидроксибензойная (III) кислоты, сравнимы по своим антиоксидантным свойствам с такими флавоноидами, как рутин, лютеолин, катехин.

Метаболические превращения достаточно полно изучены главным образом для флавонов и их производных. В последнее время интенсивно изучаются пути биотрансформации изофлавоноидов сои и соевой продукции. В целом изофлавоны более устойчивы к метаболизму и для них отмечен относительно высокий уровень экскреции в неизменном виде. Глюкозиды изофлавонов (даидзин, генистин) также подвергаются дегликозилированию с участием β-глюкозидаз тонкого кишечника и печени. Характерными путями биотрансформации изофлавонов являются реакции дополнительного

гидроксирования и восстановления с помощью кишечной микрофлоры. Например, метаболитами даидзеина (см. схему 42.27) являются 6-гидрокси-, 8-гидрокси- и 3'-гидроксидаидзеин, а также дигидродаидзеин и его 6-гидрокси-, 8-гидрокси- и 3'-гидроксипроизводные.

Известно, что в ряде случаев отдельные метаболиты могут превосходить по эффективности и даже широте действия свое интактное начало (подробнее см. гл. 43). Поэтому сложная задача изучения биодоступности и метаболизма различных флавоноидсодержащих объектов чрезвычайно актуальна для объективной оценки биологического действия флавоноидов, которая должна осуществляться вкуче с их метаболитами.

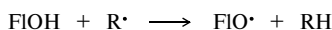
## 42.5. Флавоноиды как антиоксиданты и биологически активные вещества

### 42.5.1. Химическая природа антирадикальных свойств флавоноидов

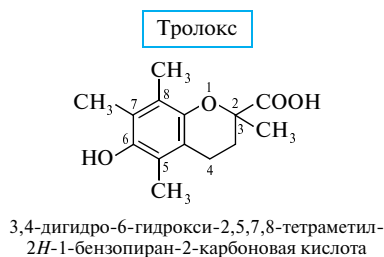
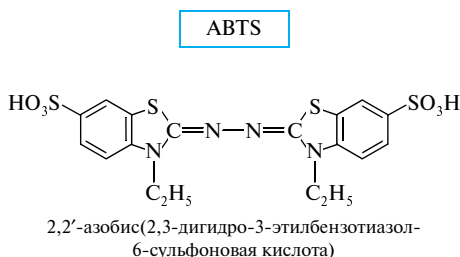
Флавоноиды способны проявлять антирадикальное действие. Биогенетическое происхождение наделило эти соединения базовой структурой, включающей фенольные фрагменты, которые содействуют выполнению этой роли.

❗ Флавоноиды способны участвовать в окислительно-восстановительных реакциях гомолитического (радикального) типа.

В таких реакциях молекула флавоноидного соединения, условно обозначенного FIOH, выступает в роли *восстановителя* (донора электрона) по отношению к какому-либо радикальному реагенту R<sup>•</sup>, переходя в свою *окисленную* форму — флавоксильный радикал FIO<sup>•</sup>:



В условиях *in vitro* изучена антирадикальная способность большого числа флавоноидных соединений и выявлены основные закономерности во взаимосвязи «структура—антирадикальная активность». Иницирующими реакцию радикалами служили искусственные (нехарактерные для организма) радикальные частицы, например радикал-катион ABTS<sup>•+</sup>, легко генерируемый различными инициаторами радикальных процессов (например, персульфатом калия) из нейтрального соединения ABTS. Одним из известных способов оценки радикал-ингибирующей способности является соотнесение со стандартным веществом **тролоксом** — синтетическим водорастворимым аналогом витамина E. В этом случае антиоксидантная активность количественно оценивается в тролокс-эквивалентах ТЕАС (trolox equivalent antioxidant capacity).





! Тролокс-эквивалент (ТЕАС) выражается через миллимолярную (мМ) концентрацию раствора тролокса, антиоксидантная активность которого равна антиоксидантной активности раствора исследуемого вещества с концентрацией 1 мМ.

Антирадикальная способность наиболее известных флавоноидных соединений по отношению к радикал-катиону ABTS<sup>•+</sup>, выраженная через тролокс-эквиваленты, приведена в табл. 42.11.

Т а б л и ц а 42.11. Антирадикальная активность флавоноидов в единицах ТЕАС

Соединение	ТЕАС, мМ	Соединение	ТЕАС, мМ
<b>Флавоны</b> (см. схему 42.4)		<b>Антоцианидины</b> (см. схему 42.16)	
Лютеолин	2,10	Дельфинидин	4,44
Апигенин	1,45	Цианидин	4,40
Хризин	1,43	Пеонидин	2,22
<b>Флавонолы</b> (см. схемы 42.6; 42.11)		Мальвидин	2,06
Кверцетин	4,70	Пеларгонидин	1,30
Мирицетин	3,10	<b>Флаван-3-олы</b> (см. схемы 42.17; 42.20)	
Морин	2,55	Эпикатехингаллат	4,90
Рутин	2,40	Эпигаллокатехингаллат	4,80
Галангин	1,49	Эпигаллокатехин	3,80
Кемпферол	1,34	Эпикатехин	2,50
<b>Флаваноны</b> (см. схему 42.5)		Катехин	2,40
Нарингенин	1,53	<b>Изофлавоны</b> (см. схемы 42.27; 42.28)	
<b>Флаванонолы</b> (см. схемы 42.7; 42.8; 42.11)		Генистеин	2,90
Таксифолин (дигидрокверцетин)	1,90	Даидзеин	1,25
Гесперетин	1,37	Биоханин А	1,16
Гесперидин	1,08	Формонетин	0,11
Нарирутин	0,76		

Выстроенная по значениям ТЕАС иерархия флавоноидов позволяет выявить структурные элементы, вносящие основной вклад в антирадикальное действие флавоноидов.

К таким структурным элементам относятся:

- 3',4'-дигидроксизамещение кольца В (пирокатехиновая группировка), играющее важную роль в обеспечении стабильности радикальной формы за счет участия в делокализации электрона;
- 5,7-дигидроксизамещение кольца А;
- единая сопряженная π-электронная система за счет участия двойной связи гетероциклического кольца, содержащего 4-оксо- и 3-гидроксильную группы;
- сочетание 5-ОН-группы в кольце А, 3-ОН-группы и 4-оксогруппы с наличием в кольце С двойной связи.

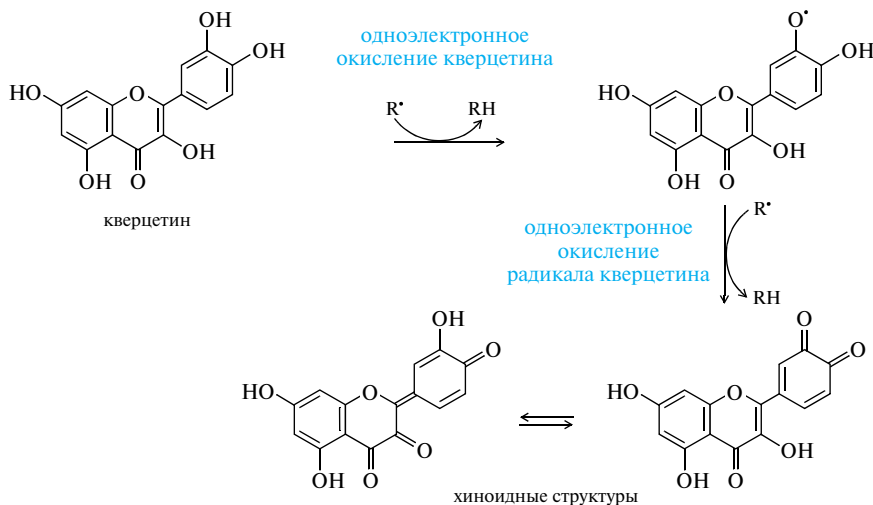
**Флавоны, флаваноны.** Всем перечисленным выше критериям одновременно удовлетворяет единственный флавоноид — кверцетин, имеющий практически самое высокое значение ТЕАС (4,70 мМ). Во всех других флавоноидных соединениях сочетаются лишь некоторые из перечисленных критериев и (в зависимости от их вклада) суммируется общая способность к проявлению антирадикальной активности.

**Вклад 3',4'-дигидроксизамещения в кольцо В.** У флавонолов и флавонов, отличающихся друг от друга только числом ОН-групп в кольце В, антирадикальная активность резко снижается с уменьшением их числа или полным их отсутствием:

	3',4'-ОН	4'-ОН	отсутствует
	кверцетин	кемпферол	галангин
ТЕАС, мМ	4,70	1,34	1,49
	3',4'-ОН	4'-ОН	отсутствует
	лютеолин	апигенин	хризин
ТЕАС, мМ	2,09	1,45	1,43

На примере кверцетина показано участие *орто*-дигидроксизамещенного кольца В в делокализации двух свободных электронов с образованием нейтральных соединений хиноидного типа (схема 42.39).

Схема 42.39. Стабилизация радикала кверцетина



Путем сравнительного анализа большого массива экспериментальных данных вклад такого структурного фрагмента, как 3',4'-дизамещенное ароматическое кольцо В, в антирадикальную активность соединения оценен равным 1,0—1,2 мМ.

Одиночная 4'-ОН-группа практически не влияет на антирадикальную активность, и такие соединения, как кемпферол и апигенин, сравнимы с галангином и хризиним, у которых в кольце В вообще нет гидроксильных заместителей.

Вклад в антирадикальную активность 5,7-дигидроксизамещенного кольца А оценен равным ~1,3 мМ.

**Вклад двойной связи С-2—С-3.** Восстановление двойной связи в кольце С приводит к снижению антирадикальной активности у дигидрокверцетина по сравнению с кверцетином; аналогично — у эриодиктиола по сравнению с лютеолином:

	С-2=С-3	С-2—С-3
	кверцетин	дигидрокверцетин
ТЕАС, мМ	4,70	1,90
	лютеолин	эриодиктиол
ТЕАС, мМ	2,09	1,45

В соединениях с насыщенной связью С-2—С-3 нарушается единая сопряженная система и антирадикальная активность определяется суммой двух структурных фрагментов — 5,7-дигидроксизамещенным кольцом А и 3',4'-дигидроксизамещенным кольцом В.

**Флаван-3-олы.** Представители флаван-3-олов — катехин и эпикатехин — аналогичны по модели замещения дигидрокверцетину, за исключением 4-оксогруппы, и близки с ним по антирадикальной активности:

	катехин	эпикатехин	дигидрокверцетин
ТЕАС, мМ	2,40	2,50	1,90

Тригидроксизамещение кольца В вызывает значительное возрастание антирадикальной активности. Так, у эпигаллокатехина антирадикальная активность равна 3,80 мМ (у эпикатехина 2,50 мМ). Но еще больше антирадикальная активность возрастает у их галловых эфиров, что связано с привнесением тригидроксизамещенного фенольного фрагмента за счет ацильного остатка галловой кислоты:

	галловая кислота	эпикатехин-3-галлат	эпигаллокатехин-3-галлат
ТЕАС, мМ	3,01	4,93	4,75

Теафлавины черного чая и особенно их моно- и дигалловые эфиры (см. схему 42.26) обладают очень высокой антирадикальной активностью:

	теафлавин	теафлавин-3-галлат	теафлавин-3'-галлат	теафлавин-3,3'-дигаллат
ТЕАС, мМ	2,94	4,65	4,78	6,18

В теафлавинах вклад в обеспечение антирадикальной активности вносят 5,7-дигидроксигруппы двух колец А и дигидроксигруппировка кольца В. В величину ТЕАС, равную для теафлавина 2,94 мМ, включается вклад 1,0—1,2 мМ от каждого из двух колец А и ~1,0 мМ от кольца В. Этерифицирование галловой кислотой приводит к увеличению общего числа фенольных гидроксильных групп в молекуле и, соответственно, к возрастанию значения ТЕАС. Это наглядно проявляется при сравнении ТЕАС моногаллатов (4,65 мМ; 4,78 мМ) и дигаллатов (6,18 мМ) теафлавина.

**Антоцианидины.** Интересным является факт высокой антирадикальной активности антоцианидинов. Несмотря на отсутствие оксогруппы в кольце С, превалирующим обстоятельством является ароматичность пирилиевого кольца С. Для цианидина, имеющего аналогичную модель гидроксизамещения с кверцетином, характерно почти одинаковое значение ТЕАС: 4,40 мМ (у кверцетина 4,70 мМ). Уменьшение числа ОН-групп в кольце В до одной, как у пеларгонидина, вызывает снижение ТЕАС до 1,3 мМ, что соотносится с имеющим такую же модель замещения кемпферолом (1,34 мМ). Гликозилирование цианидина по положению 3 рутинозой несколько понижает антирадикальную активность (3,2 мМ), но не так сильно, как это характерно для 3-рутинозида кверцетина (рутина) — 2,40 мМ.

**Изофлавоноиды.** Изофлавоны отличаются от флавонов расположением кольца В в положении 3 и тем, что у них не может быть в этом положении гидроксильной группы. Генистеин, имеющий 3',5,7-тригидроксизамещение, обладает почти в 2 раза более высокой антирадикальной активностью (2,90 мМ) по сравнению со своим флавоновым аналогом — апигенином (1,45 мМ).

Замещение единственной ОН-группы в кольце В на метоксигруппу (биоханин А) снижает антирадикальную активность до 1,16 мМ. Отсутствие 5-ОН-группы в кольце А у даидзеина ведет к значительному (почти на 60%) снижению ТЕАС до 1,25 мМ. У ононина (см. схему 42.29), не содержащего свободных гидроксильных групп, антиоксидантная активность практически отсутствует (0,05 мМ).

Существует множество методов изучения антирадикальной активности, различающихся по используемым моделям окисления, выбору иницирующих реагентов, способам измерения результатов экспериментов. Имеются случаи наблюдения и других, отличающихся от выше рассмотренных, закономерностей во взаимосвязи «структура—антирадикальная активность».

#### 42.5.2. Основные пути антиоксидантного действия флавоноидов

Флавоноиды в силу своей химической природы являются восстанавливающими агентами и вместе с другими пищевыми восстанавливающими компонентами, такими как витамин С, витамин Е и каротиноиды, способны предохранять человеческий организм от оксидативного стресса.

Термины «антиоксиданты» и «оксидативный стресс», несмотря на свою популярность, в действительности еще не имеют однозначного определения.

! В медицинской литературе признано определение антиоксидантов как любых веществ, способных при их низких концентрациях сравнительно с концентрацией подвергаемого окислению субстрата, существенно изменять или предотвращать окисление этого субстрата.

В качестве «подвергаемого окислению субстрата» может быть практически любой тип молекул в живых клетках — белки, липиды, углеводы, ДНК.

Понятие об антиоксидантах применительно к аэробным организмам неразрывно связано с генерированием высокоактивных свободных радикалов и нерадикальных частиц с атомом кислорода, обозначаемых ROS (reactive oxygen species) или в отечественной литературе АФК (активные формы кислорода).

Главным источником кислородсодержащих радикалов в организме является молекулярный кислород. Суммарным результатом цепочки реакций восстановления является превращение молекулы кислорода в две молекулы воды.

При неполном восстановлении молекула кислорода является источником активных (токсичных) форм:

- супероксидный анион-радикал  $O_2^{\cdot-}$   $O_2 + e^- \longrightarrow O_2^{\cdot-}$
- гидропероксильный радикал  $HO_2^{\cdot}$   $O_2 + e^- + H^+ \longrightarrow HO_2^{\cdot}$
- пероксид водорода  $H_2O_2$   $O_2 + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$
- гидроксильный радикал  $HO^{\cdot}$   $O_2 + 3e^- + 3H^+ \longrightarrow HO^{\cdot} + H_2O$

Окислительная способность АФК возрастает в ряду:  $O_2^{\cdot-} < HO_2^{\cdot} < H_2O_2 < HO^{\cdot}$ .

В организме АФК играют позитивные роли, связанные с включением их в продуцирование энергии, фагоцитоз, регулирование клеточного роста и межклеточной сигнализации, а также в синтез биологически важных соединений. Например, клетки фагоцитов целенаправленно генерируют супероксидные анион-радикалы как часть защитного механизма против инфекций чужеродных организмов.

Однако в случае гиперпродукции АФК могут выступать в роли повреждающих факторов, атакуя липиды в клеточных мембранах, белки тканей и ферментов, полисахариды и ДНК. С этими оксидативными повреждениями связывают процессы старения и ряд заболеваний (сердечно-сосудистые, атеросклероз, гипертония, катаракта и др.).

Наиболее изученным процессом с участием АФК является пероксидное окисление липидов (ПОЛ). Особую значимость имеют липиды мембранного аппарата клетки. Мишенью для атаки со стороны АФК являются структурные фрагменты ненасыщенных высших жирных кислот (см. 37.4.5; схема 37.6). Лавинообразный процесс ПОЛ представляет собой грозную опасность разрушения мембранных структур.

В человеческом организме эволюционно развиты антиоксидантные системы защиты. Но вследствие неполной эффективности эндогенных защитных систем и существования физиопатологических ситуаций (УФ-излучение, загрязнение атмосферы, табачный дым и др.), когда АФК продуцируются в избытке, возникает необходимость в использовании антиоксидантов для уменьшения оксидативных повреждений. Хорошо изученными эндогенными антиоксидантами являются витамин Е, аскорбиновая кислота, такие белки, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза. Многие другие вещества также могут действовать *in vivo* как антиоксиданты, например  $\beta$ -каротин, карнозин, фитиновая кислота, таурин, билирубин, мочевиная кислота, флавоноиды и другие полифенольные соединения.

Множеством экспериментальных исследований подтверждено наличие антиоксидантного действия у индивидуальных и суммарных флавоноидов из фруктов, ягод, овощей, чая, вина и т. п.

Антиоксидантное действие флавоноидов осуществляется в организме в основном по трем механизмам:

- путем ингибирования образовавшихся АФК (радикал-ингибирующая функция);
- путем ингибирования ферментов, связанных с продуцированием АФК (фермент-ингибирующая функция);
- путем связывания переходных металлов, включенных в процесс ферментативного продуцирования свободных радикалов (хелатирующая функция).

При этом в реальных условиях, как правило, происходит интегрирование этих механизмов.

**Радикал-ингибирующая функция.** Флавоноиды проявляют способность к снижению высокой активности АФК, при этом сами переходят в менее агрессивные радикалы. Они являются идеальными «ловушками» пероксильных радикалов и поэтому служат эффективными ингибиторами процесса липидной пероксидации.

В настоящее время еще нет единого стандартизованного метода оценки антиоксидантной активности. В качестве наиболее значимых оценочных критериев антиоксидантной активности флавоноидов используются два показателя — значения ТЕАС (см. 42.5.1; табл. 42.11) и значения редокс-потенциалов (табл. 42.12). Для индивидуальных флавоноидов известна корреляция этих показателей между собой.

Таблица 42.12. Редокс-потенциалы некоторых окислительно-восстановительных систем, В

АФК		Природные антиоксиданты	
$O_2, H^+/HO_2^{\bullet}$	-0,46	<b>Витамины С, Е</b>	
$O_2/O_2^{\bullet -}$	-0,33	Дегидроаскорбат/Аскорбат <sup>•-</sup>	-0,17
$H_2O_2, H^+/H_2O, HO^{\bullet}$	0,32	Аскорбат <sup>•-</sup> , $H^+$ /Аскорбат <sup>-</sup>	0,28
$O_2^{\bullet -}, 2H^+/H_2O_2$	0,94	$\alpha$ -Токоферил <sup>•</sup> , $H^+$ / $\alpha$ -Токоферол	0,50
$HO_2^{\bullet}, H^+/H_2O_2$	1,06	<b>Флавоноиды, FIOH/FIO<sup>•</sup></b>	
$OH^{\bullet}, H^+/H_2O$	2,31	Кверцетин	0,33
$ROO^{\bullet}, H^+/ROOOH$	0,77—1,44	Рутин	0,60
$RO^{\bullet}, H^+/ROH$	1,60	Дигидрокверцетин	0,50
		Катехин	0,57
		Эпикатехин	0,42

Для пары FIOH/FIO<sup>•</sup> характерен довольно низкий редокс-потенциал. В зависимости от строения флавоноидных соединений значения редокс-потенциалов находятся в интервале от 0,23 до 0,75 В (речь идет о редокс-потенциалах, отражающих ингибирование процессов ПОЛ). Значения редокс-потенциалов для некоторых флавоноидов приведены в табл. 42.12. Очевидно, что флавоноиды могут выступать в качестве восстановителей по отношению к тем АФК, редокс-потенциал которых лежит в диапазоне 2,31—1,0 В (см. табл. 42.12).

Ввиду многообразия связей флавоноидов с клеточной средой организма некоторые устоявшиеся представления о механизмах их антиоксидантного действия уже не могут служить единственной теоретической базой. В настоящее время в стадии развития находятся более углубленные комплексные подходы к этой проблеме.

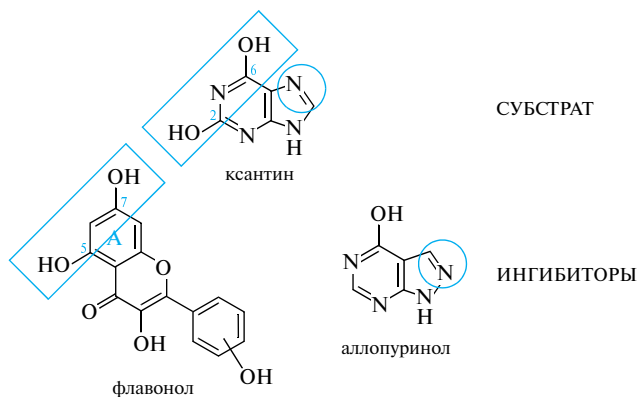
Пока более информативной признана оценка антиоксидантного действия *in vivo* путем измерения возрастания антиоксидантной активности плазмы после разового или курсового приема флавоноидсодержащей пищи, напитков, фитопрепаратов и корреляции этого показателя с продолжительностью курса приема. В этих случаях суммируется действие и интактных флавоноидов и их конъюгатов и метаболитов. При этом нельзя не учитывать то обстоятельство, что в этот результат будут вносить свой вклад (особенно при курсовом приеме) такие специфические маркеры человеческого антиоксидантного статуса, как аскорбат, глутатион,  $\alpha$ -токоферол,  $\beta$ -каротин и др. Это соответствует представлению о том, что антиоксидантная защита флавоноидами осуществляется через каскад, включающий эндогенные антиоксиданты.

**Фермент-ингибирующая функция.** Флавоноиды способны ингибировать ферменты, ответственные за продуцирование супероксидного анион-радикала, такие как ксантинооксидаза и протеинкиназа. Они могут ингибировать и многие другие ферменты, включенные в генерацию АФК, — липоксигеназу, циклооксигеназу, микросомальную монооксигеназу, глутатион-S-трансферазу.

Наиболее основательно изучено взаимоотношение флавоноидов с ксантинооксидазой. Субстратом для ксантинооксидазы является гипоксантин, аккумуляющийся в ишемизированных тканях и гидроксимируемый в ксантин (схема 42.40). Этот процесс сопровождается продуцированием супероксидных анион-радикалов и других АФК, которые и являются основной причиной

синдрома «ишемия — нарушение реперфузии», охарактеризованного в последние годы для сердца, мозга, кишечника, почек и других органов. Феномен заключается в парадоксальном возрастании повреждений в тканях в период реперфузии в органе, подвергшемся относительно небольшому повреждению в период ишемии. Нарушение тканевой реперфузии имеет в своей основе оксидативный механизм, связанный с генерацией АФК, которые, в свою очередь, могут включаться в развитие многих патологических процессов, таких как воспаления, атеросклероз, рак, старение и др.

Схема 42.40. Структурные ингибиторы ксантиноксидазы



В арсенале лекарственных средств имеется очень ограниченное число конкурентных ингибиторов ксантиноксидазы. Известным специфическим ингибитором является аллопуринол. Тем больший интерес представляет тот факт, что флавоноиды оказались способными ингибировать ксантиноксидазу. Кверцетин показал такой же эффект ингибирования (94%), как и аллопуринол. По-видимому, 5,7-дигидроксизамещенный фрагмент кольца А молекулы флавоноида по принципу структурного подобия 2,6-дигидроксиимидино-вому фрагменту молекулы ксантина конкурирует за место в активном центре фермента (см. схему 42.40).

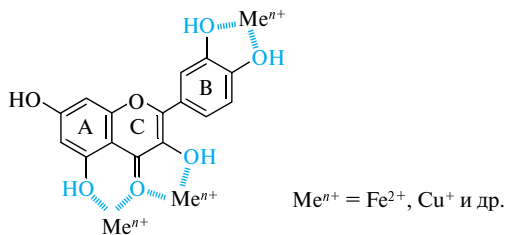
Наряду с ингибированием ксантиноксидазы флавоноиды одновременно проявляют радикал-ингибирующую функцию по отношению к уже образовавшимся супероксидным анион-радикалам.

Такая ситуация является удачным примером, демонстрирующим возможность «конструирования» лекарственного средства с включением расчетного соотношения флавоноидных компонентов — ингибиторов фермента и «ловушек» супероксидных анион-радикалов.

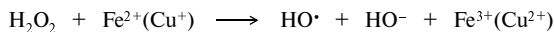
**Хелатирующая функция.** Структура флавоноидов обеспечивает еще одно важное свойство, заключающееся в способности к образованию хелатных (клешневидных) соединений с металлами (схема 42.41).

Сайтами связывания ионов металлов служат:

- орто-дигидроксигруппировка в кольце В;
- фрагмент, включающий сочетание 4-оксогруппы и гидроксильной группы в положении 3;
- фрагмент, включающий сочетание 4-оксогруппы и гидроксильной группы в положении 5.



Ионы железа и меди могут потенцировать образование АФК, например высокоагрессивного гидроксильного радикала  $HO\cdot$  (реакция Фентон):



Очевидно, что связывание флавоноидами ионов железа или меди может существенно снижать скорость протекания свободнорадикальных процессов.

**Структурное ингибирование.** Вкладом в механизм антиоксидантного действия флавоноидов может служить также их способность выступать в роли *структурных антиоксидантов*. Подобно холестерину и  $\alpha$ -токоферолу, флавоноиды встраиваются в гидрофобный кор мембран и снижают микровязкость в области встраивания. Такая локализация в сочетании с пониженной вязкостью может создавать пространственные затруднения для диффузии в мембрану свободных радикалов и соответственно ведет к замедлению процессов мембранной пероксидации. Может быть, поэтому флаванолы, например дигидрокверцетин, несмотря на отсутствие двойной связи в кольце С, проявляют в условиях *in vivo* более высокую антиоксидантную активность по сравнению с соответствующими флавонолами и даже кверцетином. Причиной такого «обращения» может быть более выраженная комплементарность неполюсной конформационной структуры (см. рис. 12 цветн. вкл.) с конформацией углеродной цепи жирнокислотных фрагментов фосфолипидов.

Таким образом, вследствие сочетания особенностей электронного и стереохимического строения углеродного скелета и расположения в нем кислородсодержащих заместителей в молекулах флавоноидных соединений имеется система сайтов, обеспечивающая многофункциональность механизма их антиоксидантного действия.

### 42.5.3. Некоторые аспекты биологической активности флавоноидных фитопрепаратов

Одна из актуальных задач медицины нашего времени состоит в распознавании риска заболеваний с использованием «молекулярных инструментов». Центральным фактором риска многих сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, атеросклероза, гипертонии является оксидативный стресс. Ключевым феноменом в этих заболеваниях служит нарушение баланса про- и антиоксидантных молекул в организме. Установлено, что пероксидное окисление липидов играет важную роль в патогенезе инфаркта миокарда, атеросклероза, злокачественных новообразований, бронхолегочных и других заболеваний. Несмотря на высокую эффективность физиологической антиокси-



дантной системы организма, она не всегда способна в полной мере защитить организм человека от отрицательных последствий оксидативного стресса.

В связи с этим актуальной является проблема создания лекарственных препаратов с антиоксидантными свойствами с целью применения их для профилактики и лечения заболеваний, сопровождающихся усилением свободно-радикальных реакций. В этом плане большой интерес представляют биофлавоноиды, занимающие ведущее место среди экзогенных природных антиоксидантов.

Фармакологические свойства биофлавоноидов в экспериментах на животных (на доклинической стадии) изучены очень широко.

В целом для биофлавоноидов выявлен перечень следующих основных фармакологических свойств:

- иммуностимулирующих;
- противовоспалительных;
- кардиопротекторных;
- гепатопротекторных;
- геропротекторных;
- антитромботических;
- антиаллергических;
- противовирусных;
- радиопротекторных.

В клинической практике для биофлавоноидов получены положительные эффекты в лечении ишемической болезни сердца, атеросклероза, капилляротоксикозов, диабета, аллергии, вирусных инфекций, язвенных болезней желудка и двенадцатиперстной кишки, парадонтоза, воспалительных процессов, катаракты и других офтальмологических патологий.

Интересным направлением является создание на базе изофлавоноидов препаратов, выполняющих роль антагонистов гормонов. Изофлавоноиды, относящиеся к группе фитоэстрогенов, способны конкурентно блокировать эстрогенные рецепторы и снижать риск гормонозависимых форм рака, таких как рак простаты и рак груди.

Фитопрепараты составляют около 40% номенклатуры лекарственных средств, выпускаемых в нашей стране. Именно для России с ее богатейшими растительными ресурсами наиболее характерен широкий масштаб производства, перерабатывающего свыше 250 видов растительного сырья. В подавляющем большинстве фитопрепараты содержат в своем составе в том или ином количестве флавоноидные вещества. Сюда относятся прежде всего такие лекарственные формы, как *настойки* (зверобоя, боярышника, прополиса, мяты перечной, руты душистой, софоры японской и многие другие) и *экстракты* (душицы, родиолы, боярышника, тысячелистника, чабреца, шиповника и многие др.). Эти флавоноидсодержащие лекарственные средства представляют собой комплексные фитопрепараты, имеющие в своем составе и вещества других классов. Существует большое число флавоноидсодержащих фитопрепаратов в виде других лекарственных форм (таблетки, драже и т. д.). Фитопрепараты с исключительно флавоноидным составом (независимо от числа флавоноидных соединений в смеси) встречаются реже и лишь в единичных случаях известны практически монокомпонентные флавоноидные фитопрепараты — рутин, кверцетин, флакозид (феллавин), хелепин, диквертин (дигидрокверцетин). Диквертин выделяется тем, что его сырьевым источником служит древесина, в частности древесина лиственницы сибирской или лиственницы даурской.

Лиственница сибирская — долговечное дерево, для нее возраст 200—240 лет является возрастом естественной спелости; многие деревья доживают до 500—600 лет. Лиственница знаменита своей древесиной, отличающейся высокой прочностью и устойчивостью к гниению, за что ее называют «вечной породой». На сваях из русской лиственницы стоит знаменитая Венеция, на лиственничных сваях закладывался Петром I Санкт-Петербург. Лиственница долго не находила использования в целлюлозно-бумажной промышленности из-за высокой обогатненности древесины экстрактивными веществами, мешающими процессу варки целлюлозы. Когда в России было успешно освоено промышленное получение целлюлозы из древесины лиственницы, то это обстоятельство послужило толчком к развитию сопутствующей тонкой химической переработки отходов этого сырья для выделения биологически активных веществ.

Диквертин разработан учеными ММА им. И. М. Сеченова (проф. Н. А. Тюкавкина и сотр.) и ВИЛАР (акад. В. А. Быков, проф. В. К. Колхир и сотр.) и внедрен в промышленное производство (ООО «Флавир», г. Иркутск). Диквертин рекомендован в качестве антиоксидантного лекарственного средства в комплексной терапии бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Стратегия создания фитопрепаратов представляет собой сложную, многокомпонентную и многоуровневую систему. Длинная дорога к фитопрепарату пролегает через ряд самостоятельных и в то же время сопряженных друг с другом ресурсоведческих, химических, технологических, фармакологических этапов, завершающихся стадией клинического изучения препарата. Важное место в этой связке занимают химические исследования, проходящие красной нитью через все этапы. На химическом уровне устанавливается состав веществ в исходном растительном сырье, анализируются биообъекты в ходе фармакологических и медицинских исследований, контролируются результаты технологической обработки сырья и качество конечного продукта.

## Глава 43

### МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (ХИМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ)

#### 43.1. Общие положения

Биохимические превращения лекарственных веществ и других чужеродных соединений в организме человека и животных, происходящие под действием ряда специальных ферментных систем, называются метаболизмом ксенобиотиков.

Наряду с термином «метаболизм» широко применяется равнозначный термин — «биотрансформация».

При любом способе введения лекарственного вещества (ЛВ) в организм (внутривенно, внутримышечно или перорально) для попадания на соответствующий рецептор оно должно преодолеть одну или несколько полупроницаемых мембран. Например, при всасывании ЛВ должно преодолеть мембрану между желудочно-кишечным трактом и кровотоком; в клетку ЛВ может про-

никнуть через клеточную мембрану; через гематоэнцефалический барьер — в ткань головного мозга и т. д. После прохождения через последнюю мембрану на пути к рецептору ЛВ вступает во взаимодействие с ним и при комплементарности структуры рецептора и ЛВ происходит реализация фармакологического эффекта. Продолжительность эффекта зависит от периода сохранения такой концентрации ЛВ, которая необходима для активации основной части рецепторов. Эта концентрация постепенно уменьшается и соответственно снижается активация рецепторов (если ЛВ не вводится повторно).

Концентрация ЛВ в организме уменьшается со временем в результате процессов распределения (депонирования), биотрансформации и выведения. ЛВ могут депонироваться в органах и тканях (например, в липидах накапливаются жирорастворимые вещества), они могут связываться с белками плазмы крови и эритроцитами, с компонентами мембран клеток и т. д. Депонирование, как правило, является обратимым процессом, и выведение ЛВ происходит после его возвращения в кровяное русло. Однако известны неблагоприятные случаи необратимого связывания.

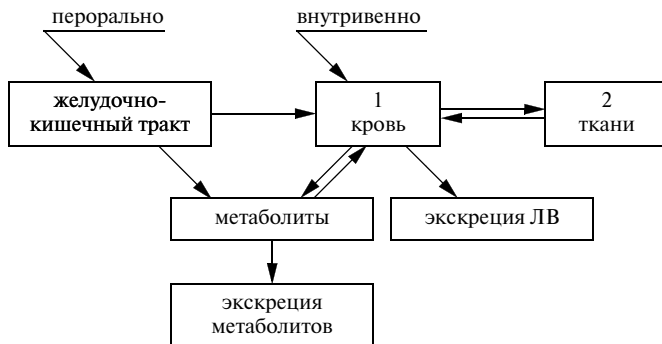
❗ Основную роль в инактивации ЛВ играют метаболические превращения, приводящие к образованию продуктов с измененной химической структурой.

Процессы, происходящие с ЛВ в организме, представлены на схеме 43.1, где жидкости организма обозначены как «части» (компарменты). Условно считают, что центральной частью (1) является кровь и хорошо снабжаемые кровью органы и ткани, в которые вещество проникает очень быстро, а все остальные ткани являются периферической частью (2).

Только очень небольшое число ЛВ выделяется из организма исключительно в неизменном виде, в большинстве они претерпевают метаболические превращения. При отсутствии метаболизма происходила бы сверхдлительная циркуляция ЛВ в организме (подсчитано, что в таком случае этаминал-натрий находился бы в организме более 100 лет).

❗ Метаболизм ЛВ — это функция химической защиты организма, направленная на поддержание химического гомеостаза (регуляции химического состава внутренней среды организма).

Схема 43.1. Процессы введения, распределения, биотрансформации и выведения лекарственного вещества



Исследование физико-химических свойств метаболитов показывает, что они являются, как правило, более полярными (гидрофильными) соединениями, чем родоначальные ЛВ. Это необходимо для облегчения их *экскреции* из организма. Выведение водорастворимых метаболитов происходит несколькими путями: через почки с мочой, желчным путем в кишечник, летучих метаболитов — через кожу и легкие. От скорости метаболизма зависит длительность циркуляции ЛВ, что влияет на конечный терапевтический эффект препаратов.

В процессе биотрансформации ЛВ утрачивают свои специфические свойства; как правило, метаболиты обладают меньшей активностью и меньшей токсичностью. Поэтому метаболизм может рассматриваться как процесс детоксикации. Но это не единственная роль метаболизма. Во многих случаях образуются активные метаболиты, обладающие сходным с родительским веществом, а иногда и иным фармакологическим действием. Не следует также считать, что все метаболиты нетоксичны или менее токсичны. Токсические эффекты многих препаратов обусловлены именно продуктами метаболизма, которые могут оказывать опасные воздействия на организм человека.

Таким образом, изучение метаболизма ЛВ — ключ к пониманию механизма их действия и основа рациональной и безопасной терапии. Изменение химического строения ЛВ в условиях биологической среды, по образному выражению, отражает «судьбу» лекарственного средства в организме (один из ведущих научных журналов по проблеме метаболизма «*Xenobiotica*» имеет подзаголовок «*The Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*»). Возможная «судьба» некоторых ЛВ будет рассмотрена в последующих разделах этой главы.

### **43.1.1. Ферментные системы организма, осуществляющие метаболические превращения**

Организм животных и человека располагает эффективным механизмом инактивации и выведения *ксенобиотиков* путем их биохимической трансформации (термин «ксенобиотики» происходит от греч. *xenos* — чужой, *bios* — жизнь). К ксенобиотикам относятся и чужеродные для организма ЛВ. Реакции биотрансформации осуществляются под действием ферментов при участии коферментов. Главным органом, осуществляющим метаболизм ЛВ, является печень, располагающая для этого набором ферментных систем большой мощности. Они не обнаруживают строгой специфичности в отношении субстрата и поэтому способны воздействовать на разнообразные ЛВ. Водорастворимые соединения метаболизируются преимущественно с участием ферментов, локализованных в митохондриях, лизосомах и цитозоле. Вещества с более выраженными липофильными свойствами претерпевают биотрансформацию в особой мембранной органелле — эндоплазматическом ретикулуме. Немаловажную роль в метаболизме ксенобиотиков играют также ферменты желудочно-кишечного тракта, легких, почек, плаценты, крови и некоторых других тканей.

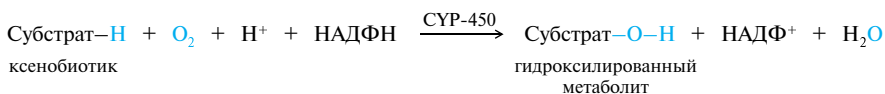
Важнейшие ферменты и функции, которые они осуществляют в реакциях биотрансформации, представлены в табл. 43.1.

Таблица 43.1. Классификация ферментов

Класс ферментов	Тип реакций
Оксидоредуктазы	Катализируют окислительно-восстановительные реакции. Окисление связей C—H, C—C, C=C, C—O, C—N, C—S, S—H, N—H, гетероатомов (кислорода, азота, серы). Восстановление связей C=C, C=O, N=N, S—S
Трансферазы	Катализируют перенос группы (карбонильной, ацильной, углеводной, метильной, фосфорильной) от одной молекулы к другой
Гидролазы	Катализируют расщепление связей путем гидролиза. Гидролиз сложных эфиров, амидов, лактонов, лактамов, эпоксидов, нитрилов, гликозидов, ангидридов
Лиазы	Катализируют расщепление или образование связей без участия окисления или гидролиза. Присоединение небольших молекул к кратным связям или, наоборот, элиминирование от насыщенных соединений с образованием кратных связей
Изомеразы	Катализируют реакции изомеризации. Рацемизация, эпимеризация
Лигазы	Катализируют энергозависимое соединение двух молекул. Их действие сопряжено с гидролизом нуклеозидтрифосфата. Образование — расщепление связей C—O, C—S, C—N, C—C

Классы ферментов включают в себя подклассы, характеризующиеся определенной реакционной и субстратной специфичностью. Например, разнообразные реакции окисления катализируются многочисленными ферментами — *оксидазами, пероксидазами, монооксигеназами, диоксигеназами, дегидрогеназами, гидроксилазами* и т. д. Гидролиз моноэфиров фосфорной кислоты осуществляют *фосфатазы*, а диэфиров — *фосфодиэстеразы*.

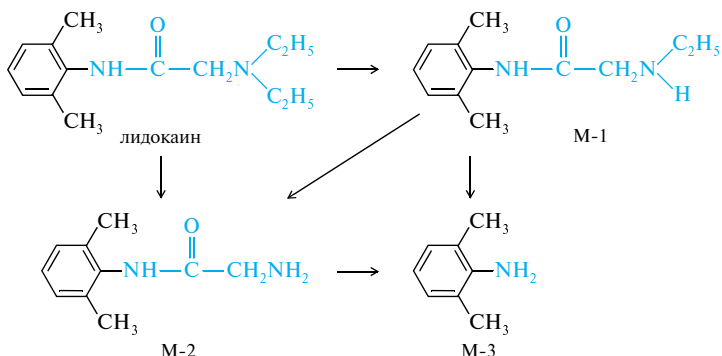
Один из наиболее распространенных путей метаболизма — окислительная модификация исходной структуры ЛВ. Именно реакции этого типа обеспечивают появление в молекуле субстрата более полярных функциональных групп, что облегчает его выведение и делает возможным последующую конъюгацию с эндогенными полярными веществами. Реакции окислительной модификации липофильных соединений катализируются *монооксигеназами* смешанной функции, активность которых связана с группой гемо- и флавопротеинов под общим названием цитохром Р-450 (Cytochrome P-450, CYP-450). Реакции протекают в гепатоцитах на гладком эндоплазматическом ретикулуме. CYP-450 существует в различных изоформах, специфичных в отношении тех или иных субстратов. Система CYP-450 «индуцибельна», ее активность возрастает в присутствии субстрата, после чего осуществляются метаболические превращения. CYP-450-зависимые монооксигеназы катализируют разнообразные реакции окисления с участием НАДФН (см. 33.5) и молекулярного кислорода. Из множества CYP-450-зависимых реакций приведем здесь только одну — *гидроксилирование ксенобиотика*. Субстрат гидроксилируется, включая в свой состав один атом молекулы кислорода, второй атом включается в состав молекулы воды. Такая реакция представлена ниже в упрощенном виде (в действительности она включает ряд промежуточных этапов):



Биотрансформация ЛВ в таких органах, как почки, надпочечники, легкие, плацента, мозг и кожа, более субстратноспецифична и ограничена небольшим кругом типов реакций.

**Эффект первого прохождения через печень.** Метаболизм ЛВ может начинаться еще до того, как препарат достигнет системного кровотока. Ряд препаратов подвергается биотрансформации под действием микрофлоры кишечника. Это является одним из факторов, влияющим на степень биодоступности пероральных форм препарата (биодоступность — часть дозы ЛВ, которая после всасывания попадает в системный кровоток). Лекарства, всосавшиеся в желудочно-кишечном тракте, поступают через воротную вену в печень прежде, чем достигают системного кровотока. Многие препараты претерпевают интенсивную биотрансформацию в процессе всасывания и «первичного прохождения» через печень (так называемый first-pass effect). Так, низкая биодоступность антиаритмических препаратов этmozина (38% от дозы), верапамила (22%),  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола (29%) обусловлена их интенсивной биотрансформацией в процессе всасывания и «первичного прохождения» через печень. Низкая биодоступность верапамила при приеме таблеток, являющаяся следствием пресистемного метаболизма, приводит к необходимости назначать при приеме внутрь для получения сопоставимых концентраций в крови в 8—10 раз большие дозы по сравнению с внутривенным введением.

В некоторых случаях при «первичном прохождении» через печень могут образовываться активные метаболиты; например, при приеме внутрь дезипрамина в результате пресистемного метаболизма образуется его активный метаболит — 2-гидроксидезипрамин. Но возможна и противоположная ситуация. Местно-анестезирующий и антиаритмический препарат лидокаин при пероральном приеме в процессе всасывания и «первичного прохождения» через печень подвергается *N*-деэтилированию (метаболиты М-1 и М-2) и гидролизу (метаболит М-3) в среднем на 70% от принятой дозы. Данные метаболиты обуславливают токсические проявления (головокружение, судороги, спутанное сознание, онемение языка). При внутривенном введении, несмотря на то, что уровень лидокаина в крови может быть значительно выше, таких проявлений нет вследствие низкого уровня токсичных метаболитов. Поэтому лидокаин не применяют в виде таблеток, а только в виде внутривенных или внутримышечных инъекций.



### 43.1.2. Пути метаболических превращений лекарственных веществ

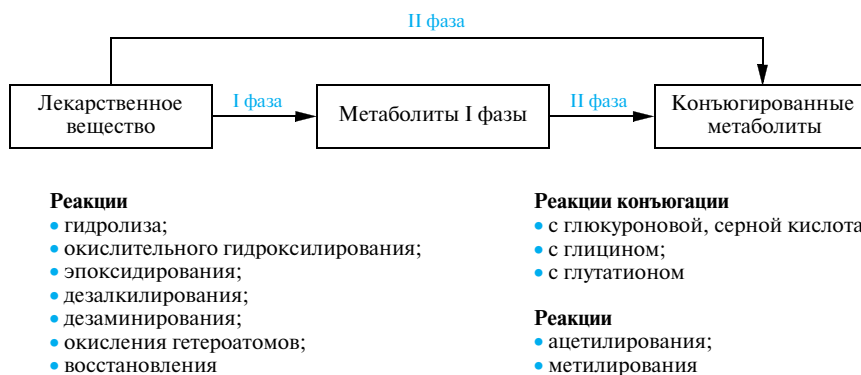
Основные пути биотрансформации ЛВ в организме животных и человека подразделяются на метаболические процессы I и II фазы. Реакции I фазы обеспечивают специфическую перестройку молекулы субстрата с образова-

нием более полярных функциональных групп. Отсюда I фазу биотрансформации называют также фазой *функционализации*. Цель защитных систем организма образовать в молекуле гидрофобного ЛВ более гидрофильные группы, такие как —ОН, —СООН, —NH<sub>2</sub>, —NHR и др., в результате чего образуются продукты, лучше растворимые в воде, что облегчает их выведение из организма. Такая цель может достигаться либо непосредственным введением новых функциональных групп, например прямым гидрокселированием субстратов, либо превращением имеющихся функциональных групп — гидролизом сложных эфиров и амидов, восстановлением альдегидов и кетонов в спирты, окислением первичных спиртов в кислоты, окислением алкенов в диолы, окислительным дезалкилированием фрагментов —NR<sub>2</sub>, —NHR, —OR, —SR молекулы исходного ЛВ.

В процессе реакций II фазы — фазы *конъюгации* — происходит введение в молекулу исходного или уже модифицированного субстрата небольших, высокополярных и сильно ионизированных при физиологических значениях рН эндогенных соединений, таких как глюкуроновая, уксусная или серная кислота, глицин, глутатион. Эти превращения всегда приводят к еще большему повышению гидрофильности ксенобиотиков.

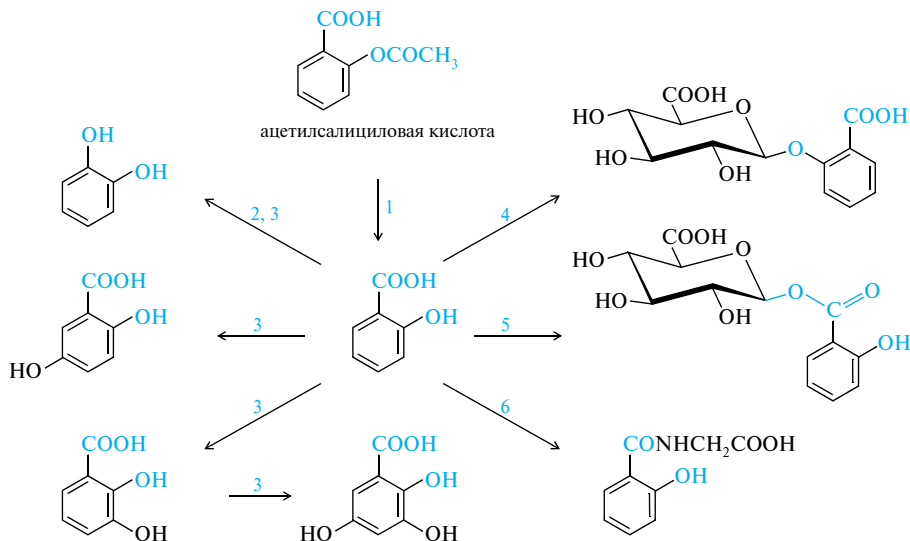
В суммарном виде реакции I и II фазы метаболизма приведены на схеме 43.2.

Схема 43.2. Химические пути метаболических превращений ЛВ в организме



Условность разделения реакций на фазы состоит в том, что не все ЛВ обязательно претерпевают метаболические превращения по двухфазной схеме. Конъюгации, как правило, должна предшествовать I фаза, т. е. функционализация, но существует много ЛВ (например, токаирид), которые могут сразу образовывать конъюгаты, минуя I фазу. И наоборот, известны многочисленные примеры, как в случае с антиаритмическим препаратом мексилетином, когда метаболиты, образовавшиеся посредством реакций I фазы, без последующей конъюгации выводятся почечным путем из организма.

И все же подавляющее большинство ЛВ метаболизируются несколькими путями: последовательно или параллельно. На схеме 43.3 показаны пути метаболических превращений одного из наиболее широко распространенных лекарственных средств — ацетилсалициловой кислоты.



## 43.2. Реакции I фазы биотрансформации

К реакциям I фазы биотрансформации относятся разнообразные процессы окисления, восстановления, гидролиза ксенобиотиков в организме животных и человека.

При изучении курса органической химии большое внимание уделялось умению прогнозировать реакционную способность соединений, исходя из их химического строения (распределения электронной плотности в молекуле, наличия тех или иных реакционных центров и т. д.). Пути метаболических превращений ЛВ в организме животных и человека также обусловлены именно строением этих веществ (наличием определенных функциональных групп, гидрофобных и гидрофильных участков молекул, пространственной доступностью реакционных центров). Поэтому, исходя из структуры ЛВ, можно и должно предсказывать возможные превращения, которые могут осуществляться с ним в биологической среде организма.

! Одним из важнейших критериев такого прогноза является то, что защитные функции организма стремятся превратить ксенобиотик как можно в более полярное, более гидрофильное производное с целью ускорения его экскреции и детоксикации.

И все же, учитывая, что на ЛВ действует совокупность ферментных систем организма, предсказать все возможные продукты биотрансформации, а тем более их количественное соотношение, затруднительно. Наиболее прогнози-



руемыми являются реакции гидролиза, с которых начинается рассмотрение метаболических превращений ЛВ.

### 43.2.1. Реакции гидролиза

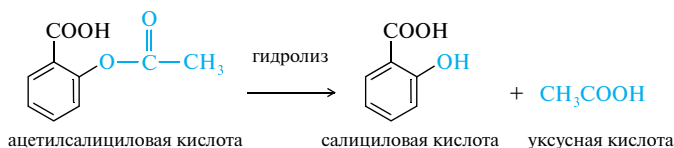
**i** Гидролиз — один из главных путей биотрансформации ЛВ, содержащих сложноэфирные, амидные, гликозидные связи.

В результате таких реакций образуются метаболиты, содержащие в своем составе полярные функциональные группы: спирты, фенолы, амины, карбоновые кислоты. Эти метаболиты более гидрофильны, чем исходные ЛВ. Кроме того, вещества, содержащие гидрокси-, amino- и карбоксильные группы, способны участвовать в реакциях конъюгации. В целом данные процессы приводят к образованию метаболитов, легко экскретирующихся из организма.

**Гидролиз сложноэфирных связей.** Этот вид реакций протекает под действием неспецифических эстераз, локализованных в печени, почках, кишечнике. Важную роль играет гидролиз эфиров пищеварительными ферментами и кишечными микроорганизмами.



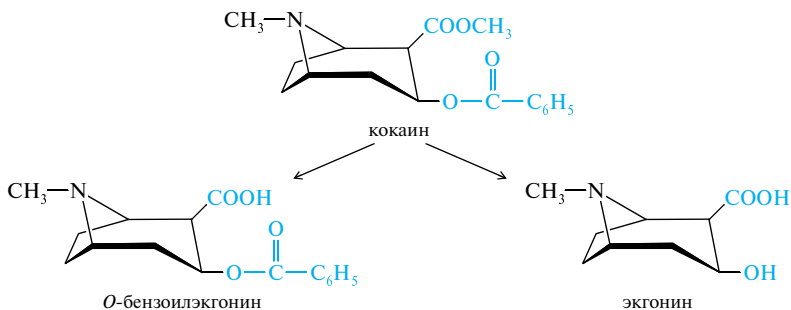
Так, гидролиз ацетилсалициловой кислоты осуществляется под действием эстераз, локализованных в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), печени и в меньшей степени крови. Гидролиз протекает быстро, максимальные концентрации салициловой кислоты наблюдаются уже через 0,5–1,5 ч после перорального приема препарата, соответственно концентрация самой ацетилсалициловой кислоты в крови становится пренебрежимо малой.



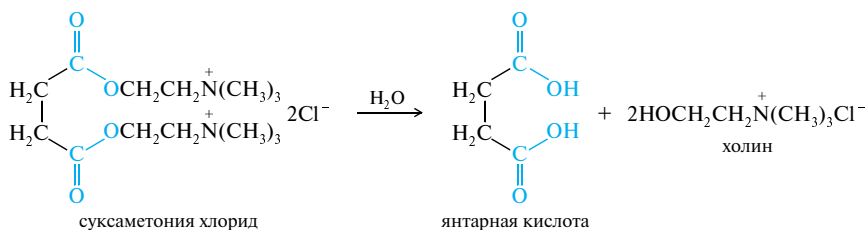
Способность к гидролизу соединений, содержащих сложноэфирные связи, используется при создании пролекарств (см. 43.8). Некоторые пролекарства заведомо создают с учетом того, что при гидролизе в ЖКТ высвободится активное действующее вещество. Например, сложный эфир левомецетина (хлорамфеникола) и стеариновой кислоты не обладает противобактериальным действием, но (в отличие от очень горького левомецетина) безвкусен. Под влиянием микрофлоры кишечника левомецетина стеарат гидролизуется с образованием активного левомецетина.



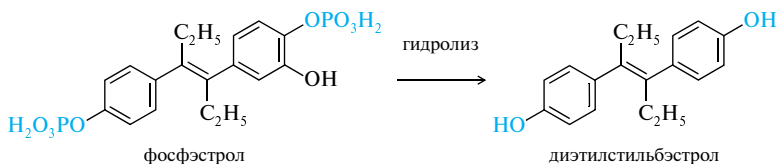
Для фармакологически активных веществ, содержащих несколько сложноэфирных связей, как, например, алкалоид кокаин, обнаружены видовые различия эстераз. Главным метаболитом кокаина (см. 35.3.4) у человека является бензоилэгонин, тогда как у кроликов — эгонин.



На ход метаболических превращений в организме оказывают влияние и генетические факторы. Изменения в генетическом коде индивидуумов могут приводить к снижению концентрации каких-либо ферментов или даже их полному отсутствию или образованию ферментов с пониженной активностью. В таких случаях изменяется скорость процессов биотрансформации, что может иметь фармакологические последствия. Деполярирующий миорелаксант суксаметония хлорид после внутривенного введения быстро гидролизуется псевдохолинэстеразой крови до янтарной кислоты и холина. Гидролизу подвергается более 90% препарата, период полувыведения составляет всего 90 с. Миорелаксация наступает через 1 мин после введения, а продолжительность действия препарата составляет не более 10 мин. Однако у некоторых индивидуумов уровень активности псевдохолинэстеразы снижен, что отражается на снижении скорости гидролиза суксаметония хлорида. В этих случаях продолжительность действия ЛВ увеличивается, что может привести к длительному параличу дыхательных мышц.



Эфиры неорганических кислот (сульфаты, нитраты, нитриты, фосфаты) также способны подвергаться ферментативному гидролизу. Например, фосфэстрол (диэтилстильбэстрола дифосфат) при гидролизе превращается в диэтилстильбэстрол.

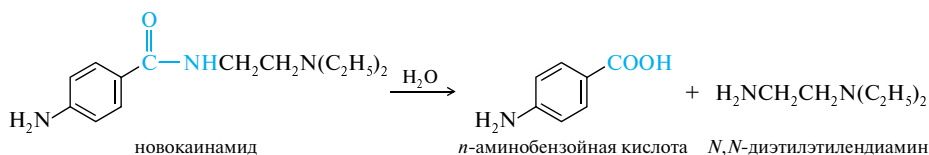
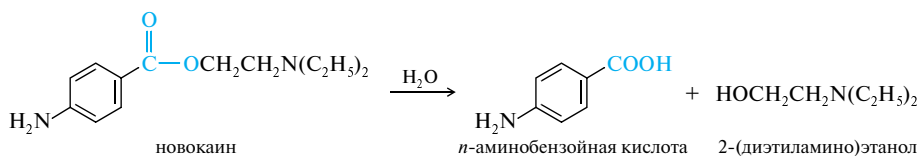


**Гидролиз амидных связей.** Этот вид реакций катализируется эстеразами, амидазами и деацилазами.

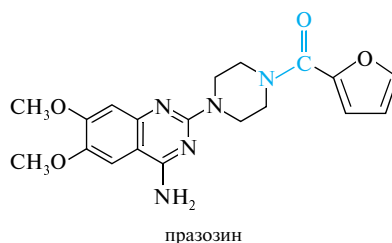
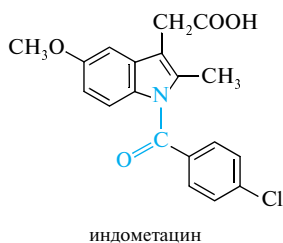


Один из примеров такой реакции — гидролиз амидной связи лидокаина в кишечнике — был представлен ранее (см. 43.1.1, метаболит М-3).

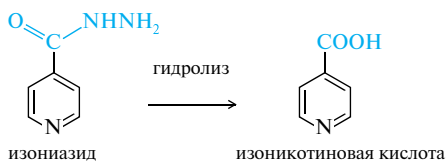
Интересно отметить, что гидролиз амидов в организме происходит медленнее, чем сложных эфиров, что соответствует реакционной способности данных классов соединений *in vitro* в реакциях нуклеофильного замещения (см. 20.1). Объектами, иллюстрирующими это заключение, служат новокаин и новокаинамид. Местноанестезирующее средство новокаин (прокаин) при парентеральном введении в процессе всасывания быстро гидролизуется (большой частью в кровотоке) при участии эстераз и холинэстераз плазмы с образованием *n*-аминобензойной кислоты и 2-(диэтиламино)этанола. Это основной путь метаболизма новокаина, и гидролизу здесь подвергается до 80% от введенной дозы. Гидролиз амидной связи антиаритмического средства новокаинамида (прокаинамида) протекает гораздо медленнее и в значительно меньшей степени. Лишь 2—10% от дозы новокаинамида обнаруживается в моче в виде свободной или конъюгированной *n*-аминобензойной кислоты. Основным путем метаболизма новокаинамида является *N*-ацетилирование (см. 43.3.5).



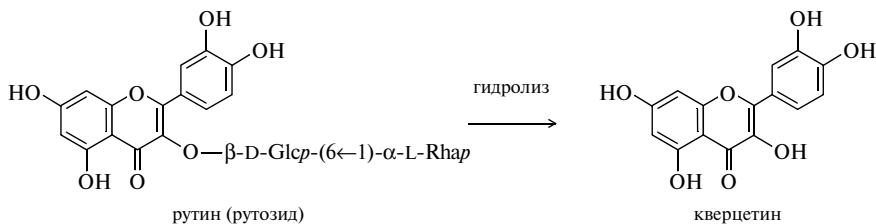
В организме часто осуществляются реакции гидролиза амидных связей, в которых амидный атом азота входит в состав гетероцикла. Примерами таких реакций является гидролиз индометацина, гексобарбитала, четырехчленного β-лактамного кольца пенициллинов, амидных производных бензодиазепинов и дибензазепинов. В нижеприведенных формулах двух ЛВ места гидролитического расщепления выделены цветом.



Аналогично амидам происходит гидролиз гидразидов. Противотуберкулезный препарат изониазид посредством гидролиза превращается в организме в изоникотиновую кислоту.



**Гидролиз гликозидных связей.** Гидролитическое расщепление в организме характерно и для гликозидных связей. В настоящее время интенсивно изучается большая группа природных соединений — биофлавоноидов (см. 42.4). Многие биофлавоноиды содержатся в растениях в виде *O*-гликозидов (в плодах шиповника, citrusовых, овощах, незрелых грецких орехах, ягодах — клюкве, черной смородине, черноплодной рябине, красном винограде, зеленых листьях чая). Так, рутин (рутозид) является биоэидом кверцетина и рутинозы (глюкозы и рамнозы, см. схему 42.10). Рутин входит в состав некоторых комплексных поливитаминов и препарата аскорутин. Под действием ферментов кишечника (наибольшая активность присуща слизистой стенке тощей кишки) и кишечной микрофлоры происходит дегликозилирование рутина с образованием кверцетина. Длительное время считалось, что проникновению гликозидов в системный кровоток всегда предшествует гидролиз гликозидных связей и всасыванию подвергаются только агликоны. Проведенные недавно исследования методом ВЭЖХ в сочетании с масс-спектрометрией показали, что рутин обнаруживается в плазме крови и некоторое его количество может всасываться без предварительного гидролиза гликозидной связи. Абсорбируемые в неизменном виде гликозиды флавоноидов могут в дальнейшем дегликозилироваться под действием ферментов гликозидаз в энтероцитах или печени.



### 43.2.2. Реакции окисления

**!** Окисление — основной путь биотрансформации гидрофобных участков ЛВ.

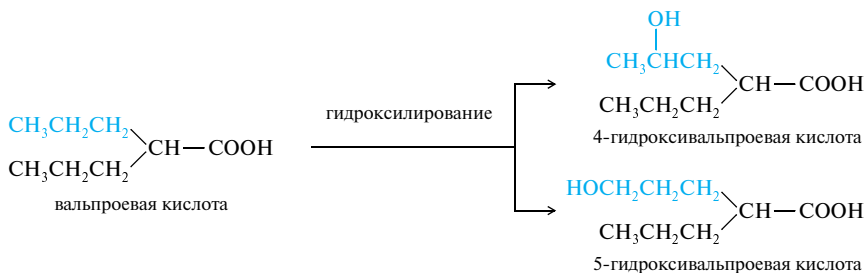
Реакции окисления превалируют в метаболических превращениях ксенобиотиков. Образующиеся окисленные метаболиты более полярны по сравнению с родоначальными субстратами, к тому же они легче подвергаются дальнейшим превращениям, в том числе и конъюгации, в результате чего образуются метаболиты, достаточно гидрофильные для того, чтобы они могли быть экскретированы из организма.

Большинство окислительных реакций катализируются микросомальными СУР-450-зависимыми монооксигеназами. Реакции окисления многочисленны и разнообразны, они определяются природой конкретного субстрата. В то

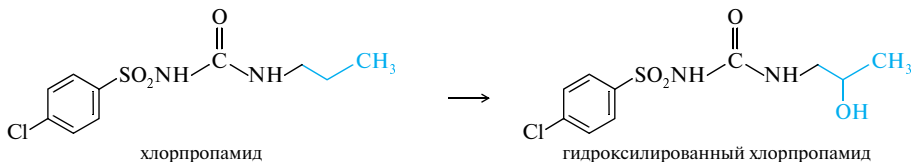
же время существуют типичные пути метаболизма, характерные для углеводородных фрагментов и функциональных групп ксенобиотиков.

**Гидроксилирование алифатических цепей и алициклических фрагментов.** Насыщенные углеродные цепи и карбоциклы сравнительно устойчивы к окислению (см. 6.4.2; 7.4.2). В организме углеводородные структурные фрагменты ЛВ претерпевают биотрансформацию посредством реакции гидроксилирования. Общая схема реакции гидроксилирования была представлена выше (см. 43.1.1). Углеводородные цепи ЛВ гидрофобны, гидроксилированию подвергаются концевые и предпоследние от конца цепи атомы углерода, что приводит к увеличению гидрофильности молекулы.

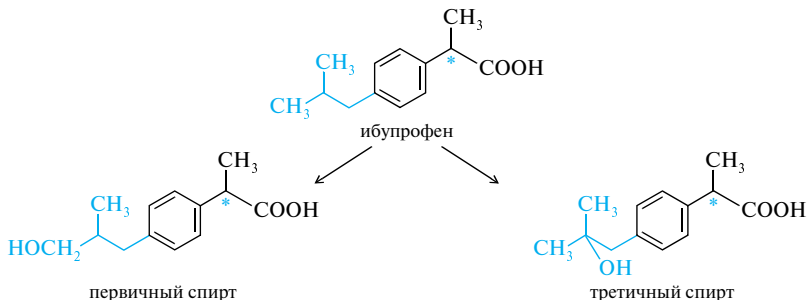
Противосудорожное средство вальпроевая кислота гидроксилируется по двум положениям с образованием 4-гидрокси- и 5-гидроксивальпроевых кислот соответственно.



В хлорпропамиде (гипогликемическое средство) окислению в организме человека в основном подвергается предпоследний атом углерода насыщенной цепи. Гидроксилированный хлорпропамид образуется в количестве 40% от дозы; это основной метаболит хлорпропамида, тогда как гидроксилирование по концевому положению является минорным путем метаболизма этого ЛВ у человека.

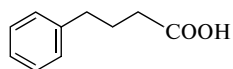


Гидрофобный участок алифатической цепи противовоспалительного средства ибупрофен окисляется по двум положениям. Образующиеся в процессе метаболизма первичные спирты могут в дальнейшем окисляться в альдегиды и карбоновые кислоты, а вторичные спирты — в кетоны. Третичный спирт, как и в реакциях *in vitro*, устойчив к окислению.

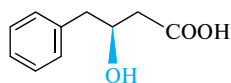


Интересно отметить, что при введении в организм человека и животных отдельно *R*- и *S*-стереоизомеров ибупрофена гидроксилированию предшествует значительная инверсия *R*-стереоизомера в *S*-стереоизомер. При приеме (*R*)-ибупрофена соотношение гидроксилированных метаболитов с *R*- и *S*-конфигурацией хирального центра у людей составляет 3:1. При приеме (*S*)-ибупрофена в основном образуется гидроксилированные метаболиты с *S*-конфигурацией хирального центра.

Примером иного пути алифатического гидроксилирования является окисление 4-фенилбутановой кислоты. Оно протекает, подобно  $\beta$ -окислению насыщенных жирных кислот, через стадии образования ацилкофермента А, дегидрирования и гидратации (см. 37.4.5). В данной реакции преимущественно (90%) образуется гидроксилированный метаболит *S*-конфигурации.

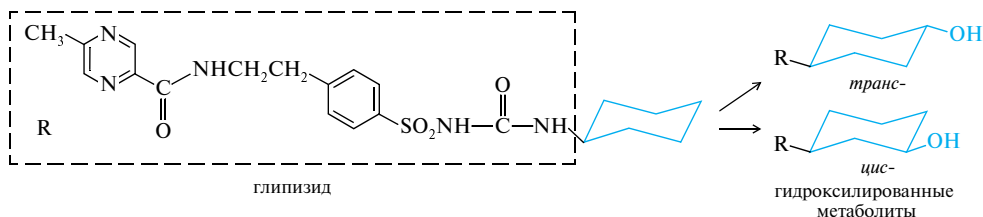


4-фенилбутановая кислота

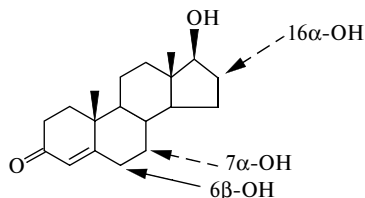


(*S*)-3-гидрокси-4-фенилбутановая кислота

Гидроксилирование алициклов — распространенная реакция превращения их в более полярные производные. Гидроксилирование циклогексанового кольца чаще всего происходит по третьему или четвертому положению по отношению к заместителю; при этом образуются *цис*- и *транс*-конформационные стереоизомеры (гидроксильная группа может располагаться в экваториальном или аксиальном положении). Гипогликемическое средство глипизид в организме человека гидроксилируется в положения 3 и 4 циклогексанового кольца с образованием 4-*транс*- и 3-*цис*-замещенных метаболитов в соотношении 6:1. У того и другого метаболита гидроксильные группы находятся в выгодном экваториальном положении. Гидроксилирование алицикла — основной путь метаболизма глипизида, на долю гидроксилированных метаболитов этого ЛВ приходится 75% от суммы экскретирующихся продуктов биотрансформации.

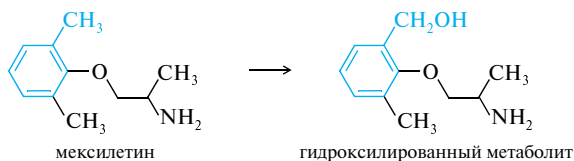


Широко распространенной тетрациклической системой алициклов является гонановая основа стероидов (см. 36.2). Ферментативное гидроксилирование ЛВ стероидной природы происходит стереоселективно, в большинстве случаев образуются метаболиты, содержащие гидроксигруппы в положениях 6 $\beta$ -, 7 $\alpha$ -, 16 $\alpha$ -, как, например, в тестостероне (стрелками показаны места гидроксилирования), но возможно окисление и других положений цикла.

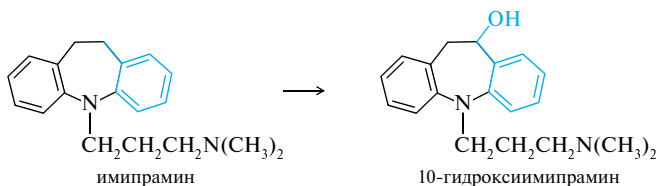


тестостерон

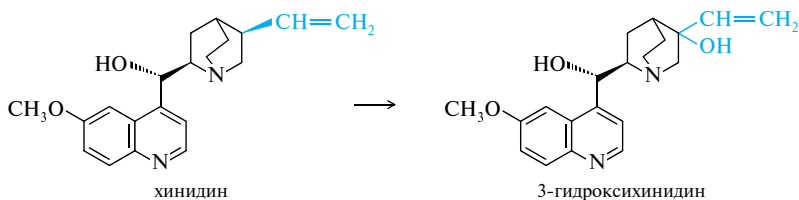
Бензильный и аллильный атомы углерода легко гидроксилируются с образованием соответствующих метаболитов. Для мексилетина гидроксильное по *бензильному* положению — основной путь метаболизма.



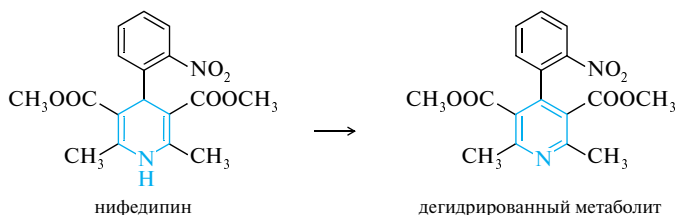
Одним из метаболитов имипрамина — антидепрессанта из группы трициклических соединений — является 10-гидроксиимипрамин (еще один пример гидроксильного по бензильному положению), который далее образует глюкуронид 10-гидроксиимипрамина (см. 43.3.1).



Антиаритмический препарат хинидин гидроксильруется по *аллильному* положению с образованием 3-гидроксихинидина. Это один из основных метаболитов хинидина, он обладает примерно такой же антиаритмической активностью, как и хинидин. Образование 3-гидроксихинидина у людей происходит в разной степени, что обусловлено в значительной мере генетически (см. 43.5).



К реакциям окисления циклов, в частности гетероциклов, можно отнести дегидрирование ненасыщенных колец в ароматические. Так, одним из типичных путей биотрансформации группы ЛВ — производных 1,4-дигидропиридина (нифедипина, амлодипина, нитрендипина, фелодипина и др.) — является дегидрирование с образованием пиридинового цикла. Этот путь с последующим гидролизом сложноэфирных связей и гидроксильным метильных групп является основным в метаболизме данных ЛВ.



**Окисление кратных углерод-углеродных связей.** Анализ путей биотрансформации ЛВ, содержащих двойную или тройную углерод-углеродные связи, показывает, что двойная связь легко подвергается окислению, а тройная сравнительно стабильна и сохраняется в продуктах метаболизма.

! Первоначальными продуктами окисления двойной углерод-углеродной связи являются эпоксиды и, таким образом, по направлению эту реакцию называют *эпоксидированием*.

Реакция осуществляется при участии СУР-450-зависимых монооксигеназ.



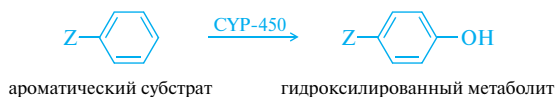
Некоторые эпоксиды сравнительно стабильны, что позволяет обнаруживать и анализировать их в плазме крови и моче. При рассмотрении реакционной способности эпоксидов (см. 16.5) было отмечено, что напряженный трехчленный цикл легко раскрывается под действием нуклеофильных реагентов, в частности воды. В организме эпоксиды также легко гидролизуются при катализе ферментами эпоксидгидролазами с образованием соответствующих *транс*-1,2-диолюв. Известным примером такой реакции является окисление противосудорожного средства карбамазепина в эпоксид и дальнейший гидролиз его в вицинальный диол.



**Гидроксилирование ароматических соединений.** В результате данной реакции биотрансформации гидрофобное ароматическое кольцо становится более гидрофильным. Кроме того, появление в молекуле метаболита ЛВ гидроксильной группы позволяет ему участвовать в дальнейших реакциях конъюгации.

! Окисление ароматических соединений в гидроксипроизводные (фенолы) — широко распространенная реакция биотрансформации ЛВ, содержащих в своем составе ароматические и гетероароматические фрагменты.

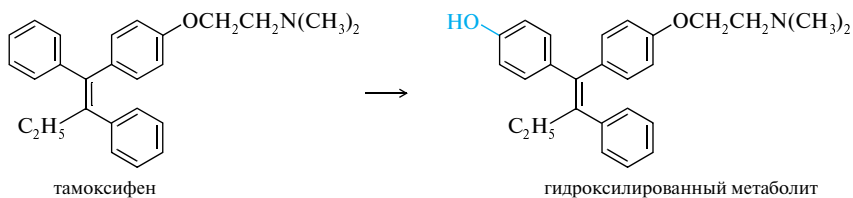
Реакция также осуществляется под действием монооксигеназ СУР-450.



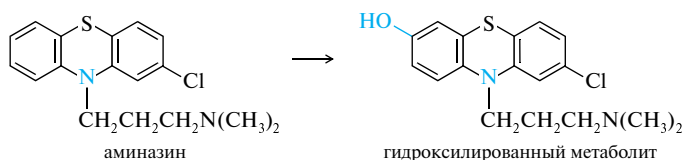
Если в молекуле ЛВ имеется несколько ароматических колец, гидроксилированию подвергается одно из них. Метаболиты с фенольными гидроксильными группами в нескольких кольцах одновременно, как правило, не образуются. Подтверждением этому правилу служит антиэстрогенное средство тамоксифен.



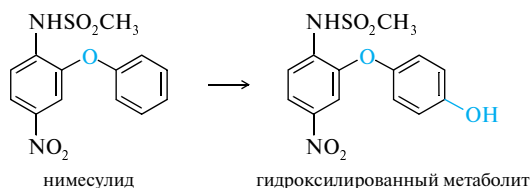
Гидроксилированный метаболит тамоксифена имеет более высокое сродство к эстрагенному рецептору, чем сам тамоксифен.



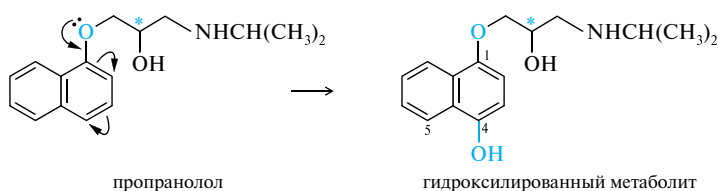
Ориентация гидроксилирования определяется главным образом природой заместителя в ароматическом кольце. Соединения, содержащие электронодонорные заместители, гидроксилируются в значительной степени и в те положения цикла, где сосредоточена наибольшая электронная плотность (в *орто*- и *пара*-положения в соответствии с ориентирующим влиянием заместителя с преимущественным образованием *пара*-гидроксилированного метаболита, так как *пара*-положение пространственно более доступно). Так, гидроксилирование аминазина (хлорпромазина) осуществляется в *пара*-положение к электронодонорному атому азота и только в то кольцо, которое не содержит электроноакцепторный атом хлора.



Аналогичная ситуация продемонстрирована и на примере нимесулида — гидроксилирование протекает в *пара*-положение к электронодонорному атому кислорода и в кольцо, не содержащее электроноакцепторную нитрогруппу.

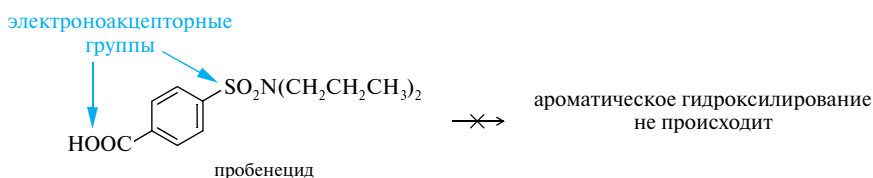


Гидроксилирование  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола также происходит в *пара*-положение к электронодонорному атому кислорода. Образующийся гидроксилированный метаболит обладает  $\beta$ -адреноблокирующей активностью, в дальнейшем он превращается в *O*-глюкуронид. Это — главный путь метаболизма пропранолола в организме человека.



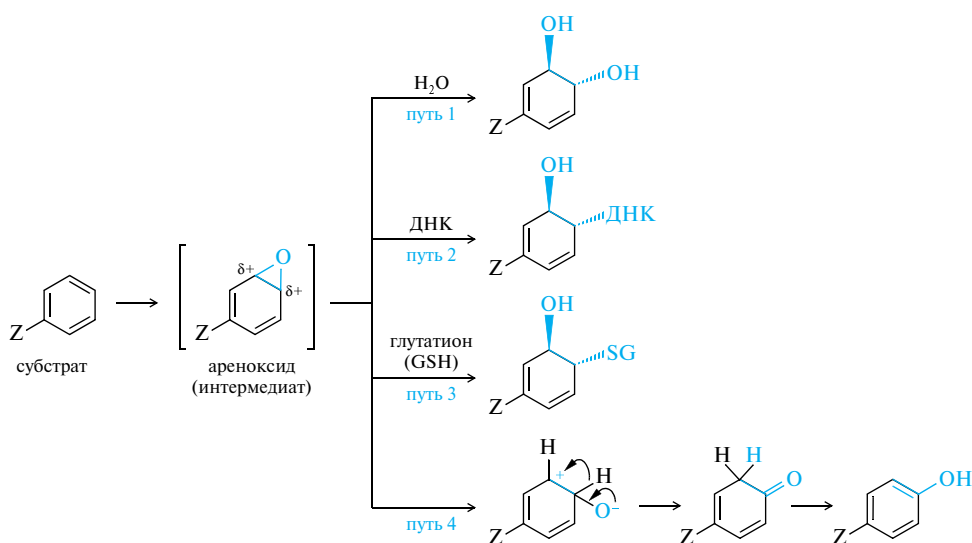
У пропранолола наряду с представленным, гидроксированным по четвертому положению в нафталиновом кольце, метаболитом образуется и гидроксированный по пятому положению метаболит. Сам пропранолол как ЛВ представляет собой рацемат. Окислительный метаболизм пропранолола микросомальной фракцией печени крысы и человека протекает стереоселективно. У гидроксированного по положению 4 метаболита соотношение *R*- и *S*-изомеров составляет примерно 1:1, у гидроксированного по положению 5 — 2:1.

Если ароматическое кольцо обеднено электронной плотностью, как, например, в пробенециде, где с ароматическим циклом связаны две акцепторные группы — карбоксильная и сульфамидная, то гидроксирование не осуществляется вообще. Гидроксированный метаболит пробенецида не обнаружен.



Полагают, что реакции окисления ароматических колец протекают через стадию образования интермедиатов — ареноксидов (эпоксидов). В ареноксидах атомы углерода, связанные с атомом кислорода, обеднены электронной плотностью и как электрофильные центры могут вступать в реакции с нуклеофильными центрами молекул эндогенных соединений. Возможно несколько путей раскрытия напряженного трехчленного цикла ареноксидов, которые представлены на схеме 43.4.

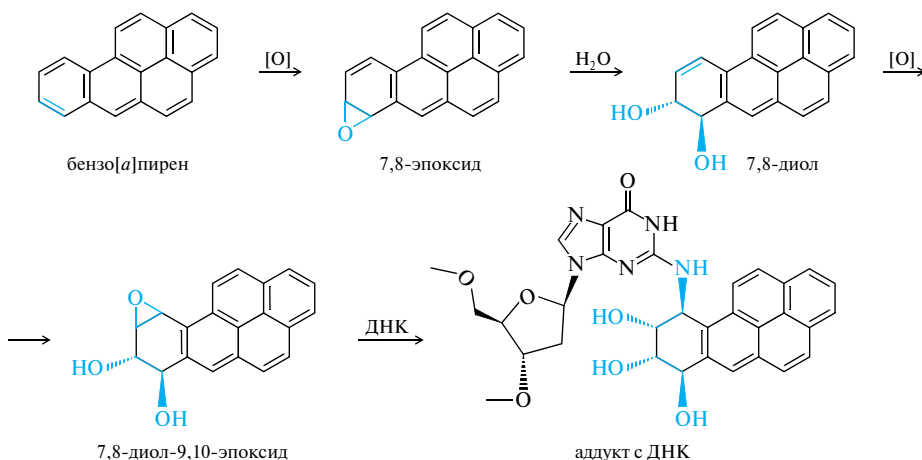
**Схема 43.4. Возможные пути метаболических превращений ароматических соединений в организме через промежуточный ареноксид**



- Первый путь — гидролиз эпоксида водой. Реакция катализируется микросомальными эпоксидгидролазами и приводит к образованию *транс*-дигидродиолов. Это детоксикационный процесс.

- Второй путь, в отличие от первого, является токсикационным процессом. Взаимодействие электрофильного центра оксидного цикла с нуклеофильными центрами биополимеров (ДНК, РНК, белков) приводит к образованию ковалентносвязанных аддуктов, изменяющих свойства макромолекул клетки. Таким образом, ареноксидные интермедиаты могут являться причиной цитотоксичности и канцерогенности исходных соединений. Например, бромобензол, введенный в организм крыс, образует реакционноспособный интермедиат — ареноксид, который взаимодействует с нуклеофильными центрами гепатоцитов, вызывая некроз печени. Степень некроза коррелирует с количеством ковалентносвязанных аддуктов бромобензола.

Бензо[*a*]пирен, обнаруживаемый в продуктах загрязнения воздуха в больших городах, а также являющийся компонентом смолы, образующейся при курении табака, метаболизирует, превращаясь вначале в 7,8-эпоксид, который гидролизуется в *транс*-7,8-диол. Дальнейшее окисление приводит к 7,8-диол-9,10-эпоксиду, и этот интермедиат может вступать в реакцию с нуклеофильными центрами макромолекул ДНК — аминогруппами аденина, гуанина, цитозина, образуя ковалентносвязанные аддукты, ответственные за проявление мутагенных и канцерогенных свойств (ниже представлен аддукт с аминогруппой гуанина в цепи ДНК).

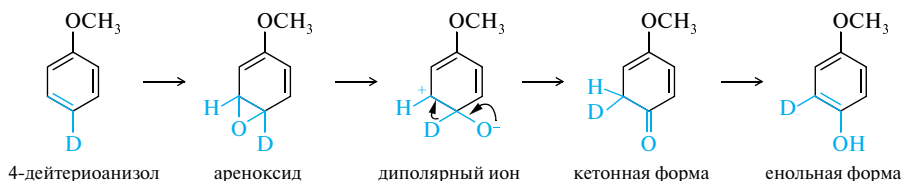


- Третий путь — размыкание ареноксидного цикла под действием глутатиона — является детоксикационным процессом. Нуклеофильная атака ареноксида тиольной группой глутатиона (на схеме 43.4 GSH) ведет к образованию *транс*-гидроксиконъюгированного метаболита (подробнее о реакции конъюгации с глутатионом см. 43.3.4). Эта реакция катализируется глутатион-S-трансферазами и является одним из важнейших защитных механизмов клетки при биотрансформации веществ.

**К вопросу о токсичности ареноксидных интермедиатов.** Результат токсичности ареноксидных интермедиатов может зависеть от дисбаланса между скоростью их образования и инактивации в соответствующих реакциях, например конъюгации с глута-

тионом. Содержание глутатиона в гепатоцитах в нормальных условиях достаточно велико (0,5—10 ммоль). Однако в патологических условиях может происходить истощение пула глутатиона, когда скорость образования ареноксидных интермедиатов превысит способность клеток печени к ресинтезу глутатиона. При этом вместо конъюгации с глутатионом будет происходить увеличение количества ковалентно связанных с макромолекулами метаболитов, что приводит к нарушению нормальных функций клеток печени. Проблема сохранения и восстановления уровня внутриклеточного глутатиона чрезвычайно важна. В последнее время обнаружено, что применение многих антиоксидантов приводит к активации глутатион-S-трансферазы. Применение этих соединений может значительно снизить токсическое действие потенциально канцерогенных соединений, например таких, как бензо[*a*]пирен.

• Четвертый путь, представленный на схеме 43.4, наиболее часто протекающая реакция детоксикации — спонтанная перегруппировка ареноксида в фенол. Она включает раскрытие цикла с образованием диполярного иона и 1,2-гидридный сдвиг. Эти превращения были обнаружены и исследованы с помощью дейтериевой метки в Национальном институте здоровья в США и получили название НИИ-сдвига (НИИ-shift — National Institute of Health, Bethesda, Maryland). Ниже механизм реакции представлен на примере 4-дейтериоанизола. Ареноксид спонтанно превращается в диполярный ион, в котором положительный заряд стабилизируется электронодонорным влиянием метоксигруппы. Диполярный ион претерпевает 1,2-дейтеридный сдвиг, а затем кетонная форма превращается в более устойчивую, в данном случае енольную, форму посредством перехода протона, и молекула возвращается в ароматическое состояние, а дейтерий сохраняется в структуре метаболита.

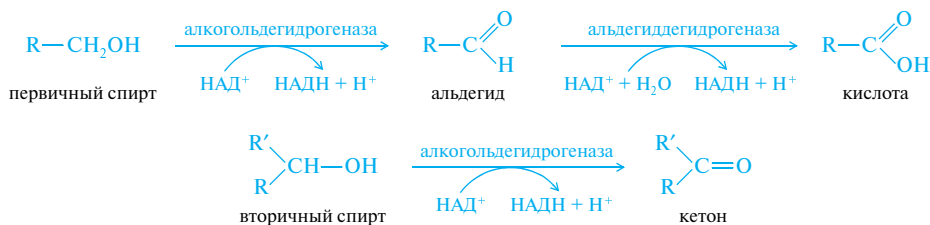


Отмечено, что в некоторых реакциях ароматического гидроксирования происходит отщепление дейтерия и он не сохраняется в молекуле субстрата. В этих случаях реакция протекает по механизму, отличающемуся от НИИ-сдвига.

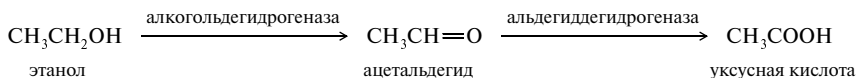
Подобные реакции раскрытия трехчленного цикла (пути 1, 2 и 3 на схеме 43.4) характерны и для эпоксидов, образующихся при окислении двойной углерод-углеродной связи, например представленного выше эпоксида карбамазепина.

**Окисление спиртов и альдегидов.** ЛВ, содержащие в своем составе спиртовые гидроксильные группы, а также образующиеся в процессе биотрансформации гидроксильные метаболиты, могут подвергаться реакциям окисления с участием этих фрагментов. Первичные спирты окисляются в альдегиды ферментом алкогольдегидрогеназой, локализованным в печени и почках, для действия которого необходим кофермент НАД<sup>+</sup> или НАДФ<sup>+</sup>. Альдегиды окисляются в соответствующие кислоты под действием альдегидде-

гидрогеназы. Некоторые альдегиддегидрогеназы включают альдегидоксидазу или ксантинооксидазу, которые также могут участвовать в окислении спиртов в кислоты.

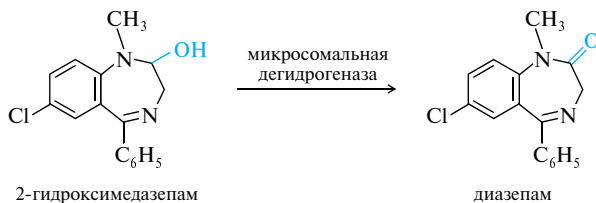


Первичный спирт этанол окисляется в печени млекопитающих под действием цитозольного фермента алкогольдегидрогеназы в ацетальдегид. Ацетальдегид далее под действием НАД<sup>+</sup>-зависимой митохондриальной альдегиддегидрогеназы быстро окисляется в уксусную кислоту (ацетат). Уксусная кислота ацил-СоА-лигазой в присутствии АТФ превращается в ацетилкофермент А.



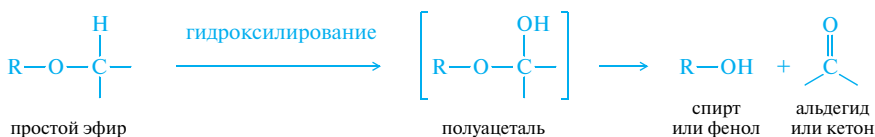
Ацетальдегид обладает гепатотоксическим действием, но, поскольку окисление альдегида происходит быстрее, чем первичного спирта, этот токсичный продукт не накапливается в крови и мозге. Многие лекарственные средства — производные пирозолона-3 (анальгин, бутадиион), антидиабетические средства (бутамид, хлорпропамид), антибиотик стрептомицин, нейролептик аминазин и другие — ингибируют альдегиддегидрогеназу, что приводит к увеличению уровня ацетальдегида. Прием алкоголя совместно с данными препаратами может иметь серьезные токсические последствия.

Реакция окисления вторичных спиртов в кетоны в организме протекает более медленно, чем первичных. Следует отметить, что фермент алкогольдегидрогеназа катализирует и обратный процесс — восстановление альдегидов и кетонов в спирты, используя коферменты НАДН или НАДФН. Если для альдегидов характерным метаболическим процессом является окисление в кислоты, которые легко экскретируются из организма, то окисление вторичных спиртов в кетоны — редко встречающаяся метаболическая реакция. Наоборот, как правило, кетонная группа в процессе биотрансформации восстанавливается во вторичную спиртовую. Одним из немногочисленных примеров окисления вторичной спиртовой группы является окисление гидроксильированного метаболита транквилизатора бензодиазепинового ряда медазепам.

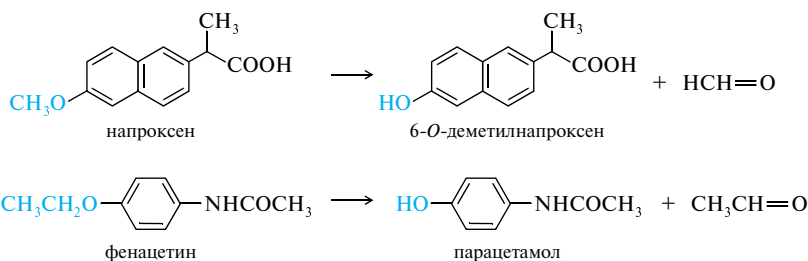


Окисление третичных спиртов и кетонов в соответствии с реакционной способностью этих соединений (см. 14.4.5) происходит в жестких условиях с разрывом углерод-углеродных связей. В метаболических превращениях ЛВ такие реакции встречаются редко.

**Окислительное *O*-дезалкилирование.** Многие ЛВ содержат в своем составе структурные фрагменты, относящиеся к классу простых эфиров. Метаболические превращения таких ЛВ происходят с расщеплением связей углерод—кислород, в результате чего образуются спирты или фенолы и карбонильные соединения (альдегиды или кетоны). Гидроксильные группы метаболитов, как правило, участвуют в реакциях II фазы биотрансформации, превращаясь в соответствующие конъюгаты, что в целом обеспечивает их экскрецию из организма. Реакция окислительного дезалкилирования катализируется оксидазами смешанной функции, локализованными в микросомах печени. Биотрансформация протекает как  $\alpha$ -гидроксилирование с образованием полуацетала и последующим спонтанным расщеплением связей C—O.

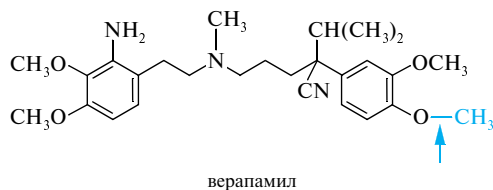
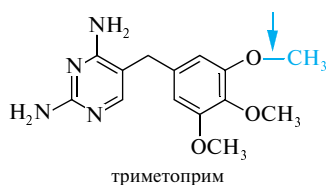


В алкиларилловых эфирах расщепление происходит таким образом, что освобождается фенольный гидроксил, а алкильный радикал превращается в карбонильное соединение. Например, *O*-деметилирование является одним из основных путей метаболизма нестероидного противовоспалительного средства напроксена. Дезэтилирование фенаcetина, обладающего анальгезирующим и жаропонижающим действием, приводит к образованию *p*-ацетамидофенола (парацетамола). Данный метаболит обеспечивает фармакологический эффект фенаcetина и широко используется в качестве самостоятельного ЛВ — анальгетика-антипиретика парацетамола.



При дезалкилировании маленькие алкильные группы отщепляются легче и быстрее, чем большие. Наиболее легко осуществляется *O*-деметилирование. Если в структуре ЛВ содержится несколько алкокси групп, дезалкилирование осуществляется, как правило, селективно с расщеплением одной, редко двух эфирных связей. Так, триметоприм претерпевает в основном 3-*O*-деметилирование, 4-*O*-деметилированный продукт является минорным метаболитом. Из четырех метоксигрупп верапамила, селективного блокатора кальциевых каналов, деметилированию подвергается только одна. Около 7% от дозы выво-

дится с мочой в виде данного метаболита. На представленных ниже формулах места расщепления связей триметоприма и верапамила указаны стрелками.

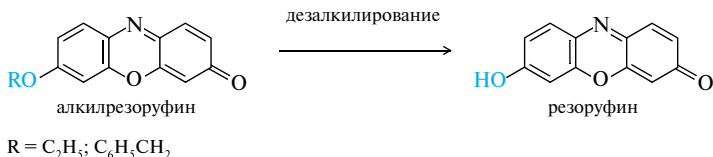


**Изоферменты цитохрома P-450.** Цитохром P-450 существует в виде множества изоформ — изоферментов, различающихся аминокислотной последовательностью. У человека обнаружено 12 семейств изоферментов, хотя большинство реакций окислительной биотрансформации ЛВ катализируют три из них — CYP 1, CYP 2 и CYP 3. Семейства подразделяются на подсемейства с идентичностью аминокислотного состава более 55%. Индивидуальные изоформы подсемейств различают по арабской цифре в конце аббревиатуры (например, CYP 3A4 — наиболее распространенный изофермент). Изоферменты отличаются субстратной специфичностью и регуляторами активности (индукторами и ингибиторами). Определенную реакцию метаболизма конкретного ЛВ, как правило, катализирует определенный изофермент, но встречается и перекрестная субстратная специфичность. В качестве примера субстратной специфичности можно привести реакцию гидроксирования стереоизомеров ибупрофена. Гидроксирование (*R*)(–)-ибупрофена катализирует изофермент CYP 2C8, а (*S*)(+)-ибупрофена — CYP 2C9. Основные изоферменты и примеры реакций, которые они катализируют, представлены в табл. 43.2.

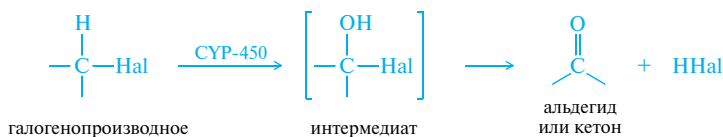
Т а б л и ц а 43.2. Основные изоформы цитохрома P-450 печени человека

Изофермент	Субстрат	Реакция
CYP 1A2	7- <i>O</i> -Этилрезорфин	<i>O</i> -Дезалкилирование
CYP 1A2	Кофеин	<i>N</i> -Деметилирование
CYP 1A2	Фенацетин	<i>O</i> -Дезэтилирование
CYP 2A6	Кумарин	7-Гидроксирование
CYP 2B6	7- <i>O</i> -Бензилрезорфин	<i>O</i> -Дезалкилирование
CYP 2B6	<i>S</i> -Мефенитоин	<i>N</i> -Деметилирование
CYP 2C8	Толбутамид	Гидроксирование метильной группы
CYP 2C8	Паклитаксел	6-Гидроксирование
CYP 2C9	Толбутамид	Гидроксирование метильной группы
CYP 2C19	<i>S</i> -Мефенитоин	4-Гидроксирование
CYP 2C19	Омепразол	5-Гидроксирование
CYP 2D6	Декстрометорфан	<i>O</i> -Деметилирование
CYP 2D6	Буфуралол	1-Гидроксирование
CYP 2D6	Дебризохин	4-Гидроксирование
CYP 2E1	Хлорзоксазон	6-Гидроксирование
CYP 3A3	Тестостерон	6β-Гидроксирование
CYP 3A4	Тестостерон	6β-Гидроксирование
CYP 3A4	Кортизол	6β-Гидроксирование
CYP 3A4	Эритромицин	<i>N</i> -Деметилирование
CYP 3A5	Тестостерон	6β-Гидроксирование
CYP 4A1	Лауриновая кислота	12-Гидроксирование

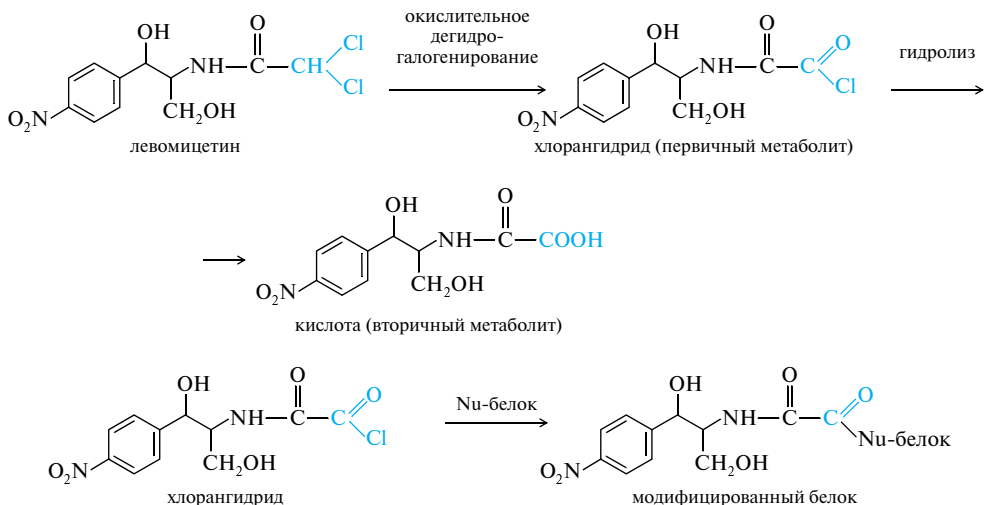
Примечательно, что даже одинаковые реакции сходных по структуре соединений осуществляют различные изоформы цитохрома Р-450, как, например, дезалкилирование *O*-алкилпроизводных резорфуфина. Расщепление *O*-этилрезорфуфина осуществляется изоформой CYP 1A2, а *O*-бензилрезорфуфина — изоформой CYP 2B6.



**Окислительное дегидрогалогенирование.** Данное метаболическое превращение характерно для галогенсодержащих ЛВ. Реакция начинается с окислительного гидроксирования  $\alpha$ -атома углерода галогенсодержащего субстрата с образованием карбинольного интермедиата, спонтанно отщепляющего галогеноводород.



Из моногалогенопроизводных образуются альдегиды или кетоны, из *gem*-дигалогенидов — галогенангидриды, которые гидролизуются в соответствующие кислоты, обладающие меньшей активностью. Однако галогенангидриды как высокореакционные соединения могут реагировать с нуклеофильными центрами эндогенных биополимеров — нуклеиновых кислот, белков, липидов, что является причиной гепато- и нефротоксичности некоторых ЛВ. Так, токсичность антибиотика левомецетина может быть обусловлена реакционноспособным метаболитом — хлорангидридом, который образует ковалентные связи с микросомальными белками, ацилируя их нуклеофильные центры (амино-, гидрокси-, тиольные группы) и тем самым нарушая их нормальное функционирование.

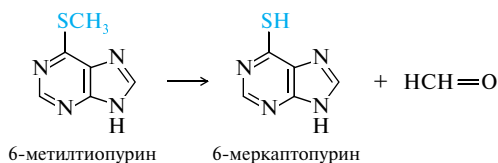




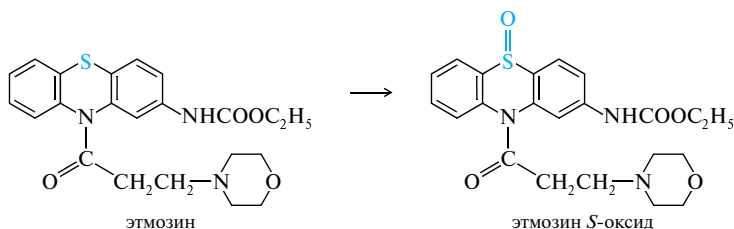
**Окисление серосодержащих соединений.** Атом серы входит в состав различных функциональных групп (см. 1.3.6). Соединения, содержащие тиольные группы, в организме могут окисляться в соответствующие дисульфиды. Последние, в свою очередь, восстанавливаются в тиолы.



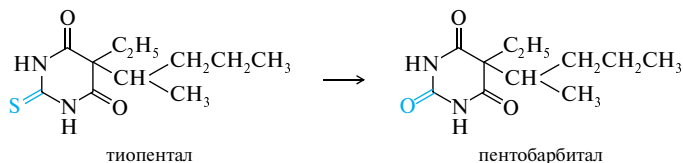
Сульфиды претерпевают *S*-деалкилирование. Этот процесс подобен *O*- и *N*-деалкилированию. Реакция также включает гидроксילирование  $\alpha$ -атома углерода с последующим расщеплением связи C–S. Примером такой реакции является *S*-деметилование 6-метилтиопурина:



Другим путем метаболических превращений серосодержащих соединений является окисление атома серы в сульфоксиды и далее в сульфоны (см. 17.4.3). Этот процесс особенно характерен для соединений, у которых атом серы входит в состав гетероцикла. Так, большая группа ЛВ, содержащих фенотиазинный цикл, окисляется в соответствующие сульфоксиды (см. 29.2.1). Ниже эта реакция представлена на примере антиаритмического препарата этмозина.



Соединения, содержащие кратные связи C=S и P=S, претерпевают окислительное десульфирование. Эта реакция биотрансформации представлена на примере тиопентала.

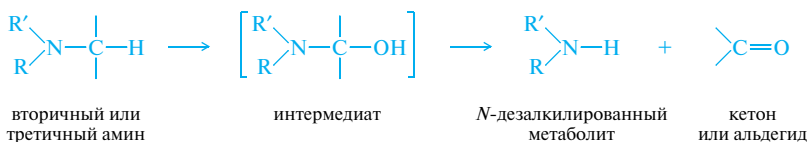


**Окисление азотсодержащих соединений.** Многочисленные ЛВ содержат атом азота либо в составе аминогруппы (первичной, вторичной, третичной), либо в составе гетероцикла.

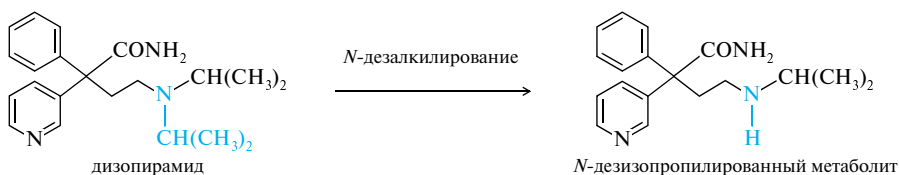
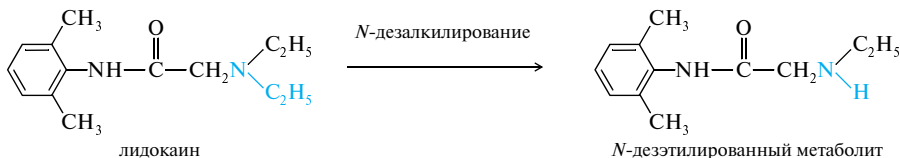
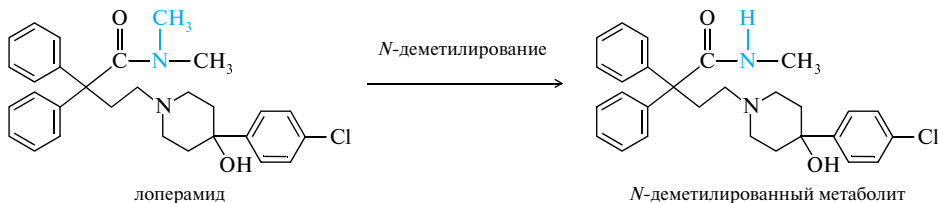
В зависимости от класса азотсодержащего соединения возможны различные пути биотрансформации в организме:

- дезалкилирование;
- дезаминирование;
- непосредственное окисление атома азота.

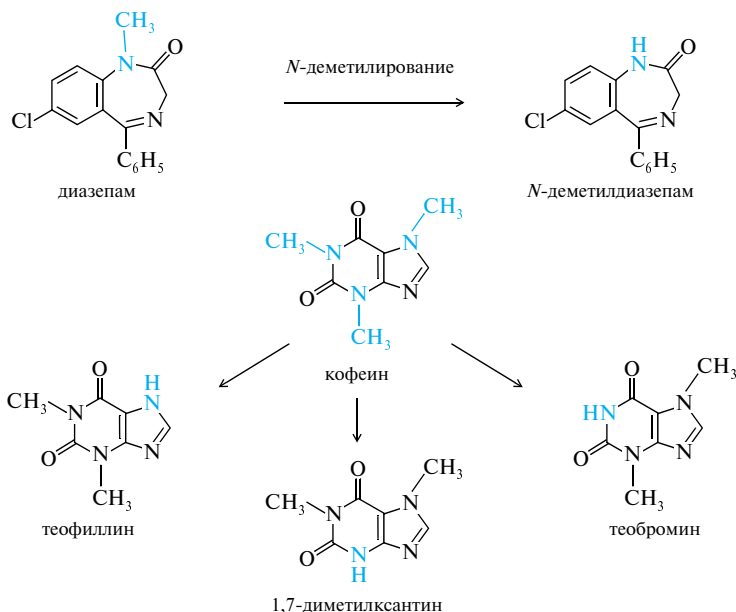
**Окислительное *N*-деалкилирование.** Деалкилирование вторичных и третичных аминов — одна из важнейших реакций в метаболизме ЛВ, что и неудивительно, так как при отщеплении гидрофобных алкильных групп резко увеличивается гидрофильность ксенобиотика. Реакция катализируется СУР-450 монооксигеназами и включает гидроксилирование  $\alpha$ -атома углерода амина с образованием карбиноламинного интермедиата, который претерпевает спонтанное расщепление связи C—N с образованием метаболитов — амина и карбонильного соединения.



Как и в случае *O*-деалкилирования, небольшие алкильные группы отщепляются легче, чем большие; деалкилирование *трет*-бутильной группы практически не происходит. Наиболее легко осуществляется *N*-деметилирование, например в *N*-бензиламфетамине отщепление метильного радикала происходит быстрее, чем бензильного. Третичные аминогруппы деалкилируются во вторичные быстрее, чем вторичные в первичные. В третичных аминах отщепление второй алкильной группы встречается реже и происходит в меньшей степени. Как правило, монодеалкилирование — основной путь метаболизма, бисдеалкилирование — минорный. Ниже представлены некоторые примеры этой распространенной реакции метаболизма.



Моно- и диалкилзамещенные амиды также подвергаются дезалкилированию, как показано на примере деметилирования диазепама. Процесс *N*-дезалкилирования происходит и в случае, когда алкильная группа присоединена к атому азота гетероцикла. Так, кофеин подвергается деметилированию у любого из трех атомов азота с образованием соответствующих метаболитов.



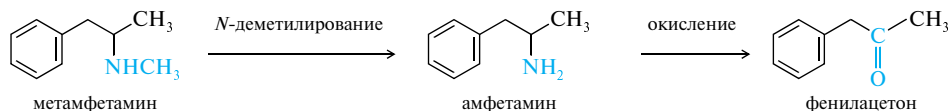
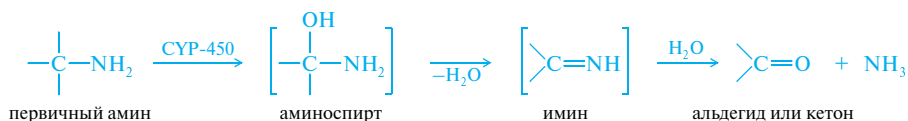
Для алициклических аминов реализуется иной путь биотрансформации; данные соединения могут превращаться в лактамы посредством  $\alpha$ -гидроксилирования и последующего окисления. Таким путем при окислении *N*-метилпирролидинового кольца никотина образуется котинин.



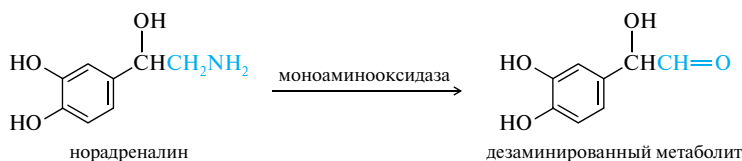
Примечательно, что во многих случаях *N*-дезалкилирование приводит к образованию активных метаболитов (см. 43.7), но в процессе *N*-дезалкилирования могут появляться и соединения с повышенной токсичностью по сравнению с родоначальным ЛВ; например, *N*-деметилированный метаболит кодеина (см. 35.3.3) — норкодеин — в 6 раз токсичнее кодеина.

**Окислительное дезаминирование.** Первичные амины (ЛВ и метаболиты, образовавшиеся в результате *N*-дезалкилирования) расщепляются с образованием карбонильных соединений и аммиака. Этот путь метаболизма, подобно дезалкилированию, также включает первоначальное гидроксилирование

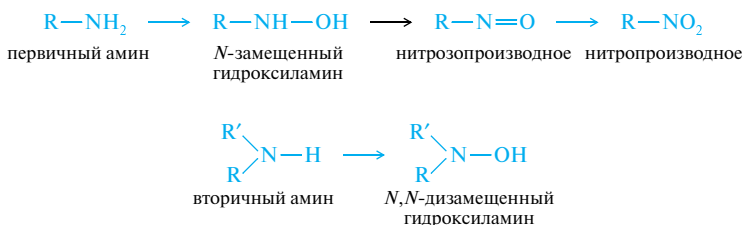
$\alpha$ -атома углерода с образованием интермедиата — *гем*-аминоспирта, от которого элиминирует вода и затем происходит расщепление связи углерод—азот. Например, амфетамин, метаболит метамфетамина, претерпевает дезаминирование с образованием фенилацетона и аммиака.



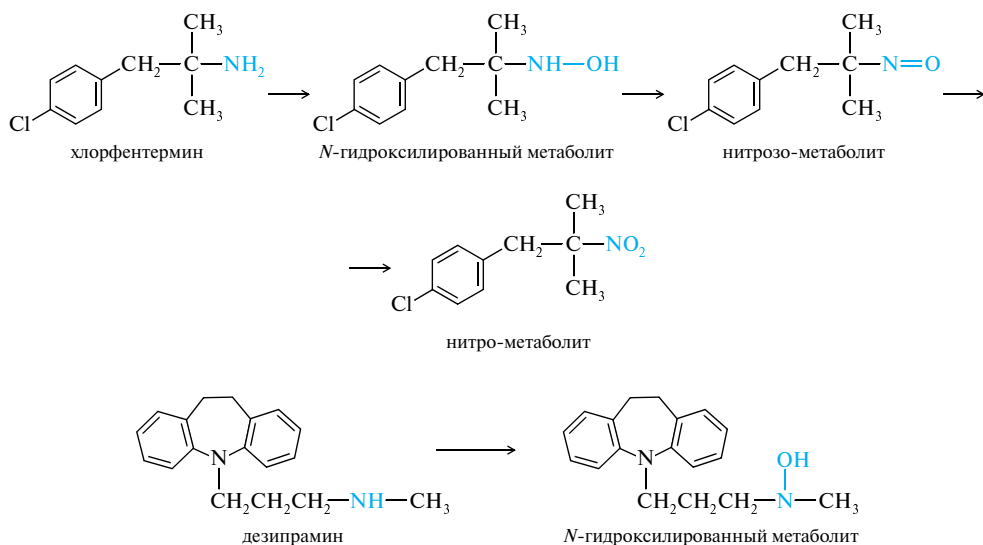
Окислительное дезаминирование ксенобиотиков осуществляется оксидазами смешанных функций с участием CYP-450. Однако первичные амины, содержащие метиленовую группу, связанную с аминогруппой, могут превращаться в соответствующие альдегиды посредством немикросомального окисления. В этом случае реакцию дезаминирования катализируют моноаминоксидазы, локализованные в митохондриях. Реакция наиболее характерна для биогенных аминов (серотонина, триптамина, норэпинефрина, дофамина); ниже она представлена на примере норадrenalина.



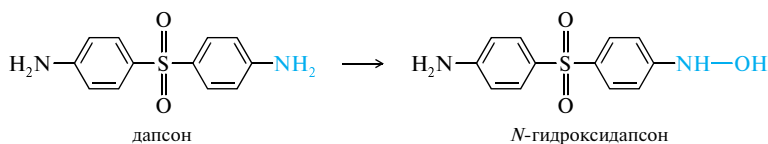
***N*-Окисление.** Еще одним окислительным процессом метаболизма азотсодержащих соединений является непосредственное окисление атома азота. Продуктами окисления первичных и вторичных аминогрупп являются соответствующие *N*-замещенные гидросиламины. *N*-Гидросиламины первичных аминов нестабильны и окисляются дальше в нитрозо- и нитропроизводные.



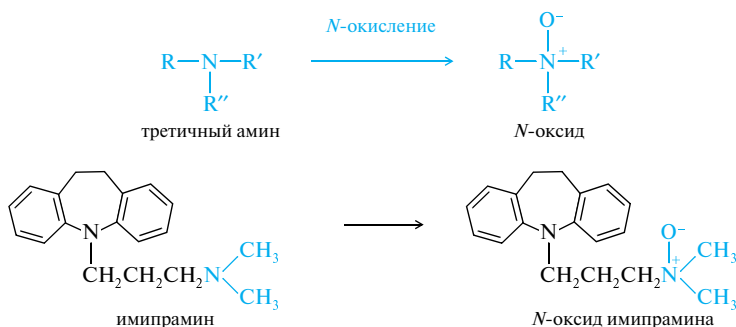
Данные пути метаболизма показаны на примере хлорфентермина и дезимипрамина. Приблизительно 30% от введенной дозы хлорфентермина обнаруживается в моче в виде *N*-гидросилированного метаболита (в свободной и конъюгированной формах) и 18% — в виде нитро- и нитрозопроизводных.



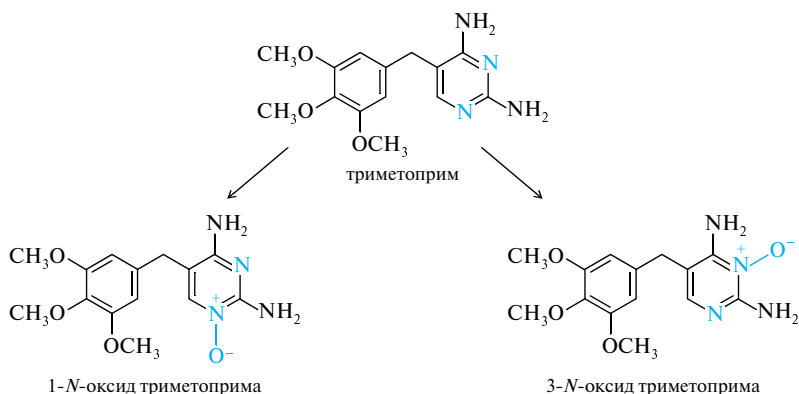
И все же непосредственное окисление атома азота первичных и вторичных аминов — это второстепенный путь метаболизма по сравнению с *N*-ацетилированием и другими реакциями. Тем не менее на него следует обращать внимание. *N*-Гидроксилированные метаболиты ароматических аминов могут проявлять токсические свойства. Например, считают, что токсические свойства антилепрозного препарата дапсона (диафенилсульфона) обусловлены его метаболитом *N*-гидроксидапсоном, который окисляет  $\text{Fe}^{2+}$  в гемоглобине в  $\text{Fe}^{3+}$ , превращая его тем самым в метгемоглобин, неспособный переносить кислород, что ведет к гипоксии и анемии.



Третичные алифатические и ароматические амины, а также гетероциклические соединения, содержащие пиридиновые атомы азота, окисляются по атому азота в *N*-оксиды, как показано на примере имипрамина.



Такая реакция биотрансформации зачастую протекает как минорный путь метаболизма, но становится более заметной, когда гетероцикл содержит электронодонорный заместитель (заместители). Например, антибактериальное средство триметоприм образует два метаболита данного типа — основной метаболит 1-*N*-оксид и минорный 3-*N*-оксид.



### 43.2.3. Реакции восстановления

Восстановлению в организме подвергаются карбонильные, нитро-, азо- группы, *N*-оксиды, дисульфиды, сульфоксиды, кратные углерод-углеродные связи. При восстановлении карбонилсодержащих ЛВ образуются спирты, а из нитро- и азосоединений образуются амины. Метаболиты с гидрокси- и аминогруппами легче вступают в реакции конъюгации, чем родоначальные ЛВ.

Реакции восстановления катализируются специфическими микросомальными ферментами: альдегиды и кетоны восстанавливаются альдо-кеторедуктазами, нитрогруппы — нитроредуктазами, азогруппы — мультикомпонентными редуктазами. Известно немикросомальное восстановление двойных связей, дисульфидов, сульфоксидов и *N*-оксидов. Большинство реакций восстановления требует участия кофермента НАДН или НАДФН.

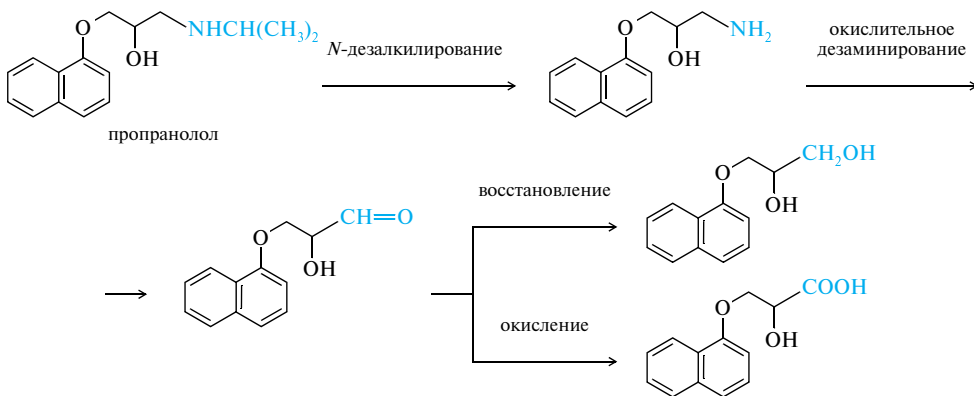
**Восстановление карбонилсодержащих соединений.** Альдегидные группы ЛВ восстанавливаются в первичные спиртовые, кетонные — во вторичные спиртовые.

В связи с легкостью окисления альдегидов в карбоновые кислоты реакция их восстановления в спирты — сравнительно редкий путь метаболизма и, как правило, является минорным путем. Одним из исключений является восстановление хлоральгидрата (гидратная форма трихлорэтаноля) в трихлорэтанол (основной метаболит у человека). Этот метаболит обладает фармакологической активностью. Дальнейшее образование глюкуронида трихлорэтанола ведет к его инактивации.



Реакция восстановления альдегидов до первичных спиртов может протекать параллельно с их окислением в кислоты. На примере пропранолола по-

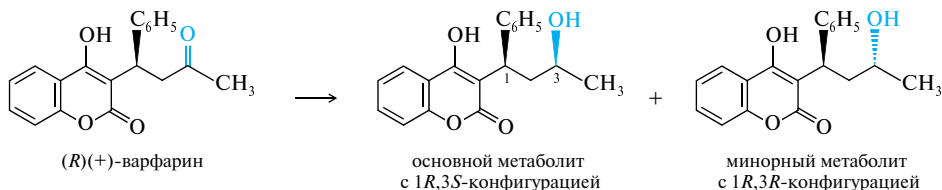
казано появление в процессе последовательных реакций биотрансформации альдегидной группы и ее дальнейшие превращения.



В отличие от альдегидов кетоны устойчивы к окислению. Для ЛВ, имеющих в составе кетогруппу, восстановление является одним из основных путей биотрансформации.

Восстановление кетонов в организме с участием НАДН или НАДФН протекает стереоселективно с преобладающим образованием одного стереоизомера. Стереоселективность восстановления связана с тем, что ферменты различают энантиотопные атомы  $H_a$  и  $H_b$  в дигидропиридиновом цикле НАДН или НАДФН (см. 33.5, рис. 33.4—33.6).

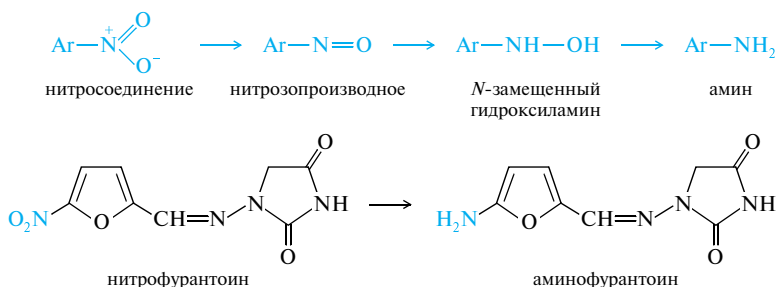
Диастереотопные *re*- и *si*-поверхности двойной связи карбонильной группы (см. 4.4.2; 18.4) ориентируются определенным образом в активном центре фермента, что приводит к образованию одного из возможных стереоизомеров. Преобладающее образование одного из возможных стереоизомерных метаболитов представлено на примере варфарина.



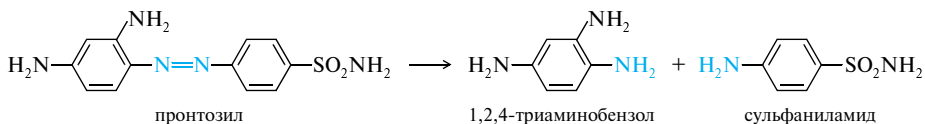
Соотношение стереоизомерных продуктов восстановления кетонов может зависеть от вида животных. Пример видовой специфичности был приведен ранее (см. 4.4.1).

**Восстановление азотсодержащих функциональных групп.** Такие пути биотрансформации наблюдаются для нитро-, нитрозо-, азосоединений и в меньшей степени для *N*-оксидов. Восстановление нитросоединений осуществляется НАДФН-зависимыми нитроредуктазами печени, цитоплазматическими редуктазами и НАДН-зависимыми бактериальными редуктазами, присутствующими в кишечнике. Восстановление ароматических нитросоединений в первичные амины протекает через промежуточное образование ни-

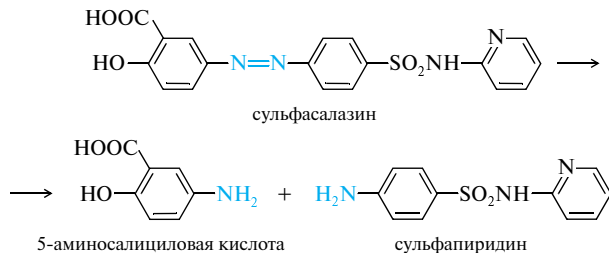
трозо- и гидросиламинных производных. Примером данной реакции служит восстановление нитрофурантоина в аминифурантоин.



Восстановление азосоединений мультикомпонентными НАДН-зависимыми микросомальными редуكتазами ведет к образованию реакционноспособных гидроинтермедиатов, претерпевающих расщепление по связи азот—азот с образованием двух соответствующих аминов. Одной из таких реакций, имеющей теперь уже историческое значение, является расщепление пронтозила. Пронтозил вошел в медицинскую практику в 1935 г. как первый антибактериальный сульфаниламидный препарат. В дальнейшем было установлено, что сам пронтозил не обладает антибактериальным действием, а истинным лекарственным веществом является образующийся в кишечнике под действием кишечной микрофлоры сульфаниламид — белый стрептоцид, который и стал применяться вместо пронтозила.



Значение микрофлоры кишечника в метаболизме азосоединений можно проиллюстрировать и на примере сульфасалазина, используемого для лечения язвенных колитов. Сульфасалазин, имеющий полярные группы, плохо всасывается и претерпевает восстановительное расщепление под действием кишечных бактерий прямо в кишечнике с образованием сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты, оказывающих терапевтический эффект.

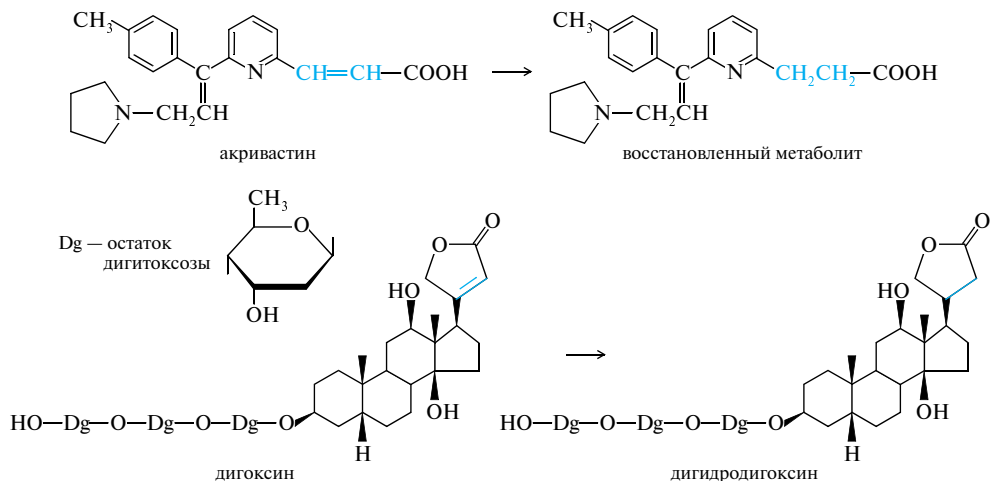


По аналогии с сульфасалазином были созданы отечественные препараты салазопиридазин и салазодиметоксин.

**Восстановление двойной углерод-углеродной связи.** Этот путь метаболизма встречается крайне редко. Примерами таких реакций является восста-



новление одной из двойных связей акривастина и двойной связи в пятичленном лактонном кольце дигоксина. Дигидродигоксин — основной метаболит дигоксина, примерно  $\frac{1}{10}$  часть введенной дозы дигоксина экскретируется в виде этого метаболита. Согласно фармакологическим тестам, дигидродигоксин на порядок менее активен, чем дигоксин.



### 43.3. Реакции II фазы биотрансформации

Метаболиты, образовавшиеся в процессе I фазы биотрансформации (реакций функционализации), не всегда являются фармакологически неактивными и достаточно гидрофильными для выведения их из организма. Они могут подвергаться дальнейшим превращениям с помощью ряда реакций II фазы, продуктами которой являются конъюгаты (см. схему 43.2).

**!** В реакции II фазы вовлекаются ЛВ или их метаболиты, содержащие способные к конъюгации функциональные группы, такие как гидроксильная, amino, тиольная, карбоксильная. Эти группы выполняют роль реакционных центров при взаимодействии со сравнительно небольшими полярными и легко ионизируемыми эндогенными соединениями, такими как глюкуроновая, серная и уксусная кислоты, аминокислоты глицин и глутаминовая кислота, пептид глутатион и др.

Образующиеся конъюгаты, как правило, более полярны, водорастворимы, менее активны и менее токсичны и легко экскретируются с мочой и (или) с желчью (из печени конъюгаты попадают в кровь, откуда выводятся почками за счет фильтрации или выводятся рецепторнозависимой экскрецией в желчные капилляры). Такие реакции II фазы, как ацетилирование и метилирование, не приводят к повышению гидрофильности субстратов, но снижают их фармакологическую активность. Конъюгация с глутатионом является альтернативной возможностью ковалентного связывания реакционноспособных интермедиатов ксенобиотиков с макромолекулами нуклеиновых кислот или белков (см. 43.2.2) и тем самым предотвращает их цитотоксические свойства. Поэтому реакции конъюгации относят к процессам истинной *детоксикации ксенобиотиков*.

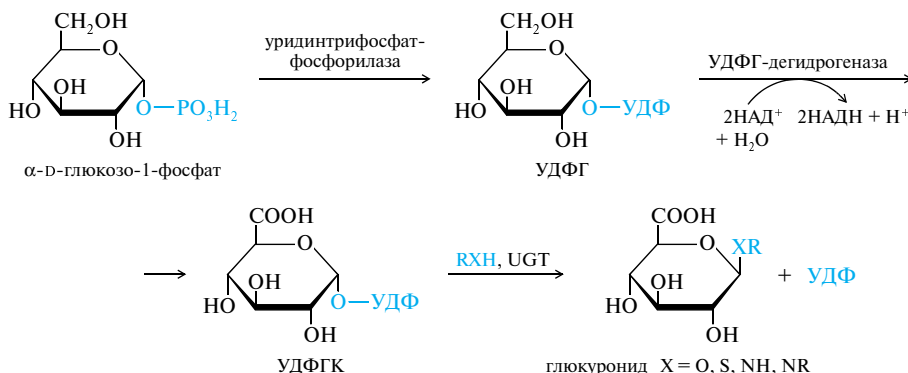
Ферменты, обеспечивающие реакции II фазы биотрансформации, могут конкурировать за функциональные группы субстрата. Вследствие этого одни и те же субстраты могут вступать в различные реакции конъюгации.

### 43.3.1. Конъюгация с глюкуроновой кислотой

❗ Конъюгация с глюкуроновой кислотой (глюкуронирование) — один из наиболее распространенных путей метаболизма ксенобиотиков.

Преобладание данного вида реакции конъюгации над другими обусловлено тем, что глюкуроновая кислота имеется в организме в большом количестве. Субстратами реакции являются как сами ЛВ, так и их метаболиты, образовавшиеся в результате I фазы биотрансформации. Продукты реакции — *O*-, *N*- и *S*-глюкурониды — гликозиды глюкуроновой кислоты, а также *ацилглюкурониды* являются высокополярными и водорастворимыми соединениями. Карбоксильная группа глюкуроновой кислоты остается свободной, она практически полностью ионизирована при физиологических значениях pH плазмы и мочи ( $pK_a$  глюкуроновой кислоты 3,18). Поэтому глюкурониды легко выводятся из организма, они к тому же, как правило, менее токсичны, чем неконъюгированные продукты I фазы.

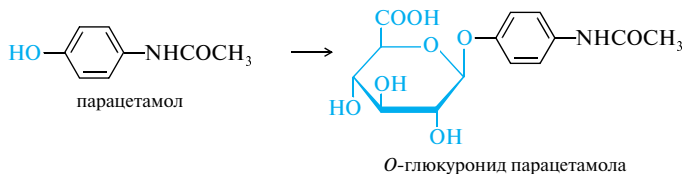
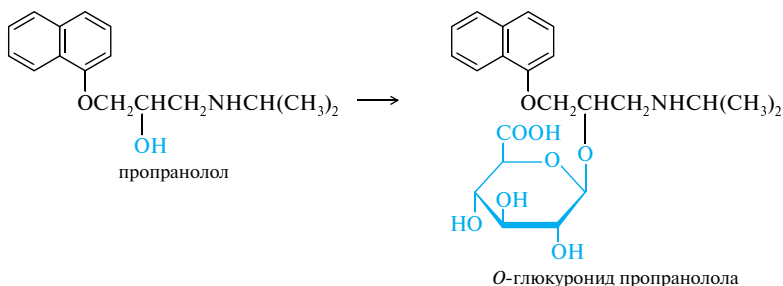
Для образования конъюгатов глюкуроновая кислота активируется посредством ряда реакций. Предшественником данной цепи реакций является  $\alpha$ -D-глюкозо-1-фосфат. При взаимодействии с уридинтрифосфатом он превращается в уридин-5'-дифосфо- $\alpha$ -D-глюкозу (УДФГ), которая окисляется в уридин-5'-дифосфо- $\alpha$ -D-глюкуроновую кислоту (УДФГК). Субстраты, имеющие нуклеофильные центры (в общем виде R—XН), атакуют электрофильный центр УДФГК. В процессе реакции происходит обращение конфигурации у атома C-1 УДФГК, поэтому образуются только  $\beta$ -глюкурониды. Реакция катализируется микросомальными УДФ-глюкуронозилтрансферазами, обозначаемыми UGT, которые присутствуют в печени, почках, коже, ЖКТ.



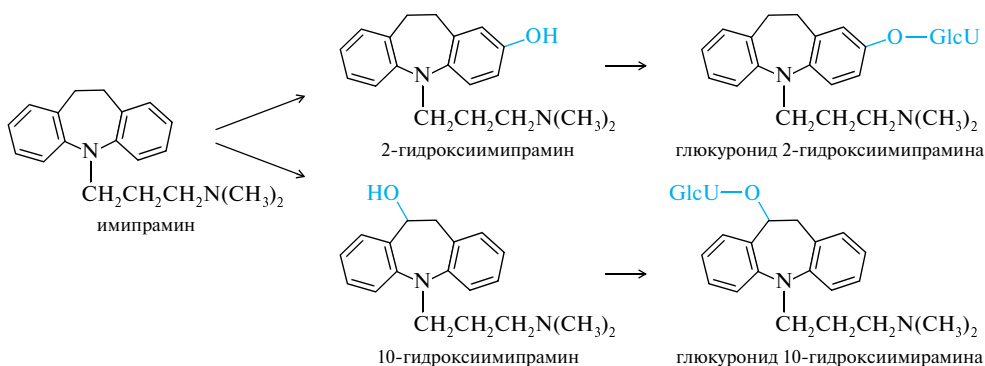
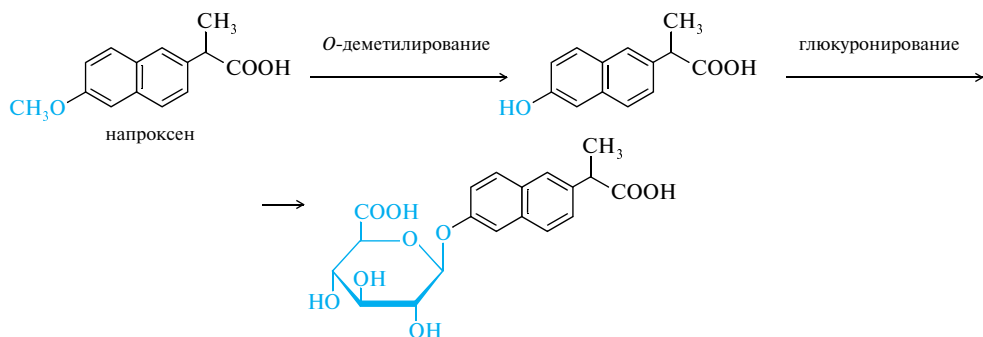
Конъюгаты с глюкуроновой кислотой классифицируются как *O*-, *N*-, *S*- и *C*-глюкурониды и ацилглюкурониды.

**O-Глюкурониды.** Такие метаболиты образуются при глюкуронировании спиртовых и фенольных гидроксильных групп, присутствующих в структуре ЛВ или появляющихся в процессе I фазы метаболизма. Известны многочис-

ленные примеры образования конъюгатов родоначальных ЛВ, два из которых с участием спиртового и фенольного гидроксила представлены ниже:

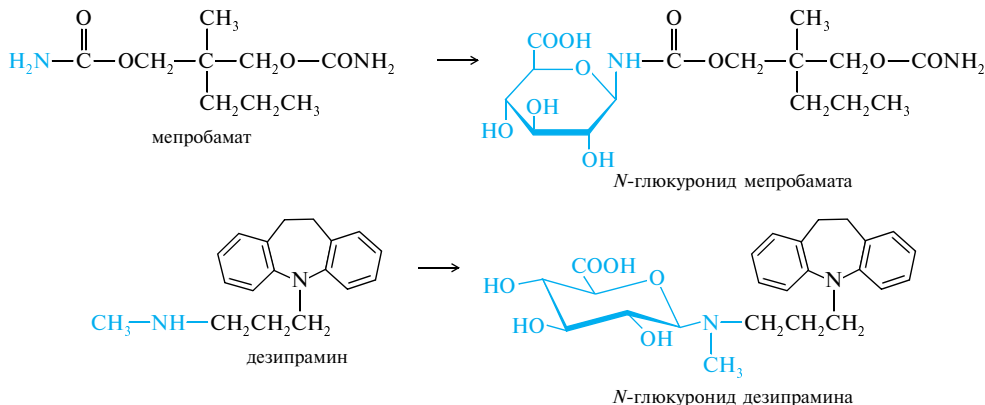


Гораздо чаще конъюгации подвергается не исходное ЛВ, а метаболиты, образующиеся в процессе реакций I фазы биотрансформации.

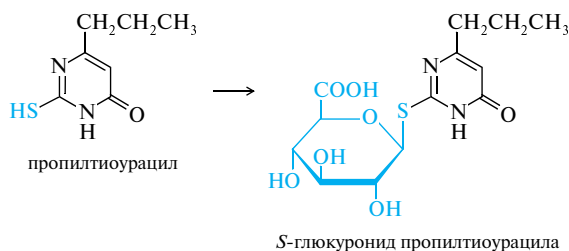


GlcU — остаток  $\beta$ -D-глюкуроновой кислоты

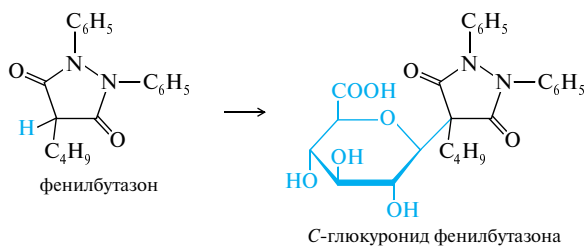
***N*-Глюкурониды.** В реакцию конъюгации с глюкуроновой кислотой вовлекаются аминогруппы первичных и вторичных аминов, амидов, сульфон-амидов, имидов. Интересно отметить, что даже некоторые третичные амины могут образовывать четвертичные аммониевые глюкуроноированные метаболиты. В целом *N*-глюкуроноирование как путь метаболизма уступает по распространенности альтернативным процессам *N*-ацетилирования и окислительного дезаминирования. Образование *N*-глюкуронидов представлено на примерах мепробамата и дезипрамина.



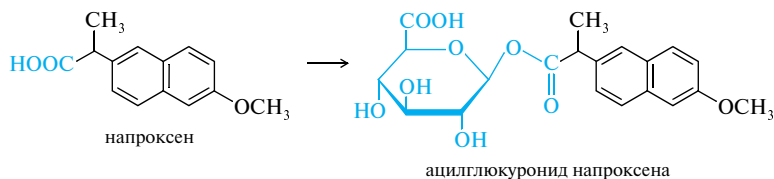
***S*-Глюкурониды.** Примеры образования *S*-глюкуронидов немногочисленны из-за малой распространенности ЛВ, в структуре которых содержатся SH-группы. Такой путь метаболизма установлен для метимазола, пропилтиоурацила, *N,N*-диэтилтиокарбаминовой кислоты, как главного восстановленного метаболита дисульфирама. Данный путь метаболизма представлен на примере пропилтиоурацила.



***S*-Глюкурониды.** Этот путь метаболизма был обнаружен сравнительно недавно. Ниже такая реакция представлена на примере фенилбутазона (бутадиона).

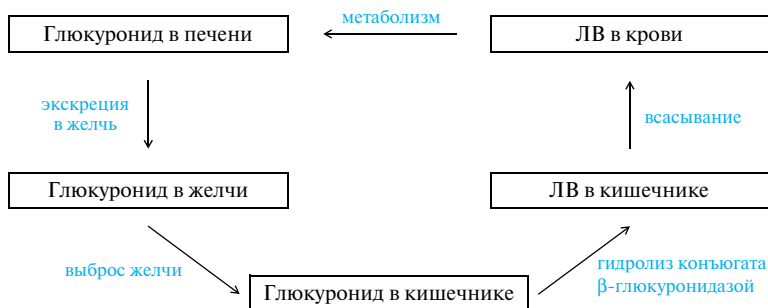


**Ацилглюкурониды.** ЛВ и метаболиты, имеющие карбоксильные группы, образуют сложные эфиры с полуацетальным гидроксилом глюкуроновой кислоты, которые неточно называют ацилглюкуронидами (правильнее — 1-*O*-ацилглюкуроновые кислоты). И в этом случае карбоксильная группа глюкуроновой кислоты остается свободной и ионизированной, что способствует лучшей гидрофильности метаболита по сравнению с исходным веществом. Так, напроксен, содержащий в своей структуре карбоксильную группу, образует ацилглюкуронид, который непосредственно экскретируется из организма.



**Энтерогепатическая циркуляция.** Глюкурониды с небольшой молекулярной массой (ниже 300—400) непосредственно экскретируются из организма с мочой. Если молекулярная масса конъюгата выше этих значений, важную роль начинает играть и другой путь элиминации из организма — экскреция с желчью. В этом случае конъюгированные метаболиты выводятся из организма с калом, но наряду с этим могут наблюдаться феномен энтерогепатической циркуляции. Глюкурониды, экскретируемые в желчь и изливаемые с желчью в просвет кишечника, могут гидролизоваться присутствующим там ферментом β-глюкуронидазой и затем уже в виде исходного неконъюгированного соединения реабсорбироваться в кишечнике и вновь попадать в системный кровоток (схема 43.5). Этот циклический процесс приводит к увеличению уровня концентрации ЛВ в крови (появляется дополнительный максимум на концентрационной кривой), что необходимо учитывать, так как это может привести к пролонгированию терапевтического эффекта. Выведение некоторых препаратов с желчью и возможность создания в ней высоких концентраций этих препаратов (например, ампициллина) может быть использовано для лечения воспалений желчных путей.

С х е м а 43.5. Процесс энтерогепатической циркуляции

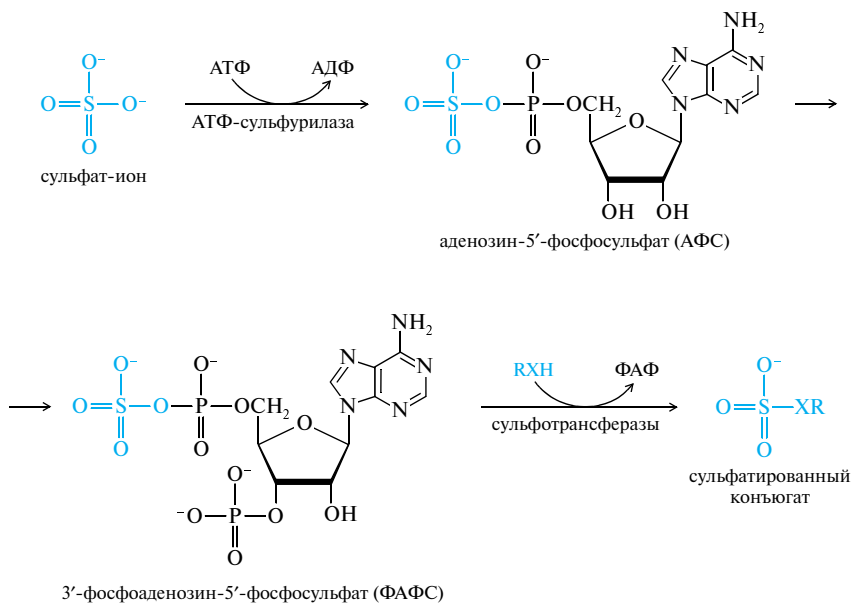


### 43.3.2. Конъюгация с серной кислотой

Сульфатирование — конъюгация ксенобиотиков с серной кислотой, а реально при физиологических значениях рН с сульфат-ионом — не такая распространенная реакция, как глюкуронирование, поскольку содержание

сульфат-ионов в организме значительно ниже, чем глюкуроновой кислоты. Основное количество имеющихся в организме сульфат-ионов расходуется на конъюгацию с эндогенными соединениями, такими как стероиды, хондроитин, гепарин, катехоламины, тироксин. Среди ксенобиотиков сульфатирование наиболее часто встречается для субстратов, имеющих фенольный гидроксил, и реже — для ксенобиотиков со спиртовым гидроксилом, а также для аминов, *N*-гидроксиаминов  $RNHOH$  и *N*-гидроксиамидов  $RCONHOH$ .

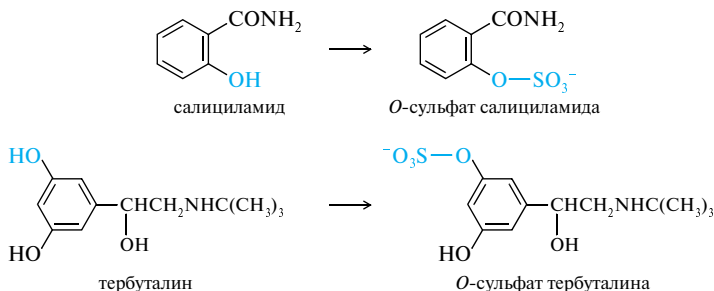
Реакцию конъюгации обеспечивает активированная форма сульфат-иона. Синтез «активированного сульфата» начинается с взаимодействия сульфат-иона и АТФ с образованием аденозин-5'-фосфосульфата (АФС) при участии АТФ-сульфуриказы и ионов магния. Аденозин-5'-фосфосульфат объединяет в своей структуре серную и фосфорную кислоты и как смешанный ангидрид этих кислот является, очевидно, более активным ацилирующим агентом при взаимодействии с нуклеофилами, чем сульфат-ион. Затем происходит фосфорилирование 3'-ОН-группы АФС в АТФ-зависимой реакции с образованием 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата (ФАФС). Последующее взаимодействие ФАФС с нуклеофильным центром ксенобиотика  $RXH$  приводит к конъюгированному продукту с высвобождением аденозин-3',5'-дифосфата (ФАФ). Этот этап реакции катализируется сульфотрансферазами, присутствующими в печени, почках, кишечнике.



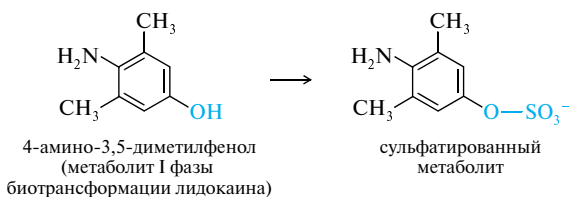
Образование конъюгата путем включения в свой состав полностью ионизированного и высокогидрофильного сульфат-иона существенно изменяет физико-химические свойства исходной молекулы — облегчается экскреция и снижается фармакологическая активность.

Сульфатирование является главным путем метаболизма ряда препаратов, имеющих фенольный гидроксил, например салициламида, метилдопа, салбутамола, тербуталина. Тербуталин не претерпевает никаких других реакций биотрансформации и выделяется либо в неизмененном виде, либо в виде

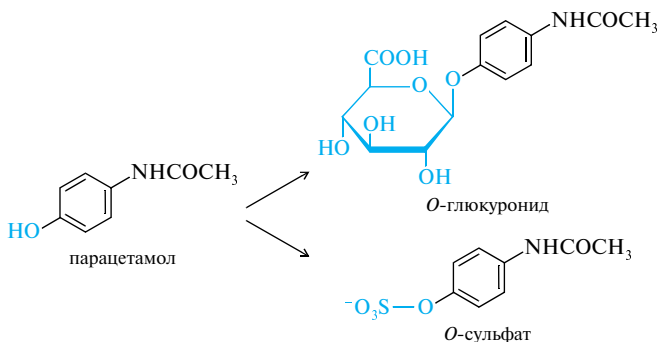
сульфата. Образование конъюгатов с сульфат-ионом для спиртов и аминов в основном является минорным путем метаболизма.



Естественно, сульфатированию подвергаются и метаболиты, образующиеся на предшествующей стадии биотрансформации.



Сульфатирование и глюкуронирование — конкурентные пути метаболизма. Так, парацетамол образует конъюгаты и с глюкуроновой кислотой, и с сульфат-ионом. У взрослых преобладает образование *O*-глюкуронида, а у детей — сульфата парацетамола. В первые недели после рождения способность к глюкуронированию понижена вследствие низкого уровня УДФ-глюкуронозилтрансфераз. Однако уже в трехмесячном возрасте спектр изоферментов УДФ-глюкуронозилтрансферазы формируется полностью.



Сульфоконъюгация, как правило, приводит к фармакологической инактивации. Однако конъюгаты *N*-гидроксисоединений рассматриваются как реакционные интермедиаты, ответственные за проявление ксенобиотиком канцерогенных свойств. Одним из путей метаболизма анальгетика фенацетина является гидроксилирование атома азота. Метаболит (*N*-гидроксифенацетин) затем образует конъюгат *O*-сульфат. В конъюгате атом азота связан с

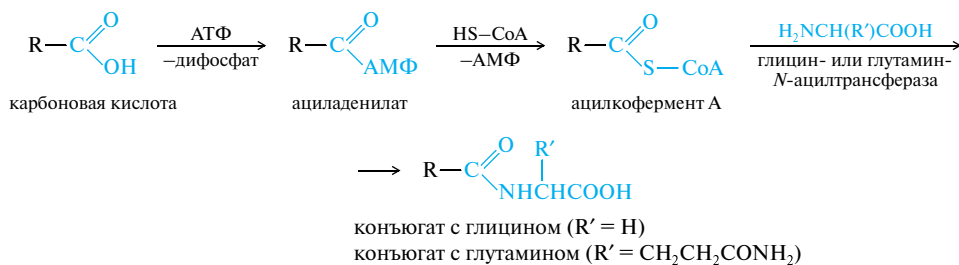
двумя электроноакцепторными группами — карбонильной и сульфогруппой. Сульфогруппа к тому же является хорошей уходящей группой в реакциях нуклеофильного замещения. В результате атом азота как электрофильный центр может реагировать с нуклеофильными центрами белков и нуклеиновых кислот (группами NH<sub>2</sub>, OH, SH), образуя с ними ковалентносвязанные аддукты, что ведет к изменению биологических функций макромолекул (канцерогенному перерождению). Именно с сульфатированным конъюгатом *N*-гидроксифенацетина связывают гепатотоксичность и нефротоксичность фенацетина.



### 43.3.3. Конъюгация с аминокислотами

Конъюгация с α-аминокислотами наиболее характерна для тех ЛВ и метаболитов I фазы биотрансформации, которые имеют в своем составе карбоксильную группу. Основным конъюгирующим агентом является глицин. Эта реакция метаболизма известна уже более ста лет, она была обнаружена при изучении продуктов биотрансформации бензойной кислоты у животных. Конъюгация с глицином характерна для всех млекопитающих. Конъюгация с α-аминокислотой глутамином обнаружена только для человека, шимпанзе и некоторых других приматов. По-видимому, такой путь метаболизма возник на более поздних стадиях эволюции.

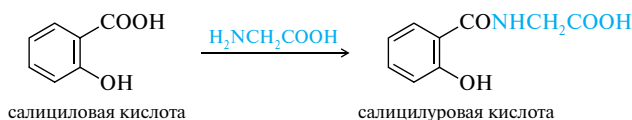
В отличие от реакций глюкуронирования и сульфатирования в процессе конъюгации с аминокислотами активируется не реагент, а субстрат — карбоновая кислота. На первом этапе карбоновая кислота реагирует с АТФ, образуя ациладенилат (см. 33.4). Этот интермедиат при взаимодействии с коферментом А превращается в активный ацилирующий реагент — ацилкофермент А, который при катализе специфическими ферментами (глицин- или глутамин-*N*-ацилтрансферазами) ацилирует глицин или глутамин с образованием конъюгатов. Обе реакции (активация и ацилирование) протекают в митохондриях клеток печени и почек.



Основными субстратами данной реакции являются ароматические и алкилароматические кислоты. Конъюгат с глицином — основной метаболит сали-

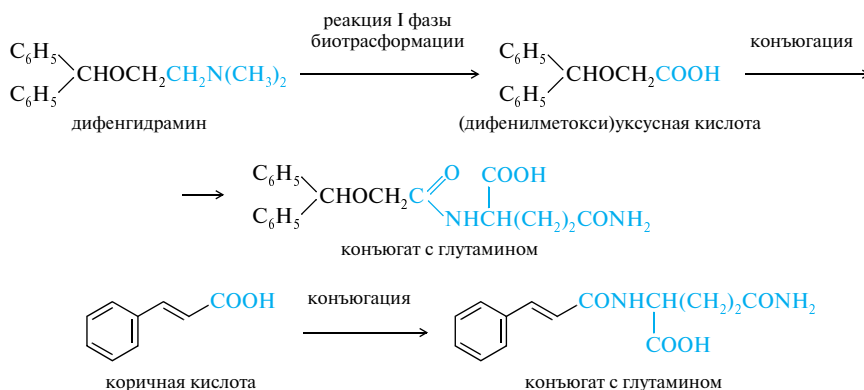


циловой кислоты (салицилуrowая кислота). У человека до 75% от дозы салициловой кислоты выводится в виде этого конъюгата.



Основной метаболит изониазида — изоникотиновая кислота — также в значительной степени связывается с глицином.

Конъюгация с глутамином встречается реже, но иногда может быть существенным путем метаболизма. Дифенилметоксиуксусная кислота — метаболит I фазы биотрансформации антигистаминного препарата дифенгидрамина (димедрола) — претерпевает дальнейшую биотрансформацию, образуя конъюгат с глутамином. Конъюгация с глутамином характерна для арилзамещенных алифатических кислот, например коричной кислоты.

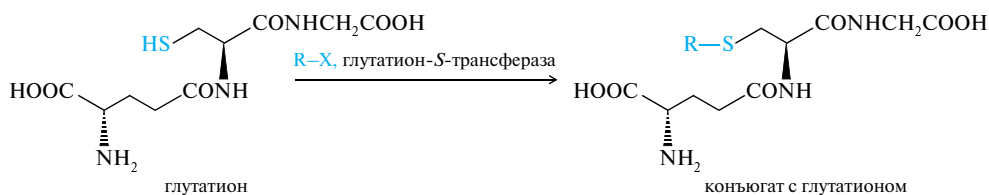


#### 43.3.4. Конъюгация с глутатионом

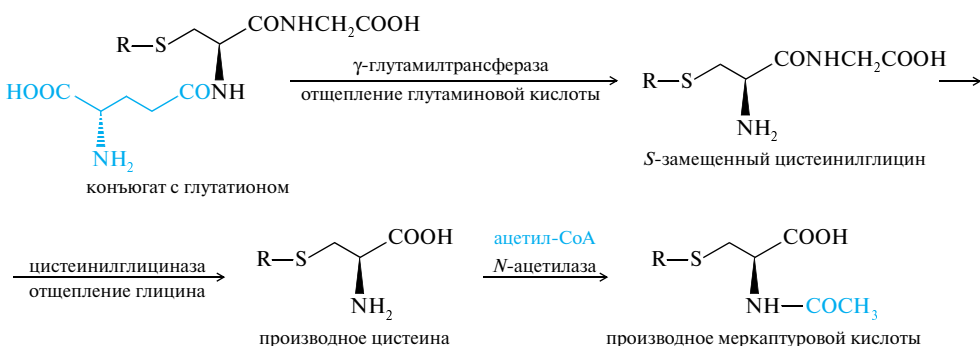
⚠ Конъюгация с глутатионом играет центральную роль в инактивации реакционноспособных продуктов, образующихся в реакциях биотрансформации.

Глутатион — трипептид ( $\gamma$ -глутамилцистеинилглицин) — содержится во многих тканях организма. Большая часть внутриклеточного глутатиона находится в восстановленной форме GSH и очень небольшое количество — в окисленной форме GS—SG (см. 34.2.4). Восстановленная форма имеет в своем составе нуклеофильную тиольную группу, которая реагирует с субстратами, имеющими электрофильные атомы углерода, гетероатомы. Основными типами взаимодействия ЛВ и метаболитов с глутатионом являются реакции нуклеофильного замещения и присоединения. Эти реакции не требуют предварительной активации субстрата или реагента. Можно отметить, что существует хорошая аналогия между закономерностями протекания реакций  $S_N$  in vitro и взаимодействием глутатиона с электронодефицитными центрами ЛВ и метаболитов in vivo. Тиольная группа атакует электрофильные центры субстратов R—X, связанные с хорошими уходящими группами, такими как галогенид-ионы, алкил- или арилсульфонатными группами, алкил- или арилфос-

фатными группами, легко раскрывающимися трехчленными эпоксидными циклами. Процесс катализируется глутатион-*S*-трансферазами, обладающими широкой субстратной специфичностью.



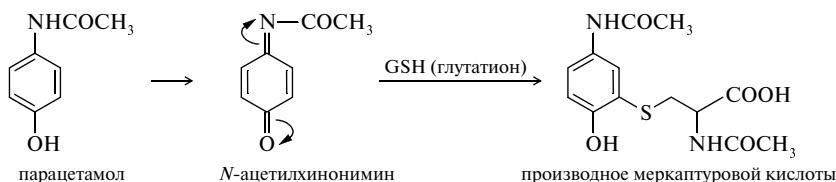
Конъюгаты с глутатионом, как правило, сами не выводятся из организма, а подвергаются под действием микросомальных ферментов дальнейшим превращениям. Вначале отщепляется глутаминовая кислота и образуется *S*-замещенный цистеинилглицин. Затем отщепляется глицин, и образуется *S*-замещенный цистеин. Наконец, ацелирование цистеина приводит к образованию *S*-замещенного *N*-ацетилцистеина (производное меркаптуровой кислоты), которое экскретируется из организма.



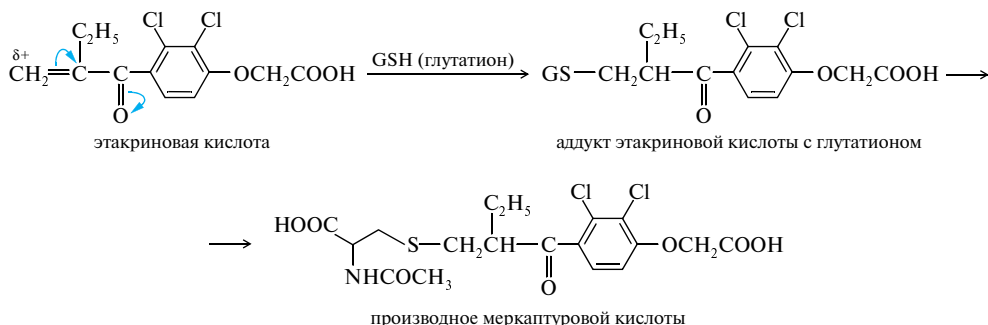
Как отмечалось ранее (см. 43.2.2), ксенобиотики или их метаболиты, имеющие в своем составе электрофильные центры, особенно ареноксиды или алифатические эпоксиды, могут реагировать с нуклеофильными группами белков и нуклеиновых кислот, образуя с ними ковалентносвязанные аддукты. Эти аддукты являются причиной проявления токсичных свойств данными ксенобиотиками, вызывают некроз тканей, оказывают канцерогенное и мутагенное действие. Глутатион, предоставляя субстрату свой нуклеофильный центр — тиольную группу, тем самым предохраняет компоненты клетки от взаимодействия с реакционными интермедиатами ксенобиотиков.

Примером утилизации реакционноспособных интермедиатов, образующихся в процессе биотрансформации, является метаболизм парацетамола. Его основные метаболиты — конъюгаты с глюкуроновой и серной кислотой (см. 43.3.2). Однако в результате окислительного метаболизма парацетамола системой цитохром Р-450 образуется и *N*-ацетилхинонимин, у которого атомы углерода в цикле обеднены электронной плотностью и являются электрофильными центрами. Конъюгация с глутатионом приводит к инактивации этого реакционного интермедиата. Образование тиольных конъюгатов парацетамола (от конъюгата с глутатионом до производного меркаптуровой кис-

лоты) в изолированных клетках печени (гепатоцитах) используется в качестве меры интенсивности его метаболизма системой цитохром Р-450. В гепатоцитах, полученных от животных, утилизация глутатиона в процессе метаболизма парацетамола является показателем способности гепатоцитов к его ресинтезу.



Глутатион также вступает в реакции нуклеофильного присоединения к электронодефицитной двойной связи  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных альдегидов, кетонов, нитрилов, сложных эфиров. Например, в организме крыс и собак обнаружены конъюгат с глутатионом и производное меркаптуровой кислоты диуретика этакриновой кислоты. В то же время такой путь метаболизма не характерен для  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных производных стероидов (например, преднизолон), как полагают, вследствие пространственных препятствий для глутатиона.



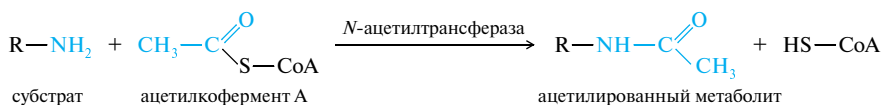
Известна защитная роль глутатиона и в инактивации свободнорадикальных процессов и пероксидного окисления липидов. Главный токсический эффект продуктов пероксидного окисления в целом заключается в повреждении клеточных мембран, приводящем к нарушению их целостности, проницаемости, подавлению ферментативной активности и образованию токсичных продуктов, в частности альдегидов (см. 37.4.5). Уровень внутриклеточного глутатиона имеет большое значение в предотвращении пероксидного окисления липидов мембран и является наиболее важным защитным механизмом клетки при биотрансформации.

### 43.3.5. *N*-Ацетилирование

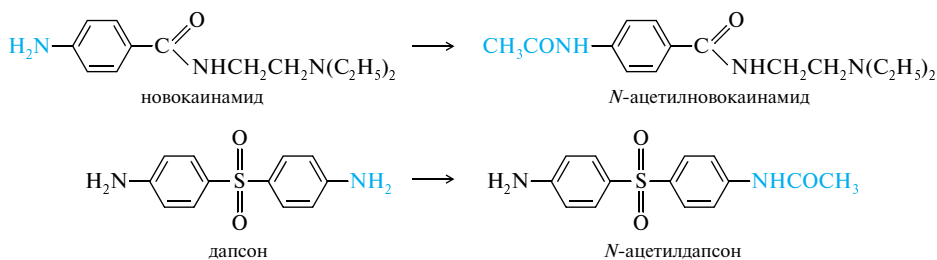
❗ Реакция ацетилирования — процесс конъюгации первичных аминов, гидразинов, гидразидов, сульфаниламидов с активированной формой уксусной кислоты.

Ацетилирование субстратов осуществляется ацетилкоферментом А при катализе водорастворимыми *N*-ацетилтрансферазами, локализованными в цито-

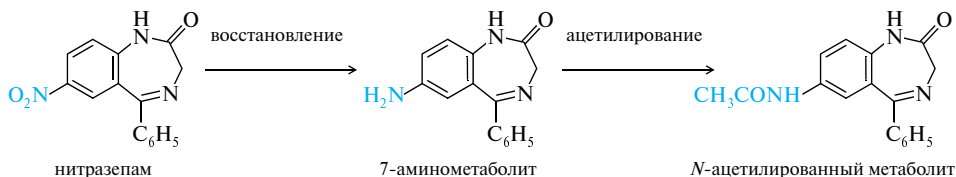
золе клеток печени (ретикулоэндотелиальных клетках). Ацетилирующей способностью обладают также другие органы и ткани — легкие, эритроциты, лимфоциты, селезенка. Эта реакция специфична для паренхиматозных клеток печени. *N*-Ацетилтрансферазы имеют широкую субстратную специфичность и могут катализировать ацетилирование многочисленных ЛВ.



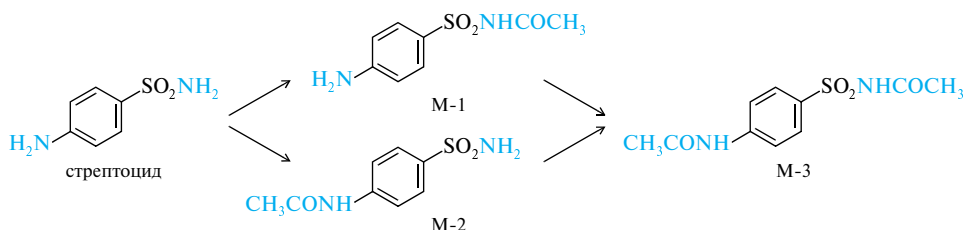
Посредством ацетилирования, минуя I фазу биотрансформации, метаболизируются многие первичные ароматические амины — *n*-аминосалициловая кислота, новокаинамид, дапсон (диафенилсульфон), большинство сульфаниламидных препаратов.



Первичная аминогруппа может появиться в результате реакции I фазы биотрансформации ЛВ, например при восстановлении нитрогруппы нитразепама образуется его 7-аминометаболит, который затем ацетируется.



Интересным объектом в реакции ацетилирования является стрептоцид. Кажется бы, ацетилированию должна была подвергаться только первичная ароматическая аминогруппа ввиду большей нуклеофильности данного атома азота по сравнению с атомом азота сульфаниламидной группы. На самом деле ацетилирование протекает по каждому из этих реакционных центров, что приводит к образованию трех ацетилированных метаболитов (М-1, М-2 и М-3) и свидетельствует о высокой реакционной способности ацетилкофермента А и высокой активности *N*-ацетилтрансфераз.

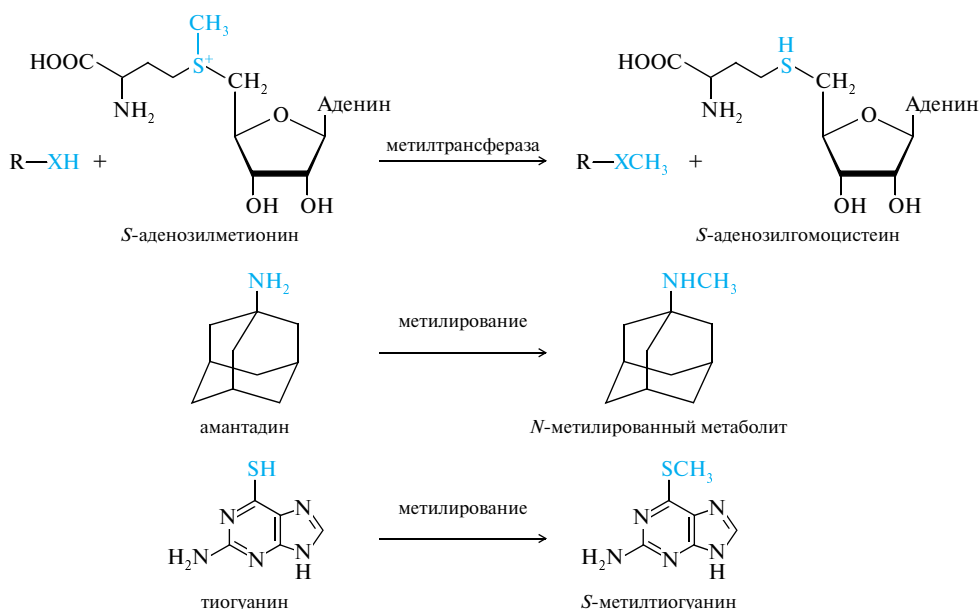


При образовании *N*-ацетилированных метаболитов не происходит резкого увеличения их растворимости в воде (в отличие от ранее приведенных реакций глюкуронирования, сульфатирования). Более того, некоторые ацетильные производные сульфаниламидов (например, сульфатиазола) хуже растворимы в воде, чем родительские ЛВ. Такие ацетилированные производные могут кристаллизоваться в почечных каналах, вызывая заболевание *кристаллурию*. Основная функция процесса ацетилирования — снижение фармакологической активности и токсичности (детоксикация). Но из этого правила есть исключения: *N*-ацетилновокаинамид обладает антиаритмическим действием, сравнимым с действием самого новокаинамида, а *N*-ацетилизониазид более токсичен, чем изониазид.

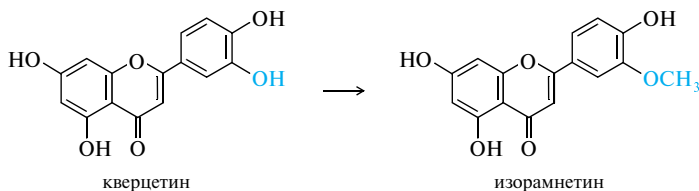
Реакция ацетилирования представляет фармакологический и токсикологический интерес еще и потому, что существует широкая индивидуальная вариабельность в скорости ацетилирования веществ у популяций людей. Она обусловлена генетически, так называемый *генетически детерминированный полиморфизм* (см. 43.5).

### 43.3.6. Реакции метилирования

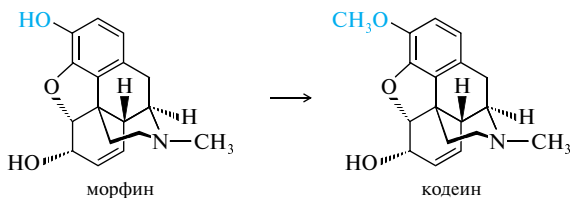
Реакция метилирования ЛВ и их метаболитов встречается сравнительно редко и за небольшим исключением является минорным путем метаболизма. Метилирование осуществляется для соединений, имеющих в своей структуре фенольные гидроксильные группы, тиольные и аминогруппы и нуклеофильные атомы азота гетероциклов, для которых характерны и другие пути биотрансформации. Реакция катализируется ферментами метилтрансферазами, а непосредственно метилирующим агентом является *S*-аденозилметионин, электрофильный атом углерода которого связан с хорошей уходящей группой — *S*-аденозилгомоцистеином (см. 17.4.2). Ниже такие реакции представлены на примере метилирования нуклеофильных амино- и тиольной групп.



Реакция метилирования широко распространена среди биофлавоноидов (см. схему 42.36; рис. 17 цветн. вкл.): здесь она представлена на примере кверцетина.



Полярность и гидрофильность метилированных метаболитов не выше, чем их предшественников, и тем самым эта реакция не облегчает экскрецию ксенобиотиков из организма. Только образование при метилировании четвертичных аммониевых солей приводит во многих случаях к увеличению растворимости исходных соединений в воде. Главное то, что реакция метилирования — *детоксикационный процесс*, большинство метилированных метаболитов теряют фармакологическую активность, присущую родительским ксенобиотикам. Редкий пример изменения активности — метилирование морфина (опиоидный анальгетик) с образованием кодеина (противокашлевое средство центрального действия). Это мажорный путь метаболизма морфина, примерно 10% от введенной дозы превращается в кодеин.



#### 43.4. Аналитические методы исследования метаболизма лекарственных веществ

Существуют многочисленные и разнообразные приемы изучения биотрансформации ЛВ. Главной проблемой исследования метаболизма ксенобиотиков является определение всей последовательности реакций биотрансформации с выявлением промежуточных веществ и их превращений. Для того чтобы определить пути метаболических превращений ЛВ, метаболиты должны быть выделены, а их структуры — установлены. Это очень сложная и трудоемкая задача: необходимо обнаружить метаболиты среди большого числа других веществ, содержащихся в данном биологическом материале, к тому же они могут присутствовать в малых количествах, быть нестабильными и иметь разную полярность.

Наиболее полная информация о путях биотрансформации ЛВ может быть получена на целостном организме, в конечном счете человека, а на предварительных этапах — с использованием нескольких видов животных. Изучение метаболизма проводят на различных животных — мышах, крысах, морских свинках, кроликах, кошках, собаках и обезьянах. В этом случае детальному анализу подвергаются экскреты животных. При исследовании метаболизма

ЛВ у животных применяют дозы, превышающие «эффективные терапевтические», что позволяет быстрее обнаружить и накопить метаболиты. Однако важно отметить, что метаболические процессы у человека и животных могут различаться как в количественном соотношении, так и в качественном составе метаболитов (см. 43.5).

В настоящее время интенсивно развиваются подходы к изучению метаболизма вне организма (*in vitro*). Это могут быть изолированные органы (печень, почки, легкие, кишечник), помещаемые в перфузионные аппараты. Перфузионная среда воссоздается с таким расчетом, чтобы она моделировала кровь или другие биологические жидкости (желчь, мочу). Среда прокачивается через орган в условиях, подобных физиологическим. ЛВ вводят в перфузат и через определенные промежутки времени отбирают пробы для анализа метаболитов. В экспериментах *in vitro* широко используются изолированные клетки животных, например гепатоциты и внутриклеточные фракции — микросомы, митохондрии, лизосомы, пероксисомы, цитозоль. Микросомы, например, можно выделить из гомогенатов печени с помощью дифференциального центрифугирования, при этом они не утрачивают своей ферментативной активности и сохраняют способность осуществлять реакции окисления, восстановления, гидролиза и др. Зная органы, метаболизирующие ЛВ, и сопоставляя структуру метаболитов с исходным веществом, можно определить тип реакции метаболизма и ферментативные системы, участвующие в биотрансформации.

Методология установления структуры метаболитов включает, как правило, следующие этапы:

- извлечение метаболитов из биологических жидкостей или других экскретов;
- отделение метаболитов от эндогенных веществ организма;
- очистку и накопление метаболитов в количествах, необходимых для проведения структурных исследований;
- идентификацию и количественное определение метаболитов в биоматериале.

При анализе локализации ЛВ и метаболитов в органах и тканях животных часто используют радиоизотопные методы. С этой целью в молекулу ЛВ вводят радиоактивную метку (чаще изотоп  $^{14}\text{C}$ , реже  $^3\text{H}$ ) или несколько меток. При синтезе меченых соединений положение метки в молекуле выбирают в соответствии с поставленной задачей. Количественное определение радиоактивной метки проводят с помощью сцинтилляционного счетчика. Такой подход особенно информативен при использовании радиоизотопных методов совместно с хроматографическими. Для обнаружения метаболитов широко применяют различные методы хроматографии\*: тонкослойную (ТСХ), газожидкостную (ГЖХ) и особенно высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). С помощью хроматографических методов можно зарегистрировать метаболиты в различных образцах физиологического материала, отделить их от эндогенных примесей, выделить в индивидуальном виде и накопить в количествах, необходимых для структурных исследований.

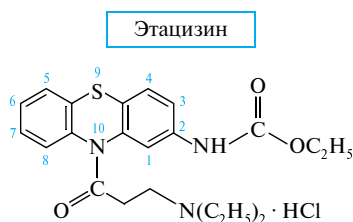
---

\* См.: Руководство к лабораторным занятиям по органической химии /Под ред. Н. А. Тюкавкиной. — М.: Дрофа, 2002. — С. 66—79.

Для установления структуры метаболитов используют комплекс физико-химических методов — УФ-, ИК-спектроскопию, спектроскопию ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрию, а в сочетании с хроматографией — хромато-масс-спектрометрию. Каждый метод дает свою уникальную информацию, а их совокупное применение позволяет достоверно установить структуру конкретного метаболита. Исходя из структуры ЛВ, можно сделать предположение об определенных путях метаболизма и заранее синтезировать предполагаемые метаболиты или структурно подобные вещества. Такой подход зачастую является плодотворным, так как позволяет, используя синтезированные модельные соединения, установить спектральные и хроматографические критерии, на основании которых идентифицируются истинные метаболиты.

Несмотря на большое разнообразие химической природы ЛВ и вытекающее из этого разнообразие путей их метаболизма, можно систематизировать основные вопросы методологии изучения путей метаболизма ЛВ и рассмотреть их на конкретном препарате, например отечественном антиаритмическом препарате — этацизине.

**Установление структуры метаболитов этацизина.** Препарат этацизин разработан в Институте фармакологии РАМН (Москва). Основные пути метаболических превращений этацизина в организме человека установлены в результате совместных исследований, проведенных на кафедре органической химии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова и в Институте фармакологии РАМН.



2-этоксикарбониламино-10-[(3-диэтиламино)пропионил]-  
фенотиазина гидрохлорид

Этацизин интенсивно метаболизирует в организме человека. В течение трех суток после приема препарата с мочой выделяется не более 1—3% неизмененного препарата. На хроматограммах образцов мочи человека, полученных методом ВЭЖХ, выявлено 15 пиков веществ, отсутствующих на хроматограммах образцов холостой мочи и отнесенных к метаболитам этацизина, среди которых четыре метаболита (М-1—М-4) выделяются с мочой в наибольших количествах и являются основными (мажорными) метаболитами.

Структуры метаболитов этацизина, представленные на схеме 43.7, установлены в результате ряда последовательных процедур:

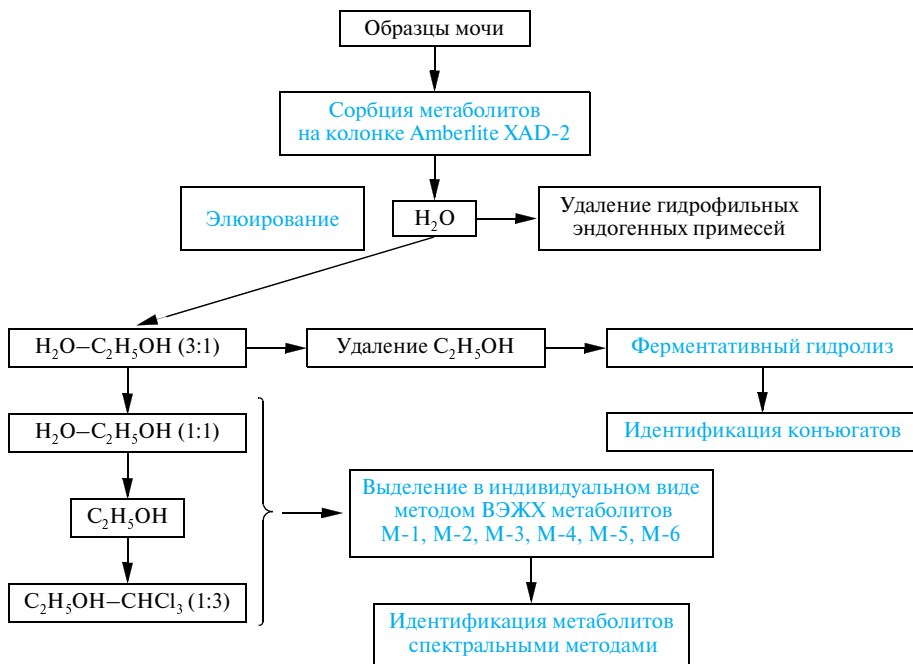
- фракционирование образцов мочи методом классической колоночной хроматографии;
- разделение и препаративное накопление метаболитов из фракций методом ВЭЖХ;
- рехроматография с целью очистки метаболитов от примесей;
- освобождение выделенных индивидуальных метаболитов от подвижной фазы, применяемой в ВЭЖХ;



- идентификация метаболитов с помощью комплекса физико-химических методов.

Оптимальным вариантом для выделения метаболитов из мочи человека, принимавшего этацизин, оказалось использование колоночной хроматографии на сорбенте Amberlite XAD-2. Градиентное элюирование колонки с нанесенными образцами проб мочи водно-этанольными смесями и смесью этанол—хлороформ позволило произвести фракционирование метаболитов. При этом осуществлена предварительная очистка и концентрирование метаболитов. В целом последовательность операций по выделению и установлению структуры метаболитов этацизина представлена на схеме 43.6.

Схема 43.6. Способ выделения и идентификации метаболитов этацизина



Экспериментальные подходы к идентификации метаболитов представлены ниже на примере двух основных метаболитов — метаболита М-4 (по структуре наиболее близок этацизину) и М-1 (характеризуется наибольшими структурными изменениями по сравнению с родоначальной структурой).

**Метаболит М-4.** Это соединение имеет наиболее близкое к этацизину время удерживания в хроматографических условиях ВЭЖХ. УФ-спектр его аналогичен спектру этацизина:  $\lambda_{\max}$  210 и 268 нм, плечо 235 нм. Данные ИК-спектроскопии свидетельствуют о сохранении обеих боковых цепей феноксиазинового цикла (рис. 43.1). В области валентных колебаний карбонильной группы, как и для этацизина, проявляются полосы поглощения в двух спектральных диапазонах:  $\sim 1670\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  «амид I» амидной группы с участием гетероциклического атома азота) и  $\sim 1725\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  карбонильной группы уретанового фрагмента — $\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$ ). В высокочастотной области

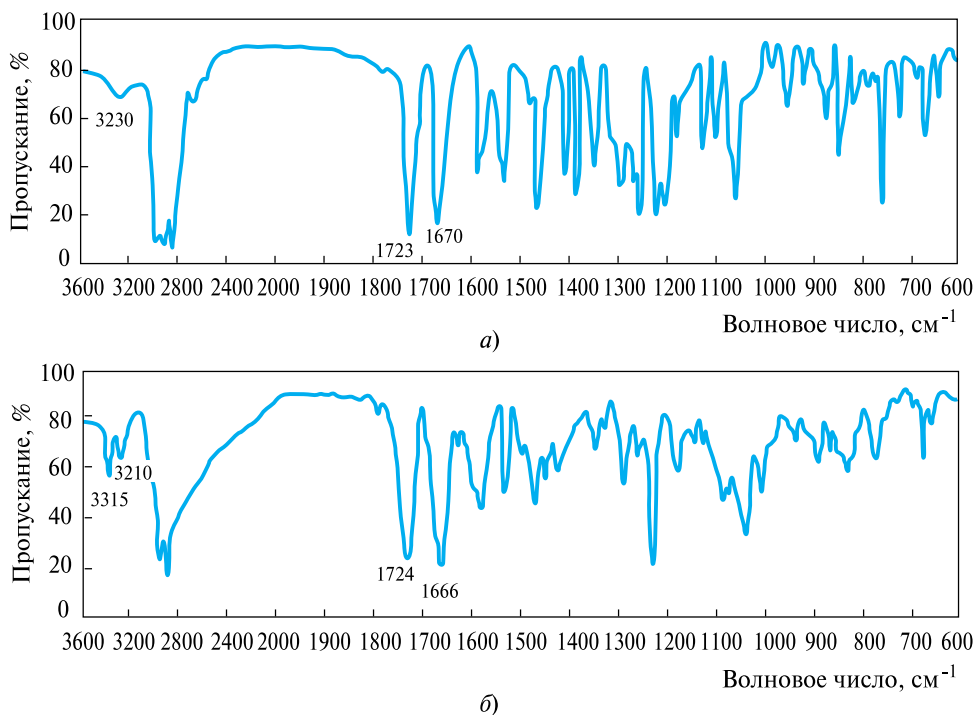


Рис. 43.1. ИК-спектры этацизина (а) и метаболита М-4 (б) в таблетках КВг

спектра, наряду с полосой поглощения, обусловленной валентным колебанием связи N—H в уретановом фрагменте (3210—3230 см<sup>-1</sup>), проявляется полоса валентного колебания N—H вторичных аминов (3315 см<sup>-1</sup>). Положение данных полос поглощения характерно для твердого агрегатного состояния, когда NH-группы участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей.

Пик молекулярного иона в масс-спектре М-4 имеет значение  $m/z$  385 (на 28 единиц меньше молекулярной массы этацизина). Фрагментация М-4 в основном совпадает с фрагментацией этацизина (рис. 43.2). В то же время имеются весьма важные различия. В спектре этацизина наиболее интенсивным является пик со значением  $m/z$  86, характерный для фрагментного иона  $\text{CH}_2=\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ , в спектре М-4 этот пик отсутствует. Отсутствует также пик со значением  $m/z$  128, характерный для иона  $[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CO}]^+$ . Спектральные данные свидетельствуют об отщеплении одной из этильных групп у атома азота боковой цепи. На основании этих данных можно сделать заключение о том, что метаболит М-4 является моно-*N*-дезэтилированным метаболитом этацизина.

**Метаболит М-1.** Этот метаболит выделяется с мочой из организма человека в наибольшем по сравнению с другими количестве. УФ-спектр М-1 существенно отличается от спектра этацизина — в спектре метаболита наблюдается интенсивная полоса поглощения при 245 нм с плечом при 220 нм и две малоинтенсивные длинноволновые полосы поглощения с  $\lambda_{\text{max}}$  при 305 и 325 нм. В ИК-спектре М-1 (рис. 43.3, а) по сравнению со спектром этацизина

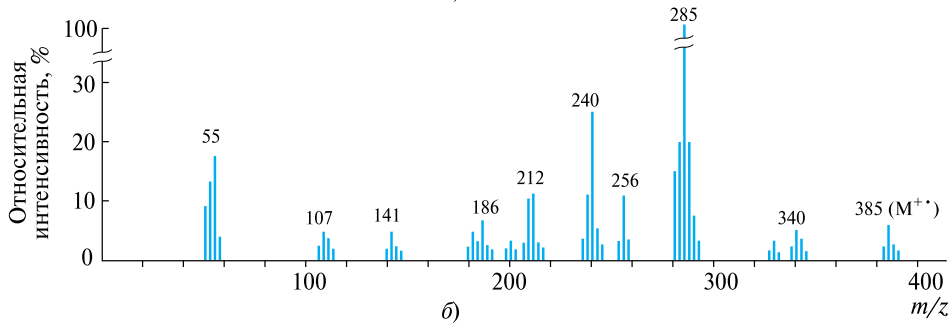
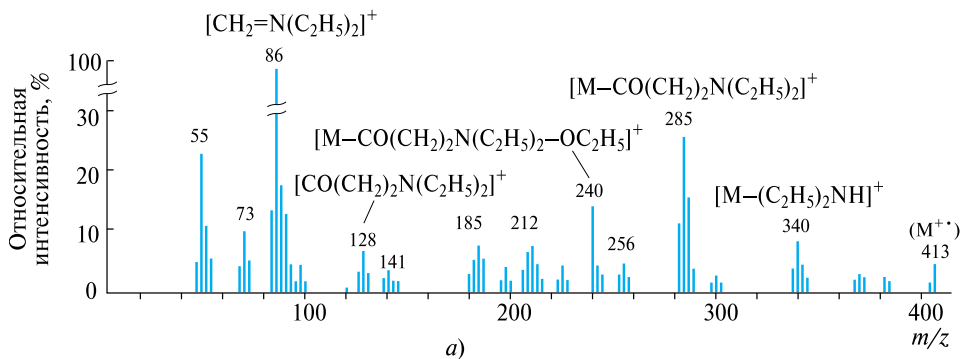


Рис. 43.2. Масс-спектры этиазина (а) и метаболита М-4 (б)

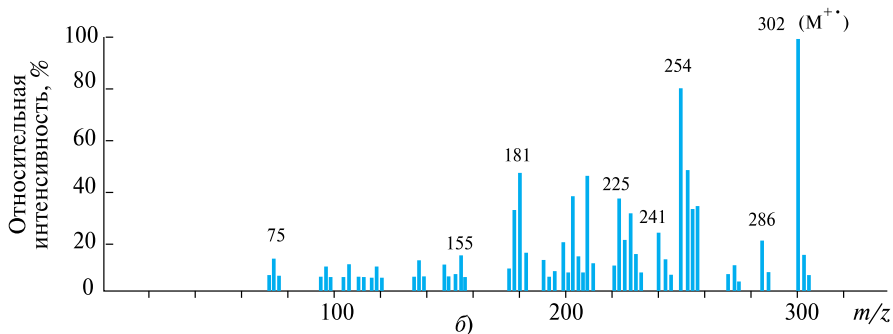
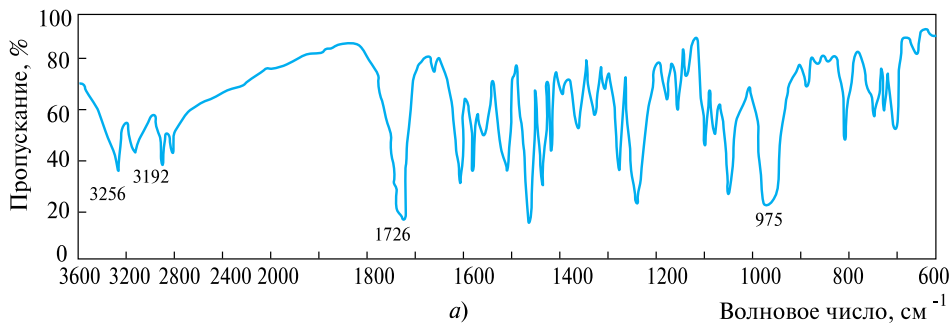


Рис. 43.3. ИК-спектр метаболита М-1 в таблетке КВг (а) и масс-спектр метаболита М-1 (б)

отсутствует характерная полоса поглощения при  $1670\text{ см}^{-1}$ , обусловленная валентными колебаниями амидной группы ( $\nu_{\text{C=O}}$  «амид I»), что свидетельствует о гидролизе амидной связи у гетероциклического атома азота фенотиазинового цикла. В области  $975\text{ см}^{-1}$  появляется полоса поглощения, обусловленная валентными колебаниями группы  $\text{S=O}$ .

Пик молекулярного иона в масс-спектре М-1 имеет значение  $m/z$  302. Картина фрагментации характерна для сульфокисленных аналогов, например присутствуют пики ионов  $[\text{M-O}]^+$  и  $[\text{M-SO}]^+$  со значениями  $m/z$  286 и 254 соответственно (рис 43.3, б).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 43.3) наблюдаются сигналы протонов этильной группы, характерные для фрагмента  $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ , и отсутствуют сигналы протонов группы  $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ . В итоге перечисленные спектральные данные свидетельствуют, что метаболит М-1 является сульфоксидом этилового эфира фенотиазин-2-карбаминовой кислоты.

Структуры основных метаболитов этацизина — М-1 и М-4 — были подтверждены встречным синтезом. УФ-, ИК-, масс-спектры и параметр «время удерживания» на хроматограммах, полученных методом ВЭЖХ в различных условиях, метаболита М-1 идентичны спектрам и хроматограммам специально синтезированного соединения — сульфоксида этилового эфира фенотиазин-2-карбаминовой кислоты, что позволяет однозначно установить структуру метаболита М-1. Такой же подход использован и для окончательной идентификации метаболита М-4.

Аналогичным образом комплекс физико-химических методов был применен для установления структуры других метаболитов, представленных на схеме 43.7. Коротко можно отметить, что в ИК-спектре метаболита М-2 наблюдается интенсивная широкая полоса поглощения в области  $2500\text{--}3300\text{ см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям ОН-группы в карбоновых кислотах, участвующей в образовании водородной связи. Пик молекулярного иона в

Т а б л и ц а 43.3. Химические сдвиги протонов ( $\delta$ , м. д., в дейтериохлороформе) в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  этацизина, метаболитов М-1 и М-4

Соединение	Фрагменты структуры				
	$-\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{NH}-$	Ароматические протоны
Этацизин	$\text{CH}_3$ 1,19	$\text{CH}_3$ 0,69	$\text{CH}_2$ 2,50	9,73	$\text{H}_{6,7,8,9}$ 7,0—7,6
	$\text{CH}_2$ 4,08	$\text{CH}_2$ 2,23			$\text{H}_{3,4}$ 7,3—7,6
					$\text{H}_1$ 7,71
М-4	$\text{CH}_3$ 1,20	$\text{CH}_3$ 0,70	$\text{CH}_2$ 2,53	9,87	$\text{H}_{6,7,8,9}$ 7,1—7,7
	$\text{CH}_2$ 4,09	$\text{CH}_2$ 2,25		3,3 (вторичный амин)	$\text{H}_{3,4}$ 7,5—7,7
					$\text{H}_1$ 7,80
М-1	$\text{CH}_3$ 1,17	—	—	9,45	$\text{H}_{6,7,8,9}$ 6,7—7,1
	$\text{CH}_2$ 4,05	—	—	8,56 (при гетероатоме)	$\text{H}_{3,4}$ 6,9—7,0
					$\text{H}_1$ 6,96

масс-спектре метаболита М-2 ( $m/z$  385) на 28 единиц меньше, чем у этацизина, интенсивный пик со значением  $m/z$  86 соответствует иону  $\text{CH}_2=\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2^+$  и свидетельствует о сохранении в структуре метаболита диэтиламиногруппы боковой цепи. Совокупность спектральных методов свидетельствует, что этот метаболит образуется в результате гидролиза сложноэфирной связи уретанового фрагмента. В ИК-спектре метаболита М-3, снятом в разбавленном растворе дейтериохлороформа, исключая ассоциацию молекул, проявляется полоса поглощения при  $3590 \text{ см}^{-1}$ , характерная для свободной гидроксильной группы фенольного типа. Характер спектра ЯМР свидетельствует, что гидроксильное замещение осуществляется в положение 3 гетероцикла.

Для установления структуры метаболитов, образующихся в результате реакций II фазы биотрансформации (конъюгации), проведено исследование, сочетающее ферментативный гидролиз с хроматографическим анализом. Образцы фракций Ф-1 и Ф-2, элюированных с колонки с сорбентом ХАД-2 (см. схему 43.6), содержащие полярные метаболиты, инкубировали с гидролитическими ферментами  $\beta$ -глюкуронидазой-арилсульфатазой. В результате ферментативного гидролиза получают неконъюгированные метаболиты, что закономерно отражалось на хроматограмме увеличением площади пиков М-1, М-3 и М-4. Метаболит М-7 является конъюгатом метаболита М-1 (глюкуронидом или сульфатом), а метаболит М-8 конъюгатом метаболита М-3. Это тоже мажорные метаболиты. Небольшой прирост пика метаболита М-4 после ферментативного гидролиза свидетельствует, что конъюгат М-4 (метаболит М-9) является минорным метаболитом и присутствует в моче в малых количествах.

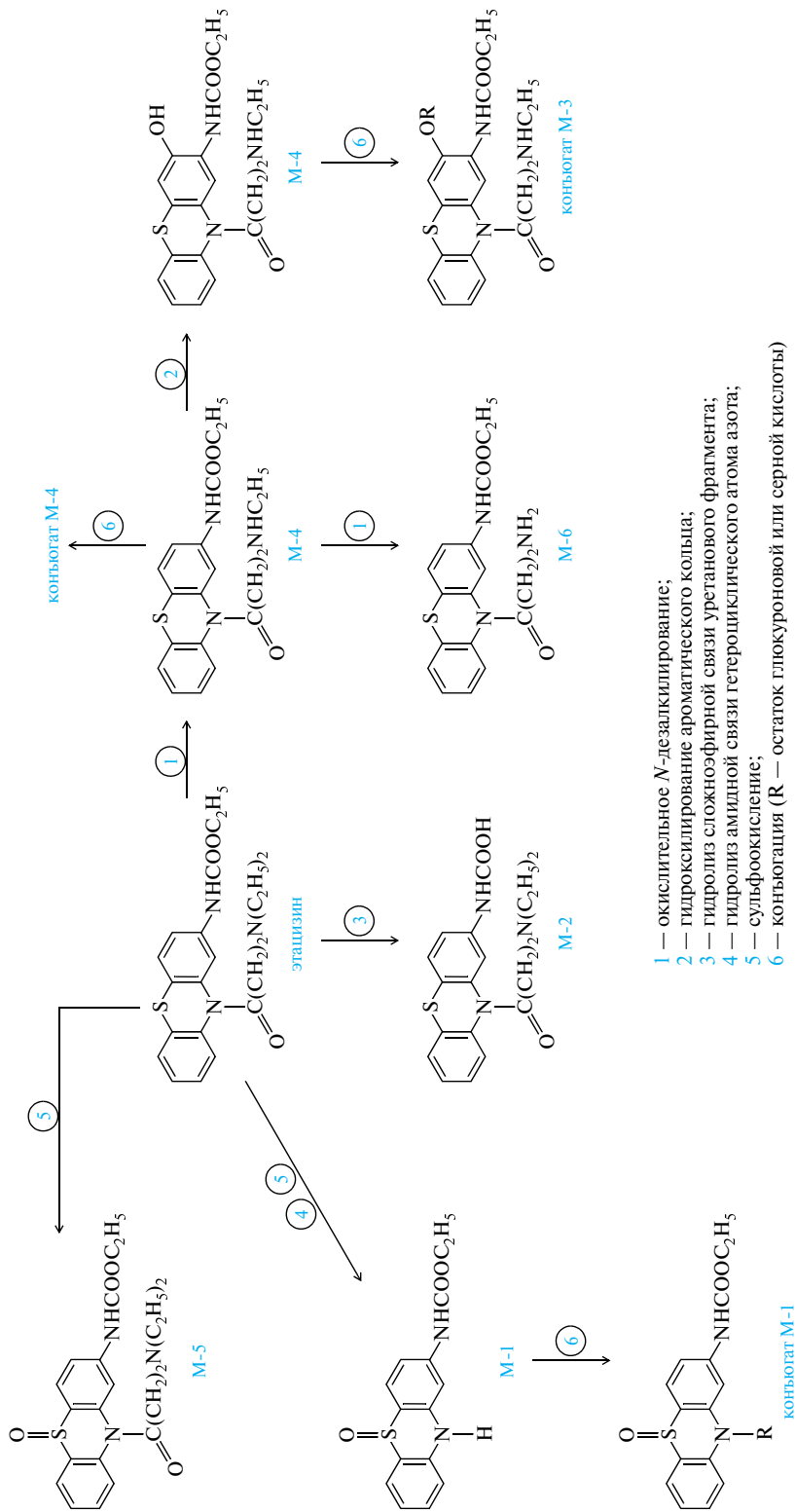
**Основные пути метаболизма этацизина в организме человека.** Идентификация основных метаболитов этацизина позволила предложить обобщенную схему путей его биотрансформации у человека (схема 43.7).

Одним из основных путей биотрансформации является *окислительное N-дезалкилирование*, приводящее к образованию моно-N-деэтилированного этацизина (М-4). Этот метаболит образуется сравнительно быстро и обнаруживается и в крови, и в моче человека. В последующем с использованием синтезированного метаболита М-4 было установлено, что он также обладает антиаритмической активностью, но меньшей, чем этацизин. Отщепление второй этильной группы происходит в меньшей степени, и метаболит М-6 можно считать минорным метаболитом этацизина. Наряду с N-дезалкилированием происходит *гидроксильное* ароматического кольца (метаболит М-3).

Метаболит М-2 образуется в результате *гидролиза сложноэфирной связи* заместителя в положении 2 фенотиазинового цикла. Этот метаболит содержит карбоксильную группу, и при традиционном способе извлечения метаболитов из биожидкости путем экстракции при щелочных значениях рН выделить его из водной фазы не удастся. Обнаружение метаболита М-2 стало возможным благодаря использованию колоночной хроматографии с сорбентом ХАД-2.

Одной из характерных реакций метаболизма алкилпроизводных фенотиазина является *сульфоокисление*. Такая реакция в случае этацизина протекает в значительной степени как вторичный процесс после первоначального *гидролиза амидной связи* у гетероциклического атома азота и приводит к метаболиту М-1, выделяющемуся в наибольших количествах. При сохранении ацильного

Схема 43.7. Основные пути биотрансформации этамина у человека



заместителя сульфокисление происходит в незначительной степени и сульфоксид этацизина (М-5) является минорным метаболитом.

Метаболиты М-1 и М-3, содержащие свободные NH- и OH-группы соответственно, вступают в реакции II фазы биотрансформации и образуют конъюгаты.

### **43.5. Изменение метаболизма лекарственных веществ под влиянием различных факторов**

На биотрансформацию ЛВ в организме человека оказывают влияние многие факторы, что приводит к межиндивидуальной вариабельности метаболизма и имеет важное значение для успешной терапии. К числу таких факторов относятся возраст, сопутствующие заболевания различных органов (ЖКТ, печени, почек), наследственность, индукция и ингибирование метаболизирующих ферментов под влиянием других ЛВ, применяемых при комбинированной терапии.

*Возрастной фактор* оказывает существенное влияние на процесс биотрансформации, что требует определенной коррекции режима дозирования, особенно у детей и пожилых пациентов. Доля общей жидкости организма и внеклеточной жидкости от массы тела снижается с возрастом, и это означает, что одна и та же доза препарата в расчете на массу тела создает меньшие уровни концентраций у детей, чем у взрослых. У новорожденных, особенно в течение первого месяца жизни, активность многих ферментных систем, участвующих в биотрансформации ЛВ, остается низкой, развитие глюкуронидазной системы по отношению к ксенобиотикам завершается только к первому году жизни. Так, применение левомицетина (хлорамфеникола) для лечения бактериальных инфекций у новорожденных опасно, так как основной путь метаболизма левомицетина — образование *O*-глюкуронида и в связи с недоразвитостью данной ферментной системы концентрация ЛВ может достигать угрожающе опасного уровня. Изменение процесса биотрансформации связано также с прогрессирующим с возрастом снижением функций органов, например снижается скорость клубочковой фильтрации, уменьшаются показатели печеночного кровотока, известны физиологические изменения ЖКТ, связанные со старением.

Изменение метаболизма ЛВ отмечено при различных нарушениях функций печени и почек. Так, скорость биотрансформации барбитуратов значительно снижается при циррозе печени и гепатите из-за ухудшения печеночной перфузии и активности печеночных ферментов.

Принимаемые одновременно разные ЛВ могут взаимодействовать в организме друг с другом. При этом может происходить активация метаболизма ЛВ в результате *индукции* некоторыми веществами метаболизирующих ферментов (в результате чего ускоряется метаболизм лекарств) или снижение скорости метаболизма — *ингибирование* метаболизма одних ЛВ под действием других. Многие препараты обладают индуцирующими свойствами в отношении микросомальных ферментов печени и могут ускорять биотрансформацию других препаратов. Известными индукторами реакций окисления, глюкурононирования являются рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, дексаметазон, карбамазепин, изониазид, причем, как правило, происходит индукция ка-

кой-либо конкретной изоформы СУР-450. Например, после введения животным фенобарбитала концентрация СУР-450 может увеличиться в несколько раз. Это связано с синтезом микросомальных белков «де ново».

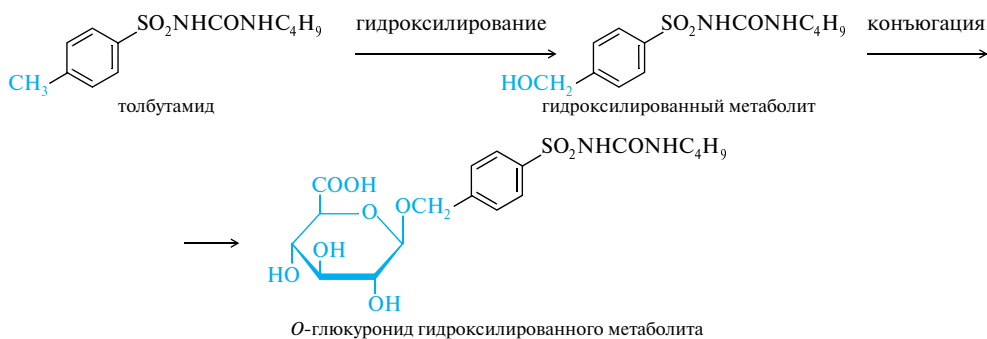
Индукция ферментов сопровождается пролиферацией гладкого эндоплазматического ретикулума, увеличением концентрации цитохрома Р-450 в печени, что приводит к увеличению скорости метаболизма ксенобиотиков. Индукция метаболизирующих ферментов может иметь важное терапевтическое значение. Так, антикоагуляционное действие варфарина уменьшается при его одновременном применении с индукторами микросомальных ферментов печени (барбитуратами, фенитоином, карбамазепином) вследствие увеличения скорости метаболизма и уменьшения уровня стационарных концентраций ЛВ. После отмены приема индуктора уровни концентраций варфарина и его противосвертывающий эффект быстро нарастают, создавая реальную опасность возникновения кровотечений. Обнаружение данного явления привело к выводу о небезопасности одновременного применения барбитуратов и антикоагулянтов. Фенитоин, обладающий противосудорожным, антиаритмическим, анальгетическим и миорелаксантным действием, характеризуется способностью значительно индуцировать окислительное *N*-деалкилирование принимаемого одновременно антиаритмического препарата дизопирамида. При сочетанном применении дизопирамида и фенитоина наблюдалось почти двукратное уменьшение площади под кривой «концентрация в плазме крови — время» для дизопирамида. Соотношение количества дезалкилированного метаболита по отношению к дизопирамиду в суточной моче возрастало в 3—5 раз. Некоторые другие препараты, индуцирующие активность окислительных ферментов (карбамазепин, рифампицин), также приводят к уменьшению концентраций дизопирамида и увеличению концентраций метаболита в крови и моче больных. Ускоренная метаболическая элиминация дизопирамида у больных туберкулезом, получающих одновременно рифампицин, не позволяла создавать эффективные концентрации в крови даже при назначении сравнительно больших доз этого антиаритмического препарата.

Некоторые препараты способны индуцировать также свой собственный метаболизм. Так, через 25 ч после введения собаке бутадiona в дозе 0,1 г/кг его концентрация в плазме крови составляла 100 мкг/мл, однако при ежедневном введении той же дозы вследствие увеличения активности метаболизирующих ферментов через пять дней уровень концентрации в крови понизился до 15 мкг/мл.

Многие ЛВ являются потенциальными *ингибиторами* метаболизирующих ферментов. Механизмы ферментативного ингибирования еще недостаточно изучены. Вероятно, они связаны с конкуренцией препаратов за один и тот же фермент, причем в конкуренции может участвовать и образующийся метаболит. Возможно снижение количества фермента или скорости его образования. В качестве клинически значимого примера можно привести ингибирование метаболизма гипогликемического средства толбутамида. Ряд ЛВ — левомецетин, сульфafenазол, неодикумарин, фенилбутазон — ингибируют гидроксильрование метильной группы в молекуле толбутамида, а образование гидроксильрованного метаболита и его конъюгация с глюкуроновой кислотой — одни из основных путей метаболизма толбутамида, приводящие к его инактивации. Одновременный прием толбутамида и ингибитора его метаболизма сульфafenазола увеличивает период полувыведения толбутамида с 4—8 до 24—70 ч. У больных, принимавших толбутамид совместно с вышеперечислен-

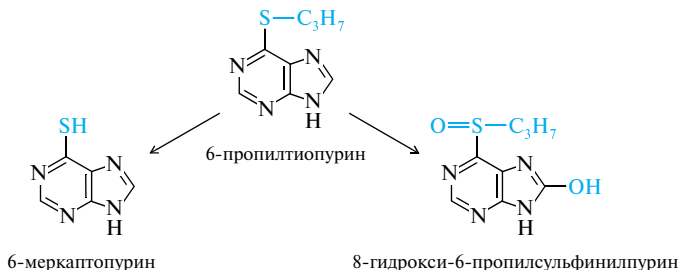


ными препаратами, отмечались гипогликемические кризы за счет возрастания уровня толбутамида.

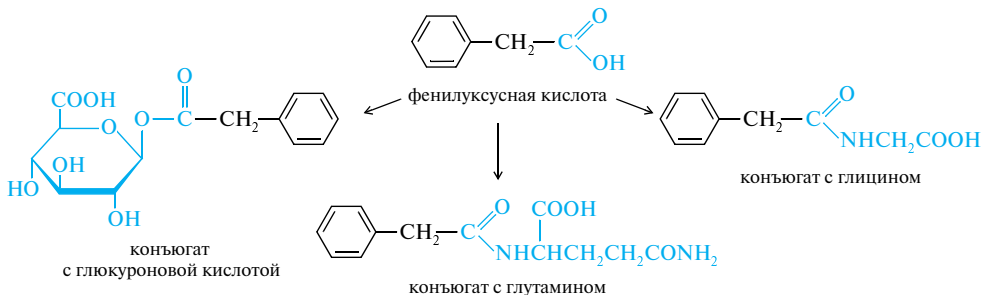


К числу факторов, воздействующих на биотрансформацию ЛВ, относятся также курение, алкоголь, питание, инфекционные, сердечно-сосудистые заболевания и др.

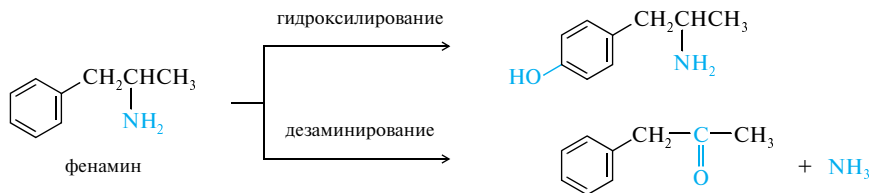
Важно также отметить, что метаболические процессы у человека и животных (как показали многочисленные сравнительные исследования) могут различаться как в количественном соотношении, так и в качественном составе метаболитов. Например, 6-пропилтиопурин у мышей дезалкилируется с образованием 6-меркаптопурина (основной метаболит), который обладает для них канцеростатическим действием. В организме человека основными метаболическими путями являются гидроксилирование пуринового кольца и окисление атома серы, образующийся 8-гидрокси-6-пропилсульфинилпурин не канцерогенен.



Видовые различия разных животных и человека наблюдаются и в реакциях конъюгации. Фенилуксусная кислота только у человека и шимпанзе конъюгирует с глутамином, у большинства других млекопитающих — с глицином и глюкуроновой кислотой.



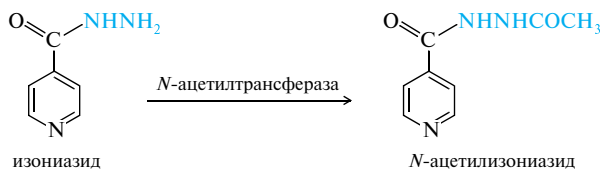
Основной путь метаболизма фенамина у крысы — гидроксилирование *para*-положения ароматического кольца, а у человека и морской свинки — дезаминирование.



### Генетически детерминированный полиморфизм реакций ацетилирования и окисления.

Скорость метаболизма ЛВ зависит от активности того или иного фермента, которая в свою очередь является генетически детерминированной функцией. Изучено множество случаев *генетического полиморфизма* активности изоформ ферментов, которые позволили выделить следующие группы индивидуумов: «экстенсивные» метаболизаторы — лица с нормальной скоростью конкретных реакций биотрансформации (к ним принадлежит большинство населения); «медленные» метаболизаторы — индивидуумы, у которых скорость метаболизма снижена, и «сверхактивные или быстрые» метаболизаторы — индивидуумы с повышенной скоростью метаболизма. Различную принадлежность индивидуумов к определенным группам по отношению к конкретным реакциям метаболизма ЛВ необходимо учитывать при выборе режима дозирования препаратов. Для «медленных» метаболизаторов необходима коррекция дозы в сторону снижения с таким расчетом, чтобы концентрация ЛВ в крови не превышала терапевтический интервал и не вызывала нежелательные побочные эффекты. Для «быстрых» метаболизаторов, наоборот, необходимо увеличивать принимаемые и поддерживающие дозы, иначе они будут не эффективны.

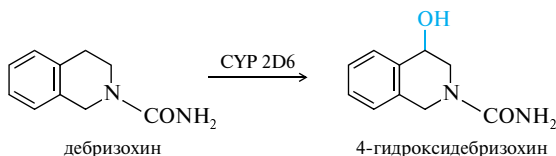
Первый случай полиморфизма был зарегистрирован еще в 1960 г. для *N*-ацетилирования изониазида. По скорости образования ацетилированных метаболитов люди подразделяются на «медленных» и «быстрых» ацетиляторов, что обусловлено различной активностью *N*-ацетилтрансфераз у индивидуумов. У части людей ацетилирование изониазида протекает медленно (период полувыведения изониазида составляет 140—200 мин), а у других — «быстрых» ацетиляторов в несколько раз быстрее (период полувыведения изониазида составляет 45—80 мин). Генетический полиморфизм скорости ацетилирования новокаинамида имеет тот же характер, что и полиморфизм изониазида. В группе «медленных» ацетиляторов с мочой выделяется примерно  $\frac{1}{10}$  часть от дозы новокаинамида, период полувыведения в среднем равен 4,4 ч. У «быстрых» ацетиляторов в ацетилированном виде с мочой выделяется  $\frac{1}{4}$  часть препарата, т. е. в 2,5 раза больше, период полувыведения в группе быстрых ацетиляторов в среднем составляет 2,75 ч.



Соотношение индивидуумов с быстрым и медленным ацетилированием значительно меняется в зависимости от этнической принадлежности. Для европеоидов соотношение «быстрых» и «медленных» ацетиляторов составляет приблизительно 41:59, для негроидной популяции оно также близко к 1:1. У эскимосов, китайцев, японцев

преобладает фенотип быстрых ацетиляторов, у эскимосов и японцев «быстрые» ацетиляторы составляют 90% популяции, у китайцев — 78%. У египтян, наоборот, «быстрые» ацетиляторы в меньшинстве — всего 18%.

В настоящее время известны многочисленные случаи генетического полиморфизма ЛВ, подвергающихся метаболическому окислению. По-видимому, одним из первых случаев обнаружения полиморфизма активности изоферментов цитохрома Р-450 явилось установленное в 1977 г. бимодальное различие в скорости гидроксирования дебризохина у разных индивидуумов. Основной путь биотрансформации дебризохина — окисление в 4-гидроксидебризохин, который осуществляется под действием изофермента СYP 2D6. У «медленных» метаболизаторов окисление происходит медленно, дебризохин долго циркулирует в организме, его гипотензивный эффект в этой группе индивидуумов наиболее выражен.



Субстратная специфичность определенных ферментов метаболизма ЛВ лежит в основе способов их фенотипирования. Так, дебризохин является одним из маркерных субстратов изофермента СYP 2D6. Для фенотипирования индивидуумов по скорости метаболизма применяют «метаболический индекс» — отношение количества неизменного дебризохина, выделившегося с мочой за определенное время (8 ч), к количеству выделившегося гидроксированного метаболита. Для «быстрых» и «медленных» окислителей это соотношение различается в 10 раз и более. Распространенность фенотипа с медленным окислением по СYP 2D6 среди жителей Гонконга достигает 30%, среди жителей Европы 5—10%, у японцев практически не встречается. Генетический полиморфизм наблюдается и для многих других субстратов, окисляющихся ферментом СYP 2D6, — спартеина, фенацетина, метопролола, пропранолола, пропafenона, amitriptylina, nortriptylina, codeina и др. У «медленных» метаболизаторов β-адреноблокатора атенолола часто наблюдался такой побочный эффект, как бронхоспазм, что связано с замедлением метаболизма и вследствие этого высокой концентрацией ЛВ в крови. У данной группы индивидуумов менее выражен анальгетический эффект codeina, так как он обусловлен морфином, образующимся при *O*-деметилировании codeina, и при низкой скорости метаболизма не проявляется.

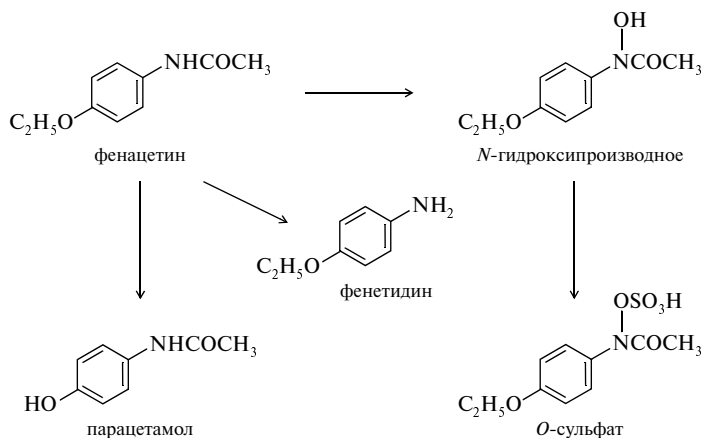
Специфическим маркером изоферментов семейства СYP 2С (особенно СYP 2С19) является антиконвульсант *S*-мефенитоин, для которого обнаружен полиморфизм стереоселективного 4-гидроксирования. Дефицит этого изофермента наблюдается у 2—5% европейцев, 5—17% китайцев, 18—23% японцев. Применение у «медленных» метаболизаторов препаратов — субстратов метаболизма данного изофермента, таких как трициклический антидепрессант diazepam, гексобарбитал и другие, часто приводит к возникновению нежелательных побочных проявлений.

### 43.6. Токсичные метаболиты

Анализ путей биотрансформации ЛВ необходим еще и по той причине, что во многих случаях токсическое действие препаратов обусловлено образующимися в процессе биотрансформации метаболитами. Результирующая токсичность препарата может зависеть от дисбаланса между скоростью образования токсичных метаболитов и их инактивации в соответствующих

дальнейших реакциях биотрансформации (например, конъюгации с глутатионом, наиболее важным защитным механизмом клетки при биотрансформации веществ). Выявление токсичного действия метаболитов привело к тому, что ряд известных и широко распространенных лекарственных средств был запрещен ВОЗ к применению. Так, было установлено, что при метаболизме известного анальгетика амидопирина образуется диметилнитрозамин, обладающий канцерогенным действием. Ряд ранее широко применявшихся готовых лекарственных форм, содержащих амидопирин, исключен из номенклатуры лекарственных средств.

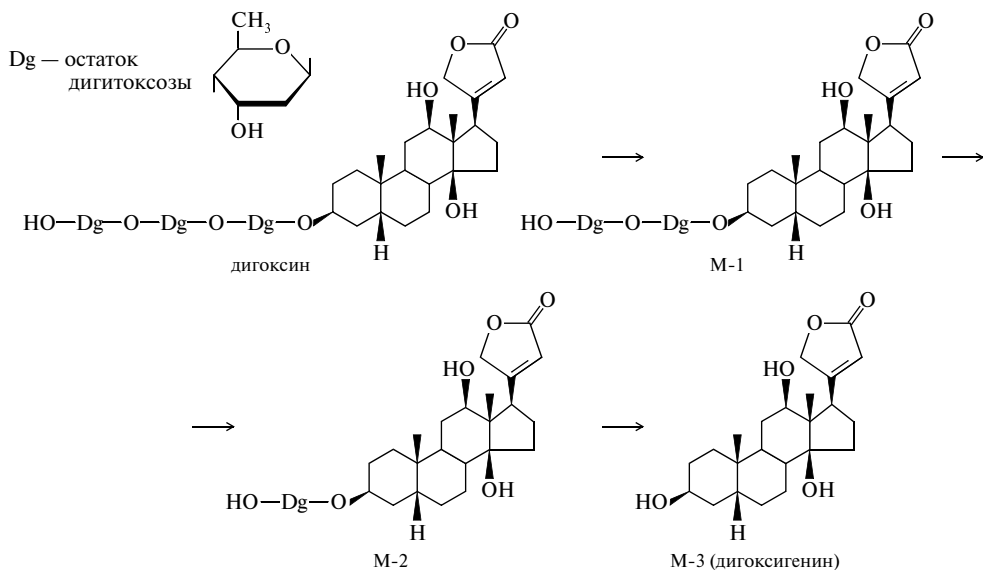
Многие ЛВ обладают нежелательными побочными свойствами вследствие их метаболической активации. К ним можно отнести производные ацетанилидов (фенацетин, парацетамол), гетероциклических веществ (изониазид, фуросемид, цеполин, талидомид, фенитоин), нитроаренов (левомецетин, метронидазол), галогенопроизводных (фторотан, метоксифлуран), серосодержащих (спиронолактон, меркаптопурин, тиамазол) и др. Например, при метаболизме фенацетина наряду с его активным метаболитом парацетамолом, обладающим анальгезирующей способностью, образуются токсичные метаболиты — фенетидин, *N*-гидроксипроизводное фенацетина и его сульфат.



Фенетидин — вещество, ответственное за метгемоглобинемию, оно способствует образованию метгемоглобина — окисленной формы гемоглобина, не способной переносить кислород. *N*-Гидроксипроизводное фенацетина и его сульфат обладают гепатотоксичностью. Гепатотоксичность и нефротоксичность в основном связывают с сульфатным конъюгатом, который может участвовать в образовании ковалентных связей с микросомальными белками. В связи с побочными эффектами фенацетина в медицинской практике чаще применяют парацетамол.

Кардиотоксические эффекты при применении сердечных гликозидов (дигоксина, дигитоксина) обусловлены повышением уровня в крови препарата и дегликозилированных метаболитов, образующихся в результате ферментативного гидролиза, приводящего к отщеплению одного (М-1), двух (М-2) или всех трех (М-3) остатков дигитоксозы. Метаболиты М-1 и М-2 обладают примерно такой же фармакологической активностью, как и родоначальное вещество. У больных со сниженной функцией почек уровень метаболитов может

значительно возрасти. В таком случае проводят тщательное мониторингирование уровней ЛВ и его активных метаболитов в плазме крови и при их угрожающе высоком уровне уменьшают режим дозирования лекарственного средства. В группах больных, которым проводили анализ уровней дигоксина и активных метаболитов в крови и соответствующую коррекцию доз, случаи интоксикации снизились более чем в два раза.



Очевидно, в каждом конкретном случае необходимо решать вопрос о том, насколько токсические эффекты метаболитов могут оказывать пагубное влияние на организм человека.

### 43.7. Активные метаболиты

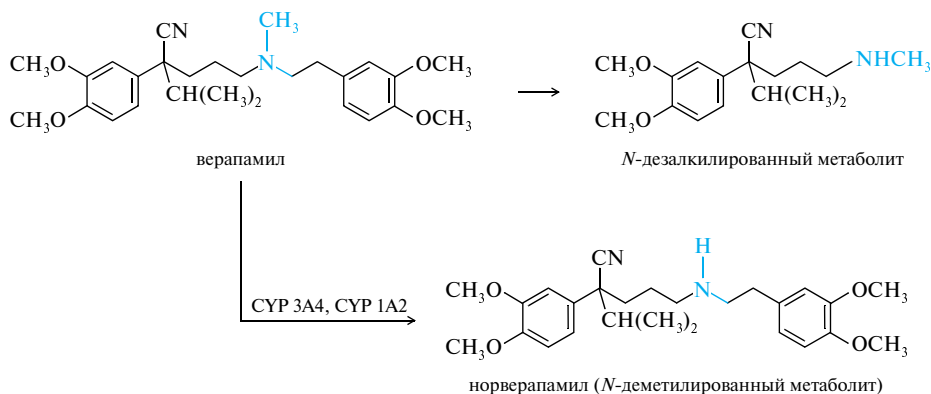
Многие ЛВ образуют фармакологически активные метаболиты, которые вносят вклад в реализацию терапевтического эффекта, а при их высокой концентрации ответственны и за проявление токсического действия исходного ЛВ.

Если в процессе биотрансформации структура родительского ЛВ изменяется незначительно, то образующиеся метаболиты зачастую обладают сходной по типу с данным ЛВ фармакологической активностью. Этот вывод хорошо иллюстрируется на примере некоторых антиаритмических препаратов.

Основной метаболит хинидина — 3-гидроксихинидин (см. 43.2.2) обладает примерно такой же антиаритмической активностью, как и сам хинидин. Было установлено, что при длительном приеме внутрь хинидина в дозе 12,3 мг/кг в сутки стационарная концентрация препарата в крови равна в среднем 1,8 мкг/мл, а 3-гидроксихинидина 0,55 мкг/мл. Таким образом, терапевтический эффект обусловлен как ЛВ, так и метаболитом.

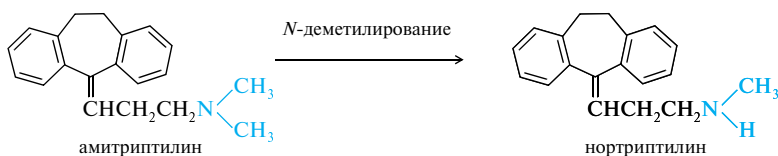
У ряда антиаритмических препаратов — дизопирамида, этацизина, пропafenона, верапамила и других — основными метаболитами, обнаруживаемыми в крови наряду с неизменным препаратом, являются продукты *N*- или

*O*-дезалкилирования. Все они обладают сходной антиаритмической активностью, но меньшей по выраженности эффекта. Так, у верапамила *O*- и *N*-деметилованные метаболиты обладают выраженной антиаритмической активностью. *O*-Деметилированный метаболит (см. 43.2.2) быстро превращается в неактивные конъюгаты, поэтому его вклад в антиаритмическую активность верапамила невелик. Основным метаболитом, обнаруживаемым в плазме крови, является норверапамил, а в моче — *N*-дезалкилированный метаболит. Норверапамил оказывает антиаритмический и сосудодилатирующий эффект, составляющий по величине 20—25% от эффекта самого препарата. Уровень концентраций норверапамила в крови зачастую равен уровню верапамила, и норверапамил может оказывать дополнительное антиаритмическое и (или) антиангинальное действие.



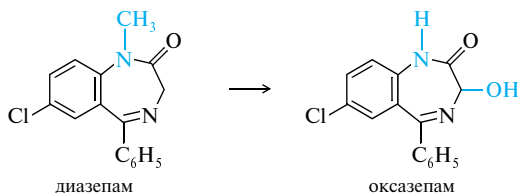
В экспериментальных исследованиях установлено, что антиаритмическая активность моно-*N*-дезалкилированного метаболита дизопирида (см. 43.2.2) составляет около 25% активности исходного ЛВ. Антихолинергическая активность, с которой связывают побочные эффекты препарата, практически одинакова у дизопирида и метаболита. После однократного приема препарата концентрация метаболита в крови низкая. Однако при длительной терапии концентрация метаболита в плазме крови увеличивается, и у некоторых больных может даже превышать концентрации дизопирида. В этих случаях моно-*N*-дезалкилированный метаболит будет вносить заметный вклад в проявление антиаритмического и побочного эффектов препарата.

Известны случаи, когда метаболиты обладают более высокой активностью, чем исходное ЛВ. Например, метаболит антидепрессанта амитриптилина — нортриптилин, метаболит кодеина — морфин (см. 43.3.6), метаболит фенацетина — парацетамол (см. 43.6).



В ряде случаев установление структуры метаболитов, их последующий синтез и оценка фармакологической активности позволили выявить актив-

ные метаболиты, которые в дальнейшем стали использоваться в качестве лекарственных средств. Например, метаболит, образующийся путем *N*-деметилирования имипрамина, стал самостоятельным препаратом — дезипрамином (см. 43.2.2). *N*-Деметилированный и гидроксिलированный по положению 3 метаболит диазепама также стал препаратом (оксазепам, синонимы нозепам, тазепам). По строению и фармакологическим свойствам он сходен с диазепамом, но менее токсичен и оказывает менее резкое действие и во многих случаях переносится лучше, чем диазепам.



### 43.8. Метаболизм и конструирование лекарств. Пролекарства

Одним из интересных аспектов, основанном на знании путей метаболических превращений, является конструирование ЛВ с заданными свойствами. Создавая модифицированные лекарственные средства, стремятся добиться определенных целей — увеличить биодоступность ЛВ при приеме препарата внутрь, увеличить (или, наоборот, уменьшить) продолжительность действия и эффективность, снизить побочные токсичные проявления, убрать неприятный вкус и т. д.

Для увеличения продолжительности действия ЛВ можно модифицировать его структуру таким образом, чтобы заменить реакционноспособные группы на менее реакционноспособные и тем самым снизить скорость метаболизма.

*N*-Дезалкилирование наиболее легко осуществляется, если с атомом азота связана метильная группа (см. 43.2.2). Замена метильной группы на *трет*-бутильную может полностью предотвратить данный путь биотрансформации.

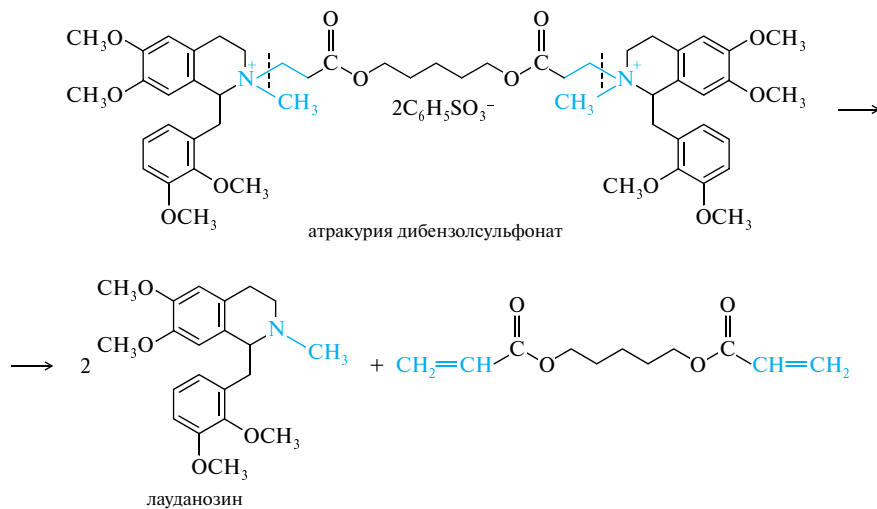
Окислительное гидроксילирование ароматического кольца может быть значительно снижено или даже предотвращено за счет замены связанных с кольцом электронодонорных групп электроноакцепторными. В качестве примера служат антидиабетические препараты толбутамид и хлорпропамид. Увеличение метаболической стабильности хлорпропамида отражается в увеличенном периоде его полувыведения (35 ч по сравнению с 7 ч у толбутамида).



Легко гидролизующиеся сложноэфирные группы в структуре ЛВ могут быть заменены более устойчивыми к гидролизу амидными группами. Однако такая модификация может привести к изменению фармакологического действия. Известным примером такого изменения служат анестетик новокаин и новокаинамид, являющийся антиаритмическим препаратом (см. 43.2.1).

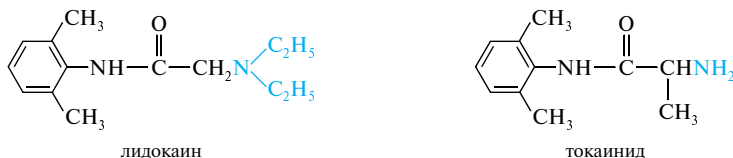
Увеличение скорости процессов метаболизма может достигаться введением метаболически лабильных групп (например, сложноэфирных) в структуру ЛВ.

Использование интенсивно метаболизирующих биологически активных соединений — один из путей создания фармакологически нетоксичных ЛВ. Преимущество этого типа ЛВ в том, что они имеют короткий период полувыведения, особенно это имеет значение для препаратов, применяемых для наркоза. Примером такого препарата может служить анестетик и миорелаксант атракурия бензилат (дибензолсульфонат). В водной среде ЛВ расщепляется как четвертичное аммониевое основание (см. 8.3) по связям, указанным на схеме реакции пунктиром, с образованием третичного амина (лауданозина) и сложного эфира ненасыщенной акриловой кислоты и пентандиола-1,5.



Образующиеся метаболиты являются нетоксичными соединениями. Расщепление атракурия осуществляется *неферментативным* путем при температуре тела и физиологических значениях pH, что особенно важно в тех случаях, когда активность метаболизирующих ферментных систем снижена и при нарушениях функций печени и почек. Внутривенное введение водного раствора препарата обеспечивает хирургическую стадию наркоза продолжительностью 30 мин. Атракурия бензилат является эффективным нетоксичным средством с быстрым периодом восстановления мышечной активности.

Изменение путей метаболизма может быть использовано для разработки аналогов ЛВ, не имеющих нежелательных побочных эффектов. Ранее было отмечено (см. 43.1.1), что при первом прохождении через печень происходит моно- и ди-*N*-деэтилирование лидокаина и эти метаболиты обладают конвульсационным и анемическим эффектом. Заменой диэтиламиногруппы на аминогруппу был получен антиаритмический препарат токаинид, для которого не свойственны данные пути биотрансформации, и он не проявляет соответствующих побочных эффектов.



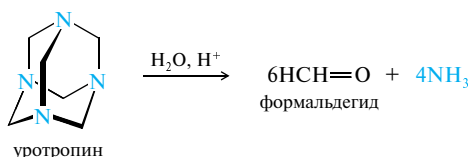


Целенаправленное изучение метаболизма лежит в основе еще одного направления современного лекарствоведения — создания пролекарств (prodrug).

! Пролекарства — предшественники лекарств — неактивные соединения, из которых вследствие метаболизма в организме образуются фармакологически активные соединения.

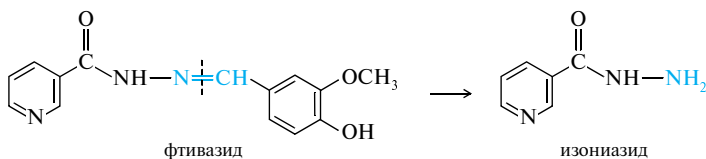
Пролекарства проявляют фармакологическое действие после предварительной биотрансформации, превращаясь в истинно лекарственные агенты.

Исторически первым пролекарством можно считать уротропин (см. 18.5), выпущенный фирмой «Шеринг» еще в 1899 г. В мочевых путях под действием слабокислой среды уротропин расщепляется с выделением формальдегида, который и является истинным лекарственным средством для лечения мочевыводящих путей. Препарат принимают натощак, чтобы предотвратить его расщепление в желудке и обеспечить прохождение в мочевыделительную систему.



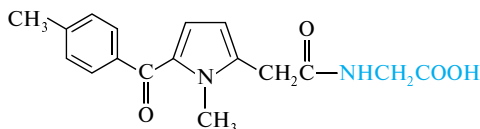
Пролекарства специально синтезируют таким образом, чтобы достичь определенной цели. Такими целями могут быть снижение токсичности ЛВ, увеличение биодоступности, улучшение вкуса, достижение специфичности по месту действия и т. д.

Для снижения токсичности действующих ЛВ, обладающих нежелательными побочными эффектами, в настоящее время разработано много пролекарств, которые лучше переносятся больными вследствие постепенного метаболического превращения пролекарства в действующее начало. Один из известных примеров — противотуберкулезный препарат фтивазид. Постепенное расщепление иминной связи фтивазида в организме приводит к высвобождению более сильного противотуберкулезного агента — изониазида, уменьшая частоту и выраженность побочных эффектов, проявляющихся при приеме непосредственно изониазида.



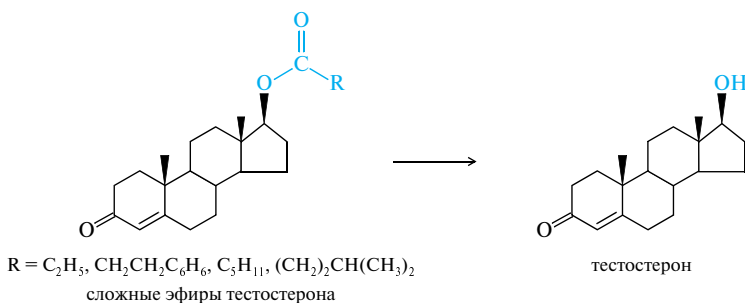
Пролекарства конструируют и для пролонгирования действия ЛВ, высвобождаемого посредством медленной биотрансформации из исходного соединения. Медленное высвобождение и продолжительность действия зачастую достигаются посредством гидролиза амидной или сложноэфирной связи в структуре предшественника. При этом удастся увеличить время экспозиции ЛВ в организме на несколько часов или даже недель. Например, применение

пролекарства толметин-глицин увеличивает период полувыведения нестероидного противовоспалительного средства толметина с 1 до 9 ч.

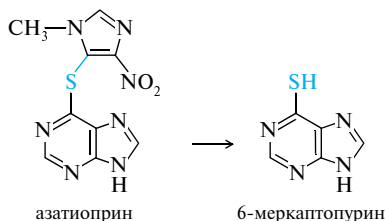


толметин-глицин

Смесь сложных эфиров тестостерона (тестостерона пропионат, фенолпропионат, изокапроат и капроат) обладает различной скоростью всасывания и высвобождения тестостерона в результате гидролиза, что обеспечивает быстрое развитие эффекта и длительное действие (до 4 недель) после однократного введения. Наиболее быстро гидролизуется тестостерона пропионат, его действие продолжается около суток. Фенолпропионат и изокапроат гидролизуются медленно, их действие продолжается до двух недель, еще медленнее протекает гидролиз тестостерона капроата.

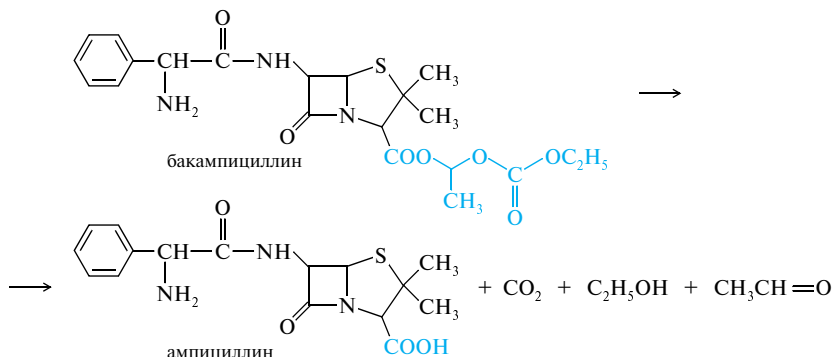


Иммунодепрессивное средство 6-меркаптопурин быстро выводится из организма, и поэтому не может обеспечить длительный, устойчивый эффект. Азатиоприн — имидазольное производное 6-меркаптопурина медленно расщепляется в организме по связи C—S (чему способствуют наличие электроноакцепторной нитрогруппы в кольце имидазола), поддерживая длительное содержание 6-меркаптопурина, что обеспечивает этому препарату более выраженное иммунодепрессивное действие.

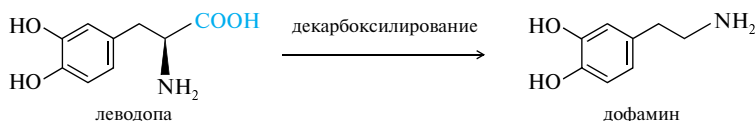


Транспорт ЛВ через мембрану зависит от его растворимости в воде и липидах. Если ЛВ хорошо растворимо в воде (гидрофильно), оно не проникает через мембрану, а если слишком липофильно — не покидает мембрану. Многие ЛВ плохо абсорбируются в ЖКТ и имеют низкую биодоступность. Для увеличения абсорбции требуется, чтобы гидрофильная и липофильная природа ЛВ были сбалансированы. Для увеличения биодоступности активное ЛВ соединяют с группой-переносчиком, получая пролекарство с характеристиками,

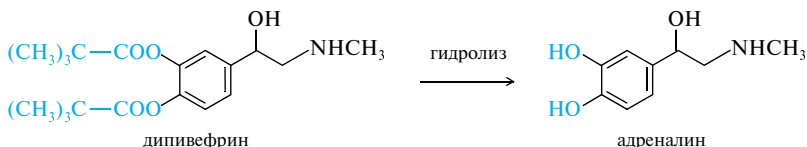
улучшающими транспорт через мембраны. Ампициллин — антибиотик группы синтетических пенициллинов — плохо абсорбируется в ЖКТ, при приеме внутрь биодоступность ампициллина составляет только 40%. Значительные количества антибиотика остаются в ЖКТ, создавая угрозу микрофлоре. Бакампициллин — производное ампициллина со сложноэфирной связью — хорошо абсорбируется, биодоступность достигает 98% и, следовательно, уменьшается токсическое воздействие на ЖКТ. Пролекарство бакампициллин метаболизирует в организме с образованием ампициллина, диоксида углерода, этанола и ацетальдегида.



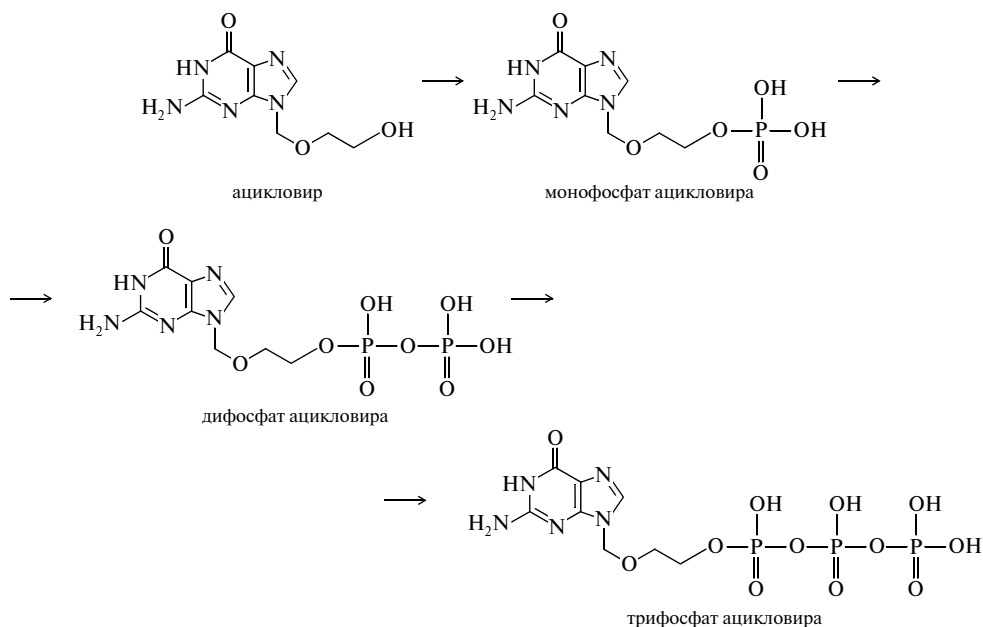
Болезнь Паркинсона обусловлена дефицитом дофамина в ЦНС. Нейромедиатор дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, что не позволяет восполнить его дефицит непосредственным приемом дофамина. Для решения этой проблемы разработан препарат леводопа — α-аминокислота, превращающаяся при декарбоксилировании в дофамин. Леводопа проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг с помощью специальной транспортной системы и декарбоксилируется в мозге под влиянием фермента допа-декарбоксилазы.



Адреналин может использоваться для лечения глаукомы, однако он плохо проникает через роговую оболочку глаза. Превращение адреналина посредством этерификации в дипивалоильное производное (дипивефрин) увеличивает липофильность и улучшает абсорбцию молекулы. При метаболизме дипивефрина под действием эстераз роговой оболочки и aqua humor высвобождается адреналин.



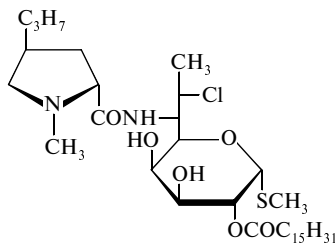
Очень сложной проблемой в конструировании пролекарств является разработка ЛВ, специфичных по месту действия. Идеальным было бы создание такого пролекарства, которое освобождало бы активное вещество только у органа-мишени, что естественно является трудновыполнимой задачей. Одним из прорывов в этой области можно считать создание ацикловира. Ацикловир (зовиракс) — противовирусное средство — превращается в активное вещество в инфицированных вирусом клетках. Вирусоспецифическая тимидинкиназа фосфорилирует ацикловир в моно-, ди- и трифосфат ацикловира — истинное ЛВ. Трифосфат ацикловира взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и встраивается в ДНК. Образуется «дефектная» вирусная ДНК, что приводит к подавлению репликации новых поколений вирусов. Трифосфат ацикловира не оказывает вредного воздействия на здоровые клетки.



Опухолевые клетки характеризуются повышенным содержанием фосфатаз по сравнению с нормальными. Дифосфат диэтилстильбэстрола (фосфэстрол), проникая в ткань опухоли, дефосфорилируется под действием кислой фосфатазы с образованием диэтилстильбэстрола, который оказывает цитостатическое действие (см. 43.2.1).

Запах и вкус также являются важными аспектами приема лекарств, поскольку ЛВ с плохим вкусом и запахом отбрасываются пациентами, особенно детьми. Жирные кислоты, обладающие мягким вкусом, часто используются для модификации таких ЛВ. Например, антибиотики левомецетин, клиндамицин имеют горький вкус, что ограничивает их применение в детской терапии. Сложные эфиры — левомецетина стеарат (см. 43.2.1), клиндамицина пальмитат лишены горького вкуса, к тому же обладают более высокой биодоступностью. В организме данные пролекарства метаболизируют посредством гидролиза сложноэфирной связи с высвобождением активных действующих

ЛВ. Фосфат клиндамицина к тому же менее болезненный и лучше переносится пациентами при внутривенной инъекции, чем клиндамицин.



клиндамицина пальмитат

### 43.9. Значение проблемы метаболизма лекарственных веществ для медицины и фармации

Лекарственные вещества, попадающие в организм, подвергаются метаболизму специальными ферментными системами, локализованными преимущественно в клетках таких органов, как печень, почки, легкие и др. В цепи последовательных реакций метаболизма липидорастворимые ЛВ превращаются в более полярные, гидрофильные продукты, что облегчает их экскрецию из организма. Метаболиты могут вмешиваться в течение нормальных и патологических процессов, оказывая благоприятное или неблагоприятное воздействие на организм человека и животных. От скорости и направления реакций биотрансформации ЛВ зависит длительность их циркуляции в организме и фармакологические свойства, что влияет на конечный терапевтический эффект лекарственных препаратов и что необходимо учитывать при разработке стратегии их использования.

Практическая значимость изучения путей метаболизма ЛВ заключается в возможности выяснить следующие вопросы:

- подвергается ли ЛВ биотрансформации в организме;
- какова химическая структура метаболитов и последовательность их взаимного превращения;
- какие системы организма метаболизируют ЛВ;
- какие метаболиты обладают терапевтической активностью и/или токсичностью;
- как взаимодействуют метаболиты с другими ЛВ и их метаболитами, применяемыми при совместной терапии?

В настоящее время развитие высокоразрешающих физико-химических методов исследования веществ, в особенности сочетание хроматографических и спектральных, дает возможность не только устанавливать структуры метаболитов, но и оценивать тонкие особенности их функционирования в живых системах. Пути метаболизма ЛВ в организме определяются его химической структурой, а их изучение является сложной, но в то же время чрезвычайно увлекательной химической, биологической, фармацевтической и медицинской проблемой.

В целом изучение путей метаболических превращений ЛВ дает ключ к пониманию механизма их прямого и побочного действия и в конечном счете служит научной основой для создания новых препаратов, обладающих желаемыми фармакологическими свойствами и большей безопасностью.

# Предметный указатель\*

- Абиетиновая кислота 348  
Абсцизовая кислота 338  
Авикулярин 423  
ABTS 484  
Агар 154  
Агароза 154  
Агаропектин 154  
Агликон(ы) 111, 465  
Агликоны сердечных гликозидов 243, 249, 370—372  
— синтетические аналоги 374  
Агматин 200  
Агроклавин 315  
*Адамкевича* реакция 204  
5'-Адениловая кислота *см.* Аденозин-5'-фосфат  
Аденин 79, 82, 157, 167, 169—170, [1]  
*S*-Аденозилгомоцистеин 537  
*S*-Аденозилметионин 192, 393, 537  
Аденозин 159—160, 170  
Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) 170—172  
Аденозин-5'-трифосфат (АТФ) 170—173, 530, 532  
Аденозин-3'-фосфат 163  
Аденозин-5'-фосфат (АМФ) 163—164, 170—173  
Аденозин-5'-фосфосульфат 530  
Аденозин-3',5'-циклофосфат 164  
Адреналин 309, 559  
Азатиоприн 83, 558  
Азетидин-2-карбоновая кислота 197  
Азепины 6, 83—84, 86  
Азидотимидин 162  
Азины 68  
Азиридин 6  
Азолы 60, 62  
Азосочетание  
— имидазола 65  
— индола 51  
— ксантина 82  
— пиррола 48  
— урацила 74  
— фурана 54  
Азулены 341  
Аймалин 304  
Акацетин 422  
Аконитин 311  
Акоренон 340  
Акорон 340  
Акривастин 525  
Акридин 8, 33, 90  
Акролеин 94  
Активные формы кислорода 488—491  
Актиноэритрин 356, 358—359  
Актиномицин D 69, 190  
Аланин 180—181, 183—185, 190, 193, 224  
 $\beta$ -Аланин 200, 213  
Алкалоиды 3, 17, 41, 228 *сл.*, 288  
— биогенез 312—316  
— вератровые 378  
— классификация 230  
— основные свойства 228—229  
— стероидные 377—378  
Алкансульфонаты 280—281  
Алкилбензолсульфонаты 280—281  
Алкилирование  
—  $\alpha$ -аминокислот 201  
— имидазола 63—64  
— *m*-крезола 323—324  
— пиридина 20—21, 25  
— пиримидина 70  
— пиррола 46  
— тиофена 56  
— феноксазина и фенотиазина 71  
— фурана 53  
— целлюлозы 147  
Алкилирование *in vivo* 315—316, 339  
Алкилпиридины 28—29  
Алкилрезорусифины 515—516  
Алкилсульфаты 280—282  
Алкоголиз 118, 127, 141, 272  
Алкоксиллипиды 268  
Аллиин 194—195  
Аллилизотиоцианат 121  
Аллицин 195  
Аллоза 100  
Аллоизолейцин 188  
Аллоксан 80—81  
Аллоксантин 81, 356, 358—359  
Аллоцимен 317—318  
Аллопуринол 158, 490  
Аллотреонин 189  
Алнустовая кислота 352  
Альгиновые кислоты 153—154  
Альдаровые кислоты 110  
Альдиты 109—110, 123

\* Принадлежность к D- или L-ряду в названиях моносахаридов и  $\alpha$ -аминокислот и другие конфигурационные признаки не обозначаются.

Ссылки в квадратных скобках указывают номер рисунка на цветной вклейке.

- Альдозы 98—100  
Альдольная конденсация *in vivo* 312—313, 397  
Альдоновые кислоты 110, 124—125  
Альдостерон 364—365, 395  
Альтроза 100  
*Амадори* перегруппировка 120  
Амантадин 537  
Амброзиол 342  
Амилазы 144, 151  
Амилоза 149—151  
Амилопектин 149—151  
Аминазин 77, 509  
Аминалон *см.* 4-Аминомасляная кислота  
Аминирование 24—25, 35  
Аминоациладенилаты 173  
*n*-Аминобензойная кислота 503  
 $\alpha$ -Аминокислоты 178 *сл.*  
— *N*-алкилирование *in vivo* 192, 201  
— аналитически важные реакции 203—204  
— *N*-ацилирование 202  
— дезаминирование 199, 201  
— декарбоксилирование *in vivo* 199—200, 312—314, 316  
— заменимые 178  
— незаменимые 178, [2]  
— кислотнo-основныe свойства 184—187  
— классификация 180—183  
— *C*- и *N*-концевыe 211  
— модифицированныe 190—192  
— непротеиногенныe 192—197  
— незаменимыe 178  
— номенклатура 180  
— протеиногенныe 179  
— разделение и анализ 209—210  
— *D*-ряда 190, 212, 217  
— спектральныe характеристики 204—207  
— стереоизомерия 187—189  
— трансаминирование 197—199  
— условно заменимыe 178  
— фенилтиогидантоиновые производныe 210—211  
— фосфорилирование гидроксиаминокислот 191  
— частично заменимыe 178  
4-Аминомасляная кислота (ГАМК) 50, 200  
5-Аминосалициловая кислота 524  
Аминосакхара 108—109, 118  
Аминоспирты 260—261, 267  
Аминофурантоин 524  
2-Аминоэтанол 200, 267  
Амины биогенныe 177, 199—200  
 $\beta$ -Амирин 389—390  
Амитриптилин 554  
Ампелопсин *см.* Дигидромирицетин  
Ампициллин 16, 559  
Амфетамин 520  
Амфотерность 62, 78, 91  
Анабазин 230—231, 289  
Анагинин 302—303  
Анальгин 66  
Ангеликовая кислота 354  
Ангиотензинамид 216  
Ангиотензины I и II 216  
Андростан 246, 248  
Андростандиол 367  
Андростендион 367, 396—397  
5 $\alpha$ -Андростен-16-ол-3 $\alpha$  368  
Андростерон 367  
Анетол 335—336  
Анизол 512  
Анилин 94  
Анискетон 335  
Анисовый альдегид 335  
Аномеризация 119  
Аномерный центр 102  
Аномеры 102, 107  
Ансерин 213  
Антеридиол 361—362  
Антиароны А и В 460—461  
Антибиотики 161—162, 213, 217  
Антиметаболиты 76, 158  
Антиоксиданты 488  
Антипирин 66-67  
Антоцианидины 415—416, 433—434  
— антирадикальная активность 485, 487  
— в биогенезе флавоноидов 455  
— копигментация 437—439, [13]  
— окраска 436, 449, [15]  
— пищевые источники 475  
— спектральныe характеристики 434  
Антоцианы 434, 437—439, 462—463, 475  
Антраниловая кислота 312  
Апамин 218  
Апигенин 418, 464  
— анализ 468  
— антирадикальная активность 485—486  
— пищевые источники 475  
— природные источники 413, 417  
— спектральныe характеристики 470  
Аплизин 344  
Аплизинол 344  
Арабиноза 100, 106, 123, 354, 423, 465  
Арабинозиладенин 162  
Арабинозилцитозин 162  
Аралозид В 354  
Арахидоновая кислота 253, 258  
— биосинтез 257

- в биосинтезе эйкозаноидов 349, 399, 404, 407, 410
- Арахидоновая кислота 252
- Арбутин 116
- Аргинин 178, 180—181, 183
  - в формировании третичной структуры белков 221
  - декарбоксилирование 200
  - качественные реакции 204
  - кислотно-основные свойства 184, 186
  - производные и структурные аналоги 196
- Ареколин 290
- Арниколиды 342
- Аромадендран 345
- Аромадендрин *см.* Дигидрокемпферол
- Ароматичность
  - азолов 61
  - диазинов 69
  - индекс 86
  - индола 50
  - магнитные критерии 85, 88
  - пурина 78
  - пиррола, фурана и тиофена 41—43
  - структурные критерии 85—86
  - химические критерии 85, 88—89
  - шестичленных гетероциклов 17, 36—37
  - энергетические критерии 85—87
- Артабсин 341
- Артеметин 421—422, 471—472
- Артемизан 319
- Артемизиа-кетон 319
- Артемизинин 339
- Аскаридол 326
- Аскорбиновая кислота 132—133, 191, 490
- Аспарагин 178, 180—181, 183, 190, 211
  - в структуре гликопротеинов 224
  - из аспарагиновой кислоты *in vivo* 172
  - кислотно-основные свойства 184
- Аспарагиновая кислота 172, 178, 180—181, 183, 211
  - биологически важные реакции 198, 200
  - в биогенезе алкалоидов 312
  - в составе аспартама 214
  - в формировании третичной структуры белков 221
  - кислотно-основные свойства 184, 186
  - спектральные характеристики 206—207
- Аспартам 214
- Астаксантин 356, 358
- Астильбин 433
- Астрагалин 424
- Атракурия дибензолсульфонат 556
- Атропин 233, 298—299
- Аукубин 327
- Ауреузидин 460
- Ауроны 415—416, 459—461, 472—473
- Афрормозин 451
- Ахиллицин 341
- Ацеклидин 291
- Ацетатный шелк 148
- N*-Ацетилгалактозамин 109, 155, 223, 227
- N*-Ацетилглюкозамин 135, 149, 155, 223—224
- N*-Ацетилирование лекарственных веществ 535—537, 550
- Ацетилкофермент А 275—276, 385, 397, 535—536
- N*-Ацетилманнозамин 135
- N*-Ацетилнейраминаовая кислота 111, 223, 270
- Ацетилнитрат 44
- Ацетилсалициловая кислота 500—501
- Ацетилхолин 276
- 3 $\beta$ -Ацетоксинорэритрозуамин 348—349
- Ацетоксифимбролиды 319
- Ацетолиз 118, 146
- Ацетондикарбоновая кислота 299
- Ацетоуксусный эфир 67
- Ацидофобность 43
- Ацикловир 83, 560
- Ациладенилаты 172-173, 532
- Ацилгалогенозы 116—117
- Ацилирование
  - $\alpha$ -аминокислот 202
  - имидазола 64
  - пиридина 21
  - пиррола 46—47
  - тиофена 56
  - фурана 53—54
- Ацилкофермент А 532
- Ацилфосфаты 172
- Бавахин 428—429
- Байера—Виллигера* реакция 382
- Байкалеин 417—419
- Бакампициллин 559
- Бактрим 76
- Баптигенин 450
- Барбалоин 122
- Барбитал 75
- Барбитураты 75—76
- Барбитуровая кислота 74—75
- Баррингтогенол С 354
- Батрахотоксин 380
- Бегеновая кислота 252
- Бекламетазон 366
- Белки 96, 177—178, 207
  - вторичная структура 219—221



- денатурация 222
- первичная структура 210
- супервторичная структура 220—221, [3]
- третичная структура 221—222
- четвертичная структура 222
- Белласпон 305
- Беллагаминал 305
- Бензазепины 83
- Бензальдегид 335
- Бензиловые эфиры 129
- S*-Бензилцистеин, метиловый эфир 354
- Бензимидазол 8, 87, 90—91
- 1,4-Бензодиазепин 8, 84
- O*-Бензоилэргонин 502
- Бензойная кислота 202
- Бензол 86—87, 168
- Бензонал 75
- Бензопиран(ы) *см.* Хроманы
- 1-Бензопиранон-4 38, 416
- Бензо[*a*]пирен 511
- Бензопирилий-катион 8, 434—435
- Бензофуран 8
- Берберин 295—297
- Бетаины 201—202
- Бетулафолиентриол 352
- $\alpha$ -Бетуленол 343
- Бетулин 355
- Бетулиновая кислота 355
- Бетулоновая кислота 355
- Бигумаль 291
- Бизаболены 337
- $\alpha$ -Бизаболол 337
- Биополимеры 96
- Биорегуляторы 228
- Биотин 55
- Биофлавоноиды 414
- Биоханин А 339, 451, 485, 488
- Бисдесмозиды 351, 353—354
- Бисептол *см.* Бактрим
- Биуретовая реакция 208
- Бишлера—Напиральского* синтез 95
- Боннекор 84
- Борнан 241, 327, 330
- Борнеол 241, 330—332
- Борнилацетат 330—332
- Брадикинин 216
- Брактеатин 460
- Брассикастерин 361
- Брассинолид 382
- Брассиностероиды 382
- Брауна* реакция 295
- Бромирование *см.* Галогенирование
- 3-Бромокамфора 331
- Бромокриптин 305
- Бромочиан 295
- Бруцин 290, 303
- Бутадион 67, 528
- Бутандиолы 260
- Бутеин 454, 457
- Бутин 457
- Буфадиенолиды 249, 370—372
- Буфоталин 380
- Буфуралол 515
- Вагнера—Меервейна* перегруппировка 332
- Вазопрессин 216
- Вакценовая кислота 253, 259
- Валереналь 343
- Валереновая кислота 343
- Валидол 240
- Валин 178, 180—181, 190, 208, [2]
- в формировании третичной структуры белков 221
- кислотнo-основнoе свойство 184
- стереоизомерия 188
- Валиномицин 190, 212—213
- Валокордин 240
- Валосердин 240
- Валтрат 327
- Вальпроевая кислота 505
- Варбурганаль 340
- Варфарин 523
- Верапамил 515, 554
- транс*-Вербенол 328—329
- Вербенон 328—329
- Вернолепин 338
- Верноловая кислота 255
- Верноменин 338
- Веронал *см.* Барбитал
- Верошпирон 366
- Версалид 335
- Вессели—Мозера* перегруппировка 463—464
- Вещество Бентли 233
- Вещество Р 215
- Вильсмайера—Хаака* реакция 46, 54
- Винбластин 307
- N*-Винилпирролидон-2 50
- Винкамин 307
- Винкристин 307
- Виолаксантин 356, 358
- Виолдельфин 349, [14]
- Витамин А *см.* Ретинол
- Витамин В<sub>1</sub> *см.* Тиамин
- Витамин В<sub>2</sub> *см.* Рибофлавин
- Витамин С *см.* Аскорбиновая кислота
- Витамин D<sub>2</sub> *см.* Эргокальциферол
- Витамин D<sub>3</sub> *см.* Холекальциферол
- Витамин F 268 257
- Витамин Н *см.* Биотин
- Витамин Р 458 413-414

- Витамин РР *см.* Никотинамид
- Витамин U *см.* Метилметионинсульфония хлорид
- Витаферин А 361—362
- Витексин 426—427, 463
- Водород
- добавленный 12
  - обозначенный 6
- Водородные связи
- в белках 219—221, [4]
  - внутримолекулярные 140, 146, 456
  - межмолекулярные 62, 146, 167, 169
- Воски 261—263
- Восстанавливающие дисахариды 137
- Восстановительная десульфуризация 57
- Восстановление *см. также* Гидрирование
- азотсодержащих соединений *in vivo* 523—524, 536
  - альдегидов и кетонов *in vivo* 176, 522—523
  - камфоры 331
  - карвона 325
  - лекарственных веществ 522—525
  - моносахаридов 123—124
  - пиридина 28
  - пиррола 49
  - тиофена 57
  - фурана 54
  - хинолина 28
  - цистина 191
- Высшие жирные кислоты *см.* Жирные кислоты
- Высшие спирты 259—260
- Галактаровая кислота 110, 125
- Галактоза 100
- анализ ТСХ 465
  - в составе гликозидов флавоноидов 123, 423—424
  - в составе гликозилированных изопреноидов 375—377
  - в составе гликолипидов 269—270
  - в составе гликопротеинов 223, 225, 227
  - в составе олиго- и полисахаридов 137, 154
  - образование гликозидов 115
  - окисление 125
  - таутомерный состав 106
- Галактуроновая кислота 153
- Галангин 419, 485—486
- Галантамин 311—312
- Галловая кислота 127, 441, 487
- Галлокатехин 441—442
- Галлокатехин-3-галлат 443
- Галогенирование
- имидазола 65
  - индола 51
  - камфоры 331
  - пиразола 66
  - пиридина 23
  - пиримидина 70
  - пиррола 46
  - тиофена 56
  - урацила 72
  - фенотиазина 71
  - хинолина 34
  - холестерина 363
- Ганглиозиды 266, 270
- Ганча—Видмана* система 6—7
- S- и Se-гвайазулены 341
- Гвайол 341
- Гвайпиридин 342
- Гваян 340—341
- Гексозы 98—99
- Гелиотридин 307
- Геллибригенин 370
- Геллибригенол 370
- Гельминтоспораль 344
- Гельминтоспорол 344
- Гель-хроматография 152—153
- Гем 3, 41
- Гемигоссипол 344—345
- Гемитерпеноиды 238
- Гемифлоин 426—427
- Гемодез 50
- Генин *см.* Агликон
- Генистеин 450, 475, 479—480, 485
- Генистин 452, 485
- Генцианин 290
- Генциодельфин 439, [14]
- Гепарин 155—156
- Гепоксилыны 398—399, 407, 409
- Гераниаль 239, 317—318, [5]
- $\alpha$ - и  $\beta$ -Гераниолы 239, 317—318
- Геранилгеранилдифосфат 390
- Геранилдифосфат 386—387
- Гербацетин 420
- Гермакран 338
- Гермакрен 337—338
- Гермитрин 378
- Героин 233
- Герцинин 201
- Гесперетин 422, 475, 485
- Гесперидин 414, 425, 479, 485
- Гетероауксин *см.* 3-Индолилуксусная кислота
- Гетерополисахариды 153—156
- Гетероциклические соединения 3 сл.
- $\pi$ -дефицитные 18
  - $\pi$ -избыточные 42

- кислотность 90—91
- классификация 3—4
- конденсированные 8—11, 33—35, 38—40, 50—52, 70—71, *см. также* Пурин
- номенклатура 5—11
- основность 89—90
- пути синтеза 91—95
- Гиалуроновая кислота 155—156, 227
- Гиббереллины 349
- Гибберелловая кислота 349
- Гигрин 314
- Гиднокарповая кислота 253
- Гидратация  $\alpha$ -пинена 329
- Гидридный сдвиг 296—297, 323—324
- Гидрирование *см. также* Восстановление
  - ненасыщенных триацилглицеринов 273—274
- Гидрогенолиз 118—119, 129
- Гидрокортизон 248, 365, 383—384, 395—396, 515
- n*-Гидроксibenзойная кислота 438
- 4-Гидроксиглутаминовая кислота 194
- 5-Гидроксиллизин 190, 223—225
- Гидроксирование
  - ксенобиотика 497
  - лекарственных веществ 500, 505—514, 545—546, 549—551
  - пиридина 25
- Гидроксилубимин 344—345
- 2-Гидроксимедазепам 513
- 4-Гидрокси-4-метилглутаминовая кислота 194
- 5-(Гидроксиметил)фурфурол 135—136
- 5-Гидроксиметилцитозин 158
- Гидроксиервоновая кислота 255
- 4-Гидроксипролин 49, 190, 223—225
- 5-Гидрокситриптофан 200
- Гидроксисалконы 456
- 3-Гидроксихининидин 507, 553
- 8-Гидроксихинолин 34—35
- Гидроксихлорохин 290
- Гидролиз
  - алкилиденных производных 131
  - амидов *in vivo* 503—504, 545—546
  - гликозидов 117—118, 120—121
  - — *in vivo* 504, 553
  - лекарственных веществ 501—504
  - липидов 270—271
  - нуклеиновых кислот 166
  - нуклеозидов 160
  - нуклеотидов 164
  - олиго- и полисахаридов 140—142, 146
  - пептидов и белков 208—209
  - производных флавоноидов 465
  - сложных эфиров сахаров 127
  - сложных эфиров *in vivo* 500—502, 545—546, 559
- Гидрофобное взаимодействие 231, [3]
- Гинзенозиды 353
- Гинкголиды А—D 347
- Гиосциамин 233, 298
- Гипафорин 201
- Гиперконъюгация 28—29
- Гиперозид 423—424, 427, 437—438
- Гипоглицин А 193
- Гипоксантин 79, 81—82, 158, 490
- Гипотаурин 195
- Гиппуровая кислота 202
- Гистамин 60, 200
- Гистидин 60, 178, 180, 182—183, 190
  - биологически важные реакции 200—201
  - в биогенезе алкалоидов 312
  - кислотнo-основные свойства 184, 186
  - производные и структурные аналоги 192, 201
- Гиталоксигенин 370
- Гитоксигенин 371—372
- Глауцин 297
- Гликоалкалоиды 377
- Гликоген 151—152
- Гликозидная связь 114, 146
- Гликозидный гидроксил 102, 114
- Гликозиды 111, 141
  - алкоголиз 118
  - аномеризация 119
  - ацетоллиз 118
  - гидролиз 117—118, 120—121, 140, 504
  - получение 115—117
  - сердечные 249—250, 370—374
  - флавоноидов 421, 423—427, 452, 458, 460
- C*-Гликозиды 122—123, 160, 426—427, 463
- N*-Гликозиды 112, 119—120, 159
- S*-Гликозиды 112, 121—122
- Гликозиламиды 119
- Гликозиламины *см. N*-Гликозиды
- Гликозилгалогениды *см. Ацилгалогенозы*
- Гликозильный остаток 111
- Гликозинолаты 121
- N*-Гликолилнейраминаовая кислота 111
- Гликолипиды 145, 266, 269—270
- Гликопротеины 96, 145, 155, 223—227
- Гликофлавоноиды 427
- Гликохолевая кислота 364
- Глипизид 506
- Глицерин 94, 151, 260, 282
- Глицериновый альдегид 100
- Глицеро-3-фосфат 266
- Глицерофосфолипиды 266

- Глицин 179—180  
 — *N*-ацилирование *in vivo* 202  
 — в составе белков 224, 227  
 — кислотно-основные свойства 184  
 — конъюгация с лекарственными веществами 532—533, 549  
 — производные и структурные аналоги 193, 202, 364  
 Глициррам 354  
 Глицирретовая кислота 353—354  
 Глицирризиновая кислота 353—354  
 Глицитеин 450—452  
 Глобулол 345  
 Глутамин 180—181, 183—184, 200, 211, 532—533  
 Глутаминовая кислота 180—181, 190, 211  
 — биологически важные реакции 198, 200—201  
 — в формировании третичной структуры белков 221  
 — кислотно-основные свойства 184, 186  
 — производные и структурные аналоги 192, 194, 202  
 — спектральные характеристики 206—207  
 Глутатион 214, 510—511, 533—535, 549  
 $\alpha$ -Глюканы 149—153  
 Глюкаровая кислота 110  
*глюко-* 99  
 Глюкоза 100, 113 *см. также* Моносахариды  
 — в составе гликозидов флавоноидов 122—123, 423—426, 439, 452, 481  
 — анализ ТСХ 465  
 — в составе гликозилированных изопреноидов 250, 375—377, 379  
 — в составе гликолипидов 270  
 — в составе гликопротеинов 225  
 — в составе олигосахаридов 137—140, 142—144  
 — в составе полисахаридов 146, 149—153  
 — в составе терпеноидов 350, 354—355  
 — изомеризация 134  
 — образование гликозидов 115  
 — таутомерия 105—106  
 — фосфорилирование 172  
 Глюкозамин 109, 155  
 Глюкозо-1-фосфат 172, 526  
 Глюкозо-6-фосфат 113, 134  
 Глюкокортикоиды 365  
 Глюконат кальция 124—125  
 Глюконовая кислота 110, 124  
 Глюконолактоны 124  
 Глюкуроиды 481, 500, 527—529, 549  
 Глюкуроновая кислота 110, 132, 155, 354  
 Глюкуроно-6,3-лактон 132  
 Глюцит 109, 113, 123—124  
 Гомоорентин 426—427  
 Гомополисахариды 144, 146 сл.  
 Гомоцистеин 195  
 Гомоэриодиктиол 422  
 Гонан 242, 245—246  
 Гормоны  
 — андрогенные 243, 248, 367—368, 396  
 — гестагенные 369—370, 394—395  
 — пептидные 216—217  
 — коры надпочечников *см.* Кортикостероиды  
 — эстрогенные 243, 248—249, 368—369, 396—397, 452  
 Горчичные масла 121  
 Госсипетин 420  
 Грамицидины А и С 190, 217  
 Гриньяра реактивы 25, 32  
 5'-Гуаниловая кислота *см.* Гуанозин-5'-фосфат  
 Гуанин 79, 82, 157, 167, 169, [1]  
 Гуанозин 160  
 Гуанозинтрифосфат 170  
 Гуанозин-5'-фосфат (ГМФ) 164  
 Гуанозин-3',5'-циклофосфат 164  
 Гулоза 100  
 Гулуруновая кислота 153—154  
 Гумулен 337—338  
 Гутта 238  
 Даидзеин 450, 475, 479—480, 484—485  
 Даидзин 452  
 Дактиномицин *см.* Актиномицин D  
 Дансилхлорид 210  
 Дапсон 521, 536  
 Дебризохин 515, 551  
 Двойная спираль ДНК 167  
 Дегалогенирование *in vivo* 516  
 Дегидратация  
 — агликонов сердечных гликозидов 372  
 — глюцита 124  
 — моносахаридов 135—136  
 — *цис*-1,8-терпина 324  
 —  $\alpha$ -терпинеола 323—324  
 Дегидроаскорбиновая кислота 133  
 11-Дегидрокортикостерон 364—365, 395  
 16-Дегидропрегненолон 383  
 7-Дегидрохолестерин 362—363, 392—393  
 Дезалкилирование *in vivo* 518—519, 523, 527, 549, 554  
 Дезаминирование  
 — азотистой кислотой 74, 82, 170, 199  
 — неокислительное *in vivo* 201  
 — окислительное *in vivo* 199, 201, 316, 519—520, 523, 550

- Дезипрамин 498, 521, 528  
 3'-Дезоксиадениловая кислота *см.* Дез-  
 оксиаденозин-3'-фосфат  
 5'-Дезоксиадениловая кислота *см.* Дез-  
 оксиаденозин-5'-фосфат  
 Дезоксиаденозин 159—160  
 Дезоксиаденозин-3'-фосфат 164  
 Дезоксиаденозин-5'-фосфат 164  
 5'-Дезоксигуаниловая кислота *см.* Дез-  
 оксигуанозин-5'-фосфат  
 Дезоксигуанозин 160  
 Дезоксигуанозин-5'-фосфат 164  
 11-Дезоксикортизол 364—365, 395  
 11-Дезоксикортикостерон 248, 365, 395  
 11-Дезокси-11-оксагидрокортизон 366  
 2-Дезоксирибоза 108, 156, 159  
 Дезоксирибонуклеиновые кислоты  
 (ДНК) 108, 156, 165—170  
 Дезоксирибонуклеозиды 159—160  
 Дезоксисахара 108, 118, 373  
 Дезоксихолева кислота 247, 363  
 5'-Дезоксицитидиловая кислота *см.* Дез-  
 оксцитидин-5'-фосфат  
 Дезоксцитидин 159—160  
 Дезоксцитидин-5'-фосфат 164  
 Декалин 243—245  
 Деканол-1 260  
 Декановая кислота 252  
 Декарбоксилирование *in vivo* 199, 312—  
 314, 316, 500  
 Дексаметазон 366  
 Декстраны 152  
 Декстроза *см.* Глюкоза  
 Декстрометорфан 515  
 Декстрофан 294  
 Дельфин 434  
 Дельфинидин 434, 436, 485, [14]  
 Депсипептиды 212  
 Десидеапалауновая кислота 350  
 Десульфуризация восстановительная 57  
 Диазепам 513, 519, 555  
 Диазепины 83—84  
 Диазины 68—70  
 Диазолы 60, 62—63  
 Диалуровая кислота 80—81  
 Дибензазепины 83—84  
 Дибензофуран 8  
 Дивинорин А 347  
*m*-Дигалловая кислота 127  
 Дигидробензопиран *см.* Хроман(ы)  
 Дигидродаидзеин 484  
 Дигидрокверцетин 421, [10]  
 — антирадикальная активность 485—487  
 — антиоксидантная активность 490  
 — в биосинтезе катехинов 441—442  
 — гликозиды стереоизомеров 433  
 — пищевые источники 475  
 — природные источники 417, 430—431  
 — спектральные характеристики 432  
 — стереоизомеры 431—432, [12]  
 — цианидиновая проба [16]  
 — эпимеризация 432  
 Дигидрокемпферол 421, 471, 473  
 17 $\alpha$ ,21-Дигидроксипрегнатриен-  
 1,4,9(11)-дион-3,20 366  
 9,10-Дигидроксистеариновая кислота 255  
 3,4-Дигидроксибензилаланин 193—194,  
 315—316  
 Дигидромирицетин 421, 441—442  
 2,3-Дигидро- $\gamma$ -пирон 416, 450  
 Дигидротестостерон 367  
 Дигидроурацил 158  
 Дигидрофизетин 471, 473  
 Дигидрофлавонолы 455  
 Дигидрохалкон(ы) 415—416, 454, 458  
 Дигиноза 373  
 Дигиталоза 373  
 Дигитогенин 375  
 Дигитоксигенин 249—250, 373, 397, [8]  
 Дигитоксин 373  
 Дигитоксоза 250, 370, 373, 552—553  
 Дигитонин 375—376  
 Диглицерина эфиры 283  
 Дигоксигенин 370, 553  
 Дигоксин 373, 525, 552—553  
 Дизопирамид 518  
 Диквертин 431, 493—494, [10]  
*Дильса—Альдера* реакция 54, 274, 320—  
 321, 326  
 Димедрол 533  
 Диметиаллилдифосфат *см.* 3-Метилбу-  
 тен-2-илдифосфат  
*n*-(Диметиламино)бензальдегид 47, 204  
 1,7-Диметилксантин 519  
 2,6-Диметилоктан 239  
 Диметистерон 370  
 2,4-Динитрофенилгидразоны 210  
 2,4-Динитрофторобензол 239, 242  
 1,4-Диоксан 8  
 Диоксандибромид 44  
 Диоксансульфотриоксид 45  
 Диосгенин 370, 375, 383  
 Диосметин 421—422, 481  
 Диоспонин 377  
 Диосцин 376  
 Дипентен 320  
 Дипивефрин 559  
 Диплацин [6]  
 Диполь-дипольное взаимодействие 298,  
 300, [6, 7]

- Дисульфидные связи 212, 217, 222  
 Литерпеноиды 238, 242, 345—350  
 Дифенигидрамин *см.* Димедрол  
 Дифенилпропаноиды 415  
 1,4-Дихлороментаны 321  
 2,4-Дихлоропиримидин 73  
 1,2- и 1,4-Дихлороциклооктаны 296—297  
 Диэтиламиноэтилцеллюлоза 148  
 Диэтилстильбэстрол 502, 560  
 Додекансульфонат натрия 281  
*n*-Додецилбензолсульфонат 281  
 Додецилсульфат 281  
 Докозагексаеновая кислота 257—258, 411—412  
 Долихолы 359  
 Дорсакаин 300, [7]  
 ДОФА *см.* 3,4-Дигидроксифенилаланин  
 Дофамин 315—316, 559  
 Душистые вещества 335  
 Дьенколовая кислота 195  
  
 Ендиолы 134—135  
  
 Жасмоновая кислота 412  
 Желатин 226  
 Желчные кислоты 242, 247, 363—364, 382, 393—394  
 Желчные спирты 364  
 Жингжаосу 339  
 Жирные кислоты 251 *сл.*  
 — конформации 252  
 — насыщенные 252—253  
 — незаменимые 257  
 — ненасыщенные 253—255  
 — — изомеризация 254—255  
 — — *транс*-изомеры 259  
 — — метиленразделенные 254  
 — номенклатура 255—256  
 —  $\beta$ -окисление 275—276  
 — полиненасыщенные 253, 257—258, 398  
 Жиры *см.* Триацилглицерины  
  
 Зеакотины 391  
 Зовиракс *см.* Ацикловир  
 Зоостерины 246  
  
 Ибупрофен 505, 515  
 Идоза 100  
 Идуоновая кислота 155  
 Изадрин 309  
 Изоаллоксазин 176  
 Изоастильбин 433  
 Изабавахин 428—429  
 Изоборнеол 330—331  
 Изоборнилан 327  
  
 Изовитексин 426—427, 463  
 Изогемифлоин 426—427  
 Изоглутамин 190  
 Изодигидрохалконы 415  
 Изодональ 348—349  
 Изокамфан 327, 333  
 Изоксазол 5, 60, 90  
 Изолейкотриены *см.* Изоэйкозаноиды  
 Изолейцин 178, 180—181, 190, 208, [2]  
 — кислотнo-основнoе свойства 184  
 — стереоизомерия 188  
 Изоликвиритигенин 456, 457  
 Изоментол 322  
 Изоментон 325  
 Изомеризация  
 — моносахаридов 134  
 — ненасыщенных жирных кислот 254—255  
 — халкон-флаванoвая 454, 457—458  
 Изониазид 27, 504, 550, 557  
 Изоникотиновая кислота 12, 27, 504  
 Изоориентин *см.* Гомоориентин  
 Изопеллетьерин 312—313  
 Изопентенилдифосфат *см.* 3-Метилбутен-3-илдифосфат  
 Изопрен 236  
 Изопреновое правило *см.* *Ружички* правило  
 Изопреновые звенья 236  
 Изопреноиды *см.* Терпеноиды  
 Изопропилциклогептан 319  
 Изопростаны *см.* Изоэйкозаноиды  
 Изорамнетин 421—422, 538, [17]  
 Изосалипурпозид 457—458  
 Изоскутеллареин 418  
 $\alpha$ - и  $\beta$ -Изоспартеины 302—303  
 Изотиазол 60, 90  
 Изофлаваноны 415—416, 450  
 Изофлавоноиды 415, 449—453, 475, 487—488  
 Изофлавоны 415—416, 450, 469—470, 473, 475, 485  
 Изоформононетин 451  
 Изохалконы 415  
 Изохинолин 8, 33, 87, 90, 232, 292  
 Изоцитозин 73  
 Изоэйкозаноиды 398, 409—412  
 Изоэлектрическая точка 184—187  
 Имидазол 5, 60, 62  
 — азосочетание 65  
 — ароматичность 61, 86—88  
 — *N*-ацильные производные 64  
 — кислотные и основнoе свойства 61—62, 90—91  
 — электрофильное замещение 63—65

- Имипрамин 507, 521, 527  
 Инвертный сахар *см.* Сахароза  
 Индапамид 52  
 Индол 8, 50—51, 58, 90—91, 303—304  
 Индолизидин 377  
 3-Индолилуксусная кислота 51  
 Индометацин 52, 503  
 Инозин 160, 170, 368  
 Инозит 268  
 Инокостерон 379—380  
 Инсулин 216—217  
 Иодкрахмальная проба 150  
 Иодное число 274—275, 278  
 Ионное взаимодействие 221, 300, [7]  
 Ионофоры 213  
 Иохимбан 304  
 Иохимбин 303—304  
 Иридоиды 290, 327  
 Ихтиол 60
- Кавинтон** 307  
 Кадаверин *см.* Пентаметилендиамин  
 β-Кадинен 340, 345  
 β-Казоморфин 215  
 Каллидин 215  
 Камфен 331—334  
 Камфеновые перегруппировки 332  
 Камфора 238, 241—242, 330—332  
 Канаванин 196  
*Каннищаро* реакция 59  
 Каприловая кислота *см.* Октановая кислота  
 Каприновая кислота *см.* Декановая кислота  
 Каран 327, 333  
 Карбазол 90—91  
 Карбамазепин 84, 508  
 Карбоксиметилцеллюлоза 148  
 Карвакрол 323—325  
 Карвон 325  
 Карденолиды 249, 370, 397  
 Карен-3 333  
 Кариофиллан 343  
 β- и γ-Кариофиллены 342—343  
 Карнозин 213, 489  
 Каротиноиды 238, 242, 355—359, 390—392  
 Каротины 242, 356—358, 390—392, 489  
 Катехин 440—441  
 — антиоксидантная активность 490  
 — антирадикальная активность 485  
 — биодоступность 479  
 — биосинтез 442  
 — как мономерная единица процианидинов 447  
 — пищевые источники 475, 477  
 — эпимеризация 442  
*ent*-Катехин 441—442  
 Катехин-3-галлат 443  
 Катехины *см.* Флаван-3-олы  
 Каучук 238  
 Квадрон 345  
 Кверцетагетин 420  
 Кверцетин 39, 420, [9]  
 — анализ 468, 472, 474  
 — антиоксидантная активность 490  
 — антирадикальная активность 485—486  
 — биодоступность 479—480  
 — в биотрансформации рутина 504  
 — в метаболизме рутина [17]  
 — гликозиды 423—425  
 — метаболизм 483, 538  
 — пищевые источники 475—476  
 — природные источники 413, 417, 421, 429  
 — пространственная структура 429  
 — фитопрепарат 493  
 Кверцимеритрин 423  
 Кверцитрин 423  
 Кемпферол 420—421, 468, 475—476, 485—486  
 Кератины 220, 222  
 Кессан 342  
 α-Кессиловый спирт 342  
 Кетозы 98-99  
 Кефалины *см.* Фосфатидилсерины, Фосфатидилэтаноламины  
*Кёнигса—Кнорра* метод 116—117  
*Кижнера—Вольфа* реакция 47, 325  
 Кислотное число 277—278  
 Кислотность  
 — α-аминокислот 184—187  
 — аскорбиновой кислоты 133  
 — барбитуровой кислоты и барбитуратов 75  
 — бензимидазола 91  
 — высших жирных кислот 253  
 — имидазола 62, 91  
 — индола 50, 91  
 — ксантинов 81  
 — мочевой кислоты 80  
 — имидазола 62, 91  
 — пиразола 62, 91  
 — пурина 78, 91  
 Классификация  
 — алкалоидов 230  
 — α-аминокислот 180—183  
 — гетероциклических соединений 3—4  
 — липидов 251, 261, 266  
 — моносахаридов 98  
 — олигосахаридов 137

- поверхностно-активных веществ 279
- терпеноидов 238
- ферментов 497
- флавоноидов 415—416
- эйкозаноидов 398
- Клиндамицина пальмитат 560—561
- Клофелин 14—15
- Клупанодоновая кислота 253
- Кнорра* синтез 93
- Кодеин 232, 316, 538
- Кокаин 234, 299—300, 502, [7]
- Коламин *см.* 2-Аминоэтанол
- Коллаген 224—226
- Коллоксилин 149
- Колхамин 312
- Колхицин 312
- Комплементарные основания 167, 169
- Конессин 378
- Кониин 289
- Конформации
  - высших жирных кислот 252
  - 2,3-дигидро-4*H*-пиранона-4 430
  - моносахаридов 104—105
  - нуклеозидов 160
  - олигосахаридов 140
  - пиранов 430
  - полипептиной цепи 219-222
  - целлюлозы 146
- Конъюгация лекарственных веществ
  - с  $\alpha$ -аминокислотами 499, 532—533, 549
  - с глутатионом 499, 533—535
  - с глюкуроновой кислотой 499, 527—529, 546, 549
  - с серной кислотой 499, 529—532, 546
  - с уксусной кислотой (*N*-ацетилирование) 535—537
- Копаен 345
- Копигментация 437—439, [13]
- 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -Копростерины 361
- Корвалол 240
- Кордиамин 27
- Кордицепин 162
- Коричная кислота 533
- Коричный альдегид 335
- Кортексолон 384
- Кортизол *см.* Гидрокортизон
- Кортизон 364—365, 384, 395
- Кортикостерон 364—365, 395
- Кортикостероиды 242, 247—248, 364—367, 395
- Котинин 519
- Кофеин 81, 234—236, 515, 519
- Кофейная кислота 434, 438, [14]
- Кофермент А 275—276, 532
- Крахмал 149—151
- m*-Крезол 323—324
- Кремневольфрамовая кислота 229
- Криптопин 295—296
- Кросс-сопряжение 30
- Кротоновая конденсация 92, 289
- Ксантин(ы) 79, 81—82, 234—236, 490
- Ксантопротеиновая реакция 203
- Ксантофиллы 356, 358
- Ксенобиотики 214, 497, 500, 525
- Ксилит 109, 123
- ксило-* 99
- Ксилоза 100
  - анализ ТСХ 465
  - восстановление 123
  - в составе гликозидов флавоноидов 123, 423—424, 433
  - в составе гликозилированных изопреноидов 375—376
  - образование гликозидов 115
  - таутомерный состав 106
- Ксисмалогенин 370
- Кукурбитацин Q<sub>1</sub> 352
- Кукурбитин 196—197
- Кумарин 40, 515
- Кумариновая кислота 40
- Кумаровые кислоты 40, 428, 434, 438, [14]
- Куркумены 337—338
- Лабдан 347
- Лавандулан 319
- Лавандулол 317, 319
- Лактоза 137, 141—143
- Лакто-*N*-фукопентаоза I 143
- Лактулоза 143
- Ламинарибиоза 141
- Ланатозид А 250
- Ланолин 262, 352
- Ланостерин 352, 388—389, 392
- Лантионин 195
- Лариксол 347—348
- Лауданозин 556
- Лауриловый спирт 260, 281
- Лаурилсульфат натрия 281
- Лауриновая кислота 252, 515
- Леводопа 559
- Левомицетин 501, 516
- Левомицетина стеарат 501
- Левопимаровая кислота 348
- Леворфан 293—294
- Левулоза *см.* Фруктоза
- Ледол 345
- Лейкоантоцианидины *см.* Флаван-3,4-диолы
- Лейкотриены 349, 398—399, 407—408
- Лейцин 178—181, 183—184, 190, 208, [2, 3]



- Лейцин-энкефалин 215  
 Лептозидин 460  
 Лерит 293  
 Лецитины *см.* Фосфатидилхолины  
 Либриум *см.* Хлорзепид  
 Лигнаны 453—454  
 Лигноцериновая кислота 252  
 Лидокаин 300, 498, 518, 556, [7]  
 Лидол 293  
 Лизергиновая кислота 304—305, 315  
 — диэтиламин (ЛСД<sub>25</sub>) 305, 310  
 Лизин 178—181, 183, [2]  
 — биологически важные реакции 191—192, 199—200  
 — в биогенезе алкалоидов 312—313  
 — в формировании третичной структуры белков 221, 225  
 — декарбоксилирование *in vivo* 312—313  
 — кислотнo-основныe свойства 184, 186—187  
 — производные и структурные аналоги 190  
 Лизофосфолипиды 267, 271  
 Ликвиритигенин 419, 457  
 Ликвиритон 457  
 Ликопин 356—357, 390—391  
 Ликсоза 100  
 Лимонен 240, 320, 324—325, [5]  
 Линалоолы 317—318  
 Линкомицин 121—122  
 Линолевая кислота 253, 256—257, 411  
 Линоленовая кислота 253, 256—257, 411  
 γ-Линоленовая кислота 253, 256—257, 411—412  
 Липиды 228, 260 сл.  
 — гидролиз 270—271  
 — классификация 251, 261, 266  
 — неомыляемые 251  
 — окисление 275—279  
 — омыляемые 251  
 — простые 250, 261—265  
 — сложные 250, 266—270  
 Липоксины 398—399, 407—409  
 Липопротеины 96  
 Липосомы 286—287  
 Лобелин 290  
*Лобри де Брюина—ван Экенштейна*  
 реакция 134  
 Лоперамид 518  
 Лубимин 344—345  
 Лупан 355  
 Лупанин 302—303  
 Лупеол 389—390  
 Лупинин 301, 313  
 Люминал *см.* Фенobarбитал  
 Лютеин 356, 358  
 Лютеолин 418, 464, 470  
 — анализ 468  
 — антирадикальная активность 485—486  
 — метаболизм 421, 481  
 — природные источники 413, 417  
 — спектральные характеристики 470  
 Лютонарин 122  
 Люциферины 338  
 Макроэргические связи 171  
 Маленовый ангидрид 54, 59, 321  
 Малоновый эфир 75  
 Мальвидин 434, 475, 485  
 Мальвин 434, 437—438  
 Мальтоза 140, 144  
 Мальтотриоза 139  
 Маннит 109, 123  
*Манниха* реакция 315  
 Манноза 100, 106, 115, 134  
 Маннуриновая кислота 153—154  
 Маноалид 350  
 Маритиметин 460  
 Масла *см.* Триацилглицерины  
 Масла высыхающие, мало высыхающие и не высыхающие 274—275  
 Матрицин 341  
 Мевалоновая кислота 385—386  
 Медроксипрогестеронацетат 369—370  
 Мезилаты 128  
 Мезоформы 109—110, 189  
 Мексамин 52  
 Мексилетин 507  
 Мелиантриол 352  
 Мелиссиловый спирт 260—261  
 Мелисилцеротат 262  
 Мелиссовая кислота 252  
 Меликтин 311  
 Меллитин 218  
 Ментадиены 320, 323—324  
*n*-Ментан (ментан) 240, 319—320  
 Ментандиол-2,5 323—324  
 Ментатриен-1,3,8 320, 322  
*n*-Ментены 320  
 Ментил-α-бромоиоизовалерат 240  
 Ментол 240, 322—323, 325  
 Ментон 325  
 Ментофуран 326—327  
 Мепробамат 528  
 8-Меркаптоментанон-3 326  
 6-Меркаптопурин 83, 158, 517, 549, 558  
 Меркаптуровая кислота 534—535  
 Меротерпеноиды 339  
 Мескалин 310  
 Метаболиты

- активные 553—555
- токсичные 551—553
- флавоноидов 480—484
- Метадол 293—294
- Метадон 293—294
- Метамфетамин 520
- Метандростенолон 368
- Метанолиз 141, 146, 272
- N*-Метиладенин 158
- 2-Метиладенозин 160
- 4-Метиланизол 335
- Метилбензоат 335
- 3-Метилбутен-2-илдифосфат 312, 385—387
- 3-Метилбутен-3-илдифосфат 312, 385—387
- 3-Метилгистидин 192
- 4-Метилглутаминовая кислота 194
- 4-Метиленглутаминовая кислота 194
- Метиленовый голубой 77
- 1- и 4(5)-Метилимидазолы 62
- Метилирование
  - ксантина 236
  - лекарственных веществ 537—538
  - углеводов 128—129
- N*<sup>6</sup>-Метиллизин 192
- Метилликаонитин 311
- Метилметионинсульфония хлорид 196
- 1- и 3(5)-Метилпиразолы 62
- 4-Метилпролин 196—197
- S*-Метилтиогуанин 537
- 6-Метилтиопурин 517
- Метилурацил 158
- Метилхавикол 335—336
- Метилцеллюлоза 147—148
- 5-Метилцитозин 158
- Метионин 178—181, 190
  - в нейропептидах 215
  - кислотно-основные свойства 184, [2]
  - специфические реакции 203—204
  - производные и структурные аналоги 195—196
- Метионин-энкефалин 215
- Методы исследования 461 сл.
  - абсорбционная спектроскопия 207, 434, 469—474
  - высокоэффективная жидкостная хроматография 467—469, 539—541
  - ИК-спектроскопия 206, 541—544
  - ионообменная хроматография 209
  - масс-спектрометрия 204—205, 542—545
  - спектроскопия ЯМР 88, 142, 206, 432, 544
  - тонкослойная хроматография 466—467
- S*-Мефенитоин 515
- Мидазолам 15
- Микостерины 246
- Миксинол 364
- Минералокортикоиды 365
- Миорелаксанты 298, [6]
- Миотин 306—307
- Миристиновая кислота 252, 262
- Миристиновый спирт 260
- Мирицетин 420—421, 468, 475, 485
- Мирициловый спирт 260—261
- Мирицилпальмитат 262
- Миртеналь 328—329
- Миртенол 328—329
- $\beta$ -Мирцен 317—318
- Моксэстрол 369
- Молиша* реакция 135
- Молочная кислота 151, 176
- Молочный сахар *см.* Лактоза
- Монодесмозиды 351, 354
- Моносахариды 96 сл.
  - алкилиденновые производные 130—131
  - восстановление 123—124
  - в составе гликолипидов 283
  - дегидратация 135—136
  - дитиоацетали 125—126
  - изомеризация 134—135
  - кислотная реверсия 136
  - классификация 98
  - конформации 104—105
  - неклассические 107—113
  - номенклатура 99—100, 107—113
  - окисление 124—125, 131—132
  - простые эфиры 112, 128—130
  - реакционные центры 114
  - сложные эфиры 112—113, 126—128
  - стереоизомерия 98—101
  - таутомерия 105—107
  - триметилсилиловые эфиры 130
  - тритиловые эфиры 129—130
  - физические свойства 113
  - фосфаты 128
  - хелатные комплексы 130
  - циклические формы 101—104
- Монотерпеноиды 238—242, 317 сл., 387
- Монтановая кислота 252
- Морин 413, 420, 485
- Морфин 232—233, 292, 295, 315—316, 538
- Морфинан 232
- Морфолин 5
- Мочевая кислота 78, 80—81, 235, 489
- Мукополисахариды 154—156
- Мурексид 81
- Мурексидная проба 80—81
- Муристерон А 379—380
- Мусказон 193

Мускус-амбретт 335  
Мускус-ксилол 335  
Мускусы синтетические 335  
Мутагенные вещества 170  
Мутаротация 106  
Мыла 270, 280—281

**Наламид** 27  
**Налоксон** 294  
**Налорфин** 294—295  
**Налтрексон** 294  
*Наметкина* перегруппировка 332  
**Напроксен** 514, 527, 529  
**Нарингенин** 39, 419  
— антирадикальная активность 485  
— биодоступность 479  
— пищевые источники 475  
— продукт изомеризации 454  
— стереоизомеры 431, [11]  
**Нарингенинхалкон** 454, 456  
**Нарирутин** 425, 485  
**Наркотин** 292  
**Нарциссин** 425  
**α-Нафтол** 135, 204  
**Невосстанавливающие дисахариды** 137  
**Нейраминавая кислота** 111  
**Нейропептиды** 215  
**Нейропростаны** 411  
**Нейроспорин** 391—392  
**Нейротоксины** 218  
**α,β-Ненасыщенные кислоты** 201  
**Неоастильбин** 432—433  
**Неогесперидоза** 138, 424—425  
**Неогесперидозиды** 425  
**Неодикумарин** 40  
**Неоизоастильбин** 433  
**Неоизоментол** 322  
**Неоксантин** 356, 358  
**Неоментол** 322, 325  
**Неостигмин** 306—307  
**α- и β-Неоэндорфины** 215  
**Нераль** 239, 317—318  
**Нерилдифосфат** 387  
**α- и β-Неролидолы** 336—337  
**α- и β-Неролы** 317—319  
**Нешины** 307, 314  
**Низентил** 293  
**Никандренон-1** 381  
**Никодин** 27  
**Никотин** 230—231, 289, 519  
**Никотинамид** 17, 27  
**Никотинамидадениндинуклеотид (НАД, НАДН)** 17, 173—176, 201, 512—513, 522—523, 526

**Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ, НАДФН)** 173—174, 497, 512—513, 522—523  
**Никотиновая кислота** 12, 27, 231  
**Никотиновый альдегид** 12  
**Нимесулид** 509  
**Нитразепам** 84, 536  
**Нитрование**  
— имидазола 64  
— пиразола 66  
— пиридина 22—23  
— пиррола 46  
— тиофена 56  
— урацила 73—74  
— фенотиазина 71  
— фурана 52  
— хинолина 34  
**Нитрофурантоин** 524  
**Нифедипин** 507  
**Новокаин** 300, 503, [7]  
**Новокаинамид** 503, 536  
**Номенклатура**  
— α-аминокислот 180, 211  
— высших жирных кислот 255—256  
— *Ганча—Видмана* система 6—7  
— гетероциклических соединений 5—7  
— заменительная 11  
— конденсированных гетероциклов 8—11  
— моносахаридов 99—100, 107—113  
— нуклеозидов 159—160  
— нуклеотидов 163—164  
— олигосахаридов 138—139  
— пиразолонов 66—67  
— пептидов 211  
— полисахаридов 145  
— производных гетероциклов 11—13  
— стероидов 245—246  
— триацилглицеринов 264  
— флавоноидов 417  
— эйкозаноидов 402—403, 407  
**Ноотропил** *см.* Пирацетам  
**Норадреналин** 309, 520  
**Норверапамил** 554  
**Норвогонин** 418—419  
**Нортриптилин** 554  
**Но-шпа** 232  
**Нуклеиновые кислоты** 3, 96, 156, 165—170  
**Нуклеиновые основания** 71, 79, 157—158  
**Нуклеозидполифосфаты** 170—173  
**Нуклеозидциклофосфаты** 164  
**Нуклеозиды** 157—162  
**Нуклеозиды-антибиотики** 161—162  
**Нуклеотиды** 162—164  
**Нуфлеин** 303

- Окисление**
- альдегидов *in vivo* 512—513
  - аминов *in vivo* 517—522
  - аскорбиновой кислоты 133
  - высших жирных кислот 275—276
  - гомологов пиридина 27
  - глутатиона 214
  - имидазола 65
  - лекарственных веществ 504—508, 550—551
  - липидов 275—279
  - ментолов 326
  - моносахаридов 124—125, 131—132
  - олигосахаридов 141—142
  - пиненов 329
  - пиридина 26
  - пиридиновых алкалоидов 231
  - пиррола 48—49
  - полиеновых кислот *in vivo* 406—407, 410—411
  - простых эфиров *in vivo* 514—515
  - серосодержащих соединений *in vivo* 517
  - спиртов *in vivo* 175, 512—513
  - с участием НАД и ФАД 175—177, 199, 512—513
  - тиофена 56—57
  - фенотиазина 71
  - хинолина 27
  - холина 202
  - цистеина 191
- Оксазины 68—69
- Оксазепам 555
- Оксазол 5, 60, 62
- Оксилидин 291
- Оксипирины 257, 398
- Оксин *см.* 8-Гидроксихинолин
- Оксиран 6
- Окситацин 216
- 2-Оксоглутаровая кислота 198—199, 201
- $\alpha$ -Оксокислоты 198—199
- $\alpha$ -Оксокислоты 278—279
- Октадекадиеновые кислоты 259
- Октановая кислота 252
- Олеанан 353
- Олеандригенин 370
- Олеандроза 373
- Олеаноловая кислота 353
- Олеиловый спирт 281
- Олеилсульфат натрия 281
- Олеиновая кислота 253—254, 257
- Олигосахариды 136 *сл.*
- в составе гликолипидов 283
  - гидролиз 140—142
  - классификация 137
  - конформации 140
  - метанолиз 141
  - номенклатура 138—139
  - окисление 141—142
  - простые и сложные эфиры 142
  - таутомерия 139—140
- Омепразол 515
- Онитин 343
- Ононин 452
- Опиаты 233, 293
- Опиум 232
- Ориентин 426—427
- Орнитин 196, 200, 217, 312—314
- Оробол 450
- Осладин 379—380
- Основность**
- азинов 20, 33, 90
  - алкалоидов 228—229
  - диазинов 69, 90
  - имидазола 61—62, 90
  - индола 50, 90
  - ксантинов 81
  - пиперидина 90
  - пиразола 62, 90
  - пиридина 20, 90
  - пиррола 45, 90
  - пирролидина 49, 90
  - пурина 78, 90
  - хинуклидина 291
  - хинолина 33, 90
- Офиоболин А 350
- Офлоксацин 35
- Охтодан 319
- $\alpha$ - и  $\beta$ -Оцимен 317—318
- Пааля—Кнорра* синтез 92
- Паклитаксел 515
- Пальмитиновая кислота 252, 261—262, 283
- Пальмитолеиновая кислота 253
- Пальмовый воск 262
- Пальюстровая кислота 348
- Панасенсен 345
- Папаверин 94—95, 232, 292
- Парацетамол 514, 527, 531, 534—535, 552
- Патринозид 327
- Паули* тест 65
- Пахикарпин 302—303
- Пачули-спирт 345
- Пектиновая кислота 153
- Пектины 153
- Пектовая кислота 153
- Пеларгонидин 434, 436, 485
- Пеларгонин 434
- Пеларгоновая кислота 252
- Пенам 16

- Пеницилламин 194  
 Пенициллановая кислота 16  
 Пентазоцин 293  
 Пентаметилендиамин 200, 313  
 Пентобарбитал 517  
 Пентозы 98  
 Пентоксил 158  
 Пеонидин 434, 438, 485, [13]  
 Пеонин 434  
 Пеонисуфраль 329—330  
 Пеонифлорин 329—330  
 Пептид дельта-сна 215  
 Пептидная группа (связь) 178, 207, 218—219  
 Пептиды 178, 207 сл.  
 — аминокислотная последовательность 210—211  
 — аминокислотный состав 208—210  
 — гидролиз 208—209  
 — номенклатура 211  
 — первичная структура *см.* Аминокислотная последовательность  
 — циклические 212—213  
 Первитин 309  
 Перезон 337—338  
 Периплогенин 370  
 Пероксидное число 278  
 Петунидин 434  
 Петунин 434  
 Пиколины 27—28, 41, 289  
 Пиколиновая кислота 12  
 Пикриновая кислота 204, 229  
 Пикротоксинин 343  
 Пилокарпин 13—14, 310—311  
 Пинан 241, 327—328  
 $\alpha$ -Пинен 241, 320, 328—329, 331—332, [5]  
 $\beta$ -Пинен 318, 328—329  
 Пинокамфеол 328—329  
 Пинобанксин 421  
*транс*-Пинокарвеол 328—329  
 Пинокарвон 328—329  
 Пиностробин 417, 422  
 Пиноцембрин 417, 419  
 Пипекотиновая кислота 196—197  
 Пиперазин 5  
 Пиперидин 5, 28, 90, 230, 289  
 Пиперитон 326  
 Пиразин 5, 68, 85—87, 90  
 Пиразол 5, 60, 62, 85  
 — ароматичность 61, 86—88  
 — кислотные и основные свойства 62, 90—91  
 — электрофильное замещение 65—66  
 3-(1-Пиразолил)аланин 193  
 Пиразолоньы 66—67  
 Пиран(ы) 5, 36, 430  
 Пиранозы 102-103  
 Пирацетам 49  
 Пиридазин 5, 68, 90  
 Пиридин 5, 41, 85, 230, 289  
 — *S*-алкилирование 25  
 — *N*-алкилирование 20—21  
 — аминирование 24—25  
 — аминопроизводные 31  
 — ароматичность 17—18, 86—88  
 — *N*-ацилирование 21  
 — восстановление 28  
 — галогенирование 23  
 — гидроксילирование 25  
 — гидроксипроизводные 30, 86  
 — нитрование 22—23  
 — нуклеофильное замещение 19—20, 24—26  
 — нуклеофильные свойства 19—23  
 — окисление 26  
 — *N*-оксиды 26, 31—32  
 — основные свойства 20, 90  
 — сульфирование 21, 23  
 — электрофильное замещение 18—19, 22—23  
 Пиридиный-катион (соли) 86  
 Пиридин-2,3-дикарбоновая кислота *см.* Хинолиновая кислота  
 Пиридин-2-карбоновая кислота *см.* Пиколиновая кислота  
 Пиридин-3-карбоновая кислота *см.* Никотиновая кислота  
 Пиридин-4-карбоновая кислота *см.* Изоникотиновая кислота  
 Пиридиновый атом азота 17, 61, 69  
 Пиридинсульфотриоксид 21—22, 44  
 Пиридоксальфосфат 198  
 Пиридоксаминфосфат 198  
 Пиридоксин 93  
 Пиридоны *см.* Пиридин, гидроксипроизводные  
 Пирилий-катион (соли) 36—37, 85-86, 88, 435  
 Пиримидин 5, 69—70, 73, 85—88, 90  
 Пировиноградная кислота 176  
 Пирокатехин 95  
 Пироксилин 149  
 Пиромекаин 49  
 $\alpha$ - и  $\gamma$ -Пирон(ы) 37—38, 88, 416, 450  
 Пирослизевая кислота 12, 59  
 Пиррол 5, 41 сл., 58, 85  
 — азосочетание 48  
 — ароматичность 41—43, 86—88  
 — восстановление 49  
 — карбоксилирование 48

- кислотные и основные свойства 45, 90—91
- окисление 48—49
- получение 58—59
- электрофильное замещение 45—48
- Пирролидин 5, 49—50, 90, 197, 230
- Пирролизидин 307
- Пирролизин 187
- Пирролины 5, 49
- Пиррольный атом азота 42, 61
- Плазмалогены 268—269, 271
- Платинецин 307
- Платифиллин 308
- Плейромутилин 348—349
- Плокамен В 326—327
- Поверхностно-активные вещества 202, 279 сл.
  - амфотерные 279, 282
  - анионактивные 279—281
  - ионогенные 279—282
  - катионактивные 279, 281—282
  - классификация 279
  - неионогенные 124, 279, 282—285
- Поливинилпирролидон 50
- Полиглюкин 152
- Полимиксин 190
- Полипrenoиды 238
- Полипrenoлы 238, 359
- Полисахариды 96, 144 сл.
  - номенклатура 145
  - простые и сложные эфиры 145, 147—149, 151
  - сульфатированные 155
  - физические свойства 145
  - химические свойства 146
- Полиспонин 377
- Полиэтиленгликоль 282—283
  - эфиры 283—284
- Понастерон А 379—380
- Порфин 44—45, 86
- Празозин 503
- Пратензеин 451
- Прегнан 246—248, 369, 378
- Прегненолон 394—396
- Преднизолон 248, 366, 384
- Преднизон 384
- 6- и 8-Прениларомадендрины 428—429
- Пренилированные производные 339, 346—347, 428—429, 459, 464
- 8-Пренилнارينгенин 339
- Прилокаин 300, [7]
- Примахин 290
- Примулетин 417
- Проантоцианидины 440, 443, 448—449, 463, 475, 478
- Пробенецид 510
- Прогестерон 369—370, 382, 394—397
- Продельфинидины 444
- Пролекарства 557—561
- Пролин 49, 180, 182—183, 190
  - в биогенезе алкалоидов 312
  - в составе коллагена 224, 225
  - гидроксирование *in vivo* 191
  - кислотнo-основнoе свойства 184
  - производные и структурные аналоги 190, 201
- Промедол 293
- Пронтозил 524
- Пропандиолы 260
- Пропаноламин 200
- 6-Пропилтиопурин 549
- Пропилтиоурацил 528
- Пропоксикаин 300, [7]
- Пропранолол 509, 523, 527
- Простагландины 228, 349, 398—404
- Простан 400
- Простановая кислота 400
- Простаноиды *см.* Простагландины
- Простациклины 398—401, 404
- Протеины *см.* Белки
- Протеогликаны 227
- Протоалкалоиды 230
- Протодиосцин 376
- Протопин 295—296
- Процианидины 443—448
- Прунетин 451
- Псевдоароматичность 37, 40, 429, 459
- Псевдогваян 340—341
- Псевдоларовая В кислота 347
- Псевдоптерозин А 349
- Псевдоуридин 160
- Псевдоэфедрин 309—310
- Псилоцибин 310
- Псилоцин 310
- Птаквилозид 343
- Птеридин 8, 68
- Пулегон 326
- Пурин 8, 77, 90—91, 234
- Пуромицин 162
- Пурпуровая кислота 81
- Путресцин *см.* Тетраметилендиамин
- Пчелиный воск 262
- Рамнетин 422, 471—472
- Рамноза 100, 108
  - анализ ТСХ 465
  - в составе гликозидов флавоноидов 123, 423—425, 433
  - в составе гликозилированных изопреноидов 375—377, 379
  - в составе дисахаридов 138

- Раффиноза 143  
 Резерпин 303—304  
 Резорцин 135—136  
 Резофурин 516  
 Ретикулин 316—317  
 Ретиналь 242  
 Ретинол 240, 242, 357  
 Ретронецин 307  
 Рианодин 349—350  
 Рибит 176  
*рибо-* 99  
 Рибоза 100, 106, 115, 156, 159  
 Рибоксин *см.* Инозин  
 Рибонуклеиновые кислоты (РНК) 156,  
 165—166, 169—170  
 Рибонуклеозиды 159—160  
 Риботимидин 159  
 Рибофлавин 120, 176  
 Рибулоза 99  
 Рицинолевая кислота 253, 255  
 Ришитин 344—345  
 Роридина А 344  
*Ружички* правило 236—237, 319  
 Рутин 421, 424—425, 485, 490, 504, 493  
 — метаболизм [17]  
 Рутиноза 138—139, 425, 427, 452, [14]  
 Рутинозиды 425
- Сабинен 333  
 Сабинол 333  
 Сабиновая кислота 255  
 Сайкосапонин 355  
*Сакагучи* реакция 204  
 Салазодиметоксин 524  
 Салазопиридазин 524  
 Салициламид 531  
 Салициловая кислота 500—501, 533  
 Салицилуrowая кислота 533  
 Салютридин 316—317  
 Самандрин 380  
 Сангвинарин 295—297  
 Сангвиритрин 297  
 Сантал 451  
 $\alpha$ -Сантонин 340  
 Сапонаретин *см.* Изовитексин  
 Сапонины стероидные 351, 374—377  
 Саркозин 192-193  
 Сарментоза 373  
 Саррацин 308  
 Сарсасапогенин 375  
 Сахарные кислоты *см.* Альдаровые кислоты  
 Сахарные спирты *см.* Альдиты  
 Сахароза 113, 138—139, 143  
 Сахарозы стеарат 285  
 Секвенатор 211
- Секуринин 312  
 Селенометионин 196  
 Селеноцистеин 187  
*Селиванова* реакция 135—136  
 $\beta$ -Селинен 340  
 Сенеционин 308  
 Сенецифиллин 308  
 Серин 180—181, 183, 190, 206  
 — в структуре гликопротеинов 223, 227  
 — в структуре фосфолипидов 267  
 — декарбоксилирование *in vivo* 200  
 — кислотно-основные свойства 184  
 Серотонин 51, 200  
 Сесквиртерпеноиды 238, 336 сл., 387  
 Сестертерпеноиды 238, 350  
 Сефадексы 152—153  
 Сиаловые кислоты 111  
 Сибазон 14, 84  
 Силаболит 368  
 Симфитин 308  
 Синигрин 121  
 Сиренин 344  
 Сиссотрин 452  
 $\beta$ -Ситостерин 361  
 Скатола 58  
 Сквалан 351  
 Сквален 351, 388, [5]  
 Скипидар 321  
 Сclareол 346-347  
 Сколиmozид 424  
 Скополамин 298  
*Скраупа* синтез 94  
 Скутеллареин 417—418  
 Слиzeвая кислота 58  
 Смоляные кислоты 347—348  
 Соединения включения 150  
 Сокращенные обозначения  
 — аминокислот 180  
 — высших жирных кислот 256  
 — моносахаридов 139  
 — нуклеиновых оснований 157  
 — нуклеозидов 159—160  
 — нуклеотидов 163—164  
 — радикалов и групп 112  
 — эйкозаноидов 400—401, 407  
 Солаветивон 344—345  
 Соланидин 377  
 Соланин 377  
 Соласодин 370, 377  
 Солодовый сахар *см.* Мальтоза  
 Сорбит *см.* Глюцит  
 Сорбитали *см.* Твины  
 1,4-Сорбитан 124, 284—285  
 Сорбоза 99, 110, 132  
 Софорикозид 451—452

- Софороза 138, 424, 438  
 Спартеин 302  
 Спейсер 168—169  
 Спектральный анализ  
 —  $\alpha$ -аминокислот 204—207  
 — ароматических гетероциклов 88  
 — каротиноидов 356  
 — флавоноидов 432, 434, 469—474  
 Спермацет 262  
 $\alpha$ -Спираль 219—220, [4]  
 Спиринолактон *см.* Верошпирон  
 Спиростанолы 374—377  
 Спирты липидов 259—261, 268, 282—283  
 Спэны 284—285  
 Станозолол 368  
 Стахидрин 201  
 Стеарат натрия 280  
 Стеариловый спирт 260  
 Стеариновая кислота 252, 262, 280, 283  
 Стевиозид 349—350  
 Стереоизомерия  
 —  $\alpha$ -аминокислот 187—189  
 — моносахаридов 98—101  
 — ненасыщенных жирных кислот 254  
 — производных гонана 243—245  
 — флавоноидов 431—433, [11, 12]  
 Стерины 242, 360—363, 392—393  
 Стероиды 228, 242 *сл.*, 288, 360 *сл.*  
 — анаболические 368  
 — биогенез 392—397  
 — методы синтеза 382—384  
 — номенклатура 245—246  
 —  $5\alpha$ - и  $5\beta$ -ряды 245  
 — стереоизомерия 243—245  
 Стигмастан 246, 361  
 Стрептоцид *см.* Сульфаниламид  
 Стрихнин 290, 303  
 Строфантинин 249, 370, [8]  
 Строфантодол 370  
 $\beta$ -Структура 220, [4]  
 Стэкинг-взаимодействие 167—169  
 Сукроновая кислота 334  
 Суксаметония хлорид 502  
 Сульфадимезин 76  
 Сульфадиметоксин 76  
 Сульфазин 76  
 Сульфамонетоксин 76  
 Сульфаниламид 524, 536  
 Сульфапиридин 524  
 Сульфасалазин 524  
 Сульфатон 76  
 Сульфирование  
 — имидазола 64  
 — индола 51  
 — пиридина 21, 23  
 — пиразола 66  
 — пиррола 45  
 — тиофена 55  
 — урацила 73—74  
 — фурана 53  
 — хиолина 34  
 Сульфуреин 460  
 Сульфуретин 460  
 Сферобиозид 452  
 Сфинганин 260  
 Сфингозин 260, 269  
 Сфинголипиды 260, 265—266, 269  
 Сфингомиелины 266, 269, 286  
 Таксифолин *см.* Дигидроокверцетин  
 Таксол 348  
 Талоза 100  
 Тамариксетин 421—422  
 Тамоксифен 508—509  
 Таннин(ы) 126—127, 229  
 Таурин 195, 364, 489  
 Таурохолевая кислота 364  
 Таутомерия  
 — барбитуровой кислоты 74  
 — гликозиламинов 120  
 — diaзолов 63  
 — кольчато-цепная 105—106, 365  
 — лактим-лактаманная 30, 157  
 — моносахаридов 105—107  
 — олигосахаридов 139—140  
 — пиразолонов 66  
 — пиримидинов 71—72, 157  
 — пуринов 77—78, 81—82  
 — цикло-оксо *см.* Таутомерия, кольчато-цепная  
 Тафцин 121  
 Твины 284—285  
 Теафлавины 447—449, 487  
 Тебаин 232, 316  
 Теветоза 373  
 2-Теновая кислота 12  
 Тенулин 342  
 Теобромин 81, 234—236, 519  
 Теофиллин 81, 234—235, 519  
 Тербуталин 531  
 Термопсин 302—303  
 Терпеноиды 228, 236 *сл.*, 288, 317 *сл.*  
 — ациклические 317, 336, 346, 351  
 — биогенез 385—391  
 — бициклические 327, 340, 346  
 — классификация 238  
 — моноциклические 319, 337, 346  
 — пентациклические 353, 389  
 — тетрациклические 349, 352, 389  
 — трициклические 345, 347  
 Терпены *см.* Терпеноиды



- 1,8-Терпин 240—241, 324, 329, [5]  
Терпингидрат 240—241, 329  
 $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -Терпинены 320—321, 323—324, 326  
 $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -Терпинеолы 323—324, 329  
Терпинолен 320—321, 324  
Тестанолон 367  
Тестостерон 248, 367, 396—397, 506, 515, 558  
Тетраалкиламмониевые соли как ПАВ 281—282  
1,2,4,7-Тетрабромоментан 321  
Тетрагидроканнабинол 40  
Тетрагидропиран 430  
Тетрагидрофуран 54, 59  
1*H*-Тетразол 7, 91  
Тетраметилендиамин 200, 314  
1,1,2,3-Тетраметилциклогексан 319  
Тетратерпеноиды *см.* Каротиноиды  
Тетрацианоэтилен 168  
Тетрозы 98  
Теурилен 352  
1,3,4-Тиadiaзол 7  
Тиазины 68—69  
Тиазол 5, 60, 62, 86, 90  
Тиамин 60  
Тигогенин 375  
Тиетан 6  
5'-Тимидиловая кислота *см.* Тимидин-5'-фосфат  
Тимидин 159—160  
Тимидин-5'-фосфат 164  
Тимин 71—72, 157, 167, 169—170, [1]  
Тимнодоновая кислота 253  
Тимол 323—324, [5]  
Тимохинон 326  
Тиобинуфаридин 303  
Тиогликоксамовая кислота 121  
Тиогликозиды *см.* S-Гликозиды  
Тиогуанин 83, 158, 537  
Тиопентал 517  
Тиофан 56  
Тиофен 5, 41—42, 55—59, 85—88  
Тиофен-2-карбоновая кислота *см.* 2-Теновая кислота  
Тирамин 200  
Тиреолиберин 214—215  
Тирозин 178, 180, 182—183, 190  
— биологически важные реакции 191, 200, 202  
— в биогенезе алкалоидов 312, 315  
— кислотно-основные свойства 184  
— ксантопротеиновая реакция 203  
— производные и структурные аналоги 193—194  
— спектральные характеристики 206—207  
Тироксин 194  
Тирсиферол 364 351—352  
Тозилаты 128  
Токаирид 556  
Токоферолы 39, 490  
RP-токсин 340  
Толбутамид 515, 549, 555  
Толленса реактив 125, 141  
Толметин-глицин 558  
Томатидин 377  
Грамал 293—294  
Трансаминирование 197—199  
Трансаннулярное взаимодействие 296  
*трео*- 99  
Треоза 100  
Треонин 178, 180—181, 183, 190, [2]  
— в структуре гликопротеинов 223, 227  
— декарбоксилирование *in vivo* 200  
— кислотно-основные свойства 184  
— спектральная идентификация 205—206  
— стереоизомерия 188—189  
— фосфорилирование *in vivo* 191  
1,2,4-Триазин 7  
1,3,5-Триазин 85—86  
Триамцинолон 366, 384  
Триацилглицерины 263—265  
— алкоголиз 272  
— аналитические характеристики 271, 274—275, 277—278  
— галогенирование 274  
— гидрирование 273—274  
— гидролиз 270—271  
— жирнокислотный состав 264, 270  
— консистенция 263  
— номенклатура 264  
—  $\beta$ -окисление 275—276  
— окислительная полимеризация 274  
— омыление 270  
— переэтерификация 272—273  
— прогоркание 264, 277—279  
Трибуспонин 377  
Триглицерина эфиры 283  
Триодтиронин 194  
Тримекаин 300, [7]  
Триметилцетиламмонийбромид 282  
1,1,4-Триметилциклогептан 319  
Триметоприм 76, 515, 522  
Триозы 98  
Триптамин 51, 200  
Триптолид 348  
Триптофан 51, 58, 178, 180, 182—183, 190, 209, [2]  
— в биогенезе алкалоидов 312, 315

- декарбоксилирование *in vivo* 200
- качественные реакции 203—204
- кислотно-основные свойства 184
- спектральная идентификация 206—207
- структурные аналоги 201
- Тригерпеноиды 238, 351—355, 388—389
- 2,6,8-Трихлоропурин 78—80
- Триходонин 348—349
- Трицетин 418, 470
- Трицин 422
- Тролокс 484
- Тролокс-эквивалент 484—485
- Тромбановая кислота 403
- Тромбоксаны 398—399, 403—404
- Тропан 233, 298
- Тропин 233, 299, 313—314
- Троповая кислота 233, 299
- Тропоколлаген 225—226
- Тростниковый сахар *см.* Сахароза
- Туберкулостеариновая кислота 252
- Тубокурарин 297—298, [6]
- Туйан 327, 333
- Туйевая кислота 327
- Туйол 333
- $\alpha$ - и  $\beta$ -Туйоны 333
- Убагенин 370
- Убихиноны 339
- Углеводы *см.* Моносахариды, Олигосахариды, Полисахариды
- УДФ-глюкоза 117, 526
- УДФ-глюкуроновая кислота 526
- Умбеллулон 333
- Ундекановая кислота 252
- Ундеканол-1 260
- Ураты 80
- Урацил 71—74, 86, 157, [1]
- 5'-Уридиловая кислота *см.* Уридин-5'-фосфат
- Уридин 112, 160, 170
- Уридинтрифосфат 170
- Уридин-5'-фосфат (УМФ) 163—164
- Уроканиновая кислота 201
- Уроновые кислоты 110
- Уротропин 557
- Урсодезоксихолевая кислота 363—364
- Урсоловая кислота 353
- Фантолид** 335
- Фарнезан** 336
- $\alpha$ - и  $\beta$ -Фарнезены 336—337
- Фарнезилдифосфат 386—388
- Фарнезол 336—337
- Фелинга** реактив 125, 141
- $\alpha$ - и  $\beta$ -Фелландрены 320—321
- Феназепам 84
- Феназин 8
- Фенамин 309, 550
- Фенацетин 514—515, 532, 552
- Фенетидин 552
- Фенилаланин 178, 180, 182—83, 190, [2]
  - в биогенезе алкалоидов 312, 315—316
  - в составе аспартама 214
  - в составе биологически активных веществ 215—217
  - гидроксилирование *in vivo* 202
  - кислотно-основные свойства 184
  - ксантопротеиновая реакция 203
  - спектральные характеристики 206—207
- Фенилацетон 520
- Фенилбутазон *см.* Бутадион
- 4-Фенилбутановая кислота 506
- Фенилгидразин 67
- Фенилизотиоцианат 210
- Фенилуксусная кислота 549
- 2-Фенилэтанол 335
- Фенкарол 291
- Фенобарбитал 75
- Фенодоксин 293—294
- Феноксазин 8, 69—70
- Фенолоксиклоты 438, 483
- Фенотиазин 8, 69—71, 76—77
- Фентанил 293—294
- Фентон** реакция 492
- Фенхан 327, 334
- Фенхены 334
- Фенхильовый эфир L-(аспартиламино)-малоновой кислоты 334
- $\alpha$ - и  $\beta$ -Фенхолы 334
- Фенхон 334—335
- Фенэтиламин 308
- Фепромарон 40
- Ферменты, классификация 497
- Феруловая кислота 438
- Физетин 420, 471, 473
- Физостигмин 306
- Фитановая кислота 346
- Фитоалексины 344—345
- Фитоин 390—391
- Фитол 346
- Фитопростаны 411
- Фитостерины 246, 361, 393
- Фитоэстрогены 453
- Флаван 38, 440
- Флаван-3,4-диолы 416, 442, 455, [16]
- Флаван-3-олы 415—416, 439—443, 455, 475, 477
  - антирадикальная активность 485, 487
- Флаванон(ы) 38—39, 415—416, 419
  - антирадикальная активность 485—486
  - в биогенезе флавоноидов 455

- пищевые источники 475
- спектральные характеристики 469—470, 472—473
- Флаванолы 416, 421, 469—470, 472—473, 475, 485
- Флавиановая кислота 204
- Флавин *см.* Изааллоксазин
- Флавинадениндинуклеотид (ФАД, ФАДН<sub>2</sub>) 176—177
- Флаво(н) 38—39, 415—416
  - антирадикальная активность 485—486
  - в биогенезе флавоноидов 455
  - пищевые источники 475
  - спектральные характеристики 469—470, 472—473
- Флавоноиды 38—39, 288, 339, 413 *сл.*
  - антиоксидантная активность 488—490
  - антирадикальная активность 484—488
  - базовые структуры 416, 434, 440, 450, 454, 459
  - биогенез 442, 454—455
  - биодоступность 479—480
  - биологическая активность 492—494
  - С-гликозиды 426—427, 463
  - О-гликозиды 421, 423—427, 452, 460
  - — ацилированные 427—428, 453, 460
  - как микронутриенты 475—479
  - классификация 415—416
  - конъюгирование 481, [17]
  - копигментация 437—439
  - метаболизм 480—484
  - методы исследования 432, 434, 461 *сл.*
  - метоксизамещенные 421—422, 451
  - модели гидроксизамещения 419, 456
  - номенклатура 417
  - С-пренилированные 428—429, 460—461, 464
  - пространственное строение 429—430
  - стереоизомерия 431—433
  - эпимеризация 432, 441—442
- Флавонолы 416, 420
  - антирадикальная активность 485
  - в биогенезе флавоноидов 455
  - пищевые источники 475—476
  - спектральные характеристики 469—470, 472—473
  - стереоизомеры [12]
- Фламин 457
- Флоретин 458—459
- Флоридзин 458
- Флороглюцин 136
- Флуметазон 245, 366
- Фолиевая кислота 68
- Фоменон 344
- Формальдегид 557
- Формононетин 451, 475, 485
- Формулы
  - Колли—Толленса 102
  - Ньюмена 244
  - Фишера 99, 102—103, 188, 264
  - Хеурса 103—104
- Фосфатидилглицерины 268
- Фосфатидилинозиты 268
- Фосфатидилсерины 267, 286
- Фосфатидилхолины 267, 271, 286
- Фосфатидилэтаноламины 267
- Фосфатидовые кислоты 266
- Фосфатиды 266—268
- 3'-Фосфоаденозин-5'-фосфосульфат 530
- Фосфолипиды 266—269
- Фосфорилирование 171, 191
- Фосфорновольфрамовая кислота 229
- Фосфорномолибденовая кислота 204, 229
- Фосфэстрол 502, 560
- Фриделя—Крафтса* реакция 22, 46, 53, 55, 66, 309
- Фруктоза 99—100, 113, 115, 134, 138
- Фруктозо-1,6-дифосфат 113
- Фруктозо-6-фосфат 134
- Фтивазид 27, 557
- Фторафур 76, 158
- Фторурацил 76, 158
- Фузидиевая кислота 381
- Фукоза 143, 223, 355
- Фукоксантин 356, 358
- Фурадонин 59
- Фуразолидон 59
- Фуран 5, 41—42, 52—54, 58—59, 85—88
- Фуран-2-карбоновая кислота *см.* Пироглизиновая кислота
- Фуранозы 102—103
- Фурацилин 53
- 3-(2-Фурил)аланин 193
- 2-Фуровая кислота *см.* Пироглизиновая кислота
- Фуростанолы 374—377
- Фурфураль *см.* Фурфурол
- Фурфуриловый спирт 59
- Фурфурол 12, 53, 58—59, 135
- Фускол 346
- Фустин 421
- Халкон(ы) 415—416, 454—459, 469, 472—473
- Хамазулен 341
- Хамовая кислота 333
- Ханоклавин 315
- Хелеритрин 295—297
- Хелидонин 295—296
- Хенодезоксихолевова кислота 363—364
- Хингамин 15, 290

Хинидин 290, 507, 553  
 Хинин 231, 290  
 Хиноидные структуры 47, 436  
 Хинолизидин 301, 304, 313  
 Хиолин 8, 33, 41, 231, 290  
 — аминирование 35  
 — ароматичность 33, 87  
 — восстановление 28  
 — гидроксирование 35  
 — окисление 27  
 — основные свойства 33, 90  
 — синтез по Скраупу 94  
 — электрофильное замещение 33—34  
 Хиолиновая кислота 12  
 Хиоцид 290  
 Хинуклидил-3-бензилат 291  
 Хинуклидин 291  
 Хитин 149  
 Хитозан 149  
 Хлорзепид 84  
 Хлорамфеникол *см.* Левомецетин  
 Хлоральгидрат 522  
 Хлоридин 291  
 Хлорзоксазон 515  
 Хлоропрокаин 300, [7]  
 Хлорофилл 3, 41, 326, 339  
 Хлорохлинхлорид 349  
 Хлорпропамид 505, 555  
 Хлорфентермин 521  
 Холан 246—247, 363  
 Холевая кислота 247, 363, 394  
 Холекальциферол 362  
 Холестан 246, 364, 378  
 Холестерин 246—247, 262, 360—361, 363, 382, 392—396  
 Холин 202, 267, 276, 502  
 Хондроитинсульфаты 155  
 Хризин 418—419, 470, 475, 485—486  
 Хризозериол 421—422, 481  
 Хроман(ы) 38, 440  
 Хромен(ы) 8, 38, 417  
 Хромон 38  
*Хюккеля* правило 17, 33, 36, 44—45, 61, 70  
  
 Цедрен 345  
 Цедрол 345  
 Целлобиоза 139—140, 146  
 Целлюлоза 146—149  
 Цембрен 346  
 Церамиды 261, 265, 269  
 Цервоновая кислота 253  
 Церебрин 260—261  
 Цереброзиды 266, 269—270  
 Церебролизин 209  
 Цереброновая кислота 255  
 Церилловый спирт 260—261  
  
 Церотиновая кислота 252  
 Цетилловый спирт 260—261, 283, 285  
 Цетилпальмитат 262  
 Цетилпиридинийхлорид 282  
 Цетилполиглюкозид 285  
 Цефалоридин 60  
 Цефалостатин 14 380—381  
 Цефалотин 60  
 Цефам 16  
 Цианидин 434—436, 475, 486, [16]  
 Цианидиновая проба 437, [16]  
 Цианин 434—435  
 Цибетон 336  
 Циклоартенол 388—389  
 Циклобутоний [6]  
 Циклооктен 296—297  
 Циклопентадиен 86  
 Циклофенхен 334  
 Цимароза 373  
*п*-Цимол 320, 322  
 Цинарозид 424  
 Цингибирен 337  
 1,8-Цинеол 324—325  
 Цинхонидин 290  
 Цинхонин 290  
 Ципрофлоксацин 35  
 Цистеамин 200  
 Цистеин 178—181, 183  
 — в формировании третичной структуры белков 212, 222  
 — декарбокислирование *in vivo* 200  
 — кислотнo-основнoе свойства 184  
 — окисление 191, 202, 212  
 — специфические реакции 203  
 — стереоизомерия 188  
 — структурные аналоги 194—195  
 Цистеиновая кислота 194—195  
 Цистеинсульфиновая кислота 194—195  
 Цистин 189, 191, 202  
 Цитарабин *см.* Арабинозилцитозин  
 5'-Цитидиловая кислота *см.* Цитидин-5'-фосфат  
 Цитидин 159—160, 170  
 Цитидинтрифосфат 170  
 Цитидин-5'-фосфат (ЦМФ) 164  
 Цитизин 301—302  
 Цититон 302  
 Цитозин 71—74, 157, 167, 169—170, [1]  
 Цитохром а 339  
 Цитохромы Р-450 497, 515—516  
 Цитраль 239—240, 317  
 Цитрин 413  
 Цитронеллаль 317, 319  
 Цитронеллол 317, 319  
 Цитруллин 196

- Чаргаффа* правила 169  
 Чаульмуговая кислота 253  
 Число омыления 271, 278  
*Чичибабина* реакция 24—25, 70
- Шифт-реагенты** 470—474
- Щавелевоуксусная кислота** 198
- Эвгенол** 335-336  
 $\alpha$ - и  $\beta$ -Эвдесмолы 340  
*Эдмана* метод 210—211  
 Эзеролин 306  
 Эйкозаноиды 258, 288, 398 сл.  
 — биосинтез 404—405  
 — классификация 398  
 — метаболизм 405—407  
 — номенклатура 402—403, 407  
 Эйкозанол-1 260  
 Эйкозапентаеновая кислота 257—258, 411  
 Эквиленин 368—369  
 $\alpha$ - и  $\beta$ -Экдизоны 379  
 Экдистероиды 378—380  
 Экгонин 233, 502  
 Элаидиновая кислота 254  
 Элаидиновая проба 254  
 Элеман 338  
 Электрофильное замещение  
 — в азинах и диазинах 70—71  
 — в азолах 62—63  
 — в диазолах 63—66  
 — в индоле 51  
 — в кумаринах 40  
 — в пиридине 18—19, 22—23  
 — в пирроле, фуране и тиофене 43—48, 52—56  
 — в хинолине 33—34  
 Элеман 338  
 Элениум *см.* Хлосепид  
 $\beta$ -Элиминирование 141, 202  
 Элимоклавин 315  
 Эмульгаторы 283  
 Эндорфины 215  
 Энергия резонансная 87  
 Энкефалины 215  
 Энтеродиол 453  
 Энтеролактон 453  
 Энтеролигнаны 453—454  
 Эпигаллокатехин 441—442, 475, 477, 485  
 Эпигаллокатехин-3-галлат 443, 475, 477, 485, 487  
 Эпикатехин 441  
 — антиоксидантная активность 490  
 — антирадикальная активность 485, 487  
 — биодоступность 479  
 — как мономерная единица процианидинов 445—447  
 — пищевые источники 475, 477  
 — эпимеризация 442  
*ent*-Эпикатехин 441—442  
 Эпикатехин-3-галлат 443, 475, 485, 487  
 8-Эпикрепиозид G 341  
 Эпилупинин 301  
 Эпимеры 101  
 Эргоалкалоиды 304—305, 315, 339  
 Эргокальциферол 362  
 Эргокорнин 304  
 Эргокриптин 304  
 Эргокрестин 304  
 Эрголин 304, 315  
 Эргометрин 304  
 Эргостан 246  
 Эргостерин 362  
 Эрготал 305  
 Эрготамин 304—305  
 Эриодиктиол 419, 486  
*эритро-* 99  
 Эритроза 100  
 Эритромицин 515  
*Эрлиха* реакция 47, 204  
 Эрнандульцин 337  
 Эруковая кислота 253  
 Эстрадиол 249, 397, 452  
 Эстран 246, 248  
 Эстриол 245, 369, 397  
 Эстрон 249, 397  
 Этакриновая кислота 535  
 Этаминал-натрий 75  
 Этанол 147, 151, 176, 513  
 Этацизин 540—547  
 Этидокаин 300, [7]  
 Этиленгликоль 260  
 Этилендиамин 235  
 Этинилэстрадиол 369  
 Этистерон 370  
 Этмозин 77, 517  
 Эуфиллин 235  
 Эфедрин 308—310  
 Эфирные масла 237—238  
 $\Delta^2$ -Эффект 107  
 Эхинопсин 292
- Юккагенин** 375  
**Юниперовая кислота** 255  
*Юрьева* реакция 58
- Яблочная кислота** 72  
**Янтарная кислота** 287, 502  
**Янтарный альдегид** 299

# Именной указатель

- Адамкевич А. 204  
Альдер К. 54, 274, 320—321, 326  
Амадори М. 120  
Астбери У. 220  
Байер А. 75, 101, 382  
Бенгхем А. 286  
Бернал Дж. Д. 222  
Био Ж. Б. 328  
Бишлер А. 95  
Бражникова М. Г. 217  
Браконно А. 178  
Браун Ю. 295  
Брэнстед Й. Н. 89, 185  
Быков В. А. 494  
Вагнер Е. Е. 332  
Валлах О. 236  
Ван Экенштейн В. А. 134, 141  
Вейн Дж. 400  
Вессели Ф. 463—464  
Видман О. 6  
Виллигер В. 382  
Вильсмайер А. 46, 54  
Вильштеттер Р. М. 299, 435  
Вильямсон А. 147  
Виндаус А. 376  
Вольф Л. 47, 325  
Ганч А. 6  
Гаузе Г. Ф. 217  
Гесс Б. А. 87  
Гофман А. 305  
Гриньяр В. 25, 32  
Данилевский А. Я. 178  
Дильс О. П. Г. 54, 274, 320—321, 326  
Дьюар М. 87  
Канницаро С. 59  
Кёнигс В. 116—117  
Кёссель А. 156  
Кижнер Н. М. 47, 325  
Кнорр Л. 92—93  
Кнорр Э. 116—117  
Колли А. А. 101—102  
Колумб Х. 445  
Колхир В. К. 494  
Кори Р. 220  
Крафтс Дж. М. 22, 46, 53, 55, 66, 309  
Крик Ф. 166—167  
Ладенбург А. 289  
Линней К. 445  
Лобри де Брюин К. А. 134, 141  
Лоури Т. М. 89  
Манних К. 315  
Марковников В. В. 366  
Меервейн Г. Л. 332  
Меньшиков Г. П. 307  
Михаэль А. 116  
Мишер Ф. 156  
Мозер Г. 463—464  
Молиш Г. 135  
Наметкин С. С. 332  
Напиральский Б. 95  
Орехов А. П. 230, 302, 307  
Пааль К. 92  
Паули А. В. 66  
Полинг Л. К. 220, 225  
Преображенский Н. А. 311  
Реней М. 57  
Робинсон Р. 299, 435  
Ружичка Л. 237, 319  
Сакагучи С. 204  
Самуэльсон Б. 400  
Селиванов Т. 135  
Сенгер Ф. 216  
Сент-Дьёрдьи А. 413  
Сергюрнер Ф. В. 232  
Скрауп З. Х. 94  
Сократ 289  
Терентьев А. П. 44  
Толленс Б. 101—102, 125, 141  
Тюкавкина Н. А. 494  
Уотсон Дж. Д. 166—167  
Фентон 492  
Фишер Э. Г. 78, 99, 102—103, 115—16,  
136, 141, 188, 264  
Фридель Ш. 22, 46, 53, 55, 65, 309  
Хаак А. 46, 54  
Хеуорс У. 103, 107—108, 129  
Ходжкин Д. 232  
Хюккель Э. 17, 33, 36, 44—45, 61, 70, 87  
Циглер К. 326  
Чаргафф Э. 169  
Чичибабин А. Е. 24, 27, 59, 70, 311  
Шаад Л. 87  
Шемякин М. М. 213  
Шееле К. В. 77  
Шопф К. 311 299  
Эдман П. 210  
Эйлер У. 400  
Эрлих П. 47, 204  
Юрьев Ю. К. 58

# Оглавление

## Часть V

### ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

#### Глава 26. Классификация и номенклатура гетероциклических соединений

26.1. Классификация	3
26.2. Номенклатура моноциклических гетероциклов	5
26.2.1. Тривиальные названия	5
26.2.2. Систематическая номенклатура	6
26.3. Номенклатура конденсированных гетероциклических систем	8
26.3.1. Тривиальные названия	8
26.3.2. Систематическая номенклатура	8
26.4. Номенклатура производных гетероциклических соединений	11
26.5. Примеры использования систематической номенклатуры	13
26.5.1. Построение структуры по систематическому названию	13
26.5.2. Построение систематических названий	14

#### Глава 27. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

27.1. Группа пиридина	16
27.1.1. Строение и общая характеристика реакционной способности	17
27.1.2. Основные свойства	20
27.1.3. Реакции с электрофильными реагентами	20
27.1.4. Реакции с нуклеофильными реагентами	23
27.1.5. Окисление и восстановление	26
27.1.6. Производные пиридина	28
27.1.7. Хинолин и изохинолин	33
27.2. Группа пирана	36
27.2.1. Соли пирилия и пироны	38
27.2.2. Производные бензопирана	41
27.3. Отдельные представители	

#### Глава 28. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

28.1. Строение и общая характеристика реакционной способности	41
28.2. Группа пиррола	44
28.2.1. Кислотные и основные свойства	45
28.2.2. Реакции электрофильного замещения	45
28.2.3. Окисление и восстановление	48
28.2.4. Индол	50
28.3. Группа фурана	52
28.3.1. Реакции электрофильного замещения	52
28.3.2. Реакции присоединения и раскрытия цикла	54
28.4. Группа тиафена	55
28.4.1. Реакции электрофильного замещения	55
28.4.2. Реакции, идущие с нарушением ароматичности	56
28.5. Отдельные представители	58

#### Глава 29. Гетероциклы с двумя и более гетероатомами

29.1. Азолы	60
29.1.1. Строение и общая характеристика реакционной способности	61
29.1.2. Имидазол	63

29.1.3. Пиразол	65
29.2. Азины	68
29.2.1. Общая характеристика реакционной способности	69
29.2.2. Производные азинов	77
29.3. Пурины	77
29.3.1. Общая характеристика реакционной способности	78
29.3.2. Гидрокси- и аминопроизводные пурина	80
29.4. Азепины и диазепины	83

**Глава 30.** Сравнительная характеристика некоторых фундаментальных свойств гетероциклов и общая стратегия их синтеза

30.1. Сравнительная оценка ароматичности	85
30.1.1. Структурные критерии ароматичности	85
30.1.2. Энергетические критерии ароматичности	86
30.1.3. Магнитные критерии ароматичности	88
30.1.4. Химические критерии ароматичности	88
30.2. Кислотность и основность	89
30.2.1. Основные свойства	89
30.2.2. Кислотные свойства	90
30.3. Синтез гетероциклических систем	91
30.3.1. Основные пути синтеза	91
30.3.2. Примеры синтеза гетероциклических соединений	93

**Часть VI**

**БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ**

**Глава 31.** Моносахариды

31.1. Структура и стереоизомерия	97
31.1.1. Классификация	98
31.1.2. Стереоизомерия и номенклатура	98
31.1.3. Циклические формы	101
31.1.4. Таутомерия	105
31.1.5. Неклассические моносахариды и производные моносахаридов	107
31.2. Физические свойства	113
31.3. Химические свойства моносахаридов и их производных	114
31.3.1. Реакции полуацетального гидроксила	114
31.3.2. Реакции карбонильной группы	123
31.3.3. Реакции спиртовых гидроксильных групп	126
31.3.4. Превращения моносахаридов под действием кислот и оснований	134

**Глава 32.** Олиго- и полисахариды

32.1. Олигосахариды	137
32.1.1. Структура и номенклатура	137
32.1.2. Химические свойства	140
32.1.3. Отдельные представители	142
32.2. Полисахариды	144
32.2.1. Общая характеристика	144
32.2.2. Физические и химические свойства	145
32.2.3. Целлюлоза	146
32.2.4. $\alpha$ -D-Глюканы	149
32.2.5. Гетерополисахариды	153

**Глава 33.** Нуклеозиды. Нуклеотиды. Нуклеиновые кислоты

33.1. Нуклеозиды	157
33.2. Нуклеотиды	162



33.3. Нуклеиновые кислоты . . . . .	165
33.4. Нуклеозидполифосфаты . . . . .	170
33.5. Никотинамиднуклеотиды . . . . .	173
<b>Глава 34. <math>\alpha</math>-Аминокислоты. Пептиды и белки</b>	
34.1. $\alpha$ -Аминокислоты . . . . .	178
34.1.1. Строение, классификация и номенклатура . . . . .	179
34.1.2. Стереоизомерия . . . . .	187
34.1.3. Модифицированные и непротеиногенные $\alpha$ -аминокислоты . . . . .	190
34.1.4. Биологически важные химические реакции . . . . .	197
34.1.5. Аналитически важные химические реакции . . . . .	203
34.1.6. Спектральная идентификация $\alpha$ -аминокислот . . . . .	204
34.2. Первичная структура пептидов и белков . . . . .	207
34.2.1. Аминокислотный состав . . . . .	208
34.2.2. Аминокислотная последовательность . . . . .	210
34.2.3. Классификация, строение и номенклатура пептидов . . . . .	211
34.2.4. Пептиды как биологически активные соединения и лекарственные средства . . . . .	213
34.3. Пространственное строение полипептидов и белков . . . . .	218
34.3.1. Электронное и пространственное строение пептидной группы . . . . .	218
34.3.2. Структурная организация белковых молекул . . . . .	219
34.4. Белково-углеводные комплексы . . . . .	223
34.4.1. Гликопротеины . . . . .	223
34.4.2. Протеогликаны . . . . .	227

## **Часть VII**

### **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

#### **Глава 35. Алкалоиды I**

35.1. Общая характеристика . . . . .	228
35.2. Классификация и номенклатура . . . . .	230
35.3. Группы алкалоидов . . . . .	230
35.3.1. Алкалоиды группы пиридина и пиперидина . . . . .	230
35.3.2. Алкалоиды группы хинолина . . . . .	231
35.3.3. Алкалоиды группы изохинолина . . . . .	232
35.3.4. Алкалоиды группы тропана . . . . .	233
35.3.5. Алкалоиды группы пурина . . . . .	234

#### **Глава 36. Изопреноиды**

36.1. Терпеноиды . . . . .	236
36.1.1. Классификация и номенклатура . . . . .	238
36.1.2. Монотерпеноиды . . . . .	239
36.1.3. Ди- и тетратерпеноиды . . . . .	242
36.2. Стероиды . . . . .	242
36.2.1. Стереоизомерия . . . . .	243
36.2.2. Номенклатура . . . . .	245
36.2.3. Стерины . . . . .	246
36.2.4. Желчные кислоты . . . . .	247
36.2.5. Кортикостероиды . . . . .	247
36.2.6. Андрогенные гормоны . . . . .	248
36.2.7. Эстрогенные гормоны . . . . .	248
36.2.8. Сердечные гликозиды . . . . .	249

#### **Глава 37. Липиды**

37.1. Основные структурные компоненты . . . . .	251
---	-----

37.1.1.	Высшие жирные кислоты	251
37.1.2.	Спирты	259
37.2.	Простые липиды	261
37.2.1.	Воски	261
37.2.2.	Триацилглицерины	263
37.2.3.	Церамиды	265
37.3.	Сложные липиды	266
37.3.1.	Фосфолипиды	266
37.3.2.	Сфинголипиды	269
37.3.3.	Гликолипиды	269
37.4.	Свойства липидов	270
37.4.1.	Гидролиз	270
37.4.2.	Переэтерификация	272
37.4.3.	Реакции присоединения	273
37.4.4.	Окислительная полимеризация	274
37.4.5.	Окисление	275
37.5.	Поверхностно-активные вещества	279
37.5.1.	Ионогенные ПАВ	280
37.5.2.	Неионогенные ПАВ	282
37.5.3.	Липосомы	286

## **Часть VIII**

### **ИЗБРАННЫЕ ГЛАВЫ ПО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМ СОЕДИНЕНИЯМ**

#### **Глава 38. Алкалоиды II**

38.1.	Алкалоиды группы пиридина и пиперидина	289
38.2.	Алкалоиды группы хинолина	290
38.3.	Алкалоиды группы изохинолина	292
38.4.	Алкалоиды группы тропана	298
38.5.	Алкалоиды группы хинолизидина	301
38.6.	Алкалоиды группы индола	303
38.7.	Алкалоиды группы пирролизидина	307
38.8.	Алкалоиды группы фенэтиламина	308
38.9.	Прочие группы алкалоидов	310
38.10.	Биогенез алкалоидов	312

#### **Глава 39. Терпеноиды**

39.1.	Монотерпеноиды	317
39.1.1.	Ациклические монотерпеноиды	317
39.1.2.	Моноциклические монотерпеноиды	319
39.1.3.	Бициклические монотерпеноиды	327
39.2.	Сесквитерпеноиды	336
39.2.1.	Ациклические сесквитерпеноиды	336
39.2.2.	Моноциклические сесквитерпеноиды	337
39.2.3.	Бициклические сесквитерпеноиды	340
39.2.4.	Трициклические сесквитерпеноиды	345
39.3.	Дитерпеноиды	345
39.3.1.	Ациклические дитерпеноиды	346
39.3.2.	Моноциклические дитерпеноиды	346
39.3.3.	Бициклические дитерпеноиды	346
39.3.4.	Трициклические дитерпеноиды	347
39.3.5.	Тетрациклические дитерпеноиды	349
39.4.	Сестертерпеноиды	350
39.5.	Тритерпеноиды	351
39.5.1.	Ациклические тритерпеноиды	351

39.5.2. Тетрациклические тритерпеноиды	352
39.5.3. Пентациклические тритерпеноиды	353
39.6. Тетратерпеноиды (каротиноиды)	355
39.7. Полипренолы	359
<b>Глава 40. Стероиды</b>	
40.1. Стерины	360
40.2. Желчные кислоты	363
40.3. Кортикостероиды	364
40.4. Андрогенные гормоны	367
40.5. Эстрогенные гормоны	368
40.6. Гестагенные гормоны	369
40.7. Сердечные гликозиды	370
40.8. Стероидные сапонины	374
40.9. Стероидные алкалоиды	377
40.10. Экдистероиды	378
40.11. Прочие группы стероидов	380
40.12. Синтетические и полусинтетические методы получения стероидов	382
40.13. Биогенез изопреноидов	385
40.13.1. Образование мевалоновой кислоты	385
40.13.2. Образование активных форм изопрена	385
40.13.3. Биогенез моно- и сесквитерпеноидов	387
40.13.4. Биогенез тритерпеноидов	388
40.13.5. Биогенез каротиноидов	390
40.13.6. Биогенез стеринов	392
40.13.7. Биогенез желчных кислот	393
40.13.8. Биогенез стероидных гормонов	394
40.13.9. Биогенез карденолидов	397
<b>Глава 41. Эйкозаноиды</b>	
41.1. Эйкозаноиды циклооксигеназного пути	399
41.1.1. Простагландины и простациклины	400
41.1.2. Тромбоксаны	403
41.1.3. Биосинтез и метаболизм простаноидов	404
41.2. Продукты липоксигеназного пути	407
41.3. Изоййкозаноиды	409
41.4. Некоторые кислородсодержащие производные других полиненасыщенных жирных кислот	411
<b>Глава 42. Флавоноиды</b>	
42.1. Классификация, строение, номенклатура	415
42.1.1. Флавоны, флаваноны	416
42.1.2. Антоцианидины	433
42.1.3. Флаван-3-олы	439
42.1.4. Изофлавоноиды	449
42.1.5. Халконы	454
42.1.6. Ауроны	459
42.2. Некоторые методы исследования флавоноидов	461
42.2.1. Подготовка растительного материала и экстракция	461
42.2.2. Гидролитическое расщепление	463
42.2.3. Тонкослойная хроматография	466
42.2.4. Высокоэффективная жидкостная хроматография	467
42.2.5. Абсорбционная спектроскопия	469
42.3. Флавоноиды как микронутриенты	475
42.4. Биодоступность и метаболизм флавоноидов	479

42.5. Флавоноиды как антиоксиданты и биологически активные вещества .....	484
42.5.1. Химическая природа антирадикальных свойств флавоноидов .....	484
42.5.2. Основные пути антиоксидантного действия флавоноидов .....	488
42.5.3. Некоторые аспекты биологической активности флавоноидных фитопрепаратов .....	492
<b>Глава 43. Метаболизм лекарственных веществ (химический аспект)</b>	
43.1. Общие положения .....	494
43.1.1. Ферментные системы организма, осуществляющие метаболические превращения .....	496
43.1.2. Пути метаболических превращений лекарственных веществ .....	498
43.2. Реакции I фазы биотрансформации .....	500
43.2.1. Реакции гидролиза .....	501
43.2.2. Реакции окисления .....	504
43.2.3. Реакции восстановления .....	522
43.3. Реакции II фазы биотрансформации .....	525
43.3.1. Конъюгация с глюкуроновой кислотой .....	526
43.3.2. Конъюгация с серной кислотой .....	529
43.3.3. Конъюгация с аминокислотами .....	532
43.3.4. Конъюгация с глутатионом .....	533
43.3.5. <i>N</i> -Ацетилирование .....	535
43.3.6. Реакции метилирования .....	537
43.4. Аналитические методы исследования метаболизма лекарственных веществ ....	538
43.5. Изменение метаболизма лекарственных веществ под влиянием различных факторов .....	547
43.6. Токсичные метаболиты .....	551
43.7. Активные метаболиты .....	553
43.8. Метаболизм и конструирование лекарств. Пролекарства .....	555
43.9. Значение проблемы метаболизма лекарственных веществ для медицины и фармации .....	561
Предметный указатель .....	562
Именной указатель .....	586