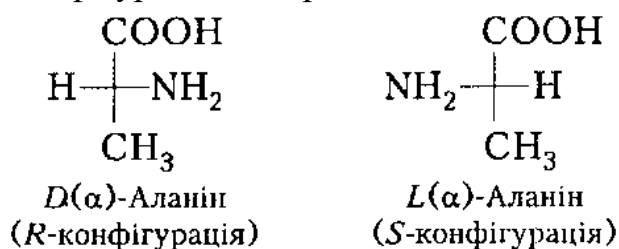


## Тема: Гетерофункціональні сполуки. α-амінокислоти. Білки. Вуглеводи (цукри).

Амінокислотами називаються сполуки, які містять одночасно аміно- та карбоксильну групи. За правилами систематичної номенклатури ІУРАС назви амінокислот складаються з назви карбонової кислоти з додаванням префікса *аміно-*. Положення NH<sub>2</sub>- груп позначається цифрою. Тривіальні назви застосовуються аналогічно назвам гідроксикислот. Через значну роль амінокислоти при утворенні білків для них збережені історичні назви. У свою чергу, серед найпоширеніших амінокислот існують також двоосновні, з двома аміногрупами, з іншими функціональними групами (-OH, -SH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-), з гетероциклами тощо.

Усі α-амінокислоти, крім амінооцтової, містять хіральний (асиметричний) атом вуглецю та існують у вигляді енантіомерів. Усі природні α-амінокислоти, з яких побудовані білки, відносяться до (L)-ряду, більшість з яких має S-конфігурацію, наприклад:



### Методи одержання

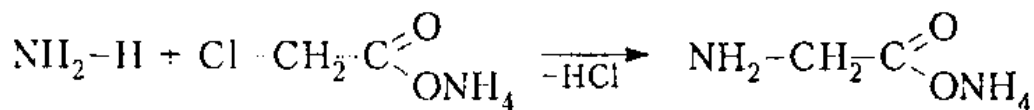
**1. Гідроліз білкових речовин.** Гідролізом білків у присутності кислот утворюють складні суміші, які містять до 20 різних амінокислот і які потім розділяють на індивідуальні. Так, ще 1820 р. А. Браконно вперше з желатини виділив гліцин, або глікокол (від грецьк. *glycys* - солодкий і лат. *colla* - клей). У промисловості, як правило, гідролізу піддають кров, роги, копита, пір'я. Однак обмеженість вихідної білкової сировини стримує поширення даного методу.

**2. Мікробіологічний синтез.** Усе більшого значення набуває мікробіологічний синтез, заснований на здатності деяких мікроорганізмів (*Micrococcus* або *Brevibacterium*) виробляти певні амінокислоти. У такий спосіб у промисловості з поживного середовища (меляси, білкових гідролізатів) добувають кормовий концентрат лізину (2,6-діаміногексанової кислоти).

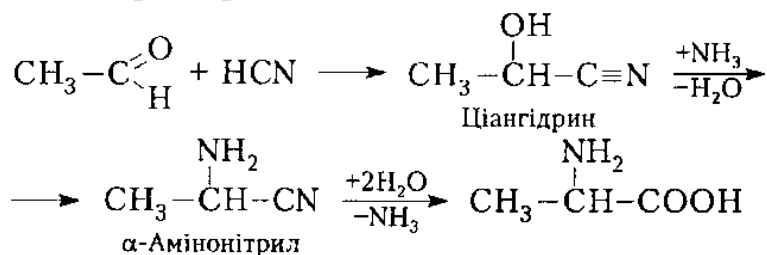
Важливим є те, що мікробіологічний синтез дозволяє отримувати тільки необхідну L-форму амінокислот, у той час як при застосуванні синтетичних методів завжди утворюється рацемічна суміш *D*- і *L*-конфігурацій.

Нижче розглянуті синтетичні методи.

**3. Одержання з галогенозаміщених кислот (Е. Фішер).** Даний метод застосовується в першу чергу для синтезу  $\alpha$ -амінокислот при дії аміаку на відповідні солі кислот:

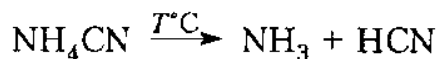
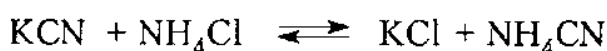


**4. Одержання з ціангідринів ( $\alpha$ -гідроксинітрилів).** При дії аміаку на ціангідрини утворюються  $\alpha$ -аміонітрили, які далі гідролізуються до  $\alpha$ -амінокислот (метод А. Штреккера):

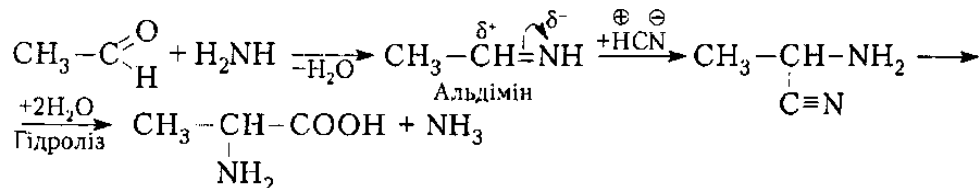


Нуклеофільному заміщенню гідроксильної групи сприяє вплив сильноакцепторної нітрильної групи в  $\alpha$ -положенні.

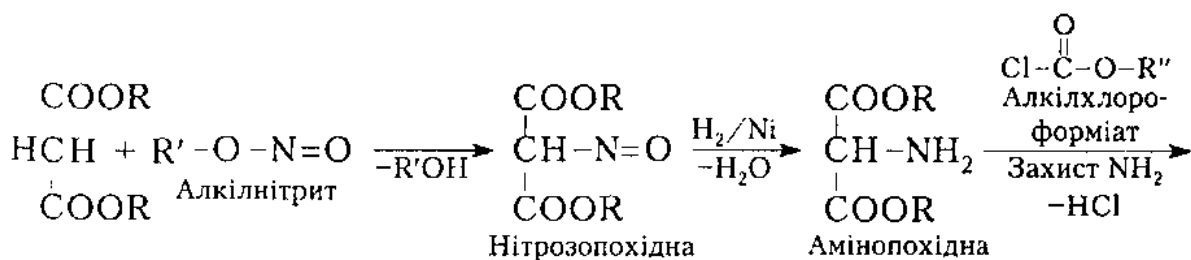
**5. Одержання за методом М. Зелінського.** М. Зелінський (1906 р.) модифікував метод Штреккера шляхом заміни ціанідної кислоти та аміаку на суміш KCN та  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , що дозволяє отримувати необхідні компоненти HCN і  $\text{NH}_3$  в реакційному середовищі (*in statu nascendi*):

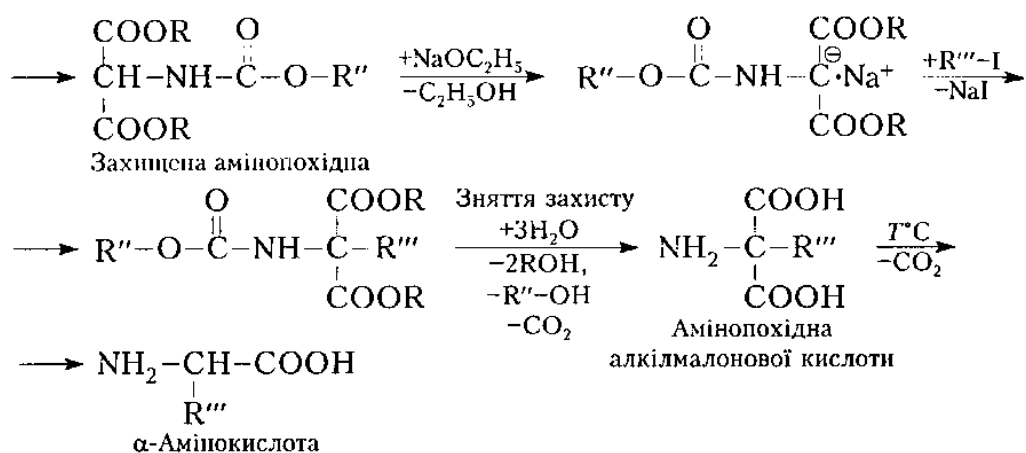


При взаємодії альдегіду з аміаком утворюється альдімін, який реагує з ціанід-аніоном електрофільним атомом вуглецю. Одержаний аміонітрил гідролізується до відповідної амінокислоти аналогічно нітрильним сполукам:

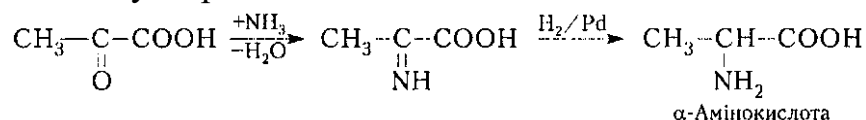


**6. Одержання з малонового естеру (для  $\alpha$ -амінокислот).** За допомогою послідовних перетворень з малонового естеру отримують необхідні  $\alpha$ -амінокислоти:



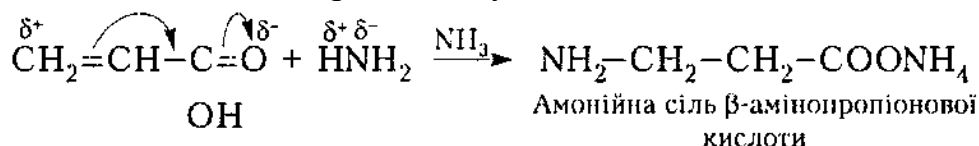


**7. Амінування  $\alpha$ -кетокислот у присутності паладію.** Для одержання  $\alpha$ -амінокислот у промисловості набуває все більшого значення саме імінування кетокислот у присутності Pd або Pt, використовуючи для цього здатність кетокислоти утворювати відповідний кетімін:

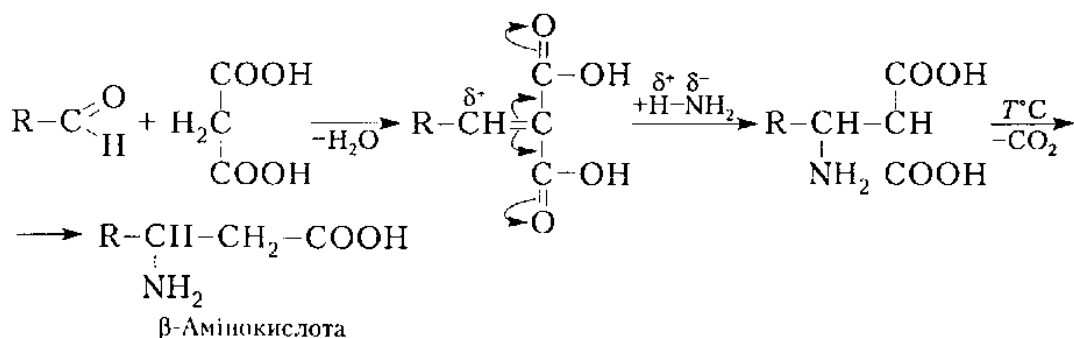


Розглянуті методи застосовуються для одержання  $\alpha$ -амінокислот. Для синтезу  $\beta$ -амінокислот використовують нижче наведені.

**8. Приєднання аміаку до ненасичених  $\alpha,\beta$ -кислот.** Приєднання аміаку до спряжених  $\alpha, \beta$ -ненасичених кислот відбувається всупереч правилу Марковникова аналогічно їх гідрогалогенуванню:



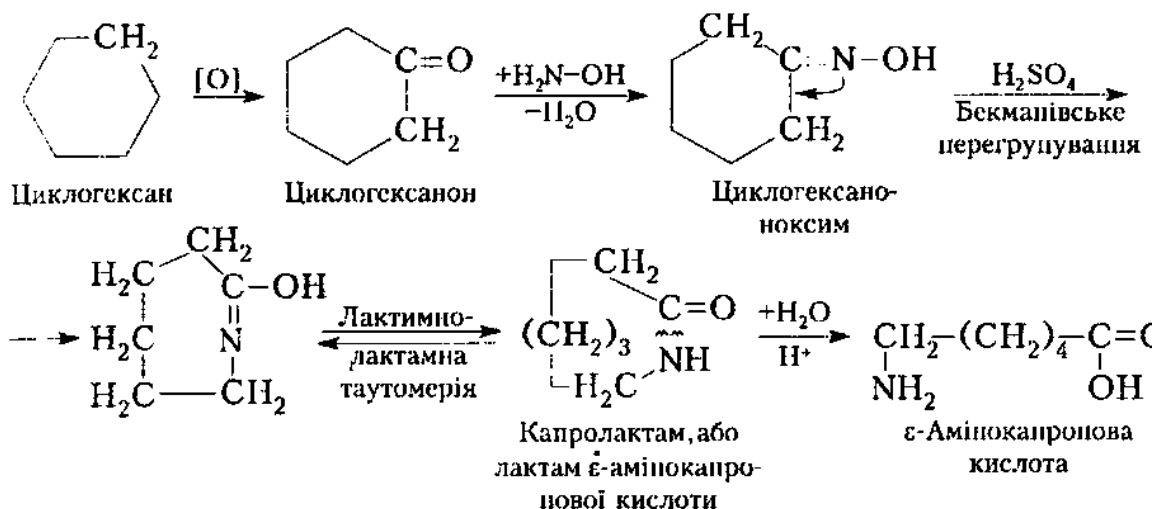
**9. Одержання з малонової кислоти (метод В. Родіонова, 1926 р.).** За даним методом з альдегіду і малонової кислоти отримують спочатку за Кневенагелем ненасичену кислоту, до якої потім приєднують аміак в одну стадію:



Для інших амінокислот існують специфічні методи синтезу. Так, у промисловості добувають важливу речовину  $\epsilon$  (або  $\omega$ )-амінокапронову кислоту з капролактаму.

**10. Одержання капролактаму та  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти.** При окисненні циклогексану або циклогексанолу утворюється циклогексанон, який потім амінують гідроксиламіном. У кислому середовищі відбувається

Бекманівське перегрупування, внаслідок якого утворюється капролактам. При його гідролізі отримуємо  $\epsilon$ -амінокапронову кислоту:



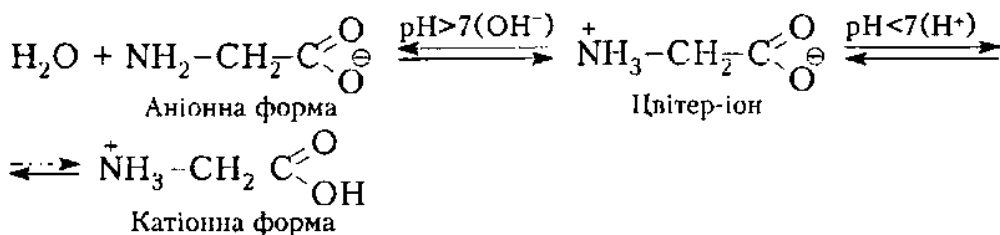
### Фізичні і хімічні властивості

Амінокислоти - це безколірні кристалічні речовини, які здебільшого розчиняються у воді, важче - в органічних розчинниках. L-Амінокислоти гіркі на смак, а D-ізомери - солодкі. Вони містять одночасно дві протилежні за властивостями групи - основну ( $NH_2$ ) і кислотну ( $COOH$ ). Тому в кристалічному стані амінокислоти - існують у вигляді внутрішніх солей

Цвітер-іон — це іон, в якому одночасно існують два протилежних заряди.

(цвітер-іонів), або біполярних іонів,  $NH_3^+ \sim COO^-$ , що підтверджується їх високими температурами топлення, відсутністю в ІЧ-спектрах характерних смуг для  $NH_2$ - і  $COOH$ - груп.

У водних розчинах форма існування амінокислот залежить від рН середовища у вигляді рівноважних форм:

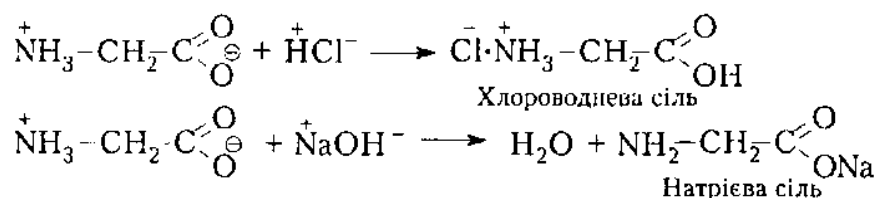


Якщо при вимірюванні електропровідності розчину амінокислот при різних значеннях рН концентрації катіонної та аніонної форм однакові, то їх переміщення до анода і катода не відбувається. Електропровідність при цьому мінімальна, а концентрація цвітер-іонів максимальна.

Таке значення рН називається *ізоелектричною точкою*, яку позначають відповідно  $pH_i$ . і яка є фізичною константою амінокислот.

Ізоелектрична точка ( $pH_i$ ) — значення рН розчину, при якому концентрація цвітер-іонів максимальна.

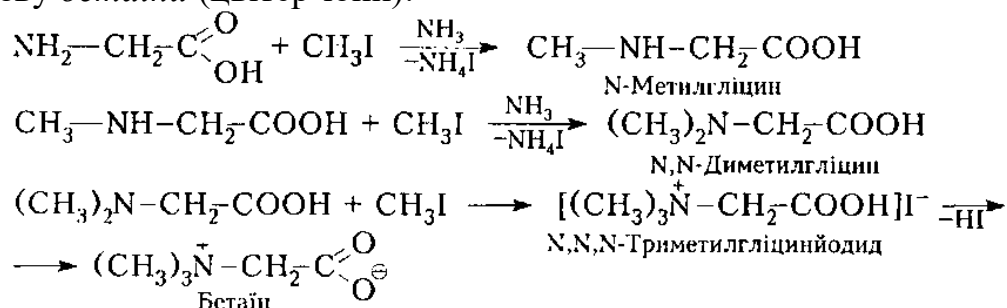
Загалом у кислому середовищі амінокислоти, як типово амфотерні сполуки, проявляють основні властивості (утворюють солі за  $NH_2$ -групою), а в лужному - кислотні (утворюють солі за  $COOH$ - групою):



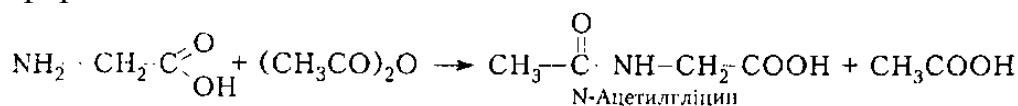
Завдяки біполярній структурі амінокислоти вступають у реакції частіше в іонній, а не молекулярній формі. Проте з метою полегшення засвоєння матеріалу далі хімічні перетворення амінокислот наведені за допомогою молекулярних формул.

У хімічному відношенні амінокислоти проявляють практично всі властивості аміну і карбонової кислоти.

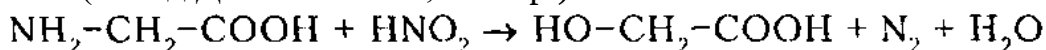
**1. Реакції за аміногрупою.** При алкілюванні амінокислот, наприклад гліцину, або глікоколю, галогеналкілами отримують вторинні, третинні алкілпохідні, а також четвертинні амонійні основи, внутрішні солі яких дістали назву *бетаїни* (цвітер-іони):



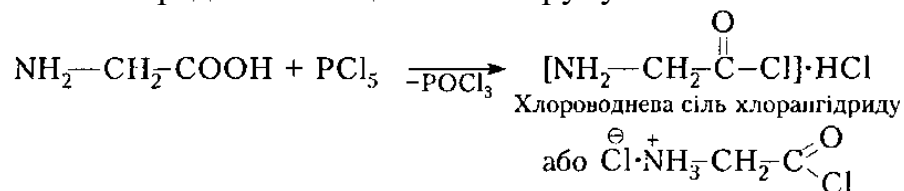
Для ацилювання амінокислот часто використовують оцтовий ангідрид або галогенангідриди. З метою захисту аміногрупи застосовують алкілхлороформіати:



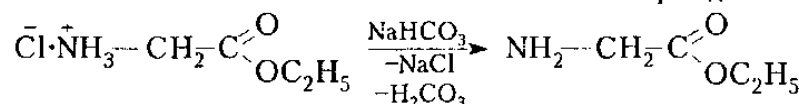
При дії *нітритної кислоти* амінокислоти перетворюються у відповідні гідроксикислоти. За об'ємом азоту, що виділяється, визначають вміст амінокислоти (метод Д. Ван Слайка, 1910 р.):



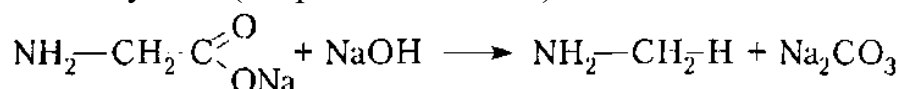
**2. Реакції за карбоксильною групою.** Утворення галогенангідридів. При дії галогенуючих сполук на зразок  $\text{PCl}_5$  одержують нестійкі хлорангідриди, здатні далі ацилювати  $\text{NH}_2$ - групу. Тому для запобігання цьому доводиться попередньо захищати аміногрупу:



*Утворення естерів.* Амінокислоти при взаємодії із спиртами в присутності хлороводню утворюють хлористоводневі солі відповідних естерів. Для добування чистого естеру додають, як правило, слабкі основи на зразок гідрокарбонату натрію або оксиду срібла:

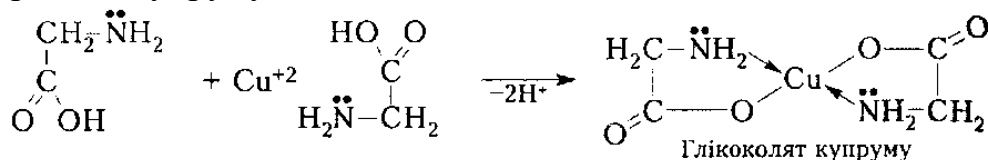


*Декарбокسيلювання.* Амінокислоти термічно стійкіші, ніж їх аналоги - карбонові кислоти внаслідок утворення внутрішніх солей. Декарбокسيلювання амінокислот може проходити при нагріванні відповідних солей з лугами (натронним вапном):

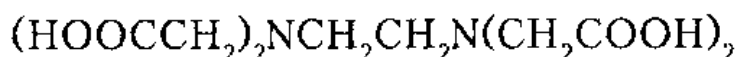


Крім того, аналогічно іншим заміщеним кислотам для амінокислот спостерігається вплив карбоксильної та аміної груп одна на одну, що зумовлює ряд їх специфічних властивостей (особливо для  $\alpha$ -амінокислот).

**3. Утворення комплексних сполук з важкими металами.** З іонами важких металів амінокислоти дають комплексні (хелатні) сполуки з донорно-акцепторним зв'язком між р-електронами азоту і вільної АО відповідного металу, наприклад купруму:

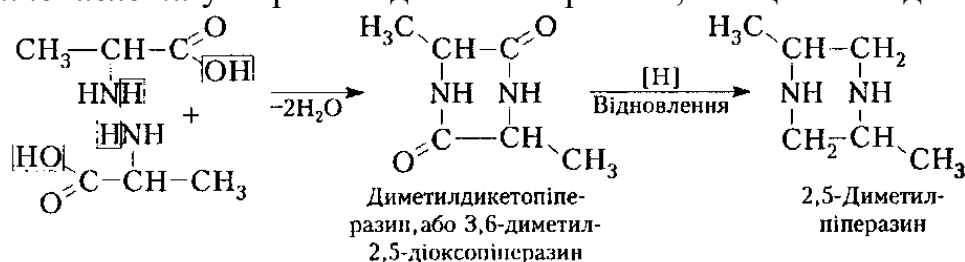


Комплекси з солями міді фіолетового кольору отримують для виділення амінокислот. Амінокислоти, здатні утворювати комплексні сполуки, називаються *комплексонами*. Найбільш відомий комплексон - етилендіамінтетрацтова кислота, або трилон Б:

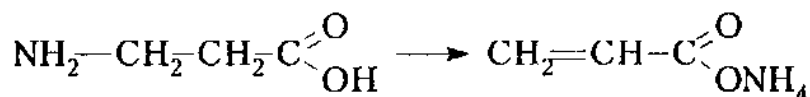


4. Реакції, що розрізняють  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -амінокислоти. По відношенню амінокислот до нагрівання можливо зробити висновок про місце розташування  $\text{NH}_2$ - груп щодо  $\text{COOH}$ -групи.

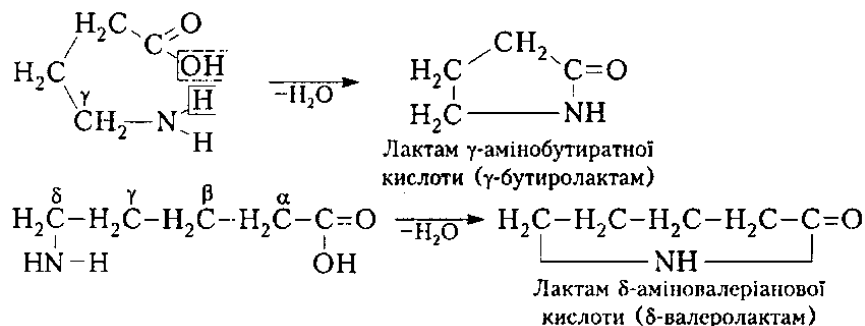
*α*-Амінокислоти утворюють дикетопіперазини, або циклічні діаміди:



*β*-Амінокислоти дають головним чином ненасичені кислоти:

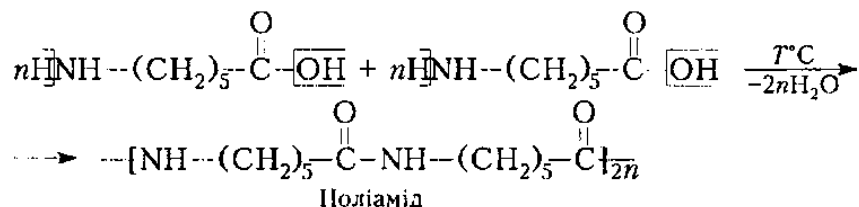


$\gamma$ - і  $\delta$ -Амінокислоти перетворюються в лактами - внутрішні амід:

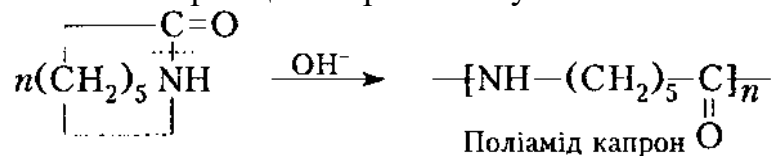


Рівняння реакції утворення капролактаму наведено раніше.

Амінокислоти, для яких аміногрупа віддалена від карбоксильної більше ніж на чотири атоми вуглецю, наприклад  $\epsilon$ -амінокапронова кислота, при нагріванні утворюють високомолекулярні сполуки - поліаміди завдяки реакції поліконденсації:



На основі поліамідів виготовляють синтетичні волокна на зразок капрону, що утворюється з  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти, або енанту, який синтезується з  $\omega$ -аміноенантової кислоти. Сучаснішим методом одержання капрону є ступінчаста полімерізація капролактаму:



У результаті міжмолекулярної взаємодії карбоксильної та аміної груп в реакціях поліконденсації утворюється фрагмент -NH-CO-, який називається *пептидним зв'язком*. Цей зв'язок сполучає амінокислоти в макромолекулах білка і має надзвичайне значення для виникнення і діяльності біологічних форм життя. До складу білків входить приблизно 20 амінокислот, частина з яких у людському організмі не синтезується. Це так звані незамінні амінокислоти, які людина повинна одержувати з їжею.

## Поліпептиди і білки

Білки - це складні високомолекулярні сполуки біологічного походження (біополімери), побудовані із залишків амінокислот, сполучених між собою пептидними зв'язками. Умовно речовини, які містять менше 100 ланок амінокислот, називаються *поліпептидами*, а більше 100 - *білками*. Поліпептиди, у свою чергу, бувають дипептидами, які побудовані із залишків двох амінокислот, трипептидами, що складаються із залишків трьох амінокислот, тощо. Ускладнення структури поліамінокислот можна подати простою схемою: *амінокислота* → *дипептид* → *поліпептид* → *білок*. Для кожного білка послідовність сполучення амінокислот різна, і це має важливе життєве значення.

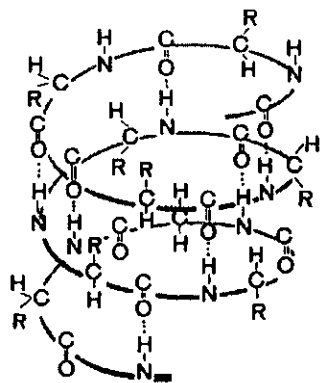
Білки містяться в ядрі та протоплазмі всіх тваринних і рослинних клітин. З білків побудовані м'язові, опорні та покривні тканини; за їх допомогою доставляються необхідні організму речовини, наприклад кисень з легенів у тканини; виводяться непотрібні речовини; каталізуються численні біохімічні процеси. Отже, білки в організмах тварин і людей виконують певні біологічні функції. Це функції *структурні* (45-50% сухої маси людини припадає на білки), *гормональні* (більшість гормонів є білками), *каталітичні* (біологічні каталізатори - ферменти мають білкову природу), *захисні* (імунні процеси в організмі проходять завдяки антитілам білкової природи), *транспортні* (поживні речовини переносяться сполуками білкової природи), *механічні* (робота м'язів, легенів, шлунку тощо здійснюється за участю білкових тіл), *енергетичні* (білки є джерелом енергії).

**1. Класифікація білків.** Білки поділяються на *прості* (апопротеїни) і *складні* (голопротеїни). Прості білки складаються із залишків амінокислот, а складні містять у своїй структурі крім амінокислот вуглеводи, нуклеїнові кислоти, фосфатну кислоту, барвники (так звані *простетичні групи*). У свою чергу, апопротеїни поділяються на *альбуміни*, *глобуліни*, *протаміни*, *гістони*, *проламіни*, *глутеліни* і *протеноїди*, а голопротеїни - на *нуклеопротеїни*, для яких простетичними групами є нуклеїнові кислоти, *глікопротеїни* (вуглеводи), *хромопротеїни* (барвники), *металопротеїни* (метали Fe, Cu, Co, Zn), *фосфопротеїни* (фосфатна кислота  $H_3PO_4$ ).

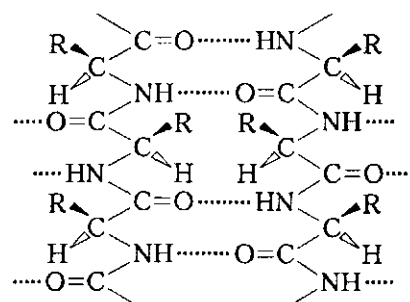
Унікальна послідовність амінокислотних залишків у макромолекулярному ланцюгу поліаміду характерна для кожного білка і називається **первинною структурою білка**. Окремі ділянки білка взаємодіють між собою з утворенням головним чином водневих зв'язків і закручуються в спіралі. Така структура називається **вторинною**. Вона існує в двох конформаціях  $\alpha$  і  $\beta$ . Більш характерна для білків  $\alpha$ -конформація ( $\alpha$ -спіраль), для якої на один виток спіралі припадає 3,6 амінокислотного залишку незалежно від природи амінокислоти. При цьому водневий зв'язок утворюється між кожною першою і четвертою -NH-CO- пептидними групами. Спіраль має переважно праве обертання ( $\alpha$ -кератин), але буває, навпаки, наприклад для колагену. У спіралі об'ємні замісники R для L-амінокислот направлені від центра спіралі до периферії. При розтягуванні  $\alpha$ -конформації ( $\alpha$ -кератину) утворюється  $\beta$ -

конформація (β-кератин) лінійної будови, де поліпептидні ланцюги сполучені між собою також міжмолекулярними водневими зв'язками і розміщуються паралельно один одному. У деяких випадках α- і β-конформації існують одночасно або переходять одна в одну внаслідок перебудови водневих зв'язків.

Певна стерична конформація спіральних або лінійних поліпептидів називається **третинною структурою білка**, яка утворюється завдяки водневим, іонним -R<sub>3</sub>NOCO-, дисульфідним -S-S- і гідрофобним зв'язкам між поліпептидами.



Будова α-спіралі

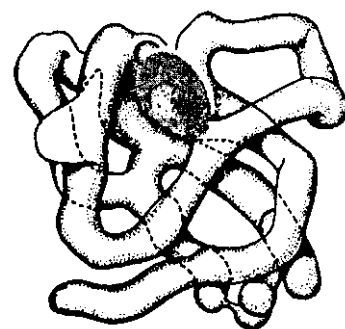


β-

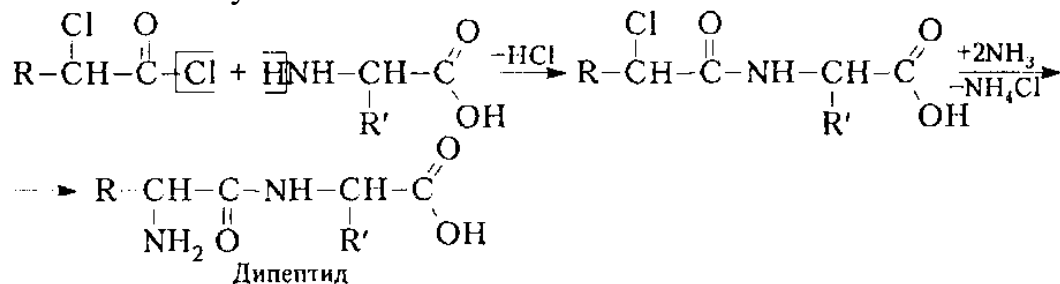
Конформація поліпептиду за Л. Полінгом. лінійної будови за А. Уайтом.

Гідрофобні (вандерваальсівські) зв'язки виникають між гідрофобними (неполярними) фрагментами молекул амінокислот. Третинна структура здебільшого буває сферичної форми у вигляді глобул.

Зустрічається і **четвертинна структура білка** - складні білкові формування різної форми. Вони утворені з декількох третинних структур, кожна з яких побудована з індивідуальних поліпептидів. Формування (з'єднання) четвертинної структури відбувається завдяки нековалентним (водневим, гідрофобним, іонним) зв'язкам між третинними структурами. До білків з четвертинною структурою відносять гемоглобін, віруси тютюнової мозаїки і жовтої мозаїки ріпи, деякі ферменти.



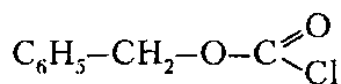
**2. Синтез поліпептидів** з амінокислот є складною проблемою і має велике теоретичне значення. Синтез поліпептиду з гліцину та лейцину вперше був здійснений Е. Фішером (1903 р.) методом ацилювання NH<sub>2</sub>-груп хлорангідридом α-галогенозаміщеної кислоти з подальшим амінуванням α-галогену:



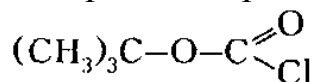
Таким методом пізніше був отриманий поліпептид з 18 залишків амінокислот.

Головні етапи синтезу білків складаються з: 1) зворотного захисту функціональних груп амінокислоти; 2) утворення пептидних зв'язків і 3) вибіркового (селективного) відщеплення груп захисту. Даний метод багатостадійний, трудомісткий і потребує використання чистих енантіомерів L-ряду (найчастіше S-конфігурації). Тепер уже синтезовано поліпептиди (гормон інсулін, скотофобін, фермент рибонуклеаза, антибіотики актиноміцин, граміцидин, деякі вітаміни тощо), які містять понад 100 амінокислот з точно заданою послідовністю. Наприклад, для синтезу інсуліну (регулює вміст цукру в крові) необхідно було провести 89 реакцій, в результаті яких одержано два ланцюги з 21 і 30 залишками амінокислот, сполучених двома дисульфідними містками. Для захисту NH<sub>2</sub>-групи найчастіше застосовують:

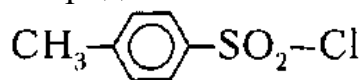
- 1) бензилоксикарбонілхлорид, або бензилхлороформіат



- 2) трет-бутоксикарбонілхлорид, або трет-бутилхлороформіат



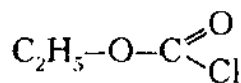
- 3) *n*-толуолсульфонілхлорид



- 4) трифенілметилхлорид (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>C-Cl.

Для захисту COOH-групи здебільшого застосовують:

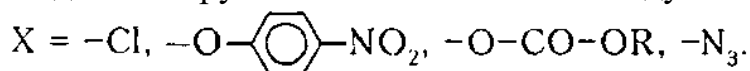
- 1) спирти для утворення естерів (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-OH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>-OH;
- 2) етилоксикарбонілхлорид, або етилхлороформіат, для утворення змішаного ангідриду



- 3) дициклогексилкарбодіімід C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-N=C=N-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>.

Часто паралельно з захистом карбоксильної групи проводять її активацію шляхом введення до неї електроноакцепторних груп X з утворенням хлорангідридної, естерної, змішаної ангідридної,

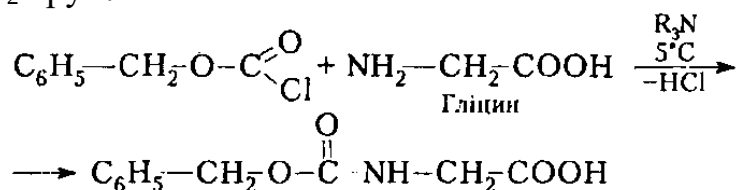
азидної груп загального вигляду  $-\text{C}(=\text{O})\text{X}$ , де



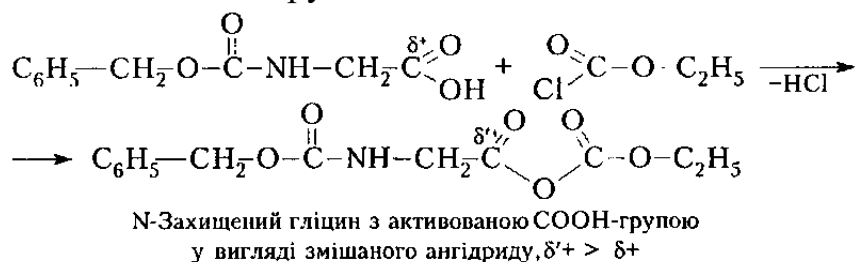
Активация COOH-группы — это увеличение электрофильности карбонильного углерода за помощью введения до карбоксилу электроноакцепторных групп.

Розглянемо вказані основні етапи на прикладі синтезу дипептиду з гліцину та аланіну.

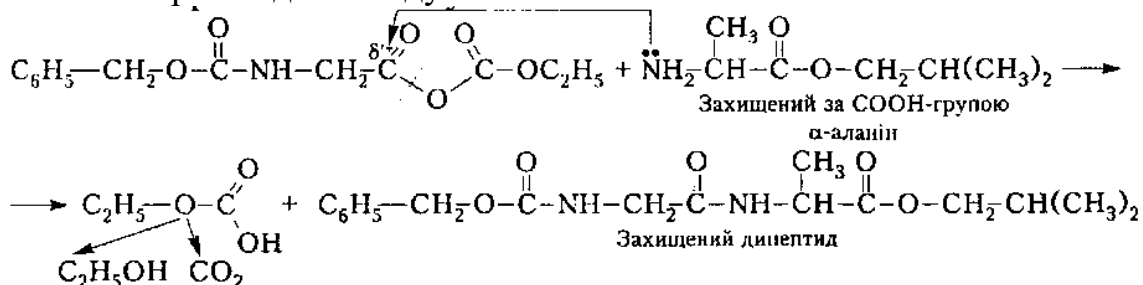
### 1. Захист $\text{NH}_2$ -груп:



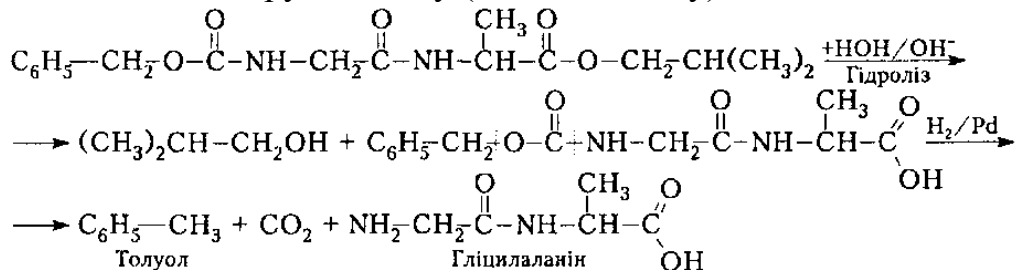
### Захист і активація COOH-групи:



## 2. Утворення дипептиду:



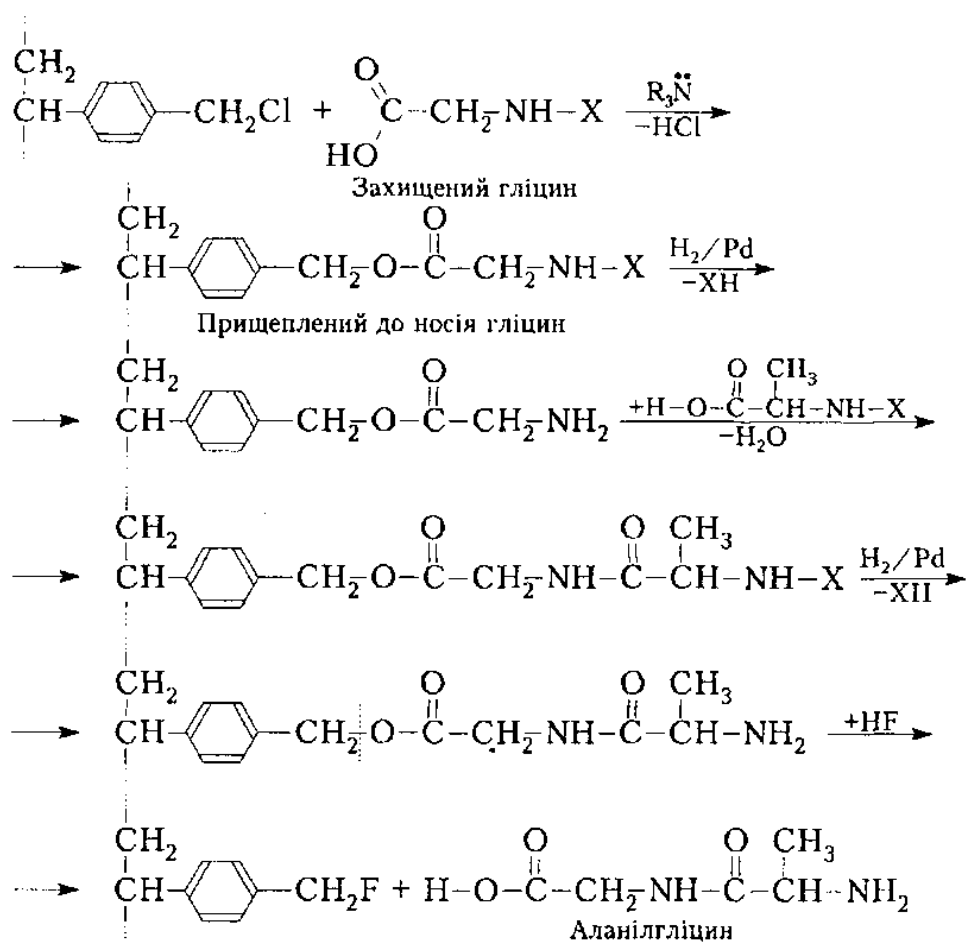
3. Відщеплення груп захисту (зняття захисту):



Наведену послідовність реакцій можна повторювати з іншими амінокислотами далі до утворення трипептиду, тетрапептиду тощо. При цьому форму захисту та активації функціональних груп можна комбінувати, застосовуючи вищезгадані сполуки.

Назви поліпептидів будують таким чином: у назвах амінокислот, карбоксильні групи яких прореагували, змінюють закінчення *-н* на *-л*.

Перспективним є твердофазний синтез поліпептидів (Р. Мерріфілд, 1963 р). Утворення пептидних зв'язків при цьому відбувається на поверхні твердого полімерного носія. Як полімер використовують хлорометильований полістирол, що містить активні групи  $-CH_2Cl$ . Захищена за  $NH_2$ -групою амінокислота реагує з активними групами носія з утворенням естерового зв'язку. Потім позбавляються захисту  $NH_2$ -груп і діють на прищеплений до полімерної підкладки (іммобілізований на підкладці) гліцин захищеним попередньо  $\alpha$ -аланіном:



При необхідності такий цикл перетворень повторюють до відповідної довжини поліпептиду, який відщеплюють від полістирольного носія дією HF або суміші HBr і CF<sub>3</sub>COOH.