

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Тема 10. Алифатические аминокислоты

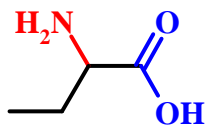
1. Строение молекул, классификация и номенклатура алифатических аминокислот. Природные аминокислоты, входящие в состав белков.
2. Общие методы получения алифатических аминокислот.
3. Реакционная способность алифатических аминокислот: кислотно-основные свойства (изоэлектрическая точка); реакции по аминогруппе; реакции по карбоксильной группе; реакционная способность обеих группировок.
4. Пептиды и белки. Понятие о первичной, вторичной, третичной и четвертичной структуре белков. Основные методы установления строения полипептидов.

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

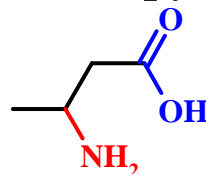
Содержат две функциональные группы $-\text{NH}_2$ и $-\text{COOH}$

Классификация алифатических аминокислот:

1. По относительному расположению групп $-\text{NH}_2$ и $-\text{COOH}$ (α -, β -, γ - ... ω -)



α -аминомасляная

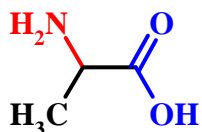


β -аминомасляная

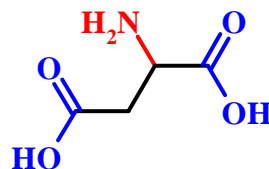


ω -аминомасляная

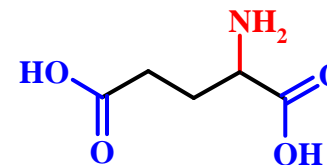
2. По числу карбоксильных групп (моно-, двух- и более основные)



*2-аминопропионовая,
аланин*



аминоянтарная



2-глутаминовая

Номенклатура алифатических аминокислот

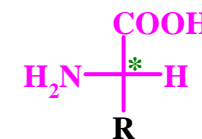
Правила IUPAC:

- 1) главная цепь содержит **амино-** и **карбоксильную** группы,
- 2) применяются общие правила наименования *карбоксильных кислот*,
- 3) **амино** группа рассматривается как заместитель

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Номенклатура алифатических аминокислот

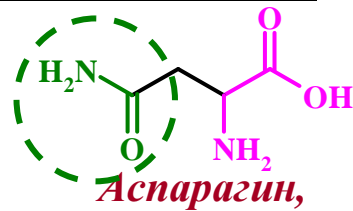
В большинстве случаев используются тривиальные наименования, особенно для 20 природных *L-α-аминокислот*, входящих в состав белков:



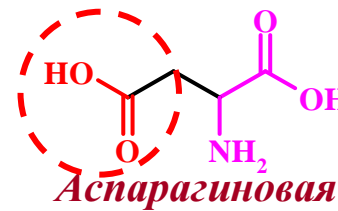
Ala



Arg



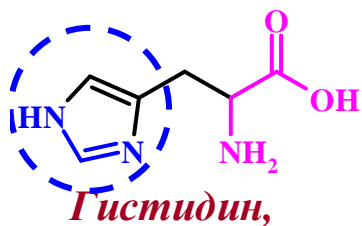
Asn



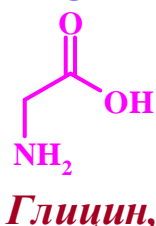
к-та, Asp



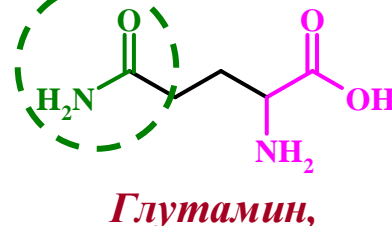
Val



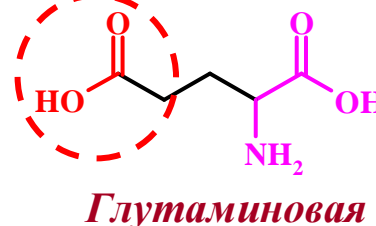
His



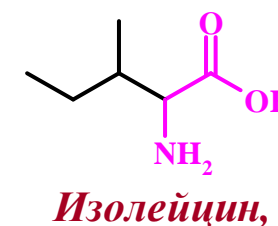
Gly



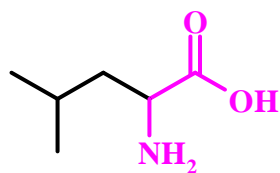
Gln



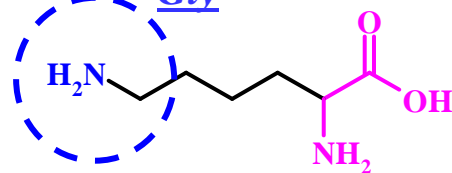
к-та, Glu



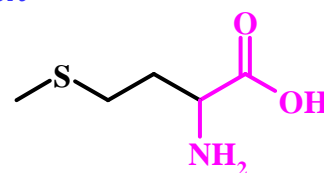
Ile



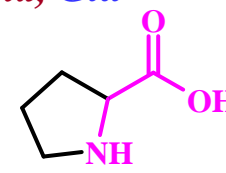
Leu



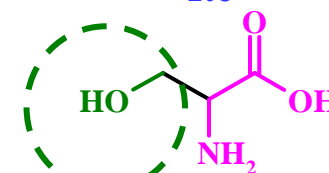
Lys



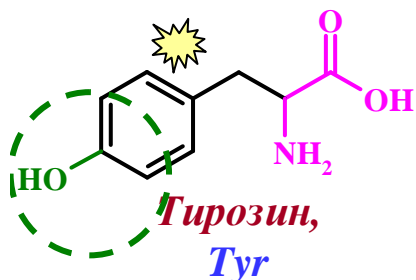
Met



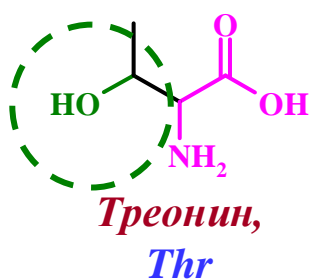
Pro



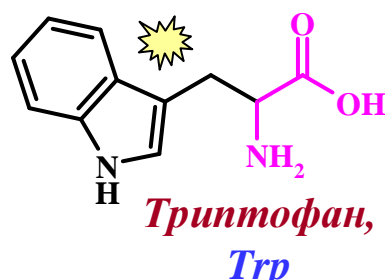
Ser



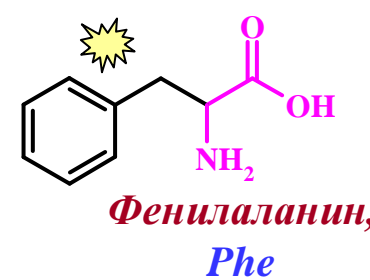
Tyr



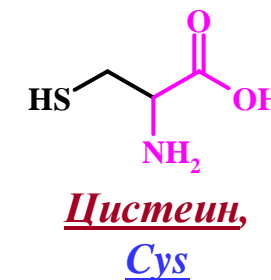
Thr



Trp



Phe

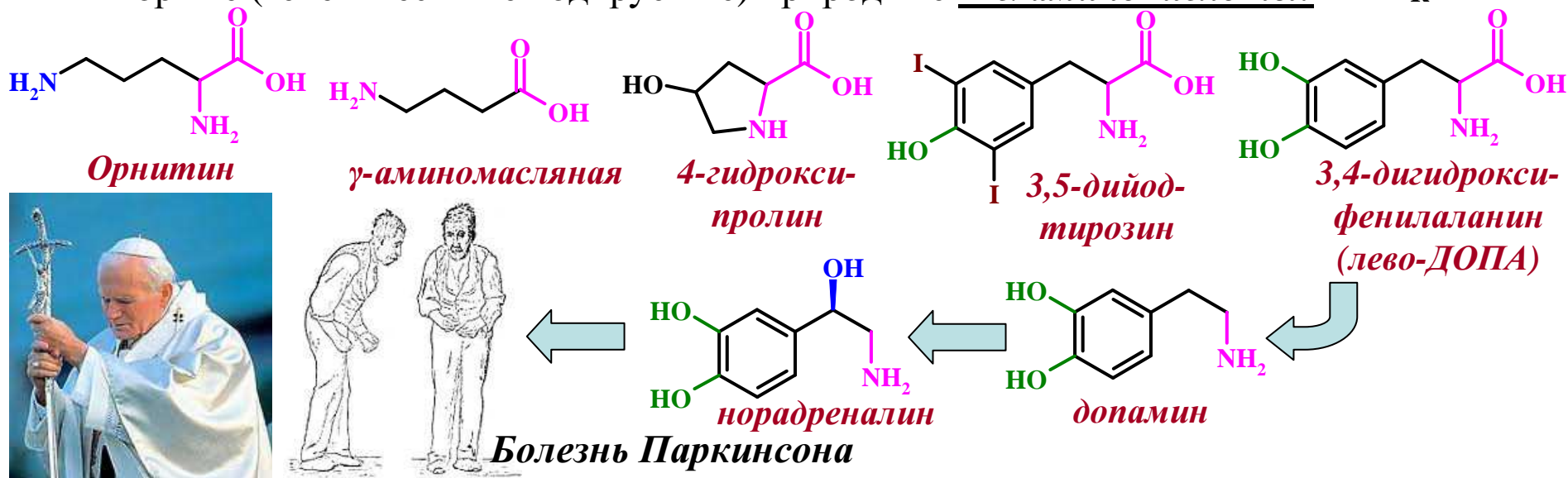
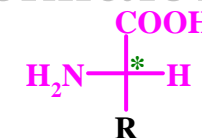


Cys

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

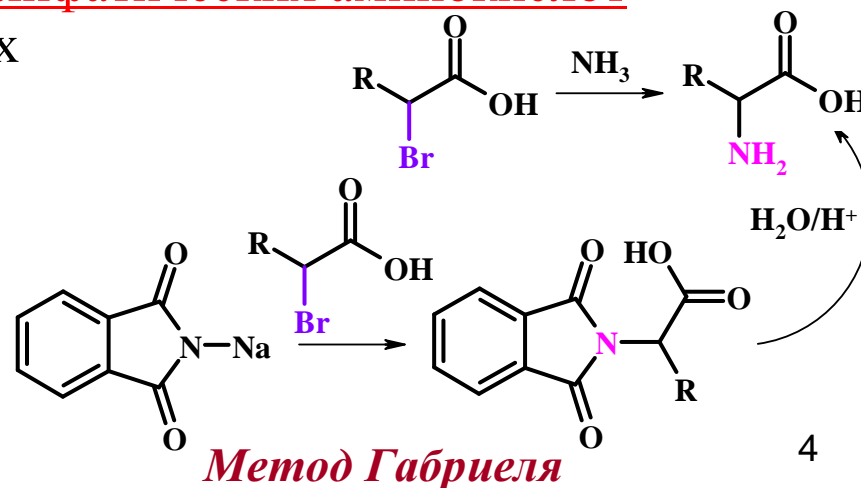
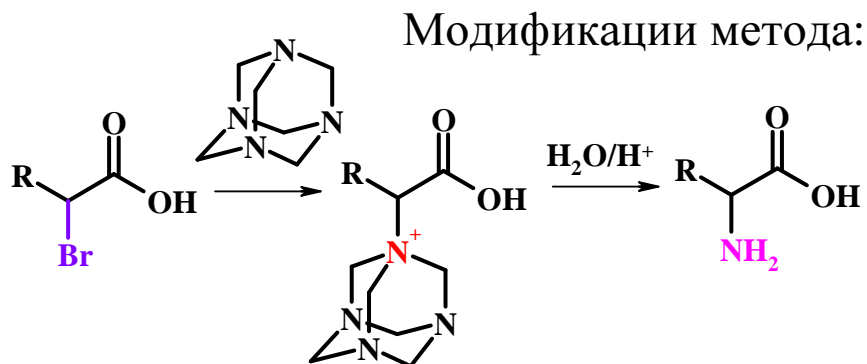
Номенклатура алифатических аминокислот

Минорные (генетически не кодируемые) природные ***L*-α-аминокислоты:**



Общие методы получения алифатических аминокислот

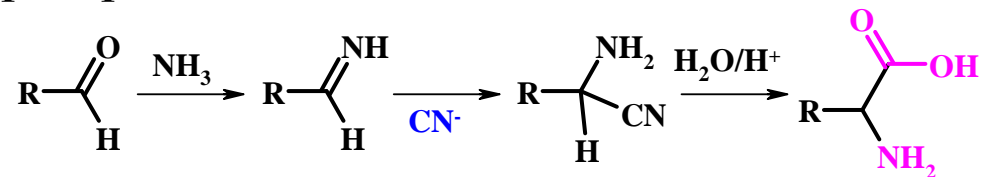
1. α: Аминирование галогензамещенных карбоксильных кислот:



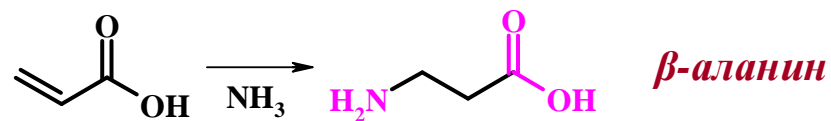
Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Общие методы получения алифатических аминокислот

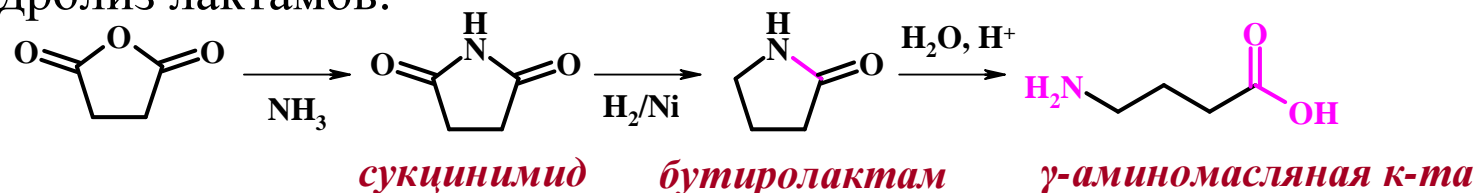
2. α : Синтез Штрекера:



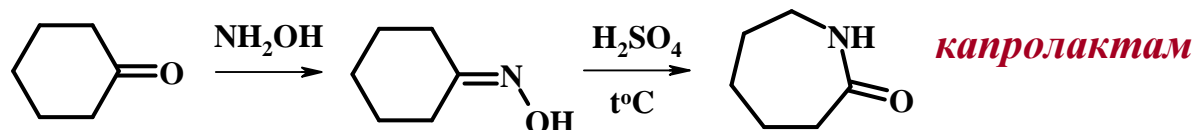
3. β : Присоединение аммиака к ненасыщенным карбоксильным кислотам:



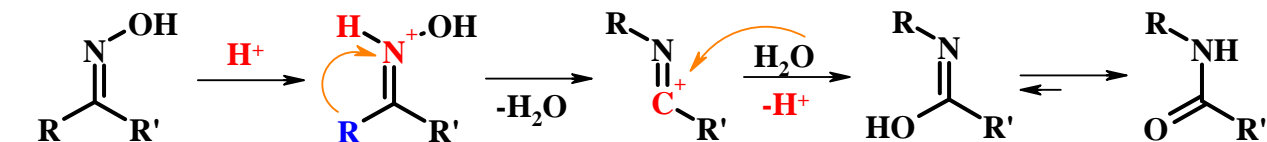
4. ω : Гидролиз лактамов:



Синтез лактамов
перегруппировкой
Бекмана:



Перегруппировка
Бекмана:

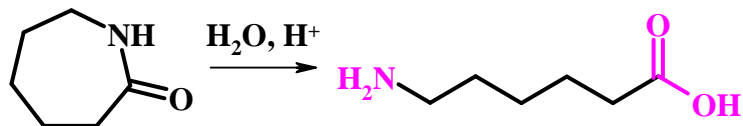


Региоспецифичность перегруппировки Бекмана регулируется конфигурацией исходного оксима

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

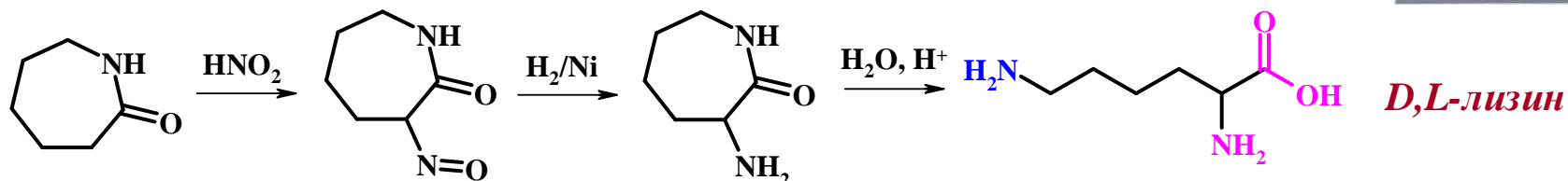
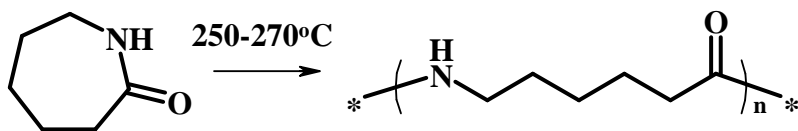
Общие методы получения алифатических аминокислот

9. ω : Гидролиз лактамов (капролактама):



*ϵ -аминокапроновая к-та
(ω -аминокапроновая)*

Полимеризация капролактама:



Общие способы разделения рацемических смесей:

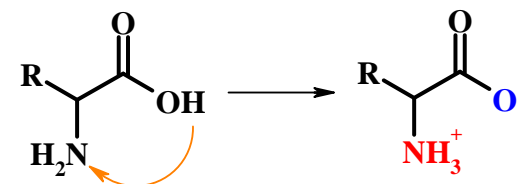
1. Механическое разделение кристаллов (винная кислота – Луи Пастер)
2. Образование солей/ацильных производных с хиральным амином с последующей раскристаллизацией диастереомеров и гидролизом
3. Ферментативные методики – один из энантиомеров вступает в р-ию, другой - нет
4. Проведение реакции в оптически активной среде (холестерин, жидкие кристаллы)
5. Использование хиральных гомогенных и гетерогенных катализаторов
6. Хроматография на хиральной неподвижной фазе и многое другое...

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

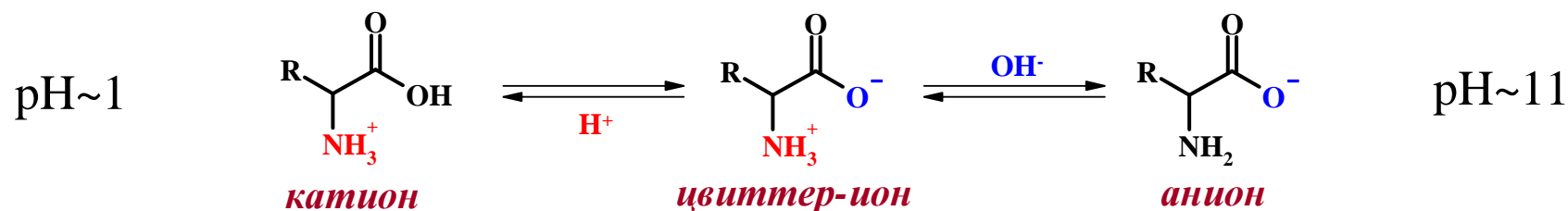
Реакционная способность алифатических аминокислот

1. Кислотно-основные взаимодействия

Наличие в молекуле кислой и основной группировок приводит к переносу протона между ними, в результате аминокислоты существуют в **биполярной цвиттер-ионной форме**



Благодаря цвиттер-ионному строению аминокислоты имеют высокие температуры плавления, хорошую растворимость в воде и низкую - в органических растворителях



Важной характеристикой аминокислоты является **изоэлектрическая точка, pI** , равная pH , при котором кислота существует в цвиттер-ионной форме и при наложении разности потенциалов не будет двигаться ни к аноду, ни к катоду.

Нейтральные аминокислоты
 $pI \sim 5-6$

Кислые аминокислоты
аспарагиновая $pI \sim 2.77$
глутаминовая $pI \sim 3.22$

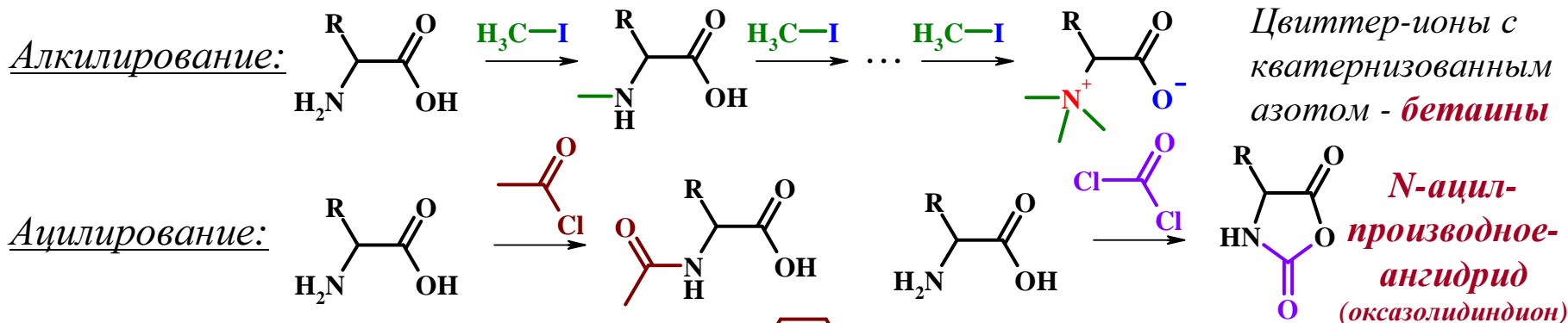
Основные аминокислоты
гистидин $pI \sim 7.59$
лизин $pI \sim 9.74$
аргинин $pI \sim 10.76$

Благодаря **цвиттер-ионной форме** аминокислоты в обычном состоянии **друг с другом не реагируют**, полимерные молекулы с амидными связями (пептиды) не образуют

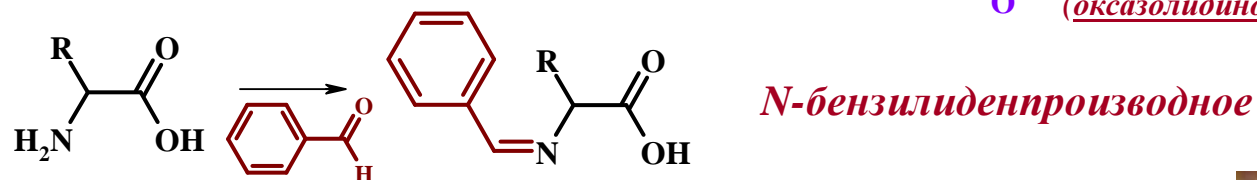
Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Реакционная способность алифатических аминокислот

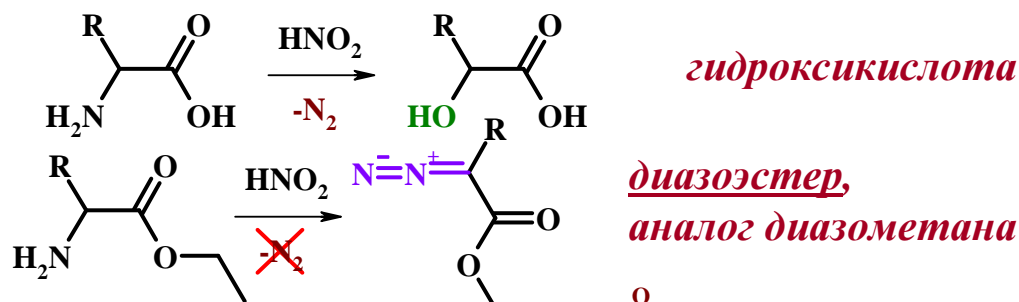
2. Реакции аминогруппы алифатических аминокислот



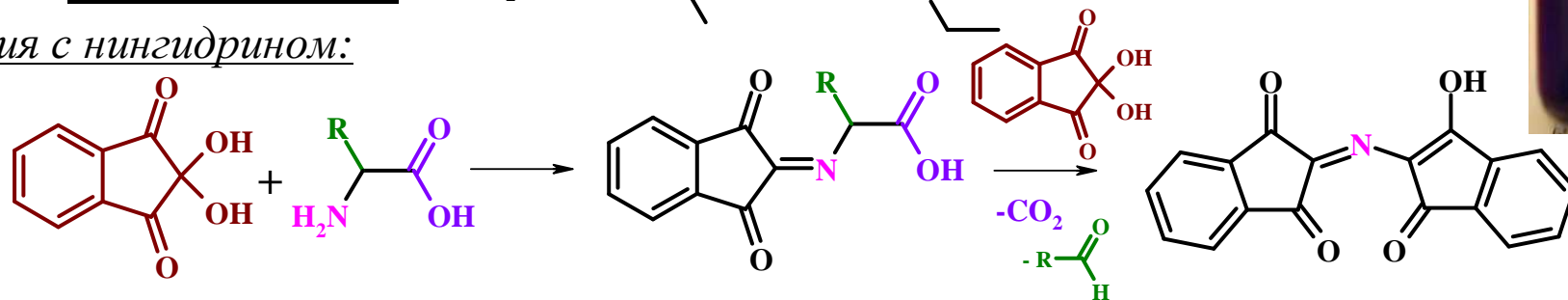
Конденсация с альдегидами:



Реакция с азотистой (нитритной) кислотой:



Реакция с нингидрином:

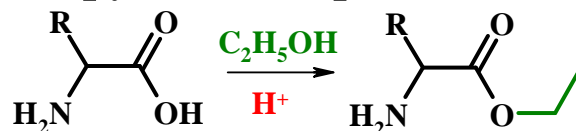


Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Реакционная способность алифатических аминокислот

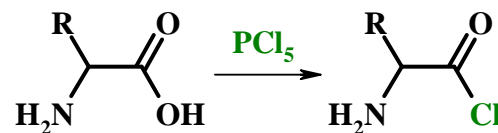
3. Реакции карбоксильной группы алифатических аминокислот

Эстерификация:

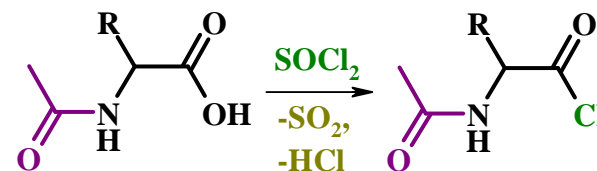


Синтез

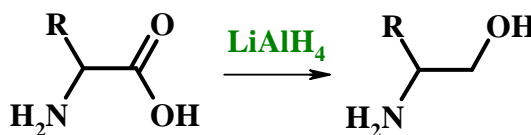
галогенангидридов:



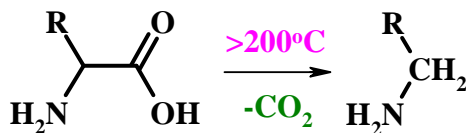
Более оптимально: с ацильной защитой аминогруппы



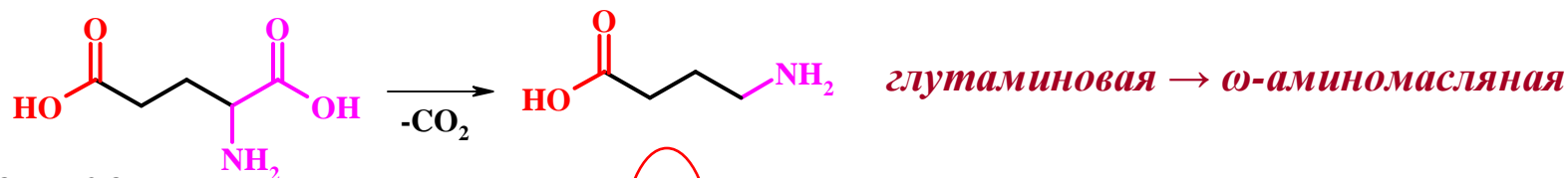
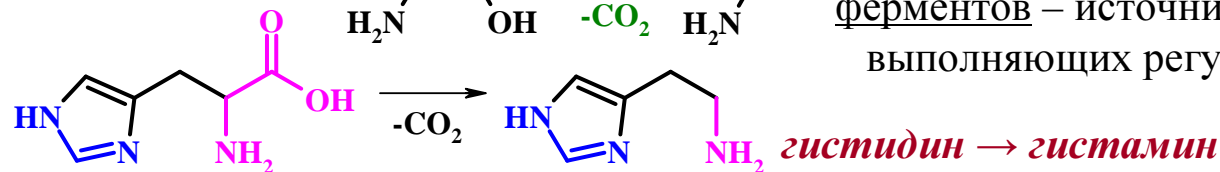
Восстановление:



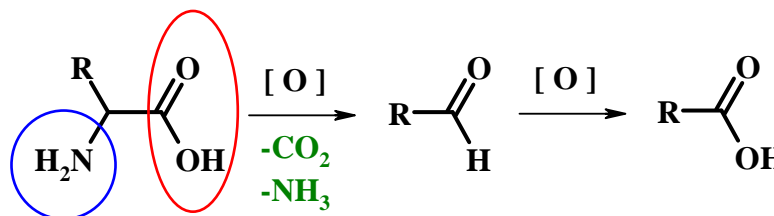
Декарбоксилирование:



Декарбоксилирование аминокислот в живых организмах под действием ферментов – источник биогенных аминов, выполняющих регуляторную функцию



Окислительное
декарбоксилирование
и дезаминирование:

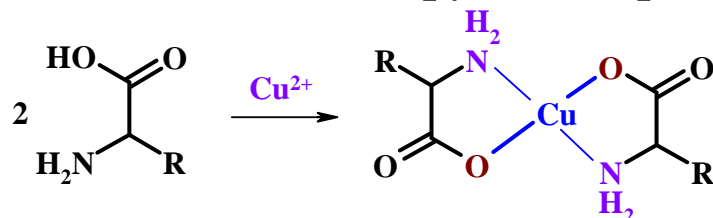


Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Реакционная способность алифатических аминокислот

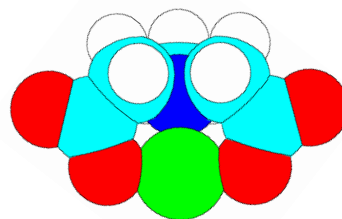
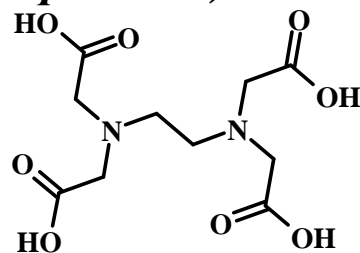
4. Реакции и карбоксильной, и амино- групп алифатических аминокислот

Комплексообразование



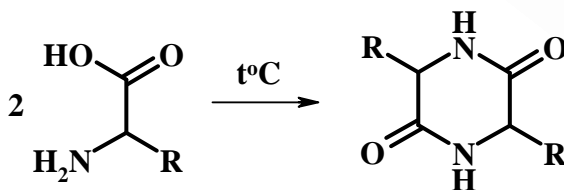
окрашенные комплексы с ионами d-металлов

Известные комплексообразующие агенты, в т.ч. этилендиаминтетрауксусная кислота – (ЭДТА, Трилон Б) также являются производными аминокислот:



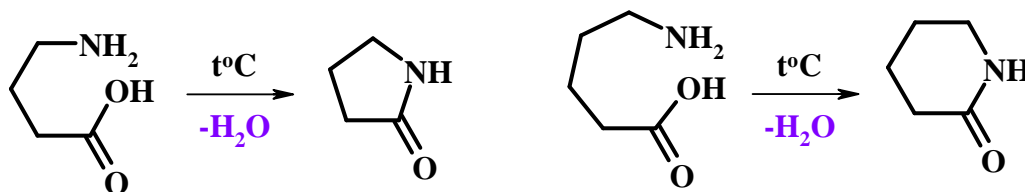
Циклизация

α -аминокислоты:



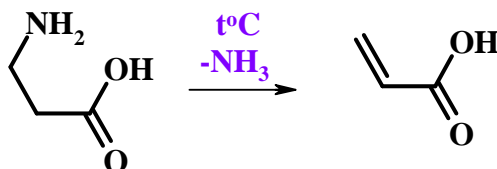
дикетопиперазины

γ,δ -аминокислоты:



лактамы

β -аминокислоты:

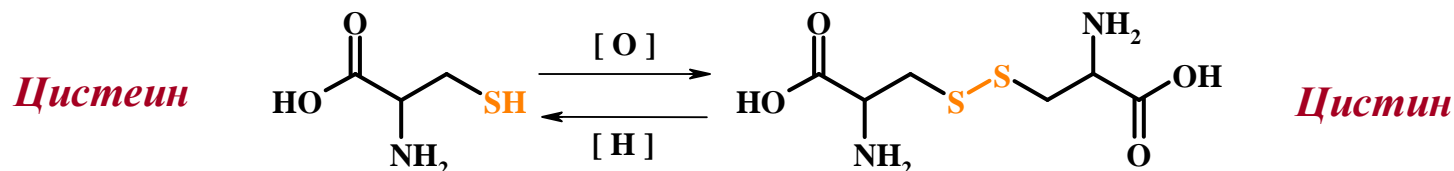


Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Реакционная способность алифатических аминокислот

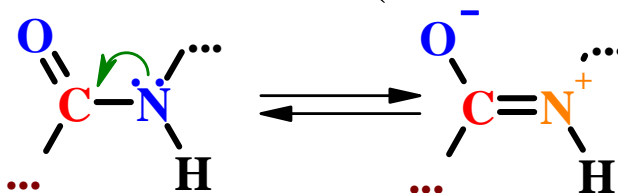
5. Реакции с участием реакционно-способных группировок в боковых цепях

Образование мостиковых дисульфидных группировок

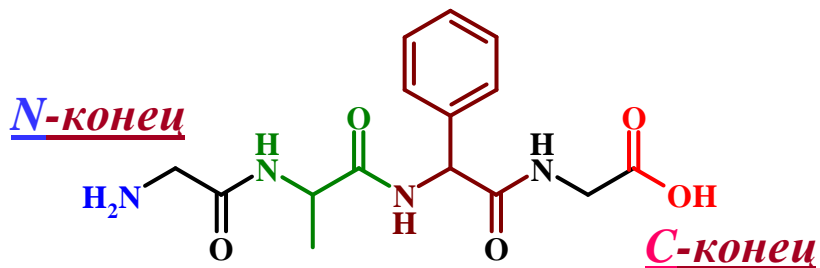


Пептиды и белки (протеины)

Остатки аминокислот в **пептидах** (до 80 единиц) и **белках** (более 80) соединены **амидной (пептидной)** связью



Ей характерны: частичная двоевязанность амидной С-Н, планарность и достаточно высокая конформационная жесткость



Названия простых пептидов строят из названий аминокислотных остатков, начиная от N-концевого к С-концевому:

глицил-аланил-фенилаланил-глицин

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Пептиды и белки (протеины)

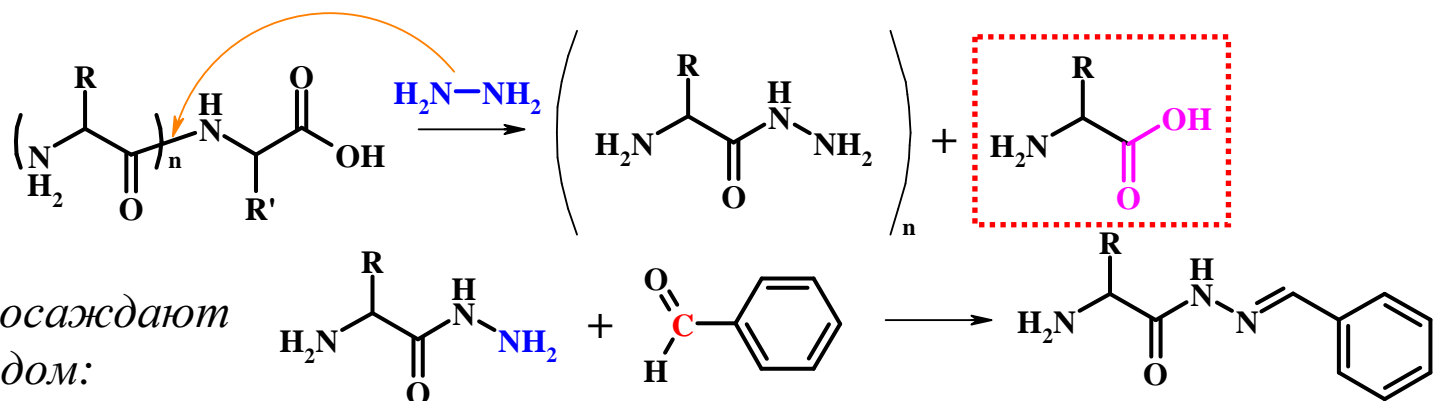
Установление аминокислотного состава:

- 1) гидролиз 5-6 М НСl при $\sim 100^\circ\text{C}$ продолжительностью до 24 часов
некоторые аминокислоты при этом полностью (*триптофан*) или частично (*серин, треонин, цистин*) разлагаются
для выявления триптофана: гидролиз 4-5 М NaOH при $\sim 100^\circ\text{C}$
продолжительностью до 8 часов
- 2) ионообменная хроматография (как вариант – тонкослойная/двумерная)

Установление природы концевых групп:

S-аминокислота, метод Акабори, 1952

(нагревание с безводным гидразином при 100°C до 10 часов):



Гидразоны осаждают бензальдегидом:

Оставшуюся в растворе *S*-кислоту идентифицируют хроматографически

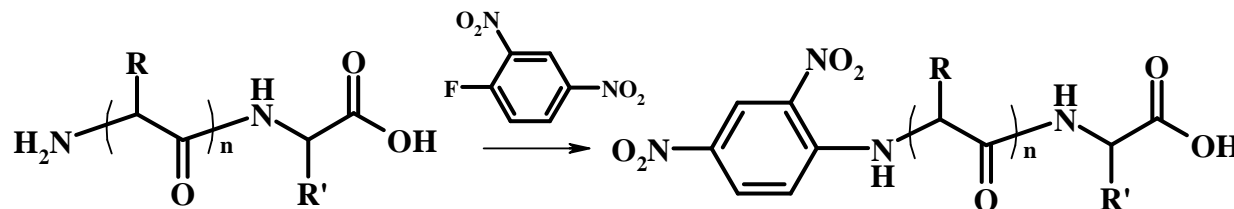
Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Пептиды и белки (протеины)

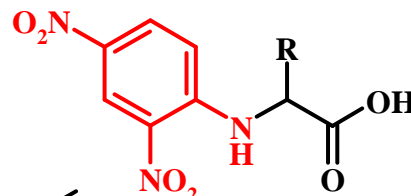
Установление природы концевых групп:

N-аминокислота, метод Сенджера, 1977

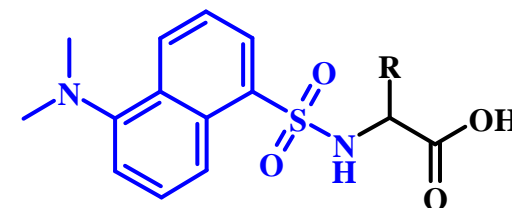
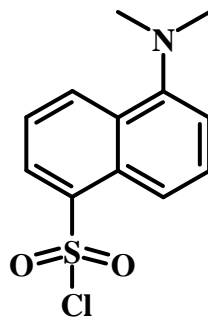
(арилирование 2,4-динитрофторбензолом + кислотный гидролиз):



После гидролиза интенсивно окрашенное *N*-динитробензольное производное идентифицируют хроматографически



В аналогичном ДНС-методе для выявления *N*-концевой аминокислоты используется *дансил хлорид*:



После гидролиза **интенсивно флуоресцирующее ДНС-производное** идентифицируют хроматографически

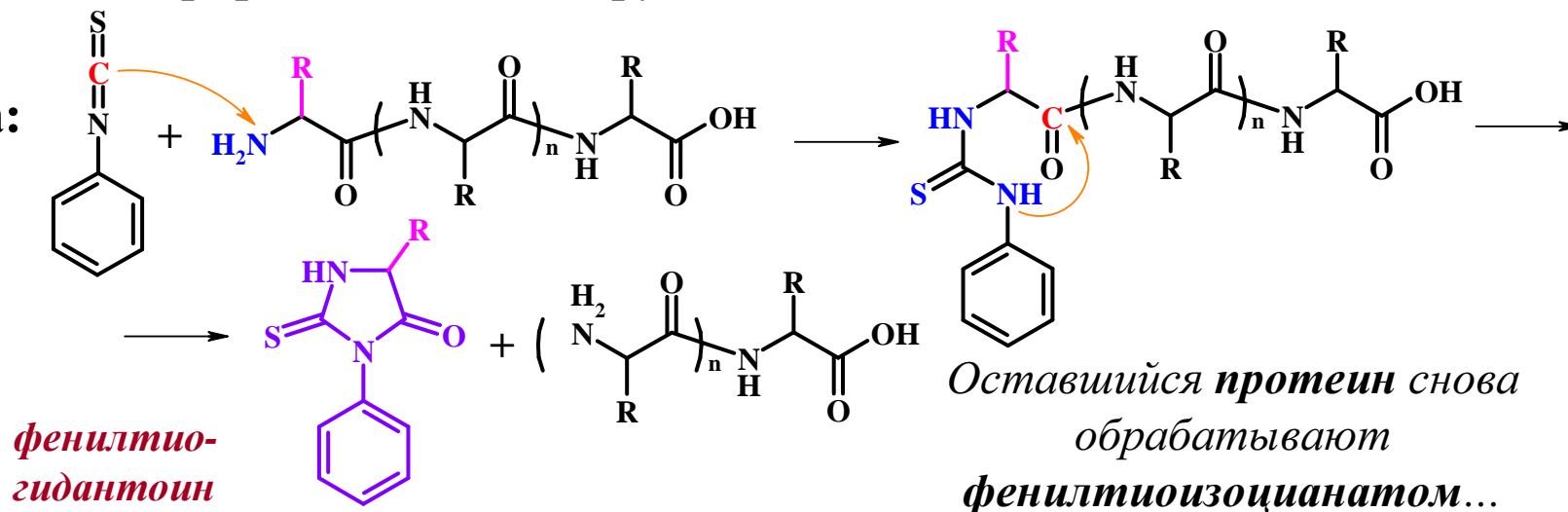
Метод Эдмана (1950-1956, *изотиоцианатный*) не только позволял установить природу *N-аминокислоты*, но и автоматизировать весь процесс выявления аминокислотной последовательности протеинов не очень высокой молекулярной массы

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Пептиды и белки (протеины)

Установление природы концевых групп/**аминокислотной последовательности**:

Метод
Эдмана:



Автоматические анализаторы аминокислотной последовательности протеинов по Эдману - *секвенаторы*

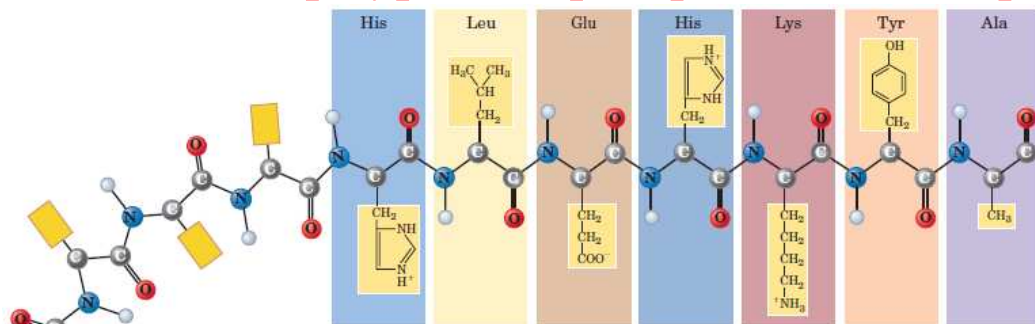


Образующиеся *фенилтиогидантоины* анализируются методом ВЭЖХ, время анализа ~45 минут/аминокислоту

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Пептиды и белки (протеины)

Четыре уровня пространственной организации белковых молекул

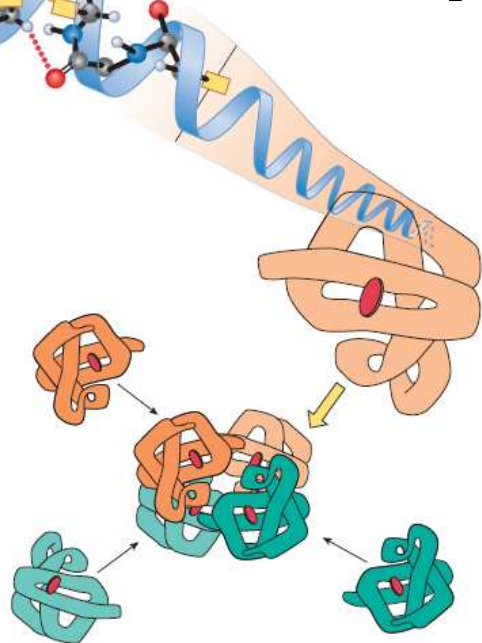


Первичная структура =
аминокислотная
последовательность
белковой молекулы.

Вторичная структура = локальное
упорядочивание фрагментов полипептидной цепи,
стабилизированных водородными связями.

Третичная структура = пространственная
организация макромолекулы в целом,
формирующая устойчивую надструктуру
белковой глобулы.

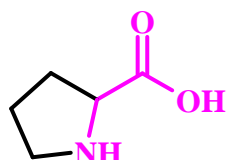
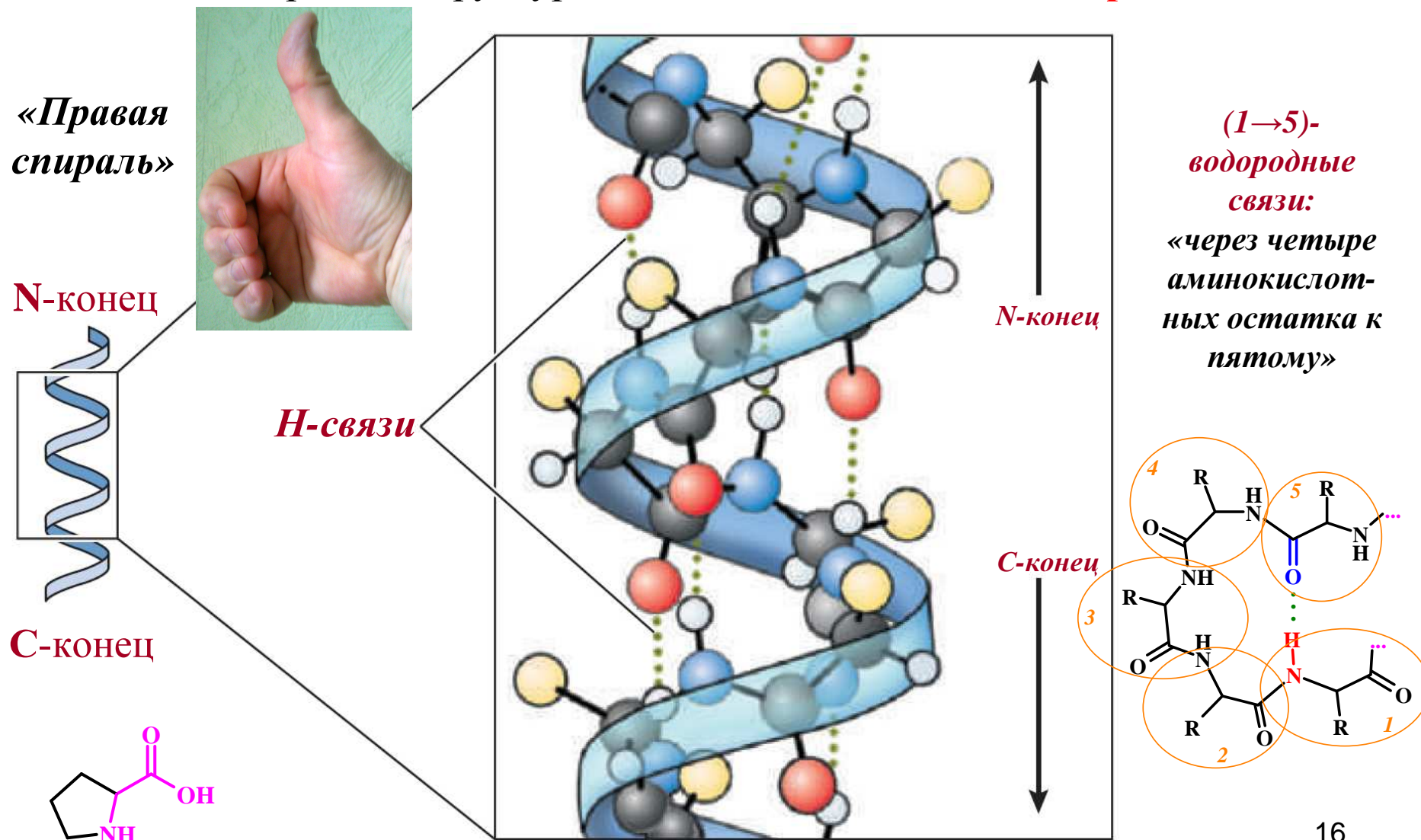
Четвертичная структура =
супрамолекулярное объединение нескольких
белковых глобул в устойчивый комплекс.



Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Пептиды и белки (протеины)

Вторичная структура полипептидной цепи – **α -спираль**

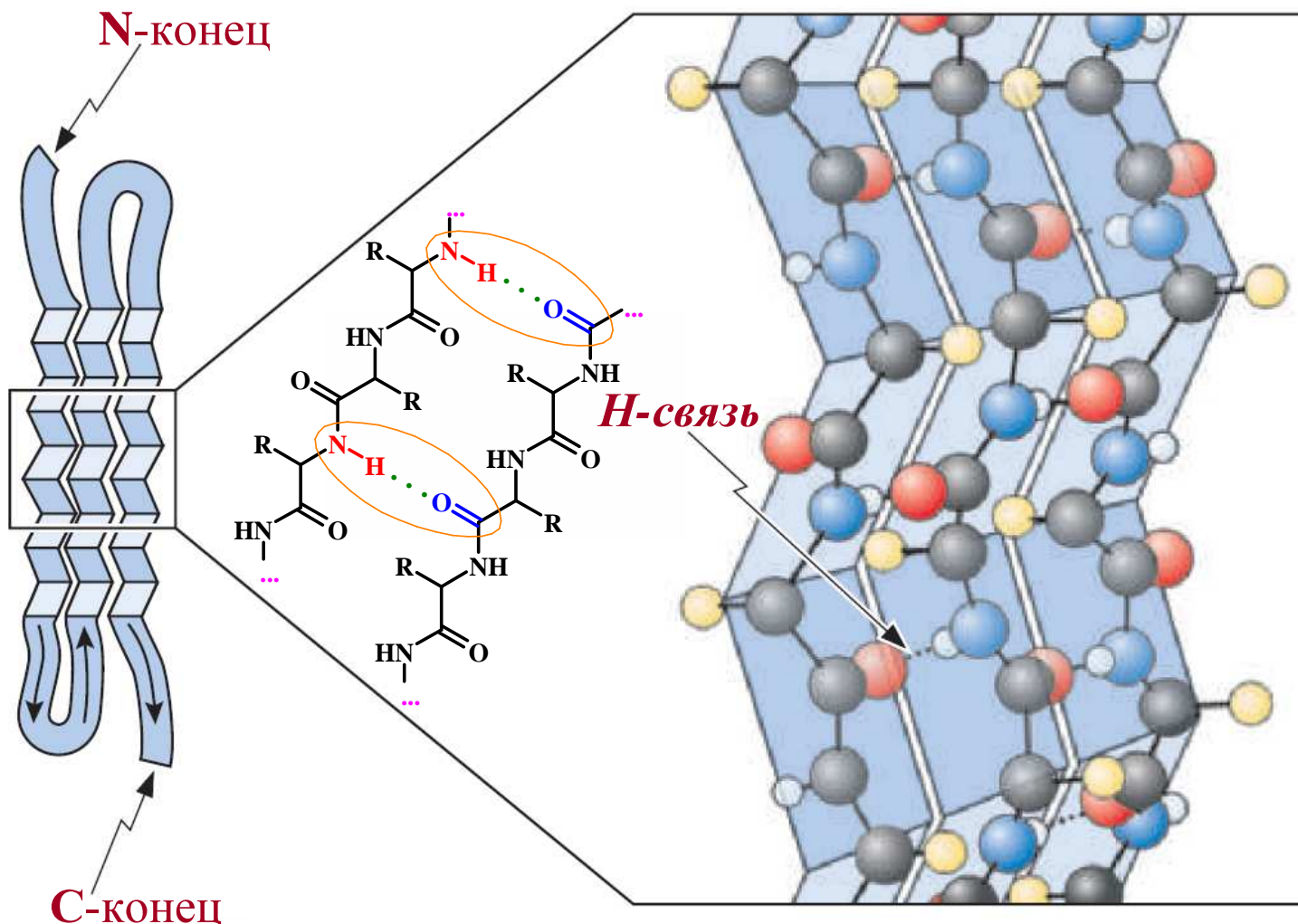


Аминокислота **пролин** завершает α -спиральные участки

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Пептиды и белки (протеины)

Вторичная структура полипептидной цепи – **складчатая β -структура**



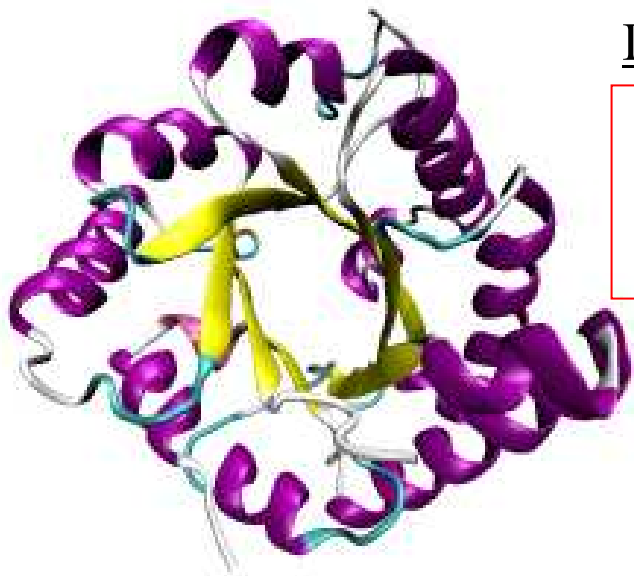
Водородные связи образуются между **достаточно удаленными** аминокислотными остатками полипептидной цепи в ее «**параллельных**» участках.

β -складчатую структуру называют также **уплощенной**

α - и β -подструктуры соединяют участки *полипептидной цепи* со «**свободной**» (*хаотической, random coil*) пространственной организацией

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

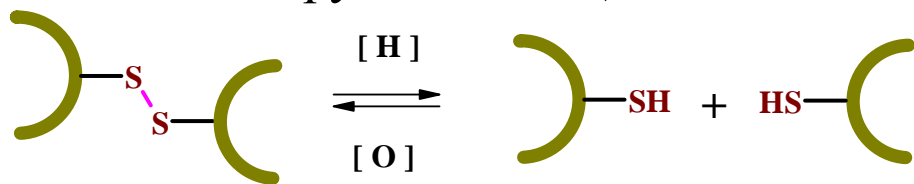
Пептиды и белки (протеины)



Третичная структура белка – пространственная организация полипептидной цепи, формирующая белковую глобулу

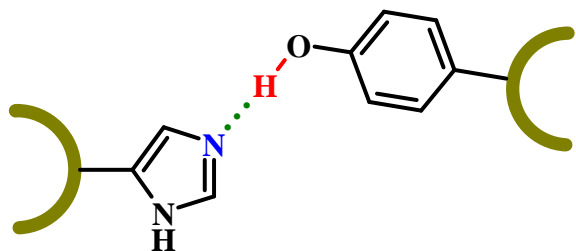
В отличие от вторичной, **третичную структуру** белковых молекул формируют **боковые цепи аминокислотных остатков** за счет *Ван-дер-Ваальсовых* взаимодействий, кроме того в ее образовании принимают участие:

1. **Ковалентные связи** (дисульфидные мостиковые группы –S–S–):



Химическая завивка основана на разрыве/замыкании дисульфидных мостиков в белках ВОЛОС

2. **Водородные связи:**



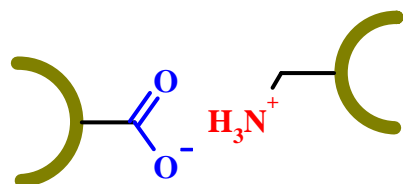
Образуются между любыми функциональными группами аминокислотных остатков, которые могут выступать донорами или акцепторами Н-связи

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Пептиды и белки (протеины)

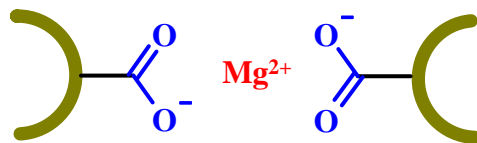
Третичная структура белка – пространственная организация полипептидной цепи, формирующая белковую глобулу

3. *Электростатические (солевые) взаимодействия:*



Взаимодействие кислотных и основных группировок боковых цепей полипептида

4. *Координация ионов металла* (также солевые взаимодействия):



Взаимодействие с ионами тяжелых поливалентных металлов (Hg^{2+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Ag^{+} ...) приводит к образованию комплексов с участием азот-и серусодержащих группировок (для -S-S- возможно образование нерастворимых сульфидов↓ и как следствие - десульфурование).

При этом разрушается третичная структура белка.

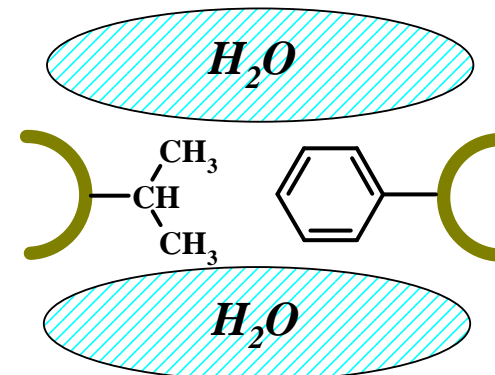
Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Пептиды и белки (протеины)

Третичная структура белка – пространственная организация полипептидной цепи, формирующая белковую глобулу

5. *Гидрофобные взаимодействия:*

Вода, окружающая белковую макромолекулу, отторгает **гидрофобные** группировки аминокислотных остатков и способствует их *пространственному сближению*



Денатурация = нарушение третичной/вторичной структуры белка



В быту происходит при скисании молока, термической обработке мяса, белка куриных яиц и т.д.



Денатурация белков может быть *обратимой* и *необратимой*

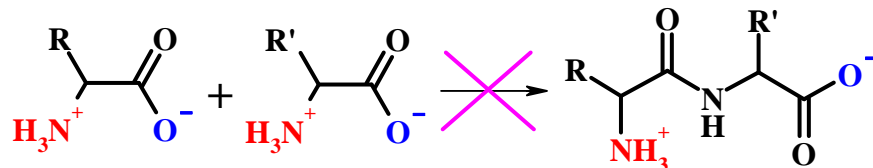
Факторы, вызывающие **денатурацию** белков:
температура, **спирты и карбоксильные кислоты**,
минеральные кислоты и щелочи, **тяжелые металлы** и т.д.

Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

Синтез пептидов

При комнатной температуре в водном растворе аминокислоты друг с другом

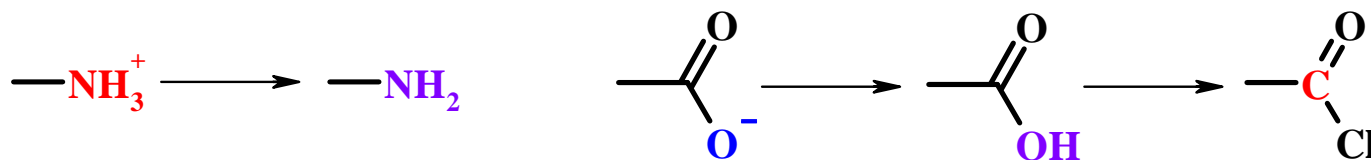
не взаимодействуют:



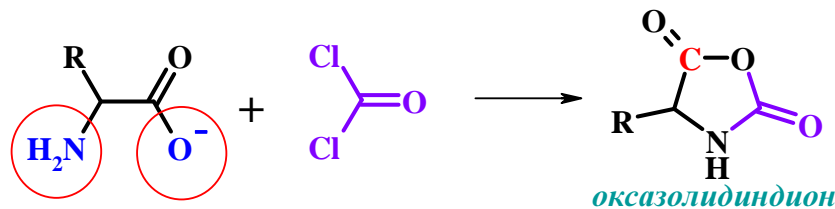
При повышенной температуре реакция идет медленно и осложняется образованием дикетопиперазинов, *рацемизацией*, декарбоксилированием, а также хаотическим порядком объединения аминокислотных остатков

Т.о., для проведения направленного *пептидного синтеза* необходима защита и активация реакционноспособных группировок

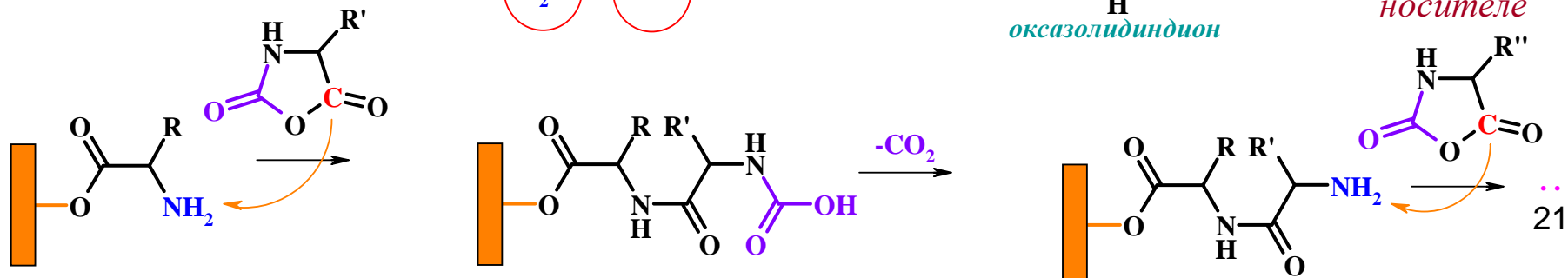
Активация:



Защита + активация:



Удобна для синтеза пептидов на твердом носителе



Органическая химия (Б/Т-10) – алифатические аминокислоты

*Следующая тема – **углеводы***

