

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

45. Аминокиселини. Класификация на протеиногенните α -аминокиселини, номенклатура и изомерия. D-аминокиселини. Киселинно-основни свойства. Изоелектрична точка. Синтез на α -аминокиселини: заместване на халоген, методи на Щрекер, на Ерленмайер и на Габриел. Химични свойства: соли, алкилиране, естерификация, образуване на киселинен хлорид, хидразид, азлактон, лактам, пиперазин-2,5-дион, хидроксикиселина, полиамид (Бекманова прегрупировка).

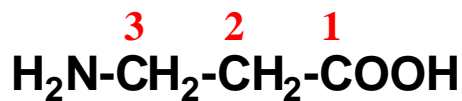
Карбоксилни киселини, във въглеродородния остатък на които се съдържа амино група ($-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NRR}'$) са аминокарбоксилни киселини, накратко “аминокиселини”, специално за 2-аминокарбоксилите.

Класификация

Природата на въглеродородната верига варира в различните аминокиселини и е един критерий за тяхната класификация.

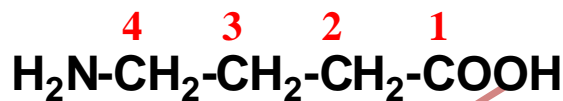
Според вида на веригата:

наситени, ненаситени, ароматни, хетероциклени и т.н.



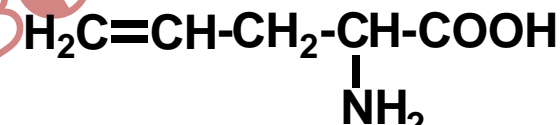
β α

3-аминопропанова к-на
 β -аминопропионова к-на

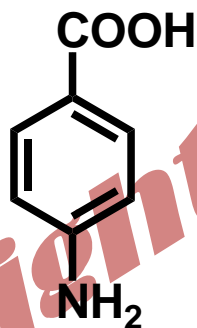


γ β α

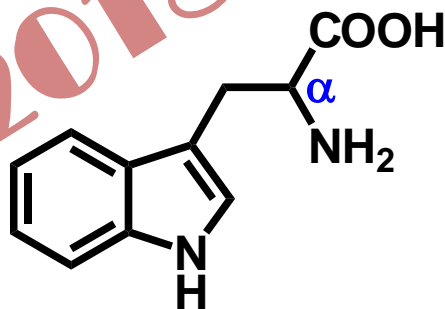
4-аминобутанова к-на
 γ -аминомаслена к-на
(GABA)



2-аминопент-4-енова к-на
алилглицин



4-аминобензенкарбоксилна к-на
p-аминобензоена к-на



триптофан

Според броя функционални групи COOH и NH_2 :

монокарбоксилни моноамино; монокарбоксилни диамино;
дикарбоксилни моноамино; дикарбоксилни диамино и т.н.

Номенклатура

В аминокиселини с права верига С атом на COOH винаги се номерира с 1, т.е. веригата се избира така, че да включва карбоксилната група. Съседният на COOH въглероден атом често се означава с α -, а третият С – с β -, и т.н. **Гръцките символи се използват в тривиални наименования на аминокиселини. Да не се смесват в систематични наименования.**



6-аминохексанова к-на

ϵ -аминокапронова к-на

транс-4-(аминометил)цикло-
хексанкарбоксилна к-на

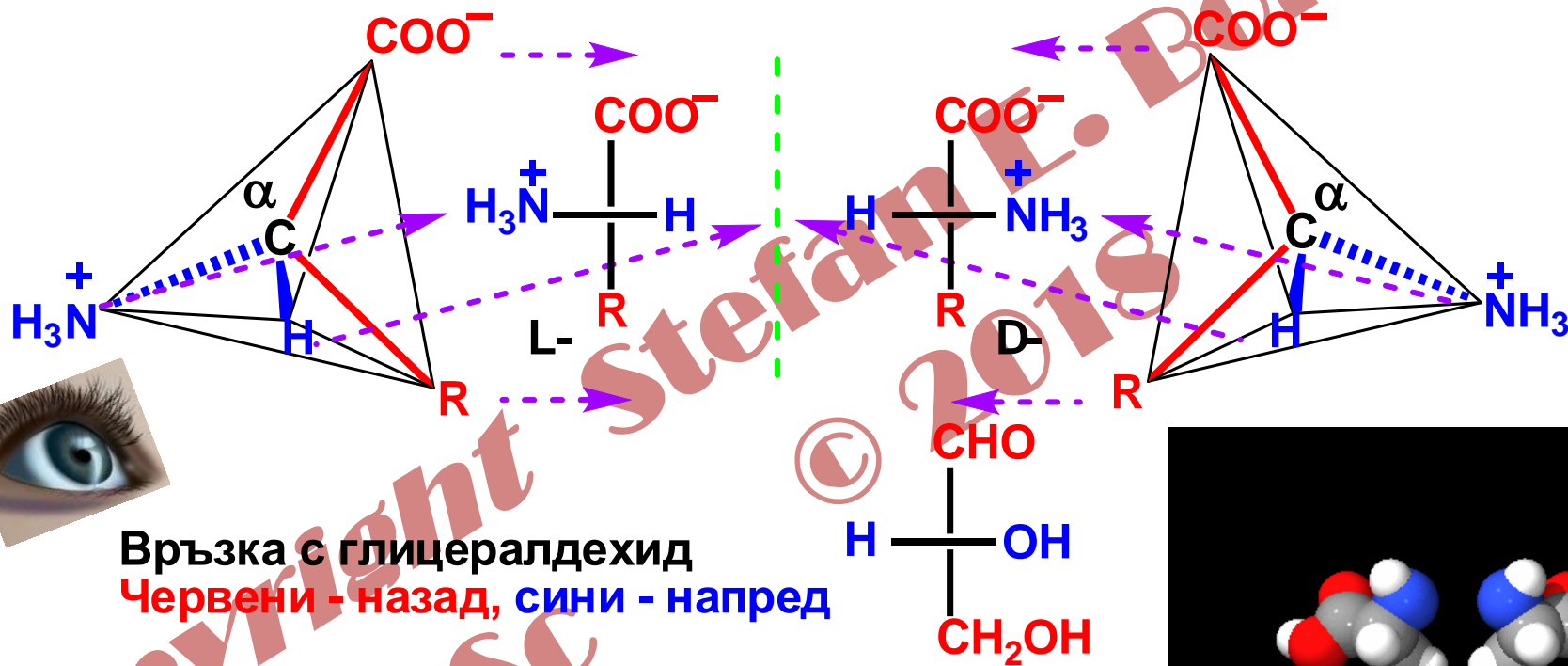
транексамова к-на

В аминокиселини съдържащи пръстен, С атомът, с който е свързана COOH групата се номерира с 1.

ϵ -Аминокапроновата киселина е антихеморагично средство (срещу кървене) и изгражда Найлон-6 (синтез от капролактam). Транексамовата киселина също е лекарствен препарат срещу прекомерно кървене – антифибринолитично средство.

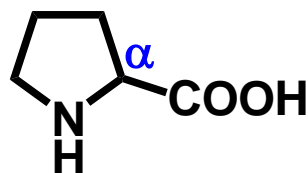
Изомерия

Освен очакваните верижна и позиционна изомерия, най-важните за биохимията аминокиселини са хирални. α -Въглеродният атом в следващите структури, с изключение на този в глицина, е стереогенен център – център на хиралност.

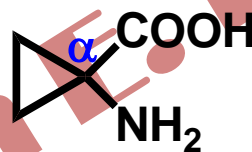


Припомнете Тема 28 – Стереохимия и научете Фишовите проекционни формули на всички протеиногенни аминокиселини!

Особено важни в биохимията са α -аминокиселините с обща формула $\text{H}_2\text{NCHRCOOH}$, в които amino и карбоксилната групи са свързани към един и същ α -въглероден атом. В ДНК се кодират генетично 20 аминокиселини, които се наричат стандартни или протеиногенни (изграждащи протеини) α -аминокиселини.



пролин
пиролдин-2-
карбоксилна к-на



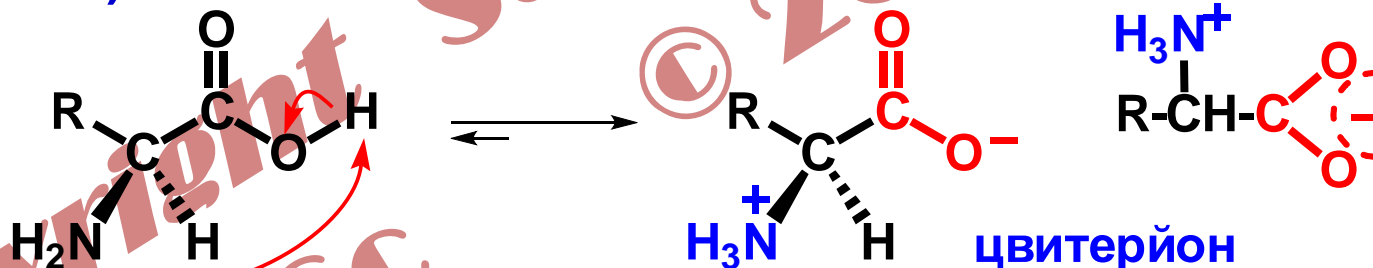
1-аминоциклопропан-
карбоксилна к-на

Пролинът е протеиногенна аминокиселина у всички живи организми и 1-аминоциклопропанкарбоксилната киселина е биопредшественик на растителния хормон етилен.

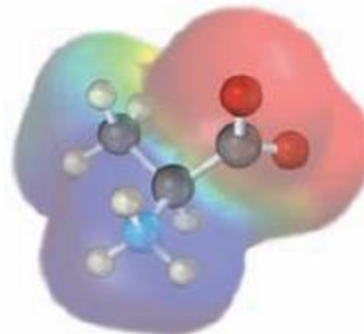
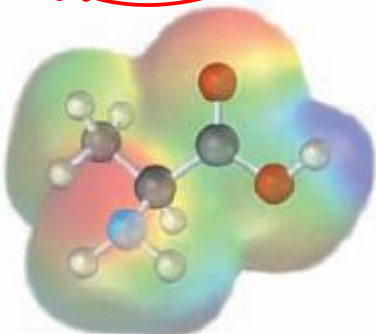
ВСИЧКИ ПРОТЕИНОГЕННИ α -АМИНОКИСЕЛИНИ СА С L- КОНФИГУРАЦИЯ.

Амино групата (NH_2) е протонен акцептор, базична група, и карбоксилната група (COOH) е протонен донор, киселинна група. Затова в молекулите на аминокиселините се извършва вътрешномолекулен пренос на протон чрез преразпределяне на електронна плътност. В резултат се образува **цвитерйон (биполярен йон)** (от немски *Zwitter* е хермафродит, хибрид). Молекулата съдържа положителен и отрицателен заряди, които взаимно се компенсират – вътрешномолекулна сол.

Цвитерйоните са преобладаващата форма на стандартните аминокиселини във физиологични условия (вътрешноклетъчно pH 7.0 – 7.4).



$\text{R} = \text{CH}_3$



α -Аминокиселините се различават по техния хидрофилен или хидрофобен характер, в зависимост от полярността на страничната верига R.

Полярността и, съответно, физикохимичните свойства на страничната верига са съществени за протеиновата структура и взаимодействията протеин–протеин. Свойствата на страничната верига определят взаимодействията на остатъка от аминокиселина (АК) с други структури, както в самия протеин, така и между протеинови вериги.

Класификация на α -аминокиселините според полярността на страничната верига и нейните киселинни или базични свойства:

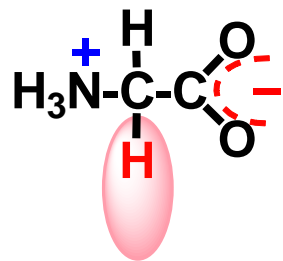
АК с неполярна странична верига;

АК с полярна, електрично неутрална странична верига;

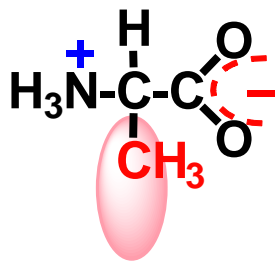
АК с анионна (отрицателно заредена) странична верига;

АК с катионна (положително заредена) верига (при pH ~ 7).

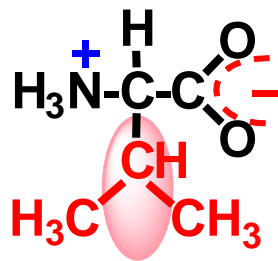
Аминокиселини с неполярни странични вериги и трибуквен код



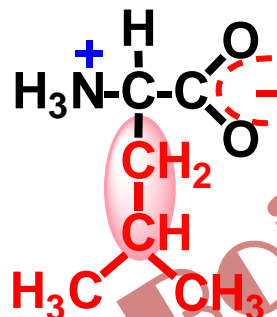
глицин
(Gly)



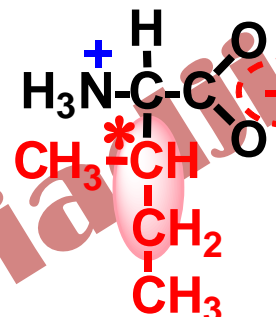
аланин
(Ala)



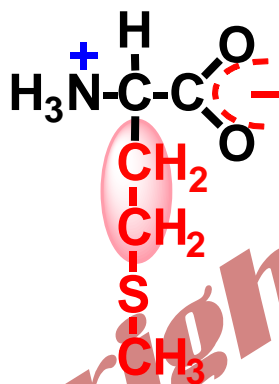
валин
(Val)



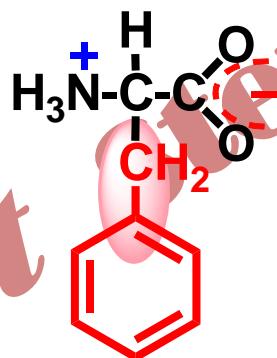
левцин
(Leu)



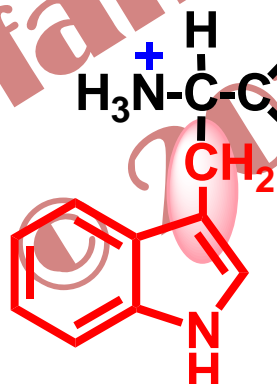
изолевцин
(Ile)



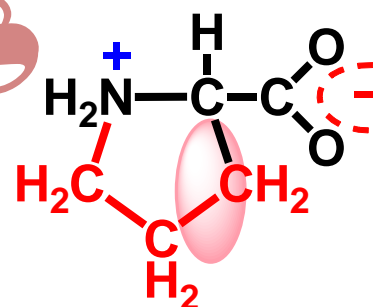
метионин
(Met)



фенилаланин
(Phe)



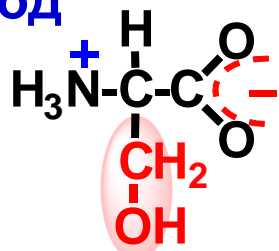
триптофан
(Trp)



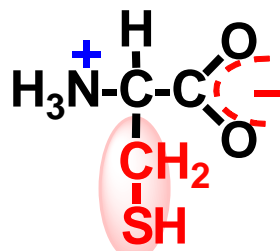
пролин
(Pro)

Пролинът е единствената АК съдържаща вторична α -амино група в петчленен пръстен. Ароматните остатъци R са винаги отдалечени от α -въглерода с CH_2 .

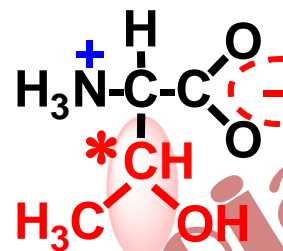
Аминокиселини с полярни, незаредени странични вериги и трибуквен код



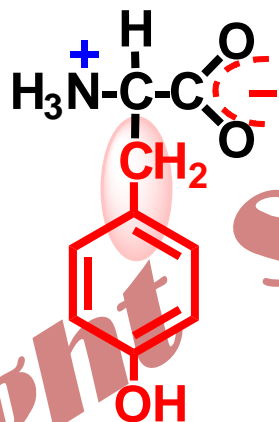
серин
(Ser)



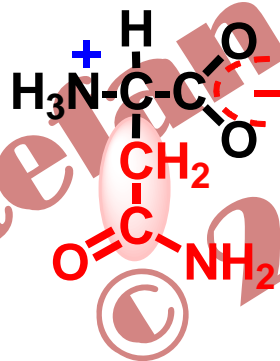
цистеин
(Cys)



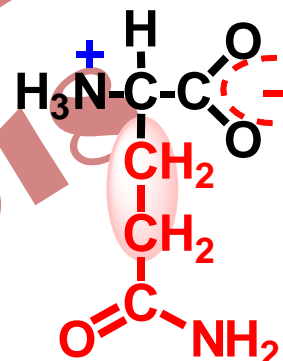
треонин
(Thr)



тирозин
(Tyr)



аспарагин
(Asn)

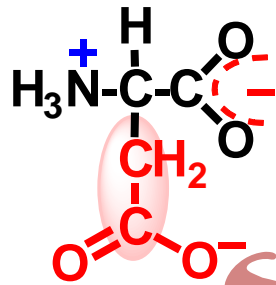


глутамин
(Gln)

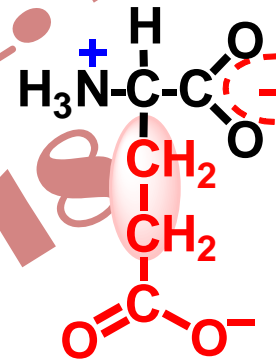
Изолевцинът и треонинът имат по два стереогенни центъра – α - и β -въглеродите, следователно, по 4 диастереомера.

Селеноцистеин (Sec) не се кодира директно в генетичния код, но се вгражда в селенопротеини. До 2016 г. са познати 54 човешки протеина съдържащи селеноцистеин.

Аминокиселини с киселинна странична верига
(анионни при pH ~ 7) и трибуквен код

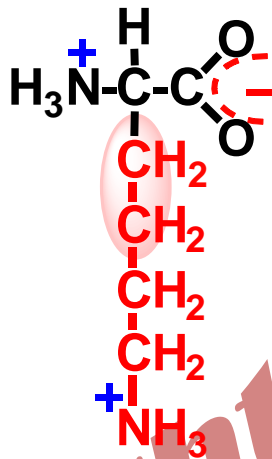


аспарагинова киселина
(аспартат; **НОВО** - аспартова)
(Asp)

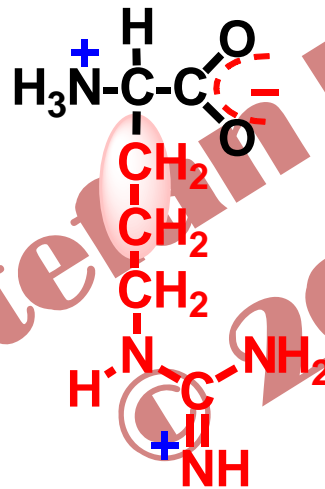


глутаминова киселина
(глутамат; **НОВО** - глутамова)
(Glu)

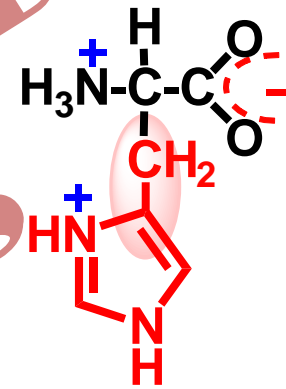
Аминокиселини с базична странична верига
(катионни при pH ~ 7) и трибуквен код



лизин
(Lys)

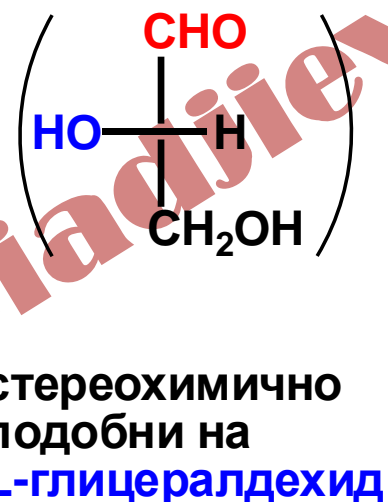
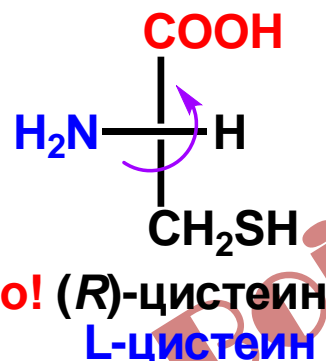
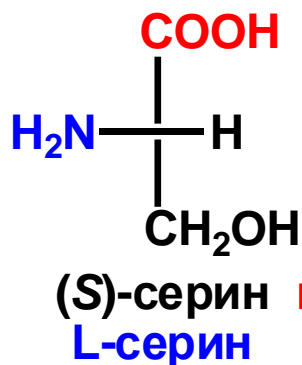
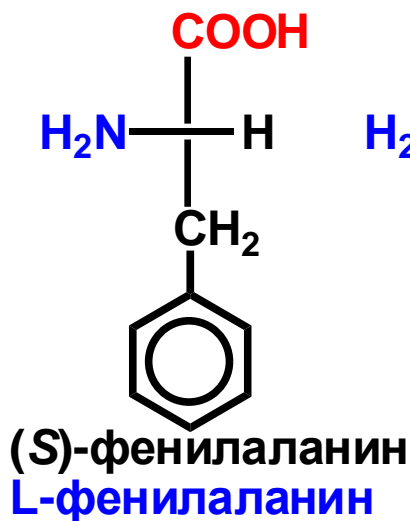
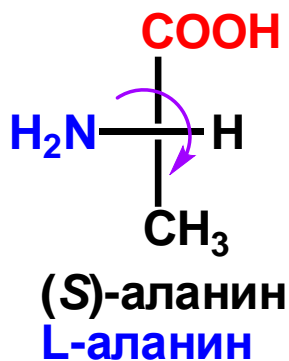


аргинин
(Arg)

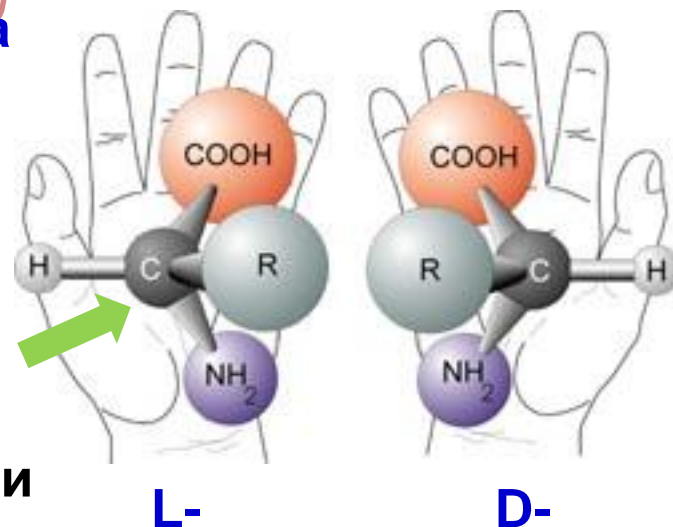


хистидин
(His)

(с гуанидинова група)



Конфигурацията на всички протеиногенни α -аминокиселини се означава по старата номенклатура с L-. Фишеровите им проекционни формули са подобни на L-глицералдехид. В новата номенклатура на Кан-Инголд-Прелог всички, с изключение на цистеина, се означават с (S)-, но серният атом променя порядъка на старшинството между COOH и CH₂SH и конфигурацията на цистеина е (R)-.



Съответствието, пасването на една L-аминокиселина към активния център в ензим, напр. аминоксил tRNA синтаза, е както съответствието на една ръкавица към ръка – строго специфично.

Девет от стандартните аминокиселини се наричат незаменими (среща се думата есенциални, която е директно от английски и не я препоръчвам) аминокиселини защото човек не може да ги синтезира от други съединения на необходимото за нормален растеж ниво. Те трябва да се приемат с храната.

Незаменимите аминокиселини са:

валин,

левцин,

изолевцин,

метионин,

фенилаланин,

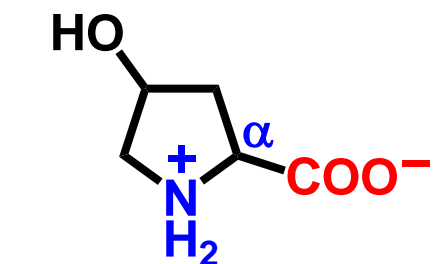
триптофан,

треонин,

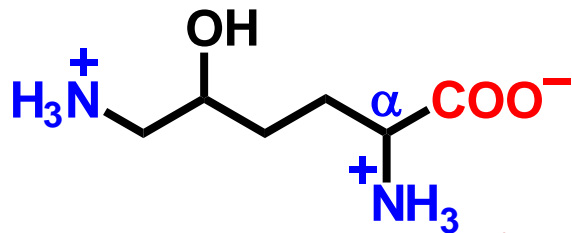
лизин,

хистидин.

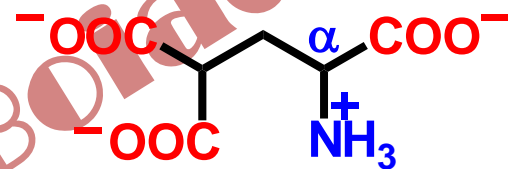
Няколко необичайни аминокиселини се намират в човешките протеини, които имат важни функции.



4-хидроксипролин



5-хидроксилизин



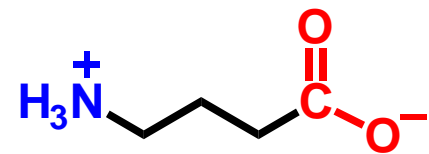
карбоксиглутамова к-на

Непротеиногенни АК са 4-хидроксипролин, 5-хидроксилизин и карбоксиглутамова киселина, които се създават от стандартни аминокиселини **след** включването им в протеиновата верига (посттранслационна модификация).

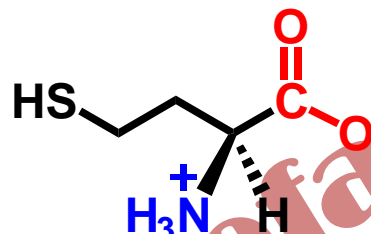
Първите две аминокиселини се срещат изобилно в колаген – фибриларен протеин в съединителната тъкан. Колагенът е главен компонент на хрущяли, сухожилия и ставни връзки. Намира се също в кожата.

Посттранслационни остатъци от карбоксиглутамова киселина имат важна роля в протеини участващи в съсирването на кръвта.

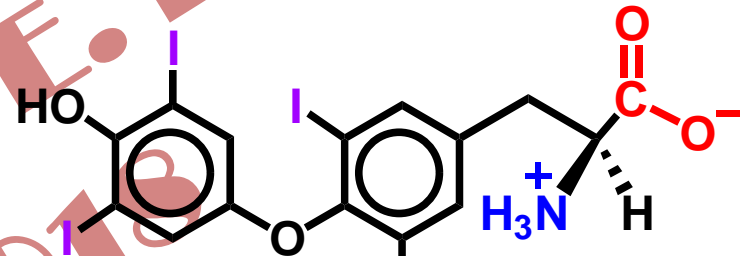
Повече от 700 непротеиногенни аминокиселини се срещат в Природата, напр. γ -аминомаслената к-на е инхибиторен невротрансмитер; хомоцистеинът се намира в кръвта и е свързан с коронарно сърдечно заболяване; тироксинът е важен тироиден хормон.



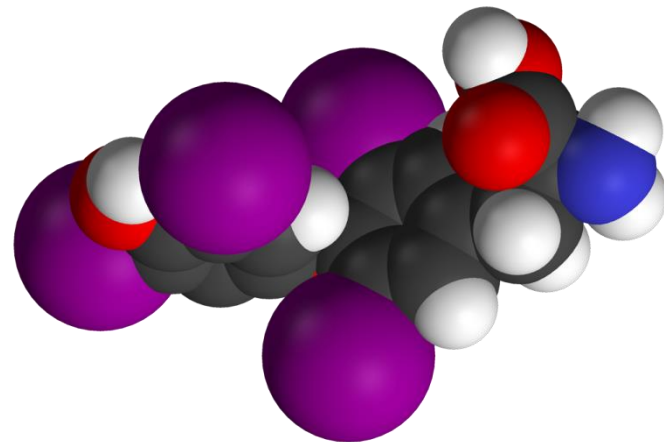
γ -аминомаслена к-на
(GABA)



ХОМОЦИСТЕИН



тироксин (T4)



Copyright
PhD, DSC

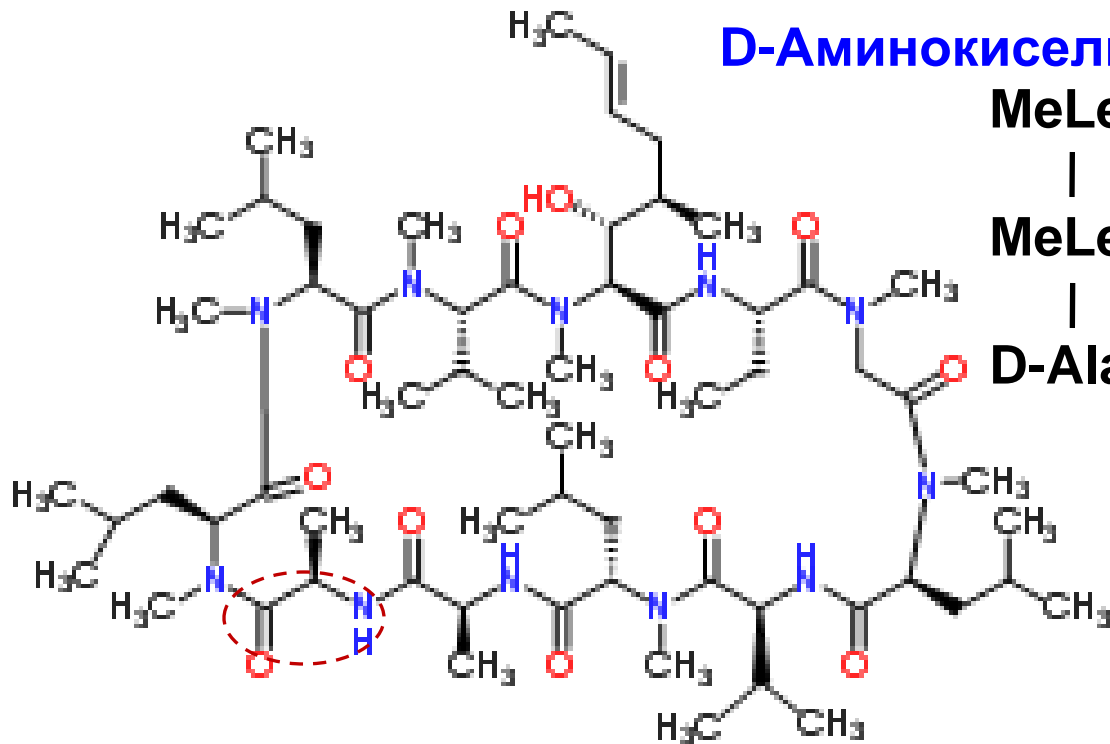
Stefan E. Bojadiev,
© 2018

D-Аминокиселини са познати в природата

MeLeu—MeVal—MeBmt—Abu—Sar

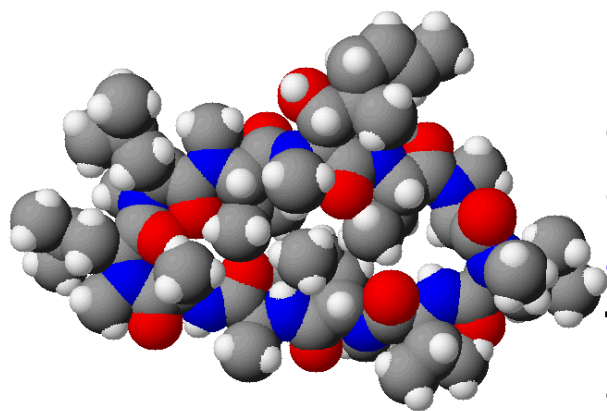
MeLeu

D-Ala—Ala—MeLeu—Val—MeLeu



D- не са протеиногенни.

Срещат се в бактериални стени.



Циклоспорин (ундекапептид) е **имуно-****подтискащо** лекарство. Изолиран най-напред от гъбички в почва. Съдържа рядкосрещащи се в природата **N-метириани АК** и един **D-аланин**. Прилага се широко след трансплантация на орган за да се понижи активността на имунната система на пациента и се намали рискът от отхвърляне на органа. Изследван е при транспланти на бъбрек, сърце, черен и бял дроб, костен мозък, кожа.

Pharm

Физични свойства на α -аминокиселините

Тези свойства се определят от присъствието на йонизирани амино и карбоксилна групи. Съединенията са вътрешномолекулни соли с биполярен йон.

Те са безцветни, твърди вещества. Образуват йонни кристали с висока температура на топене.

Имат голяма разтворимост във вода и много полярни разтворители. Трудноразтворими са в по-неполярни разтворители като етер, бензен и други органични разтворители.

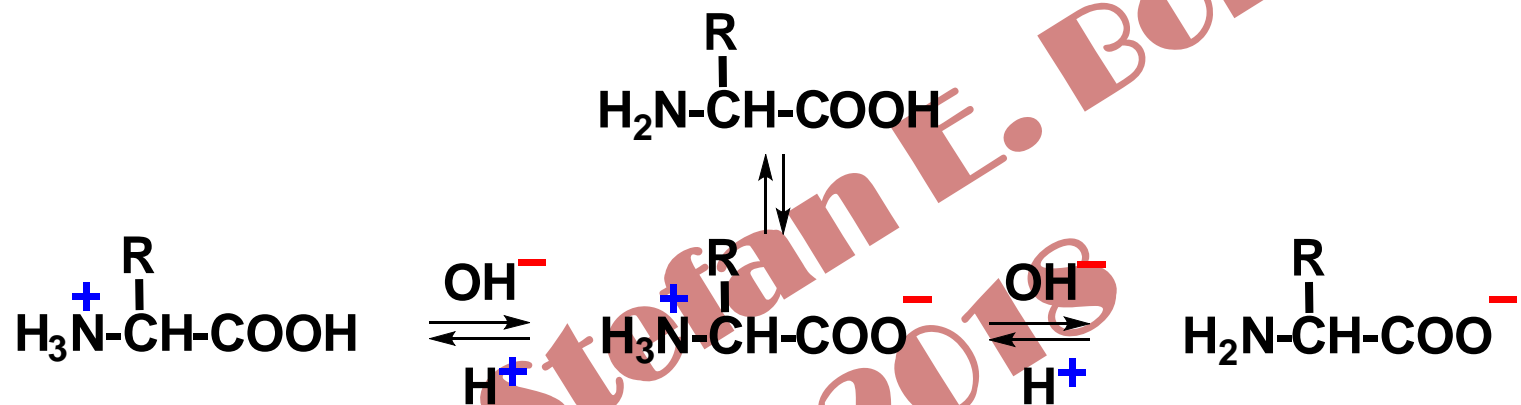
Притежават оптично въртене на плоскополяризираната светлина, като някои АК имат отрицателна стойност на $[\alpha]_D$, но други – положителна.

Останалите характеристики не са адитивни от тези на амини и карбоксилни киселини.

Киселинно-основни свойства. Изоелектрична точка.

Аминокиселините проявяват както киселинни, така и базични свойства. **Те са амфолити – амфотерни съединения.**

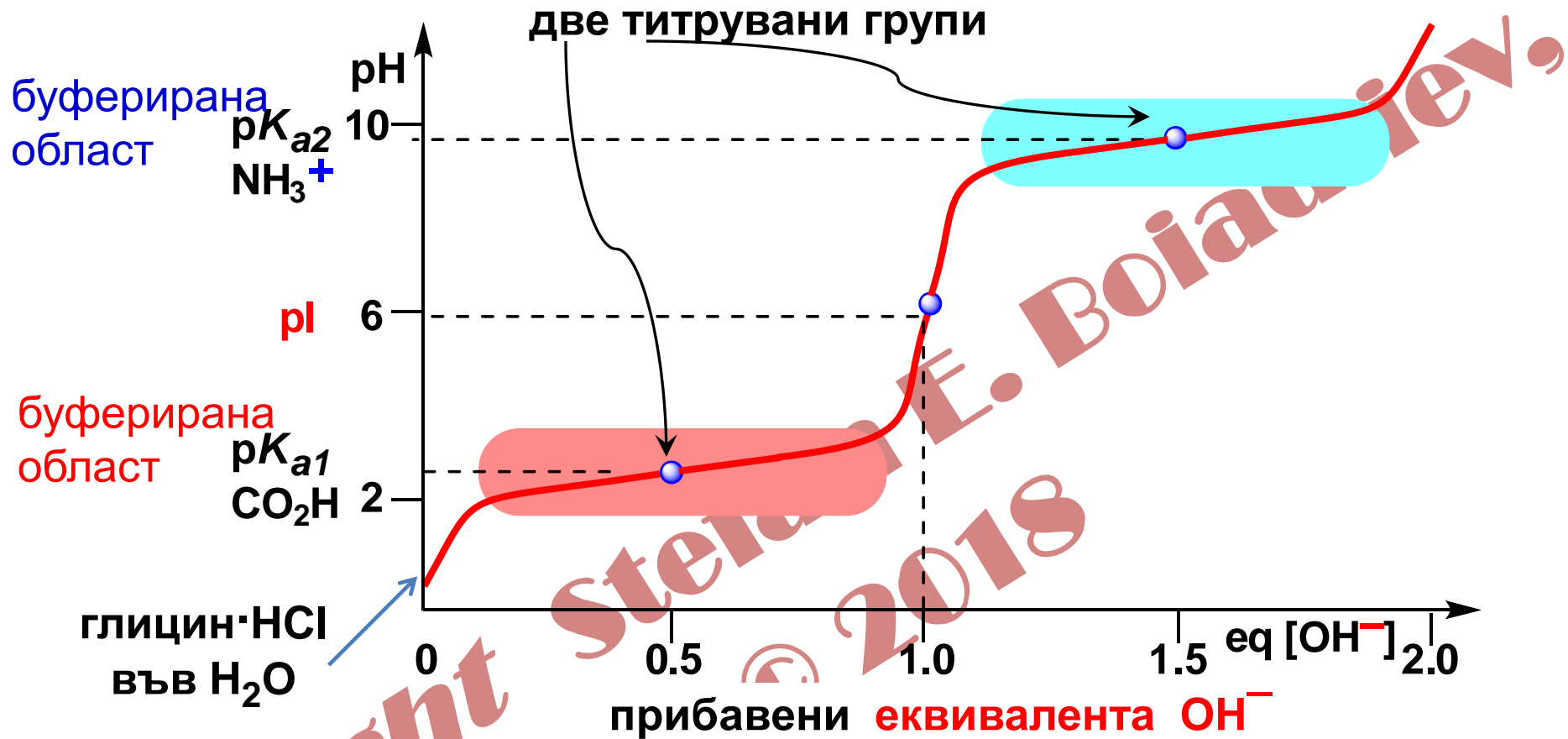
Във воден разтвор на α -аминокиселина съществува киселинно-основно равновесие с участие на биполярни йони, цвитерйони.



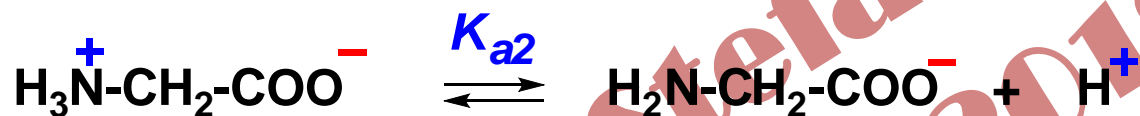
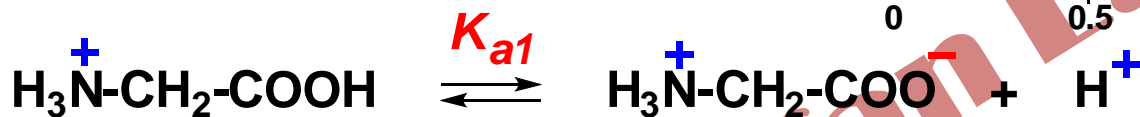
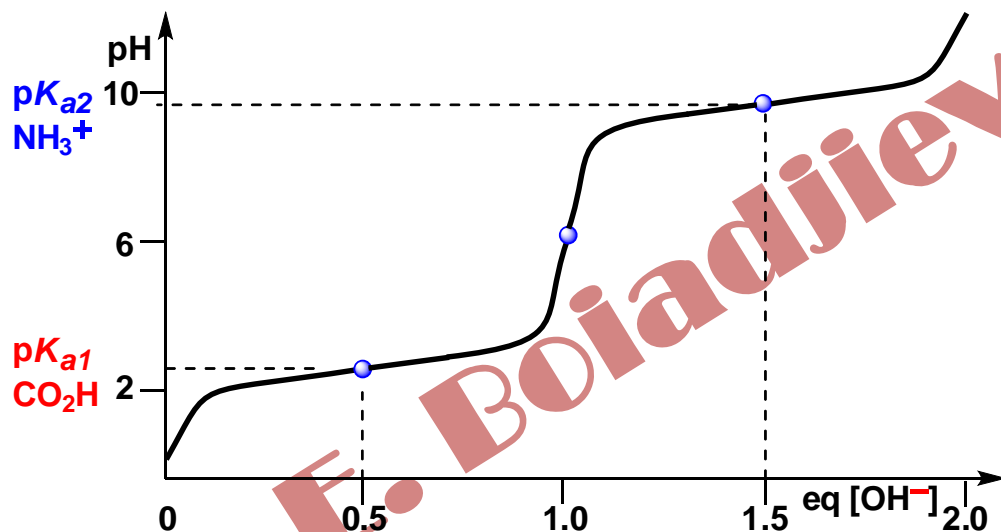
в кисела среда

в алкална среда

Количествено описание на силата на дикиселината / диосновата (катионна / анионна форма на една АК) се получава от титруване на една сол на АК с NaOH, за простота търговски глицин хидрохлорид, $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{Cl}^-$.



Количествено описание за глицин



$$K_{a1} = \frac{[\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COOH}]}$$

$$K_{a2} = \frac{[\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COO}^-] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-]}$$

$$[\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COOH}] = [\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-]$$

$$K_{a1} = [\text{H}^+]_1 \quad -\lg K_{a1} = -\lg [\text{H}^+]_1$$

с 0.5 eq **pK_{a1} = pH₁**

$$[\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-] = [\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COO}^-]$$

$$K_{a2} = [\text{H}^+]_2 \quad -\lg K_{a2} = -\lg [\text{H}^+]_2$$

с 1.5 eq **pK_{a2} = pH₂**

Когато е прибавен 1.0 eq OH^- :

- доминиращата форма в разтвора е цвистерйонът;
- рН съответства на воден разтвор на незаредена аминокиселина.

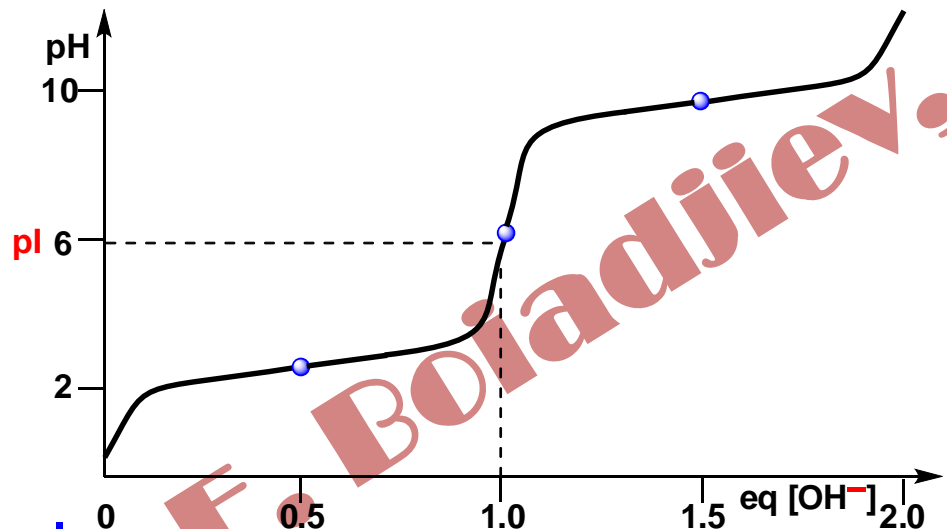
Тази характерна за всяка една аминокиселина стойност на рН се нарича изоелектрична точка.

По дефиниция:

Изоелектрична точка (съкратено **pI**) е стойността на **pH**, при която дадена молекула или повърхност не носи сумарен електричен заряд, т.е. броят на положителните и отрицателни заряди е равен.

Изоелектричната точка е важна характеристика, необходима за намиране на условия за ефективно разделяне на протеини чрез електрофореза.

Изоелектричната точка на една аминокиселина **pI** е средно аритметично от **pK_a** стойностите на карбоксилната група и на амониевия йон (когато няма други йонизирани групи).



В изоелектричната точка: $[\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COOH}] = [\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COO}^-]$
с 1.0 eq NaOH

$$[\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COOH}] = \frac{[\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-] \cdot [\text{H}^+]}{K_{a1}}$$

$$[\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COO}^-] = \frac{K_{a2} \cdot [\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-]}{[\text{H}^+]}$$

$$\frac{[\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-] \cdot [\text{H}^+]_i}{K_{a1}} = \frac{K_{a2} \cdot [\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-]}{[\text{H}^+]_i}$$

$$[\text{H}^+]_i^2 = K_{a1} \cdot K_{a2} \quad ; \quad \text{pH}_i = \frac{\text{p}K_{a1} + \text{p}K_{a2}}{2} = \text{pI}$$

В резюме:

- В кисел разтвор: карбоксилатът и аминът са в техните спрегнати киселинни форми, общо катион
- В алкален разтвор: двете групи са в техните базични форми, общо анион
- В неутрален разтвор (pH ~ 7): зависи от природата на R дали преобладава катион или анион, напр. за глицин – анионът е в по-голямо количество
- pH, при което общият заряд на частиците в разтвора е 0 се нарича изоелектрична точка, pI; в разтвор с това pH силно доминира биполярният йон



Изоелектричната точка pI е приложима също към протеини.

Протеините
съдържат:
аспартат,
глутамат,
лизин,
аргинин,
хистидин,
чиито странични
вериги носят
електричен заряд.

pH	Общ заряд на протеина	Състояние
\uparrow pH	-	депротониране (загуба на H^+)
$pH = pI$	0	броят (+) заряди е равен на броя (-) заряди
\downarrow pH	+	протониране (придобиване на H^+)

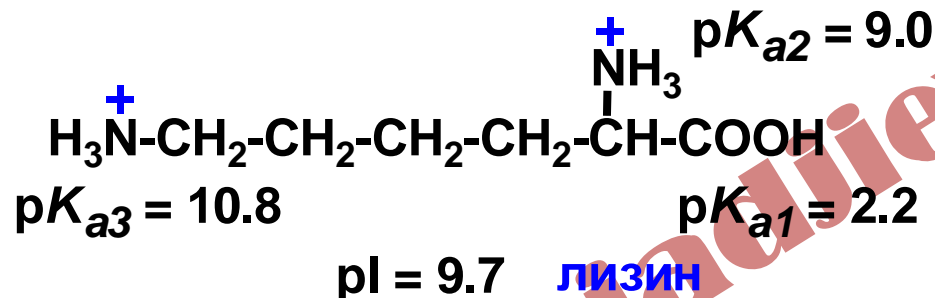
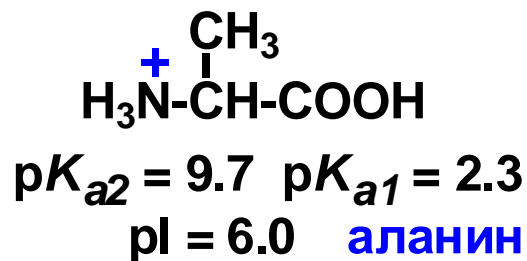
Техните остатъци
определят стойността
на pI на целия протеин.

за две титруващи се групи $pH_i = \frac{pK_{a1} + pK_{a2}}{2} = pI$

Изоелектричната точка на протеините, pI , зависи от природата на страничните вериги

- ❑ 15 аминокиселини с въглеродородни вериги или съдържащи хидроксилна, тиолова група имат pI около 5.0 до 6.5 (средно аритметично от двете pK_a стойности)
- ❑ Аспарагинова и глутаминова киселина имат киселинни странични вериги и по-малка стойност на pI
- ❑ Аргинин, лизин и хистидин имат базични странични вериги и по-голяма стойност на pI

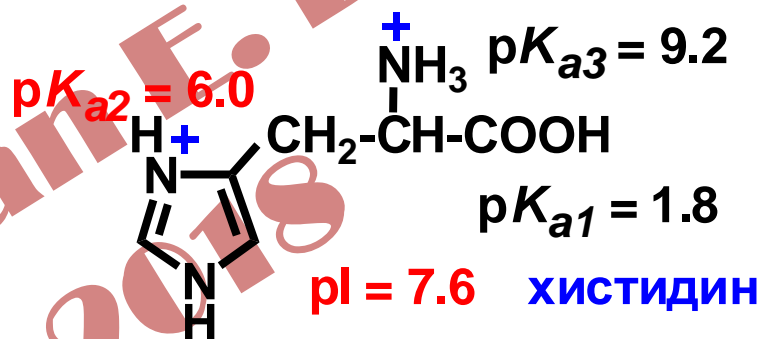
Хистидинът е единствената аминокиселина с pI близка до физиологично pH . Това означава, че във физиологични условия хистидиновият остатък в протеини е протониран в около половината от случаите, а в останалите не носи протон. Реакциите на протониране / депротониране са бързи и затова хистидинът лесно приема / отдава протон. В активния център на някои ензими се намира хистидинова “протонна совалка”. В каталитични триади базичният азот на хистидина отнема протон от серин, треонин или цистеин и ги превръща в активни нуклеофили (Тема 47).



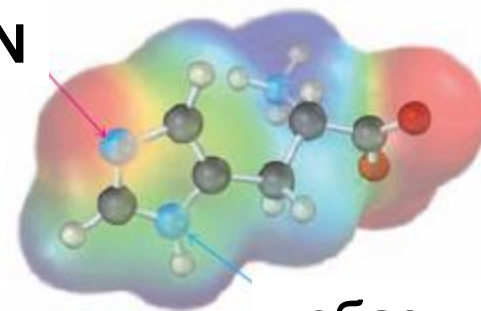
базична аминокиселина



киселинна аминокиселина



базичен N



небазичен N

Copyright
PhD, DSC

©

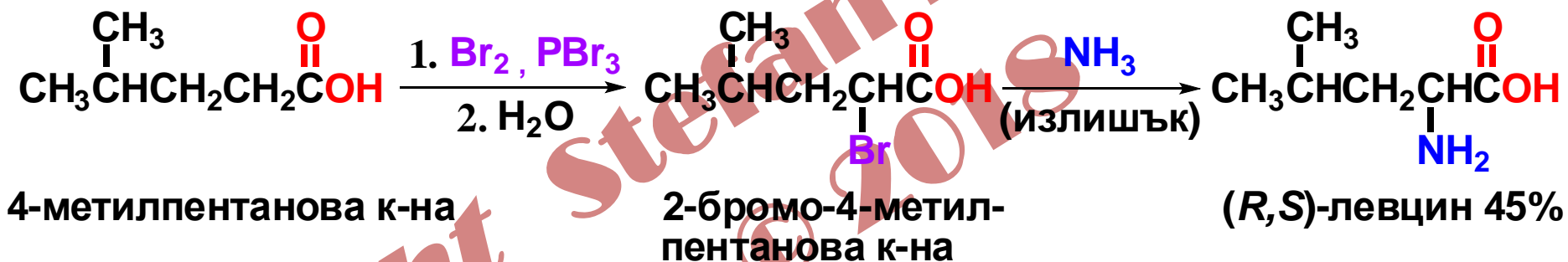
Забележете:

Всички α -аминокиселини са много по-силни киселини ($pK_{a1} = 2.3$ за глицин) отколкото типична карбоксилна киселина (оцетна к-на с $pK_a = 4.8$) поради **значителния $-I$ ефект** на NH_3^+ .

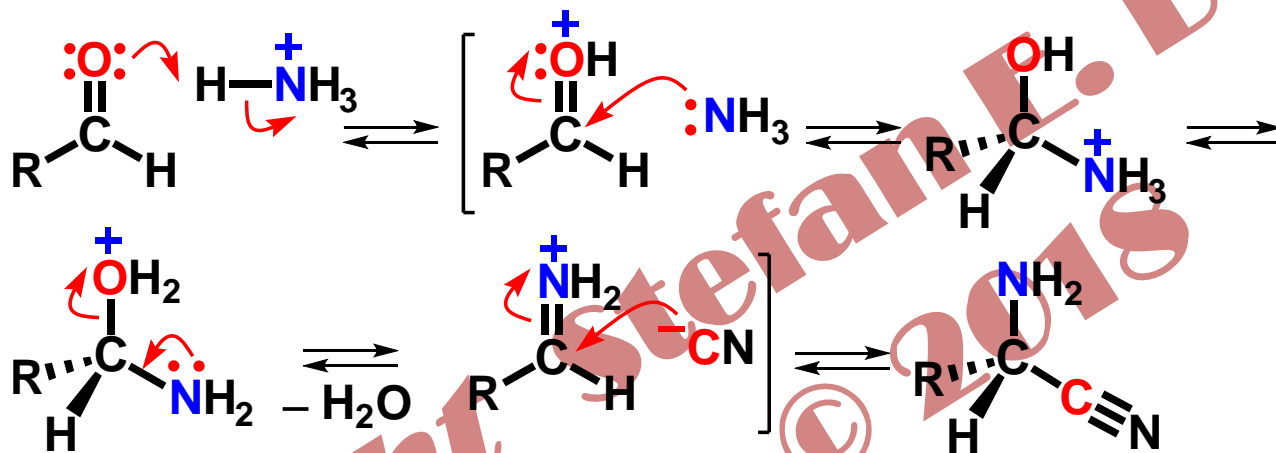
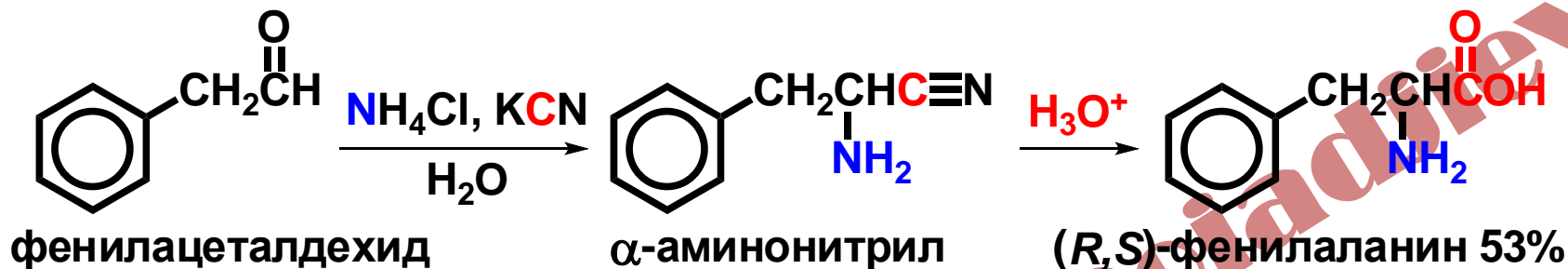
По същата причина (но от страна на $COOH$) АК са по-слаби основи от метиламина. Амониевият йон в глицина ($pK_a = 9.7$) е по-силна киселина от метиламониевия катион ($pK_a = 10.4$).

Синтез на α -аминокиселини: заместване на халоген

Един от най-старите методи за синтез на α -аминокиселина е S_N2 заместване с амоняк на халогена в α -халогеноткиселина. Тя може да се получи по реакция на Хел-Фолхард-Зелински от карбоксилна киселина чрез третиране с Br_2 / PBr_3 .

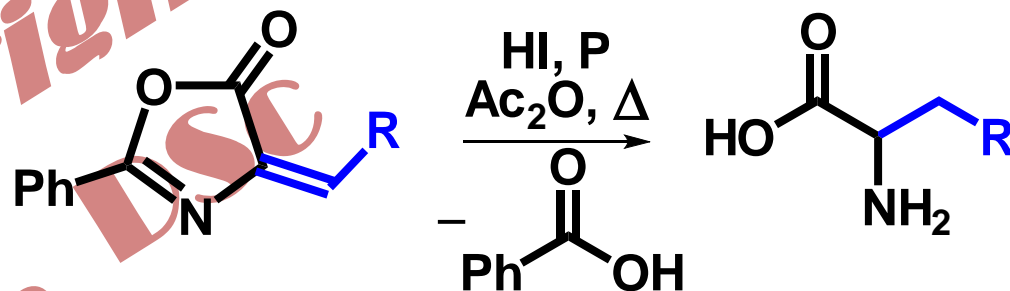
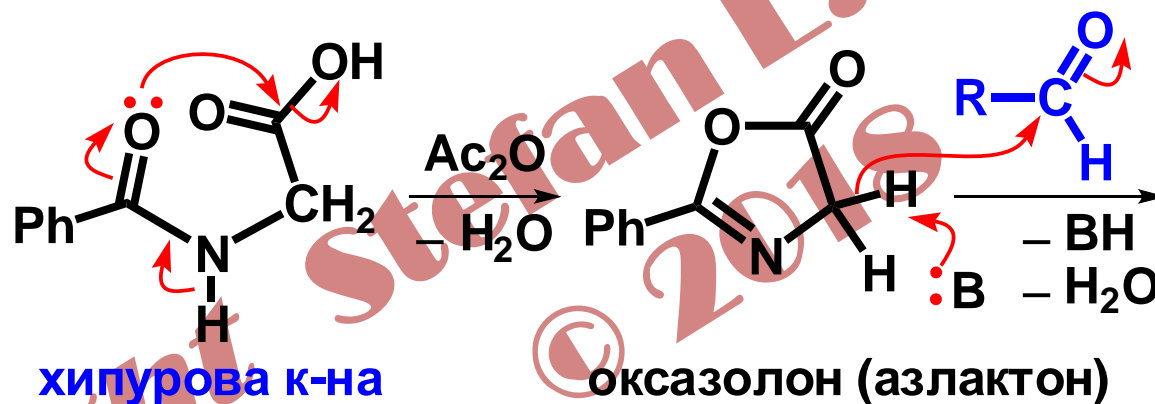


Метод на Щрекер



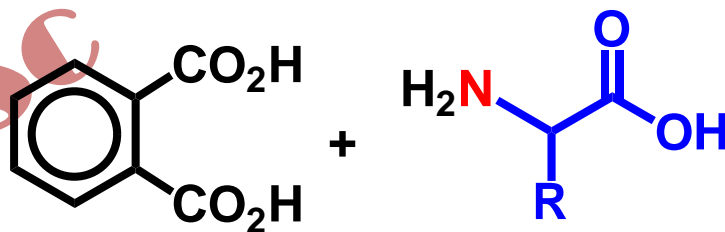
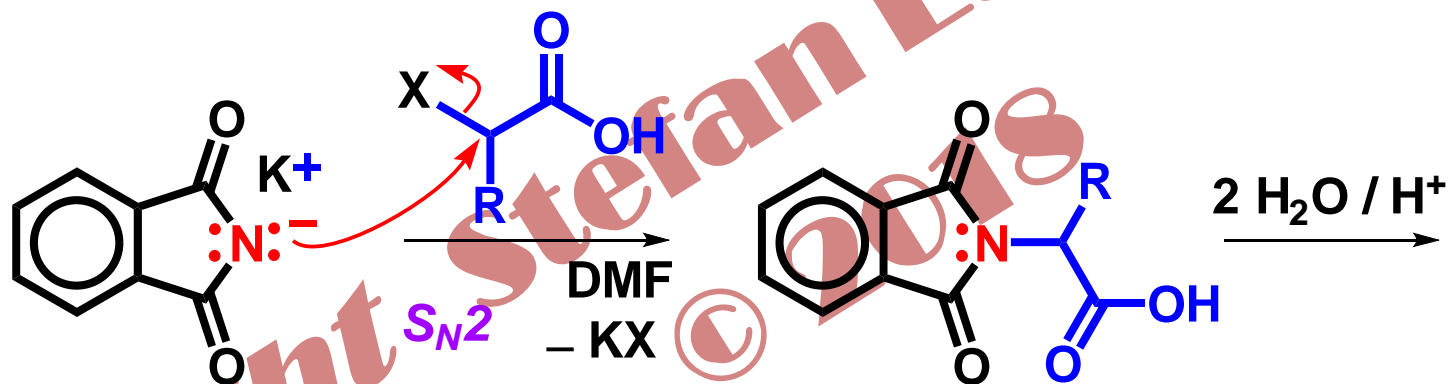
Кондензацията на алдехид с амониев хлорид в присъствие на калиев цианид се нарича реакция на Щрекер, 1850 г. В първата фаза протонираният алдехид се атакува нуклеофилно от амоняк. След пренос на H^+ и елиминиране на H_2O , иминиевият йон присъединява цианиден анион. Във втората фаза N атом в нитрила се протонира и C атомът се атакува от H_2O . Елиминира се амоняк, което води до карбоксилна група (Тема 24).

Методът на Ерленмайер-Плъохл е трансформация на N-ацил-глицин до различни α -аминокиселини през оксазолон (азлактон). Например, хипурова киселина (бензамид на глицин) циклизира до 2-фенилоксазолон. Той има два киселинни H атома и кондензира с алдехид (напр. R=Ph). Редукционно отваряне на пръстена с напускане на PhCOOH дава α -аминокиселина.



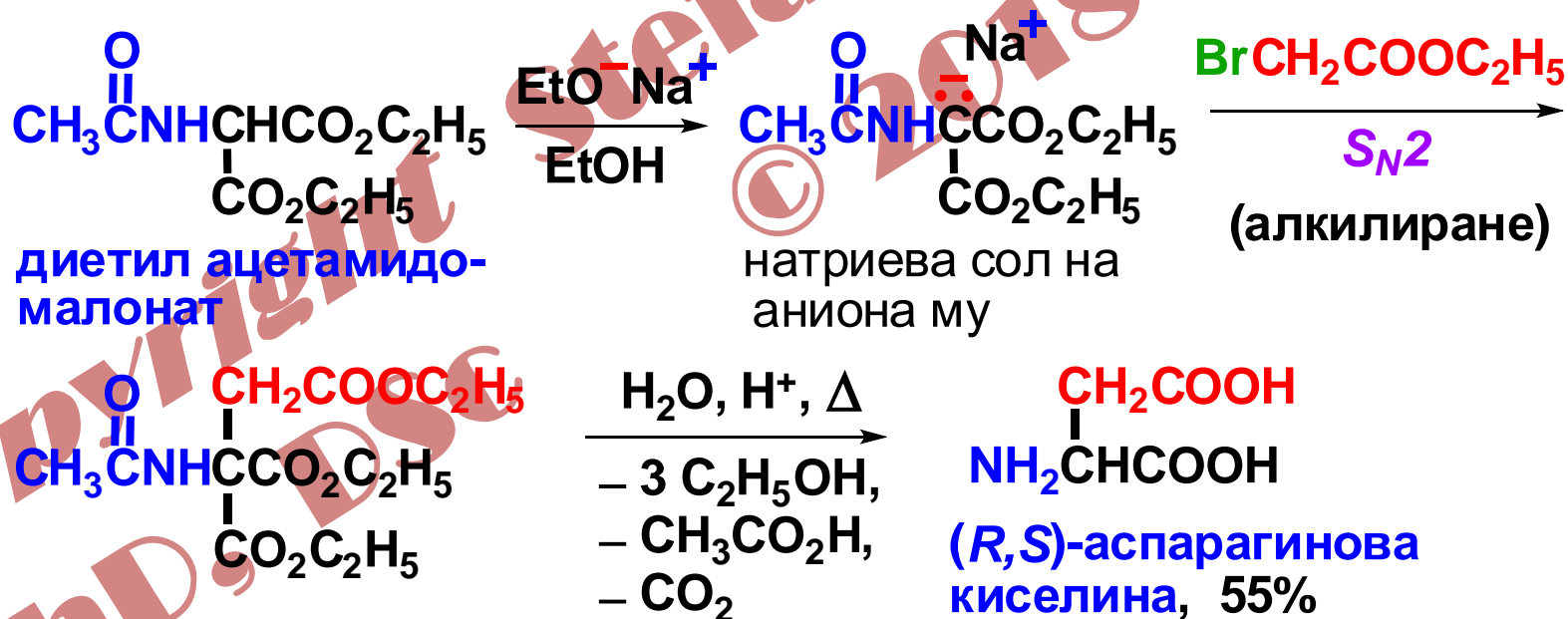
Реакция на Габриел

Методът на Габриел е същият, описан в Тема 30 за синтез на амини. За N-алкилиране на калиев фталимид се прилага α -халогенокарбоксилна киселина, след което фталимидната група се отстранява чрез хидролиза.



Общ метод за получаване на α -аминокиселини е **амидомалонатният синтез** – приложение на синтез с малонов естер, Тема 25.

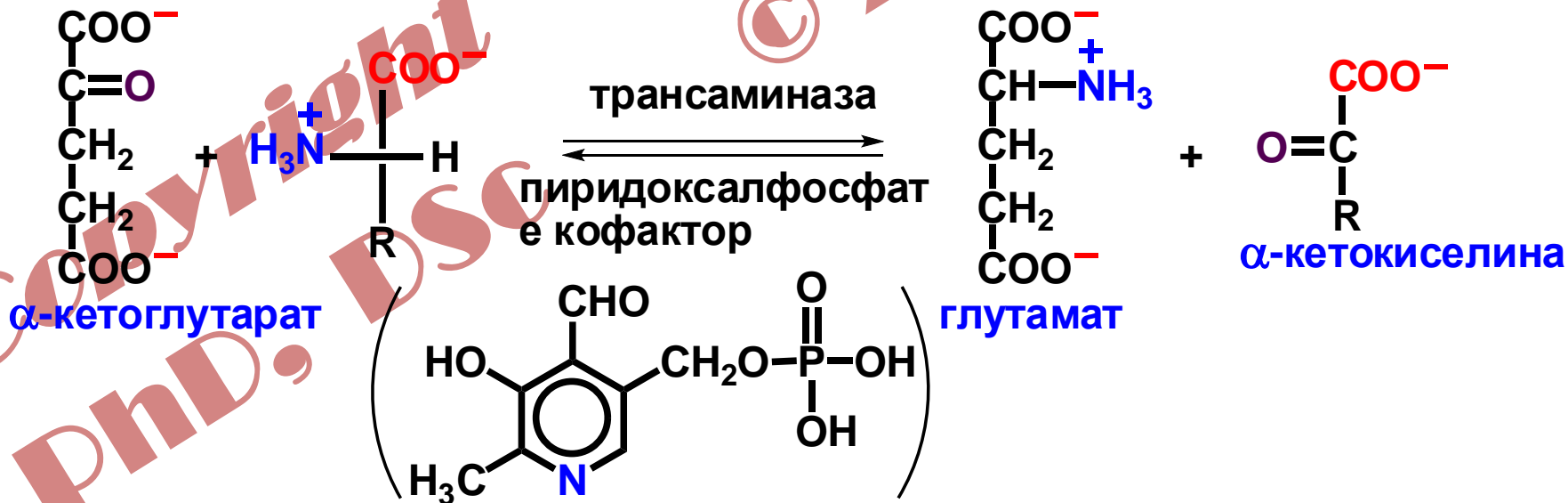
Диетил ацетамидомалонат се депротонира от умерено силна основа. Енолатният анион се алкилира с първичен халогенид. Пълна хидролиза на защитните естерни и амидна групи, следвана от декарбоксилиране води до α -аминокиселина.



Редуктивно аминирание на α -кетокиселина е метод за синтез на α -аминокиселина.



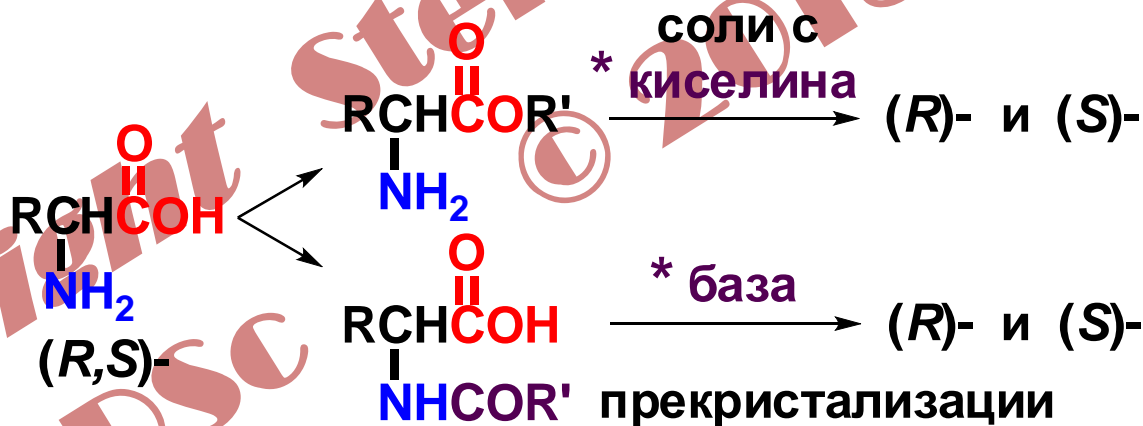
Подобна реакция има много по-голямо значение в биохимията – трансаминиране. Повечето аминокиселини катаболират до един единствен продукт – глутамат. Алдехидната група в пиридоксалфосфата (витамин В₆, Тема 36) участва в преноса на NH₂ през Шифова база.



Всички изброени методи от ахирални предшественици водят до рацемични α -аминокиселини. За да се получат енантиомерно чисти АК се прилагат:

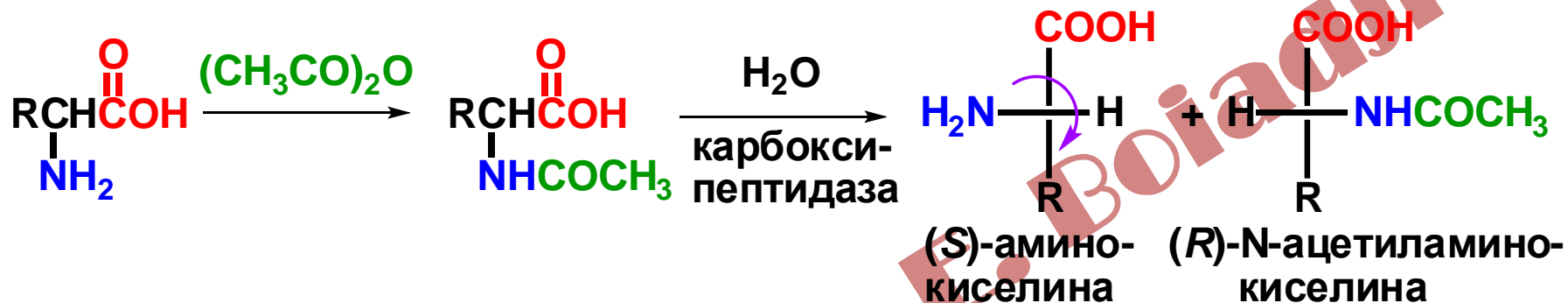
- разделяне на рацемат;
- енантиоселективен синтез.

a) Разделяне на енантиомерите може да се осъществи чрез образуване на диастереомерни соли от защитена по COOH АК с енантиомерно чиста киселина или от защитена по NH_2 АК с енантиомерно чист амин.



Диастереомерни производни – естери от енантиомерно чист алкохол или амиди от енантиомерно чиста киселина (R'^*) могат да се разделят хроматографски.

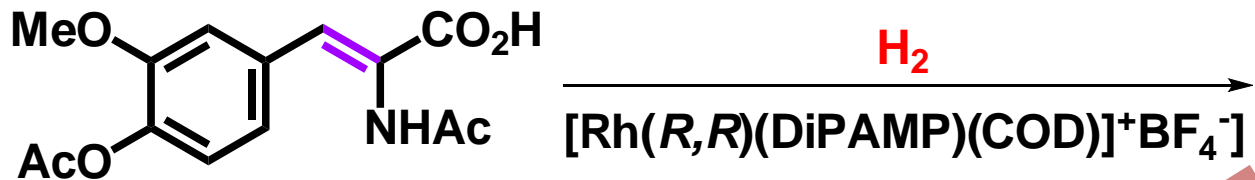
Ензимно-катализирана хидролиза на естери или амиди също може да бъде с голяма енантиселективност.



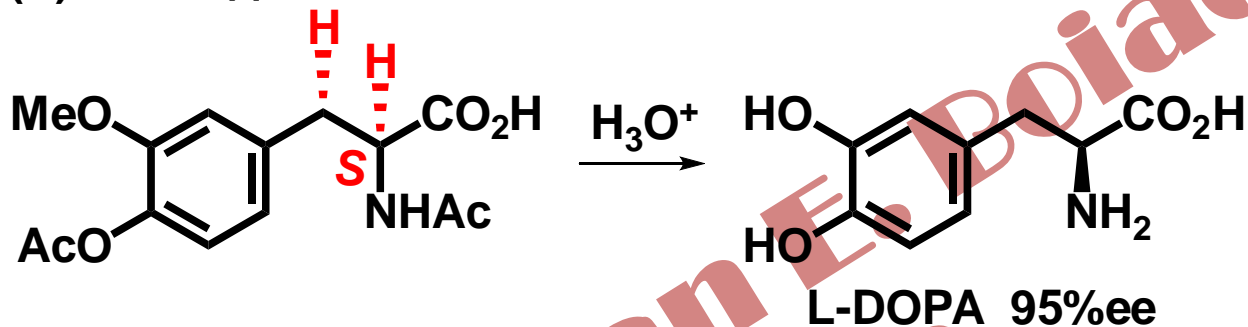
б) енантиселективен синтез

Значително по-ефективно е когато стереогенният α -център се създаде напълно енантиселективно, и най-добре, в каталитична реакция.

Изследванията на Уилям Ноулс в компанията Monsanto, USA, водят до ефективен енантиселективен промишлен синтез на L-DOPA – лекарство срещу болестта на Паркинсон и дистония (неволеви мускулни контракции), с използване на хирален катализатор за хомогенно хидрогениране.

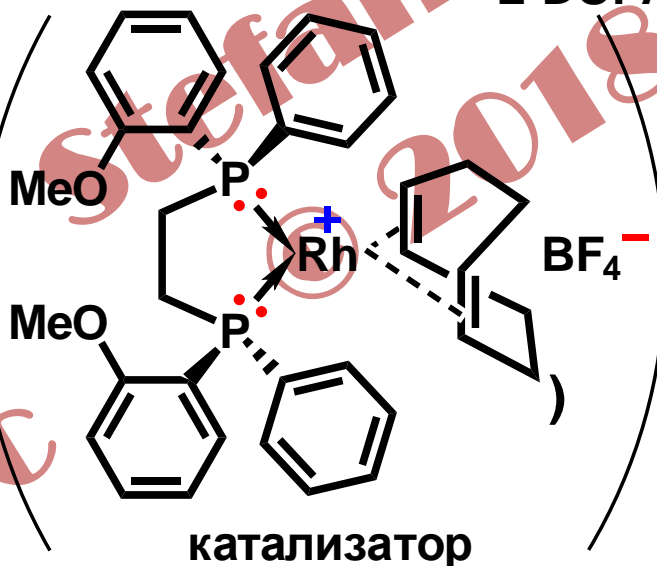


(Z)-енамидо киселина



Съотношението субстрат:катализатор е 20000:1.

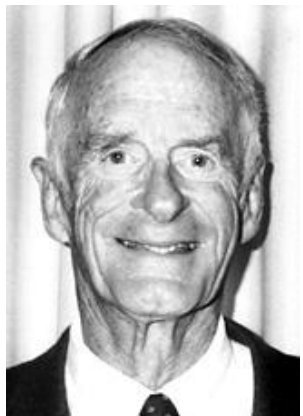
COD е 1,5-циклооктадиен.



Rh(DiPAMP)(COD)

Хиралността се дължи на Р атомите.

Оптимизираният, без детайли, енантиселективен синтез на L-DOPA. Същите високи ee са получени и за други моделни аминокиселини.



Нобелова награда 2001 г.

У. Ноулс

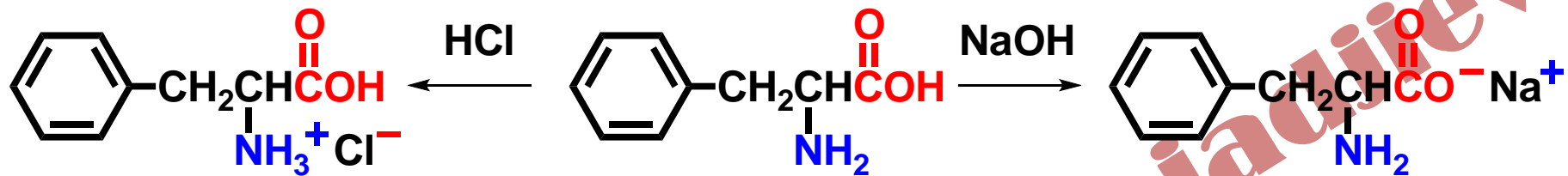
Р. Нойори

К. Бари Шарплес

Ноулс и Нойори „за тяхната работа по хирално-катализирани реакции на хидрогениране“;
Шарплес „за неговата работа по хирално-катализирани окислителни реакции“

От Нобеловата лекция на Ноулс: „Тези разтворими катализатори за хидрогениране започнаха нова ера в каталитичните процеси“.

Химични свойства на α -аминокиселини: образуване на соли



фенилаланин хидрохлорид

натриев фенилаланинат

Както бе показано – АК реагират със силни киселини и със силни основи.

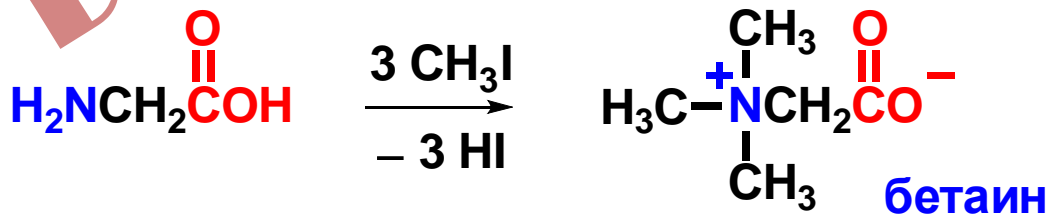
Алкилиране

Биохимично важен е продуктът от N-метиране на глицин.

Бетаин по обща дефиниция е електронеутрално съединение с катионна функционална група, като кватернерна амониева или фосфониева, и с анионна група, като карбоксилатна.

Исторически терминът е бил резервиран само за

триметилглицин.



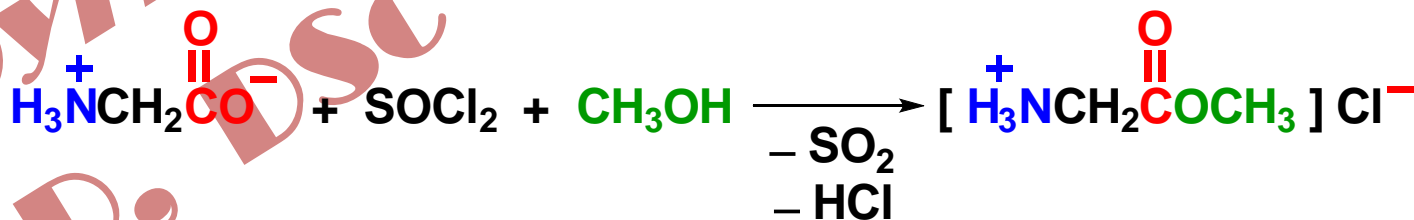
Бетаинът (триметилглицин) се биосинтезира чрез окисление на холин. **Бетаинът** е коензим доставящ метилова група в редица **реакции на метилиране**. Виж също Тема 32 за структурата на S-аденозилметионин – метилиращ биохимично агент.

Естерификация

В класически условия – киселинно катализирана A_N-E реакция. Самият аминокиселин може да претърпи ацилиране на NH_2 от естерна група в друга молекула.



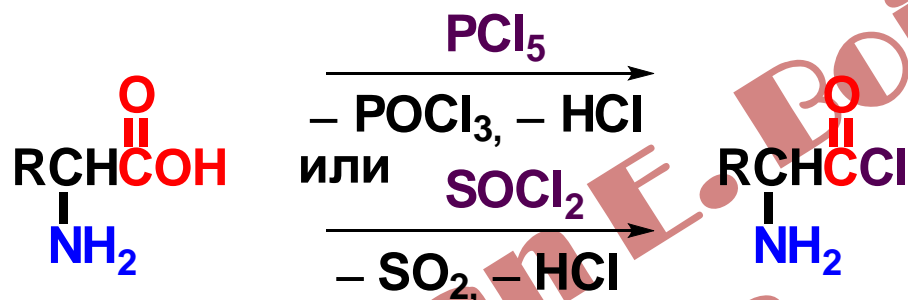
Класическа – към разтвор на тионилхлорид в алкохола се прибавя аминокиселината, която бавно се разтваря и превръща в естер, без изолиране на аминоксилхлорида.



Понастоящем се прилагат редица активиращи реагенти – DCC (Тема 23) и др.

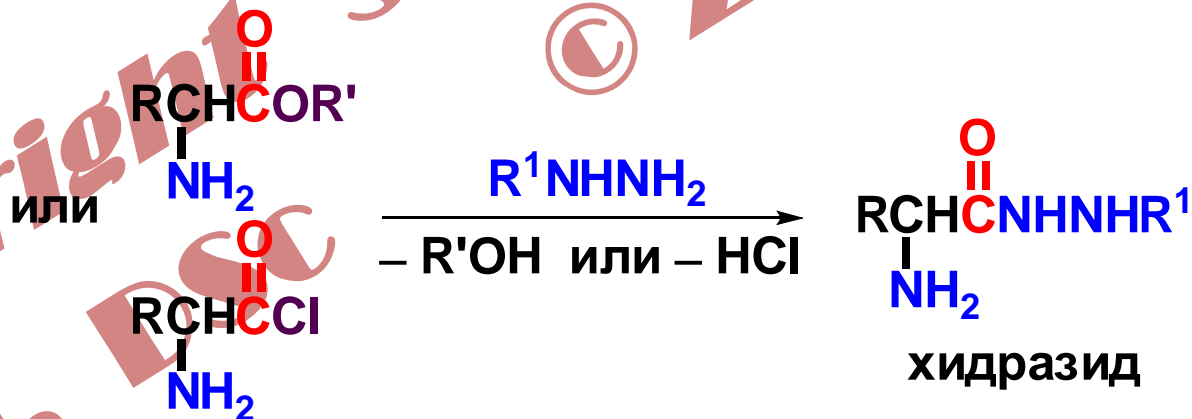
Образуване на киселинен хлорид

Класическите подходи за получаване на киселинен хлорид от карбоксилна киселина бяха разгледани в Тема 23 и са приложими също към α -аминокиселини.



Формиране на хидразид

Чрез хидразинолиза на естер или киселинен хлорид.

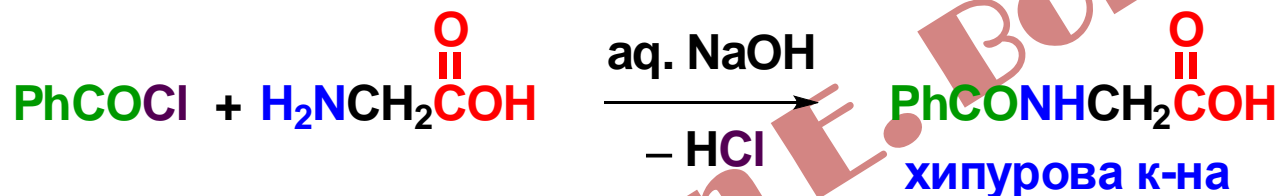


Аминолиза с друга α -аминокиселина дава дипептид, Тема 46.

N-Ацилиране и формиране на азлактон

За да се превърне NH_2 функцията в амид рН трябва да е > 10 , при което има висока концентрация на свободна, нуклеофилна NH_2 .

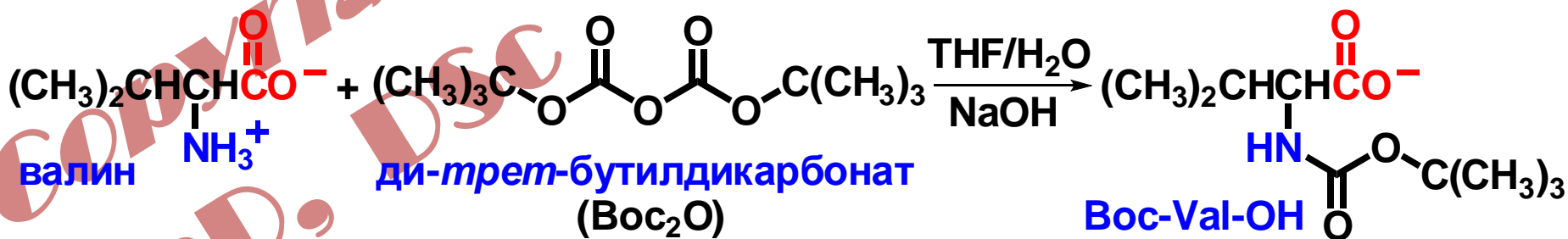
Условията на Шотен-Бауман осигуряват това изискване – двуфазна система, напр. $\text{Et}_2\text{O} / \text{H}_2\text{O} / \text{NaOH}$ за отстраняване на HCl .



Реакцията е добър пример за превъзходството на NH_2 като нуклеофил, защото OH^- и H_2O са също нуклеофили.

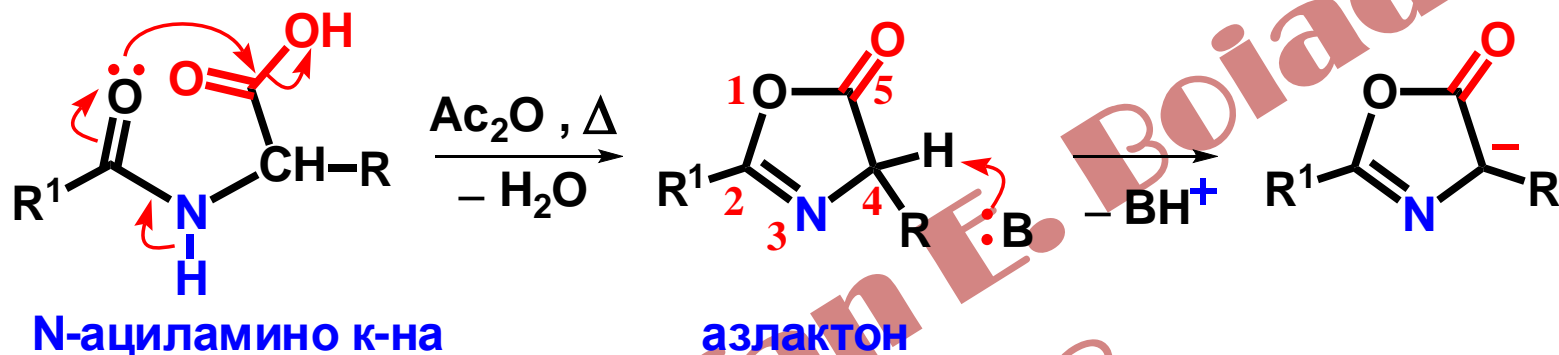
Ацилиране на амино групата се постига с анхидрид / пиридин.

Ди-*трет*-бутилдикарбонатът (прилича на анхидрид) е често използван реагент за защита на NH_2 като карбамат. Защитата се сменя с TFA.



В продукта няма цвистерйон.

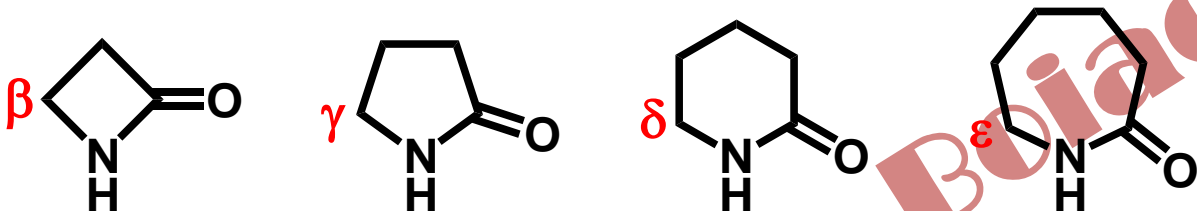
Азлактон от α -аминокиселина е 4H-оксазол-5-он, получен чрез вътрешномолекулна циклизация и дехидратиране на N-ациламино киселина.



Азлактонът има киселинни α -H атоми, които може да се отстранят с основа и анионът да реагира като нуклеофил, напр. с алдехид. Посредством тази реакция се въвежда друг заместител на α -място и когато $R=H$ се синтезира α -аминокиселина от N-ацилглицин.

Образуване на лактам и пиперазин-2,5-дион

Лактам е цикличен амид.



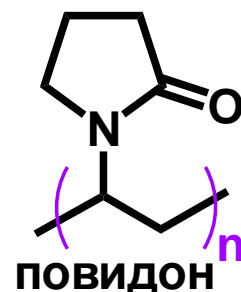
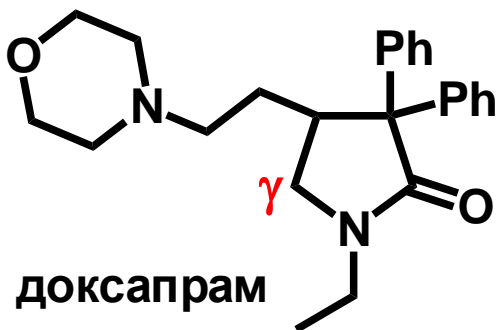
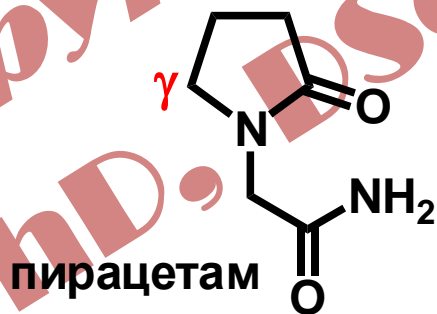
Една α -аминокиселина не образува малкия, напрегнат тричленен α -лактам пръстен.

β -Лактамен пръстен се среща в класическите β -лактамни антибиотици, напр. пеницилин G, Тема 24.

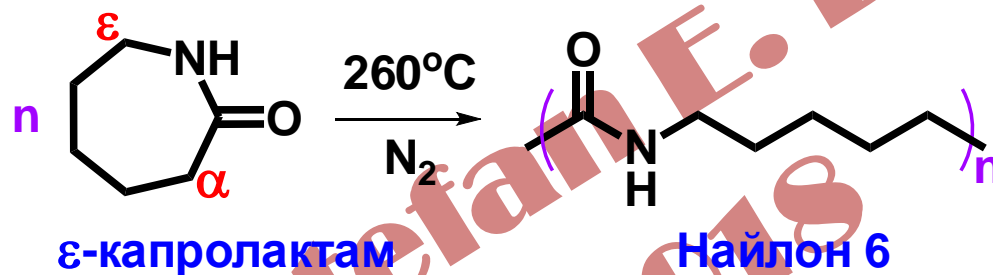
Пирацетам е цикличен аналог на γ -аминомаслена к-на, GABA. Той е невростимулант (ноотропно, усилващо познавателната способност), прилаган при исхемични цереброваскуларни инциденти и хиперактивност с липса на концентрация. Изпозван в Европа, вкл. България, но не е одобрен в САЩ.

Доксапрам е респираторен стимулант.

Поливинилпиролидон (PVP, повидон) се използва като комплекс с йод, повидон-йод, за дезинфекция при изгаряния, контузни рани и кожни инфекции. Силно omреженият полимер, кросповидон, е свързващо вещество в много фармацевтични таблетки. Прилага се като дезинфектиращо средство за коремно-чревни инфекции (дизентерия), хранително отравяне и интоксикация с други ендотоксини.

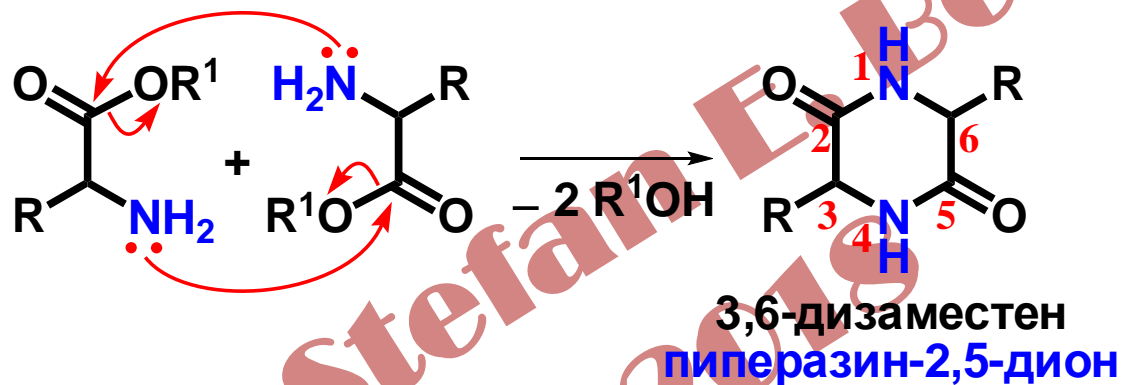


Азепан-2-он, ϵ -капролактam, е суровината за синтез на **Найлон 6**. Този полимер не се получава чрез проста поликондензация на 6-аминохексанова к-на, а чрез полимеризация с отваряне на пръстен. Найлон 6 има много широко приложение в различни области – влакна с голяма здравина, тъкани, машинни детайли.



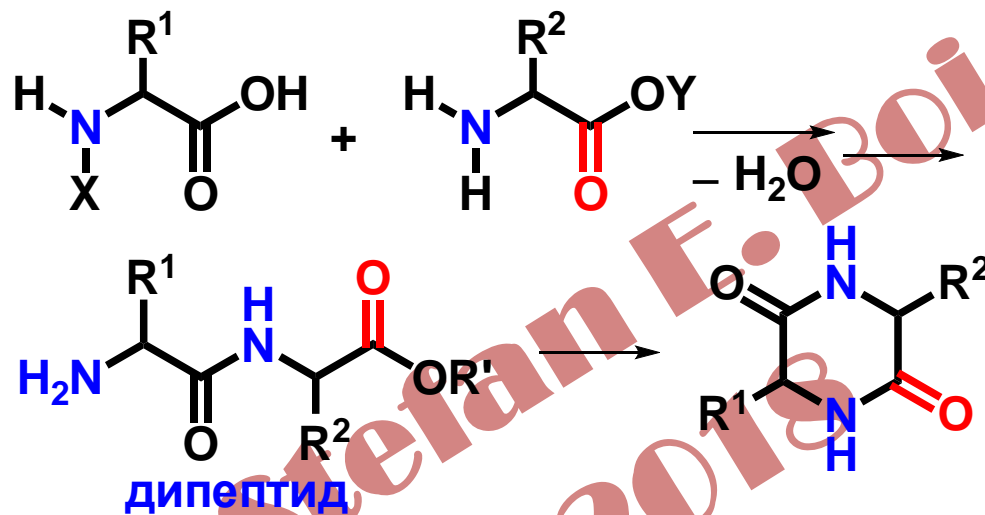
Годишното производство на ϵ -капролактam е ~ 5 млн. тона и почти цялото количество се превръща в Найлон 6.

Вместо вътрешномолекулна циклизация, една α -аминокиселина може да претърпи междумолекулна димеризация до **пиперазин-2,5-дион** (по IUPAC), познат също като «дикетопиперазин» или «2,5-диоксопиперазин» – и двете наименования са подвеждащи защото C=O са в amidна функция.

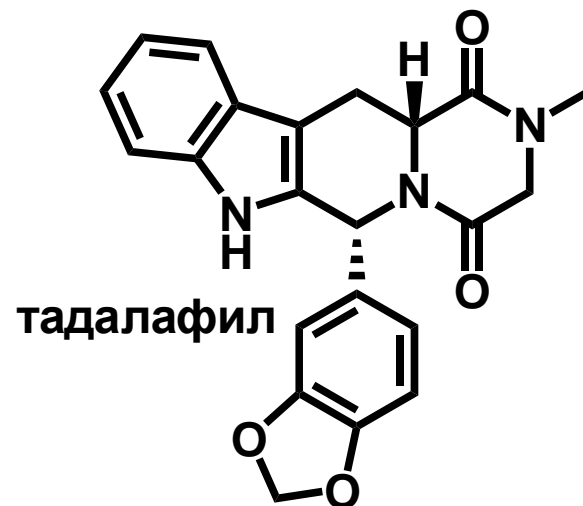


Пиперазин-2,5-дионът, R=H, е най-малкият цикличен дипептид (Тема 46) от глицин – цикло(Gly-Gly). Той е синтезиран още в 1888 г. и е първото съединение с пептидна връзка, чиято структура е доказана с рентгеноструктурен анализ, 1938 г. Среца се в какао и хляб. Притежава горчив, метален вкус.

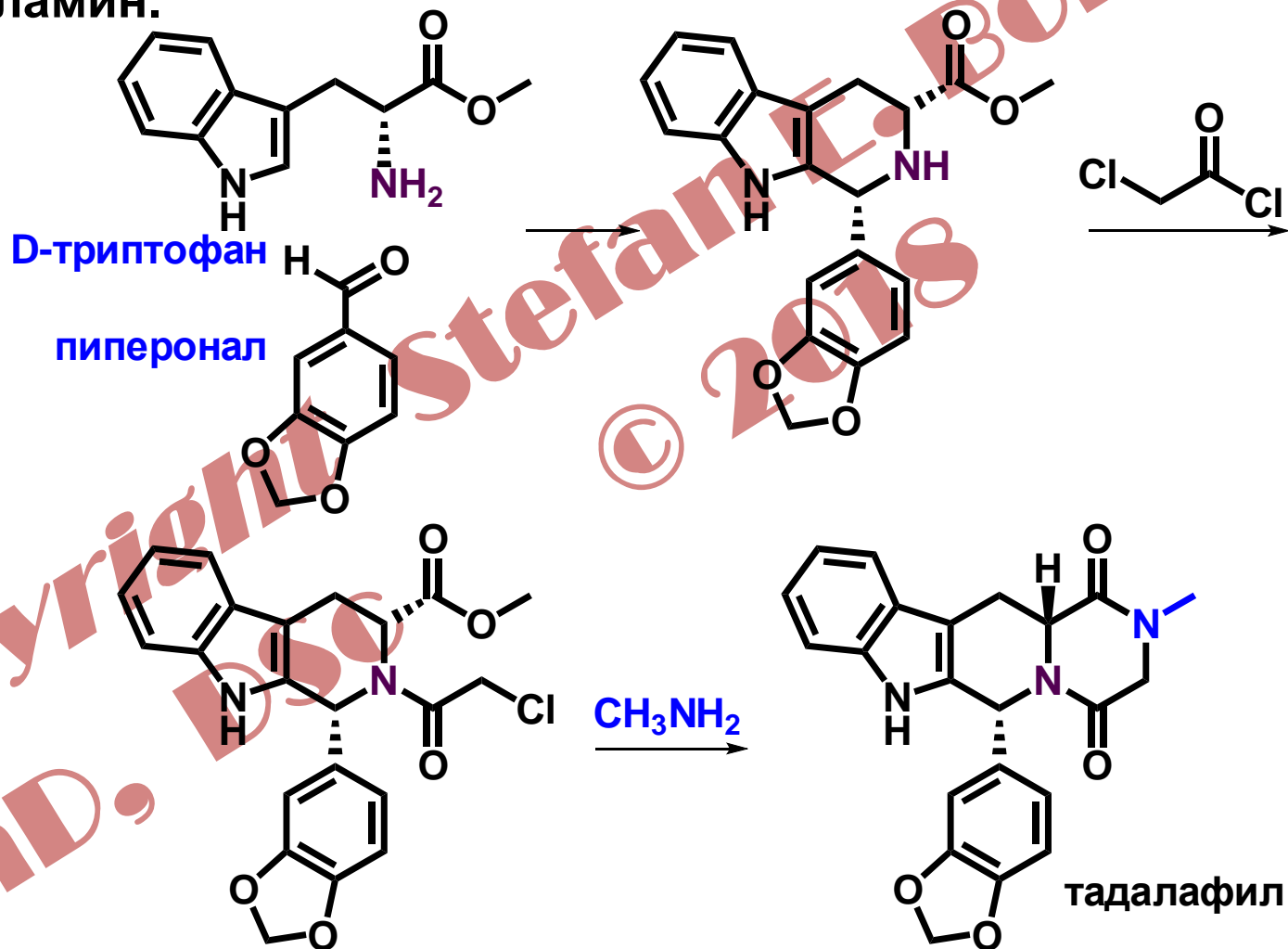
Пиперазин-2,5-дион може да се синтезира чрез спонтанна циклизация на дипептиден естер, N-заместен или със свободна NH₂ група, в определени граници на рН.



Пиперазин-2,5-дион се среща като фрагмент в структурата на редица природни съединения и терапевтични препарати. Например, тадалафил (Сиалис[®], Eli Lilly и ICOS) се използва за лечение на еректилна дисфункция у мъже.

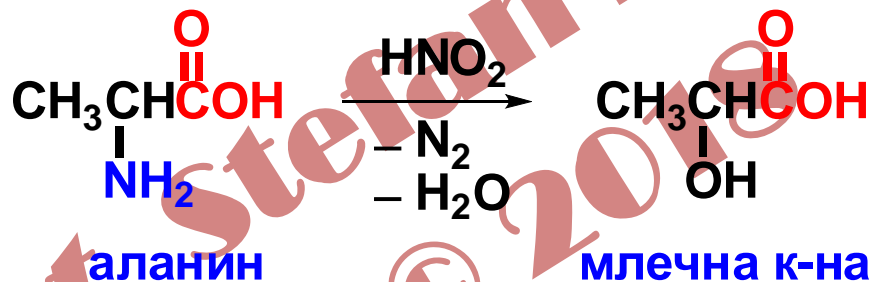
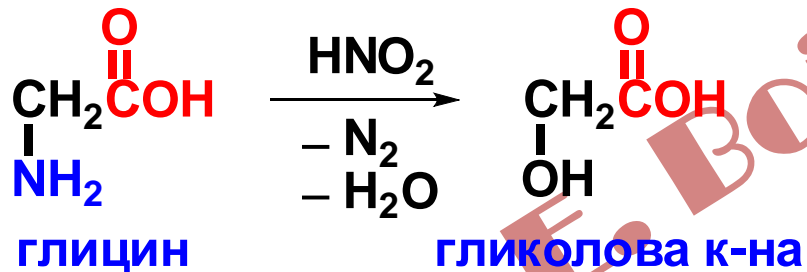


Информативно: Тадалафил може да се синтезира от D-триптофан и пиперонал по реакция на Пикте-Шпенглер за сключване на индолов аналог на тетрахидроизохинолинов пръстен (виж Тема 37 за реакцията). Следва N-ацилиране с хлорацетил хлорид и затваряне на пиперазиндионовия пръстен с метиламин.



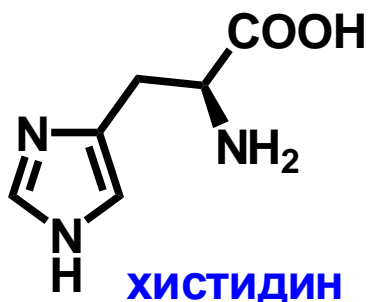
Превръщане в хидроксикиселина

Под действие на азотиста киселина α -аминокиселините се превръщат в α -хидроксикиселини.

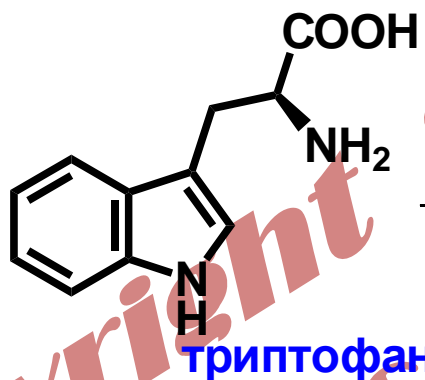
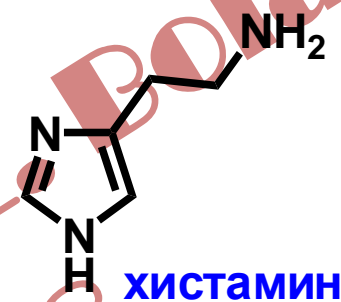


Ензимно-катализирани биохимични превъзвания на α -аминокиселини

Декарбоксилиране

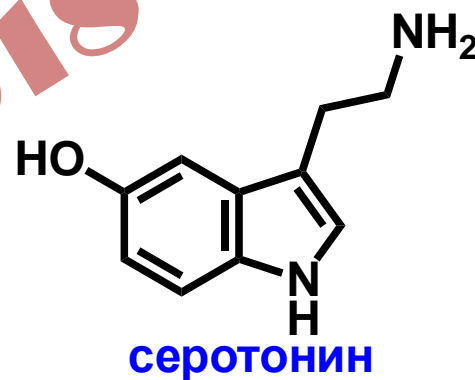


декарбоксилаза



хидроксилаза

декарбоксилаза



Copyright
PhD, DSC

Stefan L. Bojadziev,
© 2018

Окислително дезаминиране

Глутаматът е единствената аминокиселина, която претърпява бързо окислително дезаминиране. Глутаматът играе централна роля в азотния метаболизъм, като генерира амоняк (амониев йон) с произход от други аминокиселини, от които се получава глутамат чрез трансаминиране на α -кетоглутарат.



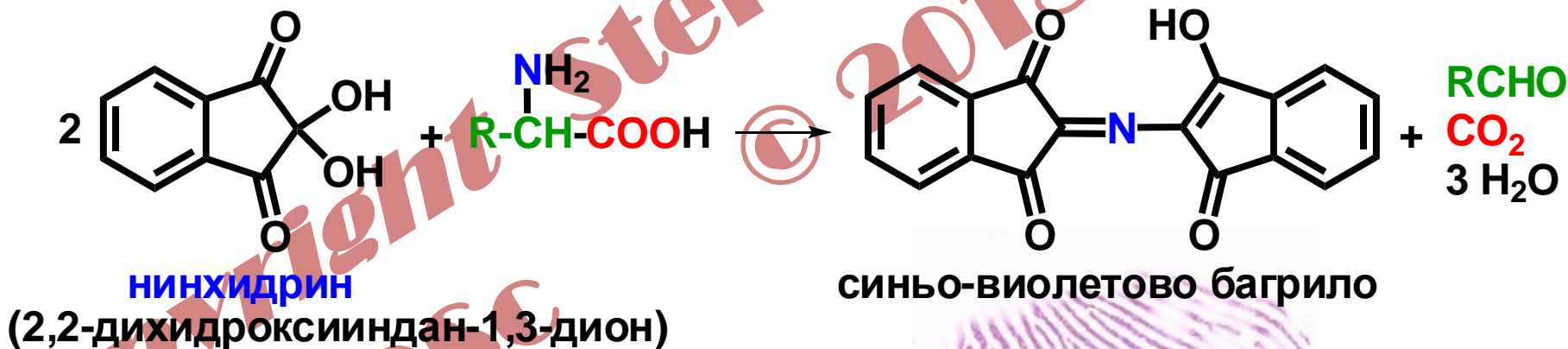
Copyright
PhD, DSC

Stefan E. Boranichev,
© 2018

Нинхидринова проба С нинхидрин се доказва присъствие на амоняк, първични или вторични амини и аминокиселини. Позитивният тест дава тъмно синьо или виолетово оцветяване.

Нинхидрин се използва в криминалистиката за **откриване на пръстови отпечатащи**, тъй като амино групите от оставените протеини и пептиди реагират положително.

Нинхидриновата реакция се прилага също за количествен спектрофотометричен анализ и за детекция на аminosъдържащи съединения чрез тънкослойна хроматография (TLC).

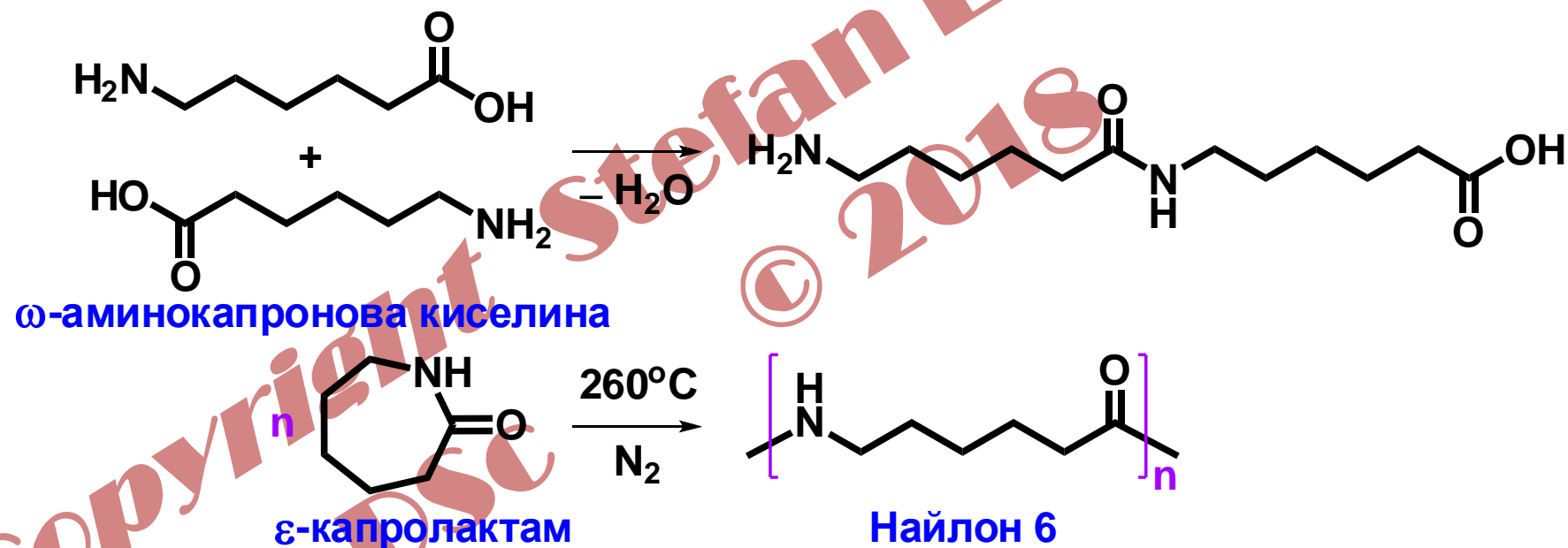


Полиамиди (описани в Тема 25 – Дикарбоксилни киселини)

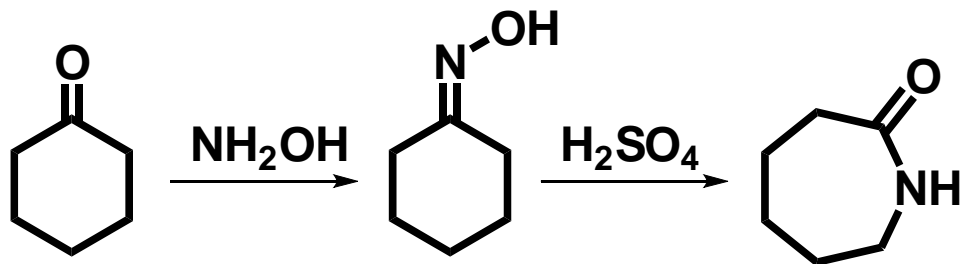
Полиамид е макромолекула с повтарящи се звена, които са свързани с амидни връзки.

Естествени полиамиди са протеините, като вълна и коприна. В тях са свързани α -аминокиселини с амидни връзки, наречени пептидни връзки.

Синтетичните са: Алифатни – **найлон 6** (IG Farben)

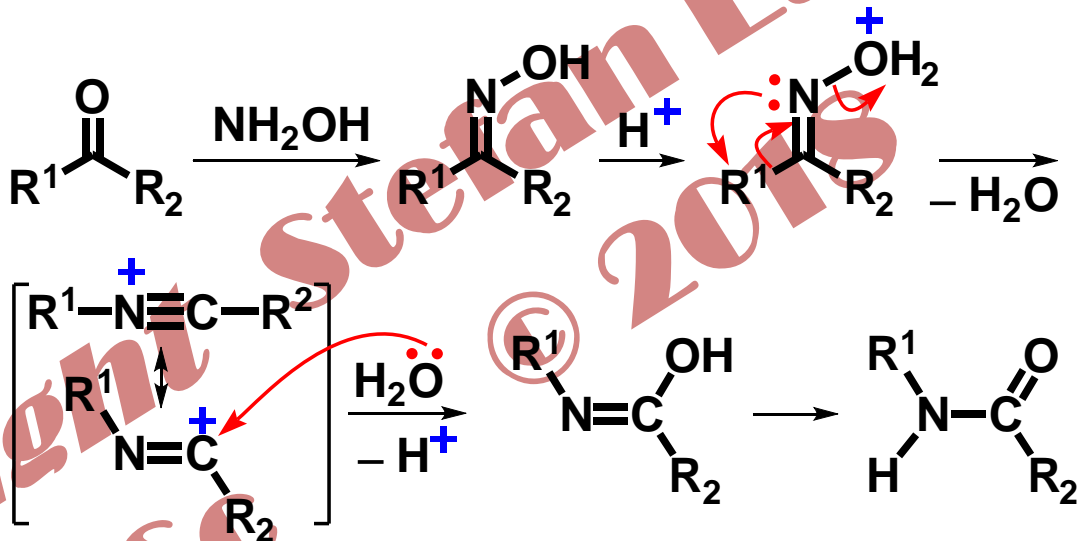


Найлон 6 се получава чрез полимеризация с отваряне на пръстена на ϵ -капролактам.



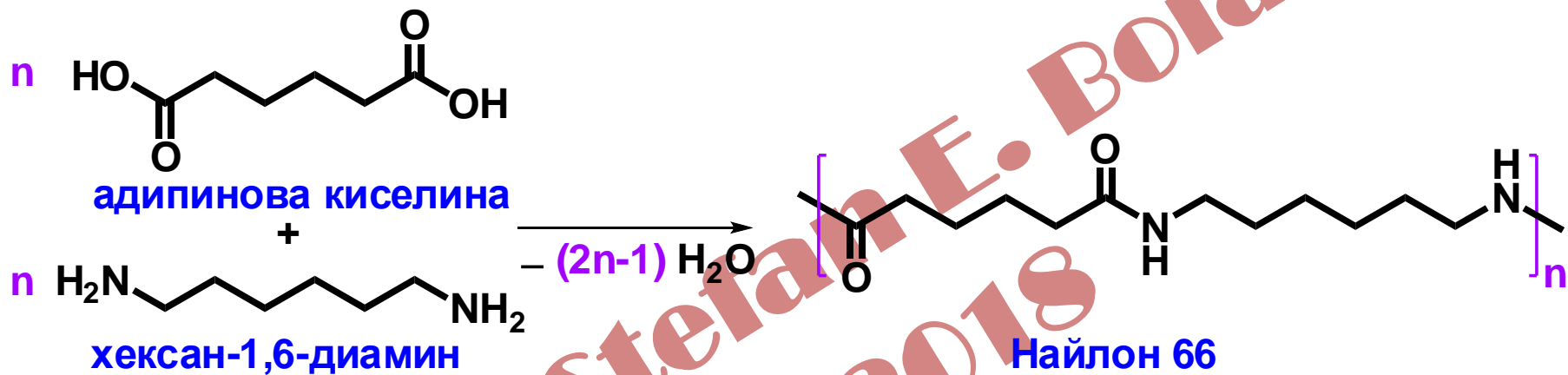
ЦИКЛОХЕКСАНОН ОКСИМ

ϵ -Капролактама̀т се синтезира индустриално по **Бекманова прегрупи́ровка** от оксима на циклохексанон в кисела среда.



В прегрупи́ровката мигрира алкилова група от С към N атом, след откъсване на H_2O . Продуктът се получава след хидролиза на междинния катион – карбениев от делокализация.

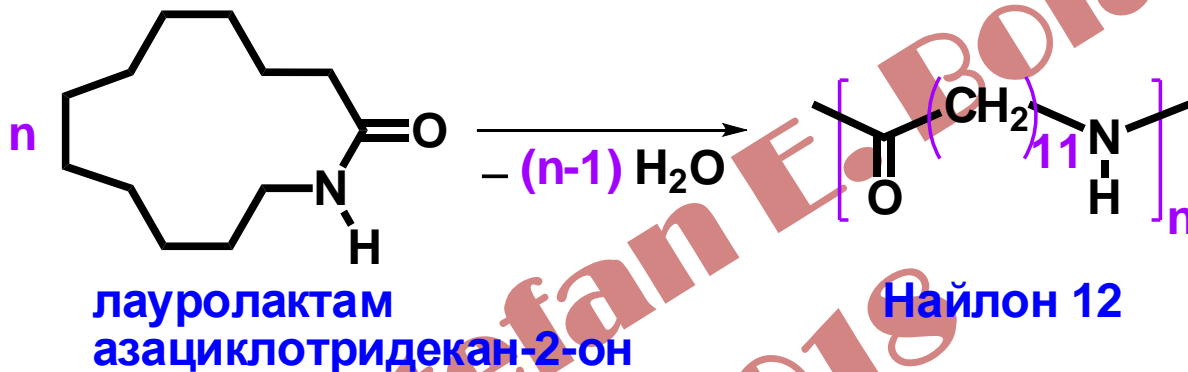
– **Найлон 66** (DuPont) се синтезира посредством поликондензация между адипинова киселина (хександиова к-на; не се изисква 1,6-) и хексан-1,6-диамин (хексаметилендиамин е тривиално име).



Разликата между найлон 6 и найлон 66 е само в регулярното подреждане на ---CONH--- амидните връзки в първия и редуващите се в найлон 66 амидни връзки ---CONH--- , ---NHCO--- .

Фолклор: “найлонова торбичка” – всъщност полиетилен, PE-LD.

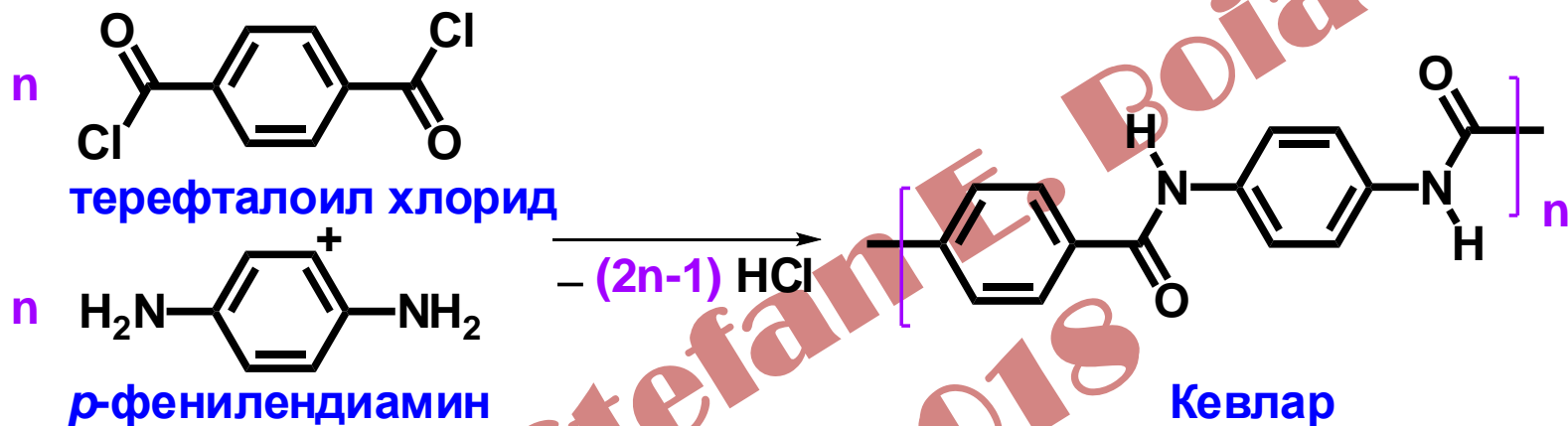
Лауролактам дава **Найлон 12**, полиамид с най-ниска т.т. Полимерът може да се синтезира по два пътя: 1) поликондензация на бифункционалния мономер ω -аминолауринова к-на; 2) полимеризация на лауролактам – предпочетен за търговския продукт.



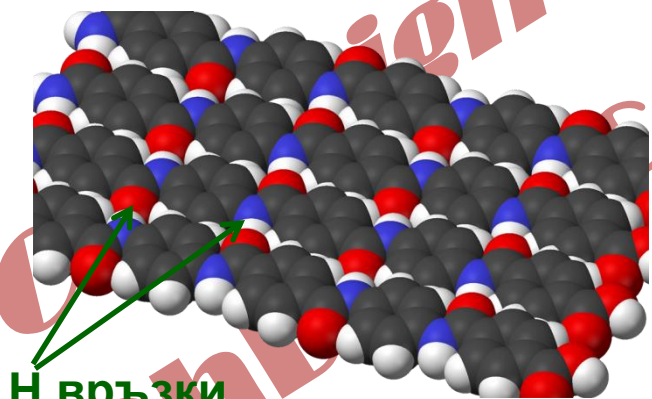
Въпреки че лауролактамът е производно на 12-аминододеканова киселина, той се произвежда индустриално от циклододекатриен (1. хидрогениране; 2. окисление; 3. реакция с NH_2OH) с разширяване на пръстена в последния стадий по прегрупировка на Бекман.

Ароматни, арамиди – **кевлар** (DuPont, 1965 г.)

Кевлар е полиамид от поликондензация на терефталоил хлорид (IUPAC бензен-1,4-дикарбонил дихлорид) и *p*-фенилендиамин (IUPAC бензен-1,4-диамин).



Материалите от кевлар са по-здрави от стомана и се използват за работни облекла, бронезилетки, в автомобили и военна техника.



H връзки
модел на кевлар



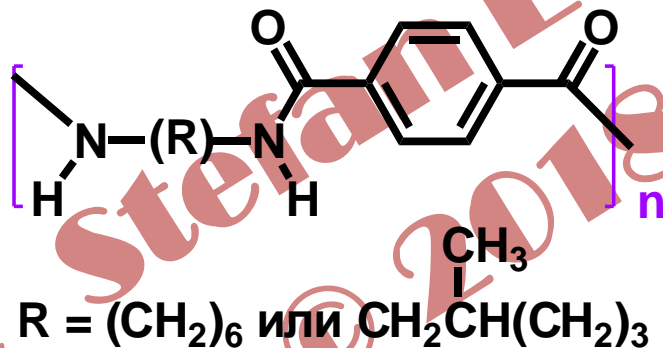
куршуми върху лист кевлар



кану от кевлар

Използва се също мета-арамид, Nomex, който е огнеупорен.

Ароматно–алифатни – **Полифталамидите** са поликондензационни продукти от терефталова киселина и, например, хексан-1,6-диамин.



От полиамиди се произвеждат материали с разнообразни физико-химични характеристики, които човечеството използва в ежедневиия живот.

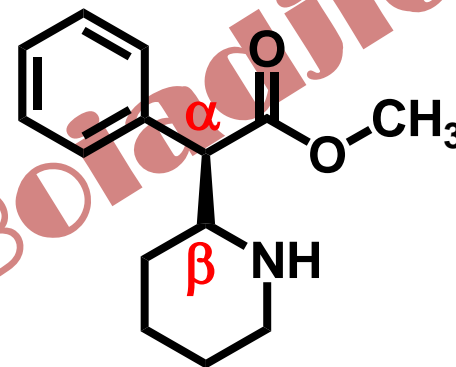
За разнообразие: случайно избран пример на производно от β -аминокиселина.

Дексметилфенидат (търговско име Фокалин) е оптично активният, дясновъртящ енантиомер на метилфенидат (Риталин).

Той е психостимулант на централната нервна система. Засяга действието на норадреналин и допамин.

Основното му приложение е за лечение симптомите у милиони деца на състоянието хиперактивност с дефицит на вниманието, въпреки известни отрицателни ефекти.

Мислете!.....за многомилиардните фармацевтични компании...



метилфенидат

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018