Аминокислоты

Протеиногенные и непротеиногенные аминокислоты

Все **α-**аминокислоты могут быть подразделены на две большие группы:

1) **Протеиногенные** аминокислоты - **α-**аминокислоты белкового происхождения.

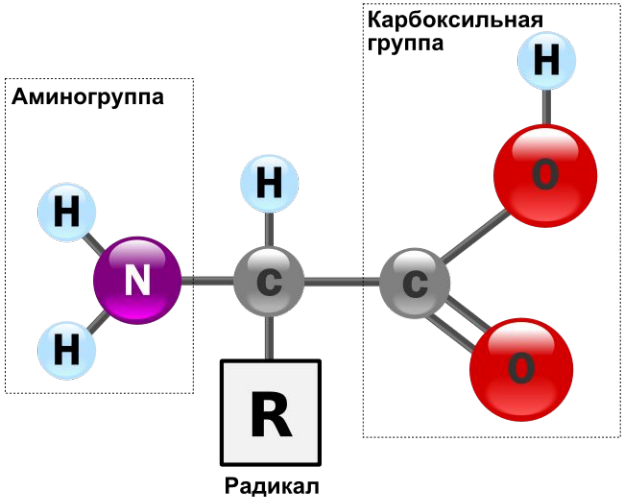
Их подразделяют на 2 подгруппы:

а) **первичные** аминокислоты (primary amino acids), т. е. **генетически кодируемые** (таких аминокислот 22);

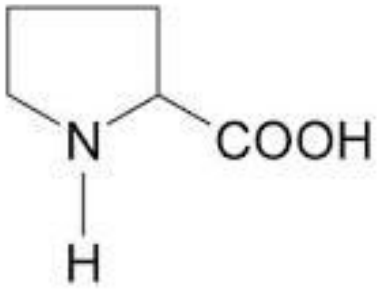
б) **вторичные** аминокислоты (secondary amino acids)? т.е. образующиеся в результате пост-трансляционных модификаций. В настоящее время их известно >100.

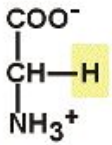
2) **Непротеиногенные** аминокислоты. В настоящее время их известно >200.

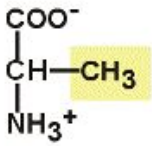
Существует 22 протеиногенных или генетически кодируемых аминокислот, из них 21 имеют общую формулу:

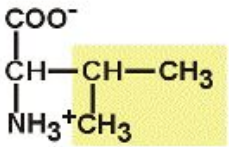


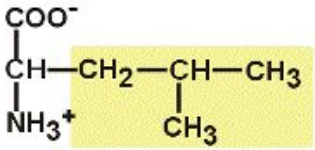
22-ая аминокислота – пролин - является иминокислотой, её формула отличается от общей формулы аминокислот:

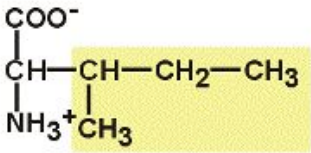


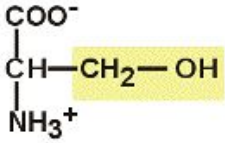

Глицин

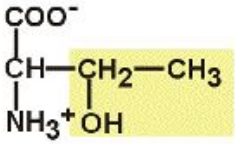

Аланин

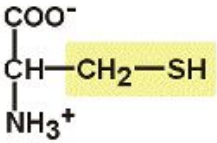

Валин

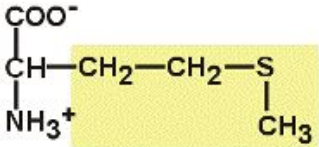

Лейцин

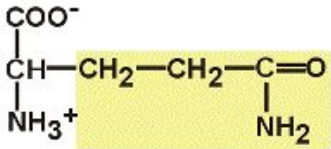

Изолейцин

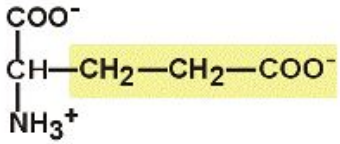

Серин

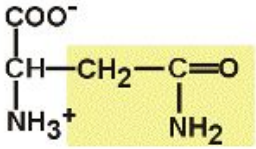

Треонин

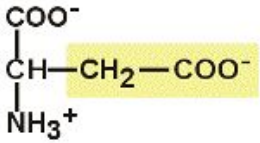

Цистеин

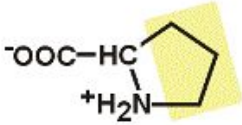

Метионин

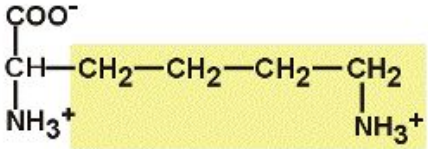

Глутамин

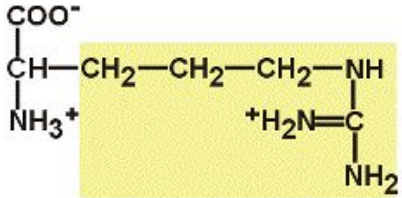

Глутаминовая кислота

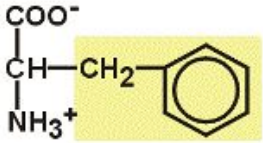

Аспарагин

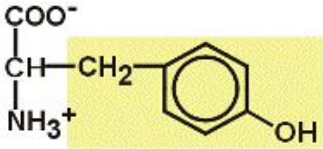

Аспарагиновая кислота

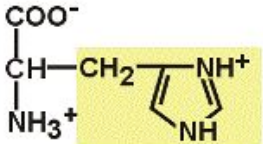

Пролин

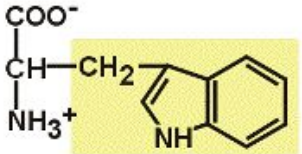

Лизин


Аргинин


Фенилаланин


Тирозин


Гистидин


Триптофан

N	Тривиальное название	Трехбуквенный код	Однобуквенный код
1	Глицин	Gly	G
2	Аланин	Ala	A
3	Валин	Val	V
4	Лейцин	Leu	L
5	Изолейцин	Ile	I
6	Серин	Ser	S
7	Треонин	Thr	T
8	Цистеин	Cys	C
9	Метионин	Met	M
10[1]	Селеноцистеин	Sec	U
11	Аспарагиновая	Asp	D
12	кислота	Asn	N
13	Аспарагин	Glu	E
14	Глутаминовая	Gln	Q
15	кислота	Lys	K
16	Глутамин	Arg	R
17	Лизин	Phe	F
18	Аргинин	Tyr	Y
19	Фенилаланин	Trp	W
20	Тирозин	His	H
21	Триптофан	Pro	P
22[2]	Гистидин	Pyl	O
	Пролин		
	Пирролизин		

[1] Селеноцистеин (Sec, U) кодируется на мРНК стоп-кодоном UGA при условии присутствия в мРНК особой последовательности нуклеотидов SECIS.

[2] Пирролизин (Pyl, O) кодируется на мРНК стоп-кодоном UAG при условии присутствия в мРНК особой последовательности нуклеотидов PYLIS.

У гидроксиаминокислот после первых двух букв Hy (от лат. *hydroxi*) следует название аминокислоты или его первая буква, например, гидроксилизин – Hylys ИЛИ Hyl, гидроксипролин – Hypro или Hyp.

Для аминокислот небелкового происхождения также введены сокращения. Для нораминокислот (аминокислот, имеющих нормальную углеродную цепь) перед символом ставят букву N, например, норлейцин - Nle, норвалин - Nva.

Если аминогруппа аминокислоты находится не у **α**-углеродного атома, то её положение обозначается буквами греческого алфавита, например, β-аланин **-** β-Ala.

В случае N-алкиламинокислот, встречающихся в депсипептидах, сокращенное название N-алкила Me (метил) или Et(этил) пишут перед символом аминокислоты, например, N-метилвалин - MeVal, N-этилглицин - EtGly.

Классификация генетически кодируемых аминокислот

По изоэлектрической точке аминокислоты разделяют на **кислые** (Asp, Glu, Tyr), **основные** (Lys, His, Arg) и **нейтральные** (все остальные) аминокислоты, по строению боковой цепи R – на **алифатические** (Ala, Val, Leu, Ile) , **ароматические** (Tyr, Phe) и **гетероцикличекие** (Pro, His, Trp).

Серусодержащие аминокислоты (Cys, Met) имеют в боковой цепи тиольные или тиоэфирные группы.

Самостоятельные группы образуют иминокислота Pro, селеноцистеин Sec и пирролизин Pyl

По полярности боковой цепи R различают **полярные** и **неполярные** аминокислоты. К неполярным аминокислотам относят Gly и Ala, а также гидрофобные Val, Leu, Ile, Pro, Met и Phe. К полярным аминокислотам причисляют Ser, Thr, Cys, Sec, Asn, Gln и Trp (нейтральные соединения), Asp, Glu и Tyr (кислые гидрофильные аминокислоты), а также Lys, Hys и Arg (основные гидрофильные аминокислоты).

Генетический код аминокислот

Генетический код определяют как правило кодирования структуры белка по первичной структуре ДНК или мРНК. Поскольку существует 4 различных нуклеотида, то общее число кодонов равняется 64, из которых 61 кодируют определённые аминокислоты, а 3 оставшихся кодона (в случае мРНК - 5′UAA3′, 5′UAG3′ и 5′UGA3′),называемые **стоп-кодонами** или **терминаторными кодонами**, сигнализируют об остановке трансляции на мРНК.

Кодон UAA в мРНК носит ещё название охра-кодон (Ochre), UAG – амбер (Amber), UGA – опал (Opal). Ochra вызывает обязательное прекращение биосинтеза белка, Amber и Opal являются условными. Некоторые мРНК содержат два тандемных терминаторных кодона различного типа на конце кодирующей последовательности.

Стоп-кодон, при котором не происходит включения аминокислоты в белок, называют **нонсенс-кодоном**.

Стереохимия аминокислот

Изомерия – явление существования химических соединений (изомеров), одинаковых по составу, молекулярной массе и брутто-формуле, но различающихся по химической структуре.

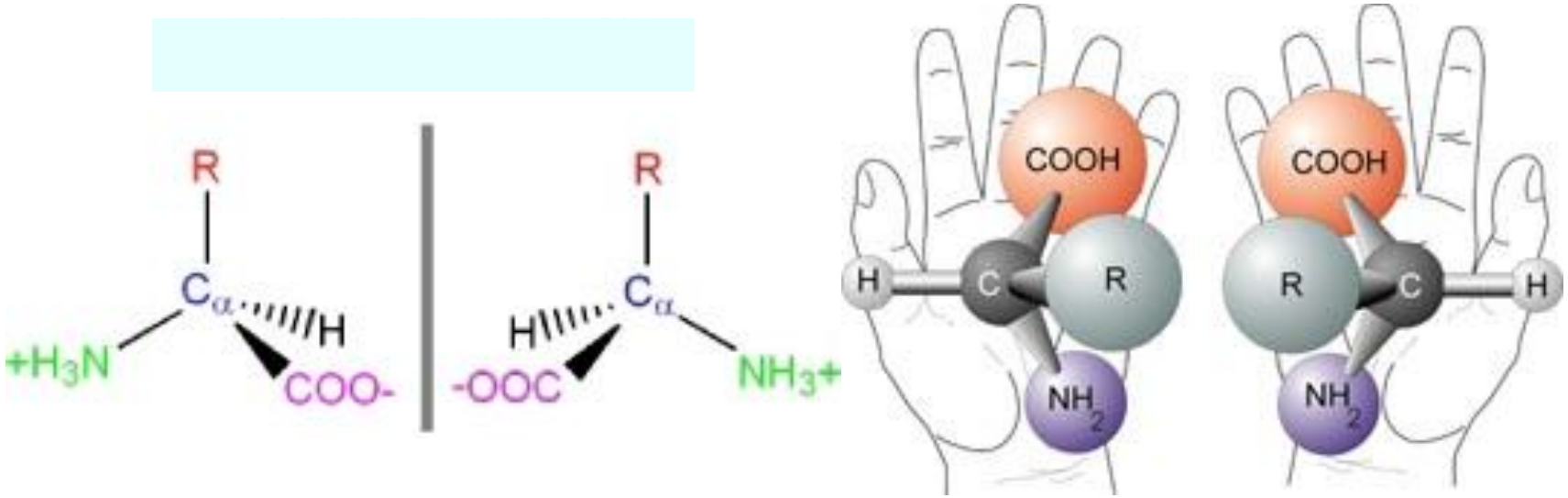
Стереизомерия – явление существования химических соединений (стереоизомеров), одинаковых по составу, молекулярной массе и химической структуре, но различающихся пространственным расположением функциональных групп.

Стереоизомерия

1. **Оптическая изомерия (энантиомерия).**
2. **Геометрическая изомерия (*цис-транс*-изомерия).**

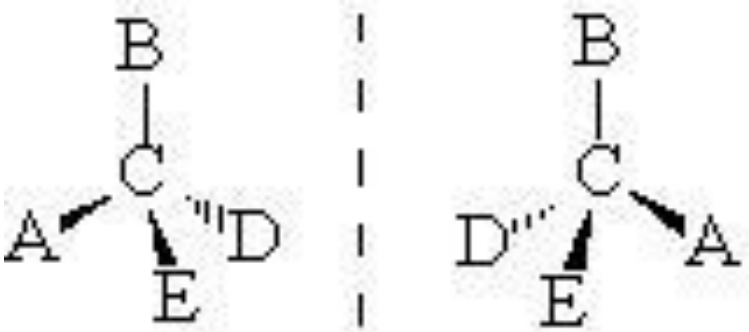
Оптическая изомерия (энантиомерия) обусловлена свойством трёхмерной структуры не совпадать со своим зеркальным отражением.

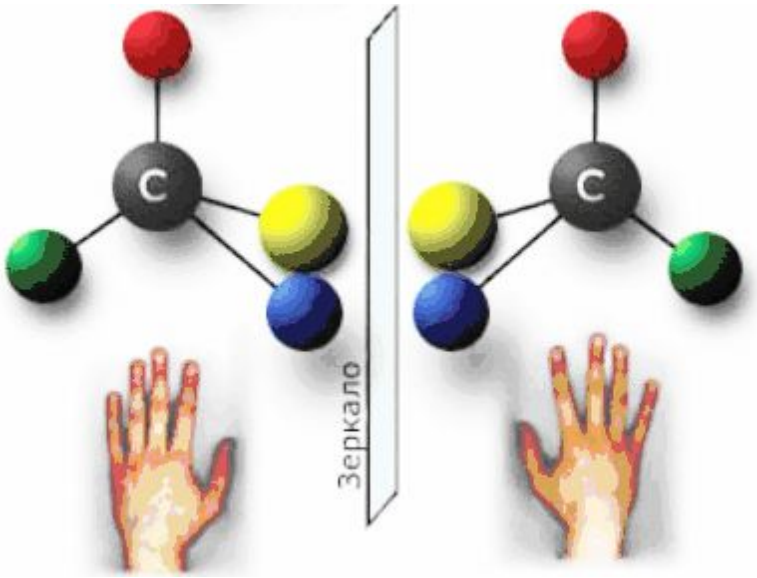
Хиральность - отсутствие симметрии относительно правой и левой сторон молекулы. Если отражение объекта в идеальном плоском зеркале отличается от самого объекта, то объекту присуща хиральность.



Хиральные структуры энантиомеров аминокислот.

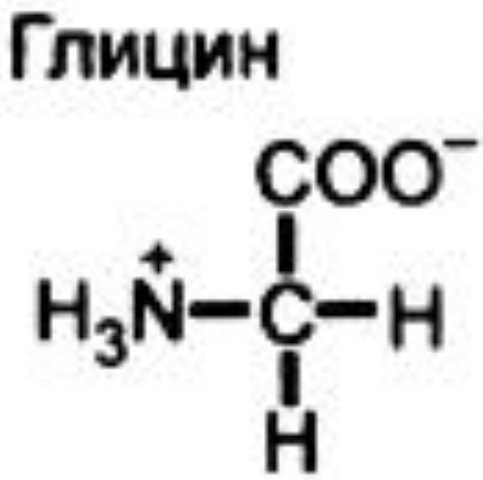
Простейший случай хиральной структуры – ассимметрично замещенный атом углерода, обладающий четырьмя различным ковалентно связанными заместителями

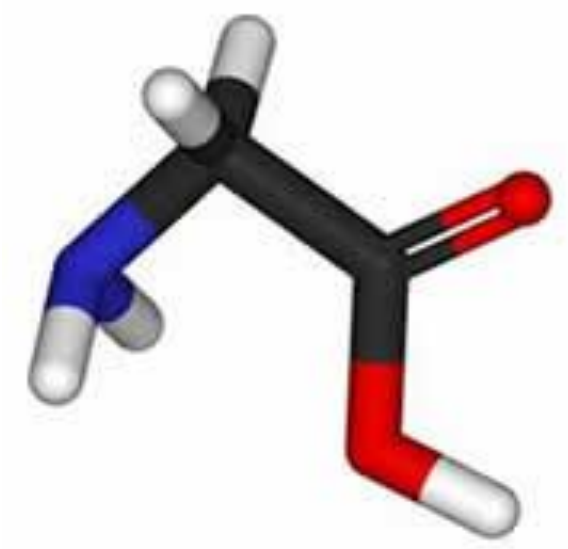




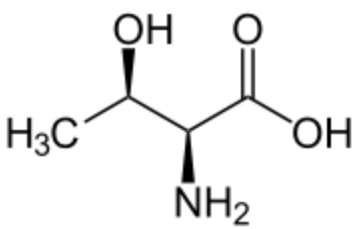
Энантиомеры относятся друг к другу, как предмет к своему зеркальному изображению

Если в молекуле аминокислоты имеется два одинаковых заместителя у α-углеродного атома, то молекула приобретает плоскость симметрии и становится совместимой со своим зеркальным отражением.

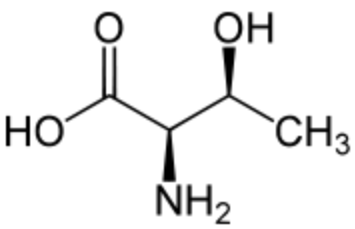




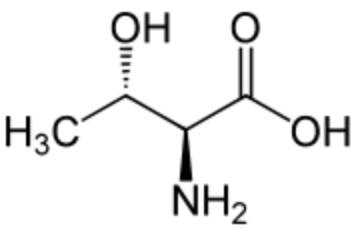
Некоторые аминокислоты имеют 2 центра хиральности, например треонин (Thr). Для Thr существуют 4 оптических изомера (2^n, где n – число хиральных центров в молекуле), составляющие 2 энантиомерные пары:
L-Thr и D-Thr, L-allo-Thr и D-allo-Thr
и 4 диастереомерные пары:
L-Thr и L-allo-Thr, L-Thr и D-allo-Thr,
D-Thr и L-allo-Thr, D-Thr и D-allo-Thr.
Диастереомерными парами считаются любые комбинации пространственных изомеров, не составляющих пару оптических антиподов или энантиомеров. Диастереомеры – это стереоизомеры, не являющиеся энантиомерами.



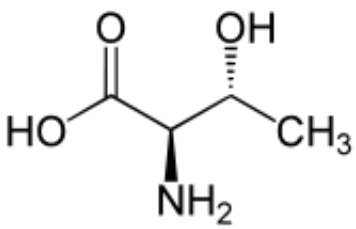
L-Thr



D-Thr



L-allo-Thr



D-allo-Thr

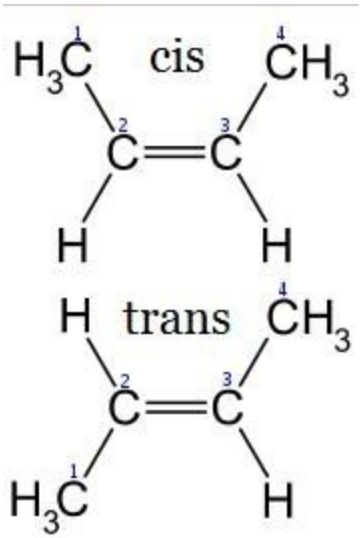
Оптическая активность изомеров

При прохождении плоско-поляризованного света через раствор оптически активного изомера хирального соединения плоскость поляризации света вращается:
1) по часовой стрелке у правовращающих изомеров; обозначается + или d (*dextro*);
2) против часовой стрелки у левовращающих изомеров; обозначается - или l (*levo*).
Все остальные физические и химические свойства оптических антиподов идентичны.

Оптическая активность не коррелирует с абсолютной конфигурацией молекул.

Конформация – пространственная структура молекулы, изменения которой происходит без разрыва одних и образования других химических связей.

Конфигурация - пространственная структура молекулы, изменения которой может произойти только в результате разрыва одних химических связей и образования других.

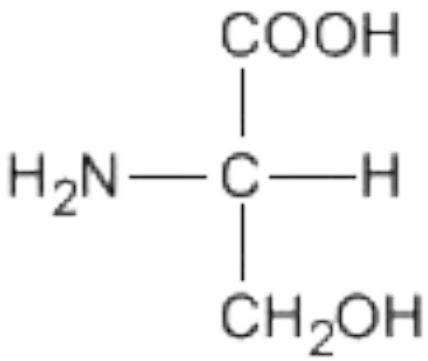


Для установления абсолютной конфигурации молекул энантиомеров углеводов в качестве стандарта был выбран правовращающий энантиомер глицеринового альдегида и ему произвольно была приписана D–конфигурация (1906, М.А.Розанов). Позднее предположение о конфигурации D–глицеральдегида было подтверждено. Для аминокислот в качестве стандарта был предложен L-серин (Э. Фишер).

Правило мостика. Для определения L- или D-конфигурации энантиомера аминокислоты надо представить энантиомер мостиком, опирающимся на карбоксильную и аминогруппу. Если при переходе “по мостику” от карбоксильной к аминогруппе боковая цепь находится слева – это L-форма, если справа – D-форма.

Двухмерные проекции Фишера

Хиральный атом находится в плоскости бумаги. Связи, находящиеся перед плоскостью бумаги, изображаются горизонтальными линиями. Связи, находящиеся за плоскостью бумаги, изображаются вертикальными линиями. В случае аминокислот карбоксильная группа всегда вверху, а боковая цепь R внизу. Вращение проекции на 90^0 вокруг оси, перпендикулярной плоскости бумаги, приводит к инверсии, в то время как поворот на 180^0 не меняет конфигурацию.



L-Serine

Правило жёсткого тела. **Плоские проекции рассматриваются как жёсткие тела, лежащие в плоскости. Поворот проекции на 180^0 вне плоскости бумаги приводит к инверсии конфигурации.**

Правило перестановки. **Однократная перестановка пары групп приводит к инверсии конфигурации. Чётное число перестановок не сопровождается инверсией.**

Номенклатура оптических изомеров аминокислот.

D или L обозначают конфигурационный ряд, к которому принадлежит α-углеродный атом. Дополнительно может быть введен символ для обозначения направления вращения плоскости поляризации света (+ или -).

Рацемат - оптически неактивная смесь стереоизомеров - обозначается DL.

Префикс *мезо- (meso-* или *ms-)* употребляется для обозначения изомеров аминокислот, оптически неактивных вследствие внутренней компенсации.

Если аминокислота имеет 2 хиральных центра:

1) **форма, имеющая L-конфигурацию при α-углеродном атоме, обозначается как L-аминокислота;**
2) **форма, имеющая противоположную конфигурацию при обоих асимметричных атомах углерода, обозначается как D-аминокислота.**

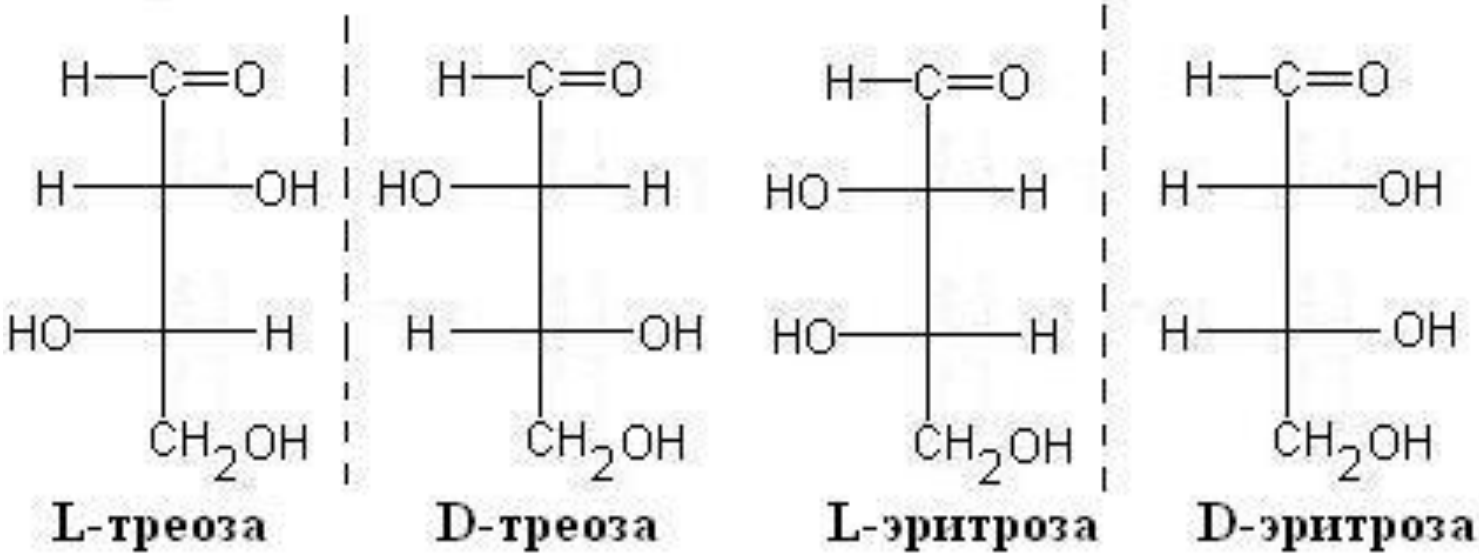
Диастереомеры обозначаются префиксами L-*allo-* (L-*алло-*) и D-*allo-* (D-*алло-*).

Система Кана-Ингольда-Прелога (RS-система)

Система использует символы R- (*rectus* - правый) и S- (*sinister* - левый). Для обозначения хиральных центров символами R- и S- определяют старшинство заместителей у хирального атома. В основе определения старшинства – атомный номер элемента. Молекулу ориентируют так, чтобы глаз смотрел по оси углерод – младший заместитель (для аминокислот это связь C-H). После этого определяют расположение заместителей от старшего к младшему. В R-конфигурации старшинство уменьшается по часовой стрелке, в S-конфигурации – против часовой стрелки.

Эритро- и трео-изомеры

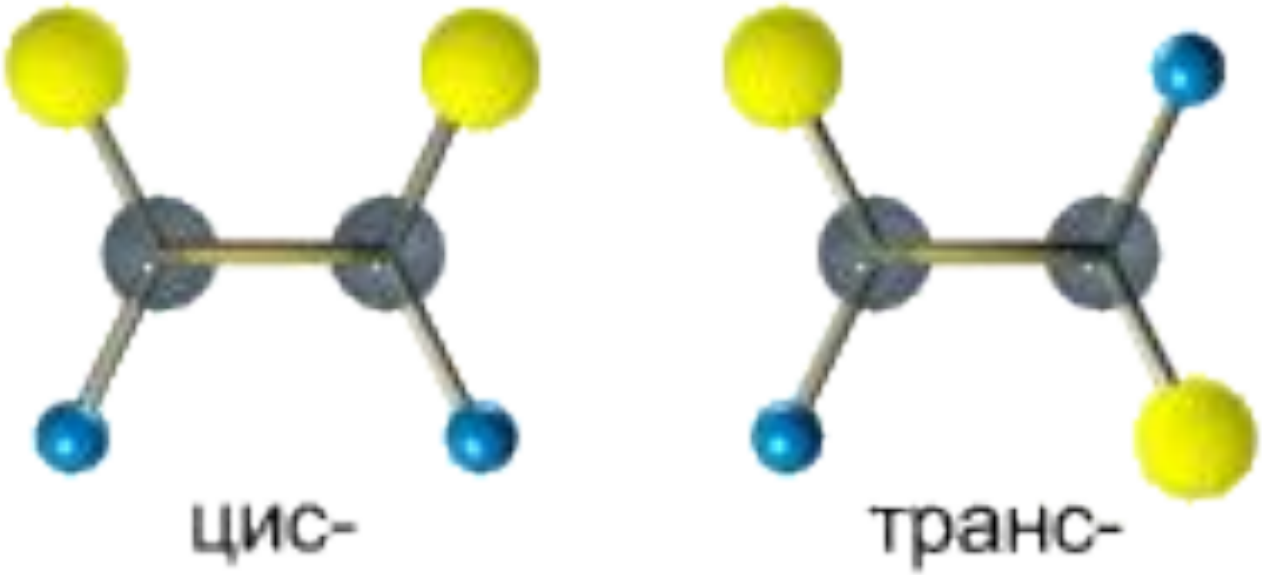
Трео-изомерами называют изомеры, у которых в проекционной формуле Фишера два одинаковых боковых заместителя стоят по разные стороны углеродной цепи, эритро-изомерами – по одну сторону.



Цис- и *транс*- изомеры

***Цис-транс*-изомеры – стереоизомеры, различающиеся взаимным пространственным расположением заместителей относительно плоскости двойной связи или цикла.**

В *цис*-изомерах заместители находятся по одну сторону от плоскости двойной связи или кольца, в *транс*-изомерах – по разные.

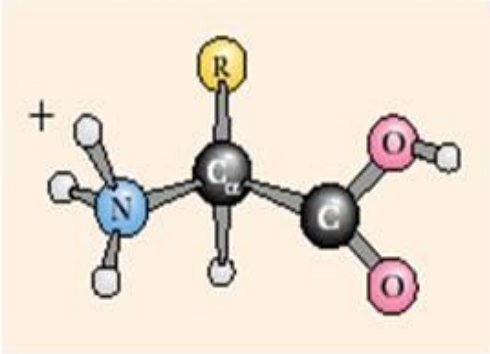


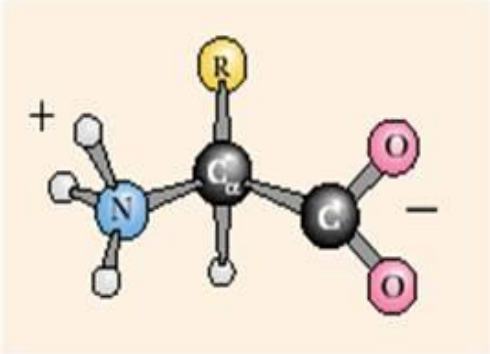
***Цис-транс*-изомерия алкена R-CH=CH-R**

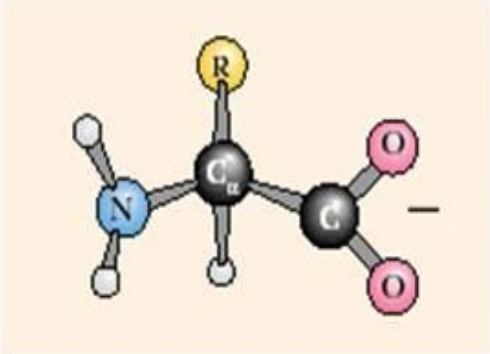
Физико-химические свойства аминокислот

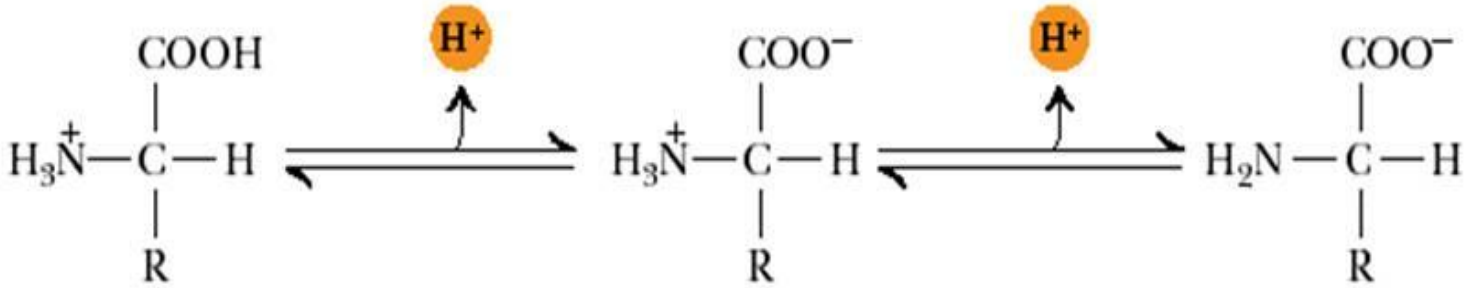
Молекулы аминокислот обладают двумя функциональными группами: кислой карбоксильной группой и основной аминогруппой. Однако по физическим и ряду химических свойств аминокислоты резко отличаются от соответствующих карбоновых кислот и аминов. Они лучше растворимы в воде, чем в органических растворителях, хорошо кристаллизуются, имеют высокую плотность и исключительно высокие температуры плавления. Эти свойства указывают на взаимодействие амино- и карбоксильной групп.

В зависимости от pH среды в водных растворах существует равновесие между различными количествами цвиттер-иона, аниона или катиона аминокислоты:









Диамикарбоновые и аминодикарбоновые кислоты также образуют цвиттер-ионы, но вследствие присутствия второй амино- или карбоксильной группы сохраняют соответственно основную или кислую реакцию водного раствора.

Важно: диаминокарбоновые кислоты по основности сравнимы с аммиаком, аминодикарбоновые кислоты по кислотности превосходят уксусную кислоту.

Изоэлектрическая точка

Значение pH раствора, при котором концентрация анионов аминокислоты равна концентрации ее катионов, называется изоэлектрической точкой данной аминокислоты и обозначается pI.

Все аминокислоты в изоэлектрической точке имеют минимум растворимости (в растворах кислот и щелочей растворимость возрастает). Вблизи pI аминокислоты обладают минимальным буферным действием, а вблизи pK каждой функциональной группы – максимальным.

Буферный раствор — система, поддерживающая постоянство pH.

Буферная емкость - число эквивалентов N кислоты или основания, необходимое для смещения pH одного литра буферного раствора на 1 единицу.

Кислотно-основные свойства аминокислот

Что такое кислота или основание?

В 1923 г. Брёнстед и Лоури независимо друг от друга предложили протонную теорию кислот и оснований.

Согласно этой теории кислотами называют заряженные и незаряженные соединения или группы, которые при ионизации в водном растворе способны отщеплять протон. Основания, наоборот, способны присоединять протоны, получая их из раствора.

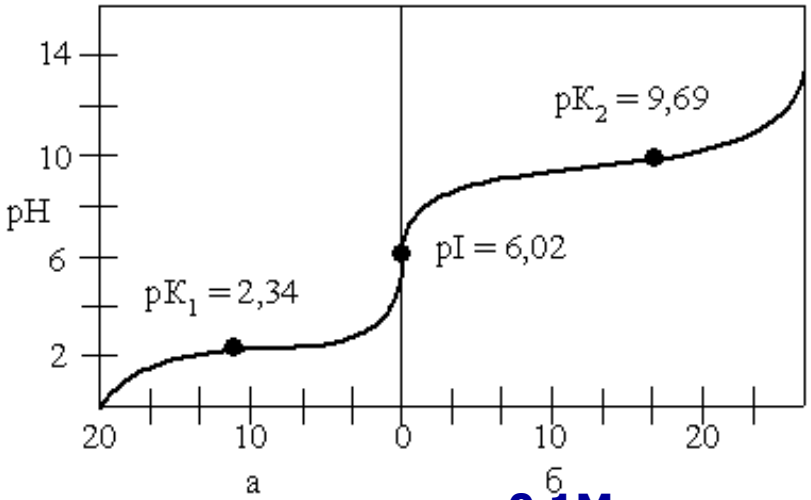
Электронная теория Льюиса

В теории Льюиса (1923 г.) было расширено понятие кислоты и основания. Кислота Льюиса — молекула или ион, имеющие вакантные электронные орбитали и способные быть акцептором электронной пары соединения-донора (основания Льюиса) на незаполненную орбиталь с образованием аддукта.

В рамках электронной теории химических соединений Льюиса химическая связь образуется обобществленной электронной парой, достраивающей электронные оболочки атомов, образующих связь, до завершенной электронной конфигурации инертного газа (правило октета).

Правило октета: при образовании молекул атомы удовлетворяют свою потребность в достижении 8-электронной валентной оболочки, подобной электронной конфигурации благородных газов за счет попарного обобобществления своих валентных электронов.

Кривая титрования аланина



Кривая, полученная при титровании 0,1М раствора аланина 0,1М раствором HCl (а) и 0,1М растором NaOH (б).

Величины pK для аминокислот определяют по кривым титрования. Из кривой титрования аланина следует, что карбоксильная группа имеет pK_1=2,34, а протонированная аминогруппа pK_2 = 9,69.

При pH = 6,02 аланин существует в цвиттер-иона, и его суммарный электрический заряд равен 0. Такое значение pH называют изоэлектрической точкой (pI).

При значении pH, превышающем изоэлектрическую точку, аминокислота заряжена отрицательно, при значении pH ниже pI аминокислота несет суммарный положительный заряд.

Химические свойства аминокислот

I. Реакции, свойственные алифатическим кислотам.

Подобно обычным карбоновым кислотам, α-аминокислоты вступают во многие реакции, свойственные соединениям, содержащим карбоксильную группу. Карбоксильные группы α-аминокислот, аминогруппа которых защищена, например, ацилированием, могут образовывать:

соли, эфиры, амиды, гидразиды, азиды, тиоэфиры, ангидриды, смешанные ангидриды, галоидангидриды и т.д.

При образовании амидов, эфиров и галоидангидридов аминокислот реагирует неионизированная карбоксильная группа, поэтому с аминокислотами эти реакции идут труднее, чем с алифатическими кислотами.

1. Образование солей с основаниями.

α-Аминокислоты образуют соли при действии на них оснований.

$$H_2N–CH_2–COOH + NaOH \longrightarrow H_2N–CH_2–COONa + H_2O$$

Наиболее известной солью аминокислот является глутамат натрия (пищевая добавка E621 или MSG). Производители пищи используют его в качестве пищевой добавки, придающей пище мясной вкус и предназначенной для усиления вкусовых ощущений за счёт увеличения чувствительности рецепторов языка.

2. Образование эфиров.

Эфиры α-аминокислот можно получить, действуя на аминокислоты спиртом и хлористым водородом:

$$H_2N–CH_2–COOH + C_2H_5OH + HCl \longrightarrow Cl^- [NH_3^+-CH_2-COOC_2H_5]$$

Для прохождения реакции необходимо, чтобы карбоксильная группа аминокислоты находилась в протонированной форме, поэтому этерификация аминокислоты спиртом возможна только в присутствии минеральной кислоты. Обработка солей эфиров на холоду слабым основанием (раствором соды) приводит к образованию свободных эфиров аминокислот.

3. Образование ангидридов.

Галоидангидриды получают действием на аминокислоты пятихлористым фосфором:

$$H_2N–CH_2–COOH + PCl_5 \longrightarrow Cl^- [H_3N^+-CH_2-COCl] + PCl_3$$

Они очень неустойчивы и существуют только в виде солей. Более устойчивы галоидангидриды ацилированных аминокислот RCO–NH–CHR–COCl, поэтому перед получением ангидридов α-аминогруппы аминокислот защищают ацилированием.

Симметричные и несимметричные ангидриды аминокислот получают, обрабатывая $RCO\text{-}NHR'COO^-$ или смесь $RCO\text{-}NHR'COO^- + RCO\text{-}NHR''COO^-$ дисиклогексикарбодиимидом (DCCD).

4. Реакция декарбоксилирования.

При декарбоксилировании аминокислот (отщеплении карбоксильной группы) образуются амины.

Аминокислоты декарбоксилируются при сухой перегонке в присутствии $Ba(OH)_2$:

$$H_2N–CH_2–COOH \longrightarrow H_2N–CH_3 + CO2$$

II. Реакции, свойственные аминам.

Активная аминогруппа и защита аминогруппы.

Аминогруппа активна, если у атома азота имеется избыток электронной плотности (свободная электронная пара).

Защита аминогруппы – это оттягивание электронной плотности от атома азота, например, протонирование или ацетилирование аминогруппы.

1. Образование солей с кислотами.

С минеральными кислотами α-аминокислоты образуют соли подобно аминам:

H2N–CH2–COOH + HCl $\longrightarrow$ **H_3N^+-CH_2-COOH] (глицин солянокислый).**

α-Аминогруппа - более сильное основание, чем аммиак.

2. Действие азотистой кислоты.

α-Аминокислоты как первичные амины реагируют с HNO_2 с отщеплением азота. При этом аминогруппа замещается гидроксилом:

$$H_2N–CH_2–COOH + HO–NO \longrightarrow HO–CH_2–COOH + N_2 + H_2O$$

Измерение количества выделяющегося азота служит для количественного определения аминокислот (метод Ван-Слайка).

Эфиры α-аминокислот образуют с азотистой кислотой достаточно стойкие диазосоединения:

$$H_2N–CH_2–COOC_2H_5 + HONO \longrightarrow N^-=N^+=CH– COOC_2H_5 + 2H_2O$$

Известный представитель, диазоуксусный эфир, широко используется в химическом синтезе различных веществ.

3. Получение N-алкилзамещенных аминокислот.

При действии галоидных алкилов или алкилсульфатов на аминокислоты получаются моно- и диалкилзамещенные соединения. При дальнейшем алкилировании могут получаться четырехзамещенные аммонийные основания. Их внутренние соли носят название **бетаинов**.

Простейшим представителем бетаинов является бетаин глицина (или бетаин) $(CH_3)_3N^+$-CH_2-COO-

Впервые выделен из сока сахарной свеклы (*Beta vulgaris*), отсюда и название. Бетаин входит в состав растений, найден в некоторых слизняках и ракообразных (крабах).

4. Образование N-ацильных производных.

α-Аминокислоты реагируют с хлорангидридами и ангидридами кислот, образуя N-ацильные производные аминокислот.

$$CH_3COCl + H_2N–CH_2–COONa \longrightarrow CH_3CO\text{-}HN–CH_2–COOH + NaCl$$

Ацетильную группу обозначают как Ac-, например, N-ацетил-глицин - Ac-Gly.

Аналогично реагируют с аминокислотами симметричные и несимметричные ангидриды карбоновых кислот и активированные сложные эфиры.

N-ацилирование аминокислот широко используются при синтезе пептидов для защиты α-аминогруппы.

5. Взаимодействие с альдегидами.

Аминокислоты легко реагируют с формальальдегидом. Реакция идет в щелочной среде:

$$H_2N\text{-}CH_2\text{-}COO^- + HCHO \longrightarrow HOCH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COO^-$$

Образующиеся в результате реакции гидроксиметиламинокислоты титруются с фенолфталеином в качестве индикатора как истинные слабые алифатические кислоты. Этой реакцией пользуются для количественного определения аминокислот (так называемое формольное титрование аминокислот).

При реакции с другими альдегидами происходит отщепление воды с образованием иминов или азометинов:

$$R'\text{-}CHO + NH_2\text{-}CHR\text{-}COOH \longrightarrow R'\text{-}CH{=}N\text{-}CHR\text{-}COOH + H_2O.$$

Азометины являются слабыми основаниями, поэтому их называют также основаниями Шиффа.

5. Реакция дезаминирования.

α-Аминокислоты могут подвергаться окислительному дезаминированию. При этом происходит отщепление аммиака с образованием кетокислоты, которая распадается на альдегид и углекислоту:

$$CH_3–CH(NH_2)–COOH + O + H_2O \longrightarrow CH_3–CHO + CO_2 + NH_3$$

Процессы дезаминирования и декарбоксилирования могут идти и в мягких физиологических условиях под влиянием специфических ферментов.

Реакции боковых групп α-аминокислот

1. Боковые группы таких аминокислот, как Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Phe и Pro – химически инертны в тех условиях, которые обычно используются в химии белка.

2. Гидроксильные группы Ser и Thr не более реакционоспособны, чем этанол. В водном растворе трифторуксусной кислоты они могут быть ацетилированы CH_3COCl с образованием соответствующих сложных эфиров.

3. β- и γ-Карбоксильные группы Asp и Glu, соответственно, вступают в те же реакции, что и их α-карбоксильная группа.

4. ε-Аминогруппа Lys и вторичные аминогруппы имидазольного кольца His и остатка Pyl вступают практически в те же реакции, что и их α-аминогруппа.

5. Боковая группа остатка Tyr может вступать в следующие реакции: а) ацилирования фенольного гидроксила, т.е. образование сложных эфиров; б) электрофильного замещения в ароматическое ядро.

6. Ионизированная гуанидиновая группа остатка Arg может вступать в реакцию с 1,2-дикетонами, в частности, 1,2-циклогександионом.

7. Боковая тиоэфирная группа остатка Met может подвергаться окислению и алкилированию.

8. Тиольная группа боковой цепи остатка Cys вступает в многочисленные реакции. Она может быть окислена кислородом до цистеиновой кислоты, алкилирована галоидалкилами с образованием тиоэфиров, ацетилирована ангидридами кислот или активированными сложными эфирами, а также может вступать в реакции тиол-дисульфидного обмена.

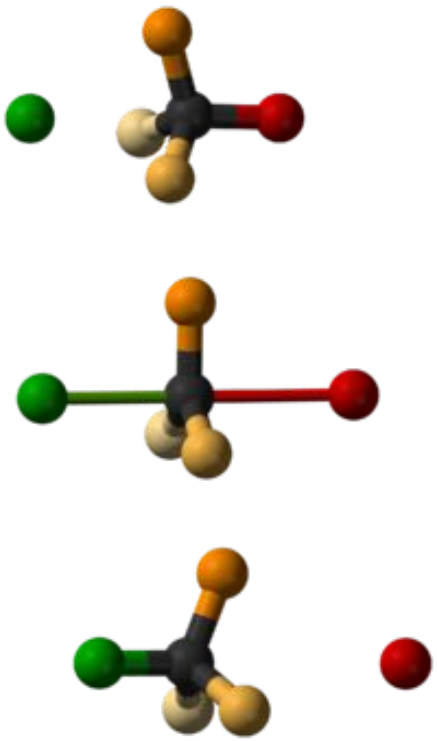
Синтез аминокислот

1. Действие аммиака на галоидзамещённые жирные кислоты.

$$2NH_3 + Cl{-}CH_2{-}COOH \longrightarrow H_2N{-}CH_2{-}COOH + NH_4Cl$$

Обычно используется 10-кратный избыток аммиака.

Вальденовское обращение - инверсия хирального центра молекулы в процессе химической реакции.
При нуклеофильном замещении у хирального атома С атака реагентом происходит со стороны грани тетраэдра, противоположной уходящей группе.
Происходит обращение конфигурации хирального атома (правило S_N2-замещения Ингольда).



Метод Штрекера-Зелинского

2.1. Действие синильной кислоты и аммиака на альдегиды и кетоны с образованием циангидринов и из них аминонитрилов.

$$CH_3{-}CHO + HCN \longrightarrow CH_3{-}\underset{\underset{OH}{|}}{CH}{-}CN$$

$$CH_3{-}\underset{\underset{OH}{|}}{CH}{-}CN + NH_3 \longrightarrow CH_3{-}\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}{-}CN + H_2O$$

2.2. Омыление аминонитрилов до аминокислот в присутствии минеральных кислот.

$$CH_3{-}\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}{-}CN + 2H_2O \longrightarrow CH_3{-}\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}{-}COOH + NH_3$$