

М. Гудман
Ф. Морхауз

ОРГАНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ В ДЕЙСТВИИ



Murray Goodman
Frank Morehouse

ORGANIC
MOLECULES
IN ACTION

Gordon and Breach
Science Publishers,
New York • London • Paris •
1973

М. Гудман
Ф. Морхауз

ОРГАНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ В ДЕЙСТВИИ

Перевод с английского
канд. хим. наук М. П. Тетериной
Под редакцией
доктора хим. наук А. П. Пурмаля

Издательство «Мир»
Москва
1977

Научно-популярная книга американских ученых — химика-органика М. Гудмана и биолога Ф. Морхауза — представляет оригинальную попытку показать роль химии в жизни Вселенной, начиная с возникновения простейших органических молекул. Авторы рассматривают ряд проблем, представляющих всеобщий интерес: возникновение жизни на Земле, фотосинтез, поддерживающий эту жизнь, структуру ДНК и молекул белка. Раскрывается механизм действия обезболивающих средств и веществ, обладающих наркотическим действием. Обсуждается действие лекарственных и биологически активных препаратов и витаминов.

Книга рассчитана на широкий круг читателей.

Редакция литературы по химии

Предисловие к русскому изданию

Органическая химия настойчиво вторгается в жизнь современного человека, и вторжение это имеет два аспекта. Скажем, полимерные материалы, из которых изготавливаются тысячи различных видов изделий, применяемых в повседневной жизни, несомненно способствуют совершенствованию нашего быта, но в то же время при их производстве выделяются многочисленные вредные отходы, загрязняющие окружающую среду. Лекарственные препараты помогают излечивать болезни, но одновременно способствуют развитию новых модификаций болезнетворных микроорганизмов. Наркотики спасают людей от мучительных болей и создают почву для развития социальных бед и преступлений. Не секрет, что во многих странах значительная часть населения, помимо эпизодического использования лекарственных препаратов, регулярно вводит в организм различные тонизирующие или снотворные препараты, гормональные противозачаточные средства. По прогнозам футурологов химические вещества — регуляторы нервной деятельности — к концу века будут применяться большей частью человечества.

Современному человеку следует располагать знаниями о химии веществ, вводимых им в организм или функционирующих в организме, так же, как он знает жирно-белково-углеводный состав потребляемой пищи и состав воздуха, которым он дышит.

Предлагаемая вниманию читателей книга Гудмана и Морхауза затрагивает ряд проблем, представляющих широкий интерес и выбранных из огромного материала органической, биологической и биоорганической химии.

По названиям глав легко видеть, что книга посвящена тем веществам, с которыми вольно или невольно приходится иметь дело большинству людей. При беглом просмотре этой научно-популярной книги читателя может насторожить обилие структурных формул, реакционных схем, химических названий. Но не следует забывать, что с языком структурных формул, как и номенклатурой химических соединений в таком объеме читатель познакомился еще на уроках химии в средней школе. Для тех же, кто несколько подзабыл школьную программу, предлагается «Приложение», подобное словарю в адаптированных изданиях. Интересный и полезный материал найдет для себя в этой книге и любой квалифицированный химик; нам кажется, что многие специалисты, особенно хими-

ки-неорганики и физико-химики, с интересом прочитают книгу Гудмана и Морхауза.

К сожалению, следует заметить, что при изложении истории того или иного открытия имена русских и советских исследователей авторами упоминаются несправедливо скупо. История открытий связывается в основном лишь с именами ученых, отмеченных Нобелевскими премиями. В изложении авторов явно преувеличивается роль случайности в открытиях. По-видимому, следует рассматривать это просто как удобный литературный прием изложения.

В целом же, мы надеемся, книга «Органические молекулы в действии» будет с интересом встречена широким кругом читателей.

А. Пурмаль

Предисловие к американскому изданию

Мы убеждены, что каждый образованный человек должен иметь представление об основных научных проблемах, и именно поэтому мы написали эту книгу. Современный мир построен на научных открытиях и их практических приложениях. Ученые — естествоиспытатели, социологи и гуманитарии — должны общаться друг с другом и понимать друг друга, поскольку для того, чтобы человечество могло счастливо жить, при постановке и разработке различных научных программ необходимо учитывать их человеческую значимость и социальные последствия.

Химия занимает центральное место в ряду естественных наук, в том смысле, что она изучает элементы и молекулы, составляющие Вселенную. Органические молекулы представляют собой соединения, состоящие из углерода и других элементов — водорода, кислорода, азота, серы и т. д. Миллионы видов органических молекул существуют в природе или синтезированы человеком, и среди них такие, которые являются основой самой жизни.

Книга начинается с обсуждения возникновения и развития жизни. Мы рассмотрели жизненный код, причем подчеркнули, что исследования размеров и формы молекул вызвали переворот в нашем представлении о биологических явлениях. Эти исследования стали возможными с развитием рентгенографии, позволяющей получить сведения о деталях трехмерной структуры органических молекул.

В книге показана роль органической химии в окружающем нас мире. В связи с этим мы рассмотрели полимеры и объяснили, как получено большое количество синтетических материалов, которыми пользуется в настоящее время человечество. Описана история некоторых научных открытий, например открытия хинина, аспирина, гормонов, витаминов и галлюциногенов. Мы постарались показать, почему механизм биологического действия большинства лекарств пока еще неизвестен. В книге даны примеры того, как случайные наблюдения приводили к принципиально новым технологическим процессам (открытие пенициллина, синтез нитроглицерина и найлона), и в то же время подчеркивается, что процесс открытия нового в химии является непрерывным и что углубление и расширение научного познания необходимо для создания более совершенного мира. Предлагаемую читателям книгу нельзя рассматривать как облегченный курс органической химии. В ней описаны только от-

дельные области химии, знание которых, по нашему мнению, необходимо образованному человеку. По самому определению, книга, подобная этой, никогда не может быть достаточно полной. Однако каждая тема освещена по возможности подробно, а поэтому ее можно использовать как пособие по химии и как справочник для большинства достаточно подготовленных читателей.

М. Гудман

Ф. Морхауз

1

Добиологический синтез

Возникновение органических молекул

История органических молекул началась более пяти миллиардов лет назад, прежде чем образовались Солнце, Земля и другие планеты нашей Солнечной системы. В то время где-то в глубине нашей Галактики, состоящей из множества звезд, угасала древняя звезда. Гибель старой звезды — ослепительная вспышка сверхновой — ознаменовала возникновение Солнечной системы. При этой вспышке образовались и были выброшены атомы, из которых состоит Солнечная система, включая Землю и всех ее обитателей.

Однако вспышку сверхновой и появление на Земле людей разделяет захватывающая история — образование и развитие органических молекул, благодаря которым на Земле появилась жизнь.

Как все это произошло? Какова связь между гибелью звезды и появлением человека? Хотя эти два события разделены пятью миллиардами лет, однако атомы, синтезированные во время вспышки сверхновой, являются теми же самыми атомами, из которых в настоящее время состоит наш современный мир. Мы можем проследить путь атомов от простейшей органической молекулы — метана — до самого совершенного создания на земле — человека. Этот путь лежит через серию превращений органических молекул.

Если бы вся история развития жизни на Земле была написана в хронологическом порядке, так, чтобы она заняла десять томов по 500 страниц в каждом томе, а каждая страница представляла бы один миллион лет, то сообщение о появлении человека пришлось бы только на последнюю страницу последнего тома.

Рассмотрим начало истории возникновения жизни — откуда появились на Земле молекулы жизни, прежде чем в первичном океане образовался первый живой организм.

СВЕРХНОВАЯ ЗВЕЗДА

Возраст нашей Галактики, Млечного Пути, составляет 10—15 миллиардов лет. Она имеет форму утолщенного в центре диска, где находятся миллиарды больших звезд. Когда одна из этих звезд гибнет, при взрыве ее высвобождаются частицы, обладающие достаточной энергией, чтобы достичь удаленных частей спиральных

рукавов Галактики. Энергия этих частиц достаточна также для того, чтобы вступать в ядерные реакции, необходимые для образования всех элементов периодической системы.

Почему, однако, во время гибели звезды должен происходить взрыв? Звезда состоит в основном из газообразного водорода. При старении под влиянием гравитационных сил происходит ее сжатие. При таком сжатии плотность увеличивается. Возрастание плотности ускоряет процесс сжатия, и этот процесс происходит до тех пор, пока плотность ядра звезды не достигнет плотности ядерного вещества. На этой критической стадии быстро развиваются огромные силы отталкивания, и ядро взрывается.

Выброшенное при взрыве вещество представляет собой космический газ и пыль, которые, вероятно, содержат все элементы периодической системы, но в основном все еще водород (около 90%). Кроме водорода в них присутствуют гелий, прочие инертные газы и метан. Другие элементы входят в состав частиц пыли, образующейся при взрыве, и составляют лишь несколько тысячных процента от всей массы газа и пыли. Однако количество выбрасываемого при взрыве сверхновой звезды вещества столь велико, что даже эта ничтожная доля достаточна для образования Солнца и планет Солнечной системы.

Вспышка сверхновой звезды, которая дала материал для нашей Солнечной системы, произошла более 5 млрд. лет назад. Подобную вспышку люди наблюдали в 1054 г. Вначале она была настолько яркой, что ее можно было видеть среди белого дня невооруженным глазом. С тех пор большая часть выброшенного вещества рассеялась в космосе, однако остаток этой сверхновой все еще виден ночью в телескоп. Это светящееся облако газа и пыли называется Крабовидной туманностью (рис. 1.1). Вспышку сверхновой звезды наблюдали в 1054 г. японские и китайские астрономы. В настоящее время известно, что Крабовидная туманность находится на расстоянии 6000 световых лет от Земли, т. е. вспышка произошла за 6000 лет до того, как она предстала глазам ученых Востока, которые отметили, что «звезда-гостья» ярче Венеры. Эту сверхновую можно было наблюдать невооруженным глазом более года. Затем она постепенно рассеялась в космическом пространстве. Светимость сверхновой может в 100 млн. раз превышать светимость нашего Солнца. Особенность Крабовидной туманности состоит в том, что она испускает не только видимое (сейчас уже не очень яркое), но также рентгеновское и радиоизлучение. Источником радиоволн является пульсар, представляющий собой быстро вращающуюся очень плотную звезду. Пульсар Крабовидной туманности — это единственный известный в настоящее время пульсар, который можно видеть в оптический телескоп.

Часть космического газа и пыли, выброшенная при взрыве сверхновой, тогда же, примерно 5 млрд. лет назад, достигла места нынешнего расположения нашей Солнечной системы — перифе-

рии Галактики, где она уплотнилась, образовав диффузное облако. И в этом случае силы самогравитации привели к уплотнению внутренней, более плотной части облака, в результате чего появилась другая звезда, но меньшего размера — наше Солнце.

Остаток космического вещества удерживался за счет гравитационного притяжения Солнца и постепенно слипался, образовав Землю и другие планеты. Масса Земли была недостаточной, чтобы



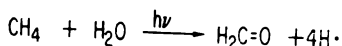
Рис. 1.1. Крабовидная туманность, представляющая собой остатки взрыва сверхновой звезды.

удержать космический газ, и большая его часть рассеялась в космосе. Сначала Земля представляла собой просто скопление космической пыли, довольно холодное, и почти не имела атмосферы. Так обстояло дело 4,8 млрд. лет назад.

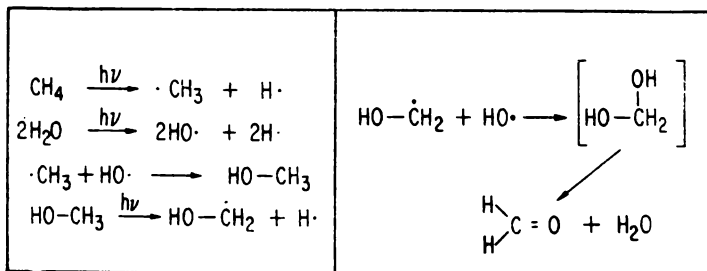
Облако космической пыли — юная Земля — состояло из металлов и их окислов, воды в виде льда и в виде гидратов, аммонийных, кремневых и сернистых соединений и карбидов. Это облако все более уплотнялось за счет собственной гравитации, а огромное давление, вызываемое этим уплотнением, особенно в центре, привело к повышению температуры уплотняющейся массы. Химические реакции, начавшиеся в результате повышения температуры,

усилили разогрев, и постепенно Земля разделилась на плотное расплавленное ядро, мантию и кору. Летучие вещества и газы под воздействием тепла переместились к поверхности. Эти молекулы образовали первоначальную атмосферу Земли. Атмосфера состояла тогда не из азота и кислорода, как в наши дни. Она содержала метан, аммиак и пары воды до тех пор, пока земная кора не остыла настолько, что смогли образоваться первичные океаны.

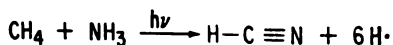
Земля тех времен представляла собой океан и безжизненные скалы, раскаляемые сиянием молодого Солнца. Поскольку излучение Солнца не фильтровалось слоем озона, который имеется в атмосфере в наши дни, оно состояло в основном из ультрафиолетовых лучей (УФ-лучи), обладающих высокой энергией, которая нужна для того, чтобы превращать простые молекулы первоначальной атмосферы в новые молекулы, способные к дальнейшим реакциям образования сложных молекул жизни. Двумя наиболее важными из этих новых молекул являются формальдегид и цианистый водород, образующиеся посредством фотолиза. Формальдегид образуется из метана и воды под действием УФ-излучения.



Эта реакция включает следующие стадии:



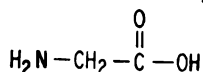
Цианистый водород образуется под действием УФ-излучения из метана и аммиака. Эта реакция включает такие же стадии.



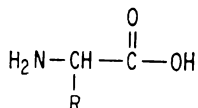
Синтез формальдегида и цианистого водорода в первичном безжизненном океане дает ключ к разгадке тайны появления двух основных составляющих жизни — белков и нуклеиновых кислот.

Молекула белка представляет собой длинную цепь, состоящую

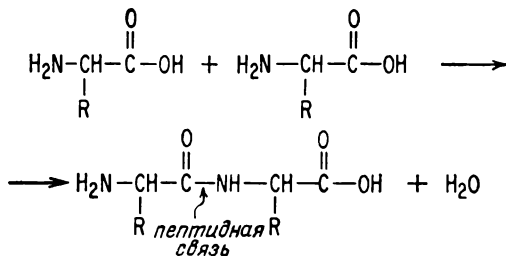
из аминокислот, соединенных друг с другом по типу «голова — хвост». Простейшей аминокислотой является глицин



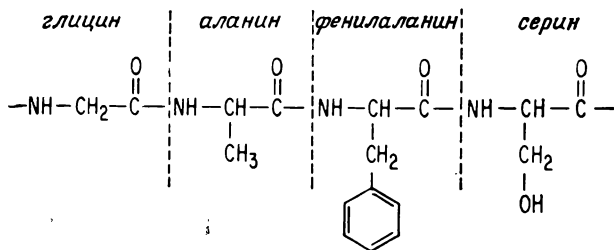
В белок может входить до 20 различных аминокислот. Все они имеют такое же строение, как и глицин, и отличаются только боковыми цепями. В приведенной ниже общей формуле R обозначает одну из 20 боковых цепей — 20 различных аминокислот служат строительным материалом для создания всего многообразия белковых молекул:



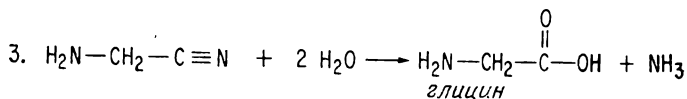
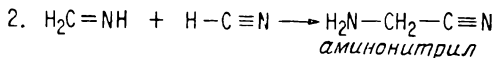
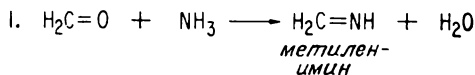
Если R=H, аминокислота называется глицином. Если R=CH₃, аминокислота называется аланином. Если «голова» (имеется в виду конец молекулы, несущий карбоксильную группу) одной аминокислоты присоединяется к «хвосту» (конец молекулы, несущий аминогруппу) другой аминокислоты, выделяется молекула воды и образуется амидная или пептидная связь.



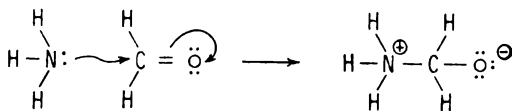
Вот почему белок называют полипептидом. Часть молекулы белка изображена ниже



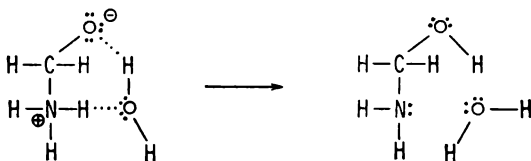
Однако как в первичном океане из формальдегида, цианистого водорода, аммиака и воды могла образоваться аминокислота? Возможный путь получения глицина включает всего три стадии*.



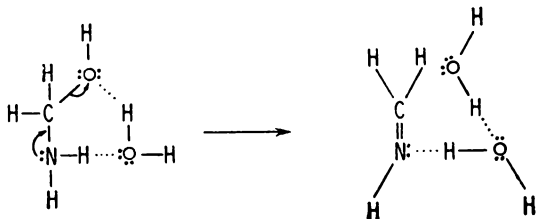
Первая стадия начинается нуклеофильной атакой карбонильной группы формальдегида аммиаком.



Заряд нейтрализуется за счет переноса протона, возможно, происходящего с помощью молекулы воды.



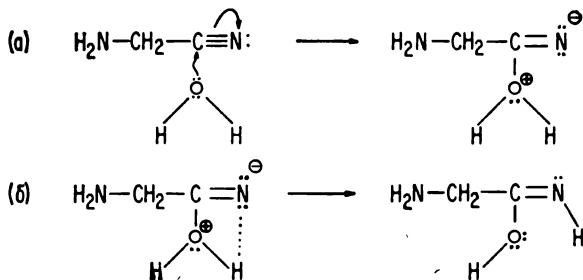
Затем за счет переноса протона из нестабильного гидрата образуется имин.



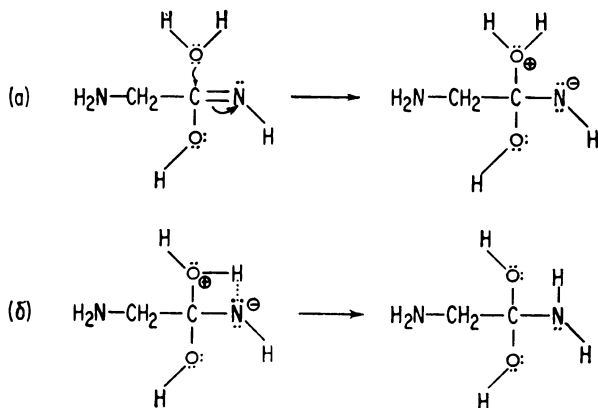
* Об аминонитриле еще будет сказано дальше.

$$\text{H}_3\text{N:} + \text{H}-\text{C}\equiv\text{N:} \longrightarrow \underset{\substack{\text{ион} \\ \text{аммония}}}{\text{H}_4\text{N}^{\oplus}} + \underset{\substack{\text{цианид} \\ \text{ион}}}{\text{:C}\equiv\text{N:}^-}$$

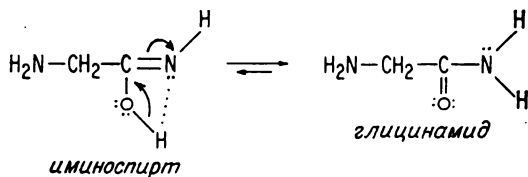
Третьей и последней стадией синтеза глицина является гидролиз образовавшегося аминонитрила, приводящий к получению аминокислоты. Эта стадия также включает нуклеофильную атаку, но на этот раз нуклеофильным агентом является вода. В приведенных ниже реакциях реакция (а) изображает нуклеофильную атаку молекулой воды, реакция (б) — перенос протона.



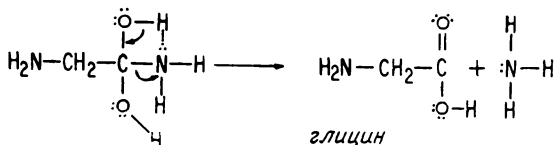
Появляющийся при этом атом углерода, связанный двойной связью с атомом азота, также открыт для нуклеофильной атаки, поэтому эта стадия повторяется.



Образующийся двухатомный аминоспирт нестабилен и может распадаться, выделяя либо молекулу воды, либо молекулу аммиака. Если при распаде выделяется вода, он просто превращается в иминоспирт, из которого он был получен. Этот иминоспирт является менее стабильной формой глицинамида. Однако обе формы подвержены нуклеофильной атаке.

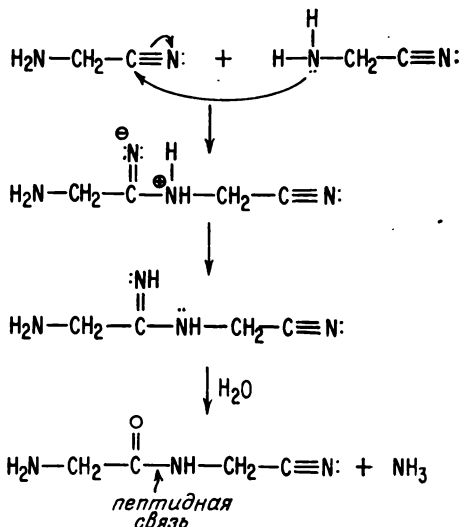


Если при распаде двухатомного аминоспирта выделяется аммиак, продуктом является глицин.



Соединение этих звеньев с образованием полипептидных цепей могло происходить в первичном океане на стадии аминонитрила, т. е. до гидролиза нитрила, приводящего к образованию карбоновой кислоты. Действительно, это могло быть самым простым способом образования первичных полипептидов, поскольку гидролиз нитрила и конденсация аминокислоты требуют довольно жестких или же специальных условий проведения реакции. Аминонитрилы могли бы полимеризоваться и гидролизироваться в более мягких условиях, по сравнению с имевшимися в то время.

Вероятный путь добиологического образования пептидов



Стадия гидролиза аналогична равновесию имин — альдегид. Каждый из концов молекулы, образовавшейся при соединении двух молекул, еще содержит реакционноспособную группу, что позволяет бесконечно наращивать цепь.

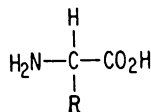
Для проверки гипотезы о самопроизвольном возникновении аминокислот и других молекул жизни в условиях, которые, как считают, должны были существовать в первичной атмосфере Земли и океана, были проведены лабораторные опыты. В 1953 г. в Чикагском университете Стенли Миллер подвергал в течение недели действию электрического разряда смесь метана, аммиака, воды и водорода. В конце опыта при гидролизе реакционной смеси он обнаружил глицин и другие аминокислоты. Действительно, более 2% метана исходной смеси превратились в глицин. Этот замечательный результат ясно показывает, что в природе по крайней мере при определенных условиях проведения реакции происходит образование молекул жизни, и в гораздо большей степени, чем можно было бы ожидать по соображениям статистики. Как этот, так и другие эксперименты, проведенные позже, показывают, что аминокислоты и другие важные для жизни молекулы *могли* образоваться небиогенным путем. Однако было ли так на самом деле? Есть ли в природе свидетельства того, что когда-либо это случилось на Земле или где-либо еще во Вселенной? Да, есть!

В 1970 г. другой ученый, также занимающийся происхождением молекул жизни, обнаружил аминокислоты в метеорите, упавшем в Австралии. Шесть из этих аминокислот аналогичны аминокислотам, обнаруживаемым в живой материи, существующей на Земле.

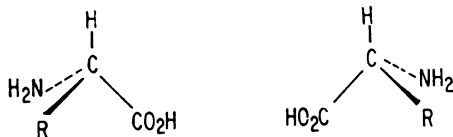
Это открытие говорит о том, что либо аминокислоты действительно образовались где-то во Вселенной абиогенным путем, либо существует внеземная жизнь. Без сомнения, открытие существования внеземных аминокислот не опровергает ни одну из этих возможностей. Обе могут быть справедливы. По крайней мере хотя бы одна из них должна быть верна.

Если верно первое предположение, тогда получен ответ на поставленный ранее вопрос. Аминокислоты действительно могли образоваться в природе абиогенным путем. Ученые полагают, что открытие внеземных аминокислот подтверждает первое предположение, поскольку они оптически неактивны, т. е. они не вращают плоскость поляризации света. Аминокислоты же биологического происхождения оптически активны. Для аминокислот, выделенных из живущих на Земле организмов, всегда наблюдалась оптическая активность и предполагается, что это должно быть справедливо для всей Вселенной. Аминокислоты, синтезированные небиогенным путем в опытах, имитирующих первичную атмосферу Земли, не обладают оптической активностью.

Почему аминокислоты могут быть оптически активными в одном случае и оптически неактивными — в другом? Каждая молекула аминокислоты содержит атом углерода, связанный с четырьмя различными атомами или группами.



Поскольку этот атом углерода лежит в центре тетраэдра, молекула может иметь две конфигурации (т. е. возможны два способа расположения атомов в пространстве).



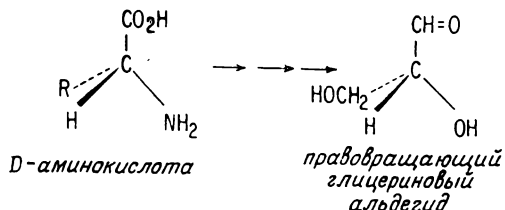
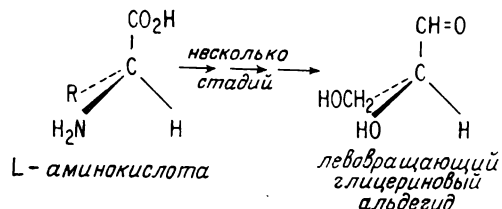
Такие две молекулы относятся друг к другу так же, как левая и правая рука — они очень похожи, но не одинаковы. Их нельзя наложить друг на друга так, чтобы каждый атом совпал с аналогичным ему атомом. В то же время молекулы эти настолько сходны, что имеют одинаковые физические свойства, за исключением того, что одна из них вращает плоскость поляризации света по часовой стрелке, а другая — против часовой стрелки. Поэтому их называют энантиомерами, или, что менее удобно, оптическими

антиподами*. Их называют также стереоизомерами для того, чтобы показать, что они различаются только пространственным расположением атомов. Порядком расположения атомов, как геометрические изомеры, они не отличаются.

Атом углерода, соединенный с четырьмя различными заместителями, называют асимметрическим атомом. Присутствие в молекуле такого атома делает всю молекулу в целом несимметричной, т. е. способной образовывать несовмещаемые, зеркальные изображения — энантимеры.

Если аминокислота представляет собой смесь равных количеств обоих энантимеров, то она оптически неактивна. Такая смесь называется рацемической. Рацемическая смесь не вращает плоскость поляризации света, потому что вращение, производимое одним энантимером, компенсирует вращение другого энантимера.

Всякая аминокислота, выделенная из белков, напротив, состоит только из одного из двух возможных энантимеров. Поэтому она вращает плоскость поляризации света или по часовой стрелке, или против часовой стрелки, т. е. является лево-, либо правовращающей. Однако независимо от направления вращения плоскости поляризации света и от того, с какой аминокислотой мы имеем дело, ориентация заместителей относительно асимметрического углеродного атома всегда одинакова. Эту ориентацию или конфигурацию называют L-конфигурацией, когда при превращении такой аминокислоты в глицериновый альдегид без изменения ее конфигурации получается левовращающий глицериновый альдегид. Энантимеры аминокислот белков обозначают буквой D, если из них получается правовращающий глицериновый альдегид.



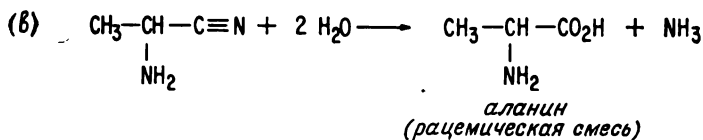
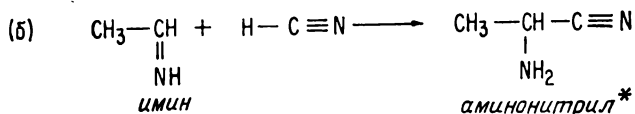
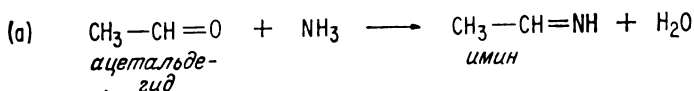
* Об энантимерах, или оптических антиподах, см. приложение.

Антиподы глицеринового альдегида были обозначены произвольно, еще до разработки способов определения пространственной структуры. Позже правильность такого обозначения была подтверждена посредством рентгенографии (гл. 11).

Все аминокислоты, выделяемые из белков, всегда имеют L-конфигурацию независимо от того, являются ли они лево- или правовращающими, поскольку по стереохимическому строению они связаны с L-глицериновым альдегидом. Лево- и правовращение обозначают маленькими буквами *l* и *d* или символами — и +.

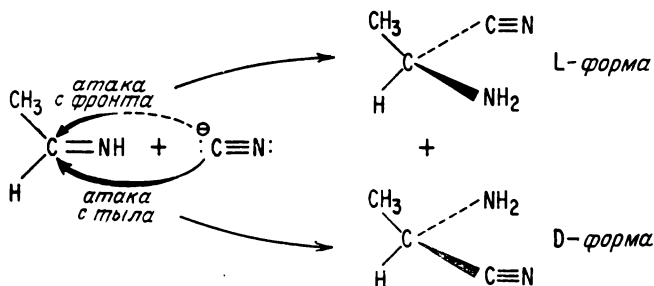
Трудно объяснить, почему в белках присутствуют только L-аминокислоты. Но нетрудно объяснить существование полностью L-белка или даже полностью L-организма, а не смешанного L- и D-белка или организма. К этому мог привести естественный отбор, поскольку полностью L-форма энергетически неэквивалентна смеси L- и D-форм. Возможно, полностью L-белок работает гораздо лучше, чем смешанный L- и D-белок. Однако полностью D-белок или полностью D-организм был бы абсолютно эквивалентен своему зеркальному L-близнецу. Поэтому параллельно самопроизвольному зарождению и развитию L-жизни должна была бы возникнуть и развиваться D-жизнь. Однако этого не произошло, и современная наука не может объяснить почему.

Другой всегда наблюдаемый факт — образование оптически неактивных продуктов из оптически неактивных веществ. Так например, если синтезировать аминокислоту аланин в лаборатории из ацетальдегида, аммиака, цианистого водорода и воды, получится рацемическая смесь энантиомеров.



Основной причиной образования обоих стереоизомеров аланина является равновероятность подхода иона цианида во время атаки с любой стороны плоскости молекулы имина.

* См. формулу этого соединения, приведенную выше.

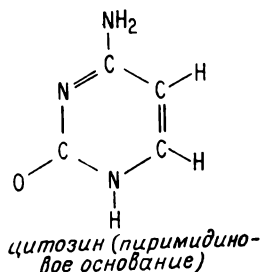
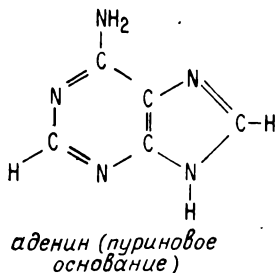


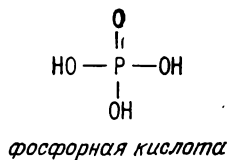
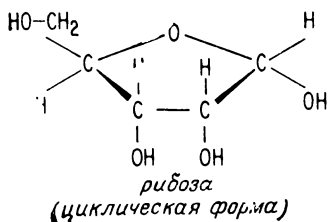
Однако, когда аланин синтезируется в живом организме, реакция происходит на поверхности асимметрического катализатора, называемого ферментом. Если сам фермент всегда присоединяется к имину с фронта, атака ионом цианида может осуществляться только с тыла. При этом будет образовываться лишь один из двух антиподов аланина. Такая модель стереоспецифичного действия ферментов отвечает наблюдаемому в процессе биосинтеза образованию одного только вида энантиомеров.

ДОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ ДРУГИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Аминокислоты — не единственные неперенные предшественники появления жизни. Помимо белка все живые организмы содержат также нуклеиновые кислоты. После того как было обнаружено, что генетическая информация передается нуклеиновыми кислотами и что синтезом белка управляют нуклеиновые кислоты, прежнее представление о белке как первооснове живой материи было распространено и на нуклеиновые кислоты.

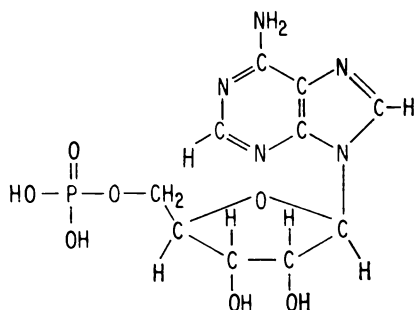
Подобно белку, молекулы нуклеиновых кислот представляют собой длинные цепочки. «Строительными кирпичиками» молекул нуклеиновых кислот служат не аминокислоты, а нуклеотиды. Нуклеотид состоит из трех компонентов — пуринового или пиримидинового основания, сахара рибозы и фосфорной кислоты.





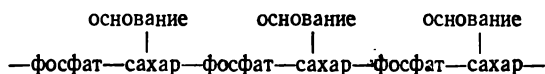
Компоненты, входящие в нуклеиновые кислоты

Соединяясь между собой, эти три компонента образуют нуклеотид, причем молекула сахара находится в середине.



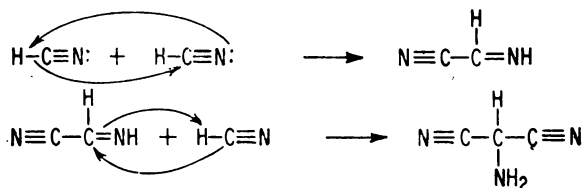
Адениловая (аденозинфосфорная) кислота (нуклеотид)

Когда нуклеотиды соединяются друг с другом, образуя нуклеиновую кислоту, получается огромная молекула, имеющая скелет, состоящий из молекул сахара и фосфата, с боковыми цепями, образуемыми пуринами и пиримидинами.

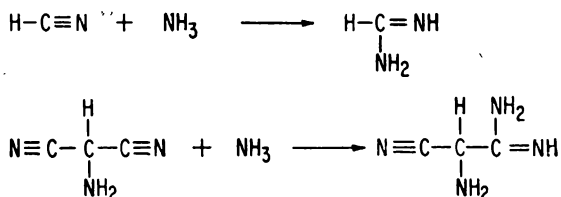


Строение нуклеиновых кислот

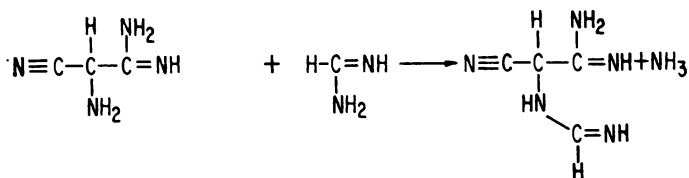
Эти пуриновые и пиримидиновые основания и сахара, вероятно, образовались до возникновения жизни из простых молекул, имевшихся в то время, а именно цианистого водорода, формальдегида, аммиака и воды. Молекула аденина имеет формулу $C_5H_5N_5$, что соответствует пяти молекулам цианистого водорода. Ниже приведена последовательность реакций, отражающая возможный путь от цианистого водорода до аденина. Стадии енолизации опущены.



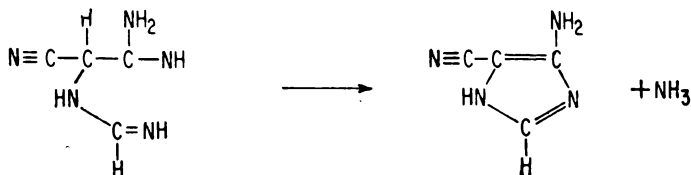
Приведенные выше реакции изображают самоприсоединение цианистого водорода. Аммиак также может присоединяться к цианистому водороду или его продуктам.



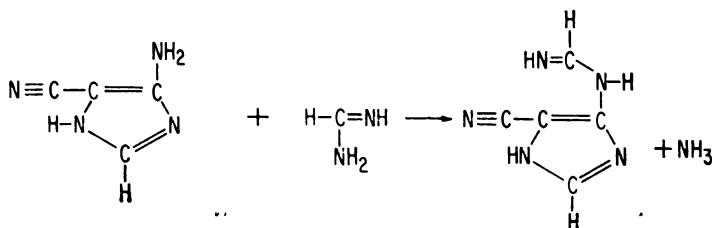
Эти два продукта вступают в реакцию замещения.



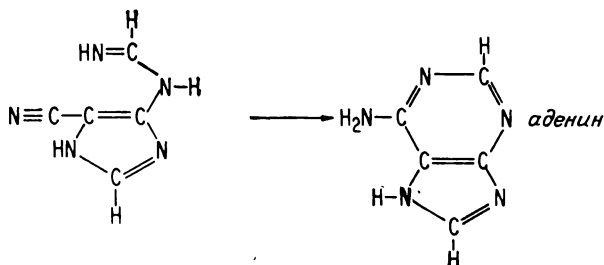
Можно предположить следующие схемы протекания реакции циклизации:



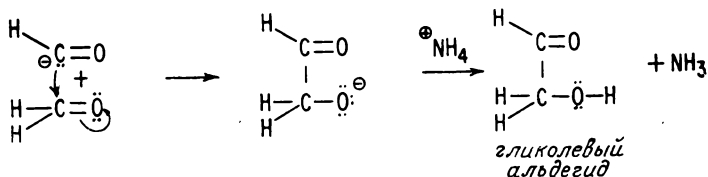
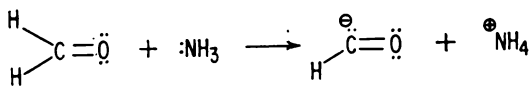
и дальнейшего замещения



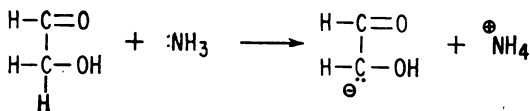
Полученное промежуточное соединение может вновь вступить в реакцию циклизации, что приводит к образованию аденина.



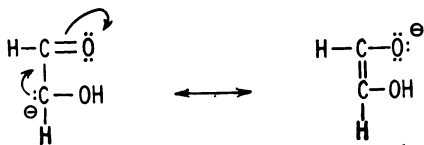
Молекула рибозы аналогична молекуле аденина в том смысле, что она имеет формулу $C_5H_{10}O_5$, и, следовательно, соответствует пяти молекулам формальдегида ($H_2C=O$)₅. Образование рибозы и других сахаров в первичном океане могло начинаться с атаки молекулы формальдегида анионом формальдегида. В результате такой атаки должен образоваться содержащий два атома углерода сахар — гликолевый альдегид.



Гликолевый альдегид легче образует анион, чем формальдегид, в результате подкисляющего влияния соседней карбонильной группы.



Карбонильная группа оказывает подкисляющее влияние, поскольку делает возможной стабилизацию аниона за счет резонанса, т. е. делокализации электронов.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы видим, что, по всей вероятности, на Земле в первичных условиях были такие молекулы, как метан, формальдегид, цианистый водород и вода. Из этих простых молекул посредством довольно несложных реакций могут образоваться аминокислоты, простые сахара, пурины и пиримидины. Некоторые из этих молекул оказалось возможным получить в лаборатории в условиях, напоминающих те, которые существовали на Земле в добиологический период.

В природе молекулы входят в живые системы с высокой степенью стереоселективности. Хотя мы не можем объяснить происхождение оптически активных молекул приведенными выше простыми реакциями, можно предположить, что в добиологические времена существовали минералы, на поверхности которых происходил синтез оптически активных молекул аминокислот. После того как такие молекулы однажды образовались, можно было ожидать образования и других оптически активных молекул. В следующей главе мы рассмотрим происхождение жизни, которое после этих начальных шагов потребовало удивительно короткого периода времени.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

1. *Margulis L., ed.*, Origins of Life (proceedings of the First Conference), Gordon and Breach, New York, 1970.
2. *Miller S. L., Horowitz N. H.*, The Origin of Life, Chapter. 2, in «Biology and the Exploration of Mars», Nat. Acad. Sci., Nat. Res. Council Pub., 1296, 1966.
3. *Ponnamperuma C., Gabel N.*, «Current Status of Chemical Studies on the Origin of Life», Space Life Science, 1, 64 (1968).

2

Происхождение клетки

На Земле появляется жизнь

До недавнего времени ученые считали, что самопроизвольное возникновение первых живых существ из отдельных молекул потребовало длительного времени, вероятно 1—2 млрд. лет. Столь долгий период считался необходимым для перебора методом проб и ошибок значительного числа комбинаций молекул из огромного количества переходных форм от отдельных молекул к высокоорганизованным живым клеткам. Однако доказательства, полученные в последнее время, показывают, что первые живые организмы появились сразу же, как только создались условия, необходимые для их выживания [4].

МАСШТАБ ВРЕМЕНИ

Возраст Солнца около 5 млрд. лет. Земля образовалась и начала уплотняться около 4,8 млрд. лет назад. Земная кора образовалась и начала охлаждаться около 4 млрд. лет назад. Образование океанов и накопление первичной восстановительной атмосферы началось около 3,5 млрд. лет назад. В этой первичной восстановительной атмосфере началось образование исходных органических молекул, таких, как формальдегид и цианистый водород. Затем эти молекулы превратились в аминокислоты, сахара и органические основания, необходимые для образования белков и нуклеиновых кислот; вероятно, это произошло в океане. Таким образом, образование в океане сложных органических молекул должно было произойти менее 3,5 млрд. лет назад.

Наиболее знаменательным моментом в этой истории является момент возникновения жизни. Из свазиландского сланца были выделены частицы, напоминающие бактерии, возраст которых определен в 3,2 млрд. лет. Это значит, что первые формы жизни возникли более 3,2 млрд. лет назад. Принимая во внимание возраст океанов, следует считать, что живые существа должны были образоваться сразу же после того, как появились составляющие их молекулы.

Кирилл Поннамперума, ученый, обнаруживший аминокислоты внеземного происхождения в метеорите, полагает, что проблема

доклеточной организации имеет первостепенное значение, поскольку ее решение позволяет перебросить мост через пропасть, лежащую между химической эволюцией и эволюцией биологической.

«В сущности, проблема состоит в том, чтобы представить себе, как имеющие в настоящее время большое значение для биологии химические соединения самопроизвольно организовались в трехмерную матрицу, которая в конце концов приобрела свойство легко приспосабливаться к условиям жизни».

К числу наиболее интересных работ в этой области относятся работы школы А. И. Опарина, одного из пионеров научного изучения происхождения жизни на молекулярном уровне. Около 50 лет назад, до того, как было установлено преобладание восстановительных процессов во Вселенной, Опарин постулировал, что наличие восстановительной атмосферы является необходимым условием добиологического органического синтеза на Земле. Это было за 30 лет до блистательного осуществления синтеза аминокислот Стенли Миллером.

Опарин показал, что при достижении критической концентрации белков и нуклеиновых кислот в воде они выделяются из раствора в виде крошечных капелек (называемых коацерватами). Концентрация белков и нуклеиновых кислот в этих капельных гораздо выше, чем в исходном растворе, и капельки коацервата имеют гораздо более высокую степень организации. Кроме того, при добавлении фермента* происходит его избирательная адсорбция на капельках коацервата, где фермент становится более активным, чем в растворе. Это очень интересно, поскольку то же самое наблюдается в живых клетках, однако в данном случае это происходит в гораздо более простой системе.

В книге «Происхождение добиологических систем», выпущенной в 1965 г. [3], Опарин писал:

«Жизнь характерна тем, что она не просто размазана в пространстве, но представлена индивидуальными системами — организмами, отделенными от внешнего мира. Появление таких существ могло произойти только в результате длительной эволюции, при постепенном совершенствовании гораздо более простых исходных систем, выделившихся из первичного однородного бульона. В этом бульоне, как и в простом водном растворе органических веществ и минеральных солей, химические реакции не имеют специфической направленности, а идут независимо во всех направлениях, хаотически пересекаясь. Однако в живых организмах отдельные химические реакции строго координированы и происходят в определенной последовательности, которая в целом образует систему биологического метаболизма, направленного на непрерывное самосохранение, рост и самовоспроизведение всей системы при данных условиях существования».

«Задача состоит в том, — продолжает Опарин, — чтобы экспериментально обнаружить вероятные направления развития таких первичных систем, которые могли бы взаимодействовать с окружающей средой так же, как открытые системы, и в которых химические превращения со временем стали бы более организованными, приближаясь в процессе их эволюции к биологическому порядку метаболизма».

* Фермент — это белок, действующий как катализатор обычно для определенной химической реакции.

Опарин показал, что при полимеризации нуклеотида в растворе получается лишь характерная агрегация полинуклеотидов. Однако при проведении полимеризации в присутствии другого полимера, например белка, полинуклеотиды образуют полимолекулярные комплексы с этим вторым полимером.

«Эти комплексы, выделившись из окружающего раствора, по-видимому, представляли собой исходные системы, взаимодействовавшие с окружающей их средой в процессе эволюции и приведшие к возникновению первичных живых организмов, обладавших метаболизмом».

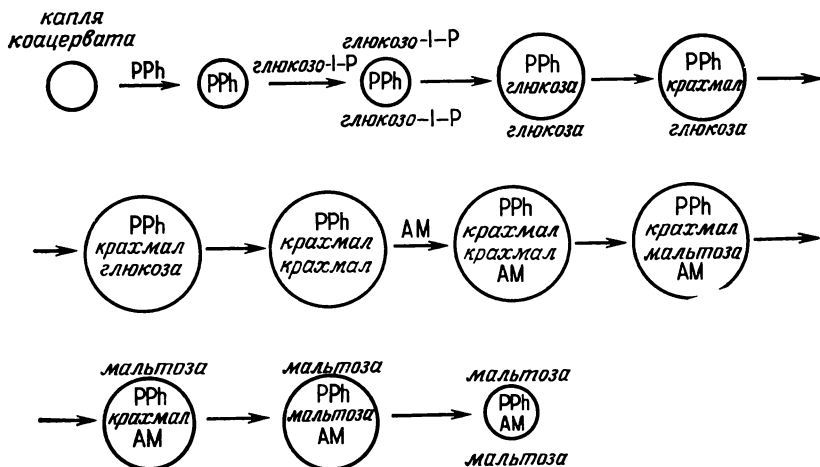


Рис. 2.1. Диаграмма опыта Опарина, демонстрирующая действие фермента в каплях коацервата.

PPh — фермент картофельная фосфорилаза; AM — фермент β-амилаза; глюкозо-1-P — глюкозо-1-фосфат.

Опарин не считает, что открытые им капельки коацервата станут живыми организмами в лабораторных условиях. Он имеет в виду, что процесс коацервации мог явиться одной из стадий на длительном пути, связывающем химическую эволюцию с эволюцией биологической.

«Таким образом, — говорит Опарин, — мы имеем модель открытых многомолекулярных систем, которые в результате ускорения происходящих в них процессов могут расти за счет окружающего раствора или, наоборот, подвергаться дезинтеграции. Очевидно, что системы, подобные нашим модельным коацерватам, наряду с тем, что они могут существовать в течение длительного времени, могут также увеличиваться, вырастая в растворах веществ, наличие которых в первичном бульоне, существовавшем на Земле, можно представить даже в изобилии. Едва ли отдельные капли постоянно росли бы как целое. В условиях первичной гидросферы, существовавшей на Земле, они неизбежно дробились бы на части под действием внешних механических сил, например волн и течений, как дробятся капельки эмульсии при встряхивании. Такие системы, взаимодействуя с внешней средой, увеличиваясь в размере и по числу, со временем совершенствовались бы под влиянием естественного отбора и так пришли бы к собственному метаболизму».

В одном из опытов Опарин в капельку коацервата вводит картофельную фосфорилазу. [Картофельная фосфорилаза — это фермент, который катализирует полимеризацию глюкозо-1-фосфата (сахар, состоящий из шести атомов углерода), приводящую к образованию крахмала.] Затем в жидкость, окружающую каплю коацервата, добавляли глюкозо-1-фосфат. Он диффундировал в каплю, вступал в контакт с картофельной фосфорилазой и полимеризовался, образуя крахмал. Крахмал, накапливаясь внутри капли, вызывал увеличение ее размеров втрое по сравнению с первоначальным объемом за период менее двух часов.

После этого в каплю вводили второй фермент — β -амилазу. Этот фермент расщепляет гигантские молекулы крахмала на звенья «диглюкозы», или мальтозы, как ее называют, т. е. сахара, состоящего из двенадцати атомов углерода. Молекулы мальтозы диффундируют из капли коацервата*, и капля сжимается до первоначального размера (рис. 2.1).

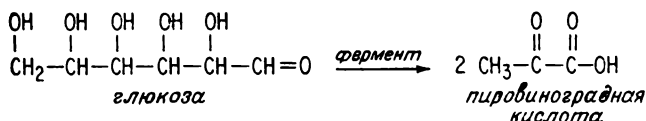
По-видимому, ключом к объяснению возникновения жизни на Земле является понимание явления, известного под названием «естественный отбор». Естественный отбор должен был лежать в основе перехода к «метаболизму» от набора случайных химических реакций. Метаболизм (обмен веществ) присущ только живым организмам, он представляет собой ряд молекулярных превращений, в результате которых организм получает энергию для жизни, роста и воспроизводства.

ПЕРВИЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

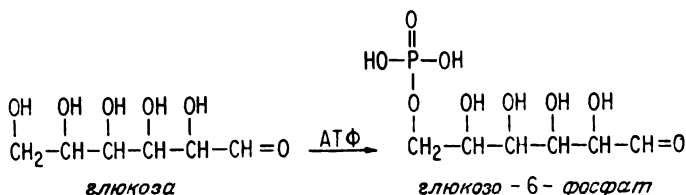
Каким же должен был быть метаболизм первых живых организмов на Земле? Эти организмы появились «в отсутствие воздуха» в том смысле, как мы представляем воздух сегодня. Окружавшая их атмосфера содержала метан и аммиак, а не кислород и азот. Поэтому они должны были получать энергию за счет анаэробного (т. е. бескислородного) разложения молекул пищи. Как ни странно, способность к анаэробному образованию энергии сохранилась во всех живых организмах до настоящего времени, несмотря на то что к арсеналу поддерживающих жизнь обменных процессов добавились новые, более эффективные пути получения энергии.

Этот древнейший механизм обмена включает набор ферментов для расщепления молекул глюкозы на две молекулы пировиноградной кислоты. Каждый живой организм Земли — бактерия, растение и животное — имеет этот набор ферментов. Это поразительное свидетельство единства жизни на Земле.

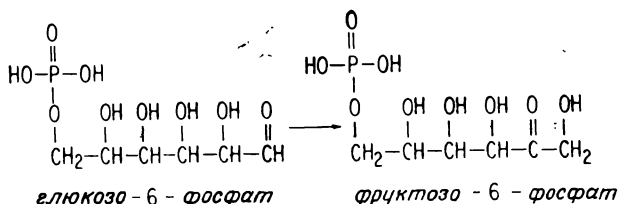
* Коацерват — это упорядоченный агрегат, состоящий из коллоидных капелек, удерживаемых вместе электростатическими силами.



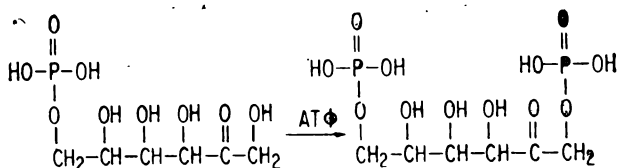
Анаэробное превращение глюкозы в пировиноградную кислоту требует нескольких стадий, каждую из которых катализирует специальный фермент. На первой стадии глюкоза превращается в глюкозо-6-фосфат, получая этот фосфатный остаток от очень важной «богатой энергией» молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) (см. далее).



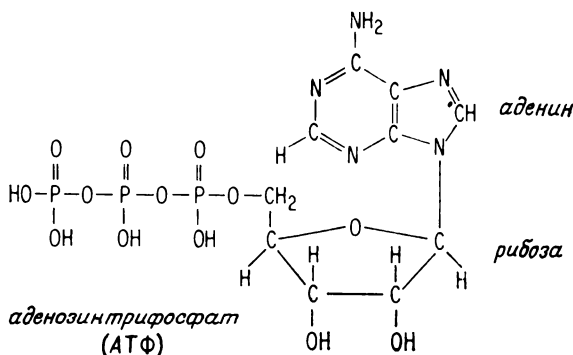
Затем глюкозо-6-фосфат изомеризуется, образуя фруктозо-6-фосфат.



Вслед за этим происходит второе фосфорилирование, при котором образуется фруктозо-1,6-дифосфат.



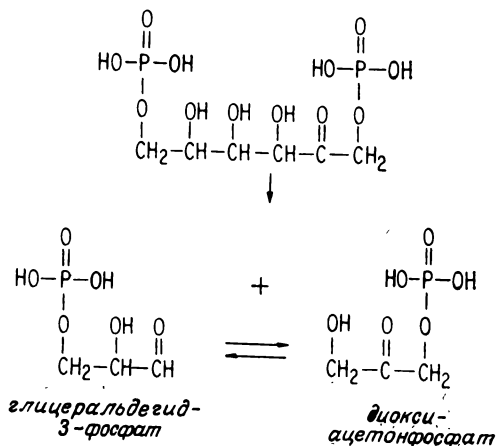
Ни одна из этих реакций фосфорилирования не поставляет организму энергию. В самом деле, при каждом фосфорилировании используется «богатая энергией» молекула аденозинтрифосфата (АТФ).



АТФ называют «богатой энергией» молекулой потому, что его концевая фосфат-фосфатная ангидридная связь является чрезвычайно реакционноспособной. Она дает энергию или является движущей силой для многих реакций обмена. Эта молекула — универсальное хранилище легкодоступной энергии всех живых организмов.

АТФ «расходует» свою богатую энергией связь, гидролизуясь до аденозиндифосфата (АДФ) и фосфорной кислоты. Суммарно эту реакцию можно записать как $\text{АТФ} \rightarrow \text{АДФ} + \text{Ф}$. Однако при образовании фосфатов сахаров эта энергия не расходуется на гидролиз, а используется для образования фосфатов за счет реакции «переноса фосфорильной группы» на гидроксильные группы сахара, а не воды.

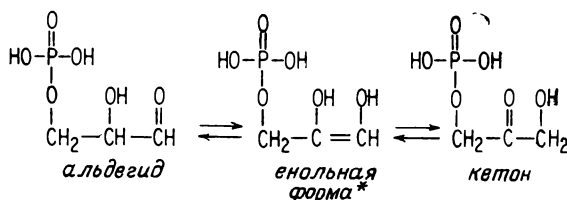
В результате оставшегося от древнего механизма обмена — процесса превращения фруктозо-1,6-дифосфата в эфир пировиноградной кислоты — четыре молекулы АДФ превращаются в четы-



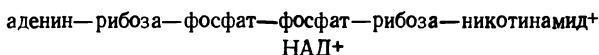
ре молекулы АТФ. Таким образом, каждый раз, когда в организме происходит анаэробное разложение молекулы глюкозы до эфира пировиноградной кислоты, его запас энергии увеличивается благодаря образованию двух новых молекул АТФ.

Сначала расщепляется фруктозо-1,6-дифосфат, образуя два взаимопревращаемых фрагмента, состоящих из трех атомов углерода.

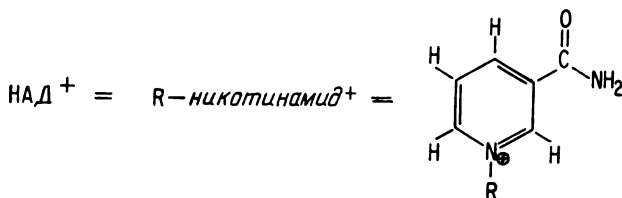
Эти новые две молекулы превращаются друг в друга посредством изомеризации такого же типа, как между глюкозо-6-фосфатом и фруктозо-6-фосфатом. Карбонильная группа перемещается на один атом с образованием промежуточного ненасыщенного днולה.



В дальнейшем процессе обмена принимает участие альдегид, в данном случае глицеральдегид-3-фосфат. Следующей стадией опять является фосфорилирование, однако другого типа, чем две рассмотренные ранее реакции фосфорилирования. Эта реакция окислительного фосфорилирования и в ней не используется АТФ. Вместо этого в ней участвует обычная фосфорная кислота и чрезвычайно важный окисляющий агент, повсеместно встречающийся в природе, НАД⁺, или никотинамидадениндинуклеотид. Эта молекула содержит следующие звенья в указанной последовательности:

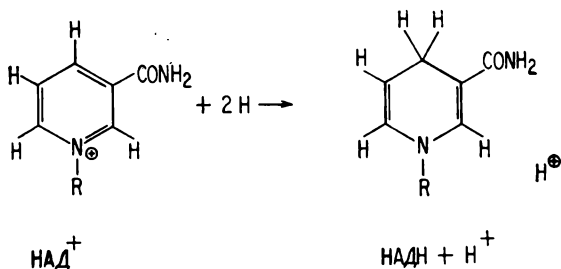


Новым звеном в этой структуре является никотинамид, представляющий собой наиболее важную часть, поскольку именно он является окисляющим участком. Можно представить эту молекулу как никотинамид, связанный с аденозиндифосфатом и рибозой (которые в приведенной ниже формуле обозначены через R).

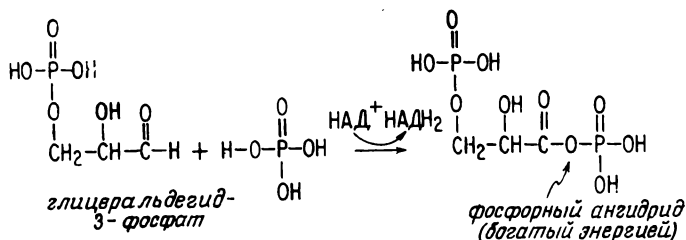


* Процесс енолизации рассмотрен в приложении.

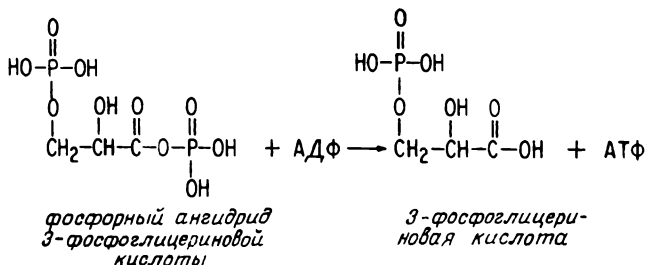
НАД⁺ окисляет молекулу, отщепляя от нее два атома водорода. В результате НАД⁺ превращается в НАДН + Н⁺.



Когда глицеральдегид-3-фосфат подвергается окислительному фосфорилированию посредством НАД⁺ и фосфорной кислоты, он превращается в фосфорный ангидрид 3-фосfogлицериновой кислоты (альдегидная группа при этом окисляется до карбоксильной).



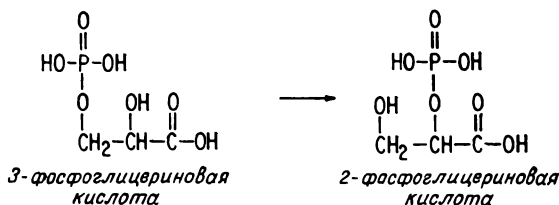
Значение этой стадии для организма состоит в том, что фосфоангидридная группа, так же как и АТФ, является «богатой энергией» и может быть использована для превращения АДФ в АТФ для создания запаса энергии. Это происходит следующим образом:



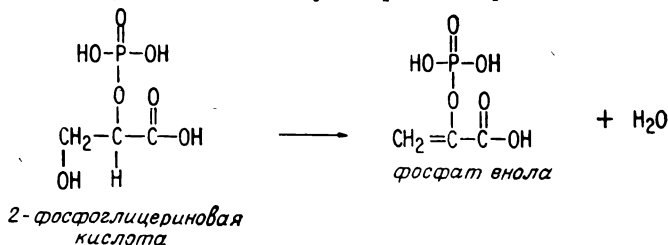
Поскольку из каждой молекулы глюкозы образуются две молекулы фосfogлицериновой кислоты, при этом получают также две молекулы АТФ. Таким образом, до этих пор в метаболизме участвовали две молекулы АТФ и были получены две молекулы АТФ, в итоге изменение запаса энергии равно нулю. Однако сле-

дующие две реакции ведут к превращению 3-фосфата в богатый энергией фосфат, дальнейшее превращение которого приводит к образованию еще двух молекул АТФ, в результате чего общий запас энергии увеличивается на две молекулы АТФ на каждую молекулу глюкозы. Этот запас энергии сохраняется в высокореакционноспособных фосфорноангидридных связях АТФ.

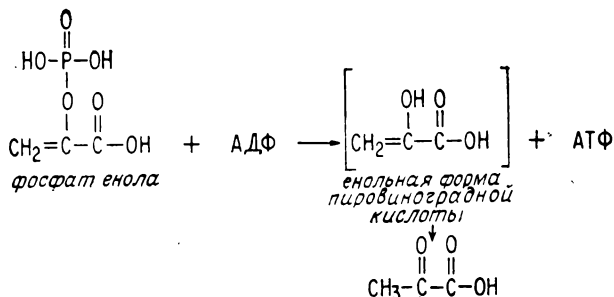
В ходе первой из этих двух реакций фосфатная группа мигрирует от третьего ко второму гидроксилу.



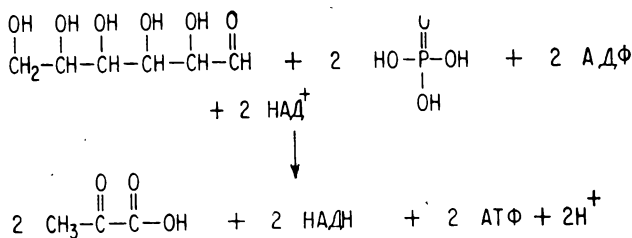
В ходе второй реакции рассматриваемая молекула теряет воду, образуя двойную связь между вторым и третьим атомами углерода.



Образующийся в результате такой дегидратации ненасыщенный фосфат богат энергией, поскольку его электронная структура аналогична электронной структуре ангидрида. Он обладает также способностью превращать АДФ в АТФ.



Таким образом, в итоге метаболизма одна молекула глюкозы, две молекулы фосфорной кислоты и две молекулы АДФ превращаются в две молекулы пировиноградной кислоты и две молекулы АТФ. При этом также восстанавливаются две молекулы НАД⁺.



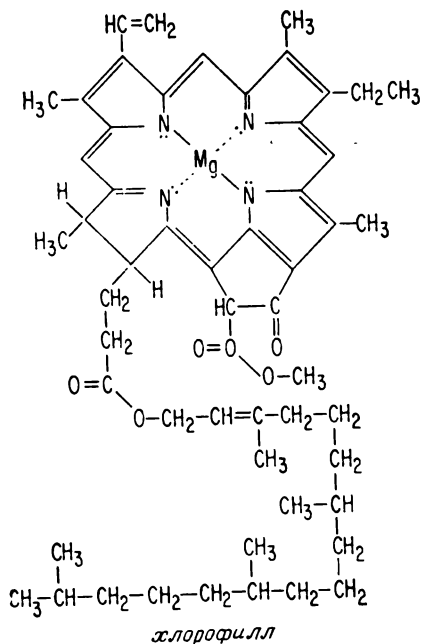
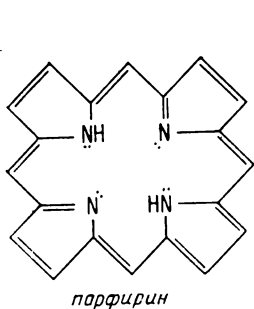
Суммарная реакция анаэробного метаболизма

Молекула глюкозы содержит пять одинарных связей и одну двойную связь углерод — кислород. Две молекулы пировиноградной кислоты содержат в сумме десять связей углерод — кислород, по пять в каждой молекуле. Таким образом, превращение глюкозы в пировиноградную кислоту является окислением, поскольку в образующихся молекулах связей углерод — кислород больше, чем в исходной молекуле. В результате этого окисления образуется энергия, которую организм накапливает и хранит в виде богатых энергией молекул АТФ. Следовательно, этот «склад энергии» служит для снабжения организма по мере надобности энергией, необходимой для поддержания жизни, роста и воспроизводства.

Для сохранения жизни необходим какой-то источник энергии, и первичные организмы, появившиеся на Земле, получали эту энергию в результате превращения органических молекул, таких, как глюкоза, синтезируемых абиогенным путем в окружающей среде. Таким образом, сложилось положение, при котором эти организмы постепенно сокращали свои источники питания, в то время как единственным источником пополнения, который в конце концов тоже имел предел, являлся остававшийся в атмосфере метан. Чтобы жизнь на Земле продолжалась, должен был быть обеспечен какой-то другой источник питательных молекул. Идеальным было бы, если бы этот новый источник был неиссякаем. Поскольку потребление питательных молекул происходило за счет окисления, возмещаться они должны были восстановительным путем. В противном случае в конце концов все органические молекулы в мире оказались бы окисленными в результате стадии питания. Атмосферный водород в качестве восстанавливающего агента длительного действия был малопригоден, так как из-за малой массы он непрерывно улетучивался в космическое пространство, а образование его в результате фотолиза метана в конце концов прекратилось бы с истощением метана. Создание дополнительного механизма восстановительного метаболизма, включающего, к примеру, превращение пировиноградной кислоты снова в глюкозу, невозможно, поскольку такого типа восстановление требует затраты энергии, а всякий процесс метаболизма должен поставлять энергию для поддержания жизни.

Таким образом, проблема заключалась в том, чтобы найти неисчерпаемый источник энергии и как-то использовать этот источник для восстановления сильно окисленных углеродных соединений до такой степени, чтобы они могли служить питательными веществами. Наиболее доступным природным источником энергии для этих целей являлось солнце, энергия которого уже использовалась для расщепления молекул первичной атмосферы на реакционноспособные фрагменты, которые, соединяясь, образовали формальдегид и цианистый водород. Нужно было найти способ уловить часть энергии, излучаемой солнцем, превратить ее в химическую форму и использовать эту энергию, например, для превращения АДФ в АТФ. Затем АТФ могла бы служить для поддержания необходимых восстановительных реакций. И этот способ был найден.

Живые организмы выработали процесс *фотосинтеза*, в ходе которого энергия солнца использовалась для образования АТФ, а АТФ в свою очередь расходовалась для проведения реакций восстановления. Первая стадия процесса фотосинтеза — поглощение солнечного света — осуществляется при помощи молекулы, называемой хлорофиллом, являющейся производным порфирина.

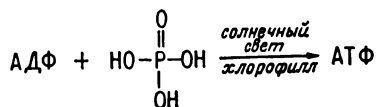


Производные порфирина, имевшие добиологическое происхождение, вероятно, присутствовали в первичном океане. Они были найдены в нефти, которая могла образоваться неорганическим путем. В результате недавно проведенных опытов, моделирующих

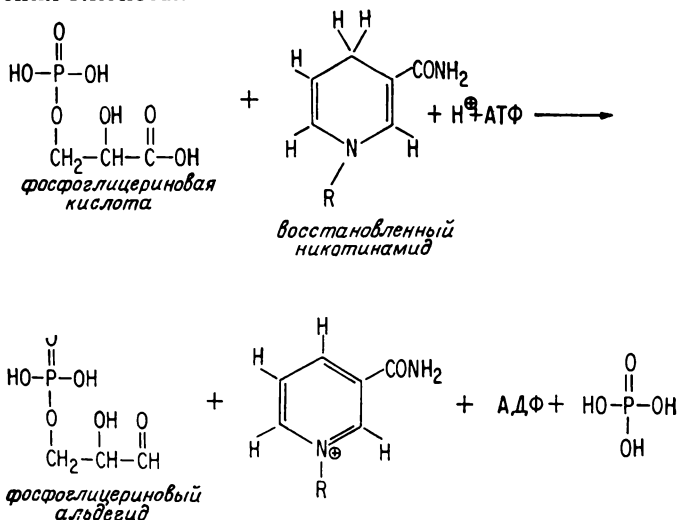
добиологический синтез, получены также молекулы, напоминающие порфирин. Таким образом, в распоряжении первых живых организмов, вероятно, были молекулы такого типа.

Порфирин и производные порфирина содержат длинную последовательность чередующихся простых и двойных связей, называемую сопряженными двойными связями. Когда на такую молекулу попадает квант света, он возбуждает ее, переводя электроны на орбитали, обладающие более высокой энергией. Такая молекула называется фотовозбужденной.

В результате возвращения возбужденных электронов на свои исходные орбитали молекула высвобождает энергию и при соответствующих условиях эта энергия может быть использована для осуществления химической реакции. Именно это происходит с фотовозбужденным хлорофиллом. Он поставляет энергию, необходимую для превращения АДФ в АТФ.

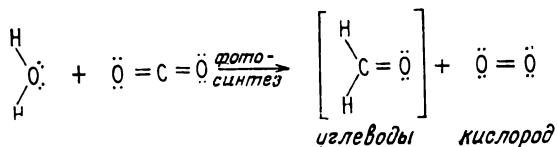


Организм может использовать энергию образовавшейся молекулы АТФ для восстановления окисленной молекулы, например фосfogлицериновой кислоты до молекулы, находящейся на уровне окисления углевода, например фосfogлицеральдегида. Обе эти молекулы — промежуточные соединения, образующиеся по ходу метаболизма при анаэробном окислении глюкозы в пировиноградную кислоту. Восстановителем служит восстановленный никотинамид, который также, как мы видели ранее, участвует в схеме анаэробного окисления глюкозы.

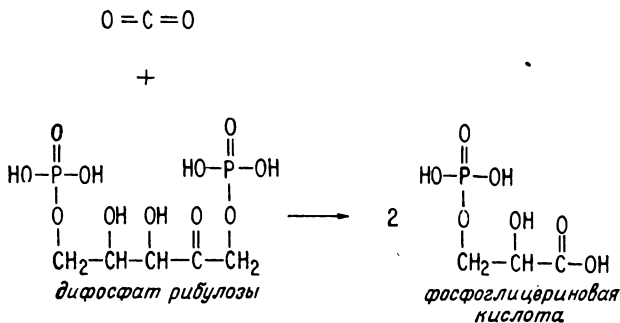


Значение процесса фотосинтеза состоит в том, что живой организм выработал способность потреблять энергию солнца, создавая для себя молекулы пищи. На пути эволюции это был колоссальный шаг вперед по сравнению с организмом, не использующим процесс фотосинтеза и зависящим от окружающей среды, которая предоставляет ему предварительно образованные молекулы пищи.

Способность восстанавливать углеродные соединения с помощью солнечной энергии позволила появившемуся живому организму усваивать двуокись углерода, возможно в виде иона карбоната или бикарбоната, из окружающего первичного океана и использовать эту двуокись углерода в качестве источника атомов углерода для образования молекул сахаров и других питательных молекул. Эта реакция составляет сущность процесса фотосинтеза. В зеленых растениях при фотосинтезе происходит восстановление двуокиси углерода до альдегида (углевода), при котором вода служит первичным источником атомов водорода, а в атмосферу выделяется высвобождаемый при таком восстановлении кислород. Так же как и при анаэробном метаболизме (см. разд. «Первичный метаболизм»), каждая реакция, входящая в процесс фотосинтеза, требует участия строго специфического фермента.

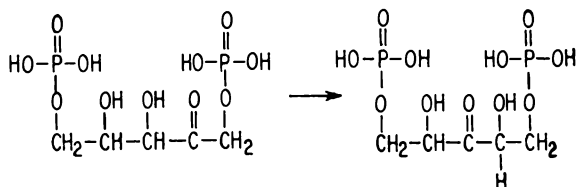


Хотя этот процесс выглядит простым, на деле он исключительно сложен. Лишь недавно, после многолетних исследований, наконец в основном установлены этапы превращения атома углерода. Некоторые детали процесса все еще остаются невыясненными, например каким образом фотовозбужденный хлорофилл образует АТФ из АДФ и фосфата. Молекула двуокиси углерода или ион бикарбоната, попадая в клетку, где происходит фотосинтез, реагирует с пятиатомным сахаром (дифосфатом рибулозы), образуя две молекулы фосfogлицериновой кислоты. На это требуется всего несколько секунд.

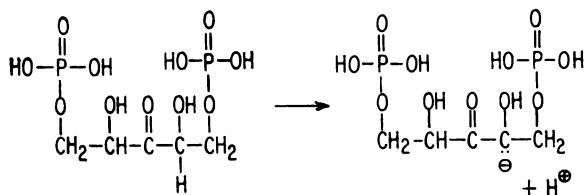


Как это происходит — не вполне ясно, по-видимому, процесс состоит из нескольких следующих стадий:

1) изомеризации дифосфата рибулозы

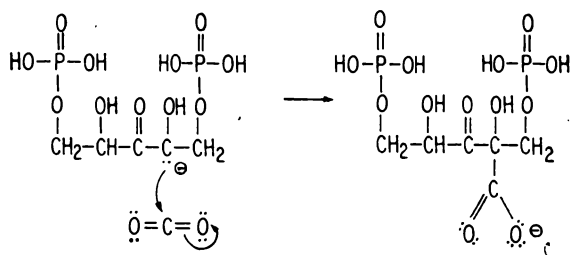


2) образования аниона сахара

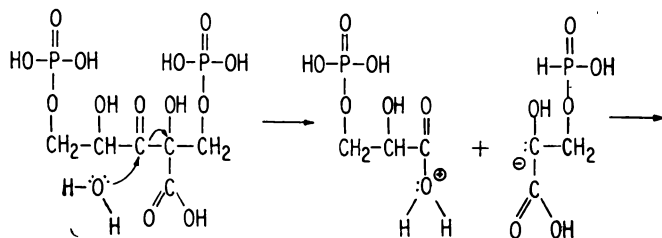


[Этот карбанион стабилизируется за счет енолизации (см. приложение).]

3) нуклеофильной атаки двуокиси углерода анионом



и 4) гидролитического расщепления (нуклеофильная атака молекулой воды)



молекулы дифосфата рибулозы начинают другой оборот, поглощая еще три молекулы двуокиси углерода, и т. д.

Первые две трети цикла (теперь мы будем рассматривать его, не упоминая фосфатные группы) — от рибулозы до глицеральдегида — уже были обсуждены. Последняя треть — превращение глицеральдегида опять в рибулозу — даже при записи в скелетной форме показывает, что атом углерода проходит чрезвычайно слож-

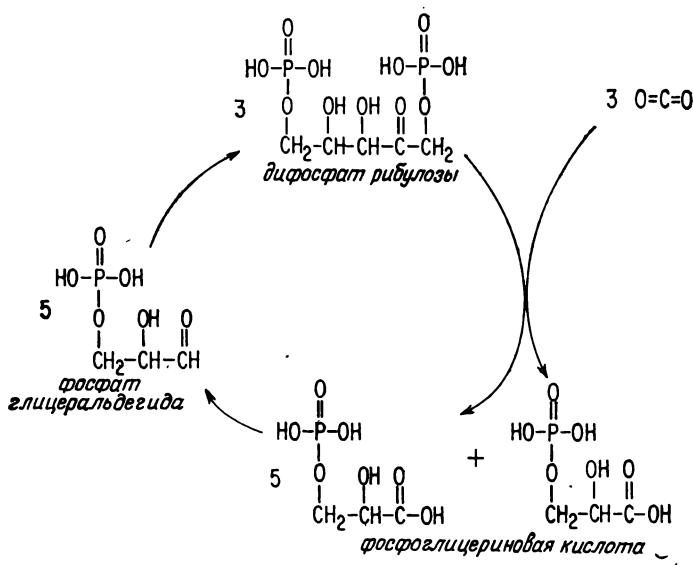
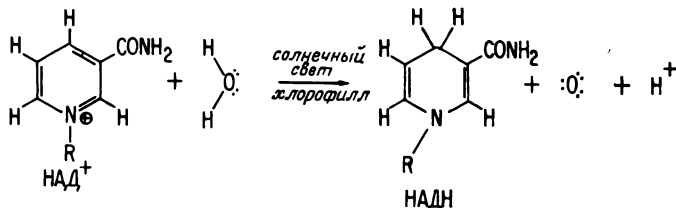


Рис. 2.2. Цикл фотосинтеза.

В каждом цикле поглощаются три молекулы двуокиси углерода и образуется одна молекула фосфоглицериновой кислоты.

ный путь превращения. Участвующие в этом процессе углеводы обозначены как триозы, тетрозы, пентозы и т. д. в соответствии с количеством содержащихся в них атомов углерода (рис. 2.3).

Следует еще раз подчеркнуть, что все реакции, входящие в цикл фотосинтеза, катализируют ферменты. В целом цикл требует затраты энергии, поскольку он имеет восстановительный характер; эта энергия поставляется АТФ, а она образуется фотовозбужденным хлорофиллом. Фотовозбужденный хлорофилл предоставляет также энергию, необходимую для восстановления НАД⁺ до НАДН, который используется в цикле в качестве восстанавливающего агента. В зеленых растениях атомы водорода, переходящие в процессе этого восстановления к НАД⁺, предоставляет вода.



Наряду с получением восстановленного никотинамида, необходимого для образования молекул пищи, при этой реакции освобождается кислород, и, таким образом, она явилась источником

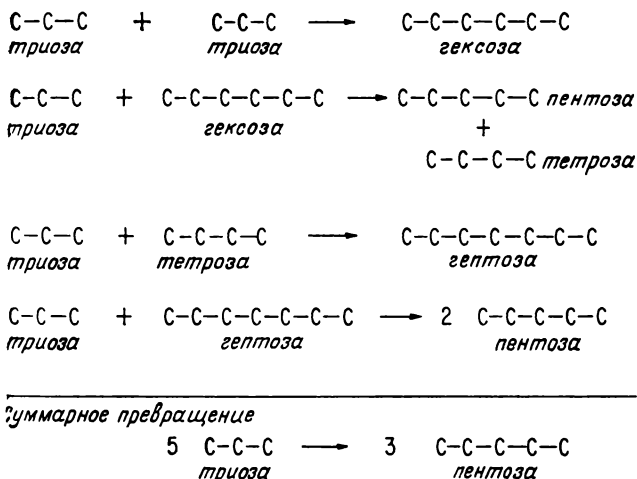


Рис. 2.3. Суммарная запись реакций, участвующих во взаимопревращениях углеводов и составляющих часть цикла фотосинтеза.

Пять молекул глицеральдегида (триоза) превращаются в три молекулы рибулозы (пентоза).

образования богатой кислородом атмосферы, существующей в настоящее время. Итак, именно процесс фотосинтеза в первичном океане привел не только к созданию нового источника питания, но и сделал доступным кислород для существовавших в то время живых форм. Присутствие кислорода в свою очередь привело к следующей стадии совершенствования жизни на Земле — созданию аэробного метаболизма.

Этот новый механизм аэробного обмена веществ не заменил собой старый анаэробный метаболизм. Скорее, следует сказать, что новый механизм наложился на старый, дополнив и улучшив его. Аэробный метаболизм вступает в дело там, где перестает действовать анаэробный метаболизм. Этот процесс начинается с конечного продукта анаэробного метаболизма — пировиноградной кис-

лоты — и продолжает окислительное разложение до самого конца — до образования двуокиси углерода и воды (рис. 2.4). Значение этого процесса состоит в том, что им завершается третье, последнее звено жизненного цикла, что теоретически делает возможным бесконечное продолжение жизни на Земле, по крайней мере до тех пор, пока светит Солнце.

Создание механизма аэробного метаболизма принесло также существенные практические выгоды. При новом процессе метабо-

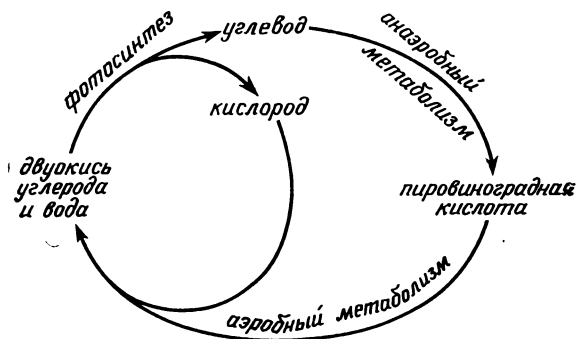


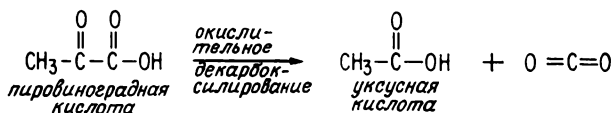
Рис. 2.4. Жизненный цикл.

лизма стало получаться гораздо большее число молекул АТФ, чем при анаэробном метаболизме. При анаэробном метаболизме молекула глюкозы окисляется до двух молекул пировиноградной кислоты и образуются две молекулы АТФ. При аэробном метаболизме происходит дальнейшее окисление двух молекул пировиноградной кислоты до двуокиси углерода и воды и образуется 30 молекул АТФ. Аэробная схема также включает окисление 2 молекул НАДН, полученных анаэробным путем. При этом получается еще 6 молекул АТФ, что в итоге приводит к образованию 38 молекул АТФ на каждую молекулу глюкозы, полностью окислившуюся до двуокиси углерода и воды (рис. 2.5).

Аэробный метаболизм представляет собой процесс, состоящий из двух частей. В первой его части пировиноградная кислота окисляется до двуокиси углерода, а НАД⁺ восстанавливается до НАДН и Н⁺. Эта часть называется циклом образования лимонной кислоты, поскольку процесс является циклическим, а лимонная кислота образуется в качестве промежуточного соединения. Во второй части НАДН⁺ окисляется опять до НАД⁺, кислород восстанавливается до воды и образуется АТФ. Эта часть процесса называется дыхательной цепью.

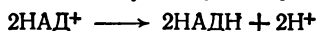
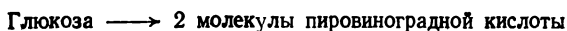
Перед вступлением в цикл образования лимонной кислоты пировиноградная кислота претерпевает окислительное декарбоксили-

рование. Эта реакция, как и большинство биологических реакций, катализируется ферментом (гл. 3). В действительности

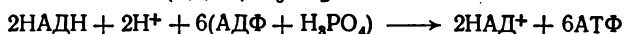


в ходе этой реакции свободная уксусная кислота не образуется. Образуется замещенное у атома серы производное (тиоэфир) ук-

Анаэробный метаболизм



Аэробный метаболизм

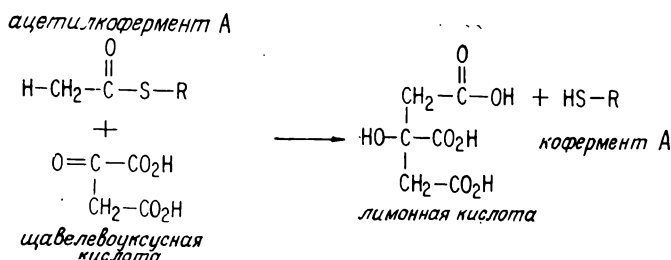


Суммарная реакция для обоих видов метаболизма

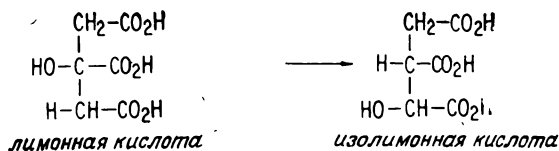


Рис. 2.5. Суммарная реакция клеточного дыхания.

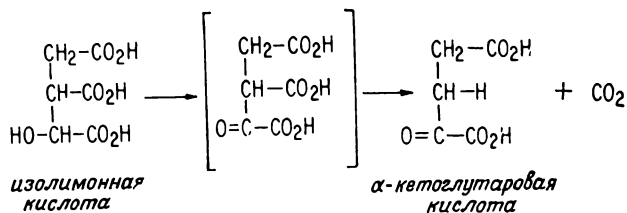
сусной кислоты, называемое ацетильным коферментом А (гл. 10). Этот тиоэфир включается в цикл образования лимонной кислоты, присоединяясь к щавелевоуксусной кислоте, в результате чего получается лимонная кислота.



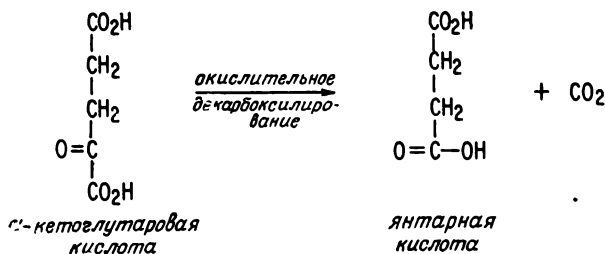
Затем лимонная кислота изомеризуется под влиянием фермента в изолимонную кислоту.



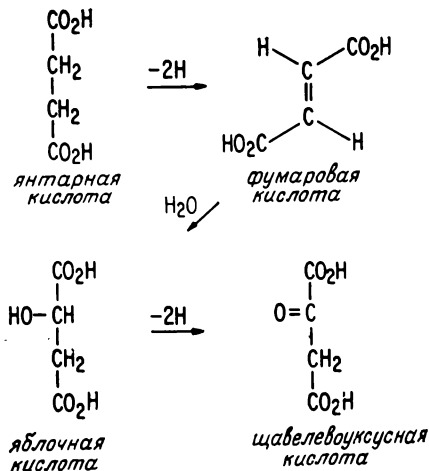
После этого изолимонная кислота одновременно окисляется и декарбоксилируется, образуя α -кетоглутаровую кислоту и вторую молекулу двуокиси углерода.



Для того чтобы в процесс окисления оказались вовлеченными все три углеродных атома пировиноградной кислоты, должна образоваться только одна молекула двуокиси углерода. Это осуществляется при окислительном декарбоксилировании образовавшейся молекулы α -кетоглутаровой кислоты, аналогичном окислительному декарбоксилированию пировиноградной кислоты.



В завершающей стадии цикла просто регенерируется щавелевоуксусная кислота за счет окисления янтарной кислоты.



Непосредственно в цикле образования лимонной кислоты получается только одна молекула АТФ. Это происходит при окислительном декарбоксилировании α -кетоглутаровой кислоты. Все остальные молекулы АТФ, получаемые в процессе аэробного мета-

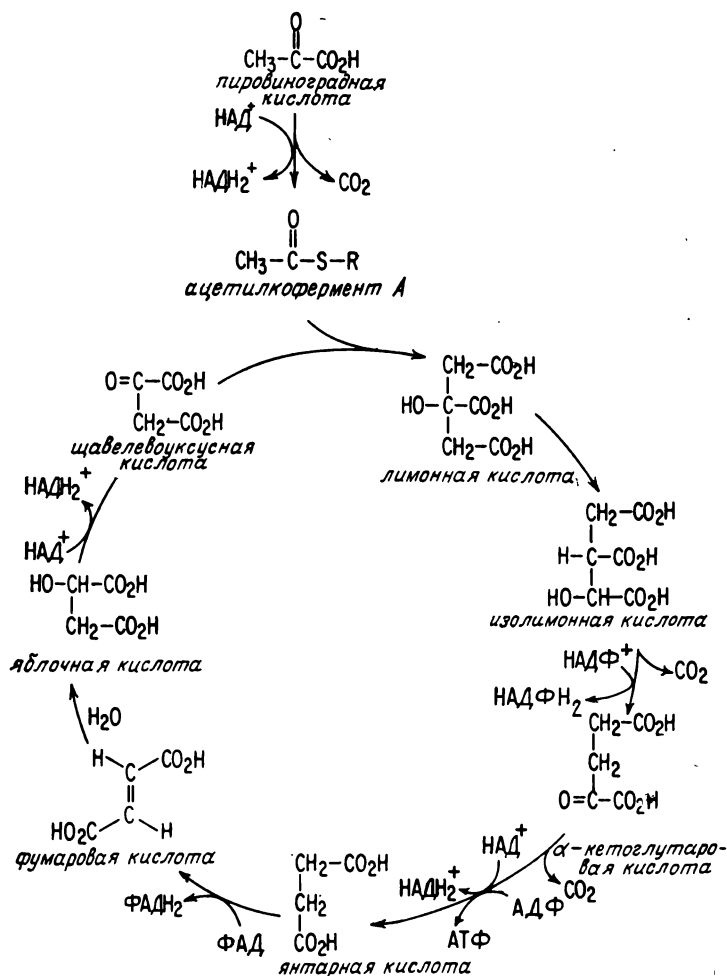


Рис. 2.6. Цикл образования лимонной кислоты.

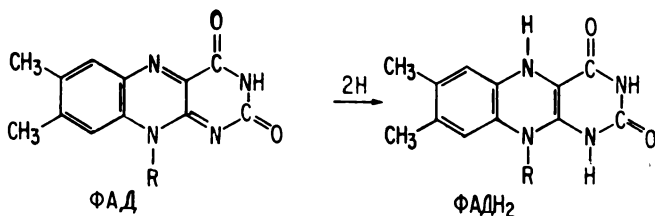
болизма, образуются в дыхательной цепи. Основная роль цикла образования лимонной кислоты заключается в снабжении дыхательной цепи атомами водорода в виде НАДН и Н⁺. При каждом повторении цикла образования лимонной кислоты три молекулы НАД⁺ восстанавливаются до НАДН. Первая молекула восстанавли-

ливается при окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты, вторая — при окислительном декарбоксилировании α -кетоглутаровой кислоты, а третья молекула восстанавливается при дегидрировании яблочной кислоты (рис. 2.6).

Кроме того, при окислении и декарбоксилировании изолимонной кислоты восстанавливается молекула никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ⁺). Эта молекула отличается от НАД⁺ тем, что она содержит три, а не два остатка фосфорной кислоты. Никотинамидные части обеих молекул выполняют окислительно-восстановительные функции аналогичным образом.

Когда янтарная кислота теряет два атома водорода, превращаясь в фумаровую кислоту, окисляющим агентом является не НАД⁺, а ФАД (флавинадениндинуклеотид); молекула ФАД подобна молекуле НАД⁺, за исключением того, что вместо окислительно-восстановительной системы никотинамида она содержит окислительно-восстановительную систему флавина. В обеих этих системах окислительно-восстановительные реакции происходят на атомах азота, а боковая группа R одинакова для обеих молекул.

Восстановление флавинадениндинуклеотида



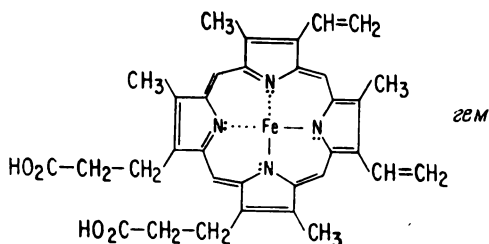
$R_{\text{флавина}}$ — это аденин—рибоза—фосфат—фосфат—рибоза—флавин; $R_{\text{никотинамида}}$ — это аденин—рибоза—фосфат—фосфат—рибоза—никотинамид.

Таким образом, каждое повторение цикла образования лимонной кислоты приводит к восстановлению четырех молекул никотинамида и одной молекулы флавина. Каждая из этих восстановленных молекул поставляет в дыхательную цепь пару атомов водорода (рис. 2.7).

Дыхательная цепь состоит из ряда одновременно протекающих окислительно-восстановительных реакций. Начинается эта цепь с окисления НАДН, а кончается восстановлением кислорода молекулами, называемыми цитохромами и участвующими в промежуточных стадиях. При каждом прохождении цепи образуются три молекулы АТФ.

Цитохромы, участвующие в дыхательной цепи, представляют собой гем-содержащие белки. Гем — это производное порфирина, содержащее ион железа. Когда цитохром находится в окисленном

состоянии, он содержит ион трехвалентного железа (Fe^{3+}). В восстановленном состоянии он содержит ион двухвалентного железа (Fe^{2+}). Эти два состояния отличаются только на один электрон. Поскольку каждый атом водорода содержит один электрон, для



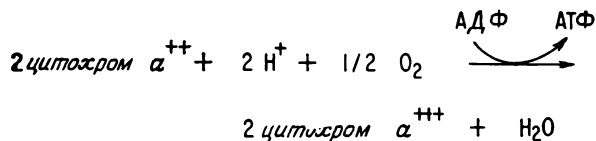
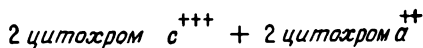
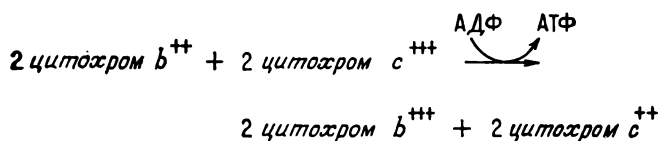
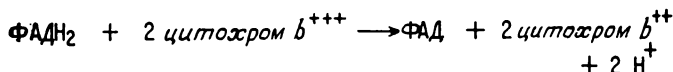
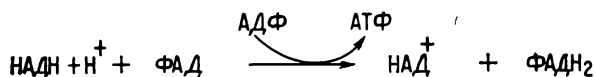
окисления одной молекулы ФАДН_2 до ФАД требуются два гема, содержащих ион трехвалентного железа.

Молекула ФАДН_2 , получающаяся в цикле образования лимонной кислоты, вступает в дыхательную цепь, восстанавливая цитохром b^{3+} (рис. 2.7). Эта последовательность реакций идет без участия НАД^+ , и поэтому в результате появления в дыхательной цепи двух атомов водорода из ФАДН_2 получаются только две молекулы АТФ. Этот дефицит компенсируется, однако, «лишней» молекулой АТФ, образуемой при окислительном декарбоксилировании α -кетоглутаровой кислоты. Таким образом, в результате каждого повторения цикла образования лимонной кислоты образуются четыре молекулы восстановленного никотинамида, одна молекула восстановленного флавина и одна молекула АТФ. Четыре пары атомов водорода от восстановленных молекул никотинамида образуют в дыхательной цепи двенадцать молекул АТФ, а два атома водорода от восстановленного флавина образуют еще две молекулы АТФ. Это (плюс еще одна молекула АТФ, получаемая непосредственно в цикле образования лимонной кислоты) составляет в сумме пятнадцать молекул АТФ на каждую молекулу пировиноградной кислоты, окисленную до двуокиси углерода и воды.

Анаэробное окисление молекулы глюкозы до двух молекул пировиноградной кислоты приводит к образованию двух молекул восстановленного никотинамида и двух молекул АТФ. С развитием аэробного метаболизма две молекулы восстановленного никотинамида смогли передавать выделяемые ими водородные атомы в дыхательную цепь для образования еще шести молекул АТФ. Сочетание анаэробного и аэробного метаболизмов приводит, таким образом, к образованию в сумме 38 молекул АТФ на каждую молекулу глюкозы, окислившуюся до двуокиси углерода и воды.

Однако истинным чудом этого изобретения природы является высокая степень эффективности, достигнутая при улавливании и хранении энергии окисления. Для превращения моля АДФ в АТФ

требуется около 12 ккал. При сгорании глюкозы до двуокси углерода и воды высвобождается около 690 ккал/моль. В 38 молях АТФ улавливается и хранится 456 ккал; следовательно, к. п. д. этого превращения составляет 66%. Обычно паровые силовые установки имеют примерно вдвое меньший к. п. д.



Суммарная реакция

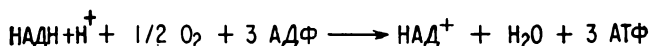


Рис. 2.7. Дыхательная цепь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой главе было показано, что появлению на Земле первых живых организмов должен был предшествовать синтез весьма сложно организованных органических молекул, созданных небиогенным, но всегда уникальным путем. Этот статистически маловероятный процесс мог начаться с образования и выделения похожих на клетку неживых структур, напоминающих капельки коацервата. После того как это произошло, первые живые организмы

выработали способ получения биологической энергии за счет окисления уже существовавших органических молекул в отсутствие кислорода. Следующей вехой в истории возникновения жизни был фотосинтез, с появлением которого организм приобрел способность синтезировать для себя пищу, улавливая и используя энергию солнечного света. Это привело к существенному изменению окружающей Землю атмосферы, поскольку постепенно в ней стал накапливаться кислород. Наличие свободного кислорода подготовило почву для совершенствования организмов на молекулярном уровне — создания аэробного метаболизма. В результате последнего переворота в природе установилось динамическое равновесие, которое известно нам в настоящее время как жизненный цикл, т. е. процесс, при котором растения образуют из двуокиси углерода и воды углеводы и другие молекулы, служащие пищей животным, а животные и прочие аэробные организмы живут за счет энергии, получаемой при окислении углеводов и других молекул пищи вновь до двуокиси углерода и воды. Так и идет жизнь.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

1. *Bassham J. A., Calvin M.*, The Path of Carbon in Photosynthesis, Prentice Hall, Englewood, New Jersey, 1957.
2. *Calvin M., Jorgenson M.*, Bio-organic Chemistry (Readings from Scientific American), W. H. Freeman and Co., San Francisco and London, 1968.
3. *Fox S. W., ed.*, The Origins of Prebiological Systems and of their Molecular Matrices, Academic Press, New York, 1965.
4. *Margulis L., ed.*, Organic Chemistry: the Fossil Record in Origins of Life, Gordon and Breach, 1970.
5. *Опарин А. И.*, Возникновение жизни на Земле, Изд-во АН СССР, М., 1957.

Нуклеиновые кислоты и синтез белка

Код жизни

Мы видели, как организм получает и хранит энергию, необходимую для его жизнедеятельности. Реакции получения и хранения энергии, как и сотни других реакций, протекающих в любом живом организме, катализируются ферментами*, и, следовательно, организм должен синтезировать эти ферменты.

Вообще для каждой отдельной реакции требуется собственный фермент. Например, фермент, катализирующий окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты, отличается от фермента, катализирующего окислительное декарбоксилирование α -кетоглутаровой кислоты, хотя эти реакции очень похожи.

Следовательно, ферменты по своему каталитическому действию чрезвычайно специфичны, или селективны. Так как ферменты являются белками, высокая степень специфичности обусловлена главным образом последовательностью аминокислотных остатков в белковой цепи. Следовательно, организм должен быть способен синтезировать сотни определенных белковых молекул, каждая из которых обладает собственной, неизменной последовательностью аминокислотных остатков. Каждый фермент может содержать сотни остатков аминокислот, и каждая клетка должна содержать полную информацию, необходимую для пополнения запасов любого из ее ферментов, когда это требуется. Казалось бы, это слишком сложная задача для простого одноклеточного организма, каким является бактерия, и даже для такого сложного, состоящего из многих клеток создания, каким является человек, однако природа создала остроумную схему, следуя которой даже низшие организмы легко решают ее.

Какова же суть схемы? Каждая клетка содержит полный набор «проектов» для строительства своих ферментов. Эти проекты хранятся в ядрах клеток в виде молекул дезоксирибонуклеиновой

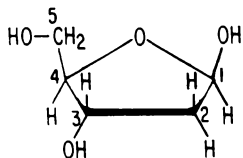
* Ферменты — это белки, каждый из которых характеризуется специфическими химическими свойствами и геометрическим строением. Не все белки являются ферментами. Некоторые из них, такие, как белки мышц и кожи, выполняют структурные функции и не обладают ферментативной активностью.

кислоты (ДНК). Молекулы ДНК содержат планы создания специфических молекул белков. Когда клетке требуется та или иная белковая молекула, молекула ДНК изготавливает копию плана в виде молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК), называемой информационной, или матричной (мРНК).

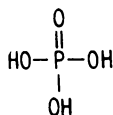
Информационная, или матричная РНК покидает ядро и начинает подбирать маленькие молекулы РНК другого типа, называемой транспортной РНК (тРНК). Эти маленькие молекулы тРНК связываются с определенными местами вдоль длинной молекулы мРНК. Каждая маленькая молекула тРНК несет определенную аминокислоту. Когда молекулы тРНК выстраиваются вдоль мРНК, оказавшиеся соседними аминокислоты связываются друг с другом с образованием пептидной связи. Когда образуется пептидная связь, аминокислоты освобождают тРНК, а тРНК в свою очередь освобождает мРНК. Полностью молекула белка будет синтезирована после того, как молекула тРНК побывает на всех участках мРНК, начиная с одного ее конца и постепенно перемещаясь до другого конца. Самым важным является то, что последовательность аминокислот в построенной молекуле белка будет точно задана последовательностью оснований (см. ниже) исходной молекулы ДНК ядра клетки (рис. 3.3).

Каким образом достигается такая точность? Многие детали этого процесса неизвестны до сих пор, но в основном тайна была раскрыта после того, как Френсис Крик и Джеймс Уотсон в 1953 г. предположили, что молекула ДНК должна иметь двухспиральную структуру.

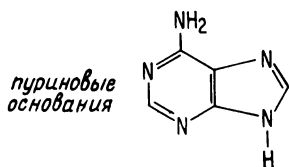
Молекулы дезоксирибонуклеиновых кислот представляют собой длинные цепочки, содержащие сотни нуклеотидов. Каждый нуклеотид состоит из пуринового или пиримидинового основания, молекулы 2-дезоксирибозы и фосфорной кислоты. Пуриновыми основаниями являются аденин или гуанин, пиримидиновыми — цитозин или тимин.



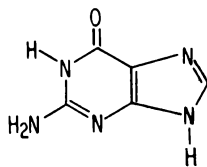
2-дезоксирибоза



фосфорная кислота

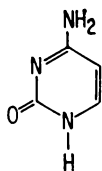
пуриновые
основания

аденин

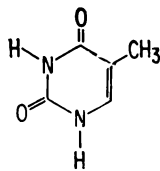


гуанин

пиримидиновые
основания

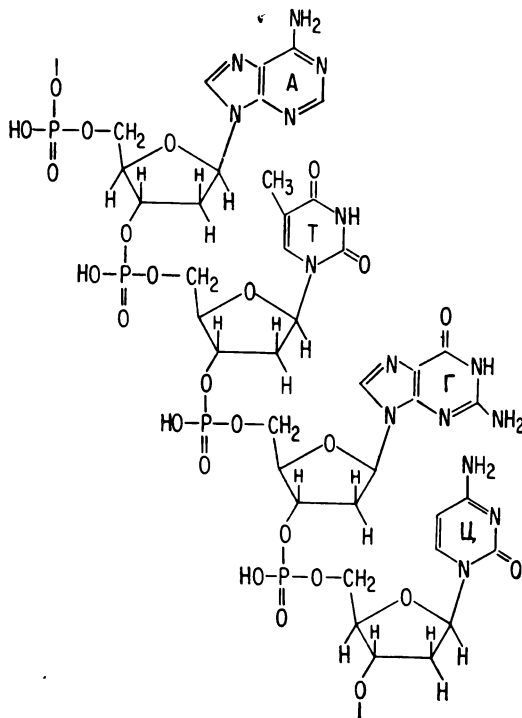


цитозин



тимин

Полинуклеотид имеет сахаро-фосфатный остов, а пуриновые и пиримидиновые основания присоединены к остатку сахара по положению 1 (атом углерода альдегидной группы). Так как дезоксирибоза не имеет гидроксильной группы в положении 2, фосфорная кислота связывает углерод С-3 одного сахарного остатка с углеродом С-5 следующего сахарного остатка.



Произвольный участок цепи ДНК

Пуриновые основания

Пиримидиновые основания

А — аденин, Г — гуанин

Т — тимин, Ц — цитозин

ДНК существует в ядрах клеток в виде спаренных нитей, закрученных в двойную спираль (рис. 3.1). Каждое пуриновое или

пиримидиновое основание направлено внутрь спирали по направлению к ее оси и связано водородной связью с другим пуриновым или пиримидиновым основанием, находящимся на другой нити. Пуриновые основания всегда образуют водородную связь с пирими-

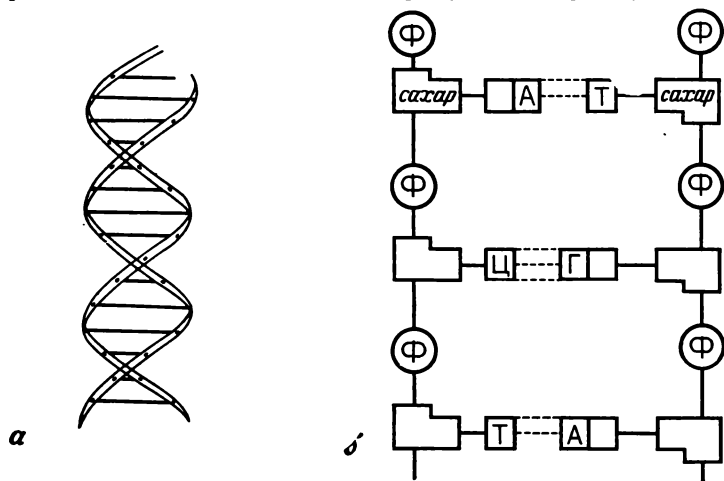
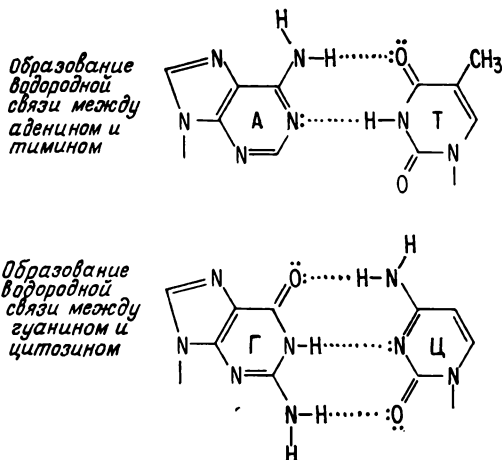


Рис. 3.1. Структура ДНК*.

а — двойная спираль; *б* — спаривание оснований между нитями.

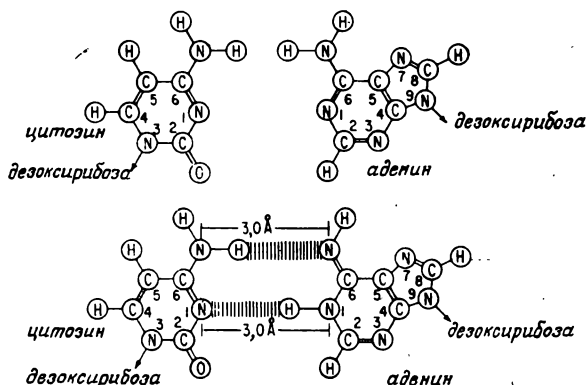
диновыми основаниями, и наоборот. При этом вследствие донорно-акцепторной природы групп, образующих водородную связь, аде-



* В главе 11 мы будем обсуждать метод рентгенографии, который позволил Уотсону и Крику предложить структуру двойной спирали для молекулы ДНК.

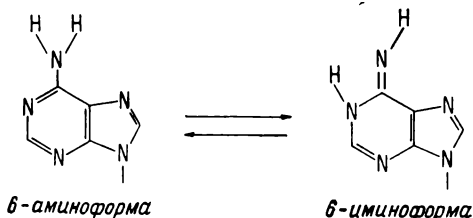
нин всегда образует водородную связь с тимином, а гуанин — с цитозином. Следовательно, число остатков аденина всегда равно числу остатков тимина, а число гуаниновых остатков всегда равно числу цитозиновых остатков.

Основания в ДНК связываются посредством водородных связей. Водородные связи пары аденин—цитозин не столь стабильны, как связи пары аденин—тимин. Для того чтобы аденин и цитозин могли образовать водородные связи, необходимо, чтобы аминогруппа аденина, находящаяся в положении 6, претерпела таутомерный переход* в иминогруппу, как это показано ниже на диаграмме. Но эта конформация аденина опять не является стабильной.



Следовательно, образование пары А—Т будет предпочтительнее образования пары А—Ц. Аналогичный подход можно использовать, чтобы показать, почему пара гуанин—цитозин предпочтительнее пары гуанин—тимин.

* Таутомеризация — это процесс изомеризации, при котором протон перемещается от атома 1 к атому 3. В случае аденина в этот процесс включены следующие структуры:



Строгое требование спаривания оснований важно потому, что оно обеспечивает механизм точного удвоения пары нитей. ДНК удваивается перед делением клетки, чтобы снабдить каждую из дочерних клеток полным набором молекул ДНК. Это происходит

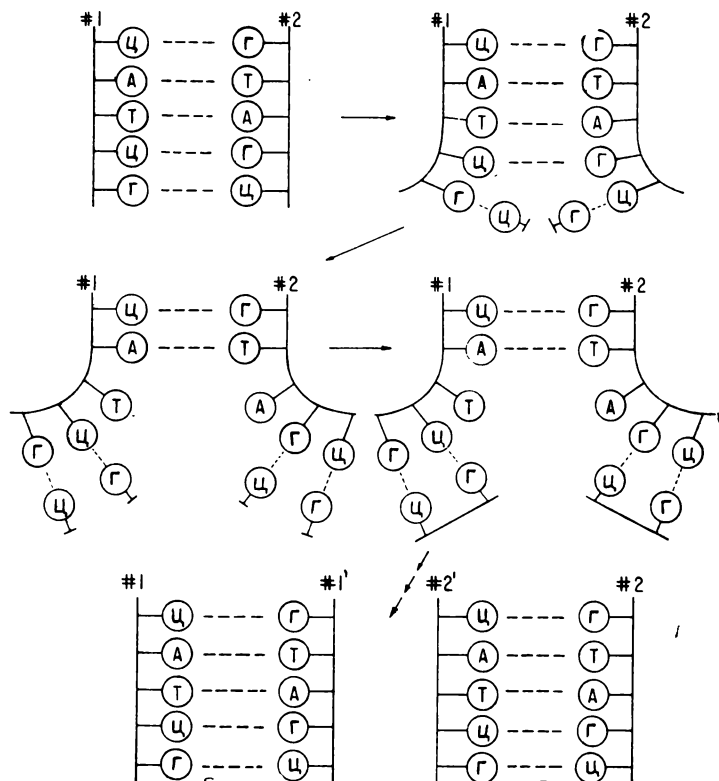


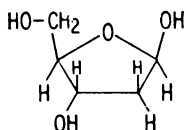
Рис. 3.2. Удвоение двухцепочечной молекулы ДНК.

путем разрыва водородных связей между цепями и затем образования новых водородных связей с новыми нуклеотидными партнерами: аденина с тиминном и гуанина с цитозином (рис. 3.2). Затем новые нуклеотиды образуют между собой сахаро-фосфатные связи, создавая новую цепь. Результатом является точное воспроизведение исходных спаренных цепей. Это и есть молекулярная основа наследственности. Любая ошибка в процессе удвоения вызывает мутацию.

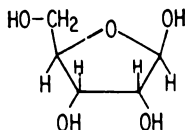
Процесс репликации ДНК более понятен, чем процесс синтеза молекулы мРНК. Основной тайной в синтезе мРНК является тот

факт, что на каждой двухцепочечной молекуле ДНК синтезируется только одна нить РНК. Единственная образующаяся молекула мРНК является точной копией одной из цепей ДНК, но не другой цепи. Затем мРНК выходит из ядра и прикрепляется к рибосоме*.

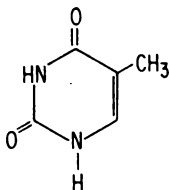
Молекула РНК подобна молекуле ДНК, за исключением того, что РНК содержит рибозу вместо дезоксирибозы и основание урацил вместо тимина (урацил является деметилированным тимином). Как и тимин, урацил всегда образует пару с аденином.



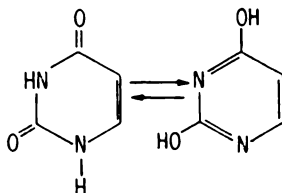
2 - дезоксирибоза



рибоза



тимин



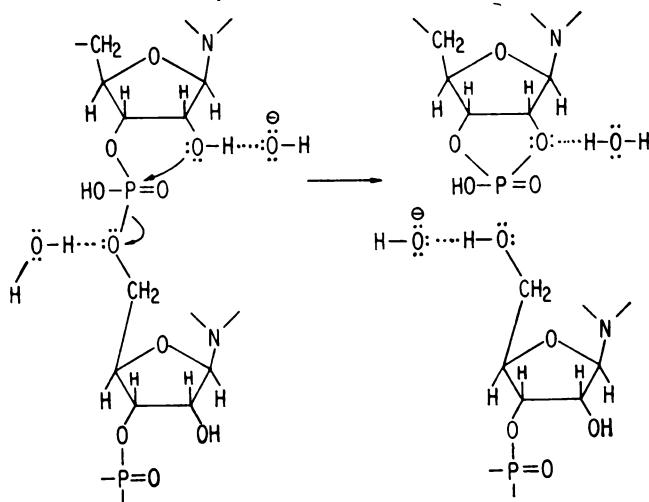
урацил

Остов структур ДНК и РНК одинаков, т. е. остатки фосфорной кислоты связывают положение 3 одной молекулы сахара с положением 5 другой молекулы сахара. Важным последствием наличия гидроксильной группы в положении 2 в остатке рибозы РНК является то, что она делает РНК значительно более чувствительной к мягкому щелочному гидролизу, чем ДНК. Причиной этого является участие гидроксила в положении 2 в щелочном гидролитическом расщеплении РНК.

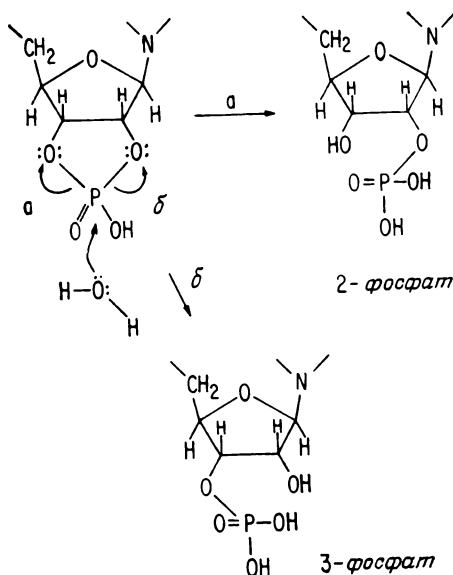
Это участие приводит к промежуточному циклическому 2',3'-диэфиру**, который затем гидролизуетс с образованием 2- или

* Рибосомы — это большие сложноорганизованные частицы в цитоплазме. Они представляют собой глобулярные структуры, богатые белком и РНК, и являются местом синтеза белка в клетке.

** В отличие от 2',3'-диэфира, упомянутого выше, 3',5'-циклический аденозинмонофосфат участвует в многочисленных проявлениях гормональной деятельности. Он участвует в стимуляции и (или) замедлении дыхательного цикла (гл. 2). За открытие роли этого соединения во многих жизненных процессах доктор Эрл Сазерлэнд был удостоен Нобелевской премии по медицине за 1971 г.



3-фосфата. При щелочном гидролизе получают оба фосфата, хотя сама РНК содержит свободную гидроксильную группу в положении 2.



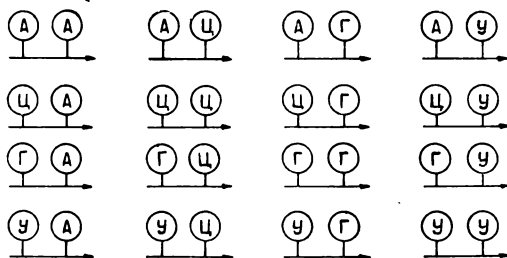
Так как молекула ДНК не имеет 2-гидроксила, такой тип взаимодействия во время гидролиза невозможен. Вследствие этого ДНК существует намного дольше РНК, а запас РНК должен пополняться в течение долгого процесса белкового синтеза.

В результате принципа комплементарного спаривания оснований молекула РНК точно отражает последовательность оснований в молекуле ДНК. Так, мРНК содержит остатки аденина там, где ДНК содержит тимин, остатки цитозина там, где ДНК содержит гуанин, гуанин там, где ДНК содержит цитозин, и остатки урацила там, где ДНК содержит аденин. Но как это трансформируется в специфическую последовательность аминокислотных остатков молекулы белка? Это и есть самая интересная часть загадки.

Последовательность оснований в мРНК должна каким-то образом контролировать последовательность соединения аминокислот при образовании молекулы белка.

Информационная РНК содержит четыре типа оснований, а белок обычно содержит двадцать различных типов аминокислот. Поэтому отдельное основание не может контролировать положение определенной аминокислоты в белковой цепи, так как при этом четыре основания могли бы контролировать только четыре аминокислоты. Точно так же комбинации двух соседних оснований максимально могли бы контролировать шестнадцать аминокислот, так как возможны только шестнадцать различных комбинаций соседних оснований (см. ниже). (Комбинация АЦ отличается от комбинации ЦА вследствие направленности 3,5-диэфирной связи остатка фосфорной кислоты.)

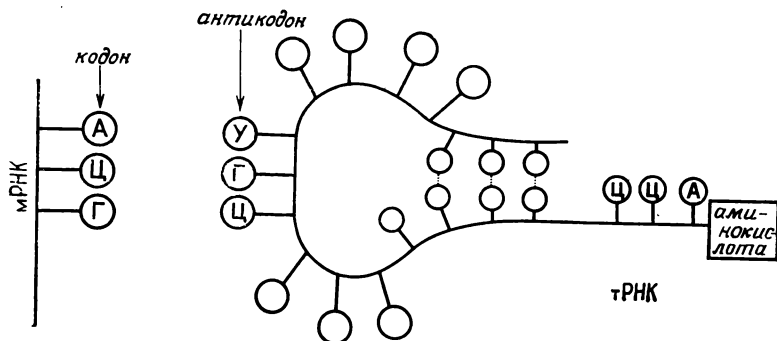
Для того чтобы можно было осуществлять специфический контроль последовательности двадцати аминокислот, необходимо сочетание по крайней мере трех оснований информационной РНК, которая дает 64 возможные комбинации. Эти триплеты оснований на информационной РНК (называемые кодонами)



действуют как специфические места посадки для комплементарных триплетов, расположенных на молекулах тРНК* (антикодоны). Специфичность стыковки кодона и антикодона обуславливается специфичностью образования водородных связей между аденином и урацилом и между цитозином и гуанином. Комплементарные

* В ходе белкового синтеза в клетке тРНК оказывается связанной с мРНК, которая временно прикреплена к рибосоме (см. рис. 3.3).

триплеты оснований тРНК находятся в так называемой антикодовой петле вблизи середины цепи тРНК, а части цепи, не входящие в эту петлю, складываются, образуя двойную спираль по типу ДНК. Один из концов



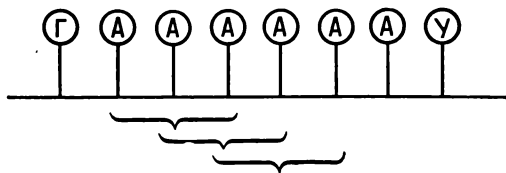
цепи всегда немного длиннее другого, и именно этот свободный конец несет аминокислоту. Прежде чем присоединиться к специфической молекуле тРНК, аминокислота активируется путем ферментативной реакции с АТФ, образуя связь между аминокислотой и аденозинмонофосфатом (АК—АМФ). Вызывает удивление тот факт, что этот свободный конец тРНК всегда имеет одну и ту же последовательность концевых оснований (ЦЦА) независимо от того, какая аминокислота находится на конце. (Аминокислота присоединяется к концевой рибозе через эфирную связь.) Ясно, что связывающий триплет должен каким-то образом контролировать выбор аминокислоты, присоединяемой к концу молекулы, однако, как это осуществляется, остается пока загадкой.

Другой загадкой, которая до недавнего времени оставалась неразрешенной, является проблема выбора отдельного «верного» триплета из данной последовательности оснований. Например, последовательность АЦГУ содержит два триплета — АЦГ и ЦГУ. Только один из них может быть «верным» триплетом, соответствующим определенной аминокислоте, которая должна войти в белок, запрограммированный данной мРНК. Если же начать синтез с выбора «неверного» триплета, то это приведет к непрерывной последовательности «неверных» триплетов, а следовательно, все аминокислоты будут «неверными», что будет означать «неверный» белок.

Однако таких ошибок в природе не происходит, и в конце 50-х годов Ф. Крик, Дж. Гриффит и Л. Оргел предложили остроумное объяснение этого явления. Принимая, что аминокислотный код основывается на последовательности триплетов (напоминающих трехбуквенные символы), они предположили, что код является неперекрывающимся. Это означает, что в гипотетическом регулярном полинуклеотиде УГАУГАУГА только один из трех триплетов (УГА

ГАУ или АУГ) имеет какой-то «смысл». Два других являются «бессмысленными», так как не соответствуют никаким комплементарным триплетам на тРНК, и, следовательно, никакие тРНК не будут спариваться с этими триплетами.

Рассуждая далее, они считали, что если это верно, триплеты ААА, ЦЦЦ, ГГГ и УУУ не могли бы быть настоящими триплетами, потому что повторение любого из них может вызвать перекрытие, а следовательно, и неверное начало синтеза белка. Таким образом, число допустимых комбинаций трех оснований РНК уменьшается от 64 до 60. Далее они полагали, что из этих 60 комбинаций две трети должны быть бессмысленны, чтобы избежать перекрытия.



Такой перекрывающийся выбор триплета приводил бы к различным последовательностям аминокислот в белке

Тогда только одна треть из 60 будет «истинными» триплетами. Это число (двадцать) точно соответствует числу различных аминокислот, найденных в белках. Хотя это предположение прекрасно соответствовало тому, что было известно в то время, оно оказалось неверным. Последующая работа показала, что имеется более 20 значащих триплетов. Современные данные показывают, что выбор «верного» триплета происходит в результате преимущественного связывания тРНК на одном из концов мРНК, а не посреди ее цепи.

Как же определить, какой триплет послужит кодом для определенной аминокислоты? Наиболее прямым способом является приготовление синтетических полинуклеотидов с известной последовательностью оснований, использование этих молекул в качестве мРНК в белковом синтезе и затем определение последовательности аминокислот в белке.

Например, полинуклеотид, содержащий только один тип оснований, может быть получен из нуклеотидов (дифосфатов) и фермента, называемого полинуклеотидфосфорилазой, выделенного Очоа и Грюнберг-Манаго. Если основанием является урацил, синтетический полинуклеотид называется поли-У (УУУУУУ...). В присутствии смеси молекул тРНК, ферментов и других компонентов клеток поли-У инициирует синтез полипептида, содержащего аминокислоты только одного вида — а именно полифенилаланин. Таким образом, ясно, что триплет УУУ является кодом для фенилаланина.

Этот метод может быть распространен (и это было сделано Очоа и Ниренбергом) на кодоны со смешанными основаниями. Например, полимеризация урацила может быть инициирована динуклеотидом АУУУУУ Этот полинуклеотид вызывает син-

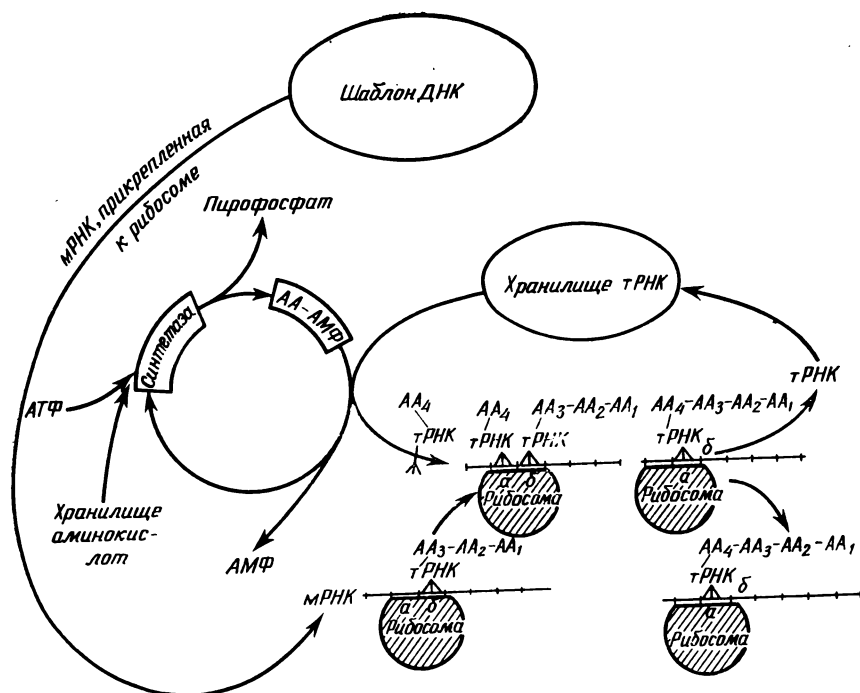


Рис. 3.3. Изображение последовательности белкового синтеза [5].

На этом рисунке АА обозначает аминокислоту; АТФ — аденозинтрифосфат; АМФ — аденозинмонофосфат; АА — АМФ — аденилат аминокислоты; тРНК — транспортную рибонуклеиновую кислоту; мРНК — информационную, или матричную, рибонуклеиновую кислоту, а, б и т. д. обозначают места связывания на рибосоме (тРНК), где происходит образование пептидной связи.

тез полифенилаланина с одним остатком тирозина на конце. Следовательно, кодоном для аминокислоты тирозина должен быть триплет АУУ. В результате этой работы были составлены таблицы кодонов для всех двадцати аминокислот. Оказалось, что большинство аминокислот имеет более одного кодона.

Следовательно, согласно современным представлениям, каждый фермент синтезируется путем линейной последовательности реакций соединения аминокислот, начинающейся на одном конце мРНК и заканчивающейся на другом ее конце, где белковая цепь полностью освобождается. По мере образования очередной пептидной

связи «отработанная» тРНК отходит от мРНК. Это позволяет свежим тРНК подносить аминокислоты и начинать синтез второй молекулы белка, не дожидаясь окончания синтеза первой молекулы (рис. 3.3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой главе мы рассмотрели состав, структуру и функции нуклеиновых кислот. Мы видели, как эти важные молекулы участвуют в хранении наследственной информации и в белковом синтезе. Элегантная простота кода жизни объясняется стадиями белкового синтеза. Основа кода заключена в структуре ДНК. Передача информации осуществляется информационной РНК, которая копирует только одну нить ДНК. Затем информационная РНК мигрирует из ядра в клетку и связывается с рибосомой. Молекулы транспортных РНК, несущие специфические аминокислоты, связываются с кодонами информационной РНК. Таким образом, аминокислоты организуются в определенную линейную последовательность, которая задается информационной РНК. Затем аминокислоты соединяются друг с другом с образованием определенного белка.

Вышеописанная система позволяет объяснить мутации и ошибки в белковом синтезе. Можно только восхищаться эффективностью и воспроизводимостью миллионов реакций, контролируемых образующими гены молекулами ДНК.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

1. *Borek E.*, The Code of Life, Columbia University Press, New York and London, 1965.
2. *Calvin M., Jorgenson M.*, Bio-organic Chemistry (Readings from Scientific American), W. H. Freeman and Co., San Francisco and London, 1968.
3. *Jukes T. H.*, Molecules and Evolution, Columbia University Press, New York and London, 1966.
4. *Уотсон Дж.*, Молекулярная биология гена, «Мир», М., 1967.
5. *Ycas M.*, The Biological Code, North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1969.

Гигантские молекулы

Фантастические материалы

Гигантские молекулы трех типов существуют в природе миллиарды лет, с тех пор как на Земле появилась жизнь. Это нуклеиновые кислоты, белки и полисахариды. Молекулы каждого из этих типов играют в живых организмах двойную роль.

Молекулы нуклеиновых, особенно дезоксирибонуклеиновых, кислот можно образно назвать молекулами-хозяевами жизни. Они являются носителями наследственности — обеспечивают точное повторение и воспроизведение всех деталей живых организмов. Это происходит благодаря их способности точно реплицироваться внутри клеточных ядер так, что при делении клетки каждая из двух дочерних клеток содержит тот же набор нуклеиновых кислот, который содержался в материнской клетке. Вторая функция молекул-хозяев — вести белковый синтез внутри клетки, что уже обсуждалось выше.

Другой тип гигантских биологических молекул — белки; в зависимости от своей природы они выполняют одну из двух следующих функций: действуют в качестве катализаторов химических реакций, за счет которых поддерживается жизнь клетки, и являясь строительным материалом для мышечных волокон, превращая химическую энергию аденозинтрифосфата (АТФ) в механическую энергию мышечного сокращения. Это дает организму возможность перекачивать кровь, усваивать пищу и передвигаться. Важную роль играют белки и как природные защитные материалы, из молекул которых построены кожа, мех, перья, предохраняющие животных от неблагоприятных воздействий окружающей среды. Издавна пользуется этими белковыми материалами и человек.

Полисахариды представляют собой полимерные сахара. Выше уже было сказано, что молекула глюкозы была первичной молекулой пищи. Одной из функций полисахаридов является, таким образом, сохранение запаса питания. Растения полимеризуют глюкозу в гигантские молекулы крахмала, который они откладывают в своих семенах, обеспечивая питанием крошечные ростки во время их роста, до тех пор пока те не смогут сами начать процесс фотосинтеза. Животные полимеризуют глюкозу в гигантские моле-

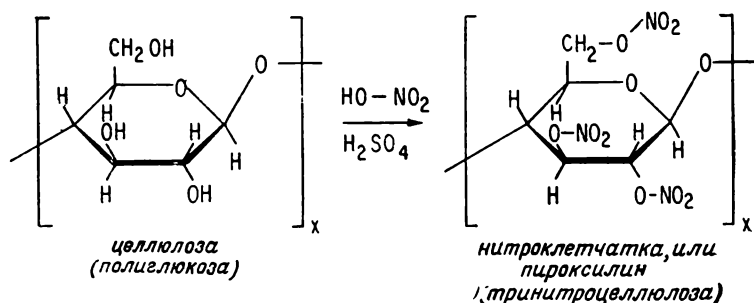
кулы гликогена и хранят их в печени, создавая этим резерв на случай голода. Второй функцией полисахаридов, наиболее характерной для растительного царства, является участие в создании конструктивных элементов. Все клетки растений полимеризуют глюкозу, образуя гигантские молекулы целлюлозы, идущие на построение стенок клеток. Агрегация таких клеток дает могучему дубу силу противостоять ураганам ветрам*. Еще один продукт царства растений — хлопок — также представляет собой целлюлозу. Человек издавна использует эти материалы для своих нужд.

До недавних пор природа хранила секрет образования этих гигантских молекул. Несмотря на все попытки, человек, создавая искусственные органические материалы, не мог получить ничего равного природным материалам, таким, как шерсть, шелк, хлопок и дерево. Наконец, положение изменилось, сначала были достигнуты лишь небольшие успехи в отдельных областях, зачастую успех приходил в результате случайностей. В настоящее время вещества, состоящие из синтетических гигантских молекул, обладающие наперед заданными специфическими свойствами и превосходящие по своим качествам природные материалы, ежедневно производятся тоннами. Как же была создана эта удивительная технология? В основном она явилась результатом утомительного кропотливого труда, проб и ошибок, и тонкой наблюдательности ученых, плоды трудов которых служат улучшению условий жизни человечества.

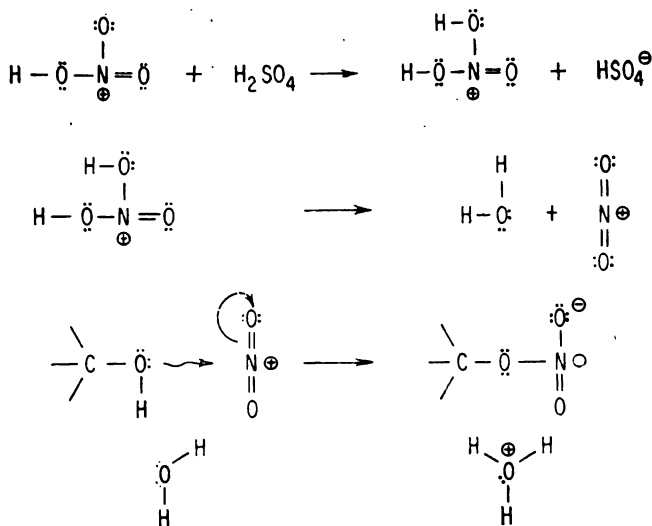
История синтетических гигантских молекул началась более 100 лет назад в домашней «лаборатории» в Базеле (Швейцария). Христиан Шёнбейн, профессор химии, кипятил смесь азотной и серной кислот и нечаянно пролил ее на пол. Он быстро вытер лужу хлопчатобумажным передником жены. Зная, что едкие кислоты прожгут передник, профессор, надеясь избежать этого, прополоскал передник в воде. Затем он повесил, казалось бы, неповрежденный передник сушить над плитой. Однако передник вспыхнул и сгорел дотла. Так Кристиан Шёнбейн, сам не подозревая того, открыл способ превращения целлюлозы в нитроцеллюлозу.

Сейчас мы можем объяснить, что под действием смеси серной и азотной кислот гидроксильные группы молекул целлюлозы хлопчатобумажного фартука превратились в нитроэфирные группы, а целлюлоза — в нитроцеллюлозу — неизвестное ранее вещество, состоящее из гигантских молекул и обладающее в три раза большей взрывчатой силой, чем порох.

* Высокая механическая прочность и особенно продольная устойчивость одревесневших растений связана с наличием в их стенках не только целлюлозы, но и подмерного ароматического вещества лигнина, соединяющего клетки между собой в единую жесткоупругую конструкцию. — *Прим. ред.*



Присутствие в пролитой смеси серной кислоты было весьма благоприятным обстоятельством, поскольку серная кислота является отличным катализатором для реакций этерификации (см. приложение). Каталитическое действие связано с чрезвычайной силой концентрированной серной кислоты — она служит протонирующим агентом даже для азотной кислоты. Нитрующая смесь, состоящая из азотной и серной кислот, содержит ионы нитрония, которые образуются, когда протонированные молекулы азотной кислоты теряют воду. Атом азота иона нитрония легко подвергается атаке нуклеофильного агента, например спирта.



Пироксилин, как еще называют нитроцеллюлозу, случайно полученную Христианом Шёнбейном более 100 лет назад, превосходил порох и потому, что он давал гораздо меньше дыма. Улучшилась прозрачность воздуха на поле битвы, что позволило сражаю-

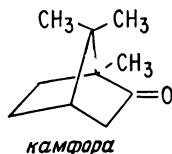
щимся яснее видеть друг друга — к лучшему это или к худшему — вопрос другой.

Открытие нитроцеллюлозы не означало, однако, создания гигантской молекулы человеком. Это была лишь модификация гигантской молекулы уже существовавшей в природе. Но вслед за этим были созданы различные новые весьма полезные вещества, основой которых служит целлюлоза.

Прежде всего надо назвать целлулоид, который был, по-видимому, первым изготовленным человеком материалом, заслуживающим названия «пластмасса».

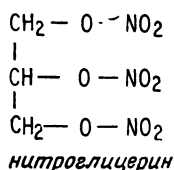
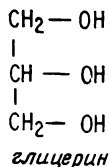
Появлению целлулоида предшествовало получение коллодия. Почти тотчас же после первого получения нитроцеллюлозы молодой француз по имени Луи Менард обнаружил, что спирт и эфир растворяют нитроцеллюлозу, образуя после испарения прозрачное вещество, не обладающее волокнистым строением. Это вещество было названо коллодием, оно не нашло особенно широкого применения, кроме использования его в качестве защитного покрытия при небольших ранениях.

Превращение нитроцеллюлозы в коллодий, осуществленное Луи Менардом, очень облегчило экспериментальную работу с нитроцеллюлозой. В 1860 г. наборщик из г. Олбани (штат Нью-Йорк) по имени Джон Весли Йатт начал проводить опыты с коллодием, пытаясь присоединением к нему других веществ получить новый материал для замены слоновой кости при изготовлении бильярдных шаров. За создание заменителя дорогой слоновой кости была объявлена награда в 10 тыс. долл., и Джон Йатт решил добиться этой награды. Он нашел, что при смешении коллодия с камфорой образуется роговидное вещество, размягчающееся при нагревании, которое можно отливать или формовать выдавливанием, придавая изделиям разнообразную форму. [Камфора (бициклический кетон) представляет собой вещество, выделяемое камфарным деревом; она используется в медицине.]



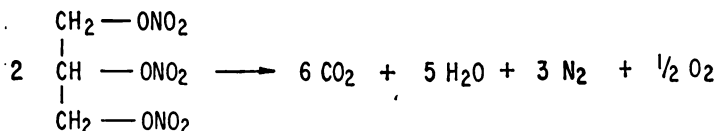
Этот первый полученный синтетическим путем полимерный материал был назван целлулоидом. Для изготовления бильярдных шаров он оказался слишком хрупким, но его стали широко применять для изготовления расчесок, рукояток щеток, шариков для пинг-понга, фотопленок, мужских воротничков и многих других вещей. Вскоре целлулоид стали использовать вместо стекла для первых автомобилей, а изучение коллодия продолжалось.

В 1875 г. в Швеции Альфред Нобель, смешав коллодий и нитроглицерин, получил взрывчатое желе. Нитроглицерин похож на нитроцеллюлозу в том отношении, что они оба представляют собой нитроэфиры спиртов, однако нитроглицерин не является полимером. Глицерин это просто триоксипропан.



Взрывчатое желе называют также отвержденным нитроглицерином. Он представляет собой каучукоподобный эластичный материал, обладающий наибольшей бризантной силой из всех взрывчатых веществ, и используется для разрушения скальных пород.

Сам нитроглицерин — чрезвычайно опасная жидкость. Он очень легко детонирует при малейшем толчке. Число атомов кислорода в молекуле более чем достаточно для превращения атомов углерода и водорода в газообразные двуокись углерода и воду. Одновременно с этим выделяются газообразные азот и кислород, что еще более способствует внезапному увеличению объема и приводит к возникновению мощной взрывной волны.

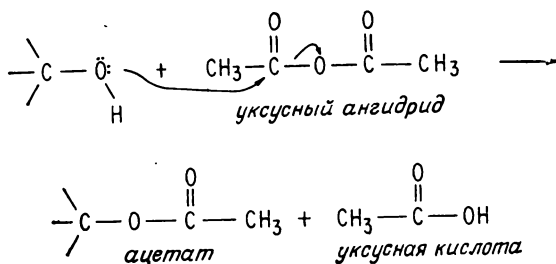


Чрезвычайная чувствительность нитроглицерина к детонации была успешно устранена Альфредом Нобелем в 1866 г., через двадцать лет после первого получения нитроглицерина. Он обнаружил, что кизельгур (диатомитовая земля) может поглотить количество нитроглицерина, втрое превышающее собственный вес кизельгура, все еще оставаясь при этом сухим. Поглощенный нитроглицерин сохраняет способность взрываться, но гораздо менее чувствителен к детонации. Эта смесь называется динамитом.

Затем в 1889 г. французский физиолог Илэр де Шардонне, продавливая коллодий через фильеру, получил тонкую нить, из которой была выткана ткань. Эта ткань из нитроцеллюлозы напоминала натуральный шелк, который ткнут из нитей кокона шелкопряда. Искусственный шелк Шардонне сначала был горячо принят публикой, но затем яростно отвергнут, поскольку от малейшей искры его постигала та же участь, что и фартук, мгновенно сгоревший над плитой в домашней лаборатории Шёнбейна.

Успех в получении подходящей синтетической ткани пришел при использовании вместо нитрата менее взрывоопасного эфира

целлюлозы — ацетата. При нагревании хлопка с уксусным ангидридом гидроксильные группы хлопка ацетируются и огромные молекулы целлюлозы превращаются в огромные молекулы ацетата целлюлозы.



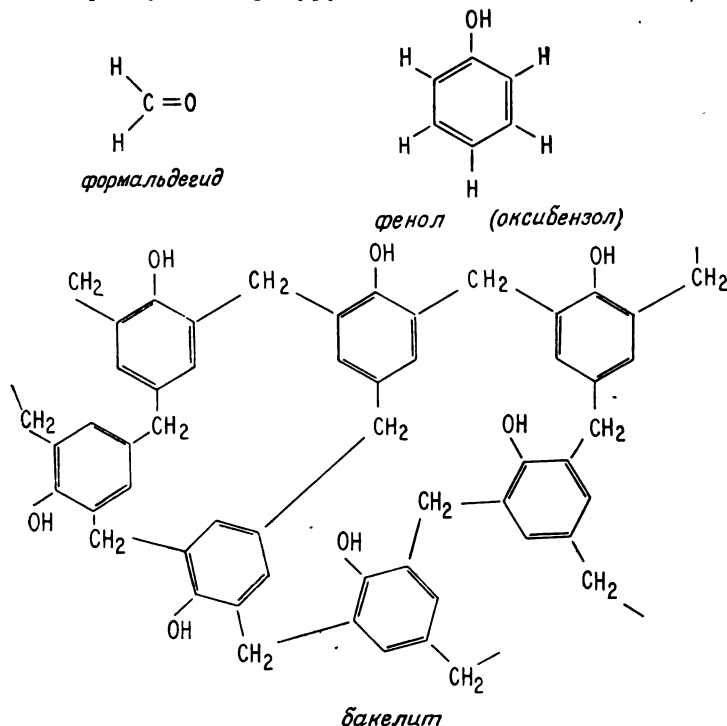
Как и нитрат целлюлозы, ацетат целлюлозы нельзя считать синтетическим полимером — он является синтетической модификацией природного полимера. Ацетат целлюлозы, известный также под названием вискозы, образуется в виде белого порошка при обработке целлюлозы уксусным ангидридом. Порошок растворяют в ацетоне, из раствора экструзией* получают нить, из которой затем ткют ткань.

ФЕНОЛЬНЫЕ СМОЛЫ

Первый действительно синтетический полимер, изготовленный человеком специально и с определенной целью, а не как случайный продукт, был синтезирован в 1907 г. Лео Бакеландом. Ему было известно, что в прошлом химики получали нежелательные смолистые вещества, не поддававшиеся действию кислот, щелочей и растворителей. Так, немецкий химик Адольф фон Байер в 1871 г. описал образование причиняющего синтетику много хлопот смолистого вещества из фенола и формальдегида (уже известного читателю из гл. 1, посвященной добиологическому синтезу). Бакеланд повторил эту работу, изменив условия проведения реакции таким образом, чтобы они не препятствовали поликонденсации, а напротив, способствовали ее протеканию. Он получил прозрачную, твердую, похожую на янтарь смолу, застывавшую в форме реакционного сосуда, и назвал ее бакелитом, а в 1909 г. получил патент на

* Концентрированный раствор полимера в ацетоне продавливают через тонкое отверстие (называемое фильерой). Этот процесс называется экструзией. Выходящая из фильеры тонкая струйка полимера попадает в растворитель, который вымывает ацетон. В результате получается нить.

свое открытие*. Этот новый, полностью изготовленный человеком материал тотчас же приобрел популярность и стал широко использоваться для изготовления самых разнообразных предметов обихода, включая пуговицы, электроизоляторы, детали фотоаппаратов, радио- и телефонную аппаратуру и т. д.



- * В 1913—1914 гг. в России Г. С. Петров и сотр. разработали оригинальный метод синтеза и переработки фенолформальдегидных смол, известных под названием «карболит». Этот метод был запатентован в ряде стран. В 1914 г. они организовали в Орехово-Зуеве завод по производству фенолформальдегидных поликонденсатов, положивший начало развитию отечественной промышленности пластических масс.

Принципиальным отличием метода Г. С. Петрова от метода Бакеланда являлось использование в качестве катализатора поликонденсации фенола и формальдегида сульфонафтяных кислот («контакт Петрова»), позволившего снизить температуру и упростить процесс превращения плавкой смолы в прочную теплоустойчивую массу, обладающую рядом ценных свойств.

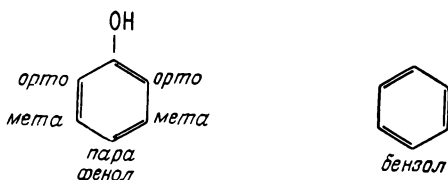
Карболит в течение довольно длительного времени был единственным промышленным синтетическим полимером. Он сразу же нашел широкое применение в различных областях машиностроения, электротехники и быта. — Прим. ред.

Другой исследователь, доктор Л. Редман, заявил, что он независимо получил этот же полимер, и, естественно, назвал его редманолом. Вслед за этим последовала жестокая конкурентная борьба и длительная дорогостоящая тяжба. В 1922 г. суд окончательно утвердил патенты, выданные Бакеланду, продавшему многим компаниям лицензии на изготовление бакелита.

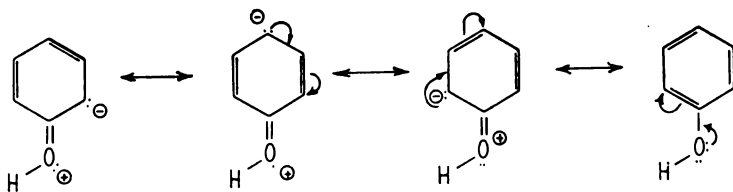
Бакелит состоит из огромных, связанных поперечными связями молекул, содержащих фенольные звенья, соединенные между собой и удерживаемые в трехмерной сетке метиленовыми группами ($-\text{CH}_2-$).

Как же возникает нерастворимая, неплавящаяся масса ковалентно связанных атомов из простой смеси маленьких молекул фенола и формальдегида?

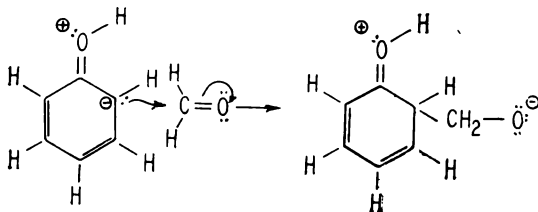
Молекула фенола содержит три «активированных» атома углерода — так называемые *орто*- и *пара*-атомы.



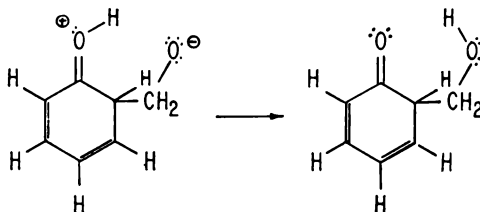
Эти атомы более нуклеофильны, чем обычные углеродные атомы бензола (от которого происходит фенол). Объяснить это можно тем, что высокая электронная плотность кислородного атома фенола частично делокализуется в направлении названных углеродных атомов



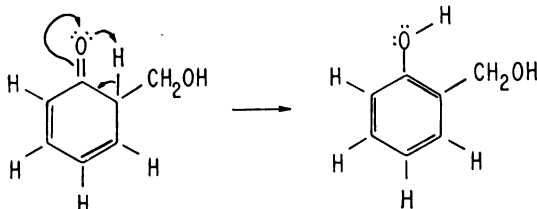
Таким образом, любой из них может вести нуклеофильную атаку углеродного атома формальдегида.



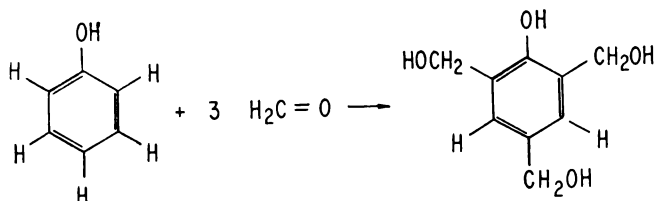
Заряды нейтрализуются в результате сдвига протона



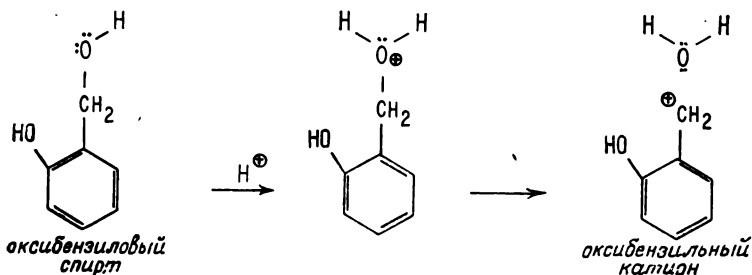
Другой протонный сдвиг приводит к восстановлению бензольной структуры молекулы. Весь этот процесс называется замещением.



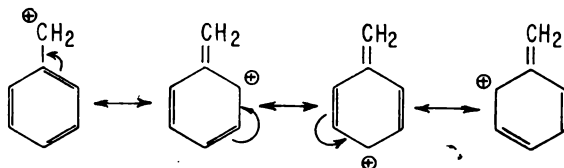
Таким образом, в одной молекуле фенола три атома Н могут замещаться тремя молекулами формальдегида.



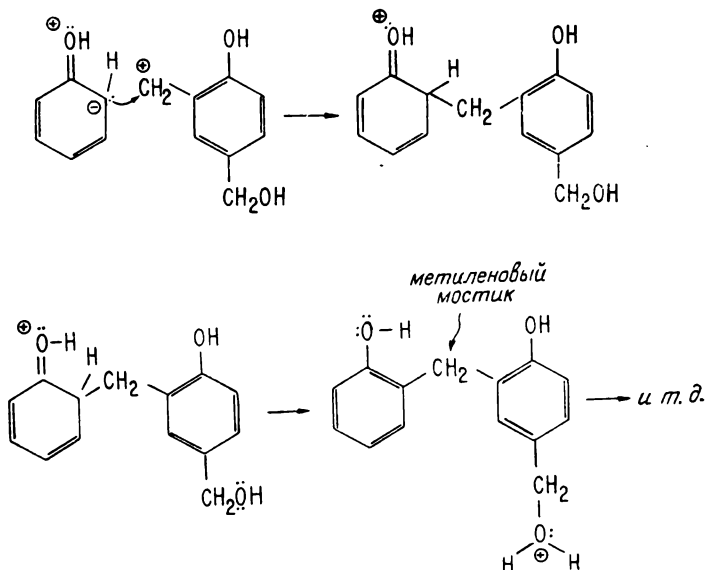
Если оксиметиленовая группа ($-\text{CH}_2\text{OH}$) присоединена к бензольному кольцу, ее гидроксильная группа весьма реакционноспособна. Высокая реакционная способность появляется вследствие легкости образования иона карбония исходной молекулой (оксипбензиловым спиртом).



Этот ион карбония (оксibenзильный катион) легко образуется из-за стабилизации за счет резонанса, приводящего к делокализации заряда.



Такой катион, несомненно, будет весьма подвержен нуклеофильной атаке любого из трех активированных *орто*- и *пара*-углеродных атомов молекулы фенола. В результате фенольные звенья окажутся связанными метиленовыми группами. Процесс соединения фенольных звеньев через метиленовые мостики называется поликонденсацией.



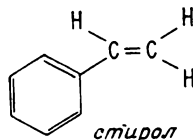
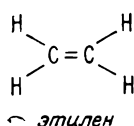
. Огромные молекулы бакелита получают в результате многих последовательно идущих реакций замещения и конденсации (см. формулу бакелита выше). Цепи в бакелите разветвляются и образуют поперечные связи потому, что фенольное звено является трехфункциональным (каждое фенольное звено способно замещаться по трем положениям). Возникновение связей с тремя другими звеньями приводит к созданию плотной твердой трехмерной молекулярной структуры.

ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ВИНИЛЬНЫХ МОНОМЕРОВ

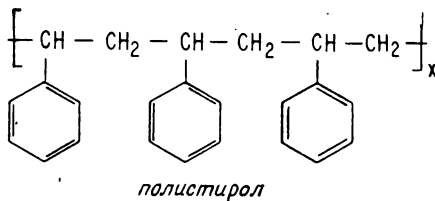
Примерно через 20 лет, в течение которых было получено много сведений о структуре полимерных молекул, группа исследователей компании «I. G. Farben» в Германии начала получать полимеры различных типов. Молекулы новых классов полимеров в отличие от трехмерной молекулы бакелита не были разветвленными, или поперечно-сшитыми. Их цепи имели линейный (или неразветвленный) скелет, поскольку состояли из двухфункциональных звеньев, т. е. звеньев, дающих связи только с двумя другими звеньями. Двухфункциональные звенья образуют длинные нитевидные молекулы. Полимеры с линейными цепями имеют тенденцию к размягчению при нагревании и называются термопластичными. Поперечно-сшитые полимеры, остающиеся при нагревании твердыми, называются термореактивными.

Линейные полимеры, полученные компанией «I. G. Farben», в основном представляли собой полиолефины. Наиболее важным из этих полимеров был полистирол, прозрачный, бесцветный, твердый и блестящий пластик, плавящийся лишь при немного более высокой температуре, чем температура кипения воды.

Молекулы олефина содержат углерод—углеродную двойную связь. Простейшим олефином является этилен. Стирол представляет собой фенилэтилен.

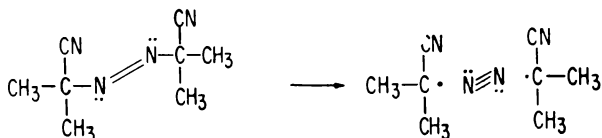


Молекула полистирола представляет собой длинную цепь, состоящую из соединенных друг с другом регулярно расположенных стирольных звеньев.

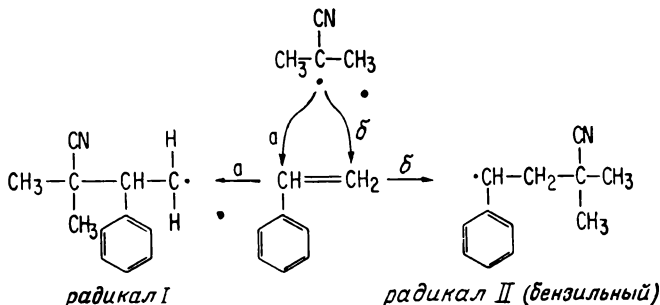


Поскольку эта цепь обычно образуется в результате свободно-радикальных реакций присоединения, регулярное расположение является результатом большей стабильности одного из двух возможных промежуточных радикалов. Например, полимеризацию может инициировать появление свободного радикала в системе, содержащей стирол. Одним из способов образования свободных

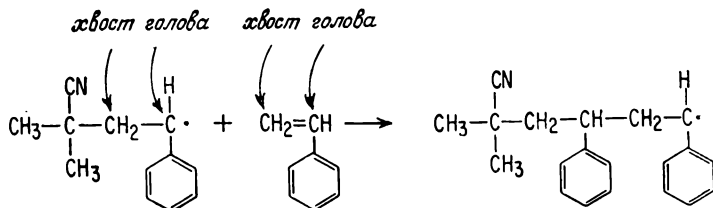
радикалов является разложение азосоединения, которое происходит обычно под действием нагревания. Рассмотрим в качестве примера инициирование, развитие и обрыв реакции полимеризации, в которой в роли азосоединения используется азоизобутиронитрил. Широко распространено также применение перекисных соединений в качестве инициаторов свободнорадикальной полимеризации олефинов



Образовавшийся изобутиронитрильный радикал может атаковать олефин двумя способами, давая два совершенно различных радикала.

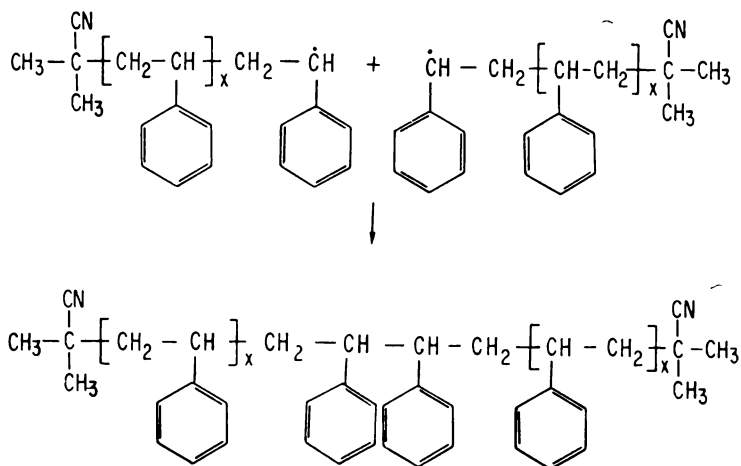


Из вновь образовавшихся радикалов радикал II значительно более стабилен, чем радикал I, поскольку радикал II обладает бензильной структурой, которая присуща, как мы видели ранее, стабильному бензильному катиону. Поэтому образуется почти исключительно радикал II. Когда радикал II атакует другую молекулу стирола, образуется еще один стабильный бензильный радикал.

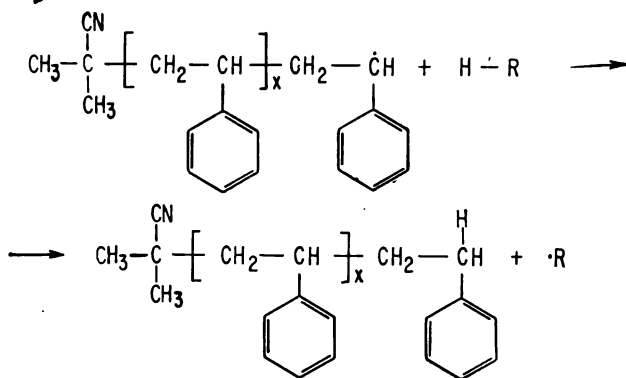


Повторение этой стадии приводит в конце концов к образованию чрезвычайно длинной цепи, состоящей из стирольных звеньев, регулярно связанных друг с другом по типу «голова к хвосту». Однако в случае столкновения двух радикалов происходит их ре-

комбинация, при этом образуется простая ковалентная связь. Это обрывает рост обеих цепей, так как возникает связь «голова к голове».

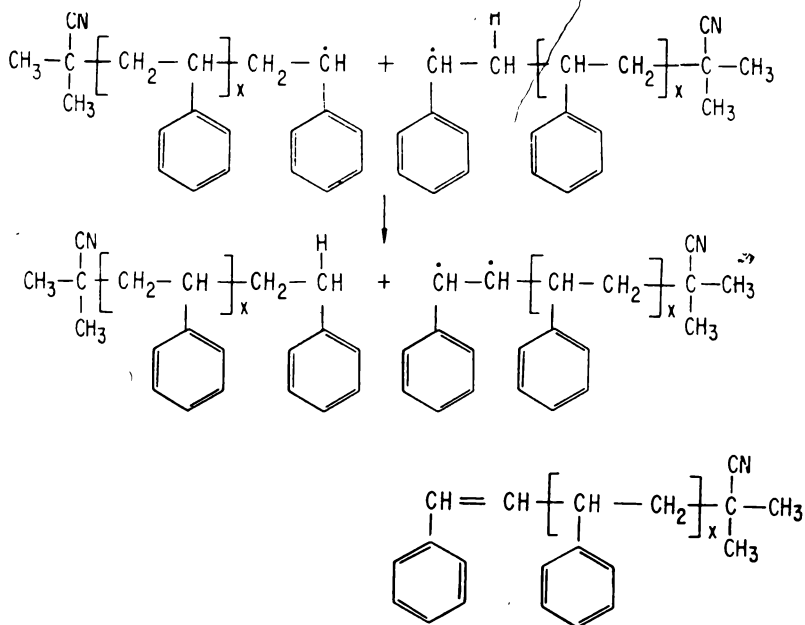


Растущая цепь может обрываться и за счет присоединения атома, отрывающегося от какой-нибудь другой молекулы.



Тогда происходит обрыв цепи, но полимеризация не прекращается, поскольку ее может продолжать новый радикал R·.

Еще один тип обрыва цепи наблюдается тогда, когда растущая цепь отрывает атом водорода от соседнего радикала.

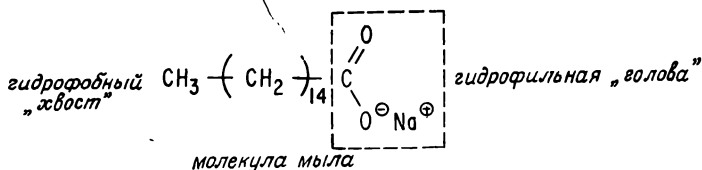


Новый олефин, образующийся в результате этой реакции, называемой реакцией диспропорционирования, не может продолжать полимеризацию, поскольку для того, чтобы полимеризоваться (в условиях, обычно применяемых для полимеризации простых олефинов), олефин должен содержать незамещенный углеродный атом у двойной связи ($\text{CH}_2=\text{C}<$).

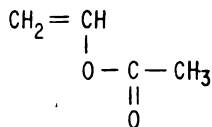
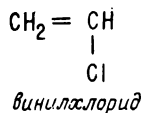
Обычно целью полимеризации соединений типа стирола является создание молекул максимальной длины для того, чтобы получился материал, обладающий высокой прочностью. А для этого необходимо свести к минимуму возможность реакций обрыва цепи. Обрыв, происходящий в результате столкновения двух радикалов, приводящий либо к их рекомбинации, либо к диспропорционированию, можно свести к минимуму, уменьшая число радикалов в системе. Теоретически присутствие в системе только одного радикала привело бы к образованию продукта с максимально высоким молекулярным весом. Приближением к этому идеальному положению является оригинальный способ полимеризации, называемый эмульсионной полимеризацией, когда рост каждой цепи происходит в пределах отдельной капельки эмульгированных молекул мономера.

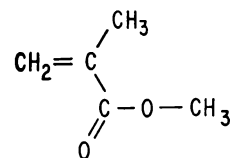
Первой стадией эмульсионной полимеризации является добавление эмульгирующего агента (например, мыла) к воде. Молекула мыла имеет гидрофильную «голову» и гидрофобный «хвост». Вследствие этого мыло ограниченно растворимо в воде. Первые

порции добавляемого к воде мыла растворяются, однако, по достижении некоторого критического количества, новые порции мыла уже не растворяются. Они образуют крошечные капельки, называемые мицеллами.

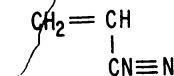


В воде поверхность мицелл состоит из гидрофильных «голов» молекул мыла, а гидрофобные «хвосты» направлены внутрь мицеллы. После добавления гидрофобного мономера, например, стирола, его молекулы диффундируют во внутреннюю гидрофобную часть мицелл. Затем добавляют небольшое количество гидрофильного инициатора, являющегося источником свободных радикалов. Гидрофильный свободный радикал может случайно попасть из водной среды в гидрофобную внутреннюю часть мицеллы. Попад туда, он инициирует одиночную растущую цепь. По мере того как растущая цепь расходует молекулы мономера, находящиеся в мицелле, новые молекулы мономера диффундируют из водной среды внутрь мицеллы, питая эту единственную растущую цепь. По мере того как содержание мономера в водной среде снижается, все больше молекул мономера переходит в водную среду из мицелл, в которых нет растущих цепей. В результате мицеллы, в которых полимеризация не идет, сжимаются и исчезают, по мере того как мицеллы, в которых идет полимеризация, набухают. Относительные концентрации различных компонентов в системе таковы, что, если бы второй радикал вошел в мицеллу, в которой идет полимеризация, обрыв цепи произошел бы почти сразу. Таким образом, любая мицелла в любой момент содержит либо только один свободный радикал, либо совсем его не содержит. Это позволяет получить максимальные длины цепей продукта, являющиеся оптимальными. Кроме стирола были полимеризованы многие другие олефины; полученные полимеры нашли широкое применение для производства самых разнообразных литых, прессованных или тканых изделий. В число мономеров, использованных для полимеризации, входит винилхлорид, винилацетат, метилметакрилат и акрилонитрил.





метилметакрилат



акрилонитрил

Этилен (представляющий собой простейший олефиновый мономер) не полимеризуется описанным выше методом свободнорадикальной полимеризации. Эта молекула слишком стабильна, чтобы такой процесс был эффективным. В самом начале 30-х годов советский ученый А. И. Динцес, а также английские исследователи Е. Фосет, Р. Гибсон и М. Перрен обнаружили, что этилен при температуре 200—230 °С и давлении 1000—1500 атм в присутствии инициатора — следов кислорода, образующего с этиленом гидроперекиси (или специально синтезируемых перекисей) образует высокомолекулярный твердый продукт — полиэтилен, пригодный для технических целей.

Получаемый таким способом полиэтилен частично разветвлен, имеет небольшое число поперечных связей и размягчается при температуре ниже 100 °С*. Важное открытие было сделано в начале 50-х годов, когда была обнаружена возможность получения линейного полиэтилена при гораздо более низких температурах и давлениях (см. разд., посвященный полимеризации по Циглеру—Натта. *Линейная и стереорегулярная полимеризация винильных мономеров***)

НАЙЛОН

Другая искусственная гигантская молекула, имевшая колоссальный успех, была получена в 30-х годах группой исследователей фирмы «Du Pont» под руководством В. Каротерса. Рассказыва-

* Легкость переработки полиэтилена, полученного при высоких давлениях, его прекрасные диэлектрические характеристики, влагонепроницаемость и ряд других свойств способствовали быстрому развитию промышленного производства и применения этого полимера с начала 40-х годов. — *Прим. ред.*

** Значительным этапом в химии и технологии полимеризационных процессов явилось создание олигомеров (т. е. соединений с молекулярной массой до 8—10 тыс.), содержащих в молекуле две и более способных к полимеризации кратных связей. Эта область полимерной науки и технологии была заложена в 40-х годах трудами американских исследователей Бредли, Кроппа и Джонсона (олигоэфирмалеинаты) и советского ученого А. А. Берлина с сотр. (олиго-

ют, что доктор Каротерс и его коллеги работали в течение многих лет, пытаясь улучшить способ повышения молекулярной массы синтетических полимеров до такой степени, чтобы из них могло образоваться прочное волокно. Существует история, за достоверность которой нельзя поручиться, о том, как сотрудник Каротерса Д. Хилл оставил на ночь палочку для перемешивания раствора в колбе, в которой помещались нагретые компоненты нейлона. На следующее утро он попытался вынуть палочку из остывшей вязкой массы. При этом вытянулась длинная цепь, которая по мере удлинения становилась все прочнее. Так наступил век нейлона, нового искусственного шелка.

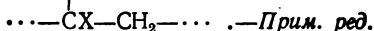
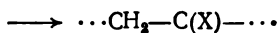
В начале 40-х годов фирма «Du Pont» стала применять нейлоновую нить для изготовления дамских чулок. Такие чулки сразу же стали пользоваться огромным успехом. Во время второй мировой войны из нейлона делали парашюты.

Нейлон представляет собой полимер, который образуется не так, как полиолефины — за счет присоединения молекул друг к другу, а путем конденсации, подобно молекулам белка. Еще одно отличие их от полиолефинов (за исключением полиэтилена), а также от белков заключается в том, что молекулы нейлона не содержат боковых групп, связанных с основной цепью. Наконец, они отличаются от полиолефинов, но похожи на белки тем, что составляющие их мономерные звенья соединены друг с другом амидной связью ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$). Наиболее известным представителем этой группы полимеров является нейлон-6,6, названный так потому, что его получают из диамин, содержащего шесть атомов уг-

эфиракрилаты). Она явилась основой развития химического формования полимерных изделий прямым переходом жидкого олигомера в прочный и термостойкий полимерный материал пространственно-сетчатой структуры:

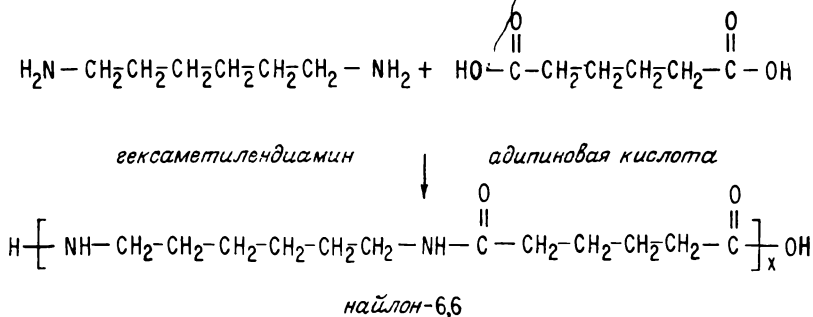


(олигоэфиракрилат—ОЭА)

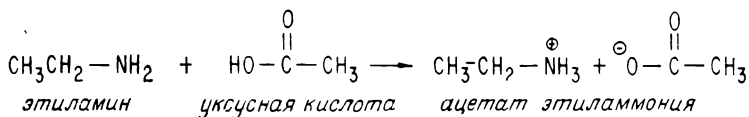


сетчатый полимер ОЭА

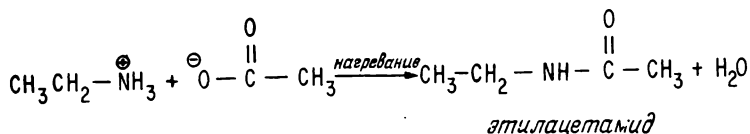
лерода, и из дикарбоновой кислоты, также содержащей шесть атомов углерода



Простое смешение амина с карбоновой кислотой не приводит к образованию амида. Амин обладает основными свойствами, и при смешении его с кислотой образуется аммонийная соль



Нагревание аммонийной соли уксусной кислоты до температуры ее плавления приводит к дегидратации и образованию ковалентной амидной связи.



Промежуточное образование аммонийной соли определяет участие в реакции строго эквивалентных количеств диамина и дикарбоновой кислоты, при этом отпадает необходимость скрупулезного взвешивания и отмеривания. Из примерно эквивалентных количеств гексаметилендиамина и адипиновой кислоты с последующей перекристаллизацией соли для удаления избытка любого из компонентов можно получить чистую соль, содержащую реагенты точно в отношении 1 : 1.

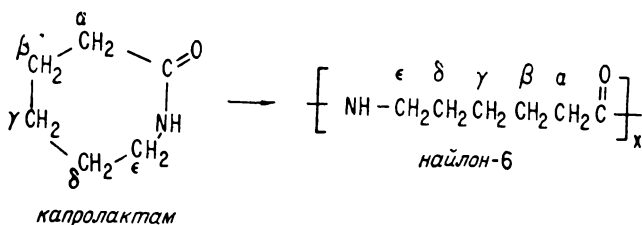
Строгая эквивалентность количеств обоих реагентов необходима для получения найлона-6,6 высокой молекулярной массы. Если

один из реагентов присутствует хотя бы в небольшом избытке, в конечной стадии реакции все молекулы будут образовываться с одинаковыми концевыми группами, либо карбоксильными, либо аминными. Это полностью исключит возможность соединения молекул посредством амидных связей, приводящую к образованию более длинных цепей. Следовательно, чем строже выполнено требование эквивалентности количества реагентов, тем выше конечная длина цепи.

Способность молекулы нейлона расти с обоих концов приводит к интересному различию процессов роста молекул нейлона и полиолефина, происходящему с одного конца. Соединение двух длинных цепей друг с другом не вызывает в случае получения нейлона прекращения полимеризации. Это означает, что к концу реакции полимеризации нейлона длина цепей быстро растет.

Молекула полиолефина растет только с одного конца, и полимеризация прекращается в случае соединения двух цепей. Рост цепи полиолефина идет за счет присоединения одного мономерного звена, и таким образом молекулярная масса полиолефинов растет более равномерно.

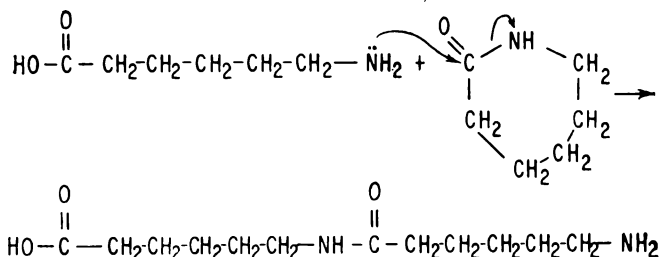
Для другого хорошо известного представителя нейлонов — нейлона-6 — нет необходимости в эквивалентных количествах реагентов, поскольку он образуется из одного реагента — капролактама.



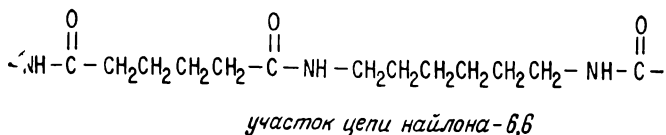
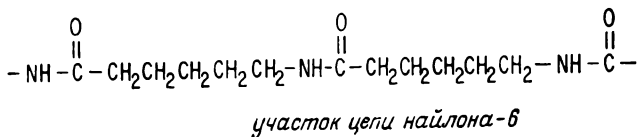
Капролакта́м представляет собой циклический амид ϵ -аминокапроновой кислоты. Капроновая кислота — это карбоновая кислота, неразветвленная молекула которой содержит шесть атомов углерода. Последний атом углерода называется эпсилон-атомом, а второй атом углерода — альфа-атомом.

Процесс полимеризации капролактама сильно отличается от способа построения цепи нейлона-6,6. Действительно, синтез поликапролактама осуществляется не путем поликонденсации, а по механизму полимеризационных процессов, когда рост цепи идет по одному концу и сопровождается регенерацией активного центра в каждом акте присоединения. Однако в отличие от полимеризации олефинов соединение двух цепей не приводит к остановке реакции. Как же идет полимеризация с раскрытием цикла?

Реакция инициируется нуклеофильным агентом. Таким нуклеофильным агентом может служить аминный конец молекулы ϵ -аминокапроновой кислоты.



В результате такой реакции образуется новая аминогруппа, которая может атаковать другую молекулу капролактама, с присоединением следующего мономерного звена и регенерацией новой аминной концевой группы и т. д. Таким образом, цепь нейлона-6 растет только с одного конца — содержащего аминогруппу — и в каждом акте полимеризации происходит рост цепи только на одно мономерное звено, как и при полимеризации олефинов. Конечным результатом является образование гигантской молекулы по структуре, а следовательно, и по свойствам очень похожей на молекулу нейлона-6,6. Основным структурным различием этих двух молекул является то, что в нейлоне-6 все амидные связи направлены в одну сторону, тогда как в нейлоне-6,6 соседние амидные связи направлены в противоположные стороны. Таким образом, амидные группы в нейлоне-6 расположены на равных

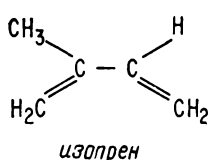


расстояниях друг от друга, в то время как в нейлоне-6,6 расстояния между ними неодинаковы.

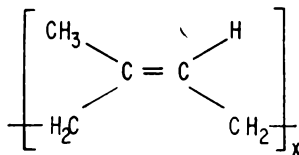
СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАУЧУКИ*

В ходе второй мировой войны американские источники натурального каучука внезапно и неожиданно были отрезаны в результате быстрого захвата Японией Юго-Восточной Азии. Создалась весьма критическая ситуация, которая могла сыграть решающую роль в исходе войны. Запасы США составляли менее чем годовое количество каучука, потреблявшееся в мирное время — около полумиллиона тонн. В результате проводившихся ранее попыток разработать метод получения синтетического каучука приемлемого качества было создано только несколько пилотных установок, производительность которых в 1941 г. составляла менее 7500 т. В Германии, напротив, работы по созданию промышленности синтетического каучука для военных целей проводились весьма интенсивно и увенчались успехом. К 1942 г. там вырабатывалось в год более 90 тыс. т синтетического каучука. Япония в результате захвата новых территорий имела больше натурального каучука, чем могла использовать. Чтобы преодолеть создавшееся критическое положение, американские химики и инженеры должны были увеличить производительность существовавших установок по производству синтетического каучука по крайней мере в 100 раз.

Натуральный каучук состоит из гигантских молекул полиизопрена. Изопрен — это углеводород с разветвленной цепью, содержащий пять атомов углерода и две двойные связи (диен).



изопрен

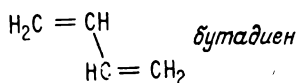


натуральный каучук

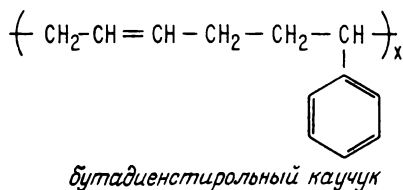
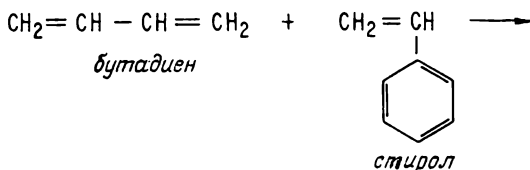
Теоретически «натуральный» каучук можно получать в лаборатории простой полимеризацией изопрена. Однако попытки такой полимеризации, проводившиеся перед второй мировой войной, были неудачными. Полимеризовать изопрен удавалось, однако образующийся при этом синтетический продукт отличался от натурального настолько, что в качестве заменителя каучука был непригоден.

* Синтез полибутадиенового каучука в промышленном масштабе и его крупнотоннажное промышленное производство впервые в мире были осуществлены в Советском Союзе в 1932 г. Основы развития этой важной области техники были заложены трудами И. Л. Кондакова (1900 г.) и С. В. Лебедева (1909—1914 гг.), показавшими возможность получения каучукоподобных синтетических материалов при каталитической полимеризации бутадиена и ряда его производных. — Прим. ред.

Немецкие химики, по-видимому, учитывая опыт советских исследователей в 20-х годах, стали работать с другим, более простым соединением — бутадиеном, включающим четыре атома углерода и обладающим неразветвленной цепью. Эта молекула также



полимеризуется, образуя каучукоподобный полимер, однако и в этом случае образующийся продукт был хуже натурального каучука и непригоден для изготовления автомобильных покрышек. Однако в 1928 г. немецкие химики установили, что смесь бутадиена и стирола образует сополимер



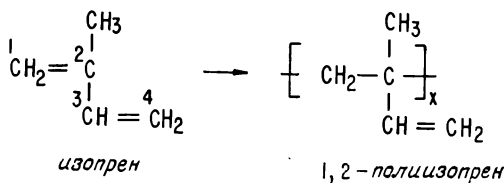
являющийся отличным и весьма экономически выгодным заменителем натурального каучука, пригодным для всех целей. Успех в деле создания бутадиенстирольного каучука освободил Германию от импорта натурального каучука в годы войны.

Первым, созданным в США заменителем натурального каучука, обладающим довольно хорошими свойствами, оказался полимер, полученный в 1931 г. группой исследователей фирмы «Du Pont» под руководством Каротерса. Новый материал был назван неопреном и представлял собой полимер хлоропрена, или хлорированного бутадиена. Наличие атомов хлора придает полимеру большую устойчивость по отношению к маслам, кислотам, действию солнечного света и окислению, чем у натурального каучука. В результате этого для многих малотоннажных производств, например для изготовления спасательных плотов и самозаклеивающихся резервуаров для топлива, вместо натурального каучука обычно использовали неопрен. Однако для крупнотоннажного производства покрышек он был слишком дорог.

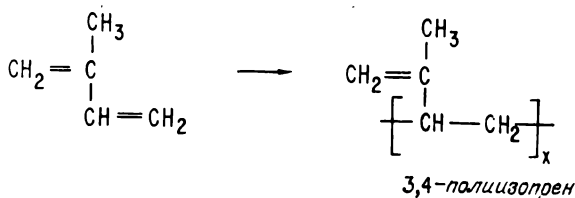
Наиболее эффективным способом получения синтетического материала для покрышек оставался способ, разработанный немецкими химиками. Оставалось лишь создать огромную промышленность, в основе которой лежала эта технология. На территории от Калифорнии до Коннектикута быстро возникло более 50 заводов, занятых производством бутадиена, стирола, и, наконец, синтетического каучука. К 1943 г. США выпускали более 200 тыс. т синтетического каучука в год, а в следующем году 700 тыс. т — количество, достаточное для того, чтобы «обуть» весь транспортный парк, необходимый для национальной обороны.

Однако лишь в конце 50-х годов удалось точно воспроизвести строение молекулы натурального каучука в лабораторных условиях, а затем наладить его производство в промышленных масштабах. И до сих пор это единственная природная гигантская молекула, которую человеку удалось получить искусственно и наладить крупномасштабное производство. Секрет успеха — стереоспецифический контроль. Природа при всех происходящих в ней превращениях молекул проявляет абсолютную точность в пространственной ориентации атомов образующейся молекулы. Это в первую очередь обусловлено стереоспецифичностью действия ферментов, катализирующих превращения молекул, происходящие в природе. В системах, создаваемых искусственно, столь строгий стереохимический контроль трудно осуществить.

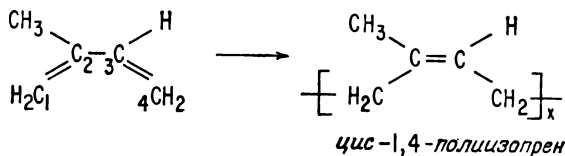
Изопрен, например, в отсутствие стереохимического контроля может полимеризоваться по четырем различным направлениям. Он может полимеризоваться, образуя 1,2-полиизопрен



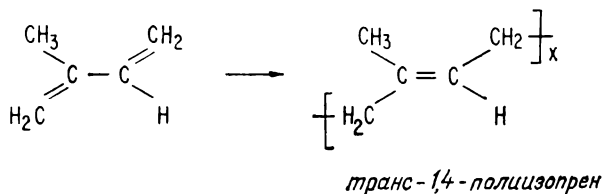
или 3,4-полиизопрен



При полимеризации может получиться также *цис*-1,4-полиизопрен

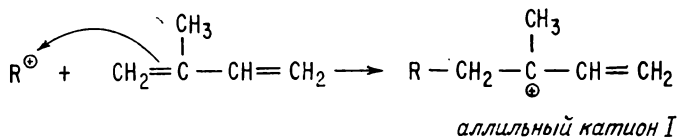


И, наконец, в результате полимеризации может образоваться *транс*-1,4-полиизопрен

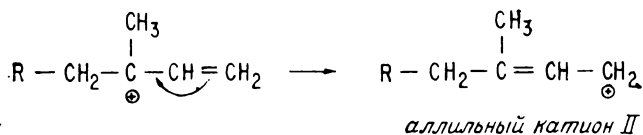


В первых двух случаях изопрен полимеризуется как простой моноолефин. В каждом из этих случаев полимеризация затрагивает только одну из двух двойных связей молекулы.

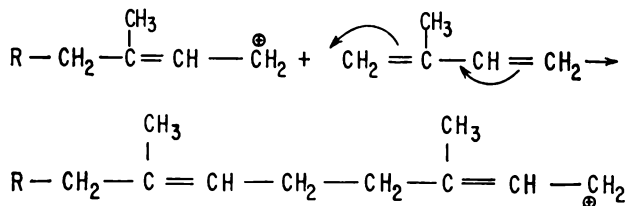
В двух последних случаях изопрен полимеризуется с миграцией второй двойной связи. Иницирует полимеризацию в этом случае катион.



Промежуточным соединением является аллильный катион, который может превратиться за счет миграции двойной связи в другой аллильный катион.



Повторение атаки катиона и миграции двойной связи приводит к возникновению длинной цепи полимера 1,4-полиизопрена.



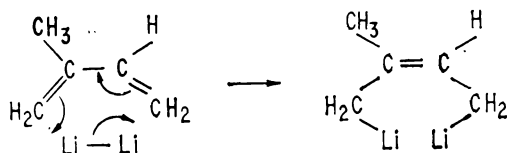
В отсутствие миграции двойной связи образующийся полимер будет содержать звенья 1,2- или 3,4-полиизопрена (или и те и другие).

СТЕРЕОРЕГУЛЯРНАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ДИЕНОВ

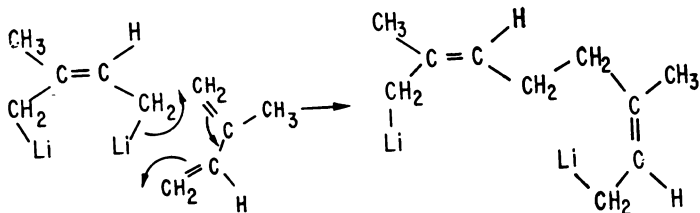
Как можно контролировать структуру полимера? Как, в частности, можно искусственно получить структуру натурального каучука (*цис*-1,4-полиизопрен)?

Опыты, в которых в качестве катионных инициаторов полимеризации были использованы щелочные металлы (литий, натрий, калий и др.), а позднее металлоорганические катализаторы (см. ниже), позволили прояснить интересные аспекты этой проблемы. Во-первых, в полярном растворителе, например в тетрагидрофуране, все щелочные металлы приводят к образованию полиизопрена, содержащего только звенья 1,2-, 3,4- и *транс*-1,4-структуры. Желаемой *цис*-1,4-структуры не образуется совсем. В неполярных растворителях все щелочные металлы, за исключением лития, приводят к образованию полимеров, содержащих смесь всех четырех возможных звеньев структуры. Однако литий приводит к образованию полимера, содержащего 94% *цис*-звеньев — вещества, весьма близкого к натуральному каучуку. Такая исключительность поведения лития объясняется чрезвычайно малым размером его атома.

При иницировании *цис*-полимеризации два атома лития присоединяются к концам молекулы изопрена.



Так образуется первое *цис*-звено цепи. Второе и последующие *цис*-звенья образуются посредством аналогичной шестиатомной циклической конфигурации



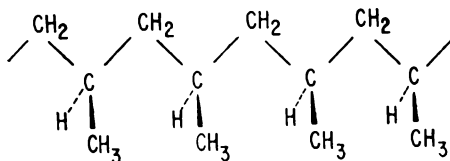
Образование циклических реакционных центров всегда приводит к *цис*-структуре присоединяющегося звена. Другие щелочные металлы неспособны вести этот процесс столь же эффективно, как это делает литий, поскольку они слишком велики и не могут войти в требуемое циклическое расположение атомов, участвующих в реакции. Полярные растворители полностью исключают образование *цис*-структуры, так как они за счет сольватации увеличивают размеры ионов щелочных металлов.

ЛИНЕЙНАЯ И СТЕРЕОРЕГУЛЯРНАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ВИНИЛЬНЫХ МОНОМЕРОВ

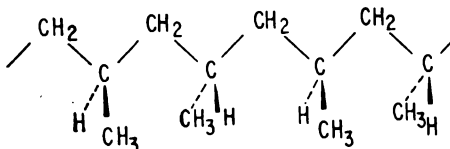
С другим, более тонким типом различий структуры приходится сталкиваться в полимерах, образуемых большинством простых олефинов. Как отмечалось ранее (см. разд. *Полимеризация винильных мономеров*), полимеры этилена, образующиеся при высоких температурах и давлениях, являются разветвленными. Профессор Карл Циглер показал, что можно получить линейный полиэтилен, используя сложный катализатор — раствор четыреххлористого титана и триэтилалюминия в тщательно обезвоженном гептане. Профессор Джулио Натта в своих последующих опытах на аналогичных катализаторах показал, что при полимеризации пропилена можно получить кристаллический полипропилен, обладающий высокой температурой плавления. При полимеризации пропилена образуется нормальный полимер, в котором звенья расположены «голова к хвосту», как у стирола



Различие структур связано с разным расположением соседних метильных групп. Эти соседние метильные группы могут располагаться по одну сторону цепи или по противоположным сторонам цепи.

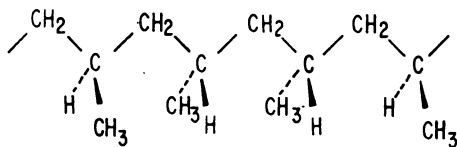


изотактический полипропилен

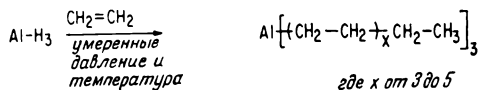


синдиотактический полипропилен

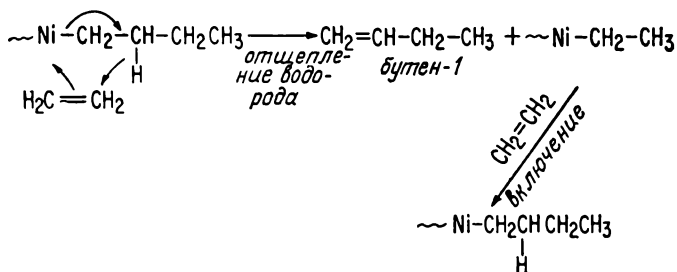
Если все метильные группы расположены по одну сторону цепи, такая структура называется изотактической. Если расположение соседних метильных групп чередуется, такая структура называется синдиотактической. Обе структуры, однако, характеризуются тем, что они являются стереорегулярными — их трехмерную структуру можно изобразить в виде повторяющихся звеньев. При обычной свободнорадикальной полимеризации пропилена получается полимер, в котором метильные группы ориентированы не регулярным, а случайным образом. Такая структура называется атактической.

атактический полипропилен
(нестереорегулярный)

Как было указано выше, для получения линейного полиэтилена и стереорегулярного полипропилена потребовались специальные каталитические системы. Как же они были открыты? Не благодаря ли счастливому случаю? Несомненно, в их открытии был и элемент случайности. Карл Циглер и его сотрудники работали с металлоорганическими соединениями. Они изучали реакцию гидрида алюминия с этиленом при умеренном давлении. В одном реакторе из нержавеющей стали был получен почти количественный выход бутена-1. Циглер сразу понял, что какой-то неизвестный катализатор вызывает реакцию внедрения и отрыва. Он знал, что сам гидрид алюминия не приводит к такому результату. Он приводит



Тщательное исследование показало, что существенным является присутствие в составе нержавеющей стали, из которой был сделан реактор, соединений никеля. Сначала гидрид алюминия реагирует с этиленом, образуя триэтилалюминий (в приведенной выше реакции $X=0$), который затем алкилирует хлористый никель. Алкилированный хлористый никель затем вновь реагирует с этиленом, образуя соединенную с атомом никеля цепь, состоящую из четырех атомов углерода. Было выдвинуто предположение, что по ходу процесса этилен реагирует с образовавшимся алкилникелем, образуя бутен-1 и этилированный никель, в который может внедряться другая молекула этилена, и весь процесс повторяется.



где $\sim$ означает, что данный атом Ni входит в кристаллическую решетку хлористого никеля.

Циглер и его сотрудники начали систематическое изучение комбинаций других переходных металлов с триэтилалюминием и обнаружили, что применение в качестве компонента такого катализатора четыреххлористого титана приводит к образованию линейного полиэтилена с высокими выходами.

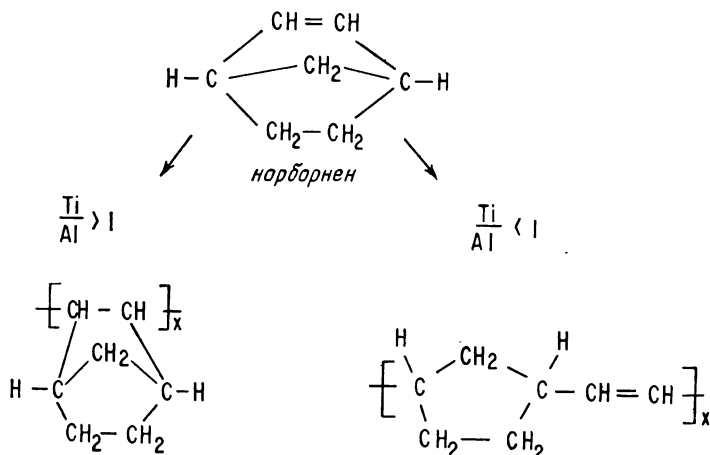
Примерно в это же время Джулио Натта с сотрудниками обнаружил, что катализаторы на основе треххлористого титана и триэтилалюминия можно применять для получения изотактического полипропилена и других изотактических поли- α -олефинов*.

Так начался век стереоспецифической полимеризации. За эти открытия, имеющие большое значение, Карл Циглер и Джулио Натта получили в 1963 г. Нобелевскую премию по химии.

* α -Олефин — это углеводород, имеющий на конце цепи двойную связь: $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$.

Иногда тип стереорегулярности полимерной молекулы можно изменить. Например, в присутствии модифицированного катализатора Циглера, состоящего из треххлористого титана и диэтилалюминийхлорида, образуется изотактический полипропилен. Если при приготовлении сложного катализатора треххлористый титан заменить четыреххлористым ванадием, можно вместо изотактического полипропилена получить синдиотактический полимер.

Иногда можно получить даже более существенные изменения структуры полимера, просто меняя отношение металлов. Например, при отношении $Ti:Al$ больше 1 бициклический олефин норборнен полимеризуется как простой олефин. При отношении $Ti:Al$ меньше 1 полимеризация идет с раскрытием цикла.



В настоящее время существует очень много полимерных материалов, полученных человеком. Среди них такие крупнотоннажные, как полиэтилен, полипропилен, капрон, полихлорвинил и большое число полимеров для специальных целей, обладающих уникальными термическими, механическими, оптическими и другими свойствами. Не будет преувеличением сказать, что в области полимерной химии уже сегодня человечество выиграло соревнование с природой. Накопленный опыт позволяет создавать полимеры с заданными свойствами, не рассчитывая на счастливую случайность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой главе сделана попытка проследить путь развития химии синтетических полимеров. Мы видели, как фартук Шёнбейна сыграл свою роль в создании нитроцеллюлозы и модифицированных целлюлозных материалов, как палочка для перемешивания наме-

тила путь к успеху при получении найлоновой нити и как наличие следов никеля в реакторе из нержавеющей стали привело к открытию линейного полиэтилена и стереорегулярных полимеров. Каждый раз, когда происходила случайность, талантливый ученый оказывался в состоянии понять ее значение.

Теперь нас окружают плоды работы этих ученых. Пластмассы, волокна, эластомеры, покрытия, упаковочные материалы и т. д. прочно вошли в наш быт. Очевидная ограниченность природных ресурсов приведет к тому, что потребуется все больше синтетических материалов все более высокого качества. Очевидно также, что в связи с ростом населения земного шара и ростом производства синтетических материалов большой и важной проблемой будет оставаться проблема уничтожения отходов. Полимерщики должны разработать новые способы разрушения и (или) регенерации синтетических материалов. Должны быть созданы новые устройства и материалы в области медицины и строительства. Короче говоря, обществу потребуются обладающие воображением и новаторским даром создатели гигантских полимерных молекул.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

1. *Бильмейер Ф.*, Введение в химию и технологию полимеров, ИЛ, М., 1958.
2. *Mark H. F.*, Giant Molecules (Life Science Library), Time-Life Books, New York, 1966.
3. *Melville H.*, Big Molecules, The Macmillan Co., New York, 1958.
4. *Sorenson W. R., Campbell T. W.*, Preparative Methods of Polymer Chemistry, second edition, Interscience Publishers, New York, 1968.
5. *Беннит М.*, Ненасыщенные полиэферы, «Химия», М., 1968.
6. *Берлин Л. Л., Кедрин Т. Я., Королев Г. В.*, Полиэфиракрилаты, «Наука», М., 1967.
7. *Догадкин Т. А.*, Химия эластомеров, «Химия», М., 1972.

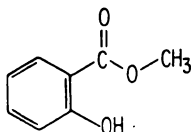
5

Молекулы милосердия

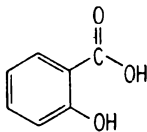
Обезболивающие вещества

Среди замечательных веществ, используемых в медицине для уменьшения болей и облегчения страданий, наибольшей популярностью пользуется ацетилсалициловая кислота — аспирин. Это вещество недорого, и его употребление не вызывает развития пристрастия к нему. Замечательным свойством аспирина является способность понижать температуру и уменьшать местные воспалительные процессы, а также способствовать выведению из организма мочевой кислоты (отложение которой вызывает мучительные боли у больных, страдающих подагрой) (см. гл. 7, раздел, посвященный простагландинам). Нежелательным побочным эффектом при применении этого лекарственного препарата чаще всего является желудочно-кишечное кровотечение. Кроме того, у некоторых людей прием даже небольших доз аспирина вызывает столь сильную аллергическую реакцию, что его дальнейшее применение может привести к смертельному исходу. Однако, судя по тому, что потребление аспирина в США ежегодно составляет много тысяч тонн, его достоинства заставляют больных забывать об опасности.

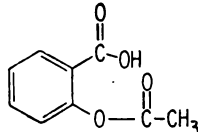
Аспирин является необычным лекарственным препаратом также и потому, что он не обнаружен в природе. Почти все другие издавна применяемые в медицине органические молекулы встречаются в природе в растениях. В качестве наиболее выдающихся примеров приведем хинин и морфин. Аспирин же представляет собой молекулу, созданную искусственно и впервые синтезированную в лаборатории химиками-органиками. Однако для полного синтеза аспирина человек лишь модифицировал углеродный скелет салициловой кислоты, выделенной из растений.



метилсалицилат
(масло из гаултерии)

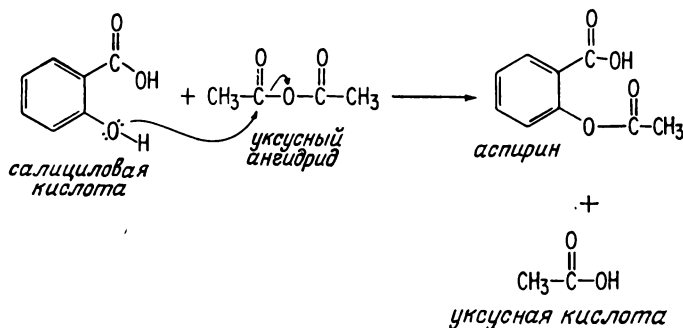


салициловая
кислота

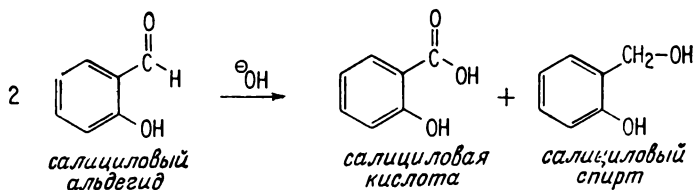


ацетилсалициловая
кислота (аспирин)

Впервые синтез аспирина был осуществлен Шарлем Герхардом в 1853 г. в Страсбурге путем ацетилирования салициловой кислоты уксусным ангидридом



Салициловая кислота была получена и названа спировой кислотой в 1835 г. немецким химиком Карлом Лёвигом, который выделил ее из смеси продуктов, образовавшихся при действии щелочи на салициловый альдегид. По-видимому, при этом между двумя молекулами альдегида происходит реакция окислительно-восстановительного диспропорционирования — реакция, которая была открыта позже (в 1853 г.) итальянским химиком Станислао Канниццаро и теперь известна под названием «реакция Канниццаро».

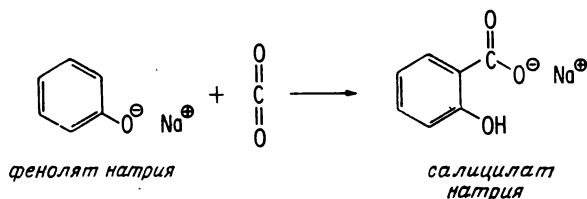


Салициловый альдегид был получен несколькими годами ранее (в 1831 г.) швейцарским фармацевтом Иоганном Пагенstechером при перегонке сока луговых растений. Одна из разновидностей этих растений носит название *Spiraea Salicifolia* (таволга иволлистная). Отсюда происходит и название «аспирин», причем начальная буква «а» добавлена для обозначения ацетила.

Другим давно обнаруженным природным источником вещества, обладающего углеродным скелетом салициловой кислоты, являются листья растения гаултерии. Извлеченный из этих листьев экстракт, называемый маслом из гаултерии, содержит, как показали в 1843 г. французский химик Огюст Каур и американский химик Вильям Проктер, в качестве основного компонента метилсалицилат. Масло из гаултерии используют как ароматическое вещество, а в медицине — как противовоспалительное кожное расти-

вание. Метилсалицилат легко гидролизруется до салициловой кислоты.

Салициловая кислота оказывает на организм человека такое же благоприятное действие, как и аспирин (т. е. является обезболивающим, жаропонижающим, противовоспалительным и мочегонным средством). Благодаря этому, а также потому, что вскоре (в 1859 г.) Германом Кольбе был разработан удобный недорогой метод синтеза салициловой кислоты в больших масштабах, во второй половине XIX в. она получила довольно широкое распространение для лечения артритов и подагры. По методу Кольбе, фенолят натрия и двуокись углерода нагревают при давлении в несколько атмосфер. При этом происходит карбоксилирование молекулы фенола в *орто*-положении, в результате чего образуется натриевая соль салициловой кислоты



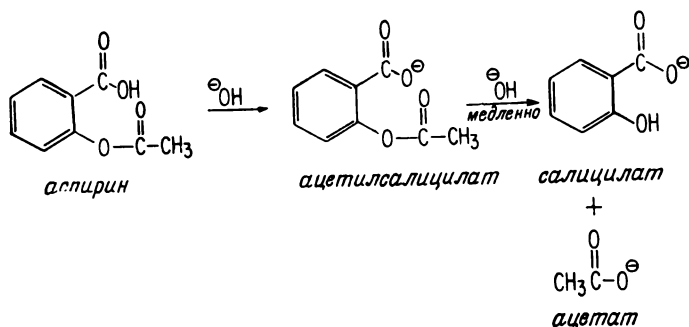
Реакция представляет собой нуклеофильную атаку *орто*-положения фенола двуокисью углерода, подробно рассмотренную в разделе, посвященном фенолформальдегидным смолам.

Кислотность салициловой кислоты выше, чем кислотность аспирина, и поэтому салициловая кислота вызывает сильное раздражение и поражение слизистой рта, горла и желудка. Для того чтобы избежать этого, часто ее назначают в виде раствора натриевой соли, однако у многих больных сладковатый вкус этого лекарства вызывает тошноту. Все это привело к тому, что сама салициловая кислота никогда не пользовалась той популярностью, которую приобрело ее ацетильное производное. В настоящее время салициловую кислоту используют только для наружного применения с целью удаления участков ороговевшей ткани, например мозолей.

Хотя ацетилирование салициловой кислоты, т. е. синтез аспирина, было осуществлено Герхардом в 1853 г., в течение 40 лет эта реакция не привлекала к себе внимания. Затем в 1893 г. химик Феликс Гофман, работавший в фирме «Bayer», вновь занялся изучением реакции ацетилирования в надежде получить в результате этой реакции вещество, которое могло бы облегчить страдания его отца-ревматика, но при этом обладало бы более приятным вкусом. Его надежды оправдались, и фирма «Bayer» получила новый продукт.

Механизм действия аспирина все еще остается тайной (гл. 7). Он не растворяется в кислой водной среде, существующей в желудке, и поэтому попадает из желудка в кишечник практически не-

измененным. В щелочной среде, существующей в кишечнике, он растворяется, и в результате диссоциации образуется ацетилсалицилат-анион. Затем под действием щелочной среды он начинает медленно гидролизаться, образуя салицилат- и ацетат-анионы. Растворенные ацетилсалицилат- и салицилат-анионы попадают в кровь и доставляются в различные ткани тела. Гидролиз ацетилсалицилата, приводящий к образованию салицилата, продолжается в токе крови.



В течение долгого времени считалось, что активным началом, обуславливающим физиологическое действие аспирина, является салицилат-анион, а не ацетилсалицилат-анион и что последний служит просто удобным поставщиком салицилат-аниона в организм. Это представление основывалось на первых клинических исследованиях, которые показали, что салицилат натрия столь же эффективен, как и аспирин, по своему жаропонижающему, противовоспалительному и мочегонному действию. Позже, однако, было показано, что во многих случаях аспирин — более сильное обезболивающее средство, чем салицилат натрия. Это зародило сомнение в правильности представления о том, что активной формой является салицилат-анион, однако это сомнение частично было опровергнуто предположением, что ацетилсалицилат-анион более подвижен в организме, чем салицилат-анион, и поэтому лучше может проникать в пораженные ткани. Попадая в пораженный участок, ацетилсалицилат-анион гидролизуеться, образуя активное обезболивающее вещество — салицилат-анион.

Однако более поздние данные привели к представлению о том, что ацетилсалицилат-анион может оказывать действие независимо от своей способности гидролизаться до салицилат-аниона. Так, аспирин весьма эффективно предотвращает покраснение кожи, обычно вызываемое кремами, содержащими никотинаты, в то время как салицилат натрия, применяемый в таких же дозах, неэффективен. Теоретически аспирин должен был бы оказывать такое же воздействие на человека, как и салицилат натрия, поскольку

аспирин в организме медленно гидролизуеться, образуя салицилат-анионы. Понятно также, что аспирин может оказывать некоторое действие, которого не может оказывать салицилат натрия, просто потому, что ацетилсалицилат-анион по структуре отличается от салицилат-аниона.

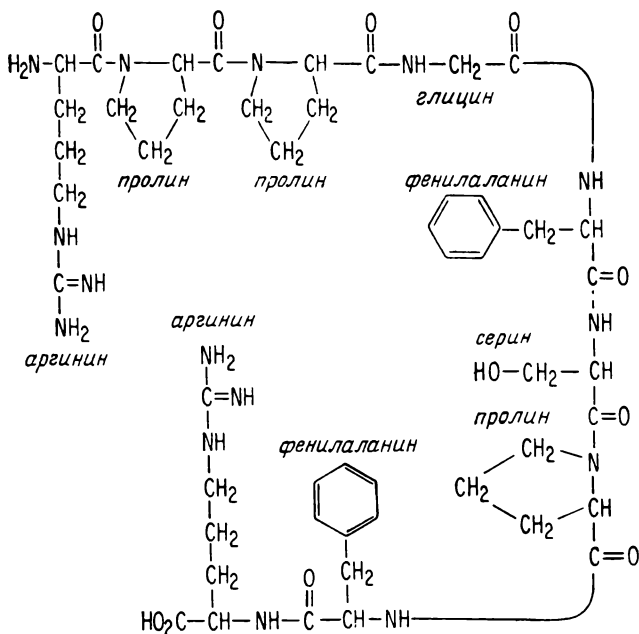
Однако как же на самом деле действует аспирин (или салицилат) на молекулярном уровне? Это сложный вопрос, с одной стороны, потому, что аспирин обладает полифункциональным действием, и вряд ли можно ожидать, что, скажем, его болеутоляющее и мочегонное действия будут одинаковыми по силе. Даже в пределах одной из своих функций, например как болеутоляющее, его активность может быть различной — так, он может в неодинаковой степени снимать головные боли и боли в суставах.

И все же в пределах одной и той же функции, скажем в качестве болеутоляющего средства, должно быть сходство в механизме действия аспирина. Роль обезболивающей молекулы состоит в том, что она каким-то образом препятствует действию молекулы, вызывающей боль. Каким же образом это осуществляется? Обезболивающая молекула может либо реагировать с молекулой, вызывающей боль, в результате чего изменяется структура, а следовательно, и способ воздействия этой последней, либо блокировать некоторые активные центры нервных окончаний, к которым обычно присоединяются молекулы, вызывающие боль, в результате чего возникает болевое ощущение.

Одной из довольно хорошо известных молекул, вызывающих боль, является нонапептид брадикинин, т. е. пептид, состоящий из девяти аминокислотных остатков. Он принадлежит к числу веществ, выделяемых кровью в местах повреждений, например в ранах или местах, инфицированных бактериями (см. стр. 100). Этот пептид получается при отщеплении «хвоста» гигантской молекулы белка, входящей в гемоглобиновый комплекс, который осуществляет перенос кислорода из легких ко всем тканям организма.

Внутривенное введение брадикинина морской свинке вызывает бронхоспазм — резкое сокращение мускулов гортани, в результате которого затрудняется дыхание и часто может наступать удушье. Прием небольшой дозы аспирина за несколько минут до введения брадикинина полностью предотвращает бронхоспазм.

Однако, что довольно любопытно, аспирин не всегда является антагонистом брадикинина. Так, например, если вводить брадикинин морской свинке не внутривенно, а под кожу, животное начинает чесать и лизать это место, причем предварительный прием аспирина не изменяет эту реакцию. Таким образом, по-видимому, аспирин блокирует действие брадикинина не путем прямой атаки его молекулы; он может блокировать действие брадикинина, сам присоединяясь к некоторым (но не ко всем) типам рецепторных центров, к которым обычно присоединяется брадикинин, вызывая раздражающий или болевой эффект.

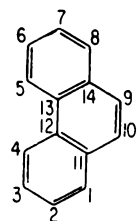


ДРУГИЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА — МОРФИН И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

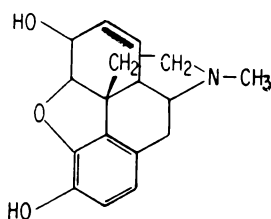
Органической молекулой, веками занимающей главенствующее место в арсенале средств, используемых врачами для облегчения жестоких болей, является морфин. Морфин — основной действующий компонент опия и как таковой использовался еще в те времена, к которым относятся первые дошедшие до нас письменные источники. По обезболивающему действию морфин в 50 раз превосходит аспирин. Основными недостатками морфина являются возникновение болезненного пристрастия к нему и угнетение дыхания.

Несмотря на то что морфин в течение столь долгого времени был незаменим в медицинской практике, в чистом виде он был выделен из опия только в 1803 г. Затем прошло еще более 100 лет, прежде чем в 1925 г. была предложена, хотя и не полностью установлена, правильная структура этой сложной молекулы. Часть этой победы принадлежит Джону Гуланду и Роберту Робинсону, работавшим в Англии.

Молекула морфина на первый взгляд в целом кажется очень сложной, однако, если рассматривать ее как производное фенантрена, она оказывается довольно простой. Скелет морфина отличается от скелета фенантрена в основном наличием мостика —N—C—C— между атомами 9 и 13.



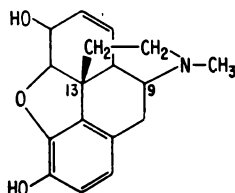
фенантрен



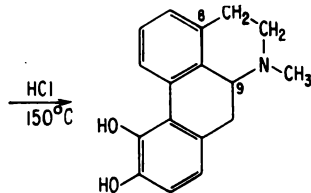
морфин

В структуре, предложенной Гуландом и Робинсоном, не было точно установлено место присоединения углеродного конца этого мостика; в настоящее время известно, что он присоединен к 13-му атому.

Впервые мысль о наличии в молекуле морфина углеродного скелета молекулы фенантрена возникла в 1881 г., когда при перегонке морфина над цинковой пылью был выделен фенантрен. В результате осуществления ряда других реакций, связанных с разрушением молекулы морфина, было установлено положение атомов кислорода. В 1949 г. Рудольф Грев в Германии синтезировал производное фенантрена, у которого мостик —N—C—C— соединял положения 9 и 13. Оказалось, что это производное идентично продукту, образуемому при разложении морфина, что явилось веским подтверждением предположения о том, что в морфине углеродный конец мостика присоединен в положение 13. Одной из причин, почему вопрос о положении мостика оказался столь сложным, было то, что в горячей соляной кислоте молекула морфина разлагается и перегруппировывается со смещением углеродного конца мостика, образуя апоморфин. Вначале не подозревали о наличии перегруппировки и считали, что морфин имеет такой же азотуглеродный скелет, как и апоморфин.



морфин

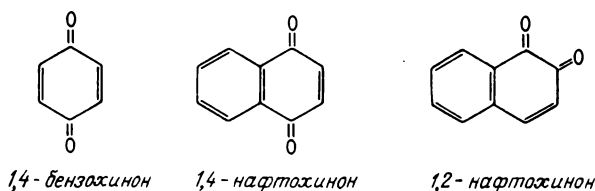


апоморфин

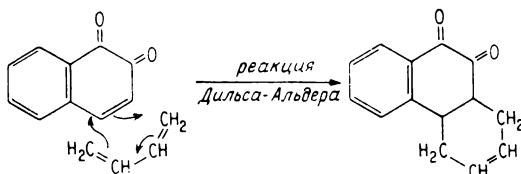


Полный синтез морфина, осуществленный Маршаллом Гэйтсом в 1952 г., довершил установление его структуры. По традиции, предполагаемая структура не считается «доказанной» до тех пор, пока она не будет синтезирована из простых молекул, обладающих надежно установленными структурами, и пока не удастся показать, что продукт такого синтеза идентичен веществу, о котором

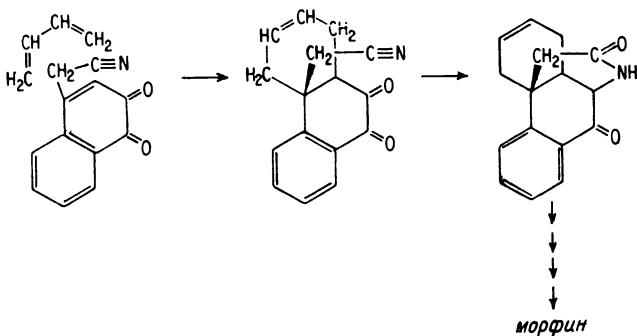
идет речь. Ключевой стадией синтеза морфина явилось присоединение бутадиена к соответствующему производному 1,2-нафтохинона. Реакция присоединения такого типа называется реакцией Дильса—Альдера; она получила свое название по имени открывших ее ученых. Эта реакция широко используется для синтеза молекул, содержащих шестичленные кольца, которые встречаются во многих природных продуктах. Она состоит в присоединении диена к олефину. Обычно олефин активируют, вводя по соседству с двойной углерод-углеродной связью карбонильную группу, как, например, в хиноне.



При присоединении диена к двойной связи 1,2-нафтохинона образуется углеродный скелет фенантрена, обнаруживаемый в морфине.

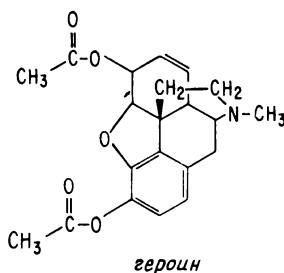
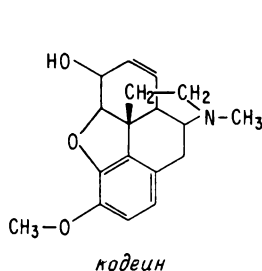


Для синтеза морфина было специально получено производное нафтохинона, содержащее в соответствующем положении цианометильную группу ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$), которая затем в результате ряда реакций была превращена в $\text{C}-\text{C}-\text{N}$ -мостик морфина.



Синтез морфина в лаборатории — медленный и трудоемкий процесс. Тем не менее молекула морфина была и остается в центре внимания огромного числа лабораторных исследований. Основная цель этих работ — попытаться так модифицировать структуру молекулы, чтобы устранить нежелательные свойства морфина, такие, как болезненное пристрастие к нему и угнетение дыхания, не снижая в то же время его способности оказывать обезболивающее действие. Хотя такая цель еще полностью не достигнута, однако эти исследования дали интересные сведения и позволили получить новые полезные лекарственные препараты, частично получаемые синтетическим путем. Кроме того, подобное исследование позволяет установить связь между структурой молекулы и оказываемым ею физиологическим действием.

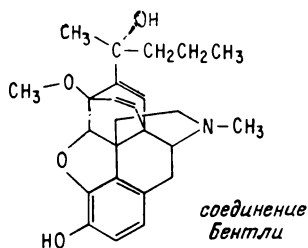
Хорошо известны два простых производных морфина — кодеин и героин: кодеин представляет собой метилморфин, а героин — ди-ацетилморфин.



Кодеин, как и морфин, присутствует в опиоиде, но в столь малых количествах, что обычно его получают метилированием более распространенного морфина. Кодеин в меньшей степени вызывает развитие стойкой привычки к нему и применяется как местное анестезирующее средство, а также как наркотик в составе лекарств от кашля.

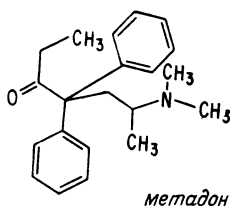
Героин в природе не встречается, и его получают, ацетилируя морфин, так же, как синтезируют аспирин, ацетилируя салициловую кислоту. Героин настолько опасен с точки зрения развития болезненного пристрастия к нему, что в США его производство и импорт запрещены законом.

Замечательным примером вещества, обладающего очень сильным наркотическим действием, может служить полученная недавно структурная модификация морфина. Это соединение, синтезированное английским химиком К. Бентли, обладает в 10 000 раз более сильным действием, чем морфин. Один миллиграмм этого вещества способен сделать послушным дикого слона.

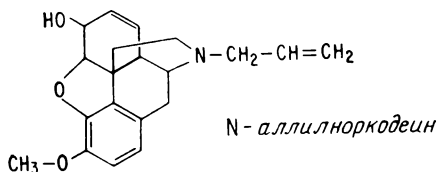


Однако надежды на то, что незначительные количества этого вещества могут быть использованы для человека как обезболивающее средство, которое при том не угнетало бы дыхания, не оправдались. Получены также доказательства того, что при употреблении этого вещества развивается болезненное пристрастие к нему. В течение долгого времени все попытки избавиться от нежелательных побочных свойств оказывались тщетными. По-видимому, лишь вещества, обладающие слабым обезболивающим действием, свободны от возникновения пристрастия к ним.

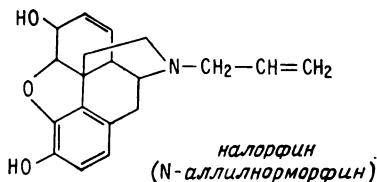
Структурным аналогом морфина, нашедшим широкое применение как менее опасный (с точки зрения развития пристрастия к нему), является метадон. Однако и метадон относят к наркотикам, способным приводить к наркомании.



Достигнутые в последнее время успехи по крайней мере в частичном отделении «добра от зла» у молекул, аналогичных морфину, связаны с открытием, сделанным более 50 лет назад, значение которого не было оценено по заслугам в течение десятилетий. Юлиус Пол, химик из университета Бреслау, в молекуле кодеина удалил метильную группу, присоединенную к атому азота, и заменил ее аллильной группой ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$). Получившаяся в результате такой замены молекула названа N-аллилноркодеином (приставка нор- указывает, что атом углерода удален из молекулы). Введение этого аллильного производного животному, которому до этого дали морфин, противодействовало угнетению дыхания.



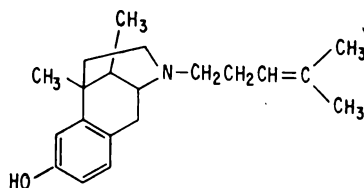
Однако на этот факт не обращали внимание вплоть до 1942 г., когда то же самое было проделано с морфином и был получен N-аллилнорморфин, известный под названием налорфина



Оказалось, что налорфин противодействует угнетению дыхания, а также острому отравлению — эффектам, вызываемым приемом морфина. При введении этого препарата наркоману быстро проявляются симптомы выведения наркотика из организма. К сожалению, испытания, проведенные на животных, показали, что налорфин не обладает обезболивающим действием.

Затем в 1954 г. в Главном Массачусетском госпитале Генри Бичер и Луи Ласанья попытались выяснить, может ли налорфин уменьшить вызываемое морфином угнетение дыхания, не снижая эффекта обезболивания. Они давали одной группе больных морфин и налорфин, а другой группе для сравнения — только налорфин. К удивлению, в отличие от результатов, полученных ранее в опытах на животных, налорфин сам по себе оказывал такое же обезболивающее действие, как и в сочетании с морфином. Наградой исследователям было то, что, как показали дальнейшие испытания, применение налорфина не вызывает возникновения пристрастия к нему. Это был первый пример мощного обезболивающего средства, к которому у человека не развивается пристрастия. До этого лишь слабые обезболивающие вещества не создавали угрозы возникновения привычки к их употреблению. Однако радость была недолговечной, поскольку дальнейшие исследования показали, что клинические дозы налорфина вызывают галлюцинации.

Одним из наиболее эффективных веществ, полученных в результате превращений морфина, является пентазоцин, синтезированный в институте Стерлинг-Винтропа.



пентазоцин

Он по эффективности не уступает морфину, облегчая послеоперационные боли, боли при родах, боли в сердце и др. Как показала современная практика, он не вызывает развития болезненного пристрастия к нему. Однако этот препарат нельзя квалифицировать как идеальное обезболивающее средство, поскольку он угнетает дыхание. Таким образом, поиски продолжают и будут продолжаться до тех пор, пока не будет получено идеальное средство.

КОКАИН И НОВОКАИН (ПРОКАИН)

Современная проблема злоупотребления наркотиками в США, особенно то зло, которое приносит героин, аналогична проблеме злоупотребления кокаином, которая особенно остро стояла в начале XX в.

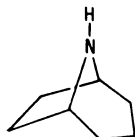
Однако проблема злоупотребления кокаином отчасти отличалась в том смысле, что кокаин был официально разрешенным препаратом в медицине и широко применялся для местной анестезии. Вследствие этого имелись большие легальные источники этого наркотика.

Героин, однако, официально запрещен в США даже для медицинских целей. В тех странах, где разрешено его применение как лекарственного препарата, власти осуществляют строгий контроль за его распространением. Этот очень мощный наркотик, вызывающий развитие сильного пристрастия к нему, разрешено применять только в случае раковых больных, находящихся в безнадежном состоянии. Героин производится нелегально, исключительно с целью наживы. Торговцы наркотиками наживаются на несчастьях наркоманов, готовых ради удовлетворения своей пагубной страсти даже на преступление.

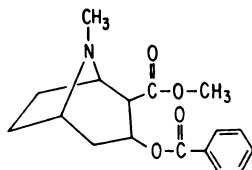
Между кокаином и героином имеются и другие различия. Героин обладает очень сильным свойством вызывать физическое и психологическое пристрастие к нему. Привыкание к кокаину лишь психологическое, однако оно настолько сильно, что человек, употребляющий кокаин, так же прочно «сидит на крючке», как и тот, кто привык к героину. Поэтому на практике единственная разница состоит в том, что лишение кокаина не вызывает столь сильных физических страданий при выведении наркотика из организма, какие испытывает человек, привыкший к героину. Однако длитель-

ное употребление кокаина вызывает серьезные психические расстройства, а лишение наркотика приводит кокаиниста в состояние тяжелой депрессии (см. обсуждение психомиметических средств в гл. 8).

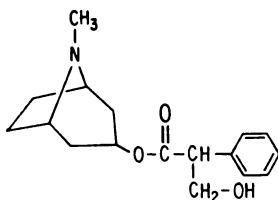
Другим отличием героина от кокаина является то, что героин — это синтетическое производное природного соединения морфина, в то время как кокаин встречается в природе в растении кока (южноамериканский кустарник). Кокаин является представителем алкалоидов группы тропана наряду с атропином (который, как и кокаин, служит стимулятором) и скополамином (представляющим со-



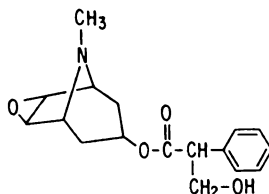
тропан



кокаин



атропин



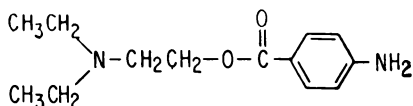
скополамин

бой седативное средство). Первый член ряда — тропан — представляет собой циклогептан, в котором атом азота образует мостик между атомами углерода в положениях 1 и 4.

Злоупотребления кокаином пошли на убыль* главным образом благодаря успехам химиков-органиков в получении структурных аналогов этого наркотика, достигнутым в результате попыток создания новой молекулы, которая сохраняла бы обезболивающие свойства кокаина, не оказывая свойственного ему деморализующего психологического действия. Эта цель была достигнута в 1905 г.,

* Недавно кокаин вновь стали применять как наркотик, поскольку он может быть получен в очень больших количествах и высокой чистоты. Торговцы наркотиками распространяют кокаин в виде нюхательного порошка. Известны многочисленные случаи сердечных приступов и параличей при глубоком вдыхании порошка кокаина.

когда был синтезирован прокаин (торговое название новокаина). Замена в медицине кокаина новокаином привела к тому, что достать кокаин стало гораздо труднее — весьма желательное социологическое следствие лабораторных исследований.



прокаин (новокаин)

Как и в случае героина и метадона, синтетический аналог проще, чем природный наркотик. Кажется, что между этими двумя молекулами мало сходства. Однако и тот и другой представляют сложные эфиры бензойной кислоты и спирта, содержащего полностью алкилированную (третичную) аминогруппу. В этом по крайней мере их сходство. Различия между этими двумя молекулами показывают, какие широкие возможности открываются перед химиками-органиками на пути их непрерывных попыток разделить за счет модификации структуры желательные и нежелательные свойства молекулы.

ТРАНҚВИЛИЗАТОРЫ, СНОТВОРНЫЕ И «СЫВОРОТКИ ПРАВДЫ»

Вы возбуждены? Примите пилюлю. Не можете уснуть? Примите пилюлю. Применяя соответствующие пилюли или инъекции, можно заставить подсудимого говорить правду. Как часто приходилось нам слышать это? Люди, особенно в высокоразвитых странах, прибегают к возбуждающим, успокаивающим, обезболивающим и даже снотворным средствам для того, чтобы лучше справиться со стрессом. Однако полагают, что даже Клеопатра принимала успокаивающие средства, когда Марк Антоний уезжал.

Пожалуй, Шекспир прекрасно выразил словами стремление человека забыться, избавиться от напряжения повседневной жизни. Макбет спрашивает врача:

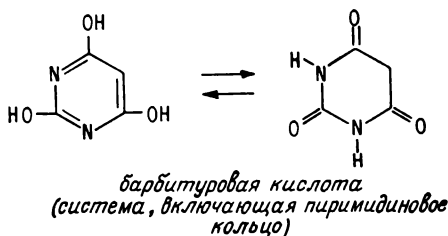
Ты можешь исцелить болящий разум,
Из памяти с корнями вырвать скорбь,
Стереть в мозгу начертанную смуту
И сладостным каким-нибудь дурманом
Очистить грудь от лагубного груза,
Давящего на сердце?*

Благодаря успехам химии синтезировано большое число соединений, по-видимому, отвечающих требованиям Макбета. Из лаборатории вышли снотворные, например барбитураты, и транквили-

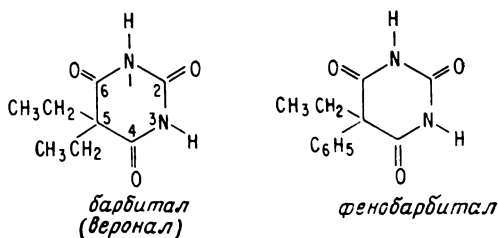
* Перевод М. Л. Лозинского.

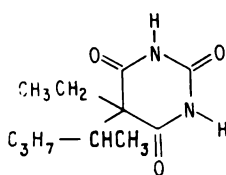
заторы, например фенотиазин, мепробаматы и хлордиазэпоксид. Однако практика показала, что сам по себе прием лекарств редко позволяет избавиться от психологических нагрузок без нежелательных последствий. Чем более мощным воздействием на психику обладает молекула, тем более вероятно, что она будет вызывать серьезные побочные эффекты. Врачи и их пациенты должны отчетливо представлять себе, что лекарственные препараты всегда дают одновременно разные биологические эффекты, не зависящие друг от друга. Обычно лекарства распространяются по всему организму, оказывая как желательное, так и нежелательное воздействие на процессы, происходящие в организме человека. Имея в виду это предостережение, рассмотрим химизм действия некоторых снотворных, успокаивающих средств и транквилизаторов.

Барбитураты (замещенные пиримидины) известны уже сотни лет. В настоящее время годовое производство этих соединений составляет около 1000 т — количество, достаточное для того, чтобы каждый мужчина, женщина и даже ребенок получили около пятнадцати обычно прописываемых доз в год. Исходное соединение, барбитуровая кислота, впервые была получена в 1864 г. профессором Иоганном Фридрихом Вильгельмом Адольфом фон Байером, который, как полагают, назвал препарат по имени своей приятельницы Барбары.

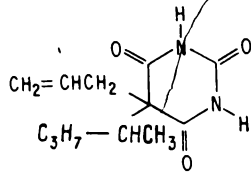


Сама барбитуровая кислота не обладает ни снотворным, ни наркотическим действием. Согласно приведенной выше формуле, она может существовать как в енольной, так и в кетонной форме (см. приложение). Следующие пять 5,5-дизамещенных производных барбитуровой кислоты оказывают сильное угнетающее действие на центральную нервную систему:

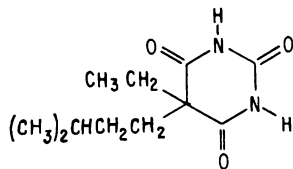




пентобарбитал
(нембутал)

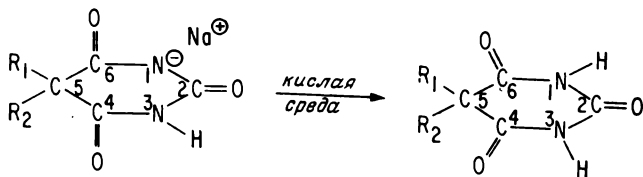
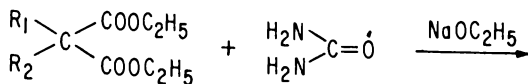


секобарбитал
(секонал)

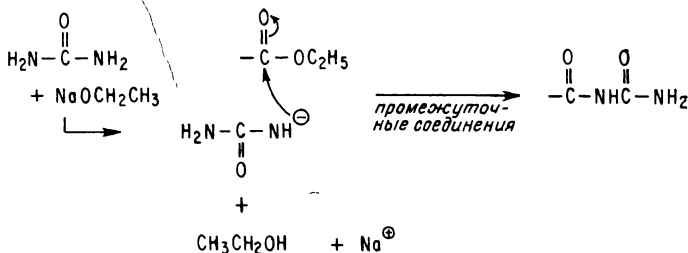


амобарбитал
(амитал)

Барбитураты можно получить при помощи хорошо изученных реакций, включающих конденсацию мочевины и соответствующего дизамещенного эфира малоновой кислоты в сильнощелочной среде



Первоначальная реакция идет потому, что атомы азота мочевины в присутствии этилата натрия становятся сильно нуклеофильными. Они могут атаковать сложноэфирные группы малонового эфира



Следует заметить, что барбитуровые кислоты образуют натриевые соли вследствие наличия активных енолизирующихся атомов водорода у азота (относительно енолизации см. приложение). Строго говоря, название «барбитураты» следует относить к солям щелочных металлов этих пириимидиновых соединений. В медицине общим названием «барбитураты» обозначают как сами свободные соединения, так и их соли.

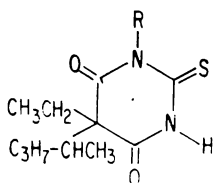
Каждый из барбитуратов обладает специфическим наркотическим действием. Обычно доза составляет 10—100 мг и более. Как упоминалось выше, все эти производные пириимидина угнетают центральную нервную систему. Барбитал обладает продолжительным снотворным действием. Фенобарбитал в большей степени является противоконвульсивным, чем наркотическим средством. Нембутал и секонал похожи на барбитал по своим биологическим свойствам, если не считать того, что они действуют быстрее и менее продолжительное время.

Были ошибочные сообщения о том, что амитал является «сывороткой правды». Но этот барбитурат скорее обладает широким спектром успокоительного воздействия и большим терапевтическим индексом*, что позволяет достигать очень сильных эффектов. У некоторых пациентов этот препарат снимает торможение, связанное с мучительными, глубоко спрятанными воспоминаниями. Но это не значит, что инъекция амитала заставляет говорить правду.

Близкий аналог амитала — пентотал или натрийпентотал — используют в качестве общего анестезирующего средства при внутривенном вливании.

Этот препарат получают конденсацией тиомочевины с соответст-

* Терапевтический индекс — это отношение максимальной переносимой дозы к минимальной эффективной дозе. Высокие значения этого индекса показывают, что может быть получен чрезвычайно сильный эффект.



$R = H$, *пентотал*

$R = Na$, *натрийпентотал*

вующим дизамещенным малоновым эфиром (по механизму эти реакции аналогичны реакциям, приведенным выше для других барбитуратов). Применение пентотала в качестве общего анестезирующего средства требует строгого контроля, поскольку требуемые для анестезии количества составляют около 75% летальной дозы. Несмотря на это, способность обеспечивать хорошую релаксацию, быстрое действие и быстрое выведение из состояния наркоза делают пентотал важным средством современной хирургии.

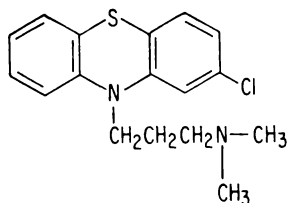
К сожалению, использование барбитуратов в качестве успокоительных и снотворных препаратов привело к сильному физическому привыканию к ним. Люди, обычно пользующиеся этими препаратами, обнаруживают, что для достижения желаемого эффекта им нужны все большие дозы. В результате нередко случаются приемы людьми, пользующимися этими снотворными, слишком больших доз, которые приводят к столь сильному угнетению участков мозга, контролирующих деятельность сердца и легких, что наступает смерть. Было показано, что употребление алкоголя в период действия барбитуратов может иметь трагические последствия. По-видимому, депрессивное воздействие на центральную нервную систему комбинации алкоголя и барбитуратов во много раз усиливается и превышает действие гораздо более высоких доз каждого из этих средств в отдельности.

Известно, что в древности индусы употребляли растение раувольфию и его экстракты в медицинских целях. Они использовали эти препараты для лечения эпилепсии, хронических головных болей и как противоядие при укусах змей. (Один из видов этого растения в настоящее время называется *Rauwolfia serpentina*.) К числу основных активных агентов раувольфии относится резерпин. Он был охарактеризован и синтезирован.

Алкалоиды раувольфии способны взаимодействовать в организме с запасами адреналина, серотонина и других важных в биологическом отношении аминов (гл. 8). В результате они оказывают успокаивающее действие, снимая возбуждение, вызываемое этими аминами; снижается кровяное давление и скорость обмена веществ. При укусах змей такое замедление всех процессов приводит к тому, что попавшие в организм токсины не так быстро распространяются. За это время могут быть мобилизованы естественные

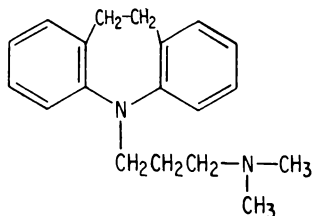
защитные силы организма, которым удается справиться с вторгшимся ядом.

Фенотиазины широко применяются в качестве транквилизаторов. Хлорпромазин, первый представитель этой группы молекул, назначают психически больным людям, в том числе страдающим тяжелыми болезнями и утратившим трудоспособность.



хлорпромазин

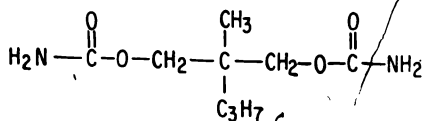
Структура хлорпромазина довольно сложна. В некотором смысле она не отличается от отдельных галлюциногенов, обсуждаемых в гл. 8. В отличие от барбитуратов фенотиазины оказывают только успокаивающее, но не снотворное действие. Прием хлорпромазина шизофрениками под контролем врачей позволяет вернуть их почти к нормальному образу жизни. Механизм действия этих лекарств в основном пока еще неизвестен. Проблема осложняется тем, что близкий аналог хлорпромазина — имипрамин — является сильно возбуждающим веществом, а не транквилизатором.



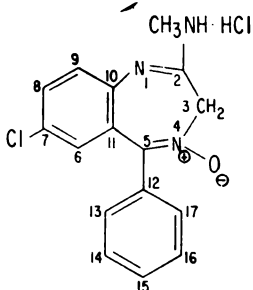
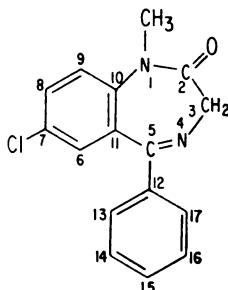
имипрамин

Мепробамат является представителем другого класса транквилизаторов. Этот препарат находит широкое применение, поскольку он, по-видимому, снимает беспокойство, не нарушая заметным образом нормального состояния. Наряду с оказываемым транквилизирующим действием он вызывает легкую эйфорию. Нервные люди обычно страдают от предчувствий, бессонницы, чувства неуверенности, что может приводить к разрушительным психосоматическим заболеваниям. Врачи часто назначают мепробамат с целью уменьшить беспокойство и помочь пациенту обрести чувство самообладания. В этом смысле транквилизаторы полезны. Они, однако, не лечат и не устраняют причин психических заболеваний.

мепробамат



Наконец рассмотрим молекулы бензодиазепина, представителями которых являются солянокислый хлордiazэпоксид (лимбриум) и diaзепам (валиум)

солянокислый
диазэпоксид

диазепам

Оба эти соединения применяют вместо мепробамата. Большинство проведенных испытаний показало, что по силе действия хлордiazэпоксид и diaзепам находятся между мепробаматом и более мощным хлорпромазином. Типичные дозы для хлордiazэпоксида и diaзепам лежат в широком интервале — в день для взрослых больных назначают от 5 до 100 мг и более. Метаболизм этих лекарств сложен. Единичная доза diaзепам, меченного три-тием, назначенная взрослому человеку, в основном выделяется с мочой: часть лекарства обнаруживается в виде соединения, не содержащего метильной группы у атома азота, часть — в виде соединения, содержащего в положении 3 гидроксильную группу, а часть — в виде N-деметилованного и 3-гидроксилированного соединения.

Хлордiazэпоксид и diaзепам похожи на другие транквилизаторы в том отношении, что их применение не сопровождается сопутствующим снотворным действием. Оба препарата применяются для различных целей, в том числе для снятия чувства тревоги, при неврозах, состояниях напряженности и даже при алкоголизме (часто эти препараты помогают справиться с симптомами алкогольного возбуждения).

Хотя токсичность хлордiazэпоксида и diaзепам невелика, наблюдаются значительные побочные реакции, в том числе появление сыпи на коже, тошнота, головные боли и ослабление половой

активности. Как и в случае барбитуратов и мепробамата, возникает пристрастие к ним. После выведения препарата из организма наблюдаются депрессия, потеря аппетита, бессонница и даже психоподобные состояния.

Вне всякого сомнения, снотворные и транквилизаторы заняли прочное место в химиотерапии. Однако следует помнить, что беспорядочное употребление этих препаратов приносит не пользу, а вред.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной главе мы проследили историю аспирина и показали, насколько широко он применяется. Детали механизма действия аспирина все еще неясны. Недавно появились сообщения о том, что аспирин тормозит синтез простогландинов (гл. 7). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы объяснить механизм процесса понижения температуры, вызываемого аспирином, и предотвращения бронхоспазма, вызываемого брадикинином.

Затем были рассмотрены алкалоиды типа морфина. Показано родство структур морфина, кодеина и героина. Рассмотрен также метадон. Механизм процесса развития пристрастия к этим наркотикам еще не понят. Экскурс в химию алкалоидов привел к кокаину и подобным ему препаратам, барбитуратам и транквилизаторам. Каждое из этих соединений занимает соответствующее место в медицинской практике. Ясно также, что в плохих руках эти препараты представляют большую опасность для здоровья человека.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

1. *Burger A., ed., Medicinal Chemistry, 3rd edition, Wiley-Interscience, New York, 1970.*
2. *Poynter F. H. L., Chemistry in the Service of Medicine, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1963.*
3. *Russo J. P., Take as Directed (our Modern Medicines), F. E. Shideman, ed., C. R. C. Press, Chemical Rubber Co., Cleveland, 1967.*
4. *Swidler G., Handbook of Drug Interactions, Wiley-Interscience, New York, 1971.*

Могущественные молекулы

Убийцы микробов

Как мы видели в гл. 5, человек накопил достаточный арсенал средств, защищающих его от боли и физических страданий. Обратимся теперь к проблеме болезней и к тому, как человек использовал чудесные молекулы, созданные природой, а затем сам создал большое число специфических молекул, помогающих отражать нашествие микробов.

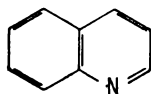
Во времена, предшествовавшие открытию хинина, т. е. примерно 300 лет назад, возбудители ужасной перемежающейся лихорадки — малярии — беспрепятственно развивались в крови человека. Даже в тех странах и городах, которые, казалось бы, совсем не подходили по климату для распространения этой болезни, например в Риме и Лондоне, малярия уносила много человеческих жизней. Переносчики этой болезни — зараженные плазмодиями комары *Anopheles*. В организме этих комаров плазмодии быстро размножаются. При укусе такого комара плазмодии со слюной комара попадают в кровь человека, а оттуда — в печень. В печени они размножаются, а затем проникают в эритроциты.

Хинин оказал почти невероятное лечебное действие на больных малярией, испытывавших изнурительные страдания, а зачастую и умиравших. Он нанес также сокрушительный удар по учению Галена — лжемедицинскому учению, в течение 1500 лет владевшему умами врачей и господствовавшему во врачебной практике, — с его слабительными и кровопусканиями. Хинин — это замечательная молекула, имеющая увлекательную историю.

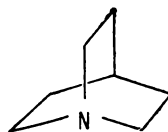
В свете этой истории кажется совершенно недопустимым, что малярия в последнее десятилетие все еще угрожает трети населения земного шара. Ежегодно от малярии умирает около 2 млн. человек, а число больных, страдающих хронической малярией, составляет сотни миллионов.

Способность хинина излечивать малярию связана со структурой его молекулы. Как же выглядит эта молекула?

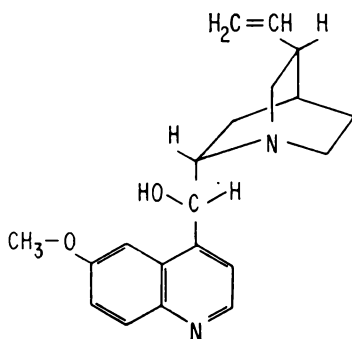
Молекула хинина состоит из хинолиновой и хинуклидиновой частей, соединенных друг с другом спиртовым углеродным атомом (карбинольный мостик).



хинолин

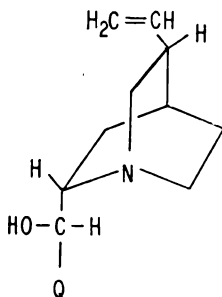


хинуклидин

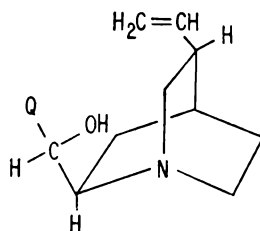


хинин

Хинин вырабатывается хинным деревом, родиной которого является Перу, и находится в коре этого дерева. Каким образом хинное дерево вырабатывает хинин — неизвестно. В коре его содержатся еще три алкалоида, по строению очень похожие на хинин, — хинидин, цинхонин и цинхонидин, которые также активны против возбудителей малярии. Своей исключительной популярностью хинин обязан лишь случайности — он был выделен первым из этих четырех алкалоидов. Хинин и хинидин отличаются конфигурацией асимметрического атома углерода хинуклидиновой части,

хинин
(и цинхонидин)

(Q-хинолинсвая часть молекулы)

хинидин
(и цинхонин)

присоединенного к карбинольному мостику. Цинхонидин и цинхонин не имеют метоксигруппы ($\text{CH}_3\text{O}-$) в хинолиновой части молекулы.

Как были открыты лечебные противомаларийные свойства коры хинного дерева — неизвестно. Существует много версий, касающихся того, как было сделано это открытие. Одна из них приписывает его священнику-иезуиту, который жевал кору различных деревьев для того, чтобы по вкусу отличать разные ботанические виды. Другая версия приписывает это открытие корабельному хирургу, который наблюдал, как горные львы, у которых была лихорадка, искали хинное дерево и жевали его кору. Третья версия утверждает, что страдавший малярией больной, внезапно сраженный приступом лихорадки и мучимый жаждой, в отчаянии напилсья из водоема, вода в котором была горькой от хинного дерева, поваленного в него недавней бурей, — и выздоровел.

Еще больше запутывает и без того неясное происхождение этого способа лечения следующее обстоятельство: некоторые историки полагают, что южноамериканские индейцы знали о противомаларийных свойствах коры хинного дерева задолго до открытия Нового Света, но скрыли это от европейцев в надежде на то, что болезнь уничтожит непрошенных чужеземцев. Другие, однако, утверждают, что индейцы не знали о лечебных свойствах коры, да и не нуждались в этом, поскольку малярия в Новый Свет была завезена европейцами.

Как бы то ни было, первое письменное сообщение о замечательном действии этого средства появилось в 1633 г. в Хронике Святого Августина, написанной отцом Каланча в Южной Америке. Он писал, что дерево, называемое хинным, имеет кору цвета корицы, которая, если ее измельчить в порошок и приготовить из этого порошка напиток, вылечивает лихорадку. Как ни странно, это сообщение не привело немедленно к экспорту коры хинного дерева в Европу, несмотря на большое число больных малярией.

Прошло еще двенадцать долгих лет, прежде чем, как рассказывает история, отец Тафур привез немного коры хинного дерева на церковный собор в Рим, жители которого тогда повально болели малярией. Успехи, достигнутые при лечении, вскоре побудили священников-иезуитов в Южной Америке начать отправку коры хинного дерева в Рим, где она стала называться «корой иезуитов». Паломники, посещавшие Рим, получали пакетики порошка, облегчавшего их страдания. Таким путем весть о новом лекарстве быстро разнеслась по всей Европе. Несмотря на популярность коры хинного дерева, врачи, воспитанные на учении Галена, не хотели и слышать о настое иезуитов. Согласно учению Галена, греческого врача, практиковавшего в Риме во втором веке, болезни происходят от нарушения равновесия между четырьмя началами в организме, а именно кровью, слизью, черной желчью и желтой желчью. Лечение, которое Гален рекомендовал при лихорадке, возникав-

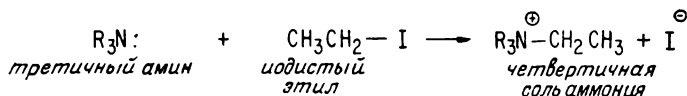
шей, по его представлениям, в результате нарушения равновесия между черной и желтой желчью, состояло в кровопускании или приеме слабительных или комбинации того и другого. Влияние Галена, очень широко распространенное благодаря тому, что им было написано более 500 книг, задержало развитие медицины примерно на 1500 лет вплоть до открытия «коры иезуитов». Конклав, состоявшийся в Риме в 1655 г., впервые в истории римской церкви прошел без смертей его участников от малярии. Распространению и более широкому применению спасительного порошка препятствовали также религиозные противоречия. В протестантских странах применение этого лекарства не разрешалось. В то время, когда проходил римский конклав, во время которого не умер ни один из участников, в Лондоне малярия продолжала косить население. Оливер Кромвель, ярый сторонник протестанства, был болен малярией, но он и слышать не хотел о том, чтобы попробовать это запрещенное средство, и умер от малярии в 1658 г.

Еще через двенадцать лет те лондонские богачи, которые могли позволить себе заплатить высокую цену, получили возможность вылечиться от малярии у некоего Роберта Тальбора, в недавнем прошлом безвестного, но предприимчивого помощника аптекаря. Хитрый Тальбор публично предупреждал об опасностях, связанных с применением коварного порошка иезуитов, а сам готовил и продавал его под видом своего собственного нового секретного лекарства. Однако его популярность скоро восстановила против него коллег из Королевского медицинского колледжа, поскольку он не пускал кровь и не применял слабительные. Выдвинутые против Тальбора обвинения в антигаленизме были вскоре сняты и вот почему. Король Карл II заболел малярией и обратился к Тальбору, который его вылечил. За это Тальбор был возведен в рыцари и ему было пожаловано звание королевского врача. После смерти Тальбора секрет его препарата был раскрыт, и постепенно кора из Перу получила признание.

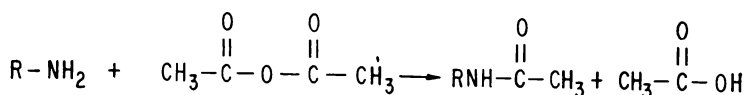
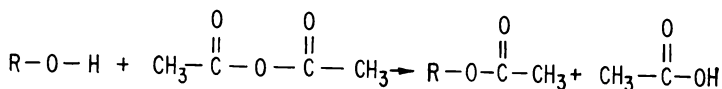
Следующим достижением в борьбе человека против малярии явилось выделение в 1820 г. двумя французскими фармакологами Жозефом Пеллетье и Жозефом Кавенту хинина из коры хинного дерева. Они не запатентовали свой метод, а просто дали возможность промышленникам изготавливать и продавать чистый хинин, что впервые дало миру мощное противомаларийное средство в необходимых количествах.

Первые попытки установить структуру молекулы хинина относятся к 1854 г., когда А. Стрекер выяснил его формулу $C_{20}H_{24}N_2O_2$. В конце прошлого века была получена и другая важная информация относительно структуры этой молекулы, хотя полностью ее строение не было известно. Было установлено, что оба атома азота являются третичными ($R_3N:$), поскольку каждый из них способен реагировать с молекулой иодистого этила, образуя четвер-

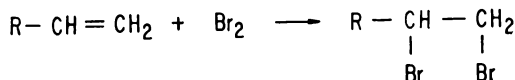
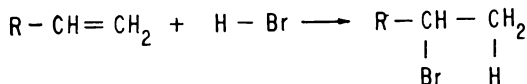
тичную соль аммония. Таким образом, молекула не содержит групп N—H



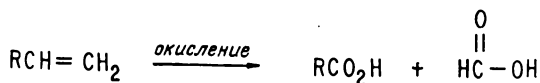
Поскольку при действии уксусного ангидрида образуется ацетилпроизводное, один из атомов кислорода должен входить в группу O—H — единственную способную ацетилироваться группу, которую можно составить из атомов, имеющих в хинине.



Наличие двойной связи было доказано путем получения продуктов присоединения (галогеноводородных кислот и брома)

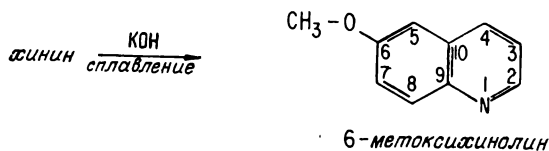


Установлено, что эта двойная связь — винильного типа ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), поскольку при окислении образуются две карбоновые кислоты, одна из которых является муравьиной:

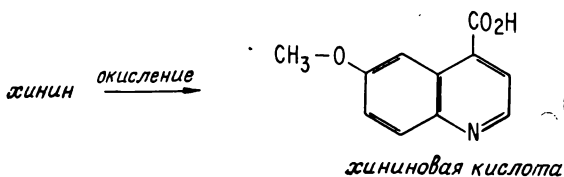


Таким образом, было известно, что молекула хинина содержит две третичные аминогруппы, спиртовую группу и винильную двойную связь.

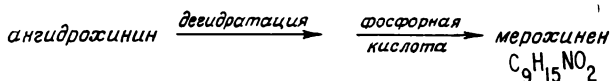
Первая важная информация об основном скелете молекулы появилась в 1883 г., когда было показано, что при сплавлении хинина со щелочью образуется 6-метоксипроизводное хинолина



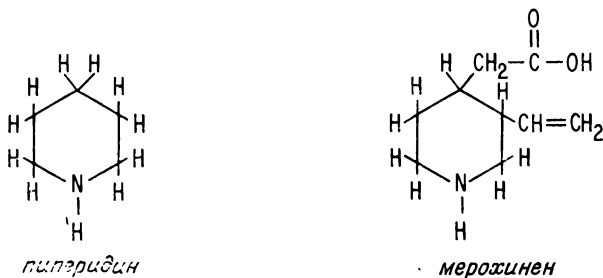
После того как установили, что окисленный фрагмент молекулы хинина имеет карбоксильную группу в положении 4, было высказано предположение, что, вероятно, этот фрагмент присоединен к остальной молекуле также в положении 4. Этот фрагмент был назван хининовой кислотой



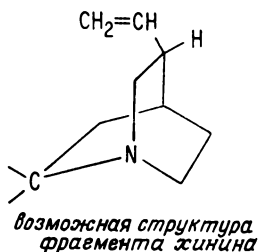
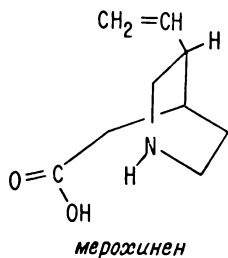
Хининовая кислота содержит 11 атомов углерода. Остальные 9 углеродных атомов хинина входят в другой фрагмент, получаемый при его разложении и называемый мерохиненом. Он был получен при разложении ангидрохинина под действием фосфорной кислоты



При помощи сложного ряда превращений родственных соединений в конце прошлого века было показано, что мерохинен представляет собой пиперидин, в котором в положении 3 имеется винильная группа, а в положении 4 — остаток уксусной кислоты



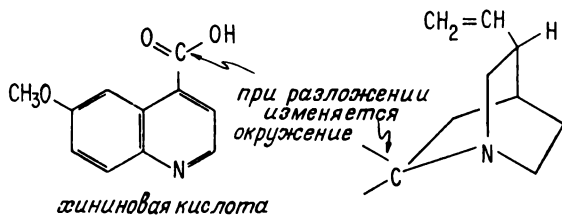
Рассмотрение различных атомов, входящих в молекулу мерохинена, с учетом того, что уже известно о молекуле хинина в целом, приводит к выводу, что в процессе разрушения молекулы атом углерода, входящий в карбоксильную группу, и атом азота изменяются. На это указывает тот факт, что в хинине нет ни карбоксильной группы, ни группы N—H. Простейшим способом воссоздания структуры молекулы является, таким образом, образование связи между углеродом карбоксильной группы и атомом азота. При этом образуется хинуклидиновая часть молекулы.

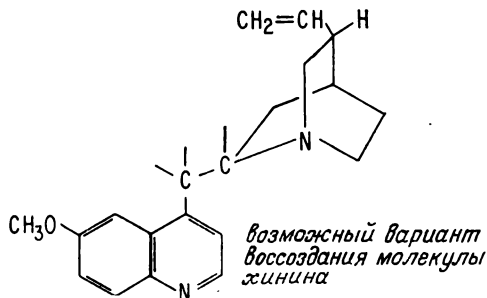


Так как при действии фосфорной кислоты никакие другие атомы этого фрагмента, состоящего из 9 углеродных атомов, не затрагиваются, местом, которым этот фрагмент присоединяется к остальной молекуле, является также углерод карбоксильной группы.

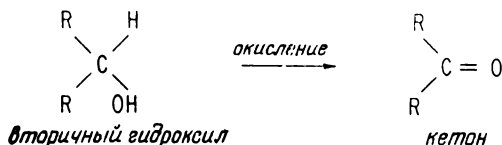
Из 11 атомов углерода, которые, как было показано ранее, входят во фрагмент, называемый хининовой кислотой, один атом углерода карбоксильный. Очевидно, этот атом также появляется уже при разложении молекулы, поскольку хинин не содержит карбоксильной группы. Таким образом, напрашивается наиболее простой путь воссоздания молекулы хинина в целом — соединение этих атомов друг с другом.

В подобной структуре имеются все атомы, входящие в молекулу хинина, кроме одного атома кислорода, который, как известно, входит в гидроксильную группу. Гидроксильная группа, вероятно,

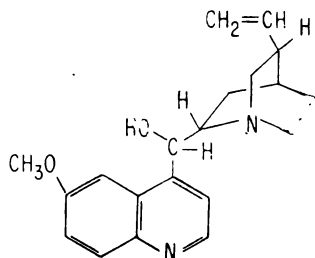




может находиться у любого из реакционноспособных атомов углерода. Если бы она находилась у углеродного атома хининовой кислоты, это была бы вторичная гидроксильная группа (R_2CH-OH), которая должна была бы окисляться непосредственно до кетона:



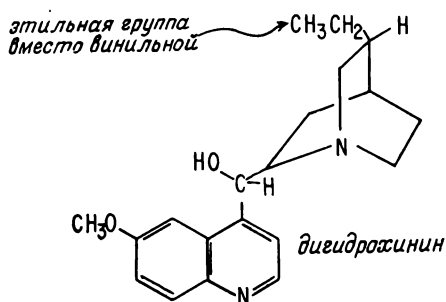
Возможен также и такой вариант, что гидроксильная группа присоединена к атому углерода, связанному с атомом азота. Учитывая стабильность молекулы, это гораздо менее вероятно. Во всяком случае, при такой структуре прямое образование кетона без разрушения скелета молекулы было бы невозможным. В 1907 г. было осуществлено прямое получение кетона, показавшее, что гидроксильная группа действительно является вторичной.



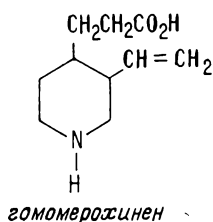
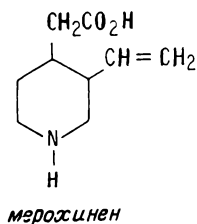
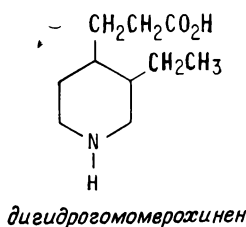
Угрожающий дефицит хинина в годы второй мировой войны ускорил осуществление полного синтеза этой предполагаемой структуры, который окончательно подтвердил бы ее справедливость и дал бы ответ на некоторые нерешенные вопросы стереохимии молекулы. Синтез хинина был блестяще осуществлен Р. Вудвордом и В. Дёрингом; сообщение об этом было опубликовано в 1945 г. Однако молекула является настолько сложной, что, веро-

ятно, никогда на практике источником хинина не станет полный его синтез. Кроме того, одновременно была успешно осуществлена интенсивная программа разработки более простых синтетических противомаларийных средств, которая дала в руки союзников средство борьбы с этой изнуряющей болезнью.

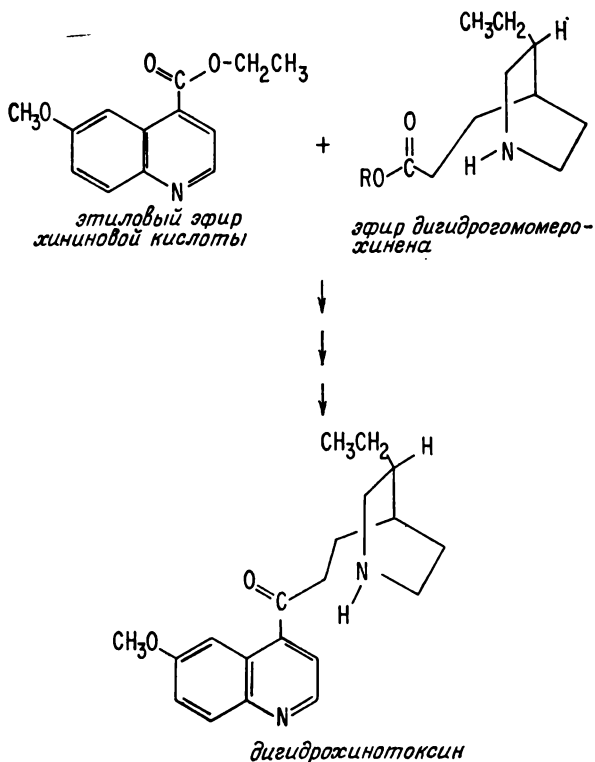
Тем не менее синтез хинина остается поистине классическим примером органического синтеза. Как отмечали Вудворд и Дёринг в статье, посвященной синтезу хинина, опубликованной в журнале Американского химического общества, они использовали при синтезе хинина проведенные ранее другими исследователями работы, вершиной которых явился синтез дигидрохинина, осуществленный за 15 лет до этого.



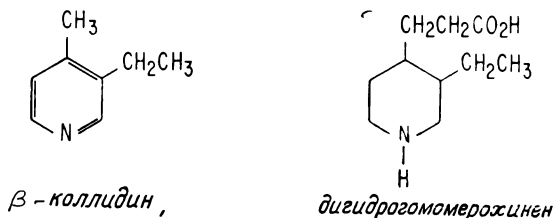
Полный синтез дигидрохинина был осуществлен благодаря получению и разделению стереоизомеров дигидрогомехрохинена. Это было сделано немецким химиком Рейбом, впервые предложившим правильную структуру хинина в 1908 г.



Остальная часть работы была уже выполнена. Хининовая кислота была синтезирована в 1912 г. независимо двумя группами исследователей. Рейб уже показал, что дигидрогоморохинен (полученный из природных источников) может присоединяться к эфирам хининовой кислоты, в результате чего образуется дигидрохинотоксин.

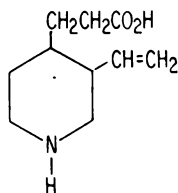


Сам хинотоксин был впервые получен из хинина Пастером еще в 1853 г. В 1918 г. Рейбу удалось превратить природный хинотоксин опять в хинин. Таким образом, единственным недостающим звеном полного синтеза дигидрохинина был синтез дигидрогоморо-



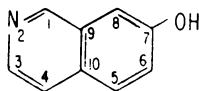
мерохинена. В 1931 г. Рейб осуществил этот синтез, исходя из β -коллидина, впервые синтезированного за 10 лет до этого.

Учитывая результаты всех этих работ, Вудворд и Дёринг рассудили, что переход к хинину можно будет легко осуществить, если получить гомомерохинен. Поэтому они направили свои усилия на синтез этого вещества.



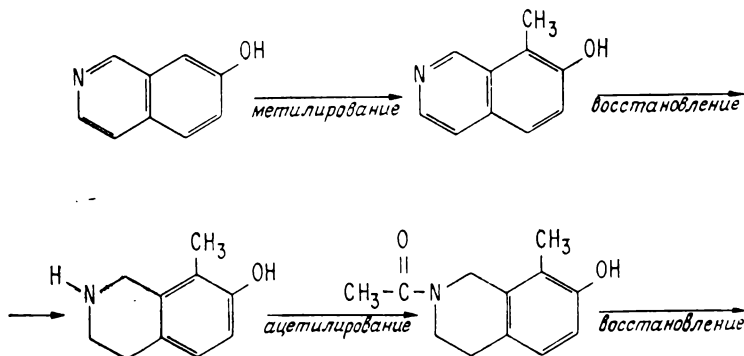
гомомерохинен

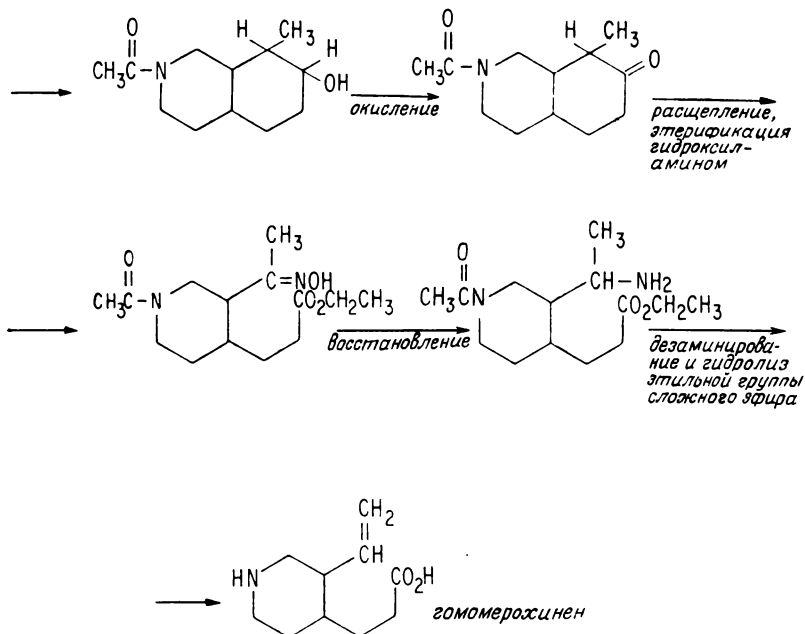
В качестве исходного соединения они выбрали 7-оксиизохинолин, поскольку эта молекула содержит почти полный азот-углеродный скелет гомомерохинена и синтез ее уже был осуществлен Фритчем в 1895 г.



7-оксиизохинолин

Не вдаваясь во множество трудностей и осложнений, сопровождающих превращение 7-оксиизохинолина в гомомерохинен, сокращенно схема этого синтеза приведена ниже:

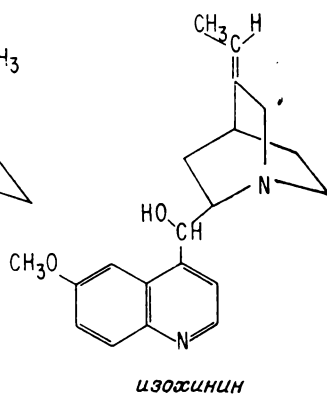
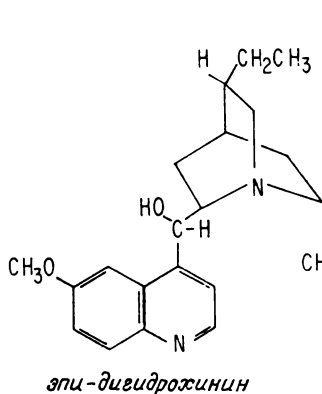
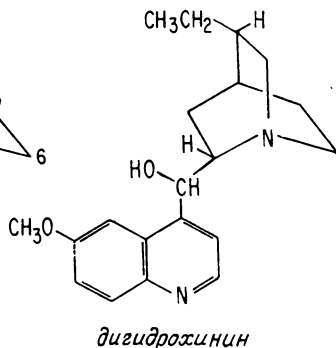
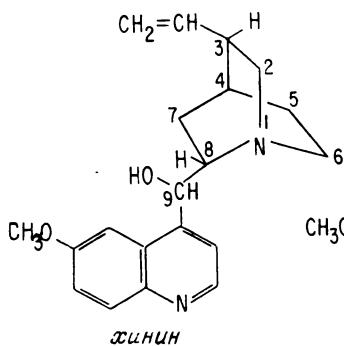




Превращением гомомерохинена в хинотоксин (аналогично тому, как это уже было проведено для дигидропроизводного) завершился полный синтез хинина. Таким образом, осуществились юношеские честолюбивые стремления Р. Вудворда, который удостоился за свою работу Нобелевской премии и стал признанным мастером в области органического синтеза.

Поскольку попытки получить новые более легко синтезируемые вещества, обладающие противомаларийным действием, не прекращались, вполне естественным было стремление выяснить, какие же участки молекулы хинина ответственны за его противомаларийную активность. Довольно сенсационным (учитывая интенсивные попытки получения хинина в начале 40-х годов) явилось открытие, что восстановление винильной группы, приводящее к дигидрохинину, не изменяет значительно противомаларийной активности хинина (см. стр. 128).

Даже при обращении конфигурации атома углерода в положении 3, в результате чего образуется *эпи*-дигидрохинин, молекула сохраняет свою противомаларийную активность. Более того, миграция двойной связи, при которой образуется изохинин, мало влияет на противомаларийные свойства. Однако при обращении конфигурации атома углерода в положении 9 (входящего в карбинольную группу), в результате чего образуется *эпи*-хинин, молекула утрачивает способность оказывать противомаларийное действие. Для противомаларийной активности важна также связь

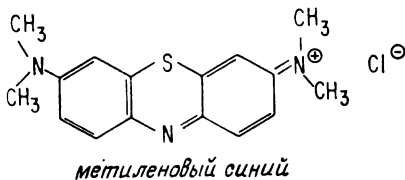


между атомом углерода в положении 8 и атомом азота, входящим в хинуклидиновую часть молекулы. Разрыв этой связи превращает хинин в неактивное производное пиперидина.

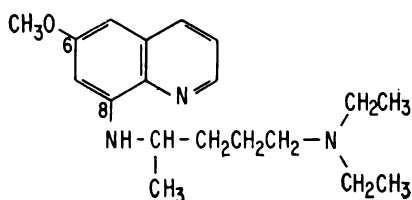
СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА

Поиски легко синтезируемых производных хинина начались в Германии в годы первой мировой войны. Любопытно отметить, что в первую мировую войну в отличие от второй мировой войны источники хинина находились в руках союзников.

Немецкие химики начали с метиленового синего, который, как стало известно еще в 1891 г., обладает некоторой противомаларийной активностью.



В результате ряда модификаций структуры различных частей молекулы метиленового синего они получили первый синтетический противомаларийный препарат, названный памахином. Памахин представляет собой 6-метоксихинолиновый фрагмент хинина, содержащий в положении 8 диалкиламиноалкиламинную боковую цепь.



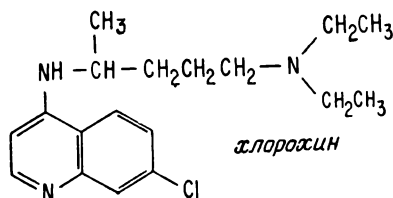
памахин

Дальнейшие опыты привели, однако, к созданию менее токсичной молекулы, оказывающей более эффективное воздействие при обострениях малярии. Этот препарат был назван атебрином (известен также как хинакрин или мепакрин); в его молекуле имеется такая же боковая группа, как и в памахине, а также ароматическое кольцо, замещенное атомом хлора. Атебрин широко применялся в армии союзников в годы второй мировой войны.



атебрин

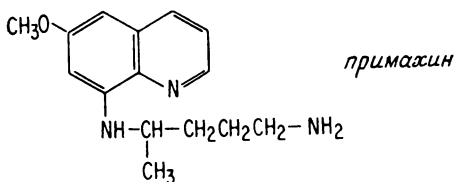
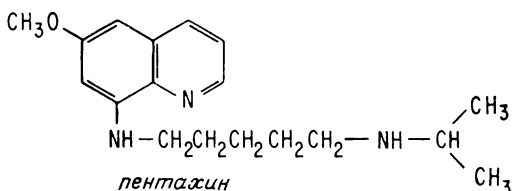
Упрощенный вариант атебрина, названный хлорохином, в годы войны также получил распространение как противомаларийное средство.



хлорохин

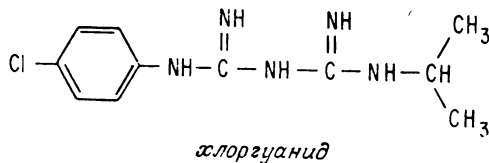
Однако ни хлорохин, ни атебрин, ни даже сам хинин не могли предотвратить вспышки заболеваний малярией типа P-vivax, что привело к повторному исследованию 8-аминохинолиновой структу-

ры памахина, первого синтетического противомалярийного препарата. В 1945 г., когда война была уже почти закончена, работа по изменению структуры боковой цепи привела к созданию пентахина, а затем примахина и наиболее безопасных и сильнодействующих представителей класса 8-аминохинолинов.



Полученный в результате многолетних усилий примахин отличался от памахина лишь наличием у последнего двух этильных групп на конце боковой цепи. Это отличие, однако, является весьма существенным; в примахине из-за отсутствия этильных групп в молекуле имеется концевая группа NH_2 , способная к образованию водородной связи.

В Англии в результате исследований, проведенных во время второй мировой войны, были синтезированы соединения совершенно иного типа, обладающие противомалярийной активностью. Примером может служить хлоргуанид



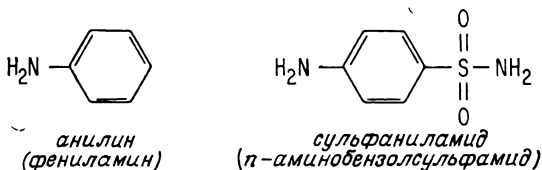
К сожалению, употребление противомалярийных средств этого типа, по-видимому, привело к появлению устойчивых штаммов возбудителей малярии. Некоторые из этих штаммов устойчивы также по отношению к синтетическим противомалярийным средствам других типов, что вынуждает вновь обращаться к природному противомалярийному препарату хинину. В настоящее время поиски

эффективных синтетических противомаларийных препаратов продолжают с новой силой из-за неожиданного и тревожащего появления устойчивых штаммов возбудителей этой старой болезни*.

СУЛЬФАНИЛАМИД

Современная эра химиотерапии, когда для лечения применяют синтезированные в лаборатории органические вещества, началась лавинообразным увеличением числа исследований во всем мире после опубликования в 1936 г. сообщения о том, что давно известная молекула сульфаниламида обладает почти сверхъестественной силой излечивать самые различные инфекционные заболевания, часто смертельные для человека. Впервые сульфаниламид был синтезирован в 1908 г. и к моменту открытия его «чудодейственных» свойств его уже получали тоннами недорогими способами и использовали в качестве промежуточного соединения в производстве красителей.

Молекула сульфаниламида поразительно проста, так же как и молекула аспирина. Он представляет собой анилин (фениламин), замещенный в *пара*-положении сульфамидной группой



В отличие от хинина, являющегося специфическим средством против малярии, сульфаниламид и его производные активны по отношению к широкому ряду инфекционных заболеваний, вызывае-

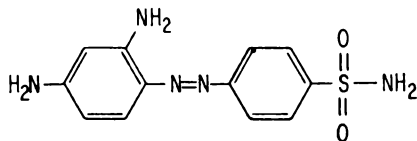
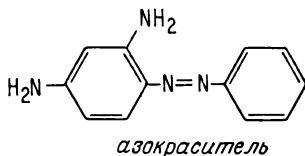
- * Говорят, что микроорганизмы являются устойчивыми (резистентными) по отношению к действию химического препарата, если культура этих микроорганизмов была получена в результате отбора форм, на которые данный препарат не оказал воздействия. При размножении таких организмов возникает многочисленная устойчивая по отношению к действию этого препарата популяция. Мутантные формы (обладающие отличиями в коде ДНК для данного гена или генов) обычно появляются случайно, однако их появление может быть вызвано радиоактивным облучением половых клеток родителей или действием некоторых химических веществ, например азотистого иприта. Первым шагом естественного отбора поэтому является появление измененных по данному признаку форм. Далее отбор может идти либо с сохранением этого признака, либо наоборот. В данном случае в ходе естественного отбора предпочтение получили плазмодии, устойчивые по отношению к синтетическим противомаларийным препаратам.

мых бактериями. Даже если сравнивать его с пенициллином, который весьма популярен, но активность которого ограничена грамположительными бактериями (бактерии, окрашиваемые по Граму), сульфаниламид может разрушать как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии. Его применяют для лечения малярии, туберкулеза, проказы, менингитов, пневмонии, скарлатины, бубонной чумы, инфекционных заболеваний дыхательных путей и инфекционных заболеваний кишечного и мочевого трактов.

Несмотря на простоту молекулы сульфаниамида, в результате интенсивных исследований, последовавших вслед за открытием противомикробной активности сульфаниламидных препаратов, было синтезировано около 10 000 структурных модификаций этой молекулы. Однако только около тридцати производных нашли практическое применение в медицине.

Как же было сделано это открытие? Исследования избирательного окрашивания бактерий красителями показали, что некоторые красители обладают способностью убивать микробы *in vitro*, т. е. в культуре бактерии, находящейся вне живого организма. Появилась надежда, что такая же противомикробная активность будет наблюдаться и *in vivo*, т. е. внутри инфицированного живого организма. Однако результаты испытаний, проведенных *in vitro* и *in vivo*, плохо коррелировали друг с другом. Поэтому укоренившаяся практика отбора соединений по их противобактериальной активности путем испытаний *in vitro* постепенно стала уступать прямым испытаниям *in vivo*, обычно проводимым на зараженных мышах.

Немецкие химики, занимавшиеся синтезом красителей, в 1935 г. обнаружили, что введение в краситель сульфамидной группы ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) повышает прочность окраски шерсти. Зная об этом, они ввели сульфамидную группу в азокраситель и получили прontosил



Испытания прontosила *in vivo* обнаружили его противобактериальную активность, хотя при испытаниях *in vitro* он был неэффективен. Причиной этой кажущейся несообразности был не извест-

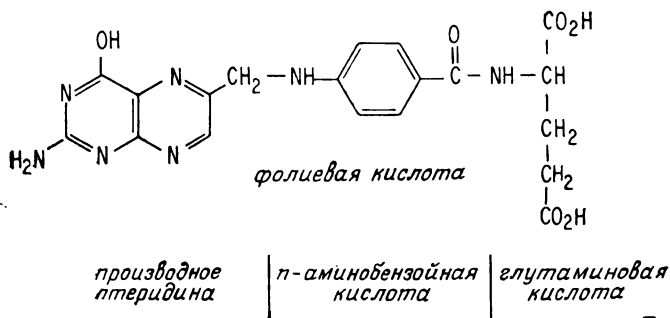
ный в то время факт, что в результате метаболизма в организме животного пронтозил разлагается с образованием сульфаниламида. Сам по себе пронтозил не обладает противобактериальной активностью. Следовательно, счастливым обстоятельством можно считать то, что испытания *in vivo* были включены в обычные методы проверки бактериологической активности соединений.

Немецкие химики, однако, не придали большого значения различиям результатов испытаний *in vitro* и *in vivo*. Но французские химики, работавшие в Пастеровском институте, обратили на это внимание и решили синтезировать ряд структурных модификаций пронтозила. Они обнаружили, что самые различные азокрасители, содержащие сульфаниламидный фрагмент пронтозила, обладают почти одинаковой противострептококковой активностью *in vivo*. Однако стоило только модифицировать сульфаниламидную часть молекулы путем замещения сульфамидной группы ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$), например карбоксамидной ($-\text{CONH}_2$) или нитрильной группой ($-\text{CN}$), как противобактериальная активность исчезла.

Таким образом было установлено, что противобактериальная активность связана с сульфаниламидной частью молекулы красителя; кроме того, исследователи предположили, что эта активность обусловлена метаболическим расщеплением азогруппы ($-\text{N}=\text{N}-$). Проверая эту гипотезу, они обнаружили, что в организме животного пронтозил действительно превращается в сульфаниламид и что сам сульфаниламид обладает такой же активностью, как и исходный краситель.

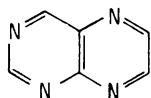
Как же действует эта небольшая молекула, подобная «чудесной пуле», столь метко убивающей бактерию и не приносящей никакого вреда живым клеткам? Хотя в большинстве случаев механизм действия лекарственных препаратов детально неизвестен, сульфаниламид представляет исключение.

Сульфаниламид убивает бактерии, включаясь в синтез фолиевой кислоты. Синтез фолиевой кислоты чрезвычайно важен для жизнедеятельности бактерий. Животные клетки сами не синтезируют фолиевую кислоту, однако она является необходимым компонентом в их «рационе». Вот почему сульфаниламид токсичен для бактерий, но не для человека.

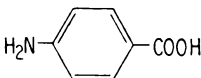


Фолиевую кислоту можно для наглядности представить состоящей из трех компонентов — производного птеридина, молекулы *p*-аминобензойной кислоты и глутаминовой кислоты (весьма распространенной аминокислоты).

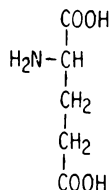
Сульфаниламид мешает биосинтезу фолиевой кислоты, конкурируя с *p*-аминобензойной кислотой за включение в молекулу фолиевой кислоты. Структура сульфаниламида близка к структуре *p*-аминобензойной кислоты, что позволяет молекуле сульфаниламида «ввести в заблуждение» ферменты, отвечающие за связывание всех трех частей молекулы.



птеридин

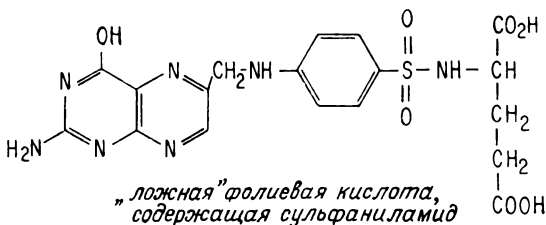


p-аминобензойная кислота



глутаминовая кислота

Таким образом, сульфаниламид занимает место *p*-аминобензойной кислоты, давая «ложную» молекулу фолиевой кислоты, которая, вероятно, не способна выполнять жизненные функции «истинной» фолиевой кислоты внутри бактерии. В этом заключается секрет противобактериальной активности сульфаниламида — первого из современных чудодейственных препаратов.



«ложная» фолиевая кислота, содержащая сульфаниламид

ПЕНИЦИЛЛИН И ДРУГИЕ АНТИБИОТИКИ

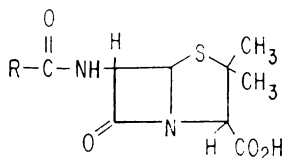
Другим колоссальным шагом вперед на пути использования органических молекул в медицине явилось открытие антибиотика пенициллина. Обычно антибиотиком называют вещество, синтезируемое микроорганизмом и способное препятствовать развитию другого микроорганизма (или же убивать его).

Счастливая случайность позволила английскому бактериологу Александру Флемингу в 1929 г. впервые наблюдать противомикробную активность пенициллина. Культуры стафилококка, выращивавшиеся на обычной питательной среде, называемой агаром,

случайно были заражены зеленой плесенью. Флеминг заметил, что по мере развития зеленой плесени стафилококковые палочки, находящиеся по соседству с плесенью, разрушались. Затем он обнаружил, что сама питательная среда, в которой развивалась плесень, не причиняла вреда лейкоцитам крови, и предположил, что содержащееся в плесени активное начало может быть использовано в качестве антисептика. Впоследствии было установлено, что плесень эта относится к виду *Penicillium notatum*, однако в то время возможность использования выделяемого ею вещества для лечения общих инфекционных заболеваний не была исследована.

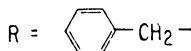
За несколько лет до начала второй мировой войны Х. Флори и Е. Чейн в Оксфорде решили разобраться в причинах этого явления. В 1940 г. они выделили натриевую соль пенициллина, содержащую примеси. При работе с зараженными мышами им удалось показать, что полученное вещество обладает замечательной противостафилококковой активностью. В начале 1941 г. пенициллин был впервые опробован на человеке — им был заболевший оксфордский полицейский, — и начался путь этого антибиотика к славе.

Война привела к тому, что пенициллин стал продуктом, имеющим стратегическое значение, поэтому исследования в Англии и США проводились в обстановке строгой секретности. Первой целью этих исследований было ферментативное получение антибиотика в больших количествах. Однако попытка установить структуру этой молекулы на молекулярном уровне в надежде, что, возможно, ее легче будет получить в чистом виде синтетическим путем, не увенчалась успехом. Хотя молекула пенициллина сравнительно невелика и не особенно сложна, в годы войны это вещество заставило поломать головы химиков-органиков, занимающихся вопросами структуры. Лишь в 1945 г., и то только с помощью рентгеноструктурного анализа (гл. 11), удалось, наконец, нащупать правильную структуру. Основная трудность состояла в получении (и сохранении) чистых образцов вследствие того, что молекула чрезвычайно чувствительна даже к малейшему изменению экспериментальных условий. Такая подвижность молекулы, как оказалось, обусловлена в первую очередь наличием в ней четырехчленной циклической амидной группы, что весьма неожиданно и во что даже трудно поверить. Никогда раньше такая β -лактамная структура в природных соединениях не была обнаружена.



пенициллин

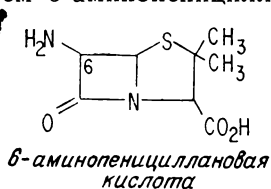
где



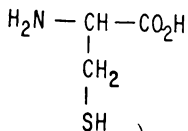
в пенициллине G

После установления структуры стало очевидно, что даже если бы она и стала известна раньше, синтетическое производство этого антибиотика наладить не удалось бы.

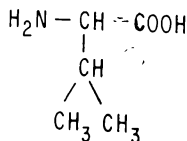
Различные виды плесени *Penicillium* выделяют молекулы пенициллина разных типов, которые отличаются только боковой цепью R. Широко применяемый пенициллин, называемый пенициллином G, содержит в качестве боковой цепи бензильную группу ($\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—}$), и его часто называют бензилпенициллином. По существу, сердцем молекулы является бициклический фрагмент, известный под названием 6-аминопенициллановой кислоты



Эту молекулу можно считать производным двух встречающихся в природе аминокислот — цистеина и валина

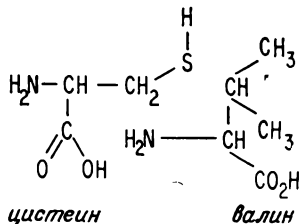


цистеин



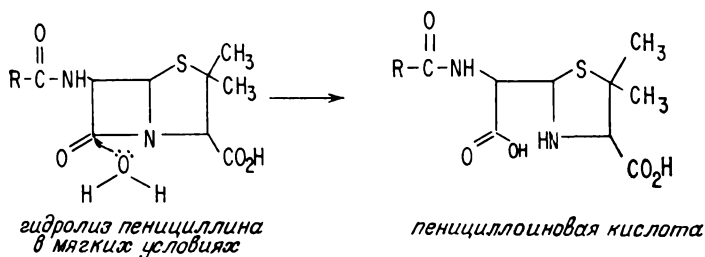
валин

Сходство между этими двумя аминокислотами и 6-аминопенициллановой кислотой наиболее отчетливо видно, если расположить эти молекулы так, как показано ниже:



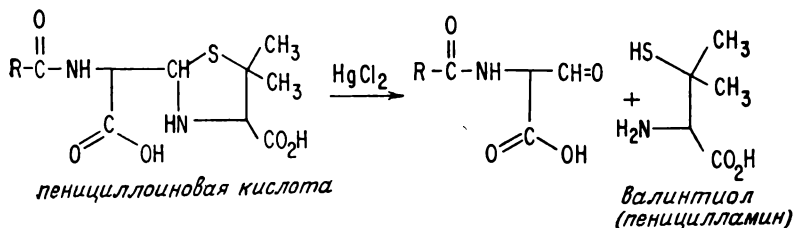
Химическое разложение пенициллина интенсивно изучалось в процессе исследования его структуры. Установлено, что при разложении пенициллина образуются не две эти кислоты, а соединения, близкие к ним по структуре. При гидролизе пенициллина в мягких условиях наиболее уязвимая часть молекулы — кольцо β-лактама —

раскрывается с образованием дикарбоновой кислоты, называемой пенициллоиновой кислотой



Некоторые бактерии, особенно из числа грамотрицательных, содержат фермент, называемый пенициллиназой, который и осуществляет подобный процесс. Поскольку пенициллиновая кислота не обладает антибиотической активностью, эти бактерии иммунны по отношению к действию пенициллина.

При взаимодействии пенициллоиновой кислоты с хлоридом одновалентной ртути отщепляется валантиол (называемый пеницилламином).



После того как были окончательно установлены структуры пеницилламина и другого фрагмента, были предложены три возможные структуры пенициллина, которые основывались на трех наиболее вероятных продуктах рекомбинации этих двух фрагментов. Лишь одна из этих структур включала β -лактамное кольцо. Однако имевшаяся в то время информация не давала возможности сделать окончательный выбор структуры для этого антибиотика. Вскоре методом рентгеноструктурного анализа было показано, что правильной является структура, содержащая кольцо β -лактама.

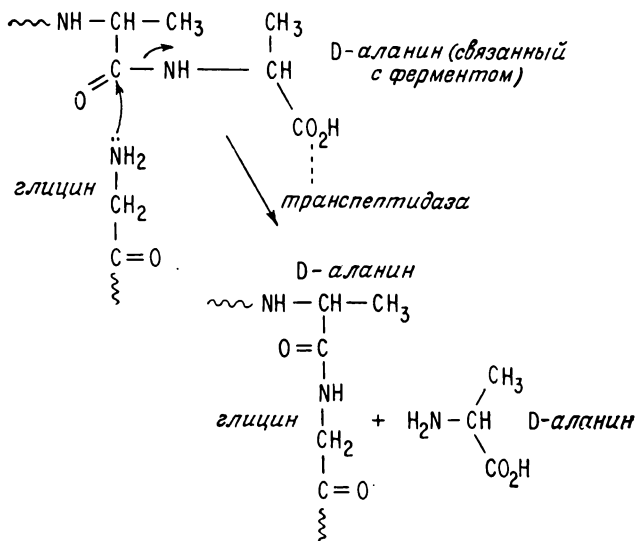
В последующие годы было сделано много попыток выяснить, как же действует пенициллин на бактерии. Как и для сульфаниламида, в настоящее время многое стало известно, и так же, как для сульфаниламида, механизм действия основан на различии между бактериальной и животной клетками.

Клеточная стенка бактерии должна быть такой, чтобы наряду с выполнением других функций она защищала бактерию от изменений осмотического давления в окружающей среде. Животные

клетки не имеют стенок, они имеют лишь клеточные мембраны. Пенициллин препятствует образованию новых клеточных стенок, необходимых для роста и размножения бактерий. Нарушение стенки клетки (или ее отсутствие) может привести к разрыву бактериальной клетки и выливанию ее содержимого в окружающее пространство. Это может также позволить естественным защитным веществам организма, антителам, проникнуть в бактерию и уничтожить ее.

Пенициллин эффективен особенно и почти исключительно против грамположительных организмов. На одной из стадий образования клеточных стенок грамположительной бактерии фермент, называемый транспептидазой, вызывает образование пептидной связи между карбоксильной группой D-аланина* и аминок группой глицина. Это реакция образования поперечной связи между двумя короткими пептидными цепями. В ходе этой реакции от конца цепи отделяется молекула D-аланина. Возможно, что эта концевая молекула D-аланина (имеющая свободную карбоксильную группу) присоединяется к активному центру фермента транспептидазы.

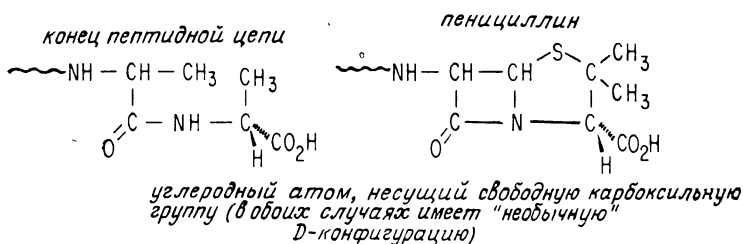
D-аланин



При рассмотрении механизма действия пенициллина важно отметить то обстоятельство, что имеющий свободную карбоксильную

* Как было показано выше, обычно кирпичиками, из которых строятся белки, являются L-аминокислоты. Однако в некоторых бактериях встречаются D-аминокислоты.

группу аланин, присоединяющийся к ферменту транспептидазе, обладает «необычной» D-конфигурацией. Она соответствует конфигурации углеродного атома, несущего карбоксильную группу в пенициллине. Такое сходство геометрии, а также другие доказательства приводят к представлению, что пенициллин включается в процесс образования клеточной стенки, связываясь с транспептидазой и инактивируя этот фермент, необходимый для образования поперечной связи между пептидными цепями.



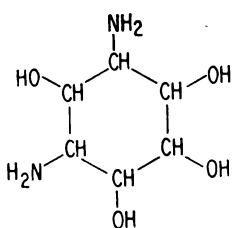
Клеточные стенки грамотрицательных бактерий не окрашиваются при действии на них красителя Грама. Это свидетельствует о том, что структуры стенок клеток грамотрицательных и грамположительных бактерий неодинаковы. Различная структура клеточных стенок, вероятно, требует разных ферментов для их построения. Таким образом, обычно наблюдаемую неэффективность пенициллина по отношению к грамотрицательным бактериям можно было бы объяснить неучастием грамположительного фермента транспептидазы при построении стенок клеток грамотрицательных бактерий.

СТРЕПТОМИЦИН

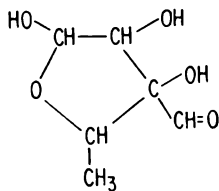
После того как в Англии была продемонстрирована активность пенициллина как антибиотика, ученые в США начали поиски других пригодных антибиотиков. Особенно плодотворным источником такого нового антибиотика оказалась группа почвенных микробов, известная под названием стрептомицеты (или актиномицеты). В 1940 г. С. Ваксман из Университета Ратчерса сообщил о выделении антибиотика, названного актиномицином. В 1942 г. он выделил стрептотрицин, а в 1943 г. — стрептомицин. Поначалу стрептомицин казался чрезвычайно многообещающим антибиотиком, поскольку он активен как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий. Однако скоро стало ясно, что в ходе лечения бактерии часто вырабатывают резистентность по отношению к стрептомицину. Поэтому, хотя вначале он широко использовался для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых грамотрицательными бактериями, впоследствии он уступил место антибиотикам, открытым позже. Лишь при заболеваниях туберкулезом

из-за особо высокой эффективности применение стрептомицина продолжается. Иногда его также назначают в небольших дозах в комбинации с пенициллином или сульфаниламидом. Открытие стрептомицина, последовавшее почти тотчас же вслед за открытием клинической ценности пенициллина, послужило резким толчком для поисков новых антибиотиков. Результатом этих поисков явилось наступление современной эры антибиотиков, большинство из которых обнаружено в культурах различных типов стрептомицетов. В течение последующих 30 лет были открыты тысячи новых антибиотиков, но лишь сравнительно немногие нашли сколько-нибудь значительное применение. Структуры этих антибиотиков весьма разнообразны.

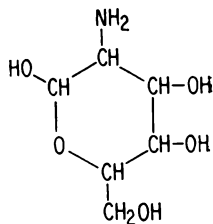
Молекула стрептомицина — производное углеводов и поэтому содержит большое число атомов кислорода. Три основные составные ее части — стрептамин, стрептоза и глюкозамин



стрептамин

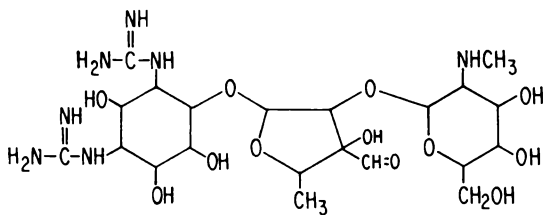


стрептоза



глюкозамин

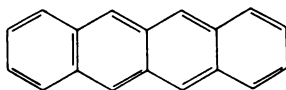
Эти компоненты связаны друг с другом такими же гликозидными связями, как и в полисахаридах (крахмал, целлюлоза и гликоген). В стрептомицине три вторичные аминогруппы: две аминогруппы стрептамина входят в состав гуанидиновых групп $[H_2N-C(=NH)-NH-]$, а одна, входящая в глюкозамин, метилирована.



стрептомицин

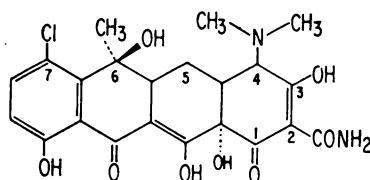
Свою популярность в терапии стрептомицин утратил в основном из-за открытия нового класса антибиотиков, известного под названием тетрациклины. Эти молекулы также вырабатываются стрептомицетами, однако их структура не имеет ничего общего со структурой стрептомицина. Все тетрациклины представляют со-

бой производные нафтацена — соединения, состоящего из четырех конденсированных колец:



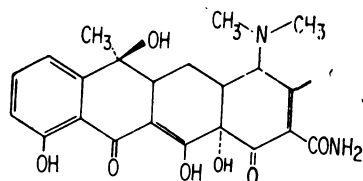
нафтацен

Первый антибиотик этого класса был выделен из культуры *Streptomyces aureofaciens* в 1947 г. и назван ауреомицином. Он представляет собой 7-хлортетрациклин — одну из немногих встречающихся в природе органических молекул, содержащих атом хлора



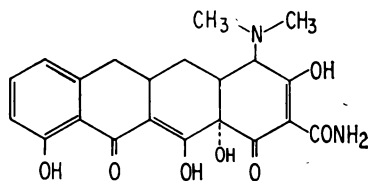
7-хлортетрациклин
(ауреомицин)

В 1957 г. было обнаружено, что мутантный штамм *Streptomyces aureofaciens* вырабатывает молекулу тетрациклина, не содержащую 6-метильной группы, но имеющую атом хлора в положении 7. Однако для антибиотической активности наличие хлора в положении 7 необязательно. При его удалении получается сам тетрациклин, ценный лекарственный препарат



тетрациклин

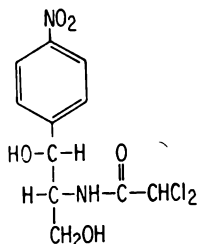
Дальнейшая модификация структуры тетрациклина показала, что антибиотическая активность тетрациклина сохраняется при удалении и гидроксильной и метильной групп, находящихся в положении 6, в результате чего получается следующее соединение:



6-деметил-6-дезокситетрациклин

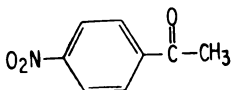
Тетрациклины являются антибиотиками с широким спектром действия, поскольку они активны не только против грамположительных и грамотрицательных бактерий, но также и против спирохет, риккетсий и даже некоторых крупных вирусов. Практически спектр их действия шире, чем спектр действия любого другого антибиотика. Они применяются в больших масштабах, чем любой другой антибиотик, не считая пенициллина. Полный синтез 6-деметил-6-дезокситетрациклина был осуществлен Р. Вудвордом в 1962 г., однако в тех количествах, в которых тетрациклины применяются в клиниках, легче и экономичнее получать их бактериальной ферментацией.

Другой антибиотик, обладающий широким спектром действия и также вырабатываемый стрептомицетами, имеет гораздо более простую структуру и производится синтетическим путем. По случайному совпадению, он является еще одним представителем редко встречающихся в природе молекул, содержащих в качестве заместителя хлор. Этот антибиотик, названный хлорамфениколом, используется не столь широко из-за возможного опасного побочного действия. Как и в случае ауреомицина, сделано довольно неожиданное наблюдение, что наличие или отсутствие атома хлора не сказывается на противобактериальной активности молекулы.



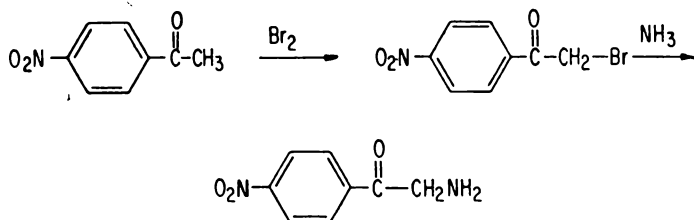
хлорамфеникол

Хлорамфеникол может быть получен из метил-*p*-нитрофенилкетона

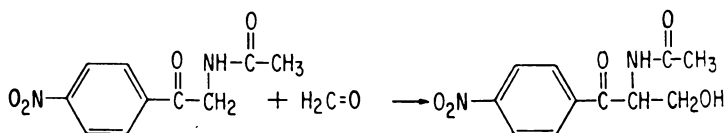


*метил-*p*-нитрофенилкетон*

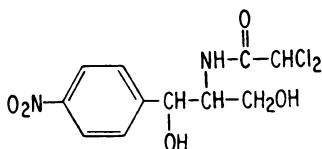
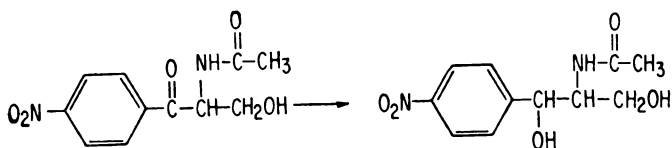
Бромирование дает бромметилпроизводное, при взаимодействии которого с аммиаком образуется первичный амин



Полученное ацетилпроизводное амина реагирует затем с формальдегидом, образуя первичный спирт



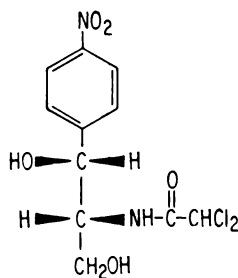
Этим завершается построение углеродного скелета данного антибиотика. Остается только восстановить кетон до спирта и заместить имеющуюся ацетильную группу дихлорацетильной



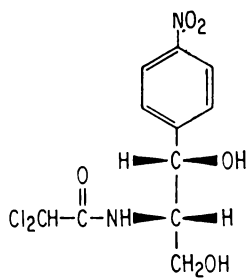
хлорамфеникол

Молекула хлорамфеникола содержит два асимметрических атома углерода. Поскольку каждый из таких асимметрических цен-

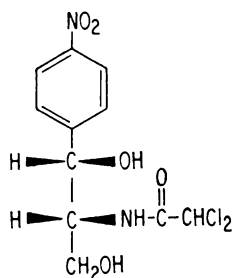
тров может существовать в двух конфигурациях, возможны четыре стереоизомера



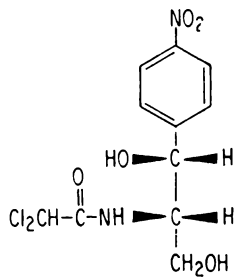
I



II

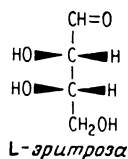
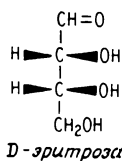
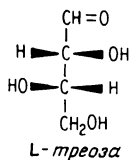
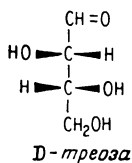


III



IV

Стереои́зомеры I—IV называются *D-трео*, *L-трео*, *D-эритро* и *-эритро* из-за их сходства с сахарами *треозой* и *эритрозой*.



В процессе синтеза всех четырех возможных стереоизомеров хлорамфеникола было обнаружено, что лишь один из этих четырех стереоизомеров обладает противобактериальной активностью. Этот активный изомер имеет *L-трео*-конфигурацию. Полагают, что антибиотическое действие хлорамфеникола обусловлено его способностью ингибировать синтез белка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная глава посвящена выделенным химиками молекулам, используемым для лечения некоторых заболеваний. Рассмотрены хинин и другие противомаларийные препараты, сульфаниламид, пенициллин, стрептомицин, хлорамфеникол и тетрациклины. Мы увидели, какое мастерство требуется, чтобы выделить, охарактеризовать и синтезировать эти могущественные молекулы. Из вышеизложенного становится также ясно, что химиков, работающих в области синтеза лекарственных препаратов, должно беспокоить возникновение мутантных резистентных штаммов микроорганизмов и они должны быть готовы к синтезу новых, более мощных антибиотиков для того, чтобы иметь оружие против этих опасных мутантов.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

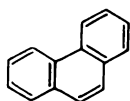
1. *Burger A., ed., Medicinal Chemistry, Vols. 1 and 2, second edition, John Wiley and Sons, New York, 1970.*
2. *Krieg M., Green Medicine, Rand McNally, Chicago, 1964.*

Семейство стероидов

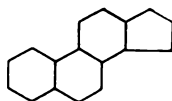
От отвердения артерий до планирования численности семьи

В живых организмах синтезируется много молекул, называемых стероидами, выполняющих различные специфические биологические функции. Основной углеродный скелет всех этих молекул тем не менее одинаков. Некоторые из стероидов, например половые гормоны, хотя и синтезируются в небольших количествах, но обладают весьма мощным физиологическим воздействием. Стероид холестерина, наоборот, вырабатывается в изобилии, но до сих пор не выяснено, для каких целей природа его синтезирует.

Как и в случае морфина, стероиды можно рассматривать как производные фенантрена. Основной углеродный скелет стероидов состоит из четырех углеродных колец и называется циклопентанопергидрофенантреновой циклической системой



фенантрен



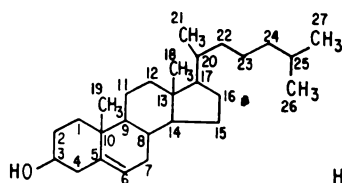
*циклопентанопергидро-
фенантрен*

Приставка пергидро означает, что к фенантрени присоединено столько атомов водорода, чтобы молекула стала насыщенным. Циклопентано означает, что структура содержит пятичленное кольцо.

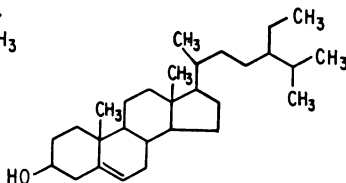
Стероиды обладают интересным свойством: их строение зависит от того, в какой живой организм они входят. Стероиды, вырабатываемые животными, отличаются от стероидов, синтезируемых в растениях. Более того, растительные стероиды не включаются в метаболизм животного организма. Если животному необходимо дополнительное количество стероидов, то оно должно съесть другое животное, а не растение. Это резко отличается от паразитического единства жизни, которое мы видели ранее на таком примере, как универсальность анаэробного метаболизма глюкозы.

В качестве примера исключительной специфичности некоторых ферментов, участвующих в метаболизме, сравним структуру жи-

вотного стероида холестерина со структурой растительного стероида ситостерина



холестерин



ситостерин

Единственное различие между этими двумя молекулами состоит в том, что ситостерин содержит этильную группу ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$) недалеко от конца боковой цепи. Даже стереохимическая конфигурация всех восьми асимметрических углеродных атомов в этих молекулах одинакова. И все же ситостерин в отличие от холестерина не усваивается высшими животными.

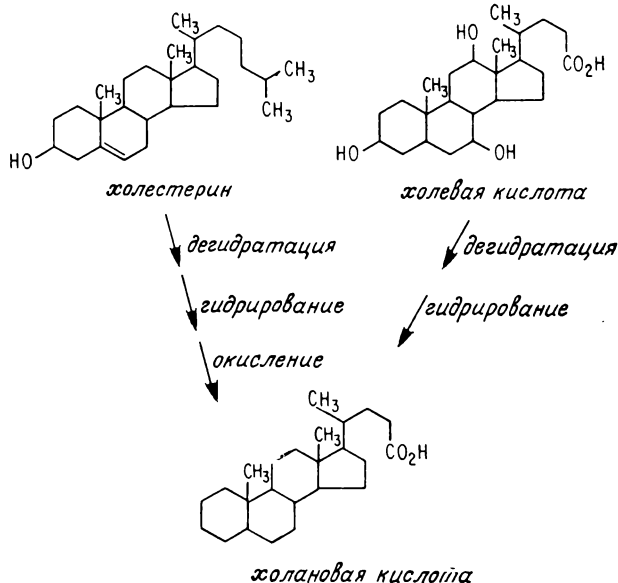
Рассмотрим теперь число возможных стереоизомеров для такой структуры, как холестерин. При наличии восьми асимметрических центров могут существовать 2^8 , или 256, стереоизомеров (см. приложение). Тем не менее ферменты, ответственные за синтез холестерина, настолько стереоспецифичны, что в природе существует лишь один из этих стереоизомеров.

Уже давно установлено, что холестерин является основным компонентом, входящим в состав желчных камней, но в действительности холестерин присутствует во всех тканях организма либо в виде свободного спирта, либо в виде эфира. Особенно высоко его содержание в нервной ткани, в спинном и головном мозге, где он составляет примерно шестую часть сухого веса. Иногда он выстилает стенки артерий, отчего артерии теряют эластичность и уменьшается внутренний диаметр кровеносных сосудов, что ухудшает циркуляцию крови и способствует повышению кровяного давления. Высокое содержание холестерина в крови, по-видимому, соответствует патологическому состоянию, называемому атеросклерозом, однако причина возникновения его все еще не выяснена.

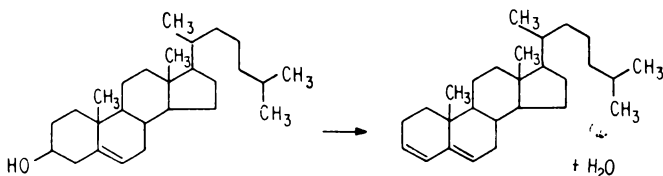
Несмотря на то что холестерин был выделен в чистом виде еще в 1812 г., его структура не была полностью установлена до 1955 г. Одна из трудностей установления структуры холестерина наряду со сложной системой колец и наличием большого числа асимметрических центров состояла в том, что основной частью молекулы является насыщенный углеводород. Нереакционность соединений этого класса затрудняет анализ путем разложения молекулы на фрагменты, поддающиеся идентификации, что является традиционным способом установления структуры. Разложение насыщенных углеводородов происходит лишь в жестких условиях, что часто приводит к появлению широкого набора небольших

фрагментов, которые трудно различить и идентифицировать. К счастью, холестерина много, так что неудачный эксперимент не приведет к расходованию всех запасов вещества.

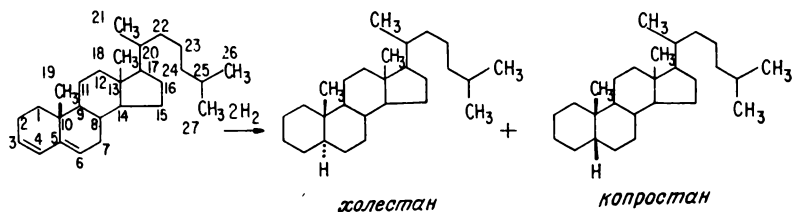
Важным этапом на пути исследования структуры холестерина было установление того факта, что холестерин включает такую же систему колец, как и кислота, входящая в состав желчи, — холевая кислота. Значение этого открытия состояло в том, что холевая кислота содержит на две гидроксильные группы больше, чем холестерин, и поэтому ее можно более легко и более систематично подвергнуть окислительному разложению. Сходство циклической системы холестерина и холевой кислоты было показано путем превращения обеих молекул в холановую кислоту



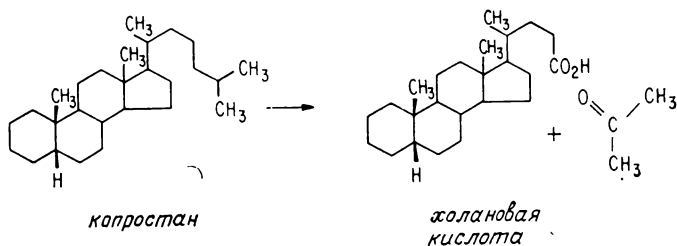
Дегидратация холестерина приводит к удалению гидроксильной группы и появлению в молекуле второй двойной связи



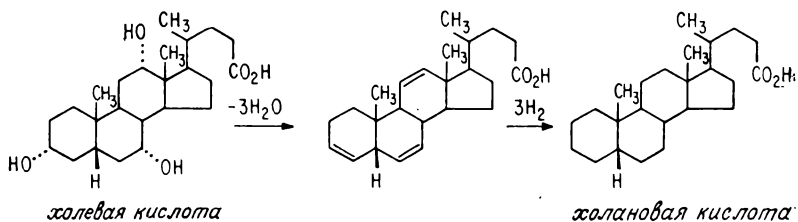
Присоединение водорода к этому диену создает новый асимметрический центр в положении 5. В результате получают два стереоизомера — холестеран и копростан



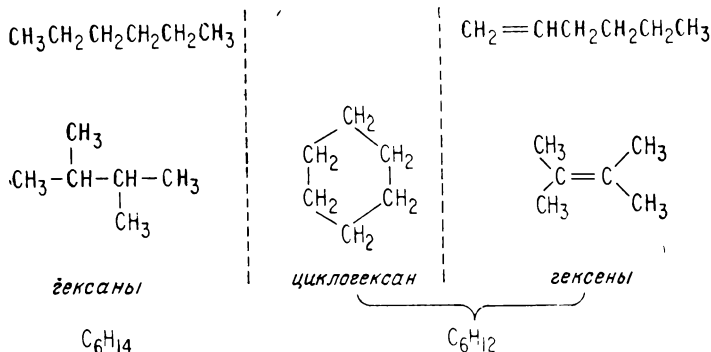
Из этих стереоизомеров только у одного — копростана — атом углерода в положении 5 имеет такую же конфигурацию, как и в холевой кислоте, и поэтому лишь копростан при окислении дает холановую кислоту



Дегидратацией холевой кислоты с последующим гидрированием получаемого при дегидратации продукта можно получить холановую кислоту без образования новых асимметрических центров

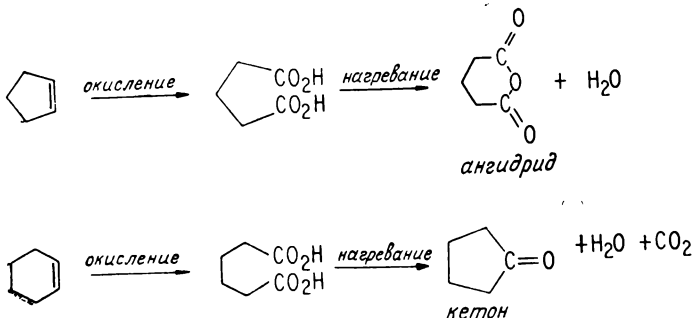


То, что холестерин содержит четыре кольца, можно определить по его молекулярной формуле $C_{27}H_{46}O$, поскольку образование кольца отражается на формуле молекулы так же, как и образование двойной связи, т. е. снижает число атомов водорода на два. Например, формула гексанов — C_6H_{14} , а формула циклогексана и гексенов — C_6H_{12} . Разветвление цепи не влияет на молекулярную формулу.

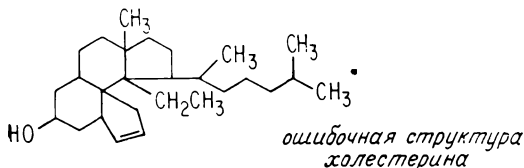


Двойную связь можно отличить от цикла, так как цикл в отличие от двойной связи не взаимодействует с водородом. Число двойных связей в молекуле можно определить, измеряя количество водорода, необходимое для насыщения молекулы. Один моль холестерина требует для образования насыщенной молекулы только 1 моль водорода, следовательно, холестерин содержит одну двойную связь. Если бы он представлял собой содержащий одну двойную связь спирт с открытой цепью, например аллиловый спирт $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$, он соответствовал бы обобщенной формуле $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}$ по аналогии с аллиловым спиртом, имеющим формулу $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$. Вместо этого холестерин $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ соответствует формуле $\text{C}_n\text{H}_{2n-8}\text{O}$. Он содержит на восемь атомов водорода меньше по сравнению со спиртом с открытой цепью, имеющим одну двойную связь, следовательно, в его состав входят четыре кольца.

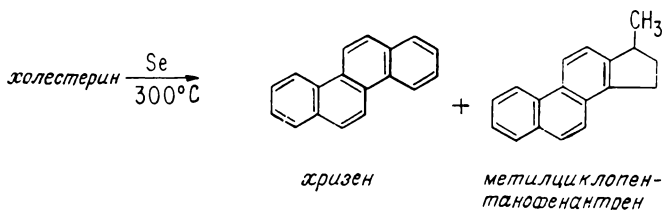
Сведения о размере кольца получают, проводя окисление с раскрытием кольца, в результате которого получается дикарбоновая кислота. При последующем пиролизе (нагревании) этой кислоты из пятичленного кольца обычно получается соответствующий ангидрид, а из шестичленного — циклопентанон



Этот метод был использован при изучении структуры холестерина и хеновой кислоты и для трех колец из четырех был получен правильный ответ. На основании полученных данных предположили, что холестерин содержит два пятичленных кольца и два шести-членных. Это привело в 1928 г. к установлению структуры холестерина, хотя ошибочной, но принесшей предложившим ее ученым Нобелевскую премию.



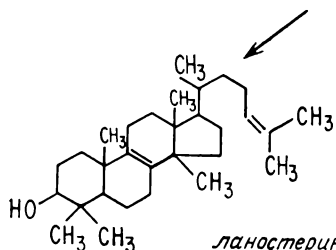
К счастью, вскоре после этого было обнаружено, что при дегидрировании холестерина при помощи селена получается хризен и метилциклопентанофенантрен



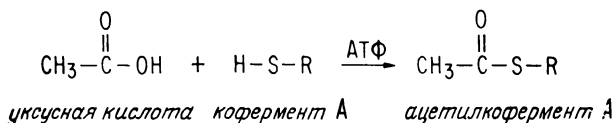
Это привело к тому, что в 1932 г. была предложена правильная циклическая система холестерина. Для выяснения остальных деталей структуры, в основном ее стереоизомерии, понадобилось еще 23 года.

И здесь возникает вполне естественный вопрос — как же холестерин, столь сложная молекула, образуется в организме? Вопрос этот стал еще более интригующим после того, как стало известно, что биологический синтез холестерина может быть осуществлен при использовании в качестве источника атомов углерода одного лишь ацетата. Как же это происходит? Дать исчерпывающий ответ на этот вопрос трудно, однако в общих чертах процесс довольно прост, поскольку образование холестерина напоминает образование натурального каучука из изопрена.

Прежде всего три молекулы ацетата соединяются, образуя звено изопрена и двуокись углерода. Шесть изопреновых звеньев присоединяются друг к другу, и получается соединение с длинной открытой цепью, называемое скваленом. Затем сквален циклизуется, образуя стероид ланостерин — предшественник холестерина.

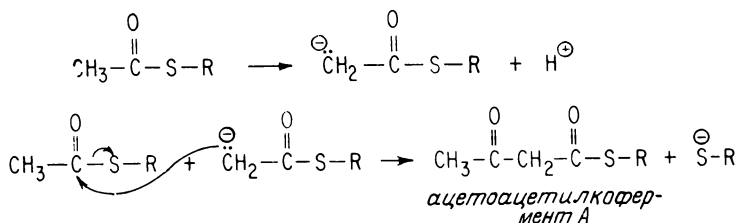


Как было показано выше для цикла образования лимонной кислоты, ацетат или уксусная кислота активируются, реагируя с коферментом А (RSH), с образованием тиолового эфира, называемого ацетилкоферментом А

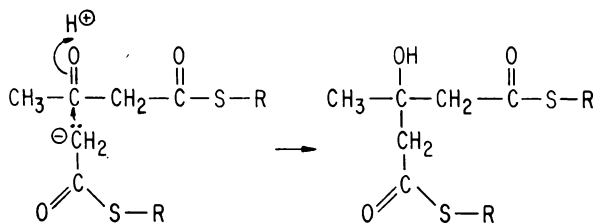


Эта реакция, а также последующие реакции биосинтеза ланостерина катализируются ферментами. Для каждой реакции существует свой весьма специфический фермент (гл. 3).

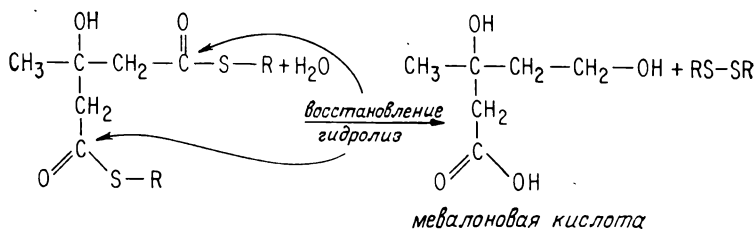
В результате отщепления слабосилового протона (соседнего с карбонильной группой) образуется анион, который может атаковать другую молекулу ацетилкофермента А



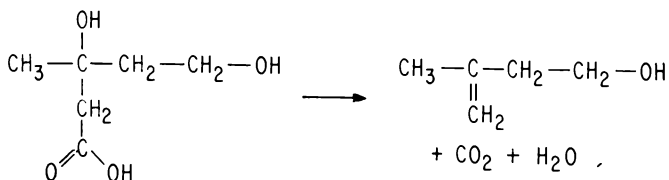
Следующая стадия образования биологически активного изопренового звена из ацетата — это нуклеофильная атака ацетоацетилкофермента А еще одним анионом ацетилкофермента А



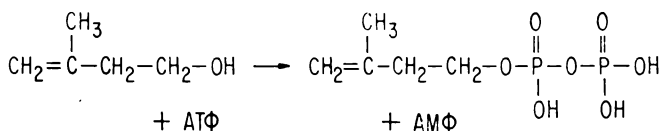
Гидролиз одной из карбоксильных групп и восстановление другой дают мевалоновую кислоту



При дегидратации и декарбоксилировании мевалоновой кислоты образуется пятиуглеродный скелет изопренового звена (ср. с формулой изопрена, приведенной выше)



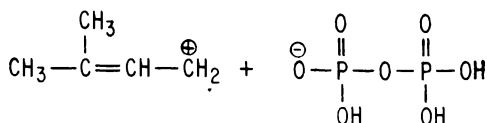
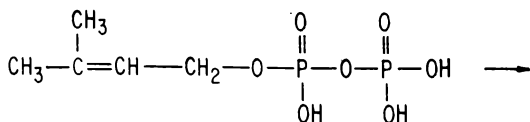
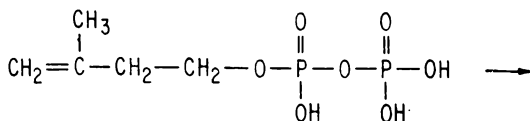
Этот изопентениловый спирт активируется при помощи АТФ, давая эфир пирофосфорной кислоты, который служит основным изопреновым звеном при биосинтезе



*биологически активное изопреновое звено
в виде пирофосфата*

БИОСИНТЕЗ СКВАЛЕНА

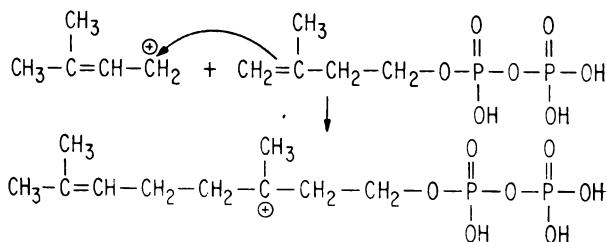
При образовании сквалена в результате соединения шести изопреновых звеньев в первой стадии изомеризации двойная связь из менее стабильного концевое положения переходит в более стабильное неконцевое положение. Затем пирофосфат-анион отщепляется и образуется аллильный катион, аналогичный катиону, образующемуся при полимеризации изопрена в лабораторных условиях.



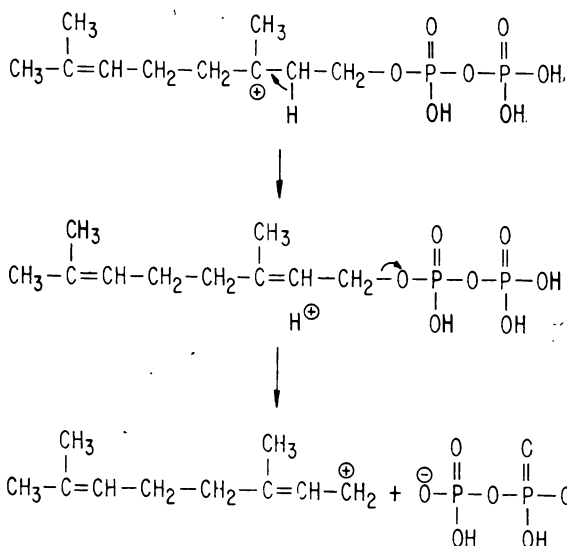
аллильный катион

пирофосфат-анион

Образовавшийся аллильный катион присоединяется к молекуле изопренилпирофосфата, не претерпевшей перегруппировки, в результате чего возникает новый катион.



Для дальнейшей полимеризации по типу «голова к хвосту» этот катион должен потерять протон и пирофосфат-анион, чтобы получился новый аллильный катион.



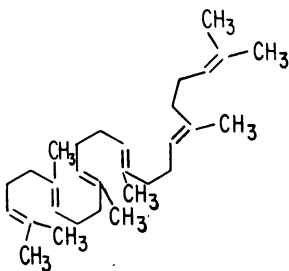
В результате присоединения еще одного звена изопренилпирофосфата образуется молекула, состоящая из трех звеньев, называемая фарнезилпирофосфатом. В отличие от *цис*-структуры полиизопренового натурального каучука двойные связи в фарнезилпирофосфате являются *транс*-связями.



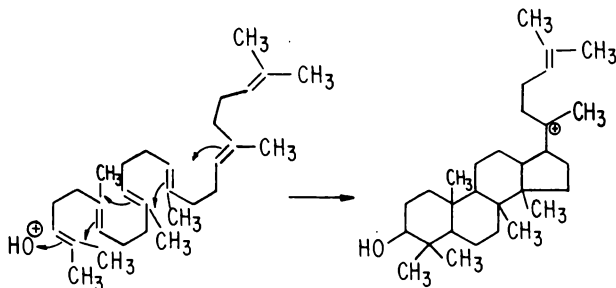
Присоединение двух молекул фарнезилпирофосфата по типу «голова к хвосту» дает сквален



Близость структур сквалена и циклической системы стероидов становится очевидной, если написать структуру сквалена иначе.

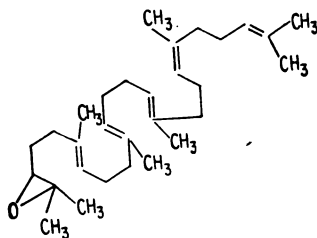


Электрофильный окислитель, обозначенный HO^+ , может инициировать циклизацию, в результате которой сквален превратится в стероид*

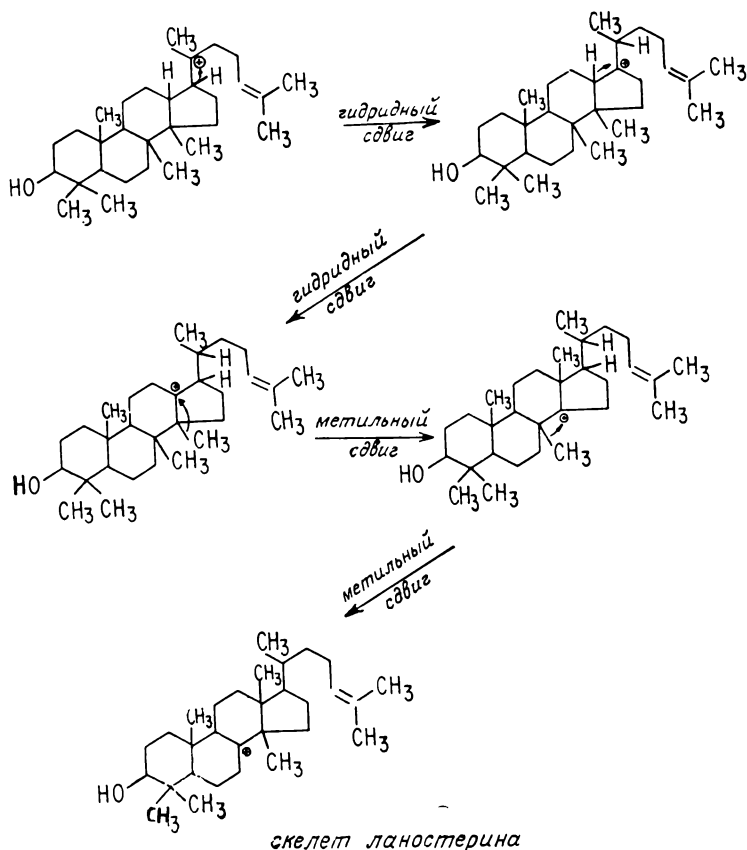


Процесс образования скелета ланостерина из этого стероидного карбониевого иона включает два гидридных сдвига и два метильных сдвига

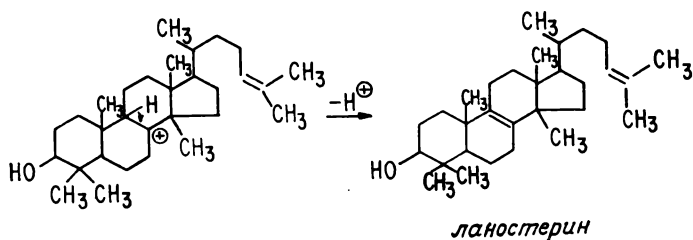
* Окисление одной из двух концевых двойных связей сквалена недавно было осуществлено в лаборатории. При этом был получен эпоксид



Катализируемое кислотой раскрытие кольца эпоксида приведет к изображенной в тексте циклизации, в результате чего образуется стероид.



Превращение сквалена в ланостерин завершается отщеплением протона

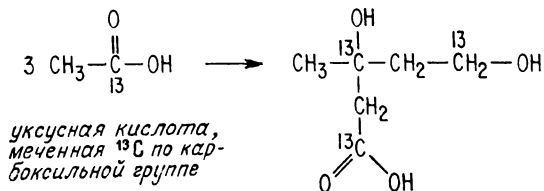


Несомненно, ряд реакций, аналогичный приведенному, который начинается с уксусной кислоты, а приводит к стероиду, например ланостерину, сильно отличается от обычных реакций случайного столкновения молекул, наблюдаемых в небиологических системах.

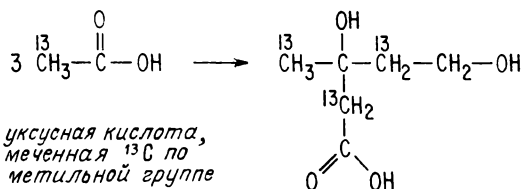
Тщетно искать в этом случае молекулу цикlopentanопергидрофенантрена. Приведенные выше реакции обладают высокой степенью стереоспецифичности, катализаторами для них служат ферменты и превращение идет строго направленно — образуется ряд определенных стереоизомеров, отбираемых среди тысяч возможных в столь сложных системах, как эта. Это и есть чудо природного органического синтеза.

Доказательства того, что изображенные выше реакции действительно происходят так, как это показано, получены главным образом в экспериментах с мечеными атомами. В общих чертах метод состоит в следующем: молекулу, меченную в определенном положении радиоактивным изотопом, вводят в биологическую систему, а затем выделяют молекулу, которая, как полагают, образовалась из исходной введенной молекулы, и систематически разрушают полученную таким путем молекулу для того, чтобы установить положение радиоактивного атома. В 1964 г. доктору Конраду Блоху и его коллегам за выполнение этой чрезвычайно важной работы была присуждена Нобелевская премия.

Так, если уксусную кислоту, меченную углеродом-13 по гидроксильной группе, ввести в систему, способную синтезировать мевалоновую кислоту (см. выше), то мечеными будут все три углеродных атома мевалоновой кислоты, несущих кислород.

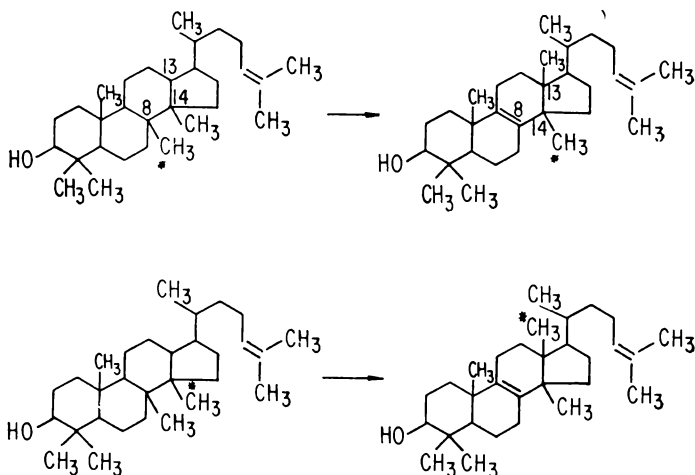


Если уксусную кислоту пометить углеродом-13 по метильной группе, то мечеными ^{13}C оказываются участки мевалоновой кислоты, не связанные с кислородом.

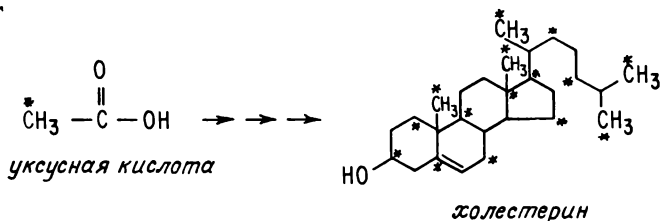


Аналогичные исследования показали также, что в ходе биосинтеза ланостерина должно происходить два метильных сдвига, поскольку метильная группа, находящаяся в положении 8 стероида-предшественника, оказывается в ланостерине в положении 14, а метильная группа, находящаяся в молекуле стероида-предшест-

венника в положении 14, оказывается в ланостерине в положении 13 (в изображенных ниже реакциях радиоактивный углерод ^{14}C отмечен звездочкой).



Наконец, правильность предложенной схемы в целом подтверждается тем, что меченый сквален, полученный из меченой по метильной группе уксусной кислоты, при добавлении его к измельченной печеночной ткани (служащей источником необходимого фермента) образует ланостерин и холестерин, меченные в соответствующих местах.



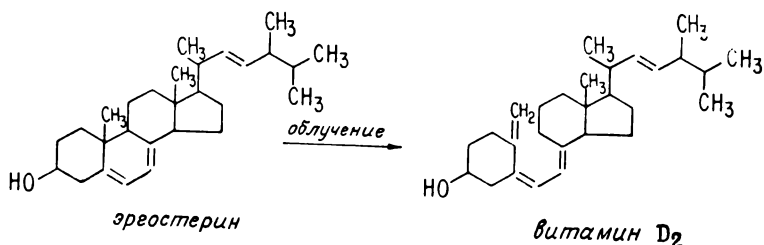
Биосинтез холестерина в тканях животного — это высокопродуктивный процесс. Общее содержание холестерина в организме человека в среднем составляет около 200 г, причем назначение его неизвестно. Было показано, что холестерин в результате метаболизма распадается в организме, образуя желчную кислоту и стероидные гормоны, однако потребность организма в этих веществах невелика по сравнению с тем количеством холестерина, которое синтезируется.

ВИТАМИН D

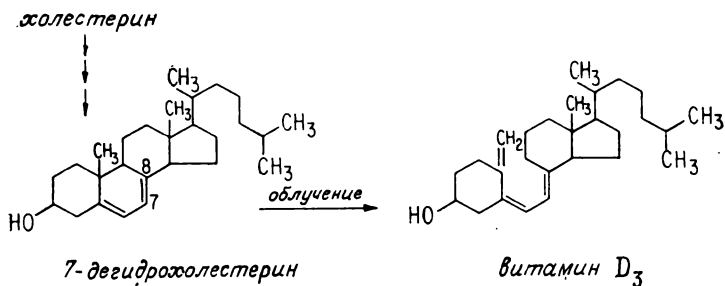
Холестерин нашел, однако, применение вне организма — его использовали как предшественник витамина D₃ при синтезе последнего. Это ознаменовало начало использования стероидов в медицине.

В 1930 г., когда работа по установлению основной структуры скелета стероидов уже была близка к завершению, было высказано предположение, что активным компонентом способного лечить рахит рыбьего жира, выделяемого из печени рыб, является стероид (рахит — заболевание, обусловленное недостаточностью витамина D в организме и протекающее с нарушением обмена кальция и фосфора, что вызывает изменения структуры костей и зубов). Вскоре было обнаружено, что пища, подвергнутая действию солнечного излучения, также предохраняет от заболевания рахитом и что даже просто пребывание больного на солнечном свету также оказывает благоприятное действие. Тогда возник вопрос, не может ли ультрафиолетовое облучение превращать простой стероид, например холестерин, в вещество, обладающее противорахитной активностью, аналогичное неизвестному фактору, имеющемуся в рыбьем жире и названному витамином D.

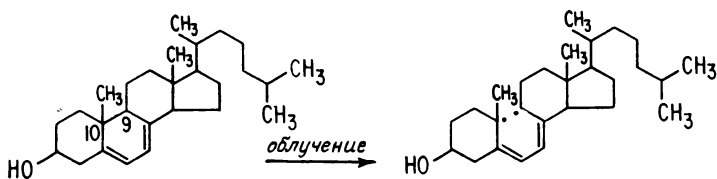
Дальнейшие исследования показали, что иногда образцы холестерина после воздействия на них излучения становятся немного активнее против рахита, однако, как было показано, это обусловлено присутствием в некоторых образцах холестерина небольших количеств другого стероида. Этот стероид оказался близок к эргостерину — стероиду, обнаруженному в дрожжах. И, действительно, при облучении самого эргостерина был получен продукт, обладающий сильным противорахитным действием. Вскоре было выделено активное вещество, которое было названо витамином D₂.



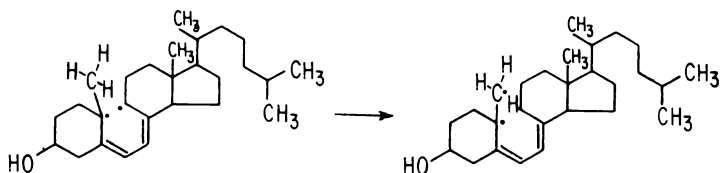
Вначале казалось разумным предположение, что активное вещество, получаемое при облучении эргостерина, идентично активному веществу, находящемуся в рыбьем жире, однако вскоре стало ясно, что и другие молекулы также обладают действием, аналогичным действию витамина D. Тогда соединение, полученное из эргостерина, было названо витамином D₂.



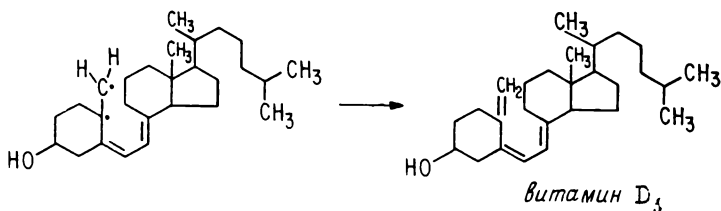
Как правило, реакции идущие при облучении, весьма сложны и обычно приводят к разнообразным изменениям структуры. Приведенный пример не является исключением. Однако при прямом переходе к активному продукту, витамину D₃, первое, что происходит, — это, по-видимому, разрыв 9,10-ковалентной связи, приводящий к образованию бирадикала



Радикал в положении 9 должен затем отрывать атом водорода от расположенной рядом метильной группы



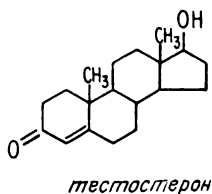
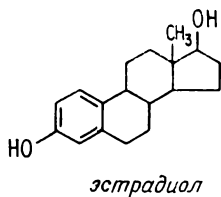
В образовавшемся бирадикале неспаренные электроны находятся у соседних атомов углерода, и быстро образуется третья двойная связь витамина D₃



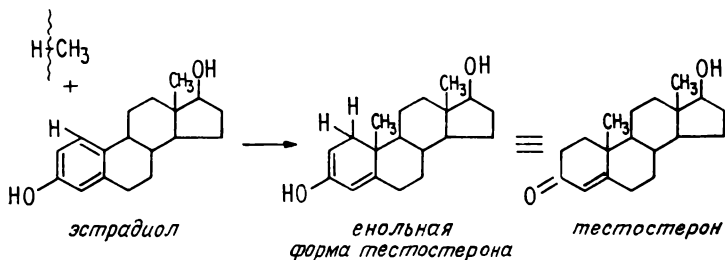
Когда наконец в 1936 г. был выделен встречающийся в природе витамин D, оказалось, что он идентичен витамину D₃. Однако, поскольку эргостерин легче доступен, чем дегидрохолестерин, обычно в корм животным или в пищу человека добавляют витамин D₂. Тем не менее для предотвращения рахита у цыплят гораздо более эффективен витамин D₃, который для этой цели и используют. Необходимо отметить, что все эти стероиды семейства витамина D действуют не сами по себе, а являются лишь предшественниками биологически активной формы витамина.

ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА

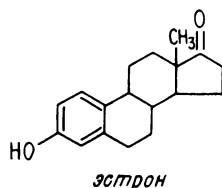
Видное место среди многочисленных химических регуляторов деятельности организма, называемых гормонами, занимают два стероидных половых гормона — эстрадиол и тестостерон. Эстрадиол — это женский гормон, а тестостерон — мужской.



Половые гормоны регулируют половую дифференциацию и обеспечивают воспроизводство. Они необходимы для поддержания нормального функционирования половых органов и контролируют также развитие вторичных половых признаков. По физиологическому действию эти два стероида весьма различны, хотя структуры их похожи, а состав отличается лишь на один атом углерода и четыре атома водорода. Если бы к одной из двойных связей эстрадиола соответствующим образом присоединить метильную группу и атом водорода, получилась бы енольная форма тестостерона.



Половые гормоны обладают очень мощным физиологическим действием и обычно присутствуют в организме лишь в ничтожных количествах. При введении в организм они могут вызвать ответную реакцию даже у кастрированного или половонезрелого животного. Так, у каплуна (кастрированный петух) после инъекции тестостерона растет гребень, а у половонезрелой самки мыши после введения эстрадиола начинается течка. Всего лишь 0,1 мкг* (количество, невидимое невооруженным глазом) эстрона** оказывает такое же действие на самку мыши, у которой удалены яичники.

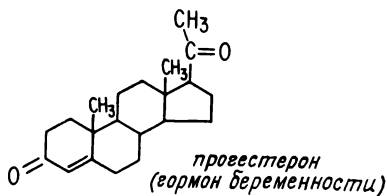


Обычно процесс воспроизводства у млекопитающих начинается в гипофизе — небольшой железе, расположенной у основания головного мозга. Гипофиз считается очень важной железой, поскольку он выделяет гормоны, регулирующие гормональную секрецию других желез. В начале цикла воспроизводства в женском организме гипофиз выделяет гормон, называемый фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ). Этот гормон, имеющий белковую природу, стимулирует развитие яйцевых фолликулов в яичниках, причем ткань фолликула выделяет в кровь эстрадиол. Эстрадиол выполняет две важные функции: останавливает дальнейшее выделение ФСГ, что необходимо для предотвращения одновременного созревания большого числа яйцеклеток, и стимулирует рост ткани матки, подготавливая ее к имплантации яйцеклетки, после того

* Микрограмм — одна миллионная часть грамма.

** Эстрон — продукт окисления эстрадиола до кетона.

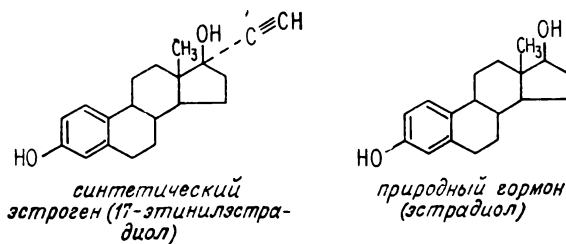
как она выйдет из яичника и будет оплодотворена. Когда зрелая яйцеклетка покинет яичник, опустевший яйцевой фолликул превращается в так называемое желтое тело, которое выделяет в кровь другой стероидный гормон — прогестерон.



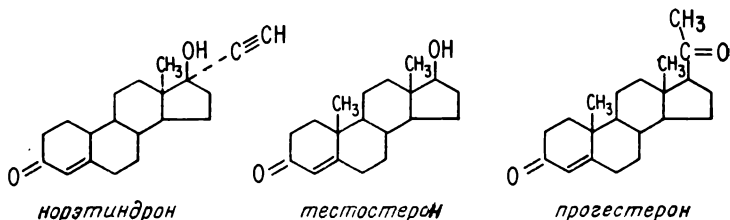
Прогестерон известен как гормон беременности, поскольку он постоянно вырабатывается в течение всего периода беременности, для того чтобы препятствовать созреванию новых яйцеклеток. Прогестерон тормозит выделение гипофизом фолликулостимулирующего гормона. В этом смысле прогестерон действует так же, как эстрадиол. Он также дает и другой эффект — вызывает изменения слизистой оболочки матки, подготавливая ее к внедрению оплодотворенной яйцеклетки.

Как ни удивительно, структура прогестерона больше напоминает структуру мужского гормона тестостерона, чем женского гормона эстрадиола. Прогестерон и тестостерон отличаются лишь боковой цепью (у первого — ацетильная, у второго — гидроксильная группа), тогда как эстрадиол отличается от прогестерона наличием гидроксильной группы и ароматического кольца и отсутствием метильной группы у C-10. Это весьма примечательно, если учесть сходство физиологического действия прогестерона и эстрадиола, особенно ингибирование выделения ФСГ, т. е. они действуют по-разному, приводя к одному и тому же результату.

Этот результат — предотвращение образования яйцеклеток — равносильен временной стерильности женщины. Открытие около 20 лет назад того факта, что подобное состояние может быть вызвано и поддерживаться искусственно, привело к созданию нового популярного метода предохранения от беременности. Сам по себе новый метод чрезвычайно прост. Он состоит в создании и поддержании гормонального состояния псевдобеременности за счет регулярного приема обладающих сильным действием синтетических производных эстрадиола и прогестерона. Синтетические производные имеют преимущество перед природными гормонами, поскольку они оказывают гораздо более сильное действие при приеме внутрь через рот (оральное введение). Особенно увеличивается эффективность препарата при оральном приеме, если ввести в молекулу боковую цепь, представляющую собой ацетиленовую группу (в положении C-17)



Синтетические препараты названы эстрогенами или прогестинами в соответствии с тем, на какой природный гормон они похожи. Один из распространенных синтетических эстрагенов представляет собой просто 17-этильное (ацетиленовое) производное эстрадиола. Некоторые из широко применяемых прогестинов, однако, более похожи на мужской половой гормон тестостерон, чем на прогестерон. Один из них называется норэтиндрон.



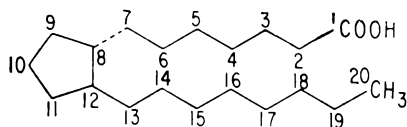
Норэтиндрон содержит боковую цепь женского гормона (гидроксил), а не боковую цепь прогестерона (ацетил). У него также отсутствует метильная группа в положении C-10, что делает его более похожим на женский половой гормон.

Синтетические эстрогены и прогестины обладают очень мощным физиологическим действием и весьма эффективно противодействуют зачатию, вмешиваясь в деятельность природных гормонов в организме. Как и можно было ожидать по тому, что они не являются «естественными» молекулами, имеются сведения, что они вызывают нежелательные последствия. Всемирная организация здравоохранения в 1965 г. предупредила о явно повышающемся риске возникновения беременности при прекращении применения этих препаратов, об опасности заболевания диабетом при их употреблении, о повышении свертываемости крови и о возможности расстройств деятельности печени.

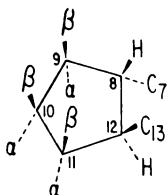
ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Теперь перейдем к рассмотрению сравнительно нового и очень интересного класса молекул, а именно простагландинов. Это название было предложено шведским ученым Эйлером, который выделил их из семенной жидкости человека.

Простагландины представляют собой производные протаноевой кислоты



Заместители цикlopentанового кольца обозначаются буквой α , если они находятся с той же стороны от плоскости кольца, что и углерод в положении 7; их обозначают буквой β , если они находятся с 7-углеродным атомом по разные стороны от плоскости кольца.

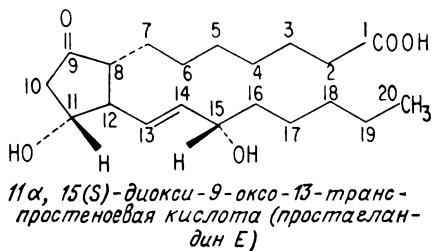


Выше схематически показаны α - и β -положения. Если в боковой цепи имеются заместители, их стереохимию обозначают по номенклатуре Кана—Ингольда—Прелога (см. приложение).

Открытию простагландинов предшествовали наблюдения действия экстрактов из семенной жидкости на ткань матки, надпочечников — на циркуляцию крови и почечных экстрактов — на кровяное давление. Спустя много лет ученые отметили специфические биологические воздействия, оказываемые свежими экстрактами, полученными из многих органов, в том числе из предстательной железы. В 30-е годы Эйлер обнаружил активное начало в секретах предстательной железы овцы. В содружестве с доктором Хуго Теореллом (создавшим новый прибор для электрофореза*) Эйлер обнаружил и «окрестил» простагландины. На очистку и идентификацию этих молекул ушло еще около 30 лет. В конце концов ученикам Эйлера удалось установить детали структуры многих простагландинов. Среди этих учеников первыми следует назвать Берг-

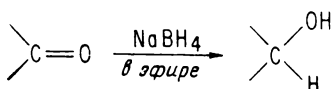
* Электрофорез — это метод, при котором смесь соединений помещают в центр пластинки, смоченной нейтральным водным раствором, содержащим ионы. К обоим концам пластинки присоединены электроды. При пропускании тока нейтральные молекулы остаются на месте, в то время как катионы движутся к катоду, а анионы — к аноду. Поскольку простагландины представляют собой карбоновые кислоты, Теорелл и Эйлер заметили, что «активное начало» движется к аноду.

стрема и Съевела. Они выделили и охарактеризовали так называемые простагландины Е и F из предстательной железы барана

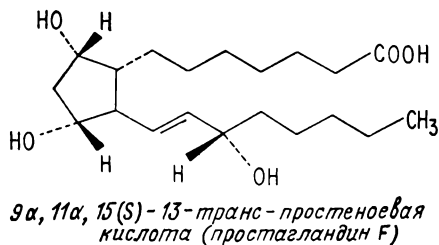


и показали, что восстановление простагландина Е боргидридом натрия приводит к образованию двух продуктов, один из которых аналогичен встречающемуся в природе простагландину F. Для установления структуры использованы абсорбционная спектроскопия, разложение и идентификация фрагментов, синтез и рентгеноструктурный анализ. На основании данных, полученных всеми этими методами, шведские ученые смогли приписать простагландину Е приведенную выше структуру.

Связь структуры простагландина F со структурой простагландина Е становится ясной, если вспомнить, что боргидрид натрия в мягких условиях избирательно восстанавливает альдегиды и кетоны до спиртов.

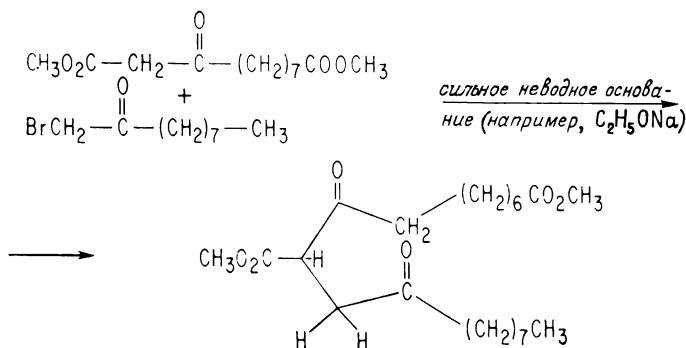


При восстановлении кетогруппы, находящейся у атома углерода в положении 9 простагландина Е, до спирта могут образоваться два оптически активных изомера, причем гидроксильная группа у 9-углеродного атома одного изомера находится в α-положении, а другого — в β-положении. Было показано, что α-изомер идентичен встречающемуся в природе простагландину F.

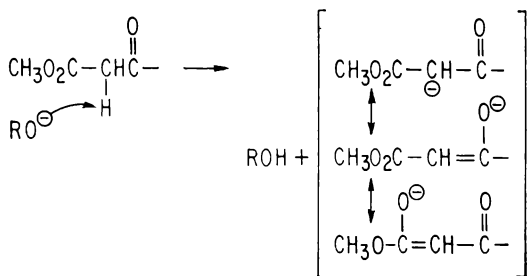


За последние годы идентифицировано около двенадцати встречающихся в природе простагландинов и их производных. Многие

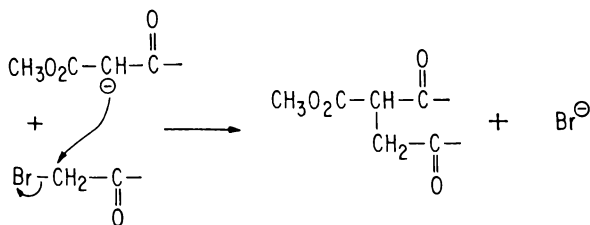
простагландины были синтезированы. Первый успешный синтез был осуществлен Самуэльсоном и Столбергом, которые провели реакцию β -кетодизфира с α -бромкетонем в среде сильного основания.



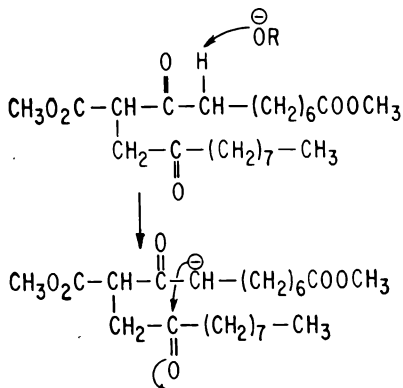
Эта реакция — классический метод синтеза углеродных связей. Он заключается в удалении активного водорода из β -кетодизфира сильным основанием



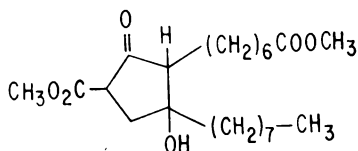
Образующийся в результате этого карбанион резонансно стабилизирован за счет делокализации электронов. Для простоты можно считать, что первая форма представляет реагирующий делокализованный карбанион. Он может реагировать с бромэтилкетонем по типу реакции замещения $\text{S}_\text{N} 2$ (см. приложение).



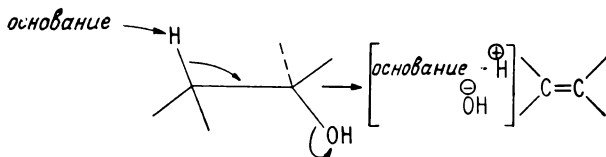
Таким образом было синтезировано первое промежуточное соединение. Другая реакция образования карбаниона, катализируемая основанием, проводилась в более жестких условиях.



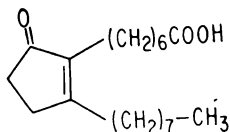
При атаке карбаниона на кетогруппу происходит циклизация (на расстоянии четырех углеродных атомов от карбаниона). Такая реакция требует более жестких условий, поскольку стабильность этого карбаниона совсем иная, чем у карбаниона, образующегося из β -кетоефира.



Эфирные группы гидролизуются, а спиртовая группа удаляется при реакции элиминирования, происходящей в щелочной среде



При подкислении и нагревании отщепляется карбоксильная группа из цикlopentanового кольца и образуется производное простановой кислоты C_{20}



Сообщалось о синтезе биологически активных простагландинов. Для этого применялись элегантные и сложные органические реакции, которые здесь не рассматриваются. Описанная выше схема синтеза должна показать основные принципы, необходимые для осуществления полного синтеза простагландинов.

Мы упоминали о некоторых типах биодинамических эффектов, вызываемых этими C_{20} -ненасыщенными кислотами. В настоящее время установлено, что простагландины играют важную роль в процессе воспроизводства. Было показано, что они легко поглощаются стенками влагалища, облегчая оплодотворение. Простагландины типа Е препятствуют сокращению гладких мышц, участвующих в процессе воспроизводства, а простагландины типа F стимулируют их сокращение.

Отмечен сердечно-сосудистый эффект. При введении простагландина Е здоровому человеку обычно наблюдается учащение пульса и понижение кровяного давления. Производные простагландина F могут действовать как агенты, повышающие давление у крыс, собак и цыплят.

Простагландины участвуют также в процессе высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани. Простагландины Е препятствуют накоплению циклического АМФ*, который, как полагают, является промежуточным гормоном при активации липазы жировых тканей.

Недавно две группы английских исследователей установили, что простагландины принимают участие в механизме действия аспирина на организм. Они показали, что аспирин и другие лекарства такого типа задерживают или предотвращают биосинтез простагландинов. Поскольку простагландины обнаружены почти во всех тканях организма, они, по-видимому, участвуют и в возникновении лихорадочного состояния или воспалительных процессов. Ясно, что тогда предотвращение образования простагландина может уменьшить и лихорадочное состояние, и воспалительный процесс. Эти исследователи высказали также предположение, что некоторые случаи неудачного применения внутриматочных противозачаточных средств можно приписать действию аспирина. Внутриматочное средство (ВМС) обычно препятствует внедрению зародыша в выстилающую матку ткань. Это внедрение происходит на стадии образования бластоциста, что у человека происходит примерно через восемь дней после оплодотворения яйцеклетки. Внутриматочные противозачаточные средства могут предотвращать внедрение яйцеклетки за счет накопления простагландина матки,

* Вездесущность аденозинмонофосфата и его важная роль как посредника в процессе обмена веществ давно установлены профессором Эрлом Сазерлэндом. В гл. 3 было отмечено, что за открытие роли циклического АМФ он был удостоен Нобелевской премии по медицине.

который затем стимулирует сокращение гладких мышц матки. Поскольку аспирин блокирует синтез простагландина, возможно, что некоторые случаи неудачного применения противозачаточных средств обусловлены частым приемом аспирина.

Ясно, что в настоящее время мы лишь начинаем понимать, как действуют эти C_{20} -жирные кислоты. В настоящее время биосинтез и метаболизм простагландинов изучают многие исследователи. Эти соединения, по-видимому, участвуют в столь сильно отличающихся процессах, как отложение липидов (атеросклероз), нервное регулирование кровяного давления, накопление циклического АМФ, воспроизводство (сокращение гладких мышц) и т. д. Эти данные демонстрируют биологическое действие простагландинов; однако ученым еще предстоит установить их роль в метаболизме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знакомство с этой главой позволяет нам понять, как много биологических функций в организме выполняют стероиды и родственные им соединения. Витамины, половые гормоны, холестерин — это все представители класса стероидов. Противозачаточные пилюли, применяемые в настоящее время, представляют собой не что иное, как синтезированные химиками женские стероидные половые гормоны.

Мы познакомились с биосинтезом стероидов и родственных им соединений. Было показано, что в основе создания этих соединений биологическим путем лежат высокоселективные катализируемые ферментами реакции изопрена и ацетата.

Наконец, был рассмотрен новый класс соединений, простагландины. Их роль и значение проявляются лишь в настоящее время. Они участвуют в выделении жирных кислот из жировой ткани, в механизме действия аспирина, в процессе воспроизводства и во многих других процессах, происходящих в организме.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

1. Ferreira S. H., Moncada S., Vane J. R., «Indomethacin and aspirin Abolish Prostaglandin Release from the spleen», *Nature New Biol.*, 231, (25), 237 (1971).
2. Физер Л., Физер М., Стероиды, «Мир», М., 1964.
3. Hanson J. R., Introduction to Steroid Chemistry, Pergamon Press. New York, 1968.
4. Pincus G., Control of Conception by Hormonal Steroids p. 46, in: Chemicals and Life, K. E. Maxwell, ed., Dickenson Publishing Co., Belmont, California, 1970.
5. Pincus G., Nakao T., Tait J. F., ed., Hormones, Academic Press, New York, 1966.
6. Ramwell P. W., Shaw J. E., Clarke G. B., Grostic M. F., Kaiser D. G., Pike J. E., Prostaglandins, *Prog. Chem. Fats Lipids*, Vol. 9, part 2, Polyunsaturated Acids, 1968, p. 231.
7. Smith J. G., Willis A. L., «Aspirin Selectively Inhibits Prostaglandin production in human Platelets», *Nature New Biol.*, 231, (25), 235 (1971).
8. Vane J. R., «Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a mechanism of action for aspirin-like Drugs», *Nature New Biol.*, 231, (25), 232 (1971).

Молекулы здоровья

Витамины

За последние несколько лет возрос интерес к витаминам и так называемой «здоровой пище». Область, которая не так давно интересовала довольно узкий круг специалистов по лечебному питанию, привлекла внимание широких слоев населения. Эта тенденция может привести к значительным положительным результатам, если пропагандировать роль правильного питания, не возводя, конечно, это в культ.

Время от времени вносится предложение — платить врачам за сохранение здоровья людей, а не за их лечение после того, как они заболеют. Идея эта, возможно, является нереальной, идеалистической, однако в основе ее лежит мысль, которую человек мог бы применить на благо себе. Самым простым, дешевым и, вероятно, наиболее эффективным способом для начала осуществления такой программы сохранения здоровья явилось бы знание компонентов сбалансированной диеты и употребление такой здоровой пищи. Недостаток витаминов можно пополнить при помощи широко распространенных и доступных поливитаминных таблеток. Цель скромная — лишь обеспечить организм минимальной суточной порцией некоторых органических соединений, которые он сам не синтезирует, но без которых не может существовать в течение долгого времени. На примере витаминов, больше чем на примере каких-нибудь других веществ, можно видеть, сколь велика разница между полным отсутствием данного соединения и присутствием небольшого его количества.

ВИТАМИН В₁ (ТИАМИН)

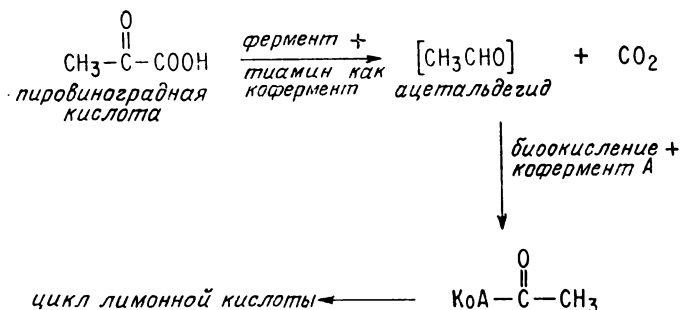
В конце прошлого века тысячи моряков на японских судах страдали, а многие из них умирали мучительной смертью от таинственной болезни, называвшейся «бери-бери». Одной из загадок бери-бери было то, что моряки на судах других стран этой болезнью не болели.

В 1882 г. японский морской врач Канегиро Такаки в своей работе, вполне заслуживающей названия «медицинского детектива», показал, что решение проблемы борьбы с этой болезнью заключа-

ется в правильном питании. Он обнаружил, что замена очищенного риса, составлявшего в основном рацион питания японских моряков, неочищенным не только помогает излечиться от болезни, но и предотвращает ее появление. Такаки предположил, что в рисовой шелухе содержатся какие-то важные белки, которых не доставало в пище болевших матросов.

Последующая работа показала, что такое предположение правильно лишь отчасти. В рисовой шелухе действительно находится существенно важный для правильного питания фактор, однако вещество это не является белком. Это небольшая органическая молекула, называемая тиамин, который служит коферментом, т. е. действует вместе с ферментом (являющимся белком), катализируя специфические обменные химические реакции.

Одной из важных обменных реакций, требующих участия тиамина, является реакция декарбоксилирования пировиноградной кислоты

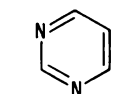


В гл. 2 было показано, что эта реакция «питает» цикл образования лимонной кислоты — очень важную последовательность реакций, которая служит источником энергии для живых систем, ведущих аэробный образ жизни. Не удивительно, что недостаток тиамина приводит к сильнейшему клеточному истощению*.

Растения могут синтезировать тиамин, а животные и человек такой способностью не обладают; некоторые бактерии и грибы также не способны синтезировать тиамин. Таким образом, и животные, и человек должны получать тиамин с пищей, и, поскольку соединение это не относится ни к белкам, ни к углеводам, ни к жирам, его называли витамином и произвольно обозначили как витамин В₁. Большое количество этого витамина содержат яйца, мясо, горох и бобы. Суточная потребность человека составляет 1—3 мг витамина В₁.

* Тиамин — единственный из известных коферментов, для которого диагноз надвигающегося недостатка витамина можно поставить химическим путем, до того как разовьется болезнь бери-бери.

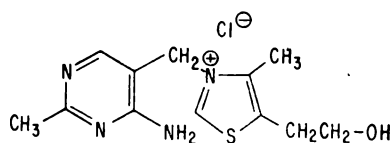
Впервые витамин B_1 был выделен в 1926 г. из рисовой шелухи. Спустя десять лет была установлена его структура и осуществлен синтез. Молекула этого витамина состоит из двух циклических компонентов, соединенных мостиком из одного атома углерода. В этом смысле она напоминает молекулу хинина. Однако циклические компоненты тиамина отличаются от компонентов хинина. Тиамин содержит пиримидиновое кольцо (которое уже встречалось, когда речь шла о нуклеиновых кислотах) и кольцо тиазола. Тиазольное кольцо содержит атом серы и атом азота.



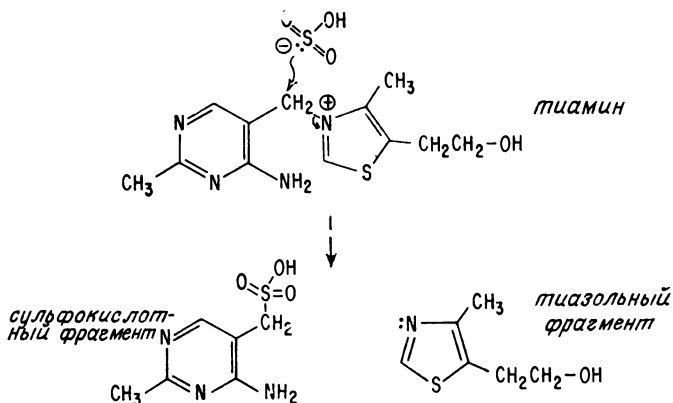
пиримидин



тиазол

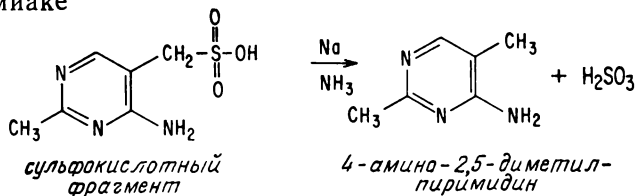
витамин B_1 (тиаминхлорид)

Установление структуры витамина B_1 не представляло особых трудностей еще и потому, что его молекулу можно расщепить на две части в очень мягких условиях. Сульфит-ион в почти нейтральном водном растворе атакует мостиковый атом углерода, в результате чего освобождается тиазольное кольцо



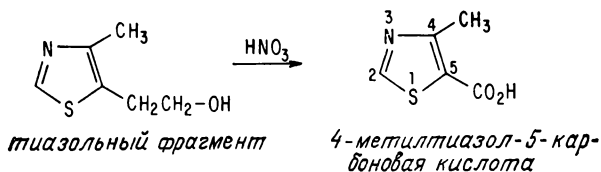
Мостиковый углеродный атом тиамина подвержен нуклеофильной атаке вследствие мощного электроноакцепторного воздействия положительно заряженного атома азота. Сульфогруппу можно

удалить действием раствора металлического натрия в безводном жидком аммиаке

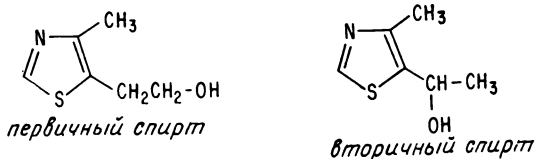


Ультрафиолетовые спектры как сульфокислотного производного, так и продукта его восстановления показали, что эти соединения могли бы быть пиримидинами; такая их структура впоследствии была подтверждена синтезом.

На основании ультрафиолетовых спектров также предположили, что другая часть молекулы, получаемая в результате разложения молекулы под действием сульфита, может содержать тиазольное кольцо. При окислении этого фрагмента азотной кислотой получилось известное производное тиазола 4-метилтиазол-5-карбоновая кислота



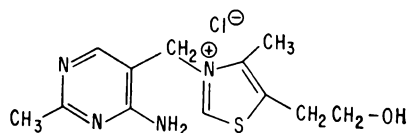
Тиазольный фрагмент до окисления азотной кислотой не содержит карбоксильной группы, а потому атом углерода, входящий в карбоксильную группу, должен изменяться в процессе этой реакции. Согласно данным элементного анализа, до окисления этот фрагмент содержал шесть атомов углерода и лишь один атом кислорода. Известно, что этот атом кислорода входит в гидроксильную группу, поскольку он может образовать сложный эфир. Все эти данные указывают на две возможные структуры тиазольного фрагмента — одну с первичной спиртовой группой, другую со вторичной спиртовой группой.



Первичные и вторичные спирты можно легко различить при помощи простых химических реакций. Эти реакции показали, что в тиазольном фрагменте содержится первичная спиртовая группа. Структура, включающая вторичную спиртовую группу, имеет так-

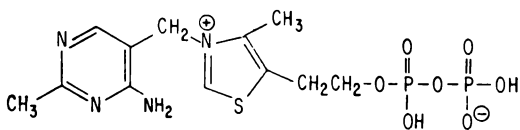
же асимметричный углеродный атом, а потому ее можно было бы разделить на оптически активные фракции. Однако тиазольный фрагмент на оптически активные антиподы не разделяется. Синтез структуры, содержащей первичную спиртовую группу, подтвердил ее идентичность с тиазольным фрагментом.

Этим завершается установление структуры обоих фрагментов молекулы тиамина, однако вопрос о том, как же эти фрагменты связаны друг с другом, остается без ответа. На характер соединения этих фрагментов друг с другом указывают следующие данные. Во-первых, молекула тиамина не содержит сульфогруппы, поэтому атом углерода, сульфируемый сульфит-ионом, должен участвовать в соединении фрагментов. Во-вторых, издавна известно, что тиамин является четвертичным аммониевым соединением, т. е. существует в виде соли. Единственным атомом азота, который может отвечать этим требованиям и способен связать оба фрагмента, является атом азота тиазола. Следовательно, мостиковый атом углерода должен быть присоединен к атому азота тиазола, как показано ниже:



тиаминхлорид

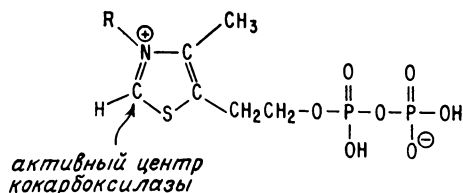
Теперь, когда структура тиамина установлена, интересно узнать, как он действует в организме в роли витамина. Мы уже говорили о том, что он представляет собой кофермент, участвующий в реакции декарбоксилирования пировиноградной кислоты, питающей важнейший цикл лимонной кислоты. В качестве кофермента тиамин присутствует во всех живых клетках в виде эфира пиродифосфорной кислоты



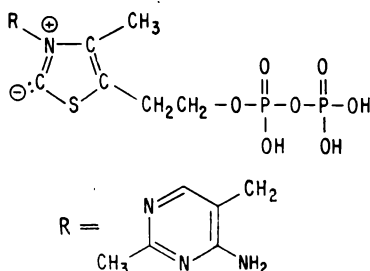
*тиаминпиродифосфат
(кокарбоксилаза)*

Этот кофермент называется кокарбоксилазой, поскольку он действует совместно с ферментом карбоксилазой, катализирующей декарбоксилирование пировиноградной кислоты. Полностью ферментативная система состоит из белка с молекулярным весом около 150 000, одной молекулы кофермента и пяти атомов магния.

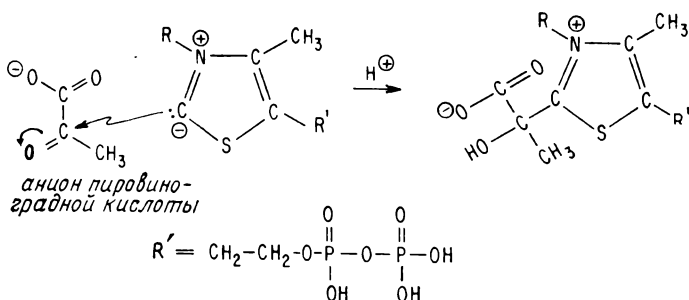
Активным центром кофермента считают атом углерода, расположенный между атомом серы и четвертичным атомом азота



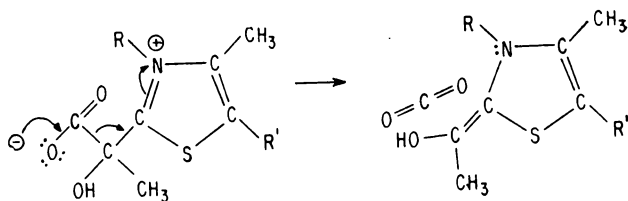
Этот атом углерода сначала теряет протон и становится отрицательно заряженным нуклеофилом



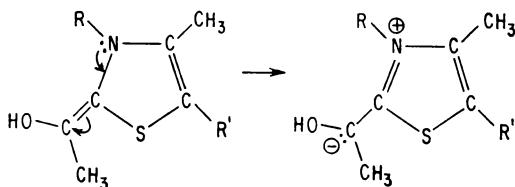
В качестве нуклеофила он может атаковать входящий в кетогруппу углеродный атом аниона пировиноградной кислоты (R-радикал, изображенный выше)



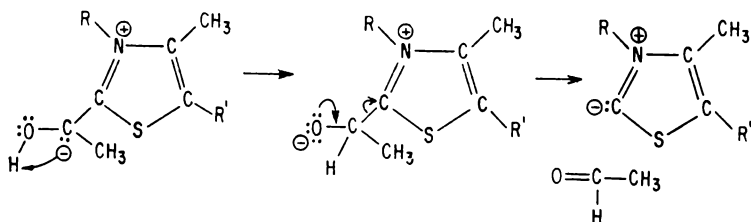
Мощное электроноакцепторное воздействие положительно заряженного четвертичного атома азота облегчает в этом случае декарбоксилирование аниона пировиноградной кислоты



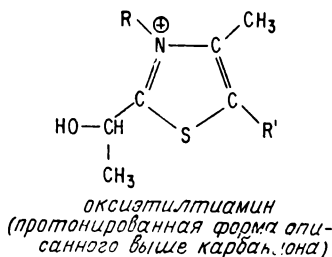
Восстановление системы сопряженных двойных связей тиазольного кольца приводит к образованию стабильного карбаниона



В этой молекуле возможен сдвиг протона и высвобождение продукта декарбоксилирования, в результате чего вновь получается исходный тиазол, являющийся нуклеофилом



В пользу такого механизма действия витамина B_1 свидетельствуют два факта. Во-первых, было синтезировано одно из приведенных выше промежуточных соединений — оксиэтилтиамин, которое по биологической активности почти не отличается от самого витамина B_1



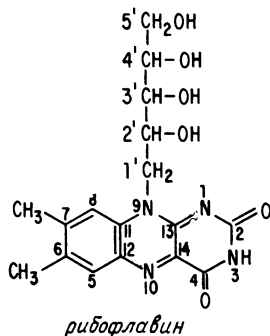
Во-вторых, это промежуточное соединение было выделено из микроорганизмов.

Как показано в суммарной реакции цикла лимонной кислоты в гл. 2, образующийся ацетальдегид затем окисляется и включается в цикл.

ВИТАМИН В₂ (РИБОФЛАВИН)

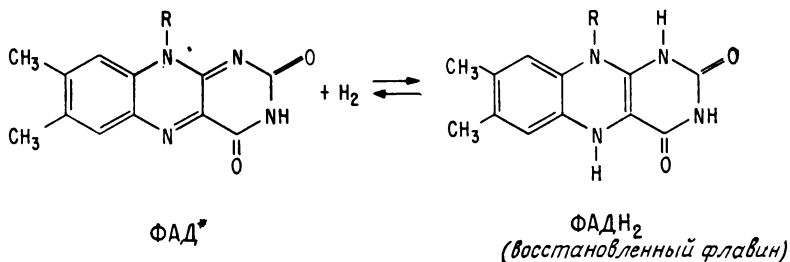
Вначале витамины готовили, концентрируя экстракты из различных природных источников витаминов. В то время было решено называть эти препараты по алфавиту в соответствии с хронологической последовательностью их открытия. Впоследствии оказалось к сожалению, что первые препараты представляли собой не чистые вещества, а смеси нескольких веществ. Само по себе это не должно было бы вызывать других осложнений, кроме необходимости дополнительной очистки. Однако некоторые из этих «примесей» сами оказались витаминами.

Чтобы внести определенную ясность в классификацию, была введена система индексов; так появились витамины В₁, В₂ и т. д. Впоследствии оказалось, что и некоторые из них также представляют смеси витаминов. Это привело к тому, что отдельные индивидуальные витамины получили химические названия, например никотиновая кислота (ниацин), которая была обнаружена в препаратах витамина В₂, выделявшихся ранее. Однако в настоящее время обозначение «витамин В₂» относится исключительно к молекуле рибофлавина, который уже встречался нам в качестве компонента флавинадениндинуклеотида (ФАД) (гл. 2).



Исходная циклическая система этого витамина и аналогичных соединений называется изоаллоксазином. Поэтому рибофлавин можно назвать 6,7-диметил-9-(1'-D-рибитил)изоаллоксазином.

В гл. 2 было показано, что ФАД служит одним из переносчиков водорода в дыхательной цепи. Там же было показано, что центром, осуществляющим перенос водорода, является флавиновая часть молекулы. Сам рибофлавин служит окислительно-восстановительным агентом, потенциал которого $E_0 = -0,185$ В (рН 7 при 20°C).



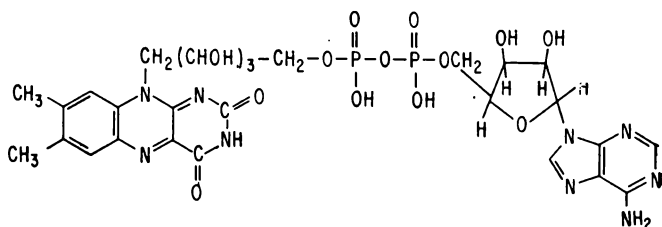
Это одна из причин, почему молекула рибофлавина столь важна для нормального метаболизма в организме человека, и поскольку организм сам не может ее синтезировать, он должен получать ее извне. Лучшими источниками рибофлавина служат печень, зародыши пшеницы, дрожжи, яичный желток, молоко, рыба и зеленые овощи. Человеку требуется в день 1—3 мг витамина В₂. Симптомами, свидетельствующими о недостатке этого витамина, служат растрескивание губ и уголков рта, в тяжелых случаях — помутнение роговицы глаз.

Интересно отметить, что в желудочно-кишечном тракте некоторых животных находятся бактерии, способные синтезировать этот витамин. Такие животные получают достаточное количество рибофлавина из этого источника, и наличие витамина В₂ в их рационе не обязательно.

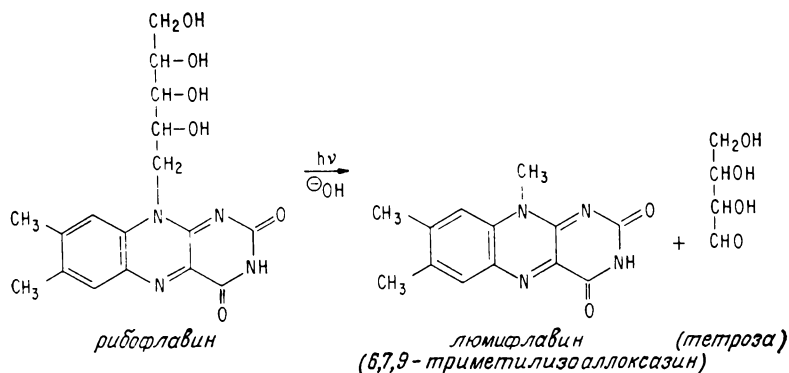
Впервые рибофлавин был выделен в 1933 г. из молочной сыворотки. Структура этого витамина была установлена независимо двумя группами исследователей в 1935 г.

Молекула рибофлавина на свету неустойчива, что несколько осложнило установление ее структуры. Однако в конце концов структура была разгадана путем изучения продуктов фотолиза; впоследствии она была подтверждена синтезом.

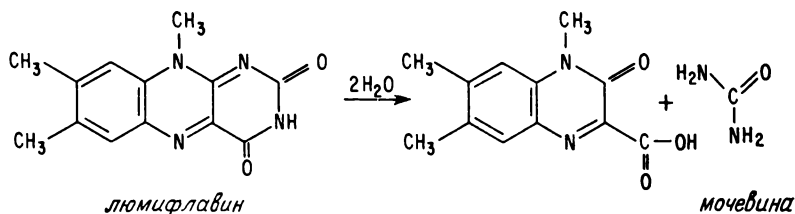
* Полная структура флавинаденидинуклеотида представляет собой



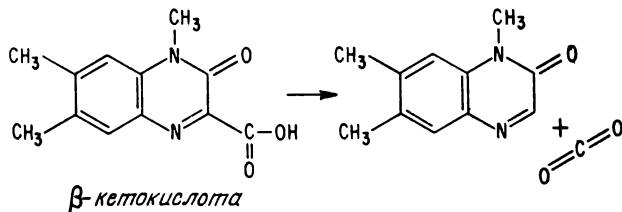
В щелочном растворе при фотооблучении рибофлавина получается люмифлавин



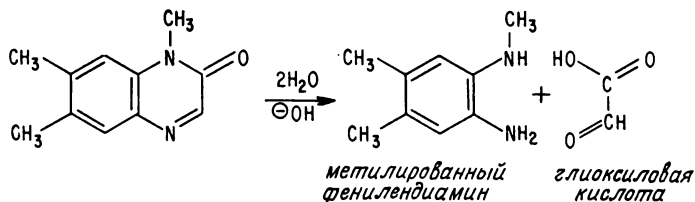
Гидролиз люмифлавина приводит к мочеvine и карбоновой кислоте



Эта карбоновая кислота легко декарбоксилируется, что дает основание полагать, что она является β-кетокислотой



Наконец, образующийся при декарбоксилировании продукт при нагревании в сильнощелочной среде гидролизуется с отщеплением глиоксиловой кислоты; остающийся фрагмент был идентифицирован как фенилендиамин



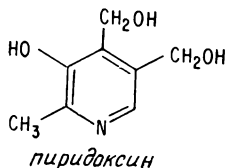
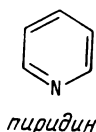
Исходя из этих фрагментов, получаемых в результате разрушения молекулы, удалось установить структуру люмифлавина, а от него перейти к рибофлавину, который впоследствии был синтезирован.

ВИТАМИН В₆ (ПИРИДОКСИН)

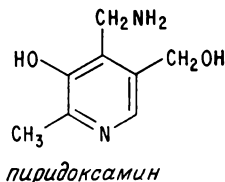
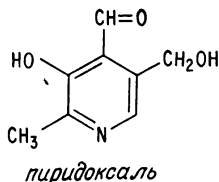
Примерно год спустя после выделения рибофлавина в комплексе витаминов В было обнаружено еще одно вещество, которое было названо витамином В₆. Как было показано, этот новый витамин необходим для нормального роста крыс. Недостаток его в рационе крыс вызывал дерматит. В течение долгого времени предполагали, что этот витамин играет существенную роль и в физиологии человека. Однако лишь в 1962 г. было показано, насколько важна эта роль в жизнедеятельности человека, когда было обнаружено, что недостаток в организме витамина В₆ вызывает анемию.

Витамин В₆ широко распространен в природе как в растениях, так и в животных. Суточная потребность человека в этом витамине точно не установлена, однако обычно рекомендуемые дозы составляют 1—2 мг.

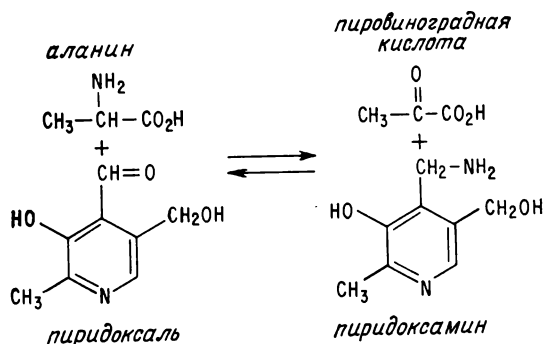
Молекула витамина В₆ проще по своей структуре, чем молекулы тиамина и рибофлавина. Она состоит из одного пиридинового кольца, замещенного метильной, гидроксильной и двумя оксиметильными группами



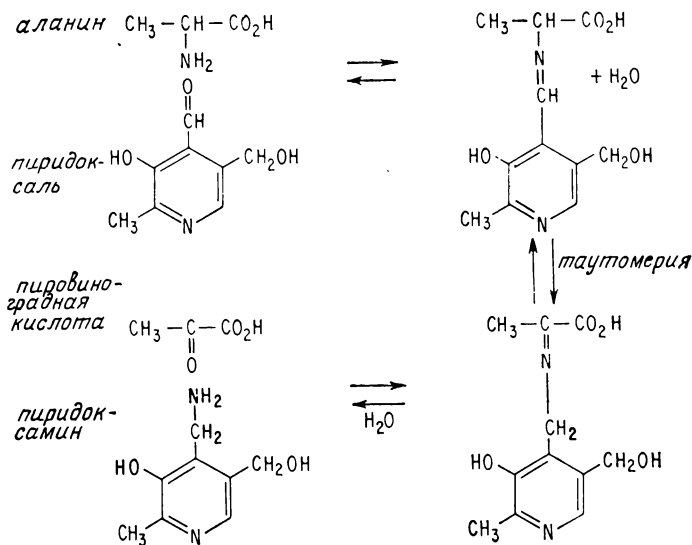
Термином «витамин В₆» стали обозначать не только пиридоксин, но также пиридоксаль и пиридоксамин, поскольку все эти соединения в живой клетке легко превращаются друг в друга.



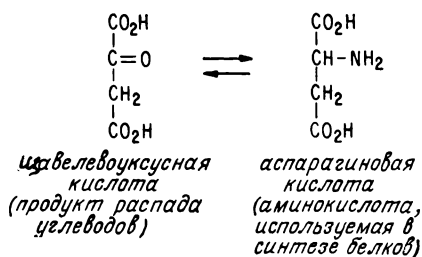
Что еще более существенно, пиридоксаль и пиридоксамин (в виде фосфатов) представляют «рабочие формы» этого витамина. Эти соединения выполняют разнообразные важные функции в процессе метаболизма, многие из которых связаны непосредственно с превращениями аминокислот. В частности, они участвуют в реакции переаминирования. Это обратимая реакция между α -амино- и α -кетокислотами. Примером такой реакции может служить взаимопревращение аланина и пировиноградной кислоты



Превращение такого типа осуществляется через промежуточное образование пары таутомерных шиффовых оснований (см. приложение).



Реакция переаминирования обуславливает способность клеток получать аминокислоты для синтеза белка из промежуточных соединений цикла лимонной кислоты, и наоборот. Таким образом происходит, например, взаимопревращение щавелевоуксусной и аспарагиновой кислот

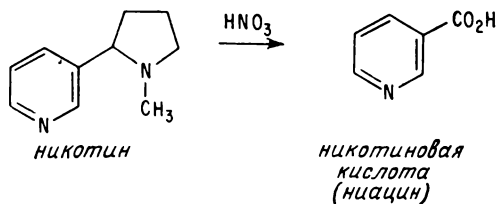


Это лишь один из многих примеров переименования реакций, происходящих на «раздельных» путях метаболизма.

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА (НИАЦИН) И НИКОТИНАМИД

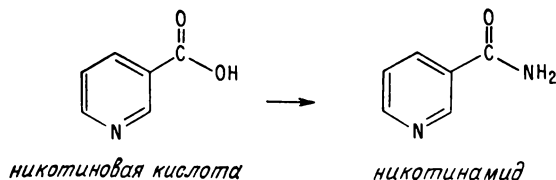
Среди болезней, причиной которых, как было установлено довольно давно, является недостаток витаминов, в США более серьезную проблему, чем цинга или бери-бери, представляла пеллагра. Еще в 1927 г. в США было зарегистрировано более 120 тыс. случаев заболевания пеллагрой, в основном на юге, среди бедняков, рацион которых состоял преимущественно из кукурузы. Пеллагра начинается с дерматитов и аномальной пигментации кожи и сопровождается нервными и желудочно-кишечными расстройствами, потерей памяти; в конце концов наступают тяжелое расстройство психики и смерть.

То, что эта болезнь связана с недостаточным питанием, известно с 1914 г., однако вначале полагали, что ее вызывает недостаток белка в пище. Затем, в 20-х годах было обнаружено, что препараты витамина В предупреждают заболевание пеллагрой. Этот неизвестный компонент, входящий в комплекс витаминов В, был назван фактором РР (pellagra-preventing — предупреждающий пеллагру). Когда, наконец, в 1937 г. фактор РР был выделен, оказалось, что он представляет собой никотиновую кислоту — самую обычную 3-пиридинкарбоновую кислоту, известную еще с 1870 г. Свое название она получила от никотина, окислением которого ее получают



После того как была обнаружена роль никотиновой кислоты в предупреждении заболеваний, ей было присвоено название ниацин. Наиболее богаты ниацином печень, зародыши пшеницы и дрожжи. Среднесуточная потребность взрослого человека в ниацине составляет 10—20 мг.

Никотиновая кислота (ниацин), поступающая с пищей, усваивается организмом в желудочно-кишечном тракте. Затем она превращается в амид — никотинамид



Образовавшаяся молекула никотинамида принимает на себя основную роль как активный компонент молекулы никотинамид-адениндинуклеотида, переносящей водород, что обсуждалось в гл. 2.

ВИТАМИН С (АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА)

Драматическая история, связанная с витамином С, возвращает нас к началу XVII в. Купцы-мореплаватели Британской Ост-Индской компании для того, чтобы не заболеть цингой, сосали плоды цитрусовых. Отсюда и происходит кличка «лимонники», как называли в те дни английских матросов и до сих пор иногда называют англичан. Однако гораздо легче вынести обидную кличку, чем ужасные последствия болезни, связанной с недостатком витаминов.

При заболевании цингой десны начинают кровоточить, происходят кровоизлияния под кожей и в суставах. Кожа становится дряблой, суставы распухают. Даже легкое прикосновение к больному может вызвать у него сильнейшую боль. Без приема витамина С неизбежно наступает смерть.

В наши дни цинга не представляет серьезной проблемы, однако даже небольшой недостаток витамина С в организме может привести к опасным последствиям. Он ухудшает заживляемость

ран и сопротивляемость организма инфекции. Недавно витамин С вновь стал центром внимания как средство, способное предотвратить и даже излечить простудные заболевания.

Аскорбиновая кислота отличается от других витаминов тем, что ее не могут синтезировать человек и отдельные животные, которые поэтому нуждаются в поступлении этого витамина извне. Ряд ученых, в том числе и Лайнус Полинг, считают, что регулярный прием аскорбиновой кислоты в количестве 0,2—5 г для взрослого способствует предотвращению простудных заболеваний и уменьшает восприимчивость к другим заболеваниям, в том числе пневмонии, тонзиллиту и острому ревматизму. Они рекомендуют принимать внутрь не менее 10 г аскорбиновой кислоты в день при первом появлении симптомов простуды; после того как простуда пройдет, дозу следует уменьшить. По мнению сторонников этого метода, прием аскорбиновой кислоты не только ослабляет течение простудного заболевания, но и существенно увеличивает скорость выздоровления.

Полинг и его коллеги провели эксперимент, в ходе которого здоровые люди и больные шизофренией получали внутрь аскорбиновую кислоту, никотинамид и пиридоксин. Оказалось, что у больных шизофренией некоторые из этих витаминов плохо выводятся из организма. При регулярном приеме больших доз этих витаминов больными шизофренией способность к их выведению из организма увеличилась. На основании этого был сделан вывод, что витаминотерапия может оказаться полезной в предупреждении и (или) лечении шизофрении.

Подобные заявления и полученные результаты вызвали широкую дискуссию. Многие ученые подвергают сомнению статистические данные и выводы Полинга. Недавно эти опыты были повторены на 21 добровольце из числа заключенных. Их подвергли исследованию по методу двойного слепого контроля*. Одиннадцать человек получали ежедневно по 3 г витамина С, в то время как остальным десяти давали такую же дозу плацебо. Спустя 14 дней всех испытуемых подвергли действию риновируса 44 — возбудителя гриппа. В течение следующей недели режим в обеих группах был сохранен, т. е. одна получала витамин С, другая — плацебо. Через один или два дня после введения вируса все испытуемые заболели гриппом. Симптомы заболевания были одинаковыми как в той, так и в другой группе.

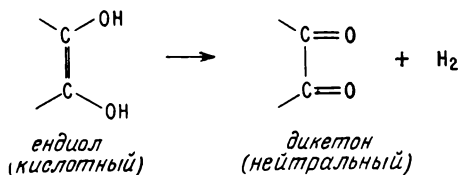
Конечно, заключенные — это не лучший объект для изучения учеными эффективности витамина С для борьбы с простудными заболеваниями. Эти испытуемые находились в состоянии эмоцио-

* При двойном слепом методе контроля испытуемым дают одинаковые количества испытываемого вещества или плацебо (вещества, не оказывающего никакого действия на организм). Ни один из испытуемых не знает, что именно он получает.

нального напряжения, вызванного жизнью в тюрьме, а возможно, что организмы их были ослаблены из-за плохого питания и вследствие других причин. Вполне вероятно, что все эти факторы делали испытуемых более восприимчивыми к гриппу*.

Как и в случае никотиновой кислоты, молекула витамина С была известна до того, как была обнаружена ее роль в качестве витамина. В 1928 г. из апельсинового сока было выделено кристаллическое кислое вещество, содержащее шесть атомов углерода, шесть атомов кислорода и восемь атомов водорода. Это соединение было названо гексуроновой кислотой. Спустя четыре года из лимонного сока было выделено вещество, предотвращающее заболевание цингой. Как оказалось, это была гексуроновая кислота. Поскольку это вновь выделенное соединение оказалось идентичным противцинготному (антискорбовому) фактору, гексуроновая кислота была переименована в аскорбиновую кислоту. Название «витамин С» стало очень популярным еще до того, как его выделили.

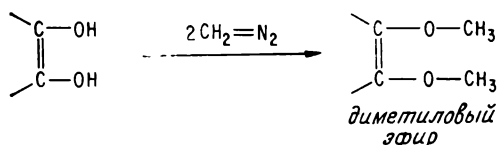
Аскорбиновая кислота несколько отличается от обычных органических кислот тем, что получающаяся при удалении из ее молекулы двух атомов водорода дегидроаскорбиновая кислота не является кислотой. Поэтому аскорбиновая кислота не может быть карбоновой кислотой. Исчезновение кислотности при дегидрировании указывает на присутствие эндиольной формы (кислотной), превращающейся в дикетонную (нейтральную)



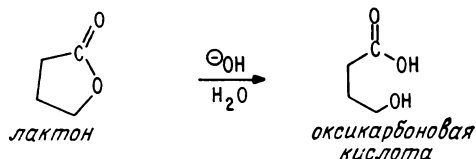
Это позволяет установить характер двух атомов кислорода из шести, имеющих в молекуле. Еще два атома кислорода также должны входить в гидроксильные группы, поскольку аскорбиновая кислота образует тетраацетат. Эти два атома, однако, не енольного типа, так как дегидроаскорбиновая кислота не обладает кислыми свойствами.

При метилировании эндиольной группы диазометаном образуется диметиловый эфир, не обладающий кислотными свойствами

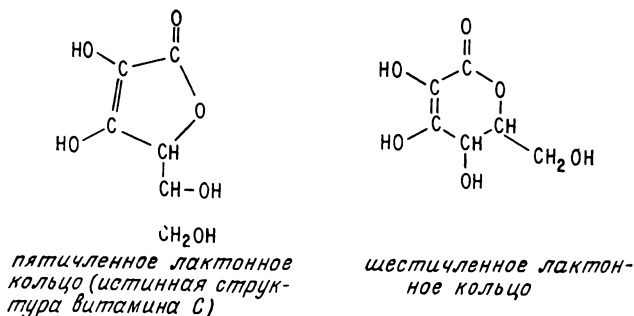
* В последние годы в Англии были проведены более широкие и тщательно поставленные испытания эффективности витамина С с привлечением добровольцев. Эти испытания подтвердили, что прием даже очень больших доз витамина С не препятствует заболеванию гриппом. Однако протекание заболевания ослаблялось настолько, что большая часть испытуемых не теряла трудоспособности. — *Прим. ред.*



Наконец, если на этот диметиловый эфир подействовать основанием, а затем его нейтрализовать, молекула вновь обретает кислотные свойства, однако не теряет при этом ни одной из метильных групп. Это показывает, что под действием иона гидроксила раскрывается лактонный цикл (лактон—циклический эфир) и высвобождается карбоновая кислота



Это позволяет установить структуру двух оставшихся кислородных атомов, входящих в молекулу аскорбиновой кислоты. Теперь можно предложить две структуры для этой молекулы, используя наиболее вероятное для лактона пяти- или шестичленное кольцо

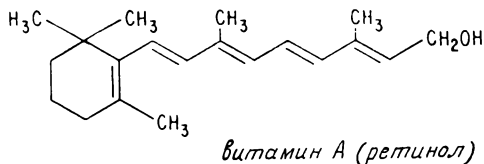


На основании дополнительного химического исследования, данных рентгеноструктурного исследования и, наконец, в результате синтеза было показано, что истинной структурой витамина С является структура, включающая пятичленное кольцо.

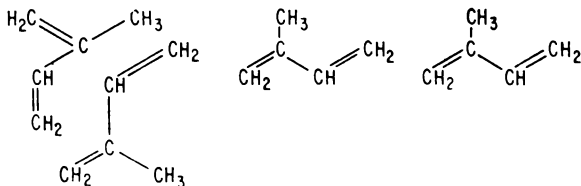
ВИТАМИН А (РЕТИНОЛ)

Витамины группы В и витамин С растворимы в воде. Витамины А, D и Е нерастворимы в воде, но растворимы в жирах. Это означает, что они имеют в основном углеводородную структуру.

В гл. 7 было показано, что это именно так в случае витамина D, который можно рассматривать как производное холестерина. На деле сходство между тремя этими растворимыми в жирах витаминами значительно глубже: для витамина А и в основном для витамина Е, так же как для витамина D, можно проследить через холестерин родство с исходным углеводородом, изопреном, из звеньев которого построена его молекула. Молекулы всех этих трех витаминов можно синтезировать из изопрена (за исключением бензольного кольца витамина Е)



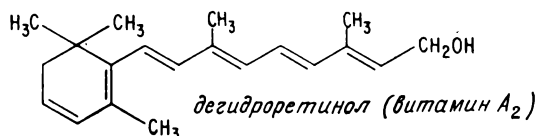
Можно представить, что скелет витамина А образован соединением по типу «голова к хвосту» четырех молекул изопрена с последующей циклизацией



Гидроксирование такой молекулы приводит к образованию ретинола.

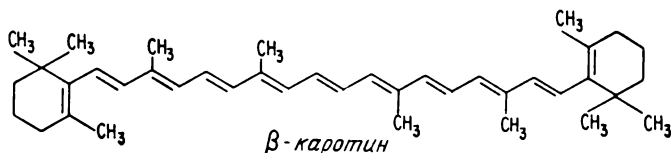
Как и витамин D, витамин А был сначала выделен из рыбьего жира. Впоследствии он был назван ретинолом за свою роль в химических реакциях, происходящих в фоторецепторах, расположенных в сетчатке глаза. Рано проявляющимся симптомом недостатка витамина А в организме служит ухудшение зрения в сумерках, известное под названием «куриная слепота». Здоровому взрослому требуется в день в среднем 2—3 мг этого витамина.

Обнаружено интересное различие между морскими и пресноводными рыбами. Жир печени пресноводных рыб содержит ретинол и дегидроретинол (витамин А₂), а в жире печени рыб, обитающих в соленой воде, обнаружен только ретинол (витамин А₁). Структура витамина А₂ отличается от структуры витамина А₁ наличием дополнительной двойной связи в кольце.



Синтез структурных модификаций витамина А показывает, что для того, чтобы соединение обладало активностью в качестве витамина, необходимо, чтобы оно имело одиннадцать углеродных атомов и четыре двойные связи в боковой цепи. Более того, все эти двойные связи должны быть сопряженными и замещенными в *транс*-положении. Далее, необходимо, чтобы эта сопряженная система была в сопряжении с двойной связью кольца. Наконец, углеродный скелет кольца должен быть неизменен, а боковая цепь должна иметь метильные группы у 3- и 7-углеродных атомов. Таким образом, в создании витаминной активности участвует вся молекула, кроме гидроксильной группы.

Витамин А встречается лишь в животных тканях; однако человек может получать витамин А с пищей в виде его предшественников, известных под названием каротиноиды, которые широко распространены как в растительном, так и в животном мире. В качестве источника витамина А человеку могут служить различные каротиноиды. Наиболее структурно близкий к витамину А каротиноид носит название β -каротин



Если молекулу β -каротина разорвать в центре, каждая половина будет иметь углеродный скелет ретинола.

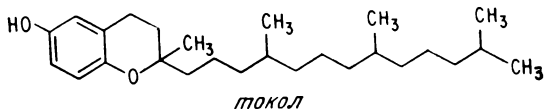
ВИТАМИНЫ ГРУППЫ Е (ТОКОФЕРОЛЫ)

Витамины из семейства Е окутаны тайной, поскольку об их роли в организме человека и о том, каким образом они выполняют эту роль, известно очень немного. В то же время витамины группы Е вызывают интерес, поскольку им приписывают многие удивительные эффекты, например способность снимать у алкоголиков тягу к дьявольскому зелью, излечивать бесплодие, замедлять процессы старения организма.

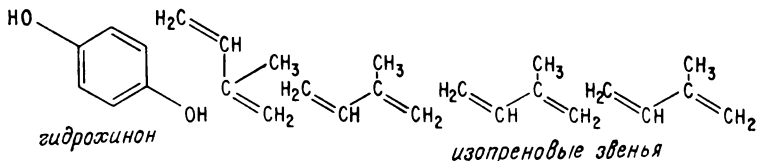
В настоящее время неизвестны какие-либо специфические заболевания у человека, причиной которых был бы недостаток витамина Е. У животных симптомы недостаточности этого витамина меняются в зависимости от вида животного, однако общим явля-

ется перерождение тканей: у собак перерождаются скелетные мышцы, у крупного рогатого скота и овец ослабевает сердечная мышца, а для крыс характерным симптомом является стерильность.

Витамины группы Е называются токоферолами, поскольку все они содержат углеродный скелет молекулы, известной под названием токол

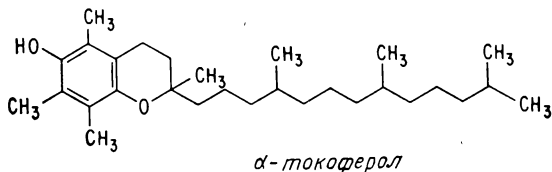


Токол формально является производным изопрена и гидрохинона



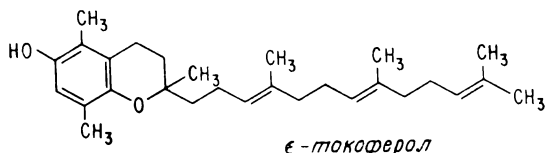
Боковая цепь токола аналогична боковой цепи витамина А — обе они состоят из изопреновых звеньев, соединенных по типу «голова к хвосту», но имеются два существенных отличия. Во-первых, на конце одной цепи находится «хвост», а на конце другой — «голова». Во-вторых, боковая цепь витамина А содержит сопряженные двойные связи, а боковая цепь токола является насыщенной.

Большинство из восьми известных токоферолов содержит насыщенную боковую цепь токола. Примером может служить α-токоферол, находящийся в зародышах пшеницы.



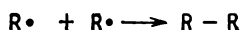
Токоферолы этого типа отличаются друг от друга числом и положением метильных групп в ароматическом кольце.

Другой тип токоферола содержит три *несопряженные* двойные связи в боковой цепи. В качестве примера приведем ε-токоферол, присутствующий в пшеничных отрубях.



Очевидно, эти двойные связи не оказывают влияния на витаминную активность. Этим ϵ -токоферол резко отличается от витамина А. Для витаминной активности несущественна также стереохимия двух асимметрических атомов углерода, находящихся в боковой цепи токола. Однако наличие такой боковой цепи для активности необходимо, поскольку аналоги с более короткими цепями неактивны.

В настоящее время большое внимание привлекает одно из свойств, приписываемых витамину Е; существует мнение, что он, якобы, является «эликсиром молодости». Согласно современным теориям, считают, что в наблюдаемом процессе старения, постепенном вырождении тканей и изменении их функций в значительной степени виновны свободные радикалы. Свободные радикалы образуются в организме в процессе жизнедеятельности. Они весьма реакционноспособны, и одной из реакций, в которую они очень легко вступают, если концентрация их достаточно высока, является реакция рекомбинации, уже рассмотренная выше.



Такого типа реакция между молекулами белка или нуклеиновых кислот, конечно, приводит к расстройству выполняемых ими функций, имеющих существенное значение для нормальной жизнедеятельности клетки. В результате этого клетки постепенно вырождаются и отмирают, что в конечном итоге приводит к смерти всего организма. Гидрохинон, а возможно, и витамин Е выступают в качестве ловушек для радикалов. Если витамин Е действительно замедляет процесс старения, то это можно легко объяснить тем, что он поддерживает концентрацию радикалов достаточно низкой, препятствуя тем самым их взаимодействию друг с другом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждавшиеся в этой главе соединения были впервые открыты учеными, занятыми лечением специфических болезней, обусловленных отсутствием определенных веществ в рационе питания. Бери-бери, поражение кожи и другие формы дерматитов, пеллагра, цинга и куриная слепота — все эти болезни возникают вследствие недостатка в пище витаминов. Эти соединения, способству-

ющие росту организма и его здоровью, существенно отличаются друг от друга по структуре и химическим особенностям. Однако все они играют важную роль в организме, являясь, по-видимому, факторами, действующими совместно с ферментами и имеющими большое значение в регулировании ферментативной деятельности.

Мы рассмотрели некоторые аспекты применения витамина С, а также витамина Е — соединения, роль которого в организме не совсем ясна. В обоих случаях нужны новые исследования для того, чтобы понять механизм их действия.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

1. *Dyke S. F.*, The Chemistry of Vitamins, Interscience Publishers, New York, 1965.
2. *Pauling L.*, «Evolution and the Need for Ascorbic Acid», Proc. Natl. Acad. Sci., **67**, 1643—1648 (1970).
3. *Pauling L.*, Vitamin C and the Common Cold W. H. Freeman and Co., San Francisco, 1970.
4. *Sebrell W. M., Jr., Harris R. S.*, eds., The Vitamins; Chemistry, Physiology. Pathology, Methods, Vol. I—V, 2-nd ed., Academic Press, New York and London, 1967.

Молекулы чувственного восприятия

Вкус, запах и влечение

Вкус и запах — взаимосвязанные отклики организма на молекулярные раздражители. У высокоорганизованных животных и особенно у человека можно разделить эти ощущения, возникающие в результате возбуждения соответствующих рецепторов. И все-таки оба они тесно взаимосвязаны. Вспомните, как меняются вкусовые ощущения, когда у вас насморк?

У всех высших животных существуют раздельные ответные реакции на вкус и запах. У менее высокоорганизованных животных, например беспозвоночных, разделение вкусовых ощущений и запаха становится менее отчетливым. Следует описывать эти эффекты скорее как реакции, проявляющиеся в поведении животного, например влечение или отталкивание.

ВКУС

Вкусовые ощущения человека можно подразделить на четыре основных: соленое, кислое, горькое и сладкое. Конечно, такое деление весьма упрощенно. На языке (рис. 9.1) находятся вкусовые рецепторы, расположенные на участках, обладающих специфической чувствительностью. Когда знаток пьет хорошее вино, он сначала по запаху знакомится с букетом вина. Затем вино осторожно пробуют кончиком языка, чтобы получить общее вкусовое ощущение. Для того чтобы полностью насладиться букетом вина, его перемещают на заднюю часть языка и под язык, а затем вдыхают воздух ртом так, чтобы воздух проходил над вином. Это дает максимальный эффект и наиболее яркое ощущение, основанное на сочетании вкуса и запаха.

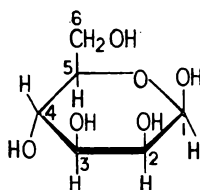
Вкусовые ощущения возникают благодаря рецепторам, расположенным в специальных бугорках на языке и называемых вкусовыми почками, которые изображены на рис. 9.2. Вкусовые ощущения связаны с возникновением электрического импульса. Если помещать на язык, например, различные соли, можно зарегистрировать при помощи приборов легко поддающиеся измерению элек-



Рис. 9.1. Вкусовые области языка, определенные на основании физиологических данных.

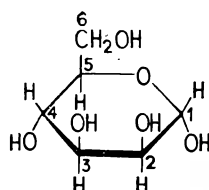
трические сигналы различной интенсивности, как показано на рис. 9.3.

Вкус представляет собой сложное явление, в основе которого лежат взаимодействия молекул. О молекулах, обладающих вкусом, известно довольно много. Однако полностью механизм вкусового ощущения еще не выяснен. С молекулярной точки зрения наиболее изученным и лучше других понятным является вкус сладкого. Мы знаем, что все сахара обладают неодинаковым вкусом. β -Глюкозу, сахарозу и фруктозу легко отличить по вкусу друг от друга и от других сахаров (табл. 9.1). На вкус влияют даже столь незначительные структурные различия, как конфигурация относительно аномерного углеродного атома циклической формы гексозы. Так, α -D-манноза сладкая, в то время как β -D-манноза горькая на вкус.



β -D-манноза
(горькая)

мутаротация
 $\rightleftharpoons$



α -D-манноза
(сладкая)

Эти структуры переходят друг в друга в результате так называемой мутаротации. Если циклическая форма, например кольцо β -D-маннозы, раскрывается, вполне возможно, что последующая циклизация альдегида приведет к α -D-маннозе. Эти две структуры различаются лишь конфигурацией относительно аномерного углеродного атома (в положении 1). Самым сладким из всех обычных сахаров считается фруктоза в форме β -D-пиранозы. Ее сравнительная сладость заметно уменьшается при повышении температуры испытуемого раствора и увеличении длительности хранения. Этот эффект можно объяснить сложной мутаротацией, которая может происходить во фруктозе. Так, β -фруктопиранозу можно

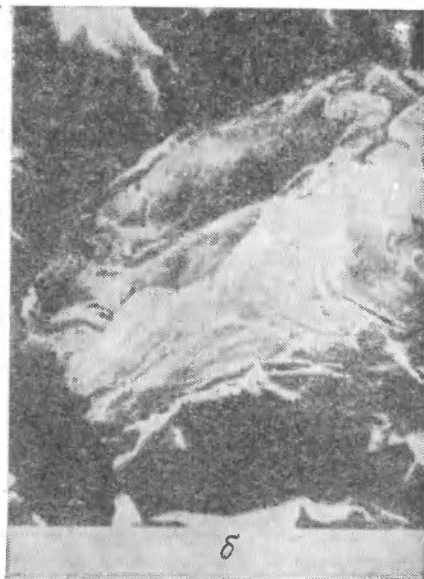
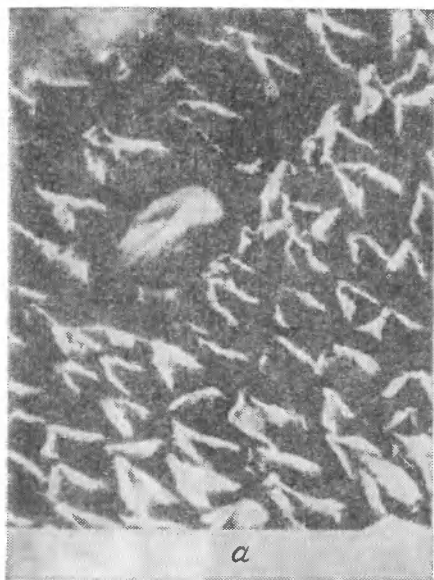


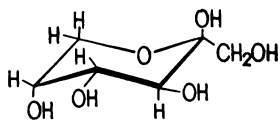
Рис. 9.2. *а* — вкусовые почки, или папиллы, кролика ($\times 79$); *б* — электронная микрофотография вкусовых почек кролика ($\times 4444$); *в* — вид отверстия вкусовой почки крысы ($\times 578$) [1].

Таблица 9.1

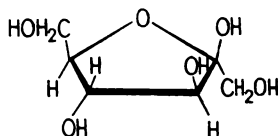
Сахар	Сладость в растворе ^а	Сладость «кристаллического» вещества
β -D-Фруктоза	100—175	180
Сахароза	100	100
α -D-Глюкоза	40—79	74
β -D-Глюкоза	30—40	82
α -D-Галактоза	27—67	32
β -D-Галактоза	—	21
α -D-Манноза	59	32
β -D-Манноза	Горькая	Горькая
α -D-Лактоза	16—38	16
β -D-Лактоза	48	32
β -D-Мальтоза	32—46	—
Раффиноза	23	1
Стахиоза	—	10

^а По данным Шелленбергера (см. в конце главы «Использованная литература и материал для дополнительного чтения»).

превратить в менее сладкую β -D-фруктофуранозу и в небольшой концентрации даже в наименее стабильный изомер α -D-фуранозу.



β -D-фруктопираноза
(форма кресла)



β -D-фруктофураноза

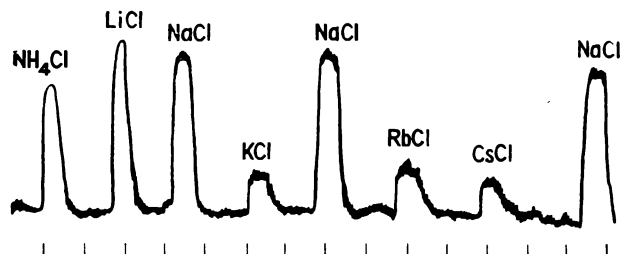


Рис. 9.3. Электрические сигналы вкусового нервного окончания крысы, возникающие при помещении на поверхность языка 0,1 М растворов различных солей. Одно деление горизонтальной шкалы равно 20 с [1].

Из данных, приведенных в табл. 9.1, становится ясно, что различные сахара отличаются по своей сладости. Многое зависит от способа измерения вкусового ощущения. При концентрации, близкой к порогу чувствительности определения, сахароза кажется горькой. По мере увеличения концентрации сахарозы преобладающим становится сладкий вкус. В случае других сахаров на вкус могут влиять химические превращения, подобные мутаротации, которая уже обсуждалась для фруктозы и маннозы. Такие реакции возможны для многих других сахаров, некоторые из которых приведены в табл. 9.1, в том числе для моносахаридов — глюкозы и галактозы и дисахаридов — мальтозы и лактозы.

Таблица 9.2

ВКУС АМИНОКИСЛОТ^а

Аминокислота	L-Изомер	D-Изомер
Аланин	Сладкий	Сладкий
Аспарагин	Безвкусный	Долго не исчезающий сладкий вкус
Глутаминовая кислота	Особый сложный вкус	Безвкусный
Глицин ^б	Сладкий	Сладкий
Гистидин	Безвкусный	»
Лейцин	Чуть горьковатый	Очень сладкий
Метионин	Безвкусный	Сладкий
Фенилаланин	Чуть горьковатый	Сладкий с остающимся впоследствии горьким привкусом
Пролин	Сладкий	—
Серин	»	Очень сладкий
Треонин	Одним кажется сладким, другим — горьким	Сладкий
Триптофан	Безвкусный	»
Тирозин	Горький	»
Валин	Чуть сладковатый, но с горьким привкусом	Очень сладкий

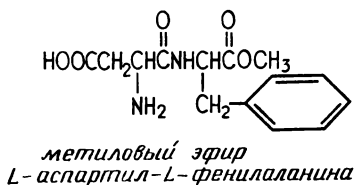
^а По данным Шелленбергера (см. в конце главы «Использованная литература и материал для дополнительного чтения»).

^б Напомним, что глицин не содержит асимметрического атома углерода и потому не имеет оптических изомеров (см. приложение).

Сладким вкусом обладают некоторые аминокислоты и пептиды. Сладковатый вкус у глицина и некоторых D-изомеров нормальных аминокислот. Из данных табл. 9.2 очевидно, что общего правила не существует. Можно считать сладкими L-изомеры аланина, серина, пролина, треонина и даже валина; сладкий вкус имеют почти все D-изомеры. Очевидно, должно быть какое-то специфическое взаимодействие между этими искусственно получаемы-

ми изомерами и рецепторными центрами вкусовых сосочков. Можно предположить, что ощущение сладкого вкуса связано с конформационным воздействием, оказываемым D-аминокислотами на белки рецепторных центров. Вне сомнения, рецепторный центр содержит асимметрический атом углерода, и может происходить преимущественное взаимодействие, приводящее к образованию энантиомерного переходного комплекса D-аминокислоты с L-рецепторным центром.

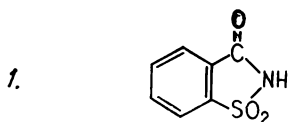
Недавно было сделано удивительное открытие. Оказалось, что дипептиды, например метиловый эфир L-аспартил-L-фенилаланина, а также некоторые другие родственные ему соединения почти в 200 раз слаще сахарозы.



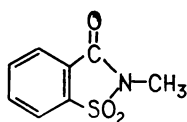
Это синтетическое вещество весьма привлекательно, поскольку оно состоит из природных аминокислот и обладает очень низкой калорийностью. В результате гидролиза или реакций ферментативного расщепления получают легко метаболизируемые природные аминокислоты — L-аспарагиновая кислота и L-фенилаланин и сопутствующий им продукт метанол. Мазур и его коллеги установили, что замещение L-аспартильной группы любым другим аминокислотным остатком, в том числе близким по структуре -глутамильным или D-аспартильным, приводит к образованию безвкусных продуктов. Они обнаружили также, что в метиловом эфире такого дипептида фенилаланин можно заменить метионином или тирозином, а сладкий вкус при этом сохраняется. Дипептидные свободные кислоты, соответствующие этим метиловым эфирам (например, L-аспартил-L-фенилаланин), сладкими не являются. Сладость этих трех эфиров дипептидов уменьшается при замене метильной эфирной группы на этильную.

Органикам-синтетикам издавна известно, что соединение, обладающее сладким вкусом, нелегко модифицировать, сохранив при этом его сладкий вкус. Сахарин является сладким, в то время как его N-алкилпроизводные безвкусны. Соли щелочных металлов циклогексиламинсульфата (цикламаты) обладают сладким вкусом, тогда как такие же соли анилинсульфата почти безвкусны. Вкус алкилнитроанилинов очень сильно изменяется в зависимости от характера замещения.

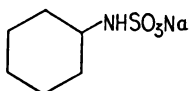
Три представителя веществ, обладающих сладким вкусом и полученных синтетическим путем, и близкие им по структуре безвкусные вещества



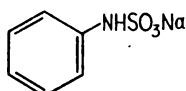
сахарин
(сладкий)



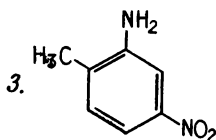
N-метилсахарин
(безвкусный)



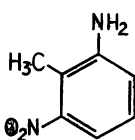
цикламат натрия
(сладкий)



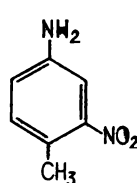
ванилинсульфат натрия
(безвкусный)



3-нитро-6-метил-
анилин (сладкий)

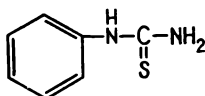


5-нитро-6-метил-
анилин (безвкусный)



3-нитро-4-метил-
анилин (безвкусный)

Если рассматривать эти данные вместе с приведенными выше для сахаров и аминокислот, трудно вывести какую-нибудь связь между структурой соединения и его вкусом. Рецепторы вкусовых органов способны отзываться на воздействие, оказываемое молекулами этих соединений, определенным и воспроизводимым образом. Должно играть определенную роль и молекулярное узнавание. В некоторой степени вкусовые ощущения определяются и генетическими факторами. Так, фенилтиомочевина для 75% людей кажется горькой, в то время как остальные 25% не ощущают никакого вкуса этого соединения даже при высокой его концентрации.



фенилтиомочевина

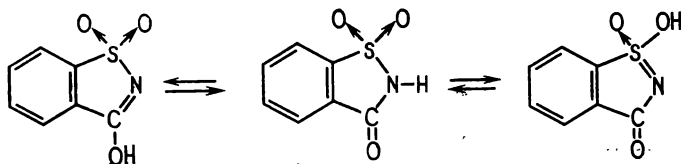
Конечно, вызывает недоумение тот факт, каким образом вещества со столь сильно отличающейся структурой могут вызывать ощущение сладкого вкуса. Для объяснения механизма возникновения вкусового ощущения на молекулярном уровне было предложено несколько теорий. Эти теории основываются на таких представлениях, как природа функциональных групп, входящих в соединение, вкус которого рассматривается; химические и физические свойства молекул, считаемых сладкими; образование специфических внутримолекулярных водородных связей и (или) наличие белка, играющего роль привратника, который управляет подходом к рецепторам вкусового бугорка.

Еще в 1914 г. специфические группы атомов в молекуле, придающие веществу сладкий вкус, были названы «сапофорными звеньями». Этими группами часто были полиоксиды или аминокислотные остатки. По аналогии с химией красителей были введены понятия о глюкофорах — группах, при взаимодействии которых с «ауксоглюками» (т. е. безвкусными группами) образуются соединения, обладающие сладким вкусом.

Для понимания структурных особенностей, определяющих вкус и, в частности, сладость веществ, существенно следующее:

- а) вкус сладких веществ при модификации изменяется;
- б) соединения, содержащие активный атом водорода, обладают заметно различным вкусом;
- в) оптические антиподы обычно различаются по вкусу.

Было высказано предположение, что сладкий вкус сахара связан с енолизацией



Такие таутомерные превращения позволили бы объяснить, почему N-алкилзамещенные сахарины не являются сладкими: они не могут претерпевать енолизации. То, что α -аномерные гексозы и дисахариды являются более сладкими, объяснялось наличием *цис*-гидроксильных групп у аномерного и соседнего с ним углеродного атома α -аномерных форм. Однако не всегда это обобщение справедливо, поскольку β -D-лактоза слаще α -формы, а β -D-манноза, обладающая *цис*-структурой, имеет более горький вкус.

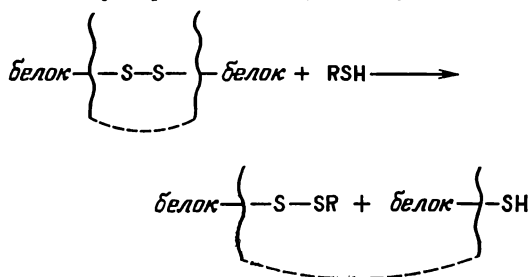
Ганч и его коллеги установили зависимость сладости ряда производных нитроанилина от соответствующих им значений гамметовской константы σ :

$$\lg RS = k\pi + k'\sigma + k'',$$

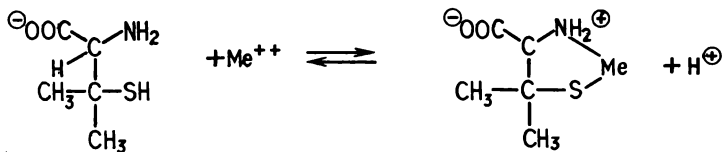
где RS — относительная сладость, σ — константа Гаммета, связанная с электроотрицательностью группы, а π — другая константа,

характеризующая свободную энергию заместителя и связанная со значением σ , но в большей степени отражающая гидрофобность рассматриваемой группы. Для того чтобы вещество обладало сладким вкусом, необходимо, чтобы оно было гидрофильным или способным к образованию водородной связи. Наряду с этим большое значение имеет и гидрофобная часть структуры, способствующая достижению рецепторного центра, расположенного во вкусовом бугорке. Пользуясь таким подходом к проблеме вкуса, Ганч объяснил, почему 3-нитро-6-метиланилин является сладким, а другие изомеры — нет.

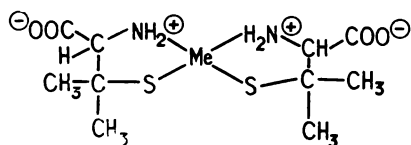
Некоторые исследователи наблюдали, что величина электрофизиологического сигнала зависит от концентрации соединения, обладающего сладким вкусом. Связанные с этим гипотезы основываются на предположении, что в результате образования водородной связи между сладкой молекулой и рецепторным центром происходит изменение конформации белка, расположенного на поверхности рецепторного центра. Действительно, из вкусовых бугорков были выделены белки, вступающие со сладкими соединениями в специфические слабые взаимодействия путем образования водородной связи. Брэдли и Хенкин обнаружили, что при приеме лекарств, содержащих тиольную группу, острота вкусового восприятия понижается, а металлы, например медь(II) и цинк(II), вновь восстанавливают вкусовую чувствительность до нормального уровня. Эти открытия дали основание предполагать, что может происходить разрыв дисульфидных связей белка за счет обмена сульфгидрил—дисульфид по следующему механизму:



Восстановление вкусовой чувствительности при действии меди или цинка можно объяснить хелатообразованием между тиольным производным и ионом металла



В конце концов этот процесс может привести к следующему соединению:

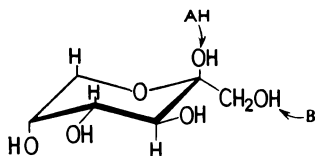
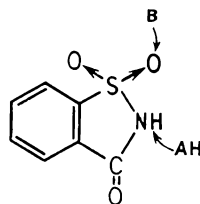
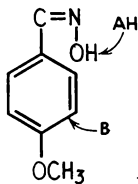
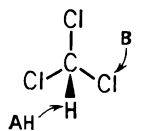
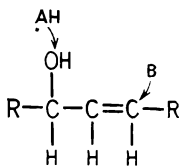
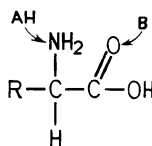
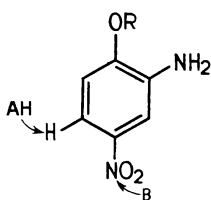
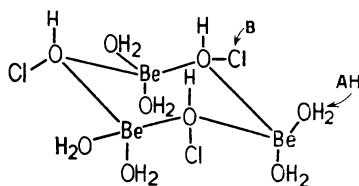


Могут происходить также окислительно-восстановительные реакции



Связывание соединения, обладающего сладким вкусом, с металлом и белком, содержащим сульфгидрильную группу, может приводить к изменению конформации рецепторного центра. Брэдли и Хенкин назвали белок, контролирующий и регулирующий подход молекул сладкого соединения к рецепторному центру, «белком-привратником». Когда вслед за приемом лекарства, содержащего тиольные группы, этот белок уменьшает эффективный размер пор, порог вкусовой чувствительности должен, конечно, существенно изменяться. То, что именно так оно и происходит, можно считать доводом в пользу такого объяснения.

Шелленбергер разработал другую теорию, объединившую многие известные факты о сладости соединений. Он установил общую природу определяющего вкус звена, входящего в сладкие соединения. Такое звено в свою очередь должно удовлетворять специфическим требованиям с точки зрения конфигурации и конформации. Полагают, что начальной фазой процесса, приводящего к ощущению сладкого вкуса, является образование межмолекулярной водородной связи между «вкусовым» звеном сладкого соединения и рецепторным центром вкусового бугорка. Это в свою очередь связано с физическими и геометрическими свойствами соединения. Шелленбергер обнаружил, что многие сладкие соединения имеют систему АН,В, где А и В — электроотрицательные атомы или группы. Согласно проведенному расчету, расстояние между протоном АН и орбиталью В в среднем составляет 3Å. Если соединение удовлетворяет этим требованиям, значит, оно имеет сладкий вкус. Ниже приведены примеры молекул, сладкий вкус которых можно объяснить, пользуясь теорией Шелленбергера:

*β-D- фруктоза**сахарин**оксим α-анисового альдегида**хлороформ**ненасыщенный спирт**α-аминокислота**1-алкокси-2-амино-4-нитро-бензол**гидроксхлорид бериллия*

В рамках теории Шелленбергера трудно понять влияние конфигурации на вкус, например наблюдаемое различие во вкусе α- и β-аномеров, а также D- и L-аминокислот. Другие молекулярные аспекты природы вкуса сладости также можно интерпретировать на основании представлений о взаимодействиях системы АН, В. Так, например, β-форма оксима анисового альдегида несладкая, поскольку группа АН находится далеко от В-области.

Приведенные выше механизмы и объяснение возникновения сладкого вкуса применимы не во всех случаях, и потому необхо-

Прежде чем перейти к рассмотрению интереснейшего химизма действия аттрактантов и стимуляторов (особенно на примере на-

ПЕРВИЧНЫЕ ЗАПАХИ. РАЗЛИЧАЕМЫЕ ЧЕЛОВЕКОМ^а

<i>Камфарный</i>	<i>Резкий</i>	<i>Эфирный</i>
Борнеол	Уксусная кислота	Ацетилен
<i>трет</i> -Бутиловый спирт	Аллиловый спирт	Четыреххлористый уг-
D-Камфора	Циан	лерод
Цинеол	Формальдегид	Хлороформ
Пентаметилэтиловый	Муравьиная кислота	Дихлорэтилен
спирт	Метилизотиоцианат	Пропиловый спирт
<i>Цветочный</i>	<i>Мятный</i>	<i>Мускусный</i>
Бензилацетат	<i>трет</i> -Бутилкарбинол	Андростанол-3а
Гераниол	Циклогексан	(сильный)
α - и β -Иононы	Ментон	Циклогексадеканон
Фенилэтиловый спирт	Пиперитол	17-Метиландростанол-
Терпинеол	1,1,3-Триметилцикло-	3а
	гексанон-5	Пентадеканолактон
		Мускон (3-метилцик-
		лопентадеканон)

Амилмеркаптан
Кадаверин (пентаметилендиамин)
Сероводород
Индол (при большой концентрации;
в разбавленном растворе — цветоч-
ный)
Скато́л

^a По данным *Amore J. E.*, Proc. Sci. Sec., Toilet Goods Assoc. Suppl., 37, 1 (1962).

секомах), рассмотрим обоняние как чувство, связанное со вкусом. Люди описывают запахи довольно сложным образом. Нетрудно установить общую классификацию. Некоторые молекулы издают запах (т. е. реагируют с рецепторными центрами, связанными с обонянием), который легко описать. Соединения, перечисленные в табл. 9.3, попадают в общие категории; однако таблица не может передать всех нюансов суждений людей, квалифицирующих запахи. Эти запахи не включают всех известных человеку оттенков ароматов. Приведенные категории разработаны в основном как средство для того, чтобы описывать явные, легко воспроизводимые запахи, присущие эталонным образцам, применяемым для сравнения.

Структуру соединений, обладающих запахом, установить легко. Гораздо труднее определить, как эти соединения взаимодействуют с обонятельными рецепторами (рис. 9.4). Несомненно большую роль играет летучесть пахучего соединения, благодаря которой оно достигает обонятельных центров. Обычно недостаточно оценивается, насколько высокочувствительным может быть обоняние. Особенно сильно пахнущие вещества человек обычно может обнаружить при их содержании в количестве одна часть на 10^{12} частей воздуха. Даже незначительное число пахучих молекул, достигших рецепторного центра обоняния (рис. 9.4), адсорбируется на поверхности рецептора.

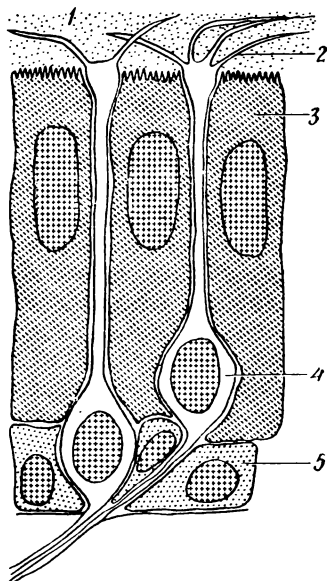
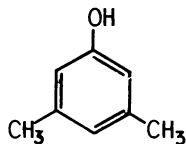


Рис. 9.4. Схематическое изображение основных деталей обонятельного эпителия (по данным *Moulton D. G.*, Detection and Recognition of Odor Molecules, in «Gustation and Olfaction», G. Ohloff and A. F. Thomes, eds., Academic Press, London and New York, 1969).

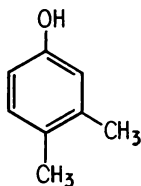
1 — слизистый покров; 2 — реснички; 3 — опорные клетки; 4 — рецепторные клетки; 5 — базальные клетки.

Одни лишь функциональные группы не определяют запаха молекулы. Уксусная кислота, например, обладает резким запахом, в то время как масляная кислота имеет запах прогорклого жира. Валериановая и капроновая кислоты пахнут как пропахшая потом раздевалка стадиона, а высшие жирные кислоты почти совсем не имеют запаха. Насколько важную роль играет геометрия моле-

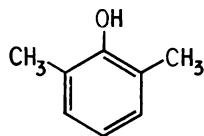
кул, можно видеть на примере приведенных ниже ксиленолов:



слабый запах

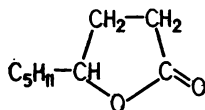


запах плесени

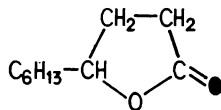


запах масла из гаултерии

Твердо установлено также, что запах углеводородов существенно зависит от длины их цепи. Так, метан не имеет запаха; *n*-пентан имеет характерный запах жидкости для заправки зажигалок, а алканы типа октана и нонана — запах бензина. Известно, что сложные эфиры имеют фруктовый запах, однако специфический запах зависит от характера кислотного и спиртового компонентов, входящих в эфир. Очень интересные изменения запаха в зависимости от характера замещения наблюдаются для γ -лактонов: 5-*n*-пентилпроизводное имеет запах кокосового ореха, а 5-*n*-гексилпроизводное пахнет персиками

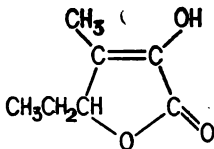


запах кокосового ореха



запах персиков

Близкий к ним по структуре γ -лактон распространяет очень сильный аромат мясного бульона



запах мясного бульона

Этилбутират пахнет ананасами, а *n*-октилацетат имеет запах апельсина.

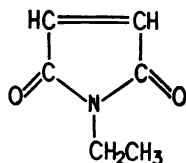
Чем же различаются запахи? Какие этапы включает процесс обоняния? Конечно, частично запах связан с природой молекулы душистого вещества, однако остальное определяется стимулированием нервной системы организма.

Как и в случае вкусового ощущения, легко измерить электрический сигнал. Для того чтобы объяснить влияние скорости потока запаха и скорости десорбции, следует принять, что взаимодей-

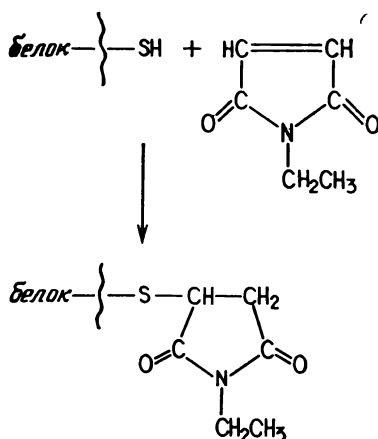
ствие молекулы, издающей запах, с обонятельным рецептором должно быть слабым. Было высказано предположение, что между издающим запах веществом и β -каротиноидами жгутиков обонятельных рецепторов образуется слабый комплекс.

Каротиноиды являются полупроводниками. Они могут взаимодействовать или образовывать комплекс с пахучими веществами (одорантами); взаимодействие с одорантом может вызывать увеличение электропроводности. Повышение электропроводности могло бы приводить к деполяризации клеточной мембраны обонятельного рецептора. Если бы дело происходило именно так, сигнал появлялся бы одновременно с адсорбцией одоранта. Другое, более традиционное объяснение состоит в том, что между одорантом и белками клеток, чувствительных к запаху, образуются слабые комплексы. В результате электропроводность клеточной мембраны обонятельного рецептора возрастает и возникает импульс аналогично тому, как это описано для каротиноидов.

Свидетельство в пользу того, что скорее образуется комплекс одоранта с белками, чем с каротиноидами, получено при использовании специфического реагента N-этилмалеимида



Этот реагент в первую очередь реагирует с сульфгидридными группами белков



В результате этой реакции сульфгидридные группы необратимо блокируются. Эпителий, в котором расположены обонятельные ре-

цепторы лягушки, полностью утрачивает способность реагировать на воздействие одорантов после обработки N-этилмалеимидом. Было, однако, показано, что если подавать вещество, обладающее запахом (этилбутират), в концентрации, достаточной для насыщения обонятельных рецепторов до и во время обработки N-этилмалеимидом, спустя некоторое время после промывания, в течение которого происходит восстановление ткани, может быть восстановлен нормальный ответный сигнал на бутилэтират и подобные ему соединения. Ответные сигналы на одоранты всех других типов полностью блокировались. Эти результаты не только показывают, что между белками и одорантами образуется комплекс, но и что для разных запахов в обонятельных ресничках существуют различные обонятельные рецепторы.

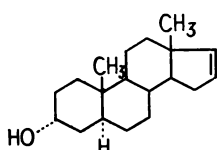
Было высказано предположение, что запах вещества зависит от его характеристических низкочастотных полос в ИК-спектре. С целью установления эмпирических корреляций между колебательными спектрами и их запахом были изучены душистые вещества, применяемые в парфюмерии. Все эти соединения имеют полосы поглощения в далекой области ИК-спектра (между 100 и 500 см^{-1}). Оказалось, что такая корреляция включает не только присутствие определенных полос, но и отсутствие некоторых других. По-видимому, имеется связь между положением самой длинноволновой полосы в ИК-спектре и порогом чувствительности к данному запаху. Чем больше длина волны этой полосы, тем выше пороговая чувствительность обнаружения данного вещества. Бутилмеркаптан (запах сунса) имеет в ИК-спектре полосу ниже 200 см^{-1} , и человек может обнаружить его по запаху при концентрации менее 10^{-12} моль/л. В спектре метанола отсутствуют полосы ниже 1000 см^{-1} ; его можно обнаружить по запаху лишь при концентрациях выше 10^{-3} моль/л.

Все эти результаты легли в основу довольно спекулятивной теории, согласно которой молекулярные колебания одоранта вызывают специфический резонанс в обонятельных рецепторах, приводящий к возникновению упомянутых выше электрических импульсов. Сторонники этой гипотезы показали, что четверо из шести подвергнутых испытанию смогли различить запахи обычного нафталина (частота в ИК-спектре 363 и 183 см^{-1}) и полностью дейтерированного нафталина (частота в ИК-спектре 331 и 169 см^{-1}). Кроме того, в большинстве случаев невозможно различить по запаху оптические антиподы. Можно считать, что эти результаты подтверждают колебательную теорию, поскольку формы, являющиеся зеркальным изображением друг друга, имеют одинаковые дипольные моменты и колебательные частоты.

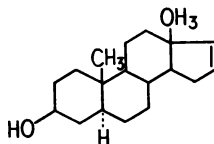
Другое объяснение основано на стереохимическом подходе. Получают проекции молекул и исследуют ортогональные изображения. При этом для каждого соединения данного ряда выбирается конформация, которая предположительно наиболее подходит для

взаимодействия с обонятельным рецептором. Выбирается стандарт, с которым сравнивают все сходные со стандартом соединения. Для жирных кислот при использовании в качестве стандарта изовалериановой кислоты были получены корреляции между молекулярной структурой и степенью специфического ингибирования восприятия запаха (анозмия — потеря обоняния). Для бензальдегида (являющегося стандартом) и замещенных бензальдегидов были получены корреляции между запахом миндаля и структурами молекул. Так, миндальный запах *о*-метилбензальдегида по силе такой же, как и бензальдегида, в то время как *о*-этил-, *о*-изопропил- и *о*-трет-бутилбензальдегиды обладают гораздо менее сильным запахом миндаля.

Изложенные выше теории, вероятно, являются весьма упрощенными представлениями. Так, в случае андростероидов незначительные изменения структуры существенно изменяют запах, почти не влияя на колебательный спектр в далекой ИК-области или на плоскостное изображение молекулы.

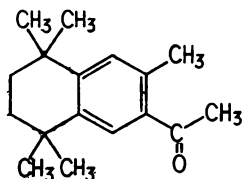


Δ¹⁶-андростенон-3α
(сильный мускусный запах)

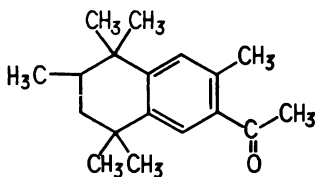


Δ¹⁶-андростенон-3β
(слабый мускусный запах)

Еще большее недоумение вызывают результаты, полученные для так называемых *орто*-мускусов: введение одной метильной группы очень сильно изменяет запах.



слабый мускусный запах



сильный мускусный запах

Из жареного арахиса, бобов какао и кофе были выделены пирозины. 2-Метокси-3-метилпиразин пахнет жареным арахисом. Весьма близкое к нему соединение 2-метокси-3-изопропилпиразин имеет запах, напоминающий запах картофеля, а 2-метокси-3-*n*-гексилпиразин — запах перца. Эти соединения заметно различаются по запаху в смысле их специфической пороговой чувствительности.

Таким образом, выше мы рассмотрели примеры, когда очень незначительные изменения структуры могут менять характер и (или) интенсивность запаха соединений. В настоящее время не существует теории, способной объяснить влияние столь тонких факторов на процесс восприятия запаха. Если к тому же учесть сложности, связанные с физиологическими факторами процесса обоняния, не удивительно, что многие работающие в этой области ученые ощущают свою полную беспомощность. Прежде чем удастся сделать какие-либо обобщения в области восприятия запаха, исследователям придется еще немало поработать.

ВЛЕЧЕНИЕ

Для обозначения веществ, выделяемых животными для того, чтобы влиять на поведение других животных, Карлсон и Бутенандт в 1959 г. предложили термин «феромон». Он образован от греческих слов *pherein* — переносить и *hormon* — возбуждать, стимулировать. Мы будем использовать термин «феромон» для обозначения таких химических соединений, которые делают возможным общение между особями. В этом разделе основное внимание будет уделено аттрактантам, выделяемым насекомыми и другими низшими животными.

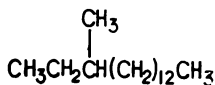
Было показано, что некоторые насекомые реагируют на молекулы феромонов в столь неправдоподобно низких концентрациях, как 10^{-17} М. Это пример одного из наиболее высокочувствительных эффектов, известных науке в настоящее время. Эти химические аттрактанты управляют многими сторонами деятельности насекомых, например поисками пищи, повадками при спаривании и выбором места для откладывания яиц. При помощи аттрактантов насекомые могут подавать сигнал тревоги, вести преследование, отличать особей своей группы от чужих и сбиваться в рой. Очевидно, действие молекул феромонов состоит не просто в стимулировании и однозначном ответном сигнале. Скорее всего, происходит более сложное воздействие, при котором феромоны вызывают модификацию физиологии организма. При этом они готовят организм для последующего стимулирования, в котором молекулы феромонов могут либо принимать, либо не принимать участие.

Впервые полная характеристика феромона насекомого была произведена Бутенандтом и его коллегами, работавшими с самкой шелкопряда *Bombyx mori* и выделившими половой аттрактант. Для того чтобы выполнить эту работу, группе Бутенандта пришлось экстрагировать феромон из заднего брюшного отдела более чем полумиллиона неоплодотворенных самок шелкопряда. Путем тщательного фракционирования и контролирования активности в конце концов было получено активное вещество, идентифицирован-

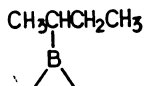
фракционирование в микромасштабах, непрерывно контролируя активность выделяемого соединения. Для завершения процесса разделения и очистки применяют методы хроматографии, которые обычно дают лишь несколько миллиграммов искомого феромона. После выделения сравнительно чистых фракций вещество подвергают тщательному спектроскопическому исследованию и осуществляют химические реакции, приводящие к его разрушению, для того чтобы произвести пробные структурные отнесения. Окончательно доказанной структура считается после проведения полного синтеза и сравнения природного соединения с соединением, полученным синтетическим путем.

В качестве примера рассмотрим выделение аттрактанта для самца жука *Trogoderma inclusum*. Было выращено свыше 100 тыс. неоплодотворенных самок жука, которых подвергли обработке бензолом. Растворитель удаляли посредством лиофилизации (сушка вымораживанием) для того, чтобы не разрушить или не повредить какие-нибудь феромоны насекомого. Остаток перегоняли в высоком вакууме. Кислотные компоненты экстрагировали разбавленным раствором основания. Остающиеся нейтральные вещества подвергали хроматографическому разделению на колонке, заполненной силикагелем, с последующей аналитической и препаративной газовой хроматографией. Были выделены два соединения — соединение А (3 мг) и соединение В (1 мг).

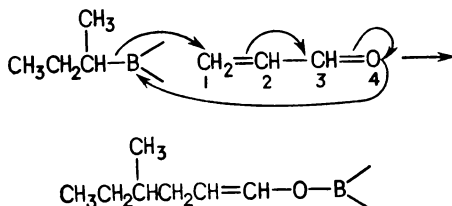
Спектроскопическое исследование и специфические химические реакции показали, что соединение А представляет собой первичный спирт, содержащий одну *цис*-замещенную двойную связь. При озоноллизе получается альдегид, элюируемый со стандартизованной газохроматографической колонки между *n*-октаналем и *n*-нонаналем. На основании этих результатов исследователи пришли к выводу, что этот альдегид представляет собой метилзамещенный октаналь. Весьма ценную информацию можно получить также при помощи гидрогенолиза. Следует напомнить, что при гидрогенолизе происходит не только присоединение водорода к кратным связям, но и разрыв связей углерод—кислород. В результате этой реакции был получен 3-метилгексадекан



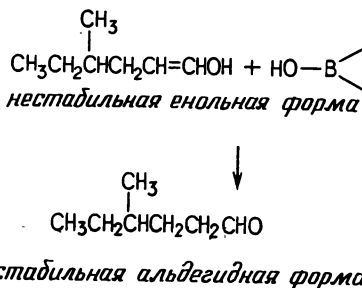
По такой же методике было исследовано соединение В. В результате озоноллиза был получен тот же альдегид, который был выделен из соединения А, что позволило установить положение двойной связи и метильной группы. Структура каждого из этих соединений была доказана в результате полного синтеза следующим образом: при реакции диборана с бутеном-2 было получено реакционноспособное борорганическое промежуточное соединение



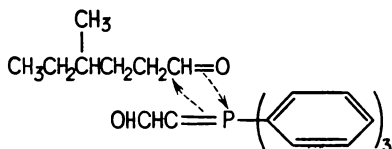
которое присоединяли к акролеину по реакции 1,4-присоединения типа реакции Михаэля



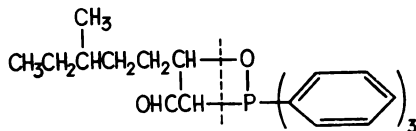
При действии на это промежуточное соединение воды было получено искомое исходное соединение



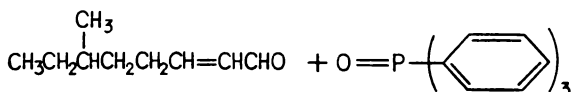
Затем этот альдегид был введен в реакцию Виттига



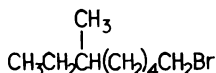
в ходе которой образовывалось следующее нестабильное промежуточное соединение:



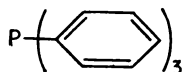
которое расщеплялось, как указано пунктирной линией, образуя ненасыщенный альдегид и окись трифенилфосфина



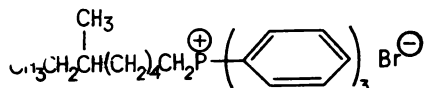
Полученный альдегид путем гидрирования превращали в насыщенный спирт, который при нагревании с бромистым водородом дал первичный бромид



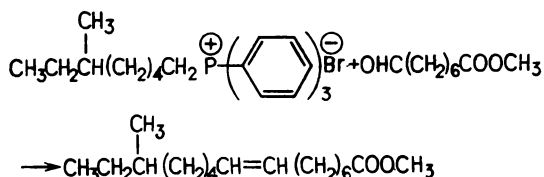
Взаимодействие этого галогензамещенного соединения с трифенилфосфином



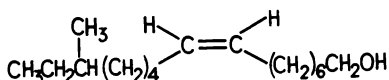
приводит к образованию соли фосфония



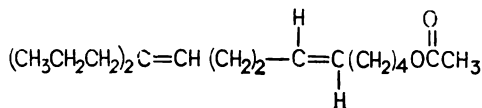
которую вводили в реакцию с метиловым эфиром моноальдегид-пробковой кислоты (пробковая кислота — линейная C_8 -дикарбоновая кислота)



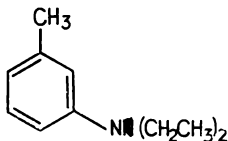
цис-Изомер этого соединения оказался идентичен соединению В. При восстановлении *цис*-соединения гидридом был получен *цис*-ненасыщенный первичный спирт, который идентичен соединению А



Розовая моль *Pectiophora gossypiella* выделяет половой феромон, представляющий собой ацетат 10-пропил-*транс*-тридекадиен-5,9-ола-1, который был назван «пропилуром»



Из многих возможных для этой структуры изомеров лишь один приводит самца моли в состояние полового возбуждения. Впоследствии было показано, что сам по себе пропилур не привлекает самцов в полевые ловушки, хотя в лабораторных опытах он оказался для них сильным возбудителем. Ученые, работающие над этой проблемой, обнаружили, что *N,N*-диэтил-*m*-толуамид, присутствующий в неочищенном природном экстракте, активизирует пропилур, после чего он начинает привлекать самцов моли в полевые ловушки.



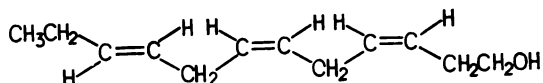
N,N-диэтил-*m*-толуамид

В последнее время это открытие подвергнуто серьезному сомнению. Интересно отметить, что *N,N*-диэтил-*m*-толуамид применяли в качестве чрезвычайно активного репеллента против комаров, однако это первый случай выделения такого соединения из природного источника. По-видимому, довольно большие его количества содержатся в самке розовой моли.

Самого высокого уровня организации среди насекомых достигли сообщества пчел, ос, муравьев и термитов. Было бы преждевременно объявлять химические вещества главной причиной, обуславливающей регулирование степени и характера участия отдельных индивидуумов в структуре общества насекомых. Однако уже при современном уровне знаний можно показать, что эти насекомые выделяют разнообразные специфические феромоны, которые вызывают весьма характерные ответные реакции. Членистоногие, к которым относятся эти насекомые, обладают способностью испускать наиболее разнообразные и сложные феромоны из всех выделяемых низшими животными (обычно вырабатываются в железах наружной секреции и хранятся в мешочке).

Среди феромонов имеются вещества, которыми насекомое отмечает свой путь для того, чтобы другие особи, принадлежащие к данной группе, могли найти дорогу; есть вещества, служащие для предупреждения других особей об опасности; вещества, используемые как сигнал для роения, для сбора пищи, для воспроизведения и (или) защиты.

Феромоны, которыми насекомые отмечают свой путь, должны состоять из короткоживущих молекул. Было показано, что экстракты, полученные из рыжих муравьев, можно хранить в гексане при 4 °С по крайней мере в течение трех лет и они при этом не утрачивают способности метить путь. Однако при 25 °С активное вещество быстро дезактивируется. В качестве феромонов, метящих путь термитов, были выделены такие соединения, как *n*-додекатриен-3-*цис*-6-*цис*-9-*транс*-ол-1



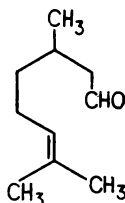
Пчелы, для того чтобы отметить источник пищи и обратный путь к улью, оставляют на своем пути капельки, содержащие феромоны. Эти метящие путь феромоны выделяются из челюстной железы. Когда пчелы-разведчики вылетают из улья, они оставляют вдоль своего пути на определенных расстояниях друг от друга капельки, содержащие летучие пахучие вещества. Рабочие пчелы по этим душистым капелькам находят путь к источнику пищи. На пути к улью рабочие пчелы оставляют капельки, в которых концентрация метящих путь феромонов значительно выше. Анализ экстрактов из подчелюстных желез пчел-разведчиков и рабочих пчел показал, что они содержат метилкетоны и бензальдегид. Каким же образом пчелы из разных семей узнают «свои» метки пути? Заманчиво предположить, что, вероятно, данному виду пчел соответствует определенная смесь кетонов, отличающаяся от выделений подчелюстных желез пчел другого вида и даже другой популяции этого же вида. Ясно, что в любой пчелиной семье, в которой рабочие пчелы были бы неспособны воспринимать язык феромоновых меток, специфический для данной семьи, произошла бы катастрофа. Поэтому похоже, что состав феромонов изменяется от семьи к семье и от вида к виду.

Другим средством коммуникации между пчелами служит поразительный «круговой танец», при помощи которого они обозначают расстояние от улья до нового источника пищи и направление, в котором этот источник находится.

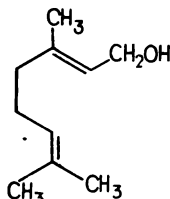
Весьма интересна особая роль, которую играет в активности феромонов бензальдегид. Это соединение, по-видимому, усиливающее кратковременные метящие свойства выделений подчелюстной железы пчел, оказалось важным защитным агентом в секреторных выделениях муравьев. Муравьи, обладающие довольно ограниченным набором простых и сравнительно летучих органических молекул, способны, используя для разных целей различные комбинации этих молекул, производить многообразные действия, связанные с феромонами. Основные феромоны, передающие сигнал тревоги, включают такие соединения, как терпены, сложные эфиры,

кетоны и алкены. Все эти соединения весьма летучи, запах их долго сохраняется и они обладают способностью вызывать раздражение. В отличие от феромонов, являющихся метками пути, эти соединения вырабатываются в сравнительно больших количествах, поскольку они участвуют в создании сигнала тревоги, требующего быстрого ответа, а сами существуют сравнительно недолго.

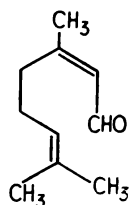
Членистоногие и другие животные организмы постоянно находятся в отношениях хищник—жертва. Поэтому не удивительно, что те представители членистоногих, которые обитают на земле, обладают весьма разнообразными системами химической защиты. Наиболее распространенными типами соединений, выделенных из муравьев, которые, по всей вероятности, участвуют в защитных механизмах, являются терпеноиды и близкие к ним соединения. Ниже приведены некоторые типичные структуры этих соединений:



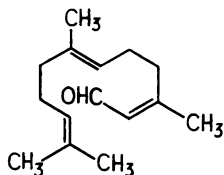
цитронеллаль



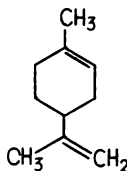
герианиол



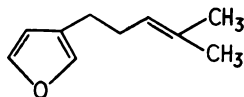
цитраль



фарнезаль

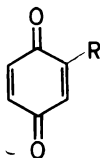


лимонен



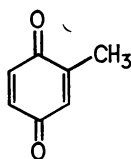
периллен

К наиболее распространенным типам соединений, служащих для членистоногих защитными веществами, относятся бензохиноны. Часто их обнаруживают вместе с другими соединениями, например углеводородами, состоящими из длинных цепей, алифатическими эфирами или альдегидами.

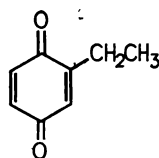


Предполагают, что хиноны, растворяясь в таких соединениях, стабилизируются. В результате такой стабилизации увеличивается

эффективность секрета. Насекомые часто выделяют смесь бензохинона и толухинона или толухинона и 2-этилбензохинона.

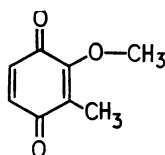


толухинон



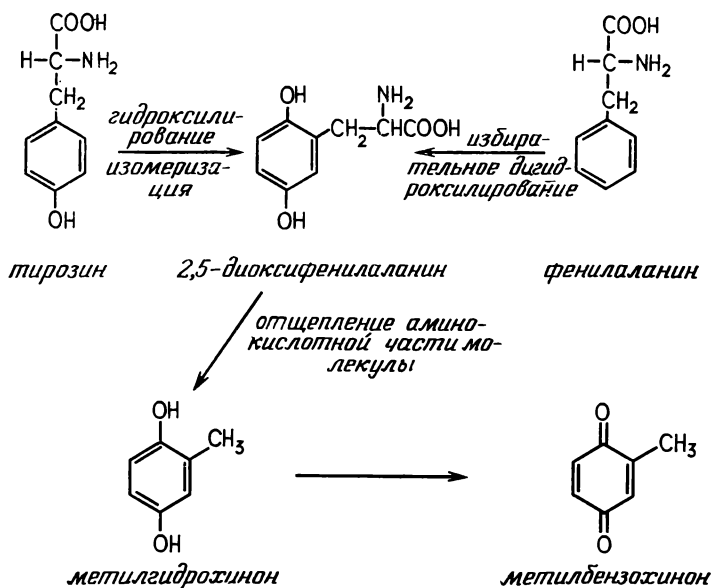
2-этилбензохинон

Некоторые многоножки, например, выделяют производные бензохинона—толухинон и 2-метокси-3-метилбензохинон



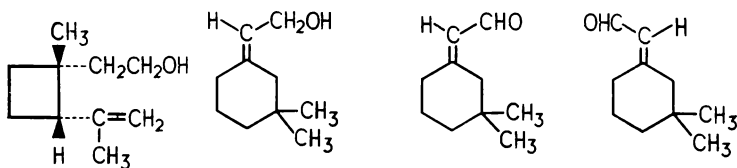
2-метокси-3-метилбензохинон

Возможно, что биосинтез этих бензохинонов включает предварительное образование ароматических соединений, например таких аминокислот, как фенилаланин и тирозин



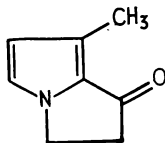
Помимо бензохинонов, защитными соединениями для членистоногих служат многие ароматические соединения. Были выделены крезолы, салициловый альдегид, *n*-оксibenзальдегид, бензойные кислоты, бензальдегид и другие соединения. Жуки-ныряльщики из семейства *Dytiscidae* имеют два типа секреторных желез, вырабатывающих защитные соединения. Одна из них расположена в протораксе и вырабатывает стероиды, а другая находится в брюшке и выделяет ароматические соединения, например бензойную кислоту, *n*-оксibenзойную кислоту и *n*-оксibenзальдегид.

Выше мы рассмотрели структуры некоторых типичных феромонов насекомых. В некоторых случаях для достижения эффекта необходима смесь соединений. Самец долгоносика *Anthonomus grandis* выделяет сложную смесь терпеноидных соединений, в состав которой входят четыре приведенных ниже соединения:

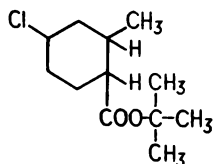


При фракционировании этой смеси получается неактивное вещество; активность можно восстановить, лишь смешав снова все четыре терпена.

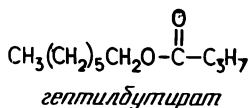
Имеются также сведения о феромонах, содержащих азот. Ивонн и Джеррольд Мейнволд выделили из самца бабочки *Lyso-rea ceres ceres* кроме двух сложных эфиров, содержащих длинные цепи и аналогичных рассмотренным выше структурам, гетероциклический кетон.



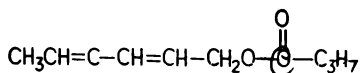
Органики-синетики занялись изучением феромонов насекомых для того, чтобы можно было осуществлять контроль над численностью насекомых, иногда приводящих к разрушительным последствиям. Были получены многие аттрактанты и репелленты. Тримедлур привлекает средиземноморскую фруктовую мушку, а гептилбутират и гексадиен-2,4-илбутират — шершней.



тримедлур

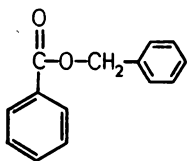


гептилбутират

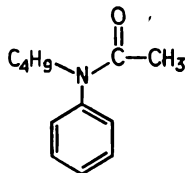


гексадиен-2,4-илбутират

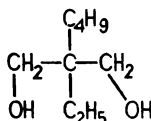
Синтезировано много соединений, действующих как репеллен-
ты; так, бензилбензоат и N-бутилацетанилид отпугивают клещей,
а 2-бутил-2-этилпропандиол-1,3 — комаров



бензилбензоат



N-бутилацетанилид



2-этил-2-бутилпропандиол-1,3

Эти соединения оказались эффективными, безопасными для чело-
века и высокоспецифичными для указанных целей. Они должны
сохранять свое действие в течение достаточного периода и не при-
чинять вреда другим живым организмам. Необходимо разработать
такие аттрактанты и репелленты, которые предохраняли бы чело-
века и других животных от заражения опасными болезнями, пе-
реносимыми насекомыми (гл. 6).

Установлены также структуры некоторых феромонов, выделяе-
мых млекопитающими. Поскольку поведение многих видов примат-
тов напоминает поведение насекомых, не удивительно, что и они
тоже выделяют аттрактанты. Для высших животных гораздо труд-
нее получить воспроизводимые результаты, связанные с действием
феромонов, поскольку индивидуальные черты, присущие отдель-
ным представителям внутри группы, могут мешать получению од-
нозначных ответных сигналов. Предполагается, что и человек **так-**
же выделяет феромоны. Несмотря на то что до сих пор ни один
такой феромон еще не выделен и не охарактеризован, эта область
исследования представляется весьма интересной и потенциально
плодотворной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной главе рассмотрены некоторые аспекты молекулярных основ вкусовых ощущений, обоняния и влечения. Описаны различные типы соединений, вызывающих эти ответные сигналы. Мы пытались изложить современные теоретические представления о природе вкуса и запаха. Приведены некоторые примеры изящных методов, использованных при изучении феромонов для идентификации их активного начала. Кроме того, мы показали направления, в которых развиваются исследования в данных областях. Рассмотренная в этой главе тема имеет большое социальное значение. Вкус, запах и влечение — это центральные явления для понимания химизма экологии. Используя наши знания в этой области и синтезируя новые необходимые соединения, можно существенно улучшить условия человеческого существования.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

1. *Beidler L. M.*, Chemical Excitation of Taste and Odor Receptors in «Flavor Chemistry», *Advances in Chemistry Series*, R. E. Gould, ed., vol. 56, Am. Chem. Soc., Publications, Washington, 1966.
2. *Beroza M., ed.*, Chemicals Controlling Insect Behavior, Academic Press, New York and London, 1970.
3. *Ohloff G., Thomas A. F., eds.*, Gustation and Olfaction, Academic Press, London and New York, 1971.
4. *Pfaffmann G., ed.*, Olfaction and Taste, The Rockefeller University Press, New York, 1969.
5. *Shallenberger R. S., Acree T. E.*, Chemical Structure of Compounds and Their Sweet and Bitter Taste, in «Handbook of Sensory Physiology», vol. IV, Chemical Senses, part 2, L. M. Beidler, ed., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg and New York, 1971.
6. *Sondheimer E., Simeone J. B., eds.*, Chemical Ecology, Academic Press, New York and London, 1970.

Рентгенографическое исследование структуры молекул

Число Нобелевских премий не является критерием для оценки важности той или иной области науки. Однако можно с уверенностью сказать, что исследователи, занимавшиеся дифракцией рентгеновских лучей, получали награды Шведской академии наук далеко не пропорционально их числу. В 1914 г. Макс фон Лауэ был награжден Нобелевской премией за открытие дифракции рентгеновских лучей. В следующем году Нобелевская премия была присуждена Уильяму и Лоуренсу Брэггам (отцу и сыну) за проведение экспериментов, объясняющих природу дифракции пучка рентгеновских лучей поверхностью кристалла. В течение следующих трех десятилетий еще три Нобелевские премии были присуждены ученым, объяснившим новые аспекты дифракции рентгеновских лучей.

В 1954 г. Лайнус Полинг получил Нобелевскую премию за открытие α -спиральной конфигурации полипептидной цепи, характерной для многих белков. Это открытие явилось началом современной эры применения рентгеноструктурной кристаллографии для установления пространственной структуры сложных органических молекул. Знание такой структуры важно потому, что биологические функции органических молекул зависят от пространственного расположения атомов в молекуле. Дороти Ходжкин установила полную структуру витамина B_{12} и инсулина. За первую из этих работ она в 1964 г. получила Нобелевскую премию. В 1962 г. за работу по установлению структуры двух глобулярных белков крови — миоглобина и гемоглобина — были награждены Нобелевской премией Джон Кендрию и Макс Перутц. В том же году Фрэнсис Крик, Джеймс Уотсон и Морис Уилкинс были удостоены той же награды за открытие двойной спирали ДНК.

Хотя установление структур многих других молекул и не было отмечено Нобелевским комитетом, эти результаты также способствовали развитию методов изучения пространственной структуры молекул. Известный химик-органик Эмиль Фишер для описания двухмерных изображений молекул, содержащих асимметрический атом углерода, предложил пользоваться проекциями, называемыми ныне проекциями Фишера (см. приложение). Потребовалось бо-

более 50 лет, пока Бейфут подтвердил правильность проекций Фишера рентгеноструктурным методом. Успешному развитию молекулярной биологии способствовали открытия, сделанные при помощи рентгеноструктурных исследований. Благодаря применению этого метода стало возможно объяснить, что представляют собой активные центры ферментов, генетический код ДНК и даже некоторые аспекты молекулярной эволюции.

Рентгенограммы молекул не похожи на фотографии, получаемые оптической камерой; атомы, входящие в молекулы, слишком малы для того, чтобы их можно было наблюдать в видимом свете. Рентгеновские лучи используют для фиксирования положения атомов потому, что их длина волны имеет тот же порядок, что и величина атома. Они рассеиваются электронами атомов, образующих молекулы, и при определенных благоприятных условиях получается дифракционная картина, которая может быть интерпретирована при помощи математических соотношений.

В книге Джеймса Уотсона «Двойная спираль» [10] ясно показано, что великое открытие Полинга явилось плодом его замечательной интуиции в объяснении математических данных рентгеноструктурного анализа. Уотсон пишет:

«Вскоре я усвоил, что Полинг достиг этого, опираясь больше на здравый смысл, чем на сложные математические выкладки. В своих рассуждениях он иногда оперировал уравнениями, но и тут в большинстве случаев можно было бы обойтись словами. Ключ к успеху Лайнуса надо искать в том, что он доверился простым законам структурной химии. α -Спираль была открыта не с помощью простого созерцания рентгенограмм; главный фокус состоял в том, чтобы задать себе вопрос: какие атомы предпочитают соседствовать друг с другом? Основными рабочими инструментами были не бумага и карандаш, а набор молекулярных моделей, на первый взгляд напоминающих детские игрушки»*.

Для разгадки структуры ДНК Уотсон и Крик строили пространственные модели молекул. Сооружая правдоподобные структуры, они затем должны были, как это делал Полинг, обосновать с помощью математических соотношений их полное соответствие с рентгенограммами образцов.

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОНОКРИСТАЛЛОВ

Прежде чем приступить к описанию некоторых чрезвычайно важных аспектов применения рентгеновской кристаллографии в химии и биологии, необходимо познакомиться с принятой в этой области терминологией и принципами метода. Как указывалось выше, рентгеновские лучи можно использовать потому, что их длина волны достаточно мала ($\sim 1 \text{ \AA}$), а это и позволяет получить высокое разрешение молекулярной структуры.

* Дж. Д. Уотсон, Двойная спираль, «Мир», М., 1969, стр. 44.

Определим кристалл как трехмерное множество или решетку, состоящую из регулярно повторяющегося пространственного мотива. Мориц Эшер предложил графическое изображение решетки, приведенное на рис. 10.1. Наименьший элемент пространственной структуры, повторением которого можно получить решетку, обычно называют элементарной ячейкой.

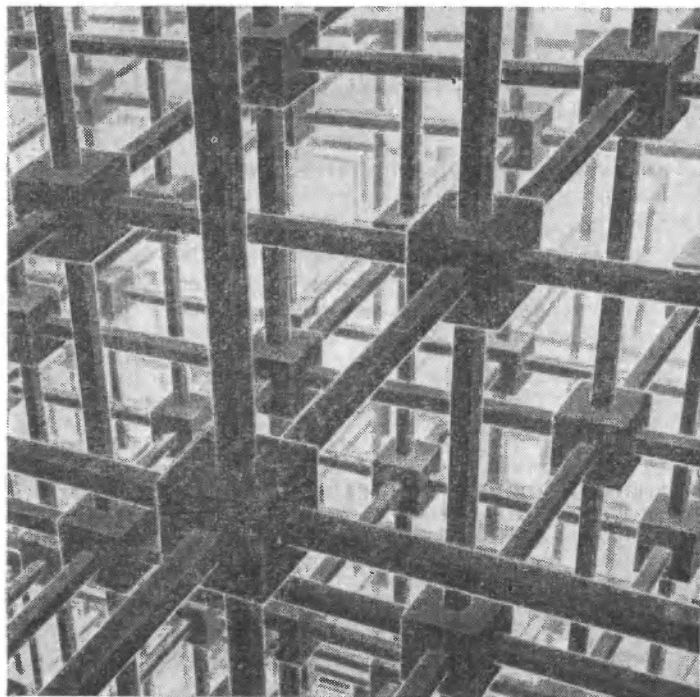


Рис. 10.1. Изображение решетки, называемой «кубическое деление пространства».

Сама дифракционная картина также представляет собой изображение решетки, в которой расстояния между узлами (рефлексами) не являются случайными. Они связаны с расстояниями между узлами в истинной кристаллической решетке. Интенсивности рефлексов описываются сложными математическими уравнениями для рассеяния на регулярно расположенных атомах. Имеется общий математический принцип, гласящий, что для представления периодической функции могут применяться ряды Фурье. Ряд Фурье такой функции определяется 1) частотой синусоидальных и косинусоидальных волн и 2) их амплитудой. Синтез Фурье приме-

ним, если исходная функция может быть восстановлена суммированием амплитуд синусов и косинусов.

Поскольку кристалл периодичен в пространстве в трех направлениях, электронную плотность его можно представить трехмерным рядом Фурье:

$$\rho_{x,y,z} = \frac{1}{v} \sum_{h=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \sum_{l=-\infty}^{+\infty} F_{(h,k,l)} \exp^{-2\pi i (hx + ky + lz)}$$

где $\rho_{x,y,z}$ — электронная плотность в каждой точке элементарной ячейки, v — объем элементарной ячейки, а h , k и l — компоненты

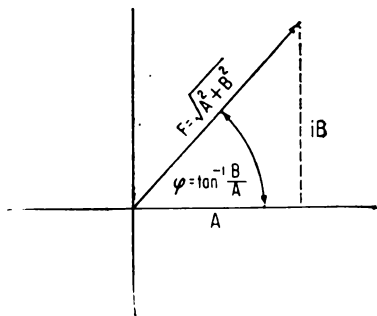


Рис. 10.2. Графическое представление вектора структурной амплитуды, иллюстрирующее, что она определяется действительной (A) и мнимой (iB) компонентами, или, что то же самое, модулем F и фазовым углом φ .

волнового числа для данной синусоидальной волны по всем основным осям кристалла. $F_{(h,k,l)}$ — коэффициент Фурье или структурная амплитуда является комплексным числом, определяемым модулем и фазой (рис. 10.2). Каждой точке дифракционной картины по идее соответствует член представления Фурье. Соответствующая интенсивность пропорциональна квадрату структурной амплитуды.

Из дифракционной картины нельзя получить информацию, позволяющую связать фазу каждой волны с фазами остальных волн. Важность значения фаз можно представить из рис. 10.3 (взятого из обзора Дикерсона [1]), на котором показано сложение двух совпадающих и сдвинутых по фазе волн.

Основная трудность для кристаллографов состоит в решении фазовой проблемы. Для того чтобы показать, почему необходимо знать фазы дифрагирующих волн, полезно применить аналогию с оптическим изображением.

На рис. 10.4 приведены изображения объекта (утки) и его трансформация объективом оптической камеры. В части рисунка,

обозначенной буквой *a*, мы видим, как единственная утка превращается в ряд неровных концентрических колец, на которых форма и детали утки не различимы. Интенсивность этих колец зависит от плотности вещества, из которого состоит утка. В той части рисунка, которая обозначена буквой *b*, мы видим двух уток, находящихся на расстоянии *x* друг от друга. Оптическая трансформация этого объекта имеет вид концентрических колец, состоящих из

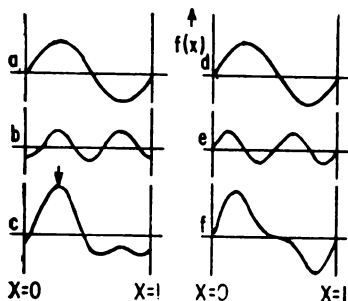


Рис. 10.3. Синтез Фурье — сложение волн и эффект сдвига по фазе.

(a) — (c). Построение периодической функции путем сложения синусоидальных функций: (a) $f(x) = 10 \sin 2\pi x$; (b) $f(x) = -5 \cos 2\pi(2x)$; (c) $f(x) = 10 \sin 2\pi x - 5 \cos 2\pi(2x)$. Функцию «с» можно представить как одномерное сечение структуры, где атом соответствует пику, помеченному стрелкой.

(d) — (f). Влияние сдвига по фазе одного из членов на синтез Фурье. Функция «b» сдвинута на четверть периода тогда:

(d) $f(x) = 10 \sin 2\pi x$; (e) $f(x) = -5 \cos 2\pi(2x + 1/4) = +5 \sin 2\pi(2x)$; (f) $f(x) = 10 \sin 2\pi x - 5 \cos 2\pi(2x + 1/4)$.

Такая картина уже не похожа на профиль атома. Общий характер синтеза Фурье радикальным образом искажается вследствие изменения относительных фаз составляющих его волн [1].

отдельных пятен, причем расстояние между пятнами в каждом из колец составляет $1/x$. И в данном случае детали уток исчезли. Наконец, в части рисунка, обозначенной буквой *в*, изображены четыре утки, находящиеся друг от друга на расстояниях *x* и *y*. Оптическая трансформация вновь дает пятна (а не самих уток), из расположения которых можно определить расстояния $1/x$ и $1/y$. Расстояния, получаемые в оптической трансформации, являются величинами, обратными реальным расстояниям между элементами объекта в пространстве. Периодичность оптической трансформации обратна периодичности решетки кристалла. Если восстановить реальные расстояния, используя фурье-представление и не учитывая сдвиг по фазе, мы получим пятна, отделенные друг от друга правильными расстояниями, но не получим изображения уток. Метод восстановления изображения уток в общем аналогичен методу установления структуры кристалла по дифракционной картине.

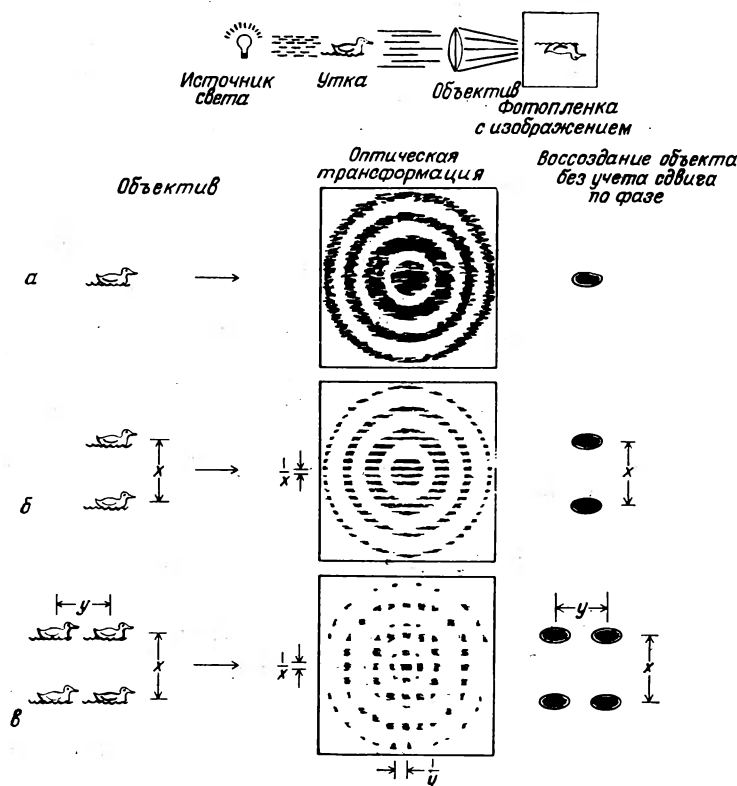


Рис. 10.4. Оптическая аналогия дифракции рентгеновских лучей.

Оптическая трансформация представляет собой распределение интенсивности света различных длин волн, рассеиваемого объектом, при прохождении через объектив. Объектив не меняет относительного фазового сдвига между разными длинами волн света, рассеиваемого уткой (верхняя часть рисунка). Благодаря тому, что световые волны, обладающие достаточно большой длиной волны, можно сфокусировать, на фотопленке удастся получить изображение утки. Однако если бы произвести сдвиг световых волн по фазе, а затем попытаться восстановить изображение уток, получилось бы просто пятно. Из-за того, что коротковолновое рентгеновское излучение сфокусировать не удастся (показатель преломления для рентгеновских лучей равен единице для всех веществ), основной и главной задачей при установлении структуры молекул является правильное определение сдвига по фазе.

При установлении структуры любого вещества первым шагом является определение размера и формы элементарной ячейки и числа молекул, входящих в эту ячейку. После этого проводят поиск «систематических погасаний» дифракционных пятен (или рефлексов).

Оптическая трансформация представляет собой распределение интенсивности света, рассеянного объектом. На верхнем рисунке сдвиг по фазе различных световых волн, рассеиваемых уткой, не меняется при прохождении через объектив. Поскольку длинноволновое излучение, соответствующее видимому свету, можно собрать (сфокусировать), на фотопленке может быть непосредственно получено изображение утки. Однако если сдвинуть световые волны по фазе и затем попытаться восстановить изображение уток, вместо них получились бы лишь пятна. Поскольку коротковолновое рентгеновское излучение сфокусировать нельзя (показатель преломления рентгеновских лучей почти в точности равен единице для всех веществ), при воссоздании структуры самой главной и определяющей успех задачей оказывается определение сдвига по фазе для разных рефлексов. Получаемые при этом результаты позволяют отнести кристалл к соответствующей «пространственной группе».

Уравнение Брэгга, описывающее дифракцию рентгеновских лучей, имеет следующий вид:

$$d = \frac{n\lambda}{2 \sin \theta}.$$

где d — расстояние между параллельными плоскостями кристалла, n — целое число, λ — длина волны рентгеновских лучей, θ — угол наклона пучка рентгеновского излучения по отношению к плоскости кристалла.

Предположим, что рассеивающие центры расположены в параллельных плоскостях на определенных расстояниях d и что каждая рассеянная волна будет находиться в фазе, взаимодействуя с волнами, рассеянными последовательно расположенными параллельными плоскостями. В таком случае дифракционные пятна на дифракционной картине будут иметь одинаковую интенсивность. Для реальной структуры это, однако, не так. Интенсивность дифракционных пятен на рентгенограмме меняется в широком интервале. Изменения интенсивности обусловлены тем, что рассеивающие центры не расположены точно на плоскостях кристалла, а распределены во всей элементарной ячейке. Задача состоит в определении распределения рассеивающего вещества, т. е. электронов в атоме, по наблюдаемым интенсивностям рефлексов.

Следует помнить, что $F(h, k, l)$ является комплексной величиной, в нее входит не только амплитуда, но также и фаза рассеянного луча. Наблюдаемые на дифракционной картине рефлексы позволяют рассчитывать лишь абсолютные значения интенсивностей, но не дают, к сожалению, сведений о значениях фазовых констант.

Поэтому применение синтезов Фурье для установления структуры кристаллов оказывается весьма ограниченным. Однако зна-

чение этого мощного метода для представления и уточнения результатов анализа кристаллов все еще сохраняется*.

Метод проб и ошибок состоит в следующем: из тех или иных данных делается предположение о положении атомов. Затем рассчитывают значения $F_{(h, k, l)}$. Наблюдаемые интенсивности сравнивают с расчетными. Если они согласуются достаточно хорошо, их можно использовать для расчета электронной плотности. Составленная карта электронной плотности будет иметь максимумы, положения которых немного отличаются от первоначально предполагаемых. Затем положение атомов несколько меняют и рассчитывают другой набор $F_{(h, k, l)}$, который берут для расчета новых значений электронной плотности по новому синтезу Фурье. Фурье-представление прекрасно изображало бы структуру кристалла в том случае, если бы можно было с большой точностью определить все коэффициенты и фазовые константы и если бы можно было использовать бесконечно большой набор рефлексов. На практике это не так и используется лишь конечное число членов ряда, что задается экспериментальными условиями и используемой длиной волны. Успех определяется тем, близки ли предполагаемые положения атомов в каких-то точках к истинным положениям, что определяется мерой согласованности расчетных и наблюдаемых интенсивностей. Если они близки, правильные положения могут быть найдены путем небольших разумных смещений некоторых или всех атомов из первоначальных положений. Применимость такого прямого приближения резко уменьшается при увеличении размеров и сложности молекулы органического соединения. Рассматриваемый подход оказался очень ценным для кристаллических соединений низкого молекулярного веса. Структуры, полученные таким прямым методом для производных аминокислот и дипептидов, были использованы Полингом для установления структуры фибриллярных белков.

- * Если кристалл имеет центр симметрии, который принимают за начало координат, фазовые углы могут иметь значение или 0, или π . Поэтому знак коэффициента может быть либо положительным, либо отрицательным. Для структуры, обладающей центром симметрии, ряд Фурье можно записать в виде

$$\rho(x, y, z) = \sum_h \sum_k \sum_l^{+\infty}_{-\infty} F_{(h, k, l)} \cos \pi \left(\frac{hx}{a} + \frac{ky}{b} + \frac{lz}{c} \right).$$

В таком простом случае мы должны знать значение $F_{(h, k, l)}$ **.

- ** Случай с центросимметричными кристаллами вовсе не «простой», так как если учесть, что каждая амплитуда — а их сотни и тысячи — может принимать положительные или отрицательные значения, то число вариантов становится астрономически большим. — *Прим. перев.*

Другой путь, позволяющий обойти фазовую проблему, заключается в использовании тяжелых атомов. Производимое ими рассеяние рентгеновских лучей преобладает в дифракционной картине, если тяжелый атом содержит существенную долю всех входящих в молекулу электронов.

$$I = |F|^2,$$

где I — интенсивность рассеяния, а $|F|^2$ — квадрат амплитуды волны, определяемой электронной плотностью. После того как установлено положение тяжелого атома, фазу его можно вычислить, применяя разложение в ряд Фурье. При этом предполагают, что структура целиком состоит из тяжелого атома, что, конечно, не отвечает истине, но является достаточно близким приближением, позволяющим обнаружить некоторые отчетливые детали структуры. Для большинства рефлексов фаза, отвечающая рассеянию целой молекулой, не очень отличается от рассеяния одного лишь тяжелого атома. Рассчитанные фазы тяжелого атома объединяют с наблюдаемыми интенсивностями, чтобы получить фурье-представление. Такая операция дает приближенную структуру. Если удастся установить положения некоторых легких атомов, их используют для уточненного расчета фазовых факторов, которые затем вновь используют для фурье-представления. Истинную структуру можно получить, проводя последовательно уточнение фазовых отношений и расчет соответствующих фурье-представлений (рис. 10.5).

Так как размеры белковых молекул весьма велики, то нет настолько тяжелых атомов, рассеяние на которых могло бы преобладать в картине рентгеновской дифракции. Для установления структуры белков необходимо применять метод многократного изоморфного замещения, получая кристаллы по крайней мере двух производных с тяжелыми атомами, для которых введение тяжелого атома не изменяет геометрию кристалла белка и строение самой белковой молекулы (изоморфное замещение).

Рентгенограммы молекул белков, замещенных и не замещенных тяжелым атомом, отличаются чрезвычайно мало. Общее рассеяние (F_H) представляет собой сумму рассеяния белком и тяжелым атомом (f):

$$F_H = F + f.$$

Измеряют интенсивности дифракционных отражений для исходного кристалла и для кристаллов, содержащих тяжелый атом. Нахождение фаз сводится к решению тригонометрической задачи об определении ориентации треугольника, получаемого при суммировании векторов, в соответствии с вышеприведенным уравнением. Для одного производного белка с тяжелым атомом существуют два фазовых угла, удовлетворяющих векторному уравнению. Для второго производного, в которое введен другой тяжелый атом, также есть два решения, одно из которых совпадает с ориентацией

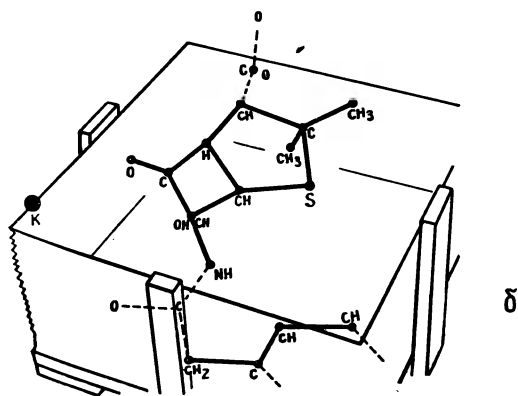
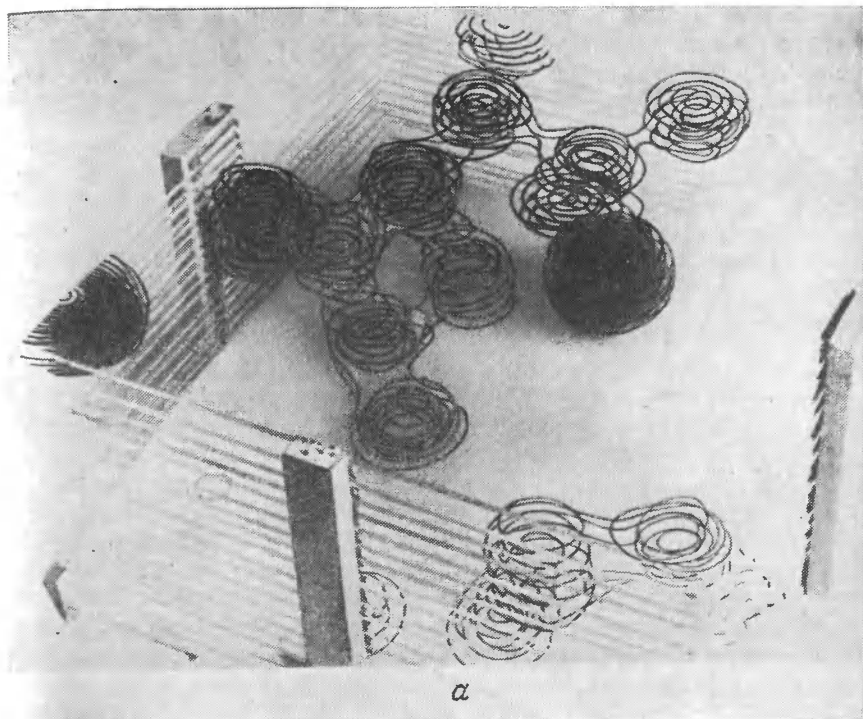


Рис. 10.5. *а* — модель распределения электронной плотности калийбензилпенициллина, изображенная с помощью контуров линий равной электронной плотности на листах из плексигласа. *б* — атомная структура соединения на основании приведенной на рис. *а* модели.

векторов для одного из решений, полученного для первого изоморфного производного (рис. 10.6). Фазовый угол, общий для двух решений, представляет собой правильное решение векторного уравнения.

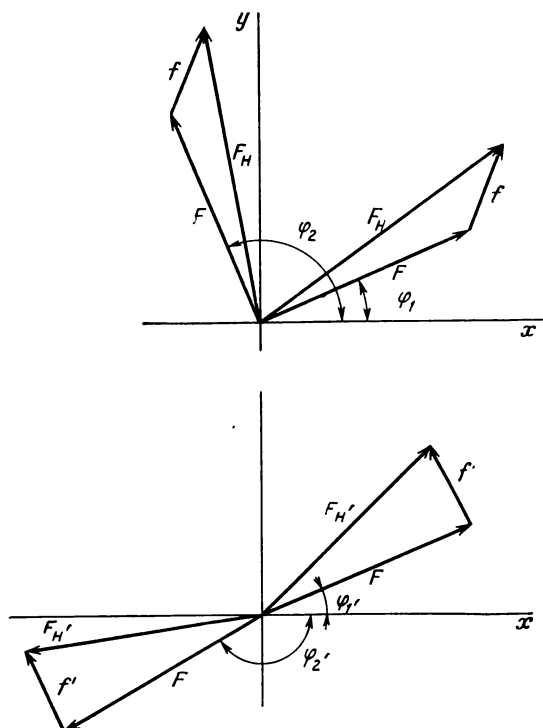


Рис. 10.6. Изображение векторных диаграмм, иллюстрирующих необходимость многократного изоморфного замещения в общем случае.

Значения структурных факторов для исходного белка F и производных, полученных при замещении тяжелыми атомами (F_H и $F_{H'}$), являются наблюдаемыми векторами. Для обоих производных можно рассчитать величину и ориентацию вклада, вносимого только тяжелым атомом f и f' . Для каждого производного из этих векторов можно построить по два замкнутых треугольника. Общим для обоих производных является только один угол, истинный фазовый угол близок к значениям φ_1 и φ_1' .

Значительные ошибки, возникающие при определении положения атомов и при измерениях интенсивностей для кристаллов белков и их производных, определяют необходимость применения метода изоморфного замещения к более чем двум производным с тяжелыми атомами. Для проведения структурного анализа белков

необходимо собрать большое число интенсивностей дифракционных отражений. В настоящее время применяют автоматический контроль за сбором данных при помощи ЭВМ. Установка и вращение кристалла производятся автоматически, интенсивности всех рефлексов хранятся в памяти ЭВМ. С помощью ЭВМ производят расчет синтезов Фурье, а также уточнение найденной структуры.

Наиболее важен в этом методе подбор подходящих производных, содержащих один тяжелый атом на молекулу. Если такие производные изучаемого соединения получены, установление его пространственной структуры является лишь вопросом времени и затраты труда. Изоморфные кристаллы белка можно получить тремя методами:

1) химической модификацией белка с последующей его кристаллизацией, если соединение с тяжелым атомом относится к такому типу соединений, которые вступают в определенные химические реакции;

2) кристаллизацией в присутствии соединения с тяжелым атомом, не образующего ковалентных связей;

3) диффузией соединения с тяжелым атомом в кристалл белка. Все три подхода основаны на использовании метода проб и ошибок. Общей методики или принципов, которым нужно следовать для того, чтобы приготовить изоморфнозамещенные тяжелыми атомами производные сложных органических соединений, пригодные для успешного рентгеноструктурного исследования, не существует.

На основании приведенного выше материала вырисовывается следующая схема последовательности операций, применяемых при изучении структуры глобулярных белков: а) получение хороших кристаллов; б) получение по крайней мере двух изоморфнозамещенных тяжелыми атомами производных; в) измерение интенсивности дифракционных отражений для кристаллов исходного белка и белка, содержащего тяжелые атомы; г) расчет фазовых углов всех рефлексов (как показано на рис. 10.6); д) расчет синтеза Фурье по вычисленным значениям фазовых углов и интенсивностям рефлексов (первое приближение распределения электронной плотности в белковой молекуле); е) построение исходной модели; ж) повторный расчет уточненных значений фазовых углов; з) повторный синтез Фурье; и) построение уточненной модели и т. д.

ПРОЕКЦИЯ ФИШЕРА И ВИТАМИН В₁₂

Бейфут первым установил абсолютную конфигурацию кристаллической структуры (на примере натрийрубидийтартрата). Разность значений $F_{(h, k, l)}$ и $F_{(-h, -k, -l)}$ известна как разность Бейфута. Эти структурные факторы геометрически связаны друг с другом центром симметрии. Если известны фазовые углы структуры, можно рассчитать разность Бейфута. Если знак рассчитанной раз-

ности противоположен знаку наблюдаемой, истинная структура является зеркальным изображением первоначально принятой модели. Для натрийрубидийтартрата структура соответствует знакам фазовых углов. Поэтому она подтверждает правильность фишеровского предложения (см. приложение).

Теперь можно перейти к более сложному соединению, структура которого была установлена при помощи рентгеноструктурного анализа. Структура витамина B_{12} (химическая формула $C_{63}H_{88}O_{14}N_{14}PCo$) была установлена в 1957 г. в Оксфордском университете Дороти Ходжкин и ее группой. Уже первые рентгенограммы кристаллов витамина B_{12} , полученные в 1948 и 1950 гг., показали принципиальную возможность установления структуры этих кристаллов при помощи рентгеноструктурного анализа. Однако отсутствие в то время полной информации о химическом составе этого соединения делало установление его пространственной структуры маловероятным. Для решения вопроса о структуре витамина B_{12} потребовалось объединить опыт группы специалистов в области рентгеноструктурного анализа, возглавляемой Дороти Ходжкин, и химиков-органиков, работавших под руководством лорда Тодда, занимавшихся изучением состава витамина B_{12} . Это было поистине плодотворное содружество. Кристаллографам помогло то, что в их распоряжении были фрагменты молекулы, получаемые органиками при гидролизе, а обнаружение различных групп методами рентгеноструктурного анализа устраняло неопределенности в данных химиков-органиков. Отметим, что рентгеноструктурное исследование опередило установление химического состава этого важного и трудного для изучения витамина, который играет столь существенную роль в предотвращении злокачественного малокровия. Если держать животных на диете, в которой недостает витамина B_{12} , наблюдаются нарушения белкового, углеводного и жирового обмена.

Наличие в молекуле витамина B_{12} сравнительно тяжелого атома кобальта позволило группе Ходжкин попытаться установить его структуру описанным выше методом. Анализ четырех различных кристаллов витамина B_{12} и родственных ему соединений (воздушно-сухих кристаллов, витамина B_{12} , влажных кристаллов, помещенных в маточную жидкость, кристаллов селеноцианатного производного витамина B_{12} и кристаллов гексакарбоновой кислоты, полученной при разложении витамина) позволил получить частичные сведения о каждой из этих структур, что привело к установлению молекулярной и кристаллической структур молекулы витамина B_{12} .

Атом кобальта находится в центре ядра, образуемого четырьмя пятичленными кольцами (рис. 10.7), и связан, с одной стороны, с бензимидазольной группой, а с другой — с цианидной группой. Плоскость бензимидазольного кольца расположена почти под прямым углом к плоскости этого ядра: присоединенная к нему рибоза

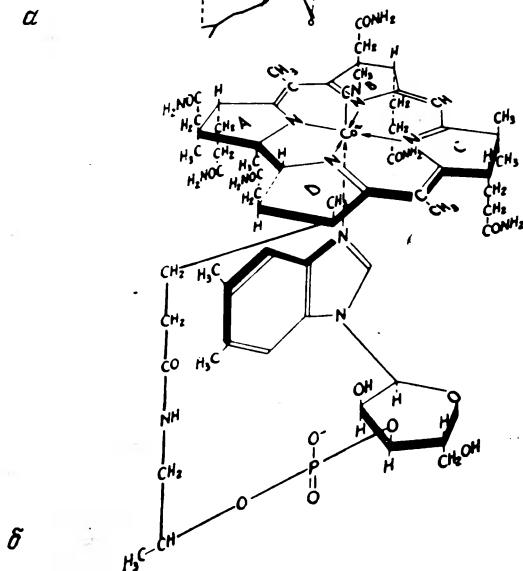
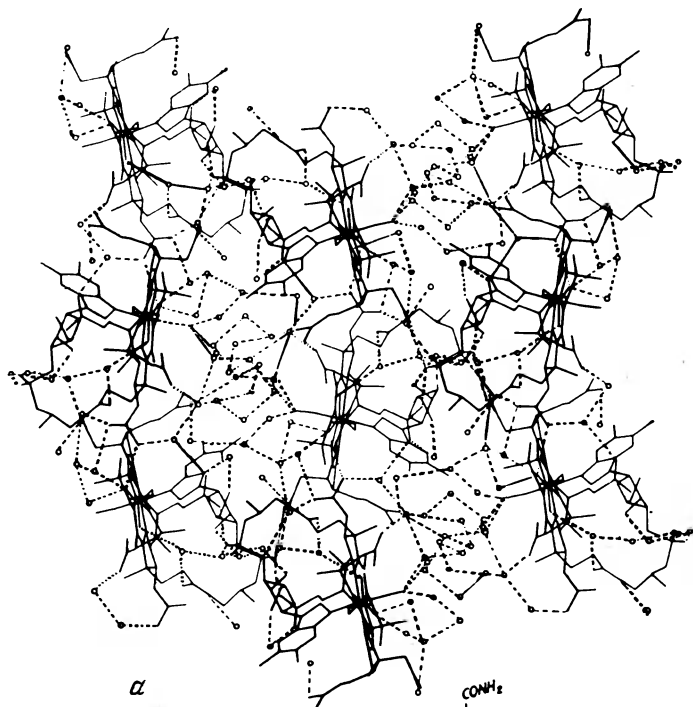


Рис. 10.7. Витамин В₁₂.

а — структура влажного кристалла витамина В₁₂. Молекулы витамина связаны друг с другом водородными связями, образуемыми молекулами воды (изображены светлыми кружками); б — химическая формула витамина.

повернута так, что она располагается почти параллельно указанному ядру. На рис. 10.7, б изображена лишь порфириновая часть молекулы этого витамина.

МИОГЛОБИН И ГЕМОГЛОБИН

Впервые анализ пространственной структуры белка методом рентгеновской кристаллографии был осуществлен Кендрию и его коллегами для миоглобина кашалота. Наиболее плодотворным подходом для изучения белков оказался метод многократного или однократного изоморфного замещения (см. предыдущий раздел). К сожалению, поиск таких производных не имеет общих рецептов для различных белков. Как указывалось выше, нет пути, позволяющего предсказать, будет ли данное производное изоморфным по отношению к исходному белку.

В 1954 г. Перутц обнаружил, что оксигемоглобин лошади может кристаллизоваться в присутствии *n*-хлормеркурбензоата или ионов серебра. Таким образом, он был первым, кто обнаружил изоморфное замещение. Несмотря на это, в 50-х годах не было возможности интерпретировать рентгенограммы с помощью плоских проекций, поскольку при проецировании содержимого ячейки с периодом ~ 60 Å многие атомы перекрываются. Стало очевидно, что в интерпретации рентгенограмм белков весьма существенную роль должен сыграть трехмерный анализ. Однако для установления сложных пространственных структур пришлось ждать появления больших электронно-вычислительных машин. Лишь при помощи этих необыкновенно быстродействующих инструментов стал возможен анализ сотен и даже тысяч рефлексов.

Кендрию и его коллеги применили метод изоморфного замещения для изучения структуры миоглобина, гораздо более простого аналога молекулы гемоглобина. В миоглобин входит 153 аминокислоты и 1 гем, а его молекулярный вес составляет примерно 17 000. Применяя метод подбора, Кендрию с сотрудниками получил несколько годных для изучения изоморфных производных миоглобина. Некоторые из них включали производные *n*-хлормеркурбензолсульфоната, хлористого золота и диаминартути, а также комплекса с иодистой ртутью. Вначале анализ пространственной структуры миоглобина был проведен при разрешении 6 Å*.

* Разрешение на карте электронной плотности определяется числом членов, используемых в фурье-представлении. Чем это число выше, тем большее число деталей структуры молекулы будет выявлено. При переходе к более тонкому разрешению очень сильно возрастает число членов разложения и, следовательно, число рефлексов, которые необходимо измерить.

Такое разрешение давало 400 рефлексов. Используя быстродействующую электронно-вычислительную машину, Кендрию и его сотрудники смогли интерпретировать карту электронной плотности. Проведенный ими анализ позволил установить структуру молекулы в общих чертах, показал, что обширные участки ее имеют форму α -спирали, и позволил продемонстрировать их ориентацию относительно друг друга. Общий вид молекулы, полученный при таком разрешении, представлен на рис. 10.8, а. Осколки, содержащие гем, анализировались методом электронного спинового резонанса, что позволило также получить данные относительно ориентации этой группы. Скоулоуди занималась изучением миоглобина тюленя. Она получила различные изоморфные производные и обнаружила, что при разрешении 6 Å пространственная структура миоглобина тюленя существенно не отличается от миоглобина кашалота, изучавшегося Кендрию и его коллегами.

Затем кембриджская группа провела ряд исследований при разрешении 2 Å (рис. 10.8, б). При этом им удалось получить свыше 9000 отчетливых рефлексов для исходного белка и для каждого из четырех производных, содержащих тяжелый атом. Наиболее значительным результатом, полученным при этом исследовании с разрешением 2 Å, было явное подтверждение наличия α -спирали, предположение о которой было высказано при исследовании с разрешением 6 Å. Они обнаружили, что параметры α -спирали в основном имеют соответствующие теории размеры: шаг спирали 5,4 Å, проекция на ось спирали расстояния между аминокислотными остатками — 1,5 Å (см. раздел, относящийся к фибриллярным белкам). Они пришли к выводу, что молекула миоглобина чрезвычайно компактна; что ее глобулярная структура, вероятно, стабилизируется силами, возникающими за счет взаимодействия между близлежащими атомами, а не за счет полярных сил; что полярные группы располагаются преимущественно на периферии молекулы, а неполярные группы — внутри. Все поверхностные полярные группы, по-видимому, сильно сольватированы (рис. 10.8).

Не удивительно, что исследование гемоглобина шло гораздо медленнее в первую очередь из-за того, что молекула гемоглобина по размеру в четыре раза больше миоглобина. Она состоит из двух α - и двух β -цепей. В каждую цепь входит один гем и по крайней мере одна сульфгидрильная группа. Вследствие наличия сульфгидрильных групп у гемоглобина есть определенное положение, которое замещается тяжелым атомом. β -Цепи замещали *n*-хлормеркурбензоатом, димеркурацетатом и «бета-меркуриалом» (1,4-диацетоксиртуть-2,3-диметоксибутан). При разрешении 5,5 Å Перутц и его сотрудники получили 1200 рефлексов для каждого из этих производных и для исходного соединения. По этим рентгенограммам они

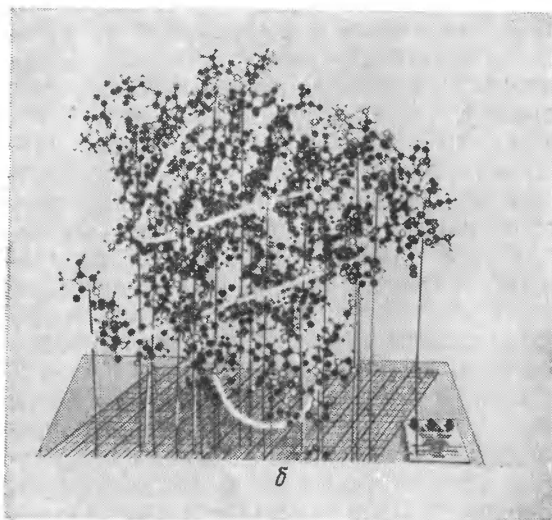
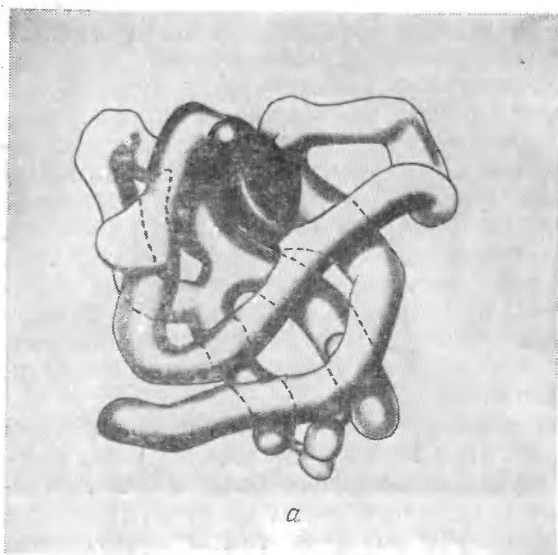


Рис. 10.8. Модель пространственной структуры молекулы миоглобина.

а — при разрешении $6 \text{ \AA}$ видны лишь очертания структуры белка; **б** — при разрешении $2 \text{ \AA}$ можно выделить аминокислотные последовательности. Светлые трубочки изображают участки белка, имеющие форму α -спирали.

смогли построить молекулу оксигемоглобина в общих чертах. Некоторое время спустя способом, описанным выше, они получили для миоглобина данные об электронной плотности при разрешении 2,8 Å. Как оказалось, молекула оксигемоглобина имеет приблизительно сферическую форму с размерами $64 \times 55 \times 50$ Å. Молекула содержит линии повышенной электронной плотности, приблизи-

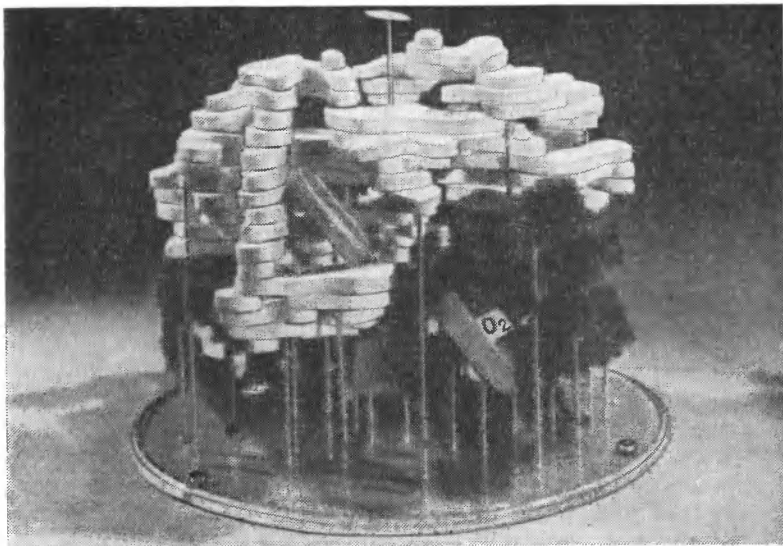


Рис. 10.9. Модель молекулы гемоглобина.

Места, в которых происходит связывание кислорода, обозначены через O_2 .

тельно соответствующие цепям, найденным химическими методами (т. е. двум α - и двум β -цепям). Общий вид молекулы изображен на рис. 10.9. Примечательно, что, как легко различить, каждая субъединица в основном идентична структуре миоглобина (см. также разд. «Молекулярная эволюция»).

Были проведены также исследования дезоксигемоглобина лошади и человека при разрешении около 3 Å. Результаты показывают, что структура субъединиц весьма похожа на структуру субъединиц оксигемоглобина лошади, но расстояние между субъединицами в оксиформе отличается на 7 Å от соответствующих значений в дезоксиформе, хотя общая форма субъединиц и молекулы в целом почти не меняется.

ЛИЗОЦИМ

Структура лизоцима* была установлена полностью в 1965 г. при использовании разрешения 2 Å [8]. Успех в установлении структуры лизоцима был достигнут в 1960 г., когда Поляку удалось получить изоморфные производные, содержащие атомы тяжелых элементов. Первоначальная структура, установленная при разрешении 6 Å, в общих чертах была подтверждена. Оказалось, что молекула имеет эллипсоидальную форму с размерами $45 \times 30 \times 30$ Å и заметную впадину на поверхности. Среди трех изоморфнозамещенных тяжелыми атомами производных, использованных для получения карты электронной плотности при разрешении 6 Å, были комплексный ион, включающий $\text{UO}_2\text{F}_6^{3-}$, ион, полученный из $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$, а также производное *o*-ртутьокситолуол-*n*-сульфокислоты. За исключением последнего, эти производные, выбранные для изучения структуры с разрешением 6 Å, можно было использовать и для исследования с разрешением 2 Å. На рис. 11.10 приведено двумерное изображение аминокислотной последовательности и укладки цепей. Группа исследователей из Кингз-Колледжа применила методику, в основном разработанную Кендрию, Перутцем и их коллегами для исследования гемоглобина и миоглобина. Для построения модели молекулы они одновременно изучали распределение электронной плотности и использовали имеющиеся сведения о последовательности расположения аминокислот.

Лизоцим состоит из 129 аминокислот. Приведенным выше способом исследователи сумели отчетливо определить местоположение 114 аминокислот. Положение остальных аминокислотных остатков было установлено на основании предположений, сделанных при изучении распределения электронной плотности, которое показывало лишь часть боковых цепей для каждой из этих аминокислот. Лизоцим содержит три участка, имеющих форму спирали, каждый из которых включает около 10 аминокислотных остатков. Имеются в виду участки, содержащие аминокислотные остатки 5—15, 24—34 и 88—96. Детали структуры видны на пространственной модели молекулы лизоцима, изображенной на рис. 10.11.

Эти короткие спиральные участки в молекуле лизоцима на самом деле несколько искажены, поскольку расположение водородных связей оказывается промежуточным между α - и $10/3$ -спиралями**. Особенностью молекулы лизоцима является участок между

* Биохимическое действие лизоцима состоит в расщеплении мукополисахаридов и в лизировании некоторых бактерий, например *Micrococcus lysodeikticus*. Он обнаружен в яичном белке и в слизистых выделениях человека.

** α -Спираль состоит из 18 аминокислотных остатков, образующих 5 витков, а спираль $10/3$ — это структура, в которой 10 аминокислотных остатков уложены в 3 витка. α -Спираль будет рассмотрена в следующем разделе данной главы.

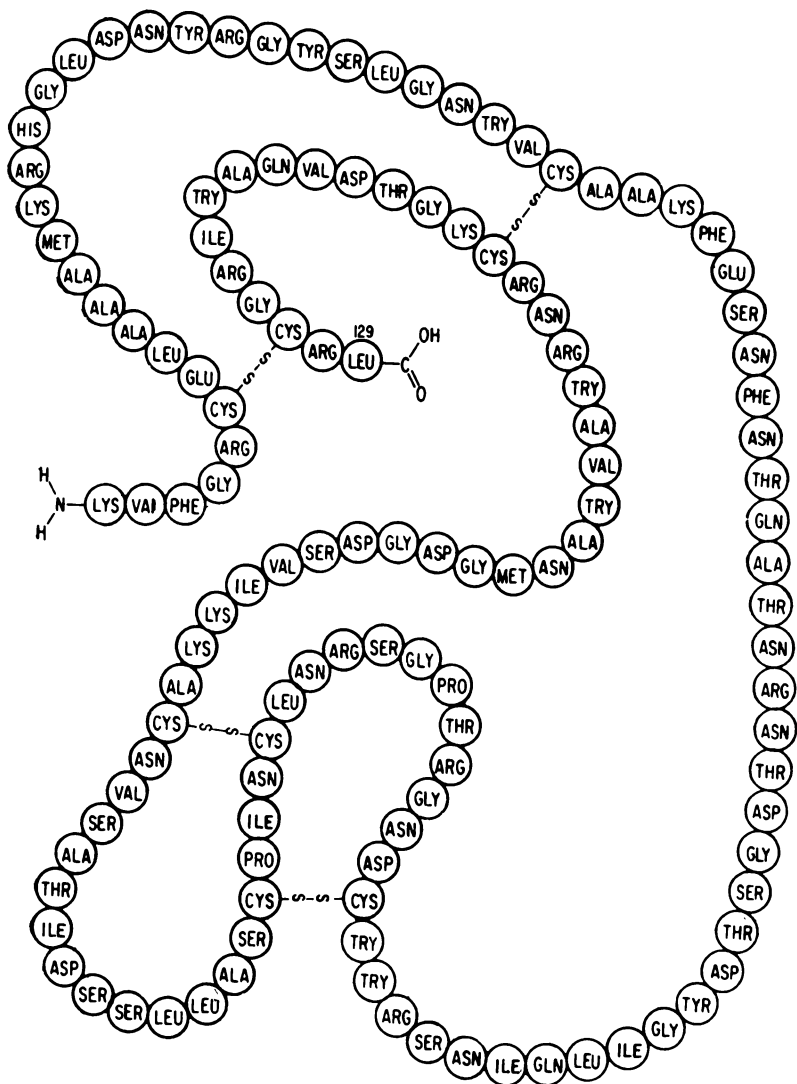


Рис. 10.10. Последовательность аминокислот в молекуле лизоцима и положение дисульфидных мостиков. Пространственная модель фермента изображена на рис. 11.11.

41 и 54 аминокислотными остатками, где цепь загибается сама на себя и образует антипараллельный складчатый слой. Такое рас-

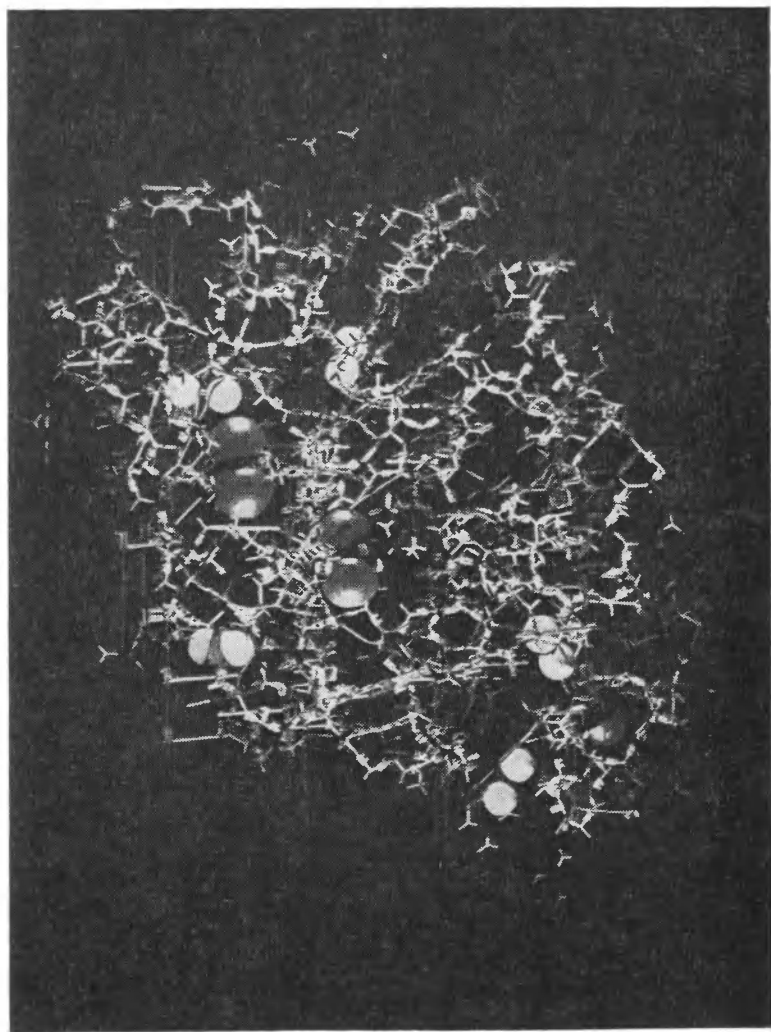


Рис. 10.11. Фотография пространственной модели лизоцима.

положение гораздо раньше предполагалось для фиброна шелка (см. раздел, посвященный фибриллярным белкам). Лизоцим похож на миоглобин и субъединицы гемоглобина в том смысле, что

полярные боковые группы аминокислотных остатков расположены в его молекуле почти исключительно на внешней поверхности. Неполярные боковые цепи преимущественно находятся внутри молекулы.

ЦЕПНЫЕ МАКРОМОЛЕКУЛЫ

До сих пор рассматривались основные принципы рентгеновской кристаллографии и рентгеноструктурного исследования монокристаллов. Волокна представляют собой другой тип упорядоченных молекулярных образований. Обычно рентгеновское излучение направляют через кристаллическое или частично кристаллическое волокно перпендикулярно его оси. Получаемую при этом дифракционную картину используют для расчета некоторых параметров молекулы волокна, например периода идентичности. Термин «кристалличность» применительно к волокнам характеризует порядок внутри полимерных цепей и регулярность их упаковки. Теоретически волокно может иметь строгий трехмерный порядок, если регулярно построенные бесконечно длинные цепи будут правильным образом упакованы в направлении, перпендикулярном их осям. Реально существующие полимеры могут обладать лишь частичной кристалличностью, так как наличие концевых групп макромолекул, обусловленное их конечной длиной, приводит к дефектам упорядоченности их упаковки. При растяжении многие волокна цепи становятся ориентированными, что приводит к существенному возрастанию кристалличности вдоль оси растяжения. Механическая ориентация сравнительно слабо влияет на силы, обуславливающие упаковку цепей, и обычно в направлении, перпендикулярном осям макромолекул, наблюдаются значительные по размеру области, в которых упорядоченность отсутствует. Такие системы, состоящие из кристаллических областей (кристаллитов) и неупорядоченных областей (аморфных зон), дают дифракционные картины, состоящие из рефлексов в виде размытых дуг, располагающихся вокруг следа первичного пучка. В результате менее высокой упорядоченности волокна дают рентгенограммы с гораздо меньшим числом рефлексов, чем монокристаллы. К сожалению, аморфные области дают фон рассеянного излучения, который может препятствовать правильной интерпретации рентгенограмм волокон.

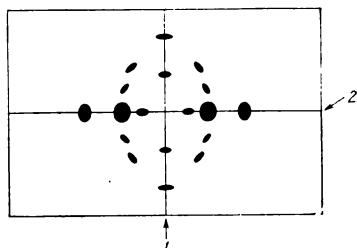


Рис. 10.12. Схематическое изображение части рентгенограммы волокна, установленного перпендикулярно направлению рентгеновского излучения.
1 — меридиональная ось рентгенограммы;
2 — экваториальная ось рентгенограммы.

Расшифровка картин дифракции рентгеновских лучей волокнами основана на том, что местонахождение и интенсивность дифракционных пятен прямо связаны с особенностями структуры волокна. Вертикальная линия, проходящая через центр рентгенограммы, называется меридианом, а горизонтальная линия, проходящая через эту точку — экватором (рис. 10.12). Рефлексы на

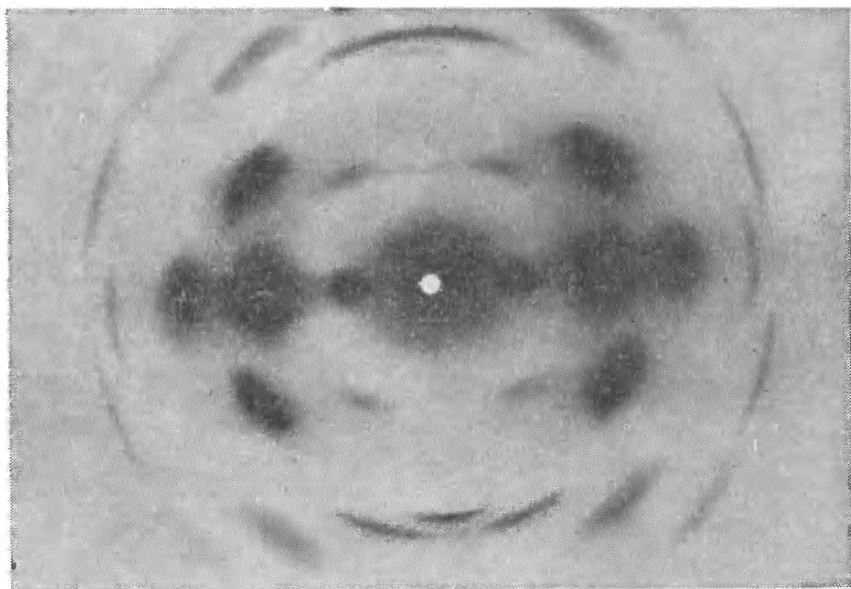


Рис. 10.13. Дифракционная картина фиброина шелка. Хорошо видны интенсивные меридиональные рефлексы.

меридиане дают сведения о порядке вдоль оси волокна, экваториальные рефлексы отражают упорядоченность в перпендикулярном направлении.

Рефлекс, расположенный на меридиане на расстоянии d' от центра, характеризует реальный период идентичности d вдоль оси волокна:

$$d(\text{\AA}) = \left(\frac{1}{d'} \right) \text{\AA}^{-1}.$$

Это было давно установлено К. Майером и Г. Марком, которые первыми начали исследование рентгенограмм волокон. Они изучали фиброин шелка и обнаружили меридиональные рефлексы при $d' = 0,143 \text{\AA}^{-1}$, соответствующие периоду идентичности вдоль оси

волокна, равному $7 \text{ \AA}$ (рис. 10.13). Марк предположил, что это расстояние как раз достаточно для повторения двух полностью вытянутых аминокислотных звеньев (рис. 10.14). Кроме того, имеется очень интенсивный рефлекс при $d' = 0,285 \text{ \AA}^{-1}$ на меридиане, что соответствует периоду $3,5 \text{ \AA}$, достаточному для одного полностью вытянутого аминокислотного звена. Оба эти рефлекса соответствуют структуре полностью растянутых полипептидных цепей. Так была раскрыта структура β -формы белков. Астбэри, используя экваториальные рефлексы, выяснил упаковку β -кратина (белка, образующего кожу, волосы и т. д.). Он приписал вычисленную по рентгенограмме величину $4,65 \text{ \AA}$ расстоянию между полипептидными цепями, находящимися в одной плоскости и связанными водородными связями, а величину $9,8 \text{ \AA}$ — расстоянию между плоскостями, образованными полипептидными цепями (рис. 10.15).

Как можно видеть из рентгенограммы волокна, приведенной на рис. 10.13, рефлексы располагаются только вдоль слоевых линий. Кристаллографический период идентичности дает рефлексы, находящиеся от центра рентгенограммы на расстояниях, кратных d' :

$$1d', 2d', 3d' \dots \text{\AA}^{-1}.$$

Эти числовые коэффициенты называют порядками межплоскостных расстояний d реальной структуры.

Большинство упорядоченных волокнистых структур образуется не из растянутых полимерных цепей. Это является следствием особенностей упаковки или природы боковых групп, выступающих за пределы главной цепи. Так, например, линейный полиэтилен можно описать как вытянутую зигзагообразную структуру (рис. 10.16), но изотактическому полипропилену (гл. 4) такую структуру приписать нельзя, поскольку в этом случае при полностью растянутой цепи атомы одной метильной группы попадали бы в пространство, занимаемое другой метильной группой. Единственным способом упорядочения структуры в таких полимерах является образование спирали. И действительно, большинство упорядоченных полимеров

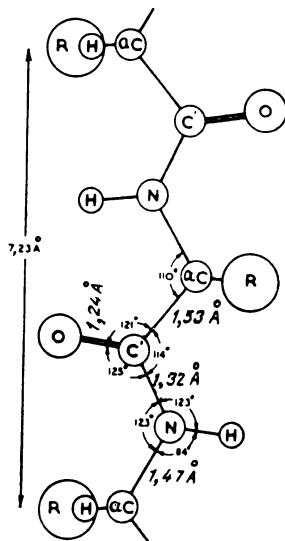


Рис. 10.14. Схема полностью растянутой полипептидной цепи, для которой расстояние между аминокислотами составляет $7,23 \text{ \AA}$.

винилового ряда в твердом состоянии состоит из молекул, имеющих форму спиралей.

Биополимеры также образуют спирали. Большинство фибриллярных белков и нуклеиновых кислот относится к полимерам со спиральной симметрией. Период идентичности включает вращение и трансляцию вдоль оси спирали.

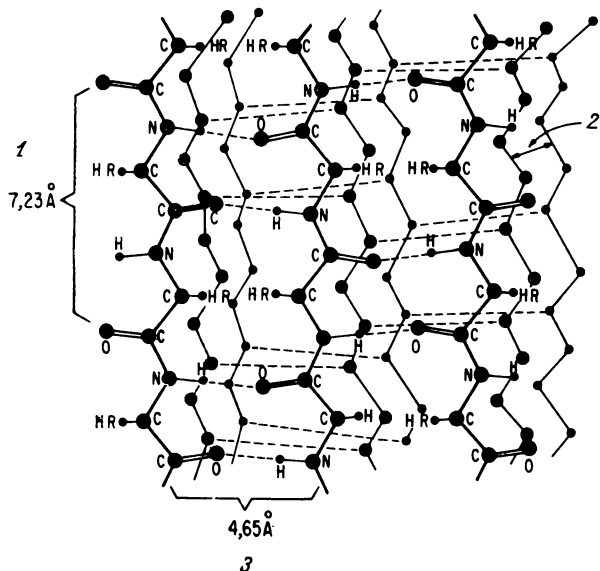


Рис. 10.15. Слои, образованные полностью вытянутыми полипептидными цепями, характерные для шелка, волос и т. д.

Анализ рефлексов на рентгенограммах (рис. 11.12) дает указанные на рисунке межплоскостные и межцепочечные расстояния, а также период идентичности вдоль цепи.

1 — период идентичности вдоль цепи 7,23 Å; 2 — межплоскостное расстояние 9,8 Å; 3 — межцепочечное расстояние 4,65 Å.

Полинг ввел «постулат эквивалентности», согласно которому все мономерные звенья занимают геометрически идентичные положения относительно кристаллографического направления, совпадающего с осью макромолекулы. Поскольку α -аминокислотные остатки не имеют элементов симметрии, единственным способом, позволяющим превратить координаты одного аминокислотного остатка в координаты другого такого остатка, является винтовой перенос (перенос с поворотом) вдоль оси цепи. Такая операция приводит к образованию спиральной структуры. Говорят, что спираль, содержащая n повторяющихся звеньев в витке, имеет винтовую ось n -го порядка.

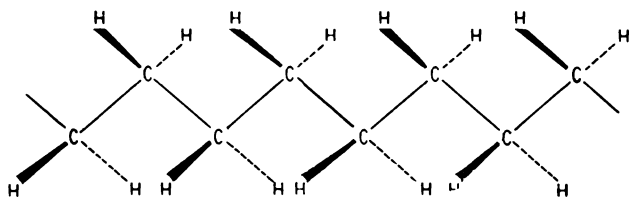


Рис. 10.16. Линейный полиэтилен в форме плоского зигзага *транс*-конфигурации.

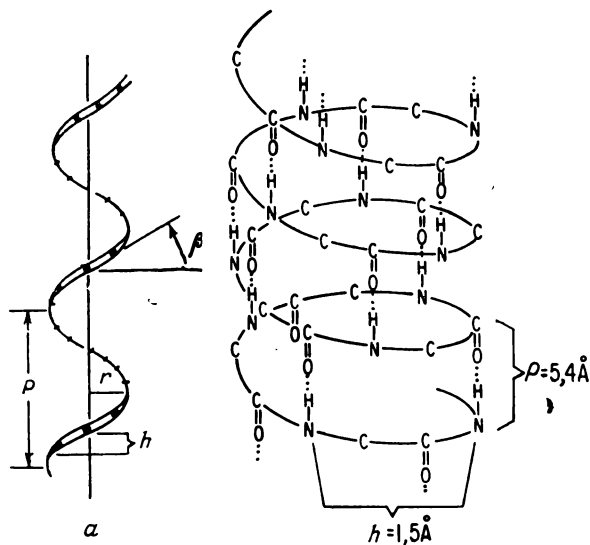


Рис. 10.17. Схематическое изображение простой спирали (а) и α -спирали (б).

P — шаг спирали; r — радиус спирали; h — аксиальное смещение на аминокислотный остаток; β — угол наклона витка спирали; n — число повторяющихся единиц на один оборот спирали.

При изучении белков Полинг рассматривал лишь структуры с плоской *транс*-конфигурацией пептидной связи. Такое представление разумно с точки зрения резонанса, а также согласуется с рентгеноструктурными данными, полученными для монокристаллов таких соединений, как N-ацетилглицин, глицилглицин, D, L-аланин и L-треонин.

Эти данные полностью соответствуют общей картине вытянутой поли- α -аминокислотной цепи, обсуждавшейся выше. Водородные связи между амидной NH-группой и карбонилем в основном являются линейными, хотя допускаются некоторые отклонения от такой линейности. На основании этих исследований были получены

новые данные, позволившие объяснить спиральную структуру белков.

Ограничения, накладываемые требованиями *транс*-планарного расположения амида, определенной длины связей и величины уг-

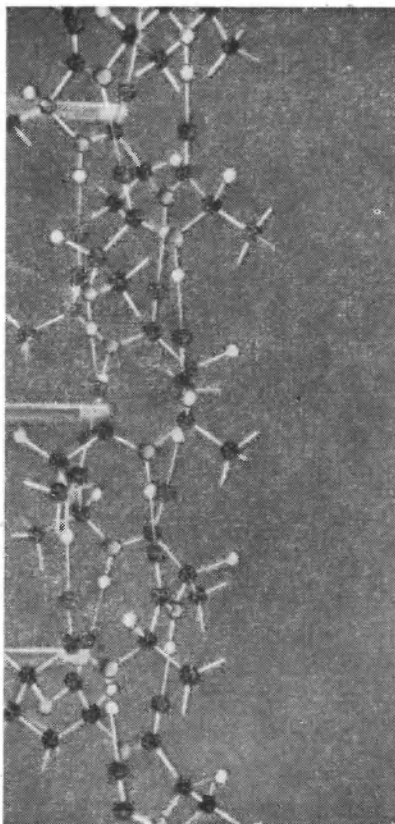
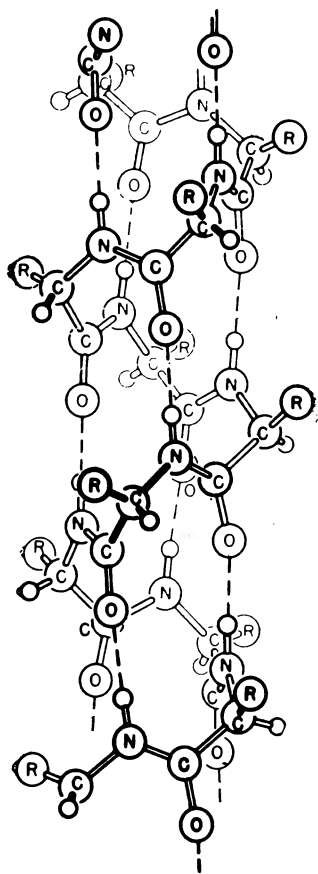


Рис. 10.18. Модель α -спирали.

лов, линейности и длины водородной связи, а также постулатом эквивалентности, приводят к тому, что им может соответствовать лишь ограниченное число поворотов на аминокислотный остаток. Всем этим требованиям удовлетворяет практически лишь поворот на $97,2^\circ$. Полинг назвал структуру, получающуюся в результате такого поворота цепи, α -спиралью (рис. 10.17). В α -спирали последовательно расположенные аминокислотные остатки смещены в аксиальном направлении примерно на $1,5 \text{ \AA}$; шаг спирали состав-

ляет около 5,4; на один виток приходится 3,67 аминокислотных остатка, а линия, соединяющая карбонильные и NH-группы, образующие водородные связи внутри цепи, образует с осью спирали угол 12° (рис. 10.18).

Вскоре после предсказания Полингом строения α -спирали Перуцц получил экспериментальное подтверждение существования правой α -спирали, обнаружив период 1,5 Å для цепи синтетическо-

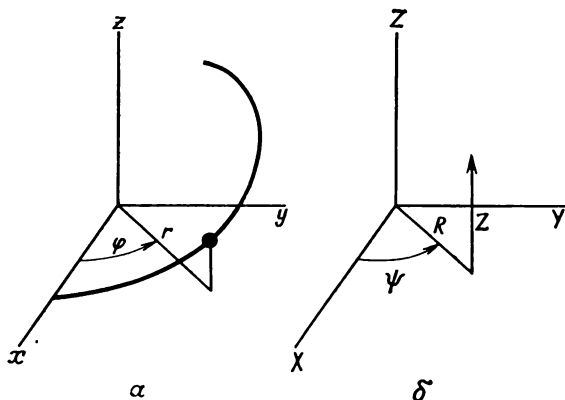


Рис. 10.19. Цилиндрические координаты, описывающие спиральные структуры (а) и рентгенограммы таких структур (б).

r (радиус спирали) и x, y, z — координаты, выраженные в ангстремах, а Φ — угол между плоскостью и падающим лучом. R, Z и Ψ — аналогичные координаты для рентгенограммы.

го полипептида, а также α -кератина и гемоглобина. Впоследствии было показано, что правая α -спираль* является общим элементом для многих других белков.

После того как Полингом была предложена α -спираль в качестве пространственной модели структуры белка, несколько групп исследователей занялись изучением деталей рентгенограмм спиральных структур. Для описания спиральных структур пользуются цилиндрическими координатами (рис. 10.19, б). Дифракционные пятна ограничены значениями $Z=l/P$, где l — номер слоевой линии, который может иметь положительные, отрицательные или нулевые значения, а P — это шаг спирали (рис. 10.17).

Если спираль обладает периодом повторяемости c (т. е. структура точно повторяется при изменении координаты вдоль оси спи-

* Определение спирали зависит от направления поступательного движения вдоль скелета цепи. Спираль называют правой, если поступательное движение идет по часовой стрелке.

рали на величину c) и расстоянием, для которого целое число оборотов спирали равно N , а целое число мономерных звеньев равно M , то справедливо следующее соотношение:

$$c = NP = Mh.$$

Дифракционную картину можно объяснить на основании того, что $Z = l/c$.

Рассмотрим α -спираль, в которой 18 аминокислотных остатков повторяются после 5 витков (или на виток приходится 3,67 остатка), а период по оси составляет 27 Å:

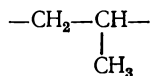
$$Z = 1/27 \text{ Å}^{-1} = 0,0370 = l/c.$$

Индексация слоевых линий такой структуры приводит к тому, что первый рефлекс на меридиане относят к 18-му слою. Небольшое изменение наклона приводит к существенным изменениям, которых следует ожидать для значений Z . Спираль, в которой на один виток укладывается 3,61 аминокислотных остатка, дала бы структуру, в которой 65 остатков повторялись бы через 18 витков, занимающих расстояние 97,5 Å.

Реально существующие спирали допускают искажение шага спирали для того, чтобы могли быть соблюдены упаковочные факторы и (или) скомпенсированы дефекты.

Как же по рентгенограммам устанавливают молекулярные структуры волокон? Каждый специалист, занимающийся кристаллографией, пользуется собственным подходом, а определенный тип волокна ставит перед исследователем самостоятельную задачу. Рассмотрим в качестве отправной точки изотактический полипропилен (гл. 4). Натта и Коррадини установили структуру этого полимера лишь после интенсивного изучения путей его синтетического получения, затем они приготовили из него волокно, измерили степень кристалличности, рассмотрели геометрию и, наконец, провели подробное рентгеноструктурное исследование вытянутого (ориентированного) волокна.

Как отмечалось выше, изотактический полипропилен в кристаллической области должен образовывать спираль. Полагают, что структурное звено, образующее полимер



имеет такую геометрию, которая приводит к возникновению кристаллографического периода вдоль полимерной цепи. Это может выполняться путем проведения соответствующих поворотов и переносов химических связей вдоль оси спирали (рис. 10.20). На основании соображений о геометрии молекулы исследователи пришли к выводу, что молекула должна иметь структуру, в которой

боковые метильные группы расположены как можно дальше друг от друга. Необходимость такого расположения приводит к образованию спирали, в которой угол между метильными группами составляет 120° , если смотреть вдоль оси спирали (рис. 10.20). Шаг спирали соответствует трем мономерным звеньям.

Рентгенограмма волокна из полипропилена имеет отчетливый рефлекс на меридиане при $0,154 \text{ \AA}^{-1}$, что соответствует периоду $6,5 \text{ \AA}$. Это расстояние полностью согласуется с полученной ранее моделью спирали, содержащей в одном витке три мономерных звена.

Затем были рассчитаны размеры элементарной ячейки. Их значения можно определить из рентгенограммы. Рефлекс, наблюдаемый на меридиане при $6,5 \text{ \AA}$, дает размер элементарной ячейки по оси цепи, а рефлекс, наблюдаемые вблизи экватора, позволяют определить два других размера. Из рентгенограммы можно определить значения углов, образуемых сторонами элементарной ячейки. В табл. 1 приведены результаты, полученные для полипропилена.

Поскольку два угла составляют 90° , элементарная ячейка принадлежит к классу моноклинных кристаллов*. На основании этих размеров можно рассчитать объем элементарной ячейки; по ним определяют также плотность (d') одного мономерного звена:

$$d' = \frac{\text{масса мономерного звена}}{\text{объем элементарной ячейки}}.$$

Тщательными измерениями были получены экспериментальные значения плотности. Для полипропилена

$$\frac{d_{\text{эксп}}}{d'} \cong 12.$$

* Существует семь классов кристаллов: кубический, моноклинный, триклинный, ромбический, тригональный, тетрагональный и гексагональный.

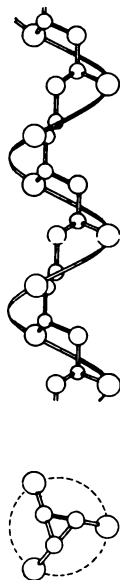


Рис. 10.20. Спиральная структура изотактического полипропилена.

На схеме, изображающей вид молекулы сверху (вдоль оси спирали), видно, что метильные группы отстоят друг от друга на максимальное расстояние — 120° .

Следовательно, для полипропилена в элементарную ячейку входит 12 мономерных звеньев, что было использовано для вычисления идеальной кристаллографической плотности ($d_{\text{крст}}$) (рис. 10.21):
 $d_{\text{крст}} = 12 \times d' = 0,9379 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$ (для изотактического полипропилена)

Затем Натта и Коррадини определили тип упаковки изотактического полипропилена для того, чтобы отнести его решетку к

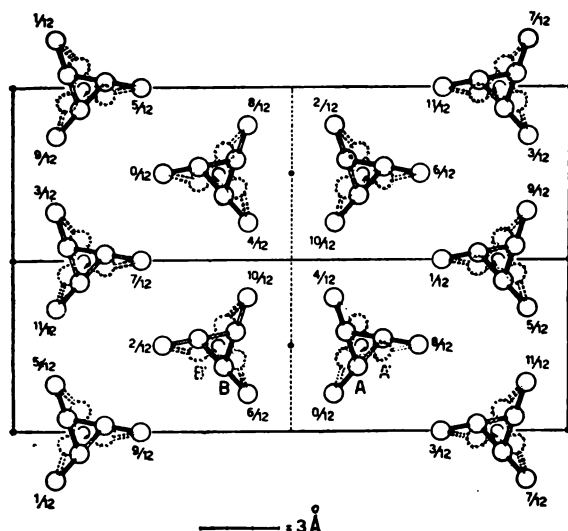


Рис. 10.21. Модель упаковки цепей полипропилена в элементарной ячейке.

Как можно видеть, при рассмотрении структуры сверху, вдоль оси, элементарная ячейка содержит равное число правых и левых спиралей. Цифры, приведенные на рисунке, изображают относительные высоты (координата z) атомов в элементарной ячейке.

одной из 230 возможных пространственных групп. Пространственная группа симметрии определяется типом и числом элементов симметрии кристаллической решетки. Центры симметрии, плоско-

Таблица 10.1

ПАРАМЕТРЫ ЭЛЕМЕНТАРНОЙ ЯЧЕЙКИ
ПОЛИПРОПИЛЕНА

Размеры ячейки, Å	Угол, град
$a = 6,666$	$\alpha 90$
$b = 20,87$	$\beta 98,2$
$c = 6,483$	$\gamma 90$

сти симметрии, поворотные оси и плоскости отражения входят в число рассматриваемых операций симметрии. Знание пространственной группы, к которой относится полипропилен, позволяет исследователю на основании рентгенограммы судить о параметрах упаковки и создать модель, показывающую, как спиральная цепь изотактического полипропилена упакована в кристаллической области.

СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Вернемся теперь к рассмотрению фибриллярных биополимеров. Нити нуклеиновых кислот привлекли к себе внимание исследователей более 50 лет назад. Однако для их успешного изучения техника выделения и химической характеристики должны были достигнуть определенного уровня, позволяющего получать хорошие волокна и ориентировать их.

Первые рентгеноструктурные исследования ДНК были выполнены Уилкинсом, Фрэнклин и их сотрудниками. Образцы волокон ДНК, полученные из различных источников, дают одинаковые рентгенограммы. Натриевая соль ДНК существует в виде двух модификаций А и В. А-форма кристаллическая, в ней содержится 75% воды, а В-форма менее упорядоченна, и содержание в ней воды выше. А- и В-формы образито переходят друг в друга.

Мы уже знаем, что для установления наличия спиральных структур по рентгенограммам волокон были разработаны общие правила. Уотсон и Крик использовали рентгенографические данные Уилкинсона и Фрэнклин, а также требование спаривания оснований. На базе этих данных они строили пространственные модели цепи молекулы. Модели собирали из отдельных металлических деталей, изображающих элементы

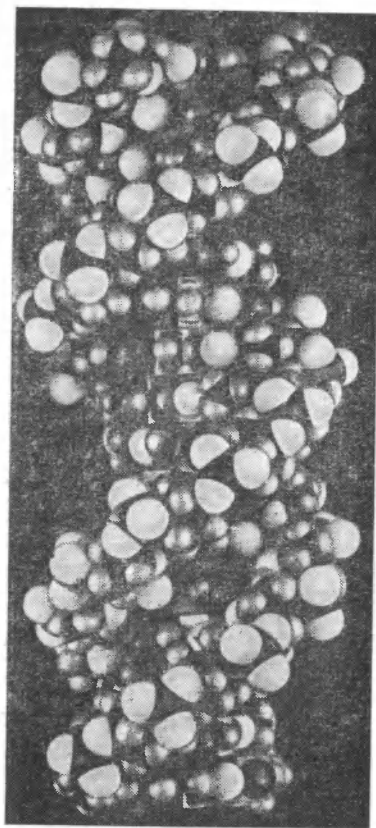


Рис. 10.22. Структура двойной спирали ДНК, предложенная Дж. Д. Уотсоном и Ф. Криком.

Полинуклеотиды связаны друг с другом водородными связями, образующими поперечные мостики между пиримидиновыми и пуриновыми основаниями (рис. 3.1).

структуры молекулы ДНК и напоминающих детский конструктор. С помощью этих моделей Уотсон и Крик показали, что В-форма натриевой соли ДНК представляет собой двойную спираль (рис. 10.22). Она состоит из двух правых спиралей, образуемых полинуклеотидными цепями (гл. 3, рис. 3.1).

Фосфатные группы расположены на поверхности спирали, а основания находятся внутри. Плоскости расположенных друг над другом оснований перпендикулярны оси спирали. Расстояние по оси спирали между двумя парами относящихся к одной цепи оснований составляет 3,4 Å. На один виток укладывается 10 нуклеотидных остатков, и, следовательно, период спирали составляет 34 Å.

Обе нити, образующие спираль, соединяют водородные связи между пуриновыми основаниями одной цепи и пиримидиновыми основаниями другой цепи — гуанин связывается с цитозином, а аденин — с тиминном (гл. 3). Отношение парных оснований (аденина к тимину и гуанина к цитозину) почти всегда составляет единицу. Из этого следует, что последовательность расположения оснований в одной цепи автоматически определяет их последовательность в другой цепи. Это приводит к представлению о способе самовоспроизведения ДНК, который состоит в том, что цепи разделяются, а затем каждая из них служит матрицей, на которой образуется комплементарная цепь (рис. 10.23).

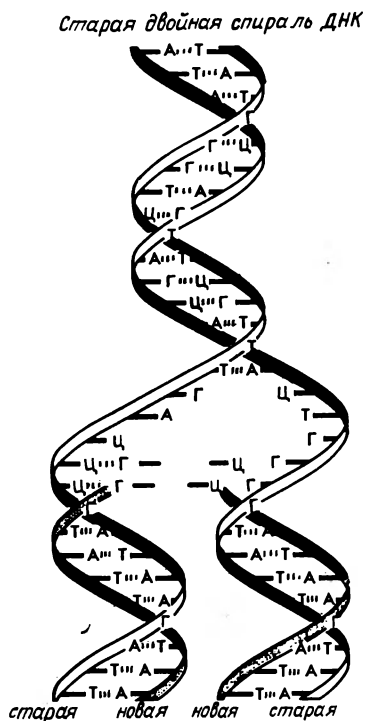


Рис. 10.23. Изображение механизма репликации ДНК.

Новые нити ДНК образуются из трифосфатов, группируясь при помощи фермента ДНК-синтазы в соответствии с родительской спиралью ДНК, которая служит матрицей.

Показано, что А-форма также имеет структуру двойной спирали. Шаг спирали составляет 28 Å, а расстояние по вертикали между основаниями, относящимися к одной цепи, составляет 2,55 Å. Таким образом, на один виток укладывается 11 нуклеотидных остатков, а диаметр спирали составляет 18 Å. В этой форме ДНК плоскости оснований наклонены по отношению к оси спирали на угол 65°.

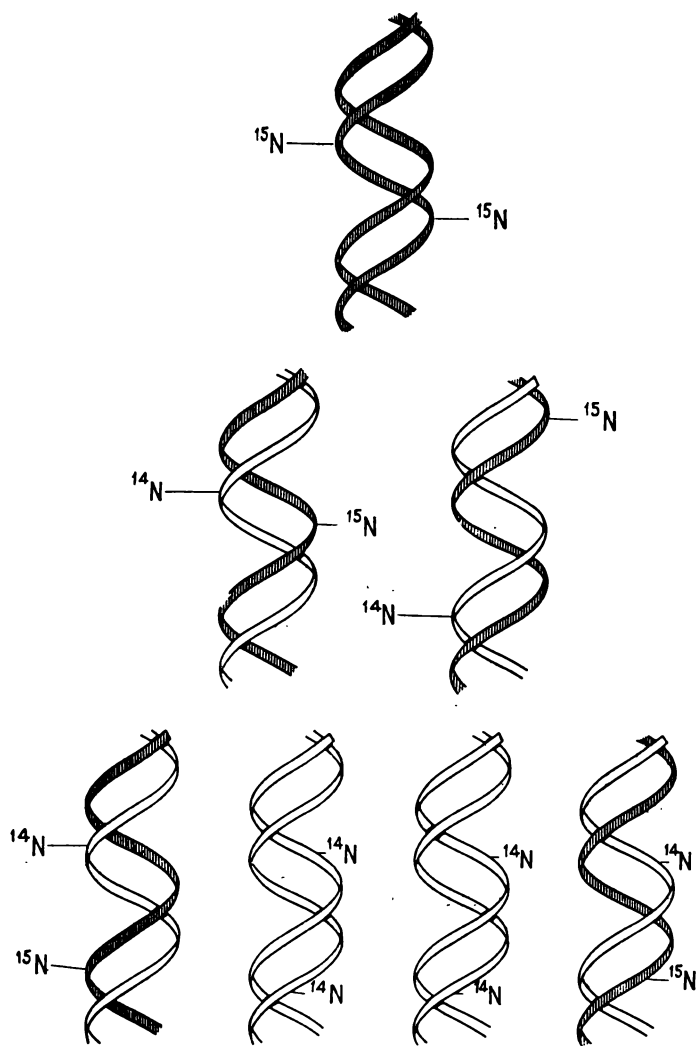


Рис. 10.24. Схематическое изображение поведения цепей ДНК, меченных ^{15}N , при репликации в среде, содержащей строительный материал с ^{14}N . [Meselson M., Stahl F. W., Proc. Natl. Acad. Sci., 44, 671 (1958)].

Механизм репликации ДНК, предложенный Уотсоном и Криком, был подтвержден открытием, сделанным Мезельсоном и Сталом. Бактерии, меченные ^{15}N , помещали в среду, содержащую ^{14}N . Через одно поколение из полностью меченных молекул образовались молекулы ДНК, меченные наполовину. Через два поколения

бактерия содержала одинаковые количества наполовину меченной и немеченой ДНК. Мезельсон и Стал сумели разделить полностью меченную, наполовину меченную и немеченую ДНК по небольшому различию их плотностей, используя градиент плотности при ультрацентрифугировании. Эти результаты отчетливо показывают, что тяжелый азот в молекуле ДНК разделяется между двумя субъединицами и после репликации в каждой дочерней молекуле присутствует по одной субъединице из родительской молекулы ДНК (рис. 10.24).

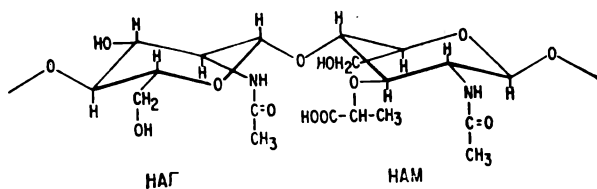
Большая работа была проделана для установления структуры молекул РНК. Поскольку для этих молекул принцип спаривания оснований не выполняется строго, для большинства образцов РНК рибосом нельзя получить высококристаллические волокна. Рентгенографические исследования показали, что «транспортная РНК» имеет структуру, похожую на структуру А-формы ДНК. Двойную спираль образует одна цепь, сложенная вдвое. Большинство данных о структуре различных образцов РНК получено косвенным образом, при изучении спектров поглощения, светорассеяния, вязкости и ультрацентрифугирования растворов*.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТОВ, УСТАНОВЛЕННЫЙ НА ОСНОВАНИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТРУКТУР КРИСТАЛЛОВ

Лизоцим был третьим по счету белком и первым ферментом, структура которого была установлена методом рентгеноструктурного анализа при высоком разрешении. В настоящее время аналогичным образом охарактеризованы структуры многих других ферментов, в том числе рибонуклеазы, карбоксипептидазы, папаина, химотрипсина и субтилизина. Лизоцим, однако, по-прежнему остается самым ярким примером применения рентгенографии для объяснения характера действия ферментов.

Мукополисахариды, из которых состоят клеточные стенки бактерий, расщепляются под действием лизоцима. Филлипс и его сотрудники сумели ввести некоторые аналоги природного субстрата в кристаллы белка. Эти соединения представляют собой низкомолекулярные соединения (олигомеры), состоящие из таких же звеньев, которые находятся в высокомолекулярном (полимерном) природном субстрате, образованном чередованием N-ацетилглюкозамина (НАГ) и N-ацетилмурамовой кислоты (НАМ)

* Недавно была расшифрована полная трехмерная структура фенилаланиновой тРНК и найдено расположение всех нуклеотидов. Работа выполнена с монокристаллами тРНК и их тяжелоатомными производными, т. е. тем же путем, каким Перутц, Кендрия и сотрудники расшифровывали структуру глобулярных белков. — *Прим. перев.*



Оказалось, что димеры и тримеры НАГ образуют с лизоцимом стабильные изоморфные комплексы. Были рассчитаны карты различия электронных плотностей (фурье-представления) природных

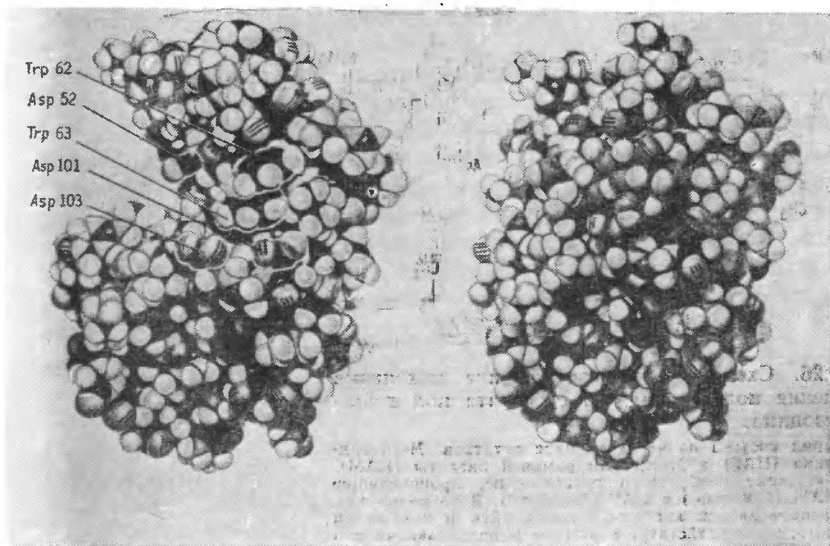


Рис. 10.25. Пространственные модели лизоцима с субстратом, заполняющим углубление, содержащее активный центр, и без него [1].

белков и комплекса белок — ингибитор. Олигомеры НАГ более высокого молекулярного веса представляют собой субстраты, и потому их нельзя использовать для расчета рентгенограмм. Природный субстрат имеет слишком большую молекулу, которую невозможно ввести в кристалл лизоцима. При изучении упомянутых выше комплексов белок — ингибитор были установлены центры, в которых происходит связывание субстрата и ингибиторов, имеющее строение, близкое к субстрату.

Ранее была рассмотрена структура, предложенная для лизоцима на основании проведения анализа при высоком разрешении (рис. 10.14). Ясно видна впадина, образуемая субстратом (рис.

10.25). Дифференциальный синтез Фурье ясно показывает, что ингибиторы [особенно тример (НАГ)₃] присоединены к одному концу этой впадины (рис. 10.25).

Пространственная модель, построенная на основании комплексов белок — ингибитор, приводит к представлению о связывании

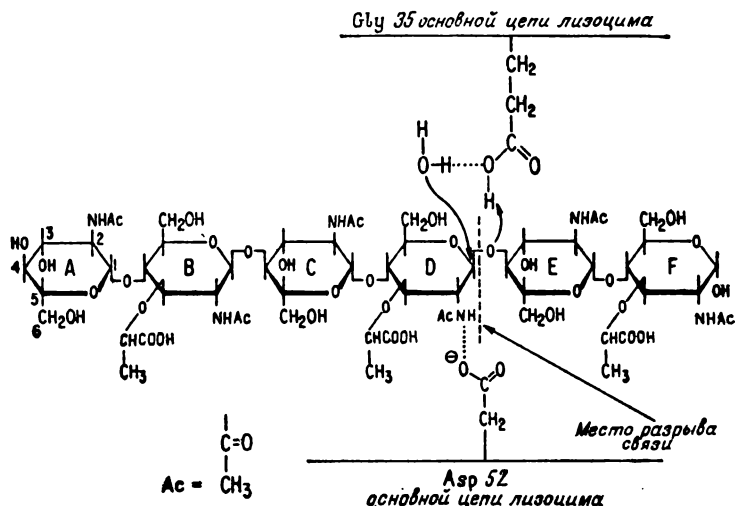


Рис. 10.26. Схематическое изображение механизма расщепления полисахаридного субстрата под действием лизоцима.

Полисахарид состоит из чередующихся остатков N-ацетилглюкозамина (НАГ) и N-ацетилмурамовой кислоты (НАМ). На данной схеме изображено расщепление, происходящее между НАМ (D-кольцо) и НАГ (E-кольцо). В то время как остаток аспарагиновой кислоты, находящийся в положении 52 лизоцима, взаимодействует с амидом и возникающий ион карбония стабилизируется, остаток глутаминовой кислоты, находящийся в положении 35 цепи лизоцима, может протонировать гликозидную связь между кольцами D и E. Это делает возможной нуклеофильную атаку положения 1 D-кольца молекулой воды, что приводит к разрыву цепи.

субстратов с активным центром фермента. Следует напомнить, что большинство неполярных или гидрофобных аминокислотных остатков находятся внутри молекулы, удерживаясь в этом положении специфическими внутримолекулярными водородными связями, включающими специфическое взаимодействие боковых цепей. Большая часть гидрофобных боковых цепей, находящихся на поверхности белковой молекулы, выстилает это углубление. Таким образом, углубление представляется вероятным местом нахождения активного центра.

Вероятный механизм действия ферментов был предложен Филлипсом [8] на основании рассмотрения возможных взаимодействий

субстрата с боковыми цепями, находящимися внутри углубления. Он предположил, что глутаминовая кислота (Gly 35) притягивает гликозидный кислород, связывающий НАГ и НАМ, ослабляя и затем разрывая связь С—О. Это приводит к образованию промежуточного иона карбоксония. Отрицательно заряженная боковая цепь аспарагиновой кислоты (Asp 52) способствует стабилизации образующегося промежуточного иона. Реакция завершается вовлечением молекулы воды, которая отдает протон Gly 35; а гидроксил — промежуточному карбониевому иону. Схематически этот процесс изображен на рис. 10.26.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ

Рентгеноструктурные исследования дали неожиданный выход в увлекательную область эволюции. Близость строения миоглобина и субъединиц гемоглобина не случайна. Установление пространственных структур некоторых белков, имеющих различное происхождение, а также установление последовательности расположения аминокислот в них явилось мощным средством, позволяющим заглянуть внутрь процесса эволюции. Во всех ферментах, структура которых установлена до настоящего времени, активные центры располагаются в углублениях или впадинах, формы которых весьма близки. Почему? Как возникло такое глобулярное пространственное образование?

Как мы видели в гл. 4, живые организмы хранят генетическую информацию в матрице ДНК. Установлено также, что под действием излучения (УФ-, рентгеновского и т. д.) или некоторых химических агентов в молекуле ДНК происходят мутации. Вследствие таких мутаций угасают жизненно важные биологические функции, изменяется последовательность аминокислот при биосинтезе белков и других природных соединений или даже возникают совершенно новые биологические системы. Все зависит от количества измененных генов и характера изменений в них.

С некоторой уверенностью можно утверждать, что большинство мутаций не ведет к улучшению организма. Во многих случаях мутации оказываются нежизнеспособными и мутант погибает. Число полезных мутаций невелико, и их сохранению способствует то, что аналогичные аминокислоты способны замещать друг друга в последовательности, образующей белок. Очевидно, появление таких мутаций в процессе эволюции создает механизм, способствующий адаптации организма к изменяющимся условиям. Например, бактерии, обладающие устойчивостью к антибиотикам, приобрели ее в результате появления множества мутантов. Короткокрылые мушки, выживающие в условиях жестоких ветров на некоторых островах Тихого океана, возникли путем мутаций. Существовавшие прежде разновидности с длинными крыльями не выдержали есте-

которые не имеют гемоглобина, имеются другие системы переноса кислорода.

Если сравнить аминокислотные последовательности миоглобина (кита) и гемоглобина (лошади и человека), кажется очевидным, что и тот и другой произошли от общего глобулярного белка. На рис. 10.27 изображена предполагаемая картина такой дифференциации в ходе эволюции.

В имеющейся коллекции образцов человеческой крови, собранной со всего мира, обнаружено около сотни различных мутантных гемоглобинов. В результате выяснилась картина патологии в молекулярном строении. Оказалось, что легко происходят мутации находящихся на поверхности гемоглобина молекул аминокислот, что обычно не влияет на биологические функции гемоглобина. Мутации вблизи гема, во внутренних неполярных областях белка и (или) в местах соединения субъединиц чрезвычайно сильно нарушают биологические функции гемоглобина.

Перутц и Леман классифицировали многие мутации и установили корреляцию между этими мутациями и изменениями конформаций, а также вызываемыми ими клиническими последствиями. Они обнаружили, например, что замещение находящегося рядом с гемом фенилаланина валином приводит к тому, что гем «вываливается» из белка. Такой аномальный гемоглобин известен под названием «гемоглобина Торино», а его образование приводит к возникновению анемии*. В другом случае, при образовании так называемого гемоглобина Бостона, гистидин, связанный с атомом железа, замещается тирозином. Образование этого мутанта приводит к таким болезням, как цианоз** и метгемоглобинемия***. На основании рентгеноструктурных исследований было высказа-

* Анемия — это заболевание крови, при котором понижена способность эритроцитов переносить кислород и (или) двукись углерода. Одна из форм анемии связана с образованием твердых частиц железа, или телец включения. Когда железо «вываливается» из мутантного гемоглобина, оно агрегируется. При этом блокируется процесс переноса кислорода, и в результате возникает тяжелая анемия.

** Цианозом называется болезнь, при которой кожа и слизистые оболочки синеют, особенно в области конечностей. Это связано с недостаточным снабжением крови кислородом. Часто тяжесть болезни прямо пропорциональна концентрации восстановленного гемоглобина. Эта болезнь может возникать также и из-за появления других форм гемоглобина, приводящих к тому, что транспорт гемоглобина блокируется или ингибируется.

*** Метгемоглобин образуется при окислении гема гемоглобина. Это соединение не может осуществлять транспорт кислорода, и поэтому его образование приводит к возникновению болезни, называемой метгемоглобинемией. Одним из самых явных клинических симптомов этого недуга является цианоз.

но предположение, что при образовании гемоглобина Бостона гем каким-то образом вытесняется из молекулы гемоглобина.

Перутц и Леман рассмотрели также мутации, при которых изменены связи между субъединицами. Гемоглобин Канзаса — это мутант гемоглобина, в молекулах которого аспарагин заменен треонином. В окси-форме этот белок диссоциирует, образуя $\alpha\beta$ -димеры (вместо обычного $\alpha_2\beta_2$ -тетрамера), что приводит к цианозу.

Вероятно, наиболее известной и изученной мутацией гемоглобина является гемоглобин S, обнаруживаемый у больных наследственной болезнью, называемой серповидноклеточной анемией. У этой формы гемоглобина валин замещен глутаминовой кислотой во внешней части белковой молекулы. Генетические признаки рецессивны. Поэтому клинические симптомы появляются только в гомозиготах*. Появление серповидных клеток обусловлено пониженной растворимостью дезоксигемоглобина S. Неполлярная боковая цепь валина вызывает агрегацию волокон дезоксипротеина, что приводит к серповидной деформации красных кровяных клеток и к смерти в раннем возрасте**.

Рентгенографическое исследование оксигенированного гемоглобина S показывает, что по структуре он в основном аналогичен обычному оксигенированному гемоглобину. Причина нерастворимости дезоксигемоглобина не может заключаться в изменениях конформации, скорее это обусловлено ассоциацией неполярной поверхности молекулы, происходящей за счет валиновых боковых цепей.

В литературе описаны многие другие мутантные формы гемоглобина; ни одна из них по способности служить переносчиком кислорода не превышает обычный гемоглобин. В лучшем случае мутация оказывается безвредной. Во многих случаях их появление вызывает патологию. В настоящее время нет способов лечения людей, имеющих генетические дефекты, приводящие к появлению нарушений в молекуле гемоглобина. Осуществимость проекта пересадки здоровых генов пока остается делом далекого будущего.

Другим белком, для которого изучалась эволюция на молекулярном уровне, является цитохром *c*. Этот белок сравнительно небольшого молекулярного веса (около 12 000) содержит железо и гем (этим он похож на гемоглобин). Цитохром *c* служит переносчиком электронов при энергетических превращениях (гл. 2). Обнаружен он во всех живых организмах.

* Гомозигота для данного признака имеет идентичные гены в положении, контролирующем этот признак в обеих хромосомах родителей.

** Серповидноклеточная анемия наблюдается в первую очередь в тех странах, где распространены болезни крови, например малярия. Ген серповидноклеточности в гетерозиготном состоянии обуславливает избирательную защиту против малярии. В Америке этот признак обнаружен почти исключительно у негров.

Марголиаш и его сотрудники провели сравнение аминокислотных последовательностей цитохрома *c*, выделенного из 35 различных организмов. Небольшие отличия в последовательностях аминокислот наблюдаются на поверхностных участках белка. Некоторые же последовательности аминокислот характерны для всех образцов цитохрома *c*. Это показывает, что мутации, затрагивающие эти участки, всегда летальны. Цитохром *c*, выделенный из одного источника, после очистки можно применять для проведения экспериментов *in vitro* с цитохромными ферментами, полученными из совершенно другого источника (например, один из дрожжей, другой от лошади). Это показывает, что в основном функция цитохрома *c* осталась практически неизменной в процессе эволюции, продолжавшейся миллиарды лет.

Рентгеноструктурные исследования цитохрома *c* начались с препаратов, полученных из сердца лошади, скумбрии и голубого тунца. Гем расположен в углублении под прямым углом к поверхности. В миоглобине и гемоглобине гемы расположены параллельно поверхности. Гем в цитохроме *c* прочно прикреплен к белковой цепи посредством двух цистеиновых остатков и одного гистидинового. Кроме того, гем соединен с гистидином и метионином, которые являются лигандами, расположенными между плоскостями. Такая «закрытая» структура не может комплексоваться с молекулами малых размеров. Роль этого белка заключается в окислении или восстановлении других молекул в системах, обеспечивающих перенос энергии.

Опубликованы данные исследований сравнения белковой последовательности для образцов цитохрома *c*, выделенных из различных объектов, и предложено изображение генеалогического дерева, отражающего процесс эволюции этого белка. Из этих данных следует, что если рассматривать только различия в последовательности аминокислот, то грибы различаются между собой больше, чем насекомые и позвоночные. Таким образом, оказывается неясным, что же считать вершиной антропоцентрической шкалы ценностей, если основывать эту шкалу на цитохроме *c*. Представляет ли человек венец творения?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой главе основное внимание сосредоточено на структуре молекул. Рассмотрен метод рентгеноструктурного анализа и показано, как были установлены структуры небольших и больших молекул. Основной упор сделан на соединения, представляющие биологический интерес, такие, как белки и нуклеиновые кислоты. Затем, основываясь на пространственных моделях молекул, полученных в результате анализа рентгенограмм, был рассмотрен механизм действия ферментов. Оказалось, что, используя эти модели, а также изученные последовательности аминокислот в белках,

можно предположить, каким путем шла эволюция на молекулярном уровне. Бегло рассмотрены некоторые аспекты, связанные с мутациями и болезнями, вызываемыми нарушениями в строении молекул.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЧТЕНИЯ

1. *Dickerson R. E., Geis I.*, The Structure and Action of Proteins, Harper and Row, New York, Evanston and London, 1969.
2. *Holmes K. S., Blow D. M.*, The Use of X-ray Diffraction in the Study of Protein and Nucleic Acid Structure, Interscience Publishers, New York, 1965.
3. *Kendrew J. C.*, «Mioglobin and the Structure of Proteins», *Science*, **139**, 2, 1259—1266 (1963).
4. *Natta G., Corradini P.*, «Conformation of Linear Chains and Their Mode of Packing in the Crystal State», *J. Polymer Sci.*, **39**, 29—46 (1959).
5. *Neurath H., ed.*, The Proteins, Vol. 2., Second edition, Academic Press, New York and London, 1964.
6. *Perutz M. F.*, Proteins and Nucleic Acids: Structure and Function, Elsevier Publish. Co., Amsterdam and New York, 1962.
7. *Perutz M. E.*, «X-ray Analysis of Hemoglobin», *Science*, **140**, 863—869 (1963).
8. *Phillips D. C.*, «The Three-dimensional Structure of an Enzyme Molecule», *Sci. Am.*, 215, № 5, 78—90 (1966).
9. *Taylor C. S., Lipson H.*, Optical Transforms, Cornell University Press, Ithaca and New York, 1964.
10. *Уотсон Дж. Д.*, Двойная спираль, «Мир», М., 1969.

Приложение

I. СТРОЕНИЕ АТОМА

А. ЯДРО И ОКРУЖАЮЩИЕ ЯДРО ЭЛЕКТРОНЫ

Большая часть сведений, на которых основаны современные представления о строении атома, получена спектроскопическими методами. Мы знаем, что атомы состоят из ядра, в которое входят положительно заряженные протоны и незаряженные нейтроны. Окружающие ядро электроны вращаются вокруг него по особым орбитам. Чем дальше от ядра находится орбита, тем больше энергия электронов. Энергия электронов квантована — переходу с орбиты на орбиту соответствует определенная разность энергий.

Б. ОРБИТАЛИ

Представления о структуре атома коренным образом изменились в течение первых двух десятилетий XX столетия в результате работ трех ученых — Нильса Бора, Вернера Гейзенберга и Эрвина Шредингера. Нильс Бор, работавший в Дании, ввел представление о том, что электроны вокруг ядра вращаются по круговым орбитам. Его теория хорошо объясняла строение водорода, однако встречалась с серьезными затруднениями в случае других атомов, поскольку электрон не движется по орбите, подобно твердому шарик. Вернер Гейзенберг в Германии высказал предположение о волновой природе движения электронов. Точного положения электронов определить нельзя, поскольку для такого определения положения электрона во времени и пространстве потребовались бы воздействия, которые приводили бы к возбуждению электрона и тем самым изменяли его положение. Это ограничение точности определения местоположения любого объекта известно как **принцип неопределенности Гейзенберга**. Эрвин Шредингер, также работавший в Германии, сформулировал волновые уравнения, описывающие движение электронов вокруг ядер. Этим устранялись жесткие ограничения, существовавшие для строго определенных круговых орбит Бора. Принималось, что электроны распределены по орбиталям или группам орбиталей. Строго говоря, термин «орбиталь» является математическим представлением для описания движения электрона при вращении вокруг ядра. Для наглядности

ВЗАИМОСВЯЗЬ КВАНТОВЫХ ЧИСЕЛ

Квантовое число	Оболочка		
	K	L	M
n	1	2	3
l	0	0	0
m	0	0	+1, 0, -1
Символ, принятый для обозначения электронов	1s	2s	3s
		2p	3p
			3d
			+2, +1, 0, -1, -2

мы считаем, что орбитали определяют наиболее вероятное местонахождение электронов. Орбитали группируются в оболочки и подоболочки, отличающиеся друг от друга по характеру движения (квантовым числам) электронов при их движении вокруг ядра.

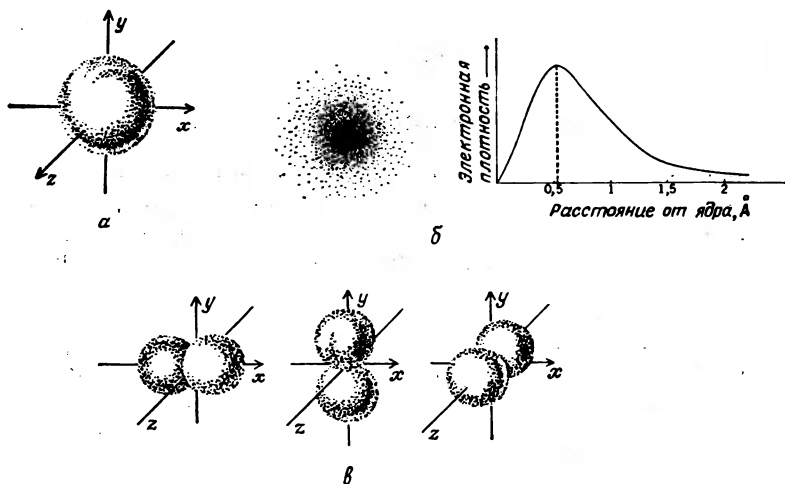


Рис. 1. Распределения электронной плотности для электронов, расположенных на s - и p -орбиталях.

a — сферическое распределение s -электронов в пространстве; $б$ — плотность s -электронного облака и ее зависимость от расстояния от ядра; $в$ — распределение в пространстве трех $2p$ -электронных орбиталей.

Движение электронов вокруг ядра можно охарактеризовать при помощи нескольких квантовых чисел. Главное квантовое число n приближенно характеризует размер электронного облака или энергетический уровень орбитали, по которой движется электрон. Главное квантовое число может принимать целочисленные значе-

Таблица 2

ЭЛЕКТРОННЫЕ КОНФИГУРАЦИИ АТОМОВ ПЕРВЫХ ТРЕХ ПЕРИОДОВ
ПЕРИОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВ

Элемент	Оболочка <i>K</i>	Оболочка <i>L</i>				Оболочка <i>M</i>			
	1s	2s	2p _x	2p _y	2p _z	3s	3p _x	3p _y	3p _z
H	↑								
He	↓↑								
Li	↓↑	↑							
Be	↓↑	↓↑							
B	↓↑	↓↑	↑						
C	↓↑	↓↑	↑	↑					
N	↓↑	↓↑	↑	↑	↑				
O	↓↑	↓↑	↓↑	↑	↑				
F	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↑				
Ne	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑				
Na	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↑			
Mg	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑			
Al	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↑		
Si	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↑	↑	
P	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↑	↑	↑
S	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↑	↑
Cl	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↑
Ar	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑
	Дублет электронов	Октет электронов				Октет электронов			

ния 1, 2, 3, 4, ..., но не может быть равным нулю. Эти энергетические уровни обозначают буквами *K*, *L*, *M*, *N*, ... в порядке возрастания энергии. Орбитальное квантовое число *l* описывает форму электронного облака (сферическое, имеющее форму гантели и т. д.). Оно может принимать значения 0, 1, 2, 3 ... (*n*−1). Магнитное квантовое число *m* описывает ориентацию электронного облака в пространстве. Оно принимает значения целых чисел от +*l* до −*l*. Наконец, спиновое квантовое число *s* показывает направление спина электрона. Оно может принимать значения + $\frac{1}{2}$ или − $\frac{1}{2}$.

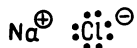
Электроны с одинаковым значением *n* принадлежат к одной и той же электронной оболочке. Электроны с одинаковыми значениями *n* и *l* относятся к одной подоболочке, а электроны с одинаковыми значениями *n*, *l* и *m* находятся на одной орбитали.

Из табл. 1 можно видеть взаимосвязь разных квантовых чисел. На рис. 1 представлено распределение электронной плотности для различных электронов. Электронная плотность s -орбиталей имеет сферическую симметрию относительно начала координат (рис. 1, а). На рис. 1, б показано электронное облако s -электрона и зависимость его электронной плотности от расстояния от ядра. На рис. 1, в приведено пространственное изображение трех p -орбиталей, пересекающихся в точке начала координат, но равномерно распределенных по осям x , y и z . Поскольку электроны, располагающиеся на одной орбитали (т. е. имеющие одинаковые значения n , l и m), могут обладать спином, равным либо $+\frac{1}{2}$, либо $-\frac{1}{2}$, на каждой орбитали может находиться только два электрона с противоположными спинами. Такие электроны называются спаренными. Принцип, вводящий эти ограничения электронной структуры, известен как **принцип Паули** и назван так по имени ученого, впервые его предложившего. Гунд сформулировал правило, согласно которому орбитали, обладающие одинаковой энергией, например $2p_x$, $2p_y$, $2p_z$, должны сначала заполняться одним электроном, а затем уже может происходить спаривание электронов. В табл. 2 приведено электронное распределение для атомов первых трех периодов периодической системы элементов. Из данных этой таблицы следует, что выполняется как принцип Паули, так и **правило Гунда**.

II. ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ

А. ИОННАЯ СВЯЗЬ

Устойчивость молекул, в которых атомы связаны ионной связью, например хлористого натрия, обусловлена электростатическим взаимодействием положительно заряженного натрия и отрицательно заряженного хлора.



Ионные связи образуются в тех случаях, когда элементы, находящиеся в левой части периодической системы элементов (т. е. электроположительные щелочные и щелочноземельные металлы), реагируют с элементами, находящимися в правой части периодической системы (т. е. неметаллами — кислородом и галогенами). Ионные соединения в твердом состоянии не существуют в виде отдельных молекул, поскольку положительно и отрицательно заряженные ионы образуют ионную решетку.

Американский химик Г. Льюис выдвинул идею об образовании связи за счет спаривания электронов. Он предположил, что атомы становятся особенно стабильными, если они обладают элек-

тронной конфигурацией благородных газов. 1s-Электронная орбиталь К-оболочки благородного газа гелия заполнена двумя спаренными электронами (табл. 2). Таким образом, литий и натрий могут достигнуть электронной конфигурации благородных газов гелия и неона, отдавая свои 2s- и 3s-электроны соответственно другим элементам, например галогенам. Принимая эти электроны, галогены также приобретают электронные конфигурации благородных газов: фтор — электронную конфигурацию неона, а хлор — аргона (табл. 2).

Б. КОВАЛЕНТНЫЕ СВЯЗИ

1. σ -Связь (простая связь)

Г. Льюис развил также представление о стабильных электронных конфигурациях, образующихся с участием электронов различных атомов. На этом основаны наши современные представления о химической связи большинства органических соединений.

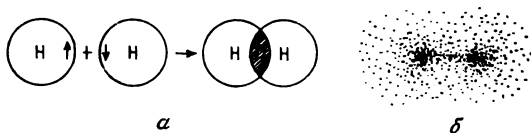


Рис. 2. Схематическое изображение ковалентной связи между двумя атомами водорода в молекуле водорода.

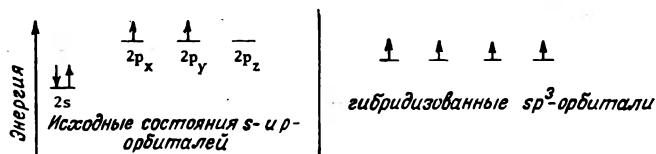
а — процесс перекрывания; *б* — электронная плотность.

Удобно считать, что связывающая молекулярная орбиталь образуется за счет перекрывания двух атомных орбиталей. Так, два атома водорода могут образовать молекулу водорода за счет спаривания обладающих противоположными спинами 1s-электронов этих атомов. На рис. 2 схематически изображен этот процесс.

Связи, образующиеся за счет увеличения электронной плотности между двумя ядрами, называются σ -связями (рис. 2, б). Образование σ -связей возможно также при перекрывании s- и p-орбиталей. Прежде чем обсуждать такие связи, рассмотрим явление **гибридизации орбиталей**.

Если в образовании связей участвовала электронная конфигурация углерода, изображенная в табл. 2, следовало бы ожидать образования двух ионных или ковалентных связей. Можно представить себе более выгодную электронную конфигурацию, при которой возможно образование четырех ковалентных связей. Один из двух 2s-электронов распаривается и переходит на свободную 2p_z-орбиталь. Это требует затраты энергии. Новая тетраэдрическая система орбиталей создается за счет повышения энергии

2s-орбитали и понижения энергии трех 2p-орбиталей. В результате образуются четыре изоэнергетические орбитали, энергии которых лежат между энергиями s- и p-орбиталей:



В соответствии с правилом Гунда на каждой гибридной орбитали находится только один электрон. В итоге небольшая затрата энергии, требуемая для образования sp^3 -гибридизованных орбиталей, окупается энергией, выделяемой при образовании четырех ковалентных связей. При образовании четырех σ -связей с такими атомами, как водород, освобождается 397 ккал/моль. При образовании двух связей за счет исходных негибридизованных p-орбиталей углерода следовало бы ожидать максимум 198 ккал/моль. Таким образом, гибридизация является благоприятным процессом, поскольку в конечном счете при гибридизации высвобождается энергия.

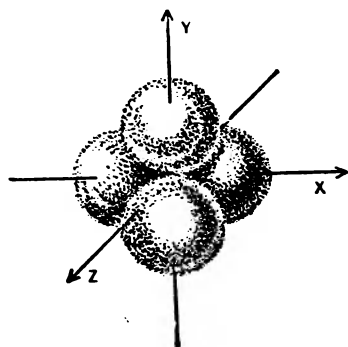


Рис. 3. Схематическое изображение пространственной ориентации sp^3 -гибридизованных орбиталей.

Образующиеся sp^3 -орбитали симметрично ориентированы относительно осей координат и направлены к вершинам тетраэдра, как показано на рис. 3.

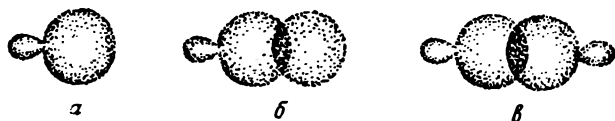


Рис. 4. Схематическое изображение изолированной sp^3 -орбитали (а) и ее перекрывания с s-орбиталью (б) и другой sp^3 -гибридизованной орбиталью (в).

Возвращаясь к структуре σ -связей, мы видим, что электроны могут участвовать в заполнении гибридных орбиталей практически так же, как и электроны атомов водорода (рис. 2). Изолированная sp^3 -орбиталь ориентирована в пространстве так, как это изображено на рис. 4, а. Большая часть электронной плотности

сосредоточена по одну сторону от ядра, и лишь небольшая ее часть находится по другую сторону. Связывание происходит за счет перекрывания орбиталей так, что электроны обобществляются.



Рис. 5. Схематическое изображение σ -связи в соединениях бериллия (а) и бора (б).

Другие элементы также могут образовывать σ -связи. У бериллия гибридизуется s - и p -орбиталь, и в результате этого образуются линейные молекулы. У бора гибридизуется одна s - и две p -орбитали, образуя плоские соединения с углом между связями 120°, как показано на рис. 5.

2. π -Связи (кратные связи)

В образовании ненасыщенных соединений участвует другой тип молекулярной связи, при которой максимум электронной плотности наблюдается над и под плоскостью, в которой лежат ядра атомов, образующих связь. Такие связи называют π -связями. Их об-

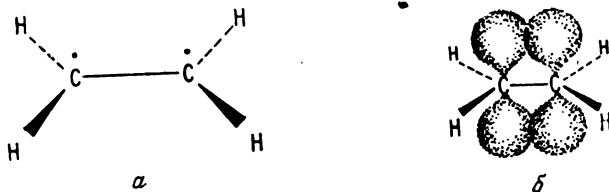


Рис. 6. Схематическое изображение σ - и π -связей этилена.

а — σ -связь; б — π -связь.

разование лучше всего иллюстрировать на примерах этилена и ацетилена. В обоих этих случаях гибридизованные орбитали образуют σ -связи, связывающие атомы молекулы. У этилена sp^2 -гибридизованные орбитали образуют четыре C—H и одну C—C σ -связи. При этом у каждого атома углерода на p -орбиталях остается один неспаренный электрон, как показано на рис. 6, а. Все углы между связями в этилене равны 120°. Все атомы лежат в одной плоскости, а неспаренные электроны расположены выше или ниже этой плоскости. Электронные плотности неспаренных электронов

перекрываются. Если спины электронов противоположны, то в результате такого перекрывания может образоваться связь. При этом выше и ниже плоскости, в которой расположены атомы углерода и водорода, образуется делокализованная молекулярная орбиталь, называемая π -связью (рис. 7, а).



Рис. 7. Схематическое изображение π -связей в этилене (а) и ацетилене (б).

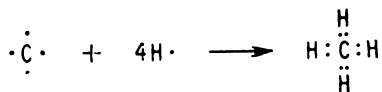
Аналогичные представления применимы и в случае ацетилена, у которого имеется линейная связь, образующаяся в результате sp -гибридизации. Остающиеся неспаренные электроны могут перекрываться выше и ниже, перед и за направлением линейной σ -связи ацетилена. Это приводит к образованию π -связи цилиндрической формы (рис. 7, б).

Существует еще множество классов соединений, содержащих π -связи. Многие из них будут рассмотрены ниже.

III. СВЯЗИ, ОБРАЗУЕМЫЕ АТОМОМ УГЛЕРОДА

А. СВЯЗЬ УГЛЕРОД—ВОДОРОД И УГЛЕРОД—УГЛЕРОД

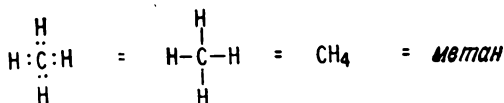
Атом углерода представляет основной кирпичик, из которого построены органические соединения. Для того чтобы заполнить валентную оболочку восемью электронами (как у инертного газа), атом углерода должен спарить свои электроны с электронами четырех атомов водорода.



В результате гибридизации и спаривания электронов заполняется как валентная электронная оболочка углерода, так и валентные оболочки атомов водорода. Создается чрезвычайно устойчивая электронная конфигурация и образуется стабильная молекула CH_4 , называемая метаном.

Электроны различных атомов образуют пары, что символически обозначено точками. Каждая пара таких электронов дает ковалентную связь. Для удобства каждую из таких пар электронов от

разных атомов, или ковалентную связь, обычно изображают в виде черты (связи), соединяющей связанные атомы.



Четыре связи, идущие от атома углерода, изображают четыре валентности, которыми обладает атом углерода. Аналогичным образом одна связь между каждым атомом водорода и атомом углерода изображает одну валентность, которой обладает каждый атом водорода.

Однако эти упрощенные представления не отражают истинную трехмерную геометрию молекулы метана. Метан имеет тетраэдрическую структуру вследствие гибридизации. Все углы между связями HCH в метане равны $109,5^\circ$ (рис. 8). Тетраэдрическая структура позволяет каждому из водородных атомов занимать возможно более удаленное от соседних атомов водорода положение. В результате силы отталкивания между соседними водородными атомами становятся минимальными.

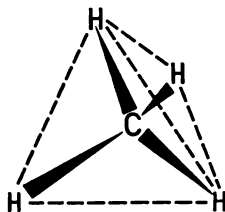
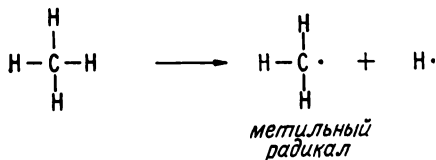


Рис. 8. Тетраэдрическая структура метана.

Ковалентные связи углерод—водород в метане являются сильными связями. Чтобы получить из 1 г-молекулы (1 моля) метана (16 г) составляющие его атомы углерода и водорода, потребовалось бы затратить 404 ккал энергии. Поскольку в молекуле метана имеются четыре связи углерод—водород, каждая обладает средней энергией 101 ккал/моль. Такая связь считается очень прочной ковалентной связью.

1. Алканы

Если удалить из молекулы метана один атом водорода, остаток называется метильным радикалом. Радикал содержит неспаренный, не участвующий в связи электрон.



В этом смысле и атом водорода можно считать радикалом, хотя атомы обычно радикалами не называют.

Таблица 3

НЕРАЗВЕТВЛЕННЫЕ АЛКАНЫ

Название	Формула	Т. кип., °С	Т. пл., °С	Агрегатное состояние при 25 °С и 1 атм
Метан	CH_4	—162	—183	Газ
Этан	C_2H_6	— 89	—183	»
Пропан	C_3H_8	— 42	—187	»
<i>n</i> -Бутан	C_4H_{10}	0	—138	»
<i>n</i> -Пентан	C_5H_{12}	36	—130	Жидкость
<i>n</i> -Гексан	C_6H_{14}	69	—95	»
<i>n</i> -Гептан	C_7H_{16}	98	—91	»
<i>n</i> -Октан	C_8H_{18}	126	—57	»
<i>n</i> -Нонан	C_9H_{20}	151	—54	»
<i>n</i> -Декан	$\text{C}_{10}\text{H}_{22}$	174	—30	»
<i>n</i> -Ундекан	$\text{C}_{11}\text{H}_{24}$	196	—26	»
<i>n</i> -Додекан	$\text{C}_{12}\text{H}_{26}$	216	—10	»
<i>n</i> -Тридекан	$\text{C}_{13}\text{H}_{28}$	235	—6	»
<i>n</i> -Тетрадекан	$\text{C}_{14}\text{H}_{30}$	254	6	»
<i>n</i> -Пентадекан	$\text{C}_{15}\text{H}_{32}$	271	10	»
<i>n</i> -Гексадекан	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}$	287	18	»
<i>n</i> -Гептадекан	$\text{C}_{17}\text{H}_{36}$	302	22	»
<i>n</i> -Октадекан	$\text{C}_{18}\text{H}_{38}$	316	28	Твердый
<i>n</i> -Нонадекан	$\text{C}_{19}\text{H}_{40}$	330	32	»
<i>n</i> -Эйкозан	$\text{C}_{20}\text{H}_{42}$	343	36	»
<i>n</i> -Генэйкозан	$\text{C}_{21}\text{H}_{44}$	356	40	»
<i>n</i> -Докозан	$\text{C}_{22}\text{H}_{46}$	369	44	»
<i>n</i> -Трикозан	$\text{C}_{23}\text{H}_{48}$	380	48	»
<i>n</i> -Тетракозан	$\text{C}_{24}\text{H}_{50}$	391	51	»
<i>n</i> -Пентакозан	$\text{C}_{25}\text{H}_{52}$	402	53	»

углерод образует такие прочные связи с углеродом и другими элементами. Именно поэтому число органических молекул практически неограниченно и число соединений углерода превышает число соединений всех других элементов. В табл. 3 приведены некоторые неразветвленные алканы. Их общая молекулярная формула $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$. Для первых четырех алканов приняты названия метан, этан, пропан и бутан. Далее названия образуются от латинской нумерации, указывающей число атомов углерода в цепи. Буква *n* указывает, что цепь является неразветвленной (нормальной).

Существует множество алканов с разветвленными цепями. Для образования таких **изомеров** необходимо по крайней мере четыре атома углерода. (Химические изомеры имеют одинаковые эмпирические формулы, но разные структуры.) В табл. 4 приведены примеры разветвленных алканов, которые являются изомерами приведенных в табл. 3 линейных алканов с таким же числом атомов углерода. Для каждого алкана число возможных изомеров зависит от числа атомов углерода в молекуле. Существуют 2 бутана, 3 пентана, 5 гексанов, 9 гептанов, 18 октанов, 35 нонанов и 75 деканов.

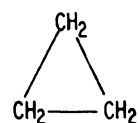
Таблица 4

НЕКОТОРЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ РАЗВЕТВЛЕННЫХ
АЛКАНОВ

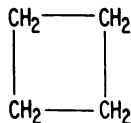
Название	Структура	Исходный алкан
Изобутан	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \end{array}$	Бутан
Изопентан	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	Пентан
Неопентан	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Пентан
2-Метилпентан	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	Гексан
3-Метилпентан	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	Гексан
2,2-Диметилбутан	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Гексан
2,3-Диметилбутан	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3\text{CH} - \text{CHCH}_3 \end{array}$	Гексан

Для алканов с 26 атомами углерода возможны 366 319 изомеров.

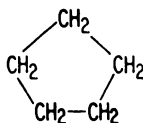
Циклические алканы также играют существенную роль. Эти соединения отвечают общей формуле C_nH_{2n} . Ниже изображены структуры некоторых циклоалканов:



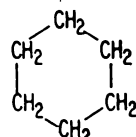
циклопропан



циклобутан



циклопентан

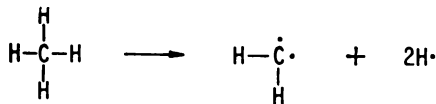


циклогексан

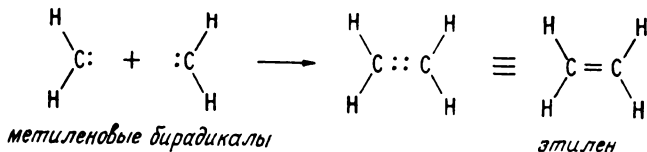
2. Алкены

Углеводороды ряда алкенов отличаются от алканов тем, что каждый углеводород этого ряда содержит двойную связь, как в этилене. Поэтому их общая формула C_nH_{2n} . Если удалить из ме-

тана два атома водорода, образовался бы весьма реакционноспособный короткоживущий метиленовый бирадикал



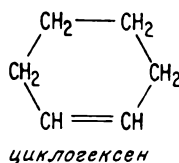
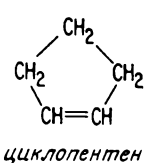
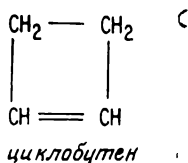
При рекомбинации двух метиленовых бирадикалов возникает углерод-углеродная двойная связь, т. е. образуется молекула этилена



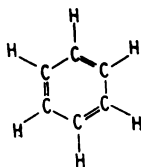
Как было указано выше, двойная связь в этилене состоит из σ - и π -связей, причем π -связь слабее, чем σ -связь. Это следует из того, что **энергия связи** для простой связи углерод—углерод составляет 83 ккал/моль, тогда как полная энергия всей углерод-углеродной двойной связи равна лишь 142 ккал/моль. Хотя все двойные связи состоят из σ - и π -связей, их почти всегда изображают в виде двух линейных связей, соединяющих атомы.

В табл. 5 приведены некоторые алкены с двойными связями, соединяющими первый и второй атомы углерода цепи (концевые двойные связи). Из данных табл. 5 следует, что температуры кипения алкенов возрастают с увеличением числа атомов углерода в цепи. Может происходить, конечно, и разветвление цепи. Появление внутренних (неконцевых) двойных связей приводит к образованию геометрических изомеров (см. стр. 332).

а. *Диены и циклические соединения.* Соединения, содержащие две углерод-углеродные двойные связи, называются диенами, содержащие три углерод-углеродные двойные связи—триенами и т. д. Могут существовать также циклические соединения с двойными связями.



б. *Бензол и резонанс.* Молекула бензола по существу представляет собой циклогексатриен



или



Однако это соединение гораздо более стабильно, чем можно было предсказать, основываясь на приведенной формуле. В этом соединении мы встречаемся с делокализацией π -электронов, образуя

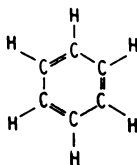
Таблица 5

НЕРАЗВЕТВЛЕННЫЕ АЛКЕНЫ-1

Название	Формула	Т. кип., °С
Этен или этилен	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	—102,4
Пропен или пропилен	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_3$	—47,7
Бутен-1 или α -бутилен	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$	—6,5
Пентен-1 или α -пентен	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	30,1
Гексен-1 или α -гексен	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	63,5
Гептен-1 или α -гептен	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	93,1
Октен-1 или α -октен	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	122,5
Нонен-1 или α -нонен	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	146
Децен-1 или α -децен	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	171

^a Цифра, стоящая после названия, указывает, у какого атома углерода находится двойная связь. Согласно другой системе обозначений положение двойной связи между первым и вторым атомами углерода обозначают буквой α .

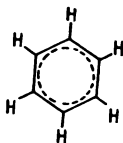
щих двойную связь между атомами углерода. Делокализация электронов такого типа называется **резонансом**. Специфическая стабильность, обусловленная резонансом, связана с размазыванием электронной плотности, в результате которой высвобождается энергия. Структуру бензола можно изобразить в виде двух форм:



или



В действительности молекула существует не в виде одной из этих форм, а скорее в виде промежуточной структуры между ними. Все углерод-углеродные связи в бензоле равноценны, так же как и связи углерод—водород.



Пространственное изображение структуры бензола показано на рис. 9.

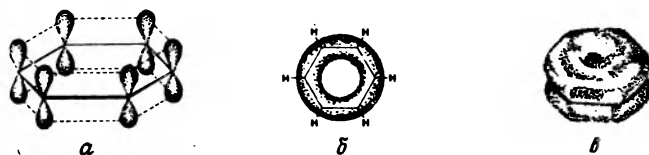
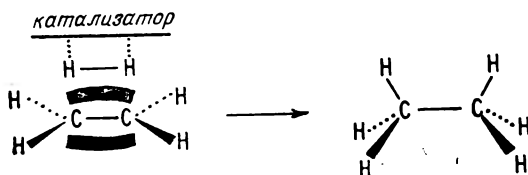


Рис. 9. Схематическое изображение делокализации π -электронов в молекуле бензола.

а — взаимодействие π -орбиталей; *б* — вид сверху на делокализованные орбитали; *в* — изображение делокализованных орбиталей при взгляде сверху и сбоку от плоскости σ -связей.

Алкены в присутствии катализатора могут реагировать с водородом, образуя алканы. Эти реакции **гидрирования** происходят вследствие как слабости π -связи, так и пространственной доступности π -электронов. Например, этилен присоединяет водород (гидрируется), образуя этан.



Для бензола можно оценить количество энергии, выделяемой за счет резонансной стабилизации, сравнивая **теплоту гидрирования** бензола, при которой образуется циклогексан, с теплотой гидрирования обычной «локализованной» двойной связи, например двойной связи этилена. При гидрировании обычной двойной связи выде-

ляется почти 30 ккал энергии на 1 моль. При гидрировании трех двойных связей выделилось бы 90 ккал. При гидрировании бензола выделяется только 50 ккал. Это означает, что три делокализованные двойные связи в бензоле почти на 40 ккал прочнее, чем три обычные локализованные двойные связи. Эти 40 ккал и представляют энергию стабилизации бензола.

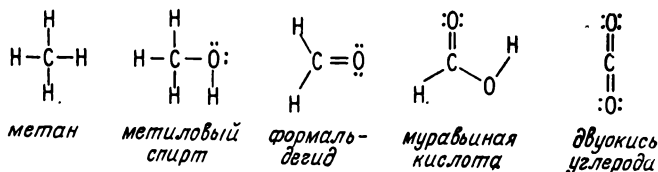
3. Алкины

Как было показано выше, атомы углерода могут также образовывать тройные связи друг с другом. Тройная связь содержит одну σ -связь и две π -связи. Этот класс соединений известен под названием алкины и отвечает общей формуле C_nH_{2n-2} . Две π -связи образуются одной орбиталью, расположенной сверху и снизу, и другой орбиталью, расположенной впереди и позади плоскости σ -связи, — в целом тройную связь можно представить в виде полого цилиндра, образуемого электронами, обволакивающими σ -связь (рис. 7, б). Энергия тройной углерод-углеродной связи составляет 186 ккал/моль; это показывает, что и вторая π -связь также является слабой связью. Ацетилен в обычных реакциях присоединения несколько менее реакционноспособен, чем этилен.

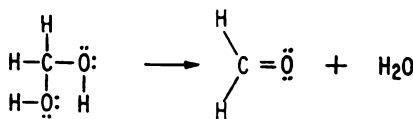
Б. СВЯЗЬ УГЛЕРОД—КИСЛОРОД

Атомы углерода образуют также простые и кратные ковалентные связи с атомами других типов, чаще всего с кислородом и азотом.

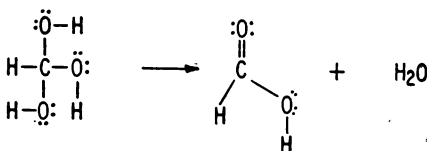
Атом кислорода имеет на валентной оболочке шесть электронов. Для заполнения этой оболочки ему нужны еще два электрона. Поэтому валентность кислорода равна двум и он может образовывать две простые ковалентные связи с двумя другими атомами или одну двойную связь с другим атомом. Таким образом, атомы кислорода могут образовать ряд производных метана.



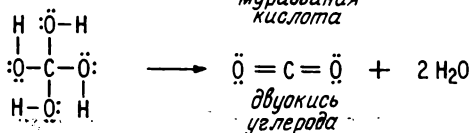
Другие возможные соединения, а именно метиленовый диалкоголь, метиновый триалкоголь и тетраалкоголь углерода, являются нестабильными гидратами формальдегида, муравьиной кислоты и двуокиси углерода соответственно.



формальдегид

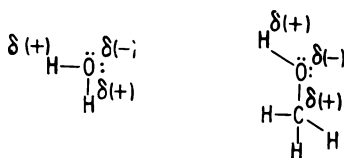


*муравьиная
кислота*



*двуокись
углерода*

Как и следовало ожидать, введение в молекулу метана кислорода очень сильно изменяет характер и поведение молекулы. Метиловый спирт мало похож на метан. Метиловый спирт, называемый также древесным спиртом, при комнатной температуре является жидкостью и растворяется в воде. Метан представляет собой газ даже при охлаждении до -160°C и не растворяется в воде. Такое различие в свойствах обусловлено тем, что атом кислорода более электроотрицателен, чем атом углерода или атом водорода. Различие в электроотрицательности образующих связь атомов вызывает поляризацию связи. Более электроотрицательный атом притягивает образующие связь электроны, в результате чего на более электроотрицательном атоме возникает небольшой отрицательный заряд (δ^-), а на менее электроотрицательном атоме — небольшой положительный заряд (δ^+).

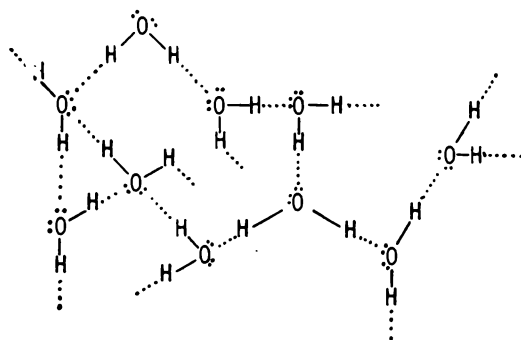


Поляризация связей в воде и метиловом спирте

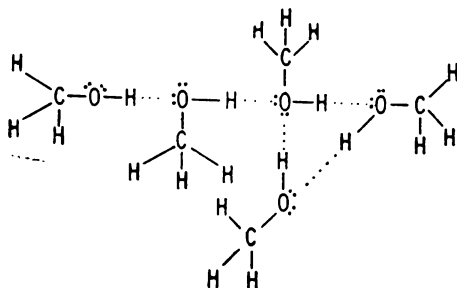
1. Водородная связь

Вследствие взаимного притяжения зарядов противоположного знака атом кислорода одной молекулы воды притягивается к атому водорода другой молекулы воды. Такая межмолекулярная ас-

социация, известная как водородная связь, создает довольно прочную трехмерную решетку, чем и объясняются высокие температуры кипения таких соединений, как вода и метиловый спирт.

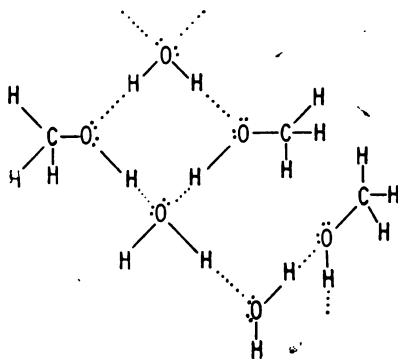


Водородные связи между молекулами воды



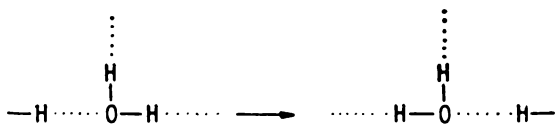
Водородные связи между молекулами метилового спирта

Молекулы воды и метилового спирта могут также ассоциировать друг с другом, что обуславливает их взаимную растворимость.



Способность ассоциироваться с молекулами воды называется **гидрофильностью**. Метан такой способностью не обладает и поэтому называется **гидрофобным**. Поскольку электроотрицательности атомов водорода и углерода близки, связи углерод—водород обладают незначительной полярностью и межмолекулярная ассоциация слаба. Этим обусловлена низкая температура кипения метана по сравнению с температурами кипения воды и метилового спирта.

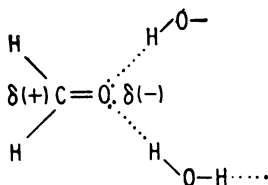
Водородная связь допускает также обмен иона водорода между молекулами. В изображенной выше ассоциации водородные атомы не принадлежат какому-либо определенному атому кислорода. Поскольку ион водорода представляет собой просто протон, он весьма подвижен и за счет водородной связи может перемещаться от одной молекулы к другой почти без затруднений.



Обмен протонами за счет водородных связей

2. Карбонильные группы

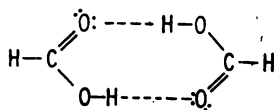
Для формальдегида положение несколько иное. У формальдегида нет гидроксильной группы (группы O—H), как у воды и метилового спирта, поэтому он не может образовать водородную связь с другой молекулой формальдегида. Однако он содержит полярную двойную связь углерод—кислород. Благодаря этому молекула формальдегида может связываться водородной связью с другими молекулами, содержащими O—H-группу.



Углерод и кислород, связанные двойной связью, образуют группу, называемую карбонильной. Геометрия связи такая же, как и у углерод-углеродной двойной связи, т. е. углы между связями в формальдегиде составляют 120° и все атомы лежат в одной плоскости.

Следующая молекула в рассматриваемом ряду, муравьиная кислота, содержит и гидроксильную и карбонильную группы. Такая комбинация у одного и того же углеродного атома называется

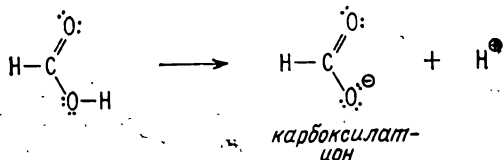
карбоксильной группой, а соединение, включающее такую группу, — карбоновой кислотой. Карбоксильная группа вовлекается в образование сильной водородной связи между двумя молекулами.



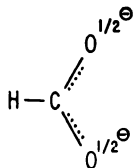
Соединения, содержащие карбоксильную группу, также весьма гидрофильны, поскольку они содержат гидрофильные группы, входящие как в метиловый спирт, так и в формальдегид.

Такая особая комбинация атомов кислорода у одного и того же атома углерода сообщает молекуле специфическую способность освобождать протон (H^+) гораздо легче, чем вода. Соединение, являющееся более сильным донором протона, чем вода, называют **кислотой**; отсюда название «муравьиная кислота».

Основной причиной, обуславливающей кислотность карбоксильной группы, является то, что после отделения протона образуется весьма стабильный отрицательно заряженный карбоксилат-ион



Стабильность карбоксилат-иона обусловлена тем, что отрицательный заряд равномерно распределяется на оба атома кислорода. Поэтому точнее изображать карбоксилат-ион так, как будто каждый атом кислорода несет на себе половинный заряд и связан с атомом углерода равноценными связями, являющимися промежуточными между простой и двойной связью.



Реально существующий карбоксилат-ион

3. Резонанс

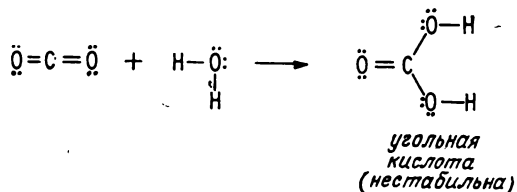
Делокализация электронов, упоминавшаяся выше, как правило называется резонансом. Специфическая стабильность, связанная

с резонансом, обусловлена тем, что при размазывании заряда высвобождается энергия или, иначе говоря, для того чтобы собрать заряд в одну точку, нужно затратить энергию.

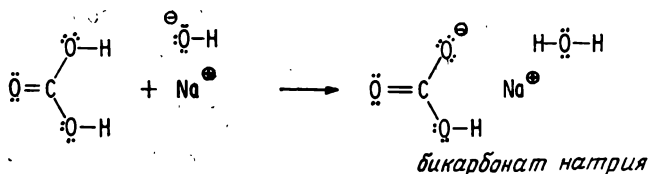
4. Двуокись углерода

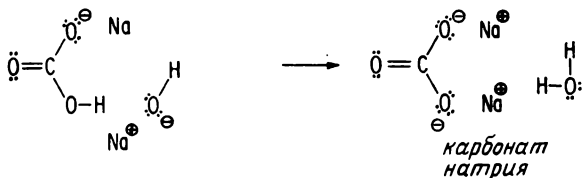
Двуокись углерода также является кислородсодержащим производным метана. Это соединение имеет четыре связи углерод—кислород (две σ -связи и две π -связи) и соответствует поэтому максимально возможной степени окисления атома углерода. При полном сгорании органического соединения каждый атом углерода превращается в молекулу двуокиси углерода. Таким образом легко определить, сколько углерода содержится в исследуемом образце органического соединения — нужно просто сжечь этот образец и взвесить образовавшуюся при сжигании двуокись углерода. Вес атомов углерода образца равен весу двуокиси углерода, умноженному на отношение C/CO_2 , которое равно 12/44.

Сходство двуокиси углерода с формальдегидом в том, что обе молекулы содержат карбонильные группы и не содержат гидроксильных. Таким образом, CO_2 может образовывать водородные связи только с соединениями, содержащими $O-H$ -группы. Как и формальдегид, CO_2 является гидрофильным соединением. При растворении двуокиси углерода, которая при комнатной температуре является газом, в воде образуется нестабильный гидрат, обычно называемый угольной кислотой.

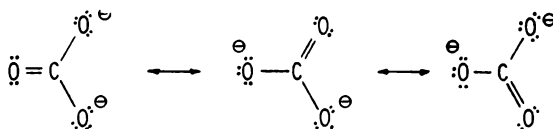


Как и в случае приводившихся ранее молекул — метиленового диалкоголя, метинового триалкоголя и тетраалкоголя углерода, — угольная кислота нестабильна, поскольку она имеет у одного атома углерода более одной гидроксильной группы. Однако натриевые соли угольной кислоты — бикарбонат натрия и карбонат натрия — стабильны и их можно выделить.



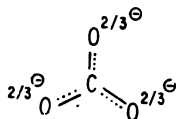


Как и карбоксилат-ион, анион карбоната CO_3^{2-} стабилизирован за счет резонанса, что обычно изображают при помощи обоюдоострых стрелок между реально несуществующими предельными структурами.

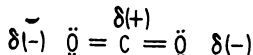


Изображение резонанса в карбонат-анионе

В действительности этот катион содержит три одинаковые связи углерод—кислород, промежуточные между простой и двойной связью, а каждый атом кислорода несет одинаковую долю отрицательного заряда иона. Такой анион является плоским, а угол между связями равен 120° .



Сама двуокись углерода представляет собой линейную молекулу, поскольку атом углерода участвует в образовании двух π -связей, как в ацетилене. Отдельные связи углерод—кислород поляризованы обычным образом, однако вследствие того, что молекула линейна, полярности каждой связи направлены навстречу друг другу и в целом молекула неполярна.

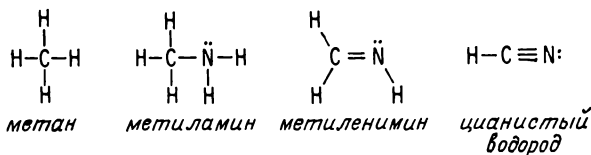


Поляризация связей в двуокиси углерода

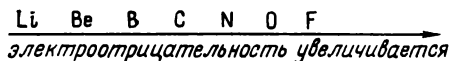
В. СВЯЗЬ УГЛЕРОД—АЗОТ

Введение в молекулу метана атомов азота приводит к образованию нового ряда соединений, свойства которых отличны от свойств производных, содержащих атом кислорода. Атом азота имеет на валентной оболочке пять электронов, и для ее заполнения

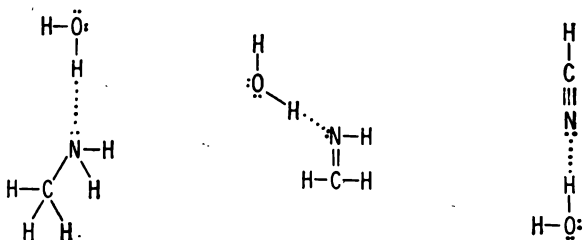
ему нужно еще три электрона. Поэтому валентность азота равна трем и он может образовать простую, двойную и тройную связи.



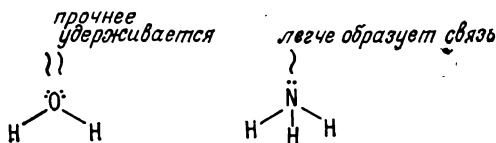
Электроотрицательность атома азота больше, чем электроотрицательность атома углерода или водорода, но меньше, чем атома кислорода, поскольку электроотрицательность атомов в периодической системе элементов возрастает слева направо.



Это означает, что связи углерод—азот и водород—азот являются полярными связями. Как правило, азотсодержащие соединения гидрофильны, так же как и кислородсодержащие.



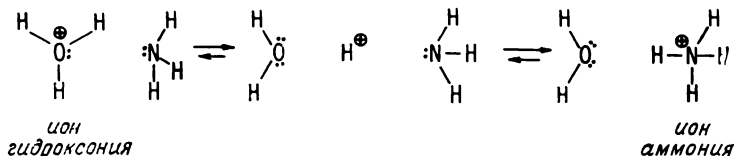
Однако меньшая электроотрицательность атома азота по сравнению с атомом кислорода приводит к тому, что производные, содержащие атом азота, во многом отличаются от производных, содержащих атом кислорода. Во-первых, эти отличия объясняются тем, что атом кислорода более прочно удерживает электроны, чем атом азота. Это обусловлено более высоким положительным зарядом ядра кислорода. Поэтому неподеленная пара электронов атома азота легче образует связь, чем неподеленная пара атома кислорода.



Атом кислорода является более электроотрицательным и прочнее удерживает электроны, чем атом азота

На практике в результате этого атом азота, как правило, является более **основным** и более **нуклеофильным**, чем атом кислорода. Основность и нуклеофильность тесно связаны друг с другом. **Основность** — это легкость, с которой атом отдает свою неподеленную пару электронов для образования связи, а **нуклеофильность** — это способность атаковать положительно заряженный центр парой электронов.

Так, при добавлении сильной кислоты, например HCl , к раствору аммиака в воде получается больше ионов аммония, чем гидроксония. Более сильное основание (аммиак) захватывает больше протонов, чем более слабое основание (вода).



Равновесие сминуто в сторону образования иона аммония, а не гидроксония

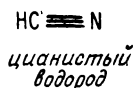
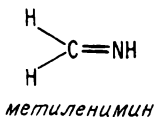
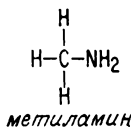
Геометрия производных метана, содержащих атом азота, аналогична геометрии соответствующих производных, содержащих атом кислорода. Углы между связями в метиламине близки к тетраэдрическому (109°). Метиленимин представляет собой плоскую молекулу с углами между связями, равными 120° . Цианистый во-

Таблица 6

ЭНЕРГИИ ТИПИЧНЫХ СВЯЗЕЙ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Связь	Энергия связи, ккал/моль	Связь	Энергия связи, ккал/моль
C—C	83	C—O	81
C=C	142	C=O	127
C≡C	186	C—N	62
C—H	99	C=N	121
		C≡N	191

дород с его двумя π -связями атома углерода является линейной молекулой, как ацетилен и двуокись углерода.



В табл. 6 приведены энергии связей различных типов, рассмотренных нами. Эта сводная таблица ясно показывает, что природа связи влияет на ее реакционную способность.

IV. ИСТОРИЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Наше понимание химических явлений сильно облегчают стереохимические теории, созданные замечательными химиками XIX столетия. Стереохимия — это область химии, изучающая пространственное строение молекул и влияние этого строения на физические свойства, направление и скорость реакций. Поскольку расположение атомов в пространстве сильно влияет на физические свойства молекулы, для того чтобы понять поведение молекулы, нужно знать и понимать ее стереохимию. Основные достижения в этой области связаны с именами четырех ученых: Луи Пастера во Франции, Фридриха Августа Кекуле в Пруссии, Якоба Вант-Гоффа в Голландии и Жозефа Ле Беля во Франции.

А. ХИМИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ

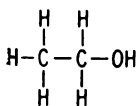
В начале XIX в. химиков весьма озадачивало, почему соединения, имеющие одинаковые эмпирические формулы, обладают столь различными свойствами. Например, диметиловый эфир и этанол оба имеют эмпирическую формулу C_2H_6O и мол. вес 46. Их свойства, однако, заметно отличаются. Диметиловый эфир — газ с т. кип. $-24^\circ C$, а этанол — жидкость с т. кип. $79^\circ C$.

В классической работе, опубликованной в 1858 г., Кекуле предложил объяснение, почему химические изомеры могут обладать столь различными свойствами. Принимая во внимание наблюдение, сделанное английским химиком Эдвардом Франклином о том, что каждый атом может присоединять лишь определенное число других атомов, Кекуле постулировал, что валентность углерода должна быть равна четырем. Далее он предположил, что атомы углерода могут соединяться друг с другом, образуя цепи. Впервые эта идея пришла Кекуле во сне, когда он задремал в омнибусе. Позже он так описывал этот сон:

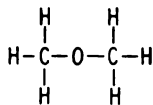
«Атомы плясали у меня перед глазами. И раньше, когда бы эти крошечные частицы ни появлялись передо мной, они всегда были в движении. Теперь, однако, я видел, как два атома меньшего размера соединялись, образуя пару, как атом большего размера заключал два меньших атома в объятия, а атомы еще большего размера удерживали вместе по три или даже по четыре меньших атома, и при этом все они вместе продолжали двигаться в головокружительном танце. Я видел, как атомы большего размера образовывали цепи, увлекая за собой атомы меньшего размера ... Воскликание кондуктора «Клэнхэм Роуд» пробудило меня...».

Так родилось представление о химической связи. Кекуле стал изображать связи между атомами при помощи черточек и постулировал, что химические изомеры возникают в результате связывания атомов разными способами. Например, структурные форму-

лы химических изомеров — упоминавшихся выше этанола и диметилового эфира — можно представить следующим образом:

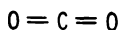
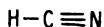


этанол

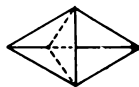
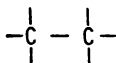


диметиловый эфир

Для того чтобы объяснить структурные формулы некоторых молекул, Кекуле было введено представление о двойных и тройных связях. Двуокись углерода, например, должна иметь две двойные связи. Атом азота в цианистом водороде должен быть связан с атомом углерода

двуокись
углеродацианистый
водород

Структурные формулы Кекуле давали двумерное изображение молекулы. В 1874 г. два химика, Вант-Гофф и Ле Бель, независимо предложили рассматривать атом углерода как трехмерный объект. Согласно этому представлению, углерод изображается в виде тетраэдра, к вершинам которого направлены его связи. Простую, двойную и тройную углерод-углеродные связи можно, таким образом, представить как соединение тетраэдров вершинами, ребрами и гранями с находящимся в центре каждого из них атомом углерода



Другой проблемой, вызывавшей недоумение у химиков XIX в., было наличие двух сильно отличающихся друг от друга классов органических соединений: жирных (алифатических) и ароматических. Соединения, относящиеся к первой группе, сравнительно устойчивы; это мыла, спирты и смазочные материалы. Ароматические соединения обычно легко летучи и обладают запахом. Они всегда содержат по крайней мере шесть атомов углерода и характеризуются более высоким содержанием атомов углерода по отношению к другим атомам, чем алифатические соединения.

В 1864 г. Кекуле предложил объяснение строения ароматических соединений. Как и в случае химической связи, впервые эта идея пришла ему во сне. Он писал:

«Я сидел и писал учебник, но что-то мне мешало и мысли мои где-то витали. Я придвинул кресло к камину и задремал. Атомы принялись танцевать перед моими глазами. На этот раз маленькие группы скромно держались на втором плане. Мой мысленный взор, обостренный от повторения одних и тех же образов, мог теперь различить структуры большего размера в разнообразных конфигурациях. Длинные цепи очень часто сближались, все они изгибались и поворачивались, подобно змеям. Но что это? Одна из змей вцепилась в собственный хвост и насмешливо закружилась перед моими глазами. Как от вспышки молнии, я пробудился; остаток ночи я провел, обдумывая следствия моей гипотезы».

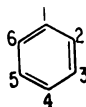
Кекуле постулировал, что в основе ароматических соединений лежит бензольное кольцо, образуемое соединением шести атомов углерода. Поскольку эмпирическая формула бензола C_6H_6 была известна, Кекуле предположил, что структурную формулу можно представить одним из двух способов:



Часто для простоты ее изображают сокращенно:



Атомы углерода, входящие в молекулу бензола, принято нумеровать, как показано ниже:



Согласно Кекуле, поскольку все углеродные атомы в бензольном кольце равноценны, замещение любого водородного атома любой группой (например, $-OH$, $-NH_2$, $-CH_3$) приводит к одному и тому же монозамещенному продукту. Однако могут существовать три дизамещенных продукта в зависимости от относительного положения замещающих групп. Замещающие группы могут находиться у соседних углеродных атомов (*орто*-положение), через один атом углерода (*мета*-положение) или у противоположных атомов углерода (*пара*-положение). Ниже приведены различные названия одних и тех же дизамещенных производных бензола. Интересно отметить различие в температурах плавления дизаме-

щенных продуктов, которые все отвечают одинаковой эмпирической формуле.

Монозамещенное
производное бензола

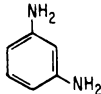


анилин,
т. пл. -6°C

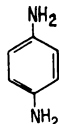
Дизамещенные производные бензола



о-аминоанилин,
о-фенилендиамин,
1,2-бензолдиамин,
т. пл. 102°C



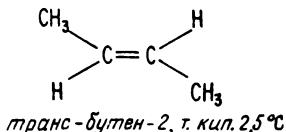
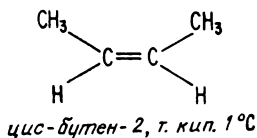
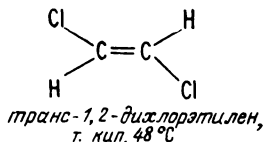
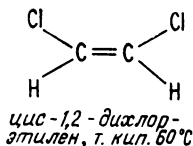
м-аминоанилин,
м-фенилендиамин, п-фениленди-
1,3-бензолдиамин, амин,
т. пл. 63°C



п-нитроанилин,
1,4-бензолди-
амин, т. пл. 140°C

Б. ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ

Стереизомеры — это соединения с одинаковыми эмпирическими и структурными формулами. Они отличаются друг от друга пространственным расположением атомов. Если молекула содержит атомы углерода, связанные двойной связью, и два различающихся атома или группы, присоединенные к этим углеродным атомам, то такая пространственная изомерия называется геометрической, или *цис-транс*-изомерией. Геометрические изомеры, подобно химическим изомерам, отличаются по физическим свойствам, например по температурам кипения. Ниже приведены примеры геометрических изомеров:



Приставки *цис* и *транс* указывают, что одинаковые заместители находятся по одну сторону двойной связи или накрест по отношению к двойной связи. Цифра в названии *транс*-бутен-2 указывает положение двойной связи.

В. ОПТИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ

Другой вид стереоизомерии — оптическая стереоизомерия — обусловлен способностью некоторых молекул вращать плоскость поляризации поляризованного света. Такие молекулы называются

оптическими изомерами. Впервые оптическая активность была открыта французским физиком Био в 1815 г. Он обнаружил, что растворы некоторых встречающихся в природе соединений оптически активны. После этого открытия химики обычно всегда исследовали оптическую активность новых соединений. Оказалось, что вещества, синтезированные в лабораторных условиях, оптически неактивны, однако многие соединения, встречающиеся в природе, обладают оптической активностью. Одни растворы вращали плоскость поляризации света вправо и были названы правовращающими (*d*-формы), а другие вращали плоскость поляризации влево и были названы левовращающими (*l*-формы).

Луи Пастер, работая с винной и виноградной кислотами, объяснил явление оптической активности. Его исследования сыграли важную роль в понимании химической структуры и свойств. Еще более замечательным является то, что работа Пастера предшествовала появлению идей Кекуле, Вант-Гоффа и Ле Беля о химической связи.

Пастер знал, что виноградная и винная кислоты отвечают одной эмпирической формуле $C_4H_6O_6$. Было известно, что винная кислота является оптически активной; виноградная кислота, как известно, оптически неактивна и гораздо менее растворима, чем винная. В 1848 г. Пастер изучил формы кристаллов 19 солей винной кислоты. Он заметил то, на что не обращали внимания исследователи до него: кристаллы всех 19 солей оказались гемиздрическими, т. е. все они обладали лишь полусимметрией, плоскость симметрии у них отсутствовала. Несимметричные кристаллы имели две гемиздрические формы: правую и левую. Разные гемиздрические кристаллы для несимметричных молекул являлись зеркальным изображением друг друга аналогично тому, как правая и левая рука человека являются зеркальным изображением друг друга.

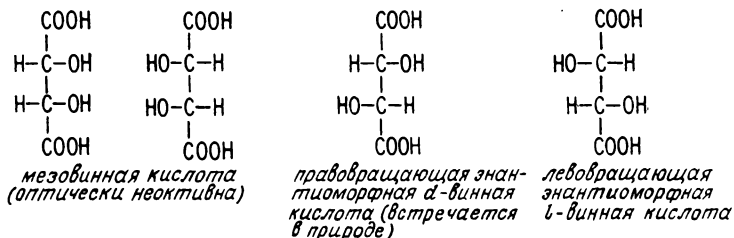
Пастер заметил также, что все 19 солей винной кислоты были гемиздрическими в одном направлении. Это не удивительно, поскольку растворы всех этих солей вращают плоскость поляризации в одном направлении (вправо).

Поскольку виноградная кислота оптической активностью не обладала, Пастер предположил, что кристаллы соли виноградной кислоты, натрийаммонийрацемата, будут симметричными. Однако, к своему удивлению, проведя кристаллизацию при температуре ниже $28^\circ C$, Пастер обнаружил гемиздрические кристаллы. Некоторые из кристаллов были правогемиздрическими, некоторые — левогемиздрическими. Пастер сумел при помощи пинцета разделить оба типа кристаллов. Превратив правые кристаллы натрийаммонийрацемата в кислоту, он обнаружил, что получил винную кислоту. На основании этого Пастер пришел к заключению, что виноградная кислота представляет собой смесь право- и левовращающих винных кислот. Оптические изомеры, например *d*- и *l*-формы вин-

ной кислоты, называют **энантиоморфными, энантиомерами** или **оптическими антиподами**. Они обладают одинаковыми химическими и физическими свойствами, за исключением направления вращения плоскости поляризации поляризованного света.

Как уже упоминалось выше, представление о структурных формулах тогда еще не было разработано. Тем не менее Пастер пришел к правильному заключению, что между молекулами *d*- и *l*-винных кислот должно быть различие в стереохимии. Он отмечал: «Нет сомнений в том, что существует асимметрическое расположение, приводящее к несовместимым изображениям. Не менее ясно, что атомы левовращающей кислоты обладают точно противоположным асимметрическим расположением (по сравнению с правовращающей кислотой)».

Впоследствии было показано, что винную кислоту можно изобразить следующей структурной формулой:



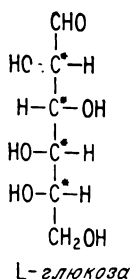
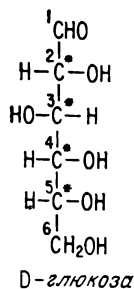
Мезовинная кислота оптически неактивна вследствие того, что между верхней и нижней половинами молекулы есть плоскость симметрии.

Виноградная кислота представляет собой рацемическое соединение *d*- и *l*-форм винной кислоты.

1. Фишеровские проекции (*D* — *L*-номенклатура)

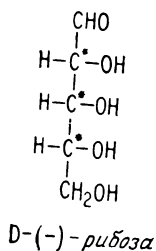
В 1891 г. Эмиль Фишер предложил для обозначения углеводов с асимметрическими атомами углерода систему, основывающуюся на конфигурации сахарной кислоты. При изображении проекционной формулы сахарной кислоты он произвольно расположил гидроксильную группу, находящуюся у пятого атома углерода.

Поскольку правовращающую глюкозу можно превратить в правовращающую сахарную кислоту, Фишер предположил, что правовращающая глюкоза должна иметь такую же пространственную конфигурацию, как и правовращающая сахарная кислота. Эту глюкозу он назвал *D*-глюкозой. Остальные группы, находящиеся у других асимметрических атомов углерода глюкозы, были размещены определенным образом относительно C-5. Зеркальное изображение *D*-глюкозы было обозначено как *L*-глюкоза.

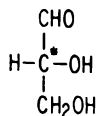


* асимметрический
атом углерода

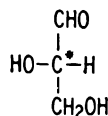
Не все сахара, отнесенные к D-ряду, являются правовращающими из-за конфигурации групп относительно предпоследнего атома углерода. Некоторые из них являются левовращающими. Поэтому для того, чтобы охарактеризовать данный сахар, применяют как символы D и L, так и знаки + и —. Например, D-(—)-рибоза является левовращающей, однако относится к D-семейству из-за своей пространственной конфигурации у предпоследнего атома углерода C-4.



Поскольку глюкоза имеет четыре асимметрических атома углерода, в конце концов стандартом для установления относительной конфигурации был выбран глицериновый альдегид, имеющий только один асимметрический центр.



D-(+)-глицериновый
альдегид



L-(-)-глицериновый
альдегид

Соединения, родоначальником которых можно считать (+)-глицериновый альдегид, относят к D-ряду, а те, для которых родоначальником служит (—)-глицериновый альдегид, относят к L-ряду. Пользуясь приведенными ниже правилами, можно распро-

странить применение фишеровских проекций (L—D-номенклатуру) и на соединения, не являющиеся углеводами. Например, аминокислоту аланин можно отнести к D- или L-ряду в зависимости от пространственной конфигурации конкретного рассматриваемого аланина.

Правила применения фишеровских проекций. Для однозначного структурного отнесения по фишеровским проекционным формулам необходимо помнить и соблюдать следующие правила:

1. Связи, обозначенные вертикальными линиями, расположены *под* плоскостью бумаги, а связи, обозначенные горизонтальными линиями, — *над* плоскостью бумаги.

2. Молекулу размещают таким образом, чтобы водород и гетероатом, находящиеся у асимметрического центра, были в горизонтальной плоскости.

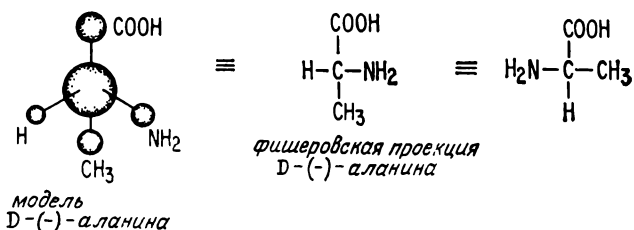
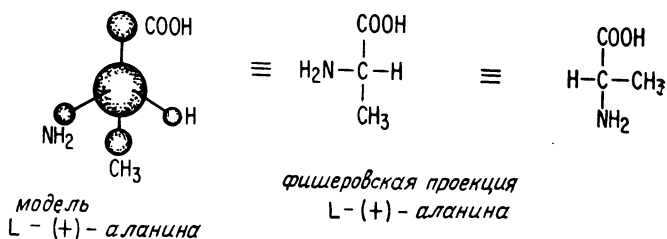
3. «Вертикальные» группы помещают на рисунке таким образом, чтобы наиболее окисленная группа находилась сверху.

4. Перемена местами любых двух заместителей, находящихся у асимметрического центра, меняет конфигурацию этого асимметрического атома углерода на противоположную.

5. Перемена местами любых трех заместителей, находящихся у асимметрического центра, не приводит к изменению конфигурации.

6. Поскольку проекция отражает ориентацию молекулы в трехмерном пространстве, нельзя выводить фишеровскую модель из плоскости бумаги.

Рассмотрим в качестве примера аланин:



2. Система обозначений Кана—Ингольда—Прелога (R—S-номенклатура)

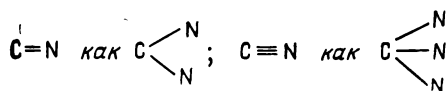
Поскольку пользоваться d—l-номенклатурой, не установив направление ориентации проекционной формулы, нельзя и поскольку многие соединения содержат более одного асимметрического углерода, в 1956 г. Р. С. Каном, Д. К. Ингольдом и В. Прелогом была разработана R—S-система обозначений пространственной конфигурации соединений, в которой R обозначает правый (rectus), а S — левый (sinister). (Заметим, что R и S — это также инициалы Кана.)

Пространственную конфигурацию заместителей около каждого асимметрического атома углерода обозначают в соответствии со следующими правилами:

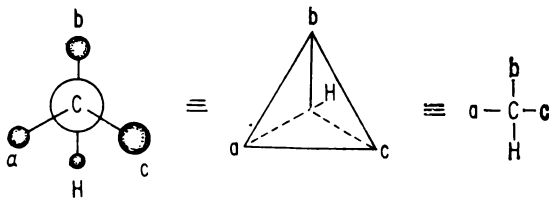
1. Отмечают атомный номер каждого из атомов, непосредственно присоединенных к рассматриваемому асимметрическому атому углерода.

2. Располагают эти атомы в порядке убывания атомного номера.

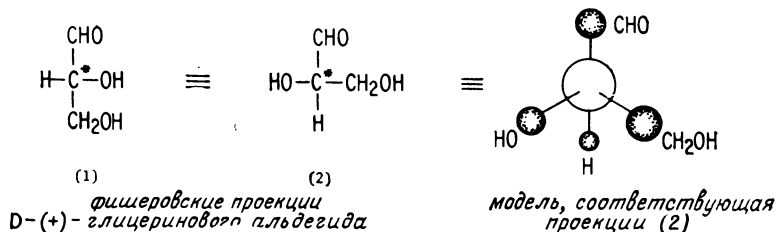
3. Если заместителями у асимметрического атома углерода являются два атома с одним и тем же атомным номером (например, два других атома углерода), принимают во внимание атомный номер заместителей у этих присоединенных атомов. Атом с заместителем, имеющим более высокий атомный номер, помещают перед атомом, заместитель которого имеет меньший атомный номер. Порядок старшинства часто встречающихся заместителей у асимметрического углерода следующий: I, Br, Cl, SH, OH, NO₂, NH₂, COOR, COOH, CHO, CR₂OH, CHONR, CH₂OH, C₆H₅, CH₂R, CH₃, H. Атомы, связанные двойной и тройной связями, считают соответственно дважды или трижды. Например:



4. Располагают асимметрический атом углерода так, чтобы атом, обладающий самым низким атомным номером (чаще всего H), смотрел в сторону, противоположную глазу наблюдателя. В двумерной проекции нижнее положение эквивалентно положению сзади в трехмерной модели.



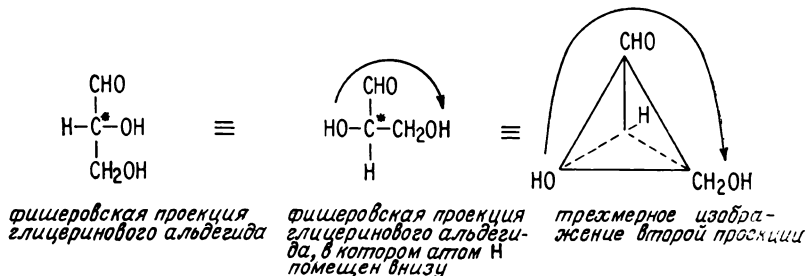
Заметим, что любую пару фишеровских двумерных проекций можно поменять местами или изменить положение трех заместителей и при этом истинная пространственная структура не изменится. Например, положение Н, ОН и CH_2OH в проекции Фишера для $\text{D}(+)$ -глицеринового альдегида можно изобразить по-разному:



Если повернуть эту модель на 120° вправо, она будет соответствовать модели (1).

5. Рассматривают три заместителя, расположенные спереди от асимметрического углеродного атома. (Напомним, что атом, имеющий самый низкий атомный номер, находится позади асимметрического атома углерода.) Определяют, как расположены атомы в порядке убывания атомного номера — по часовой стрелке (правая конфигурация R) или против часовой стрелки (левая конфигурация S).

Например, в глицериновом альдегиде порядок заместителей, присоединенных к асимметрическому атому углерода, в соответствии с приведенными выше правилами будет ОН, CH_2OH и Н. Для того чтобы определить, каким будет асимметрический углерод, — R или S, расположим молекулу так, чтобы атом Н находился внизу в двумерной формуле или позади асимметрического атома углерода в трехмерной формуле (см. правило 4).

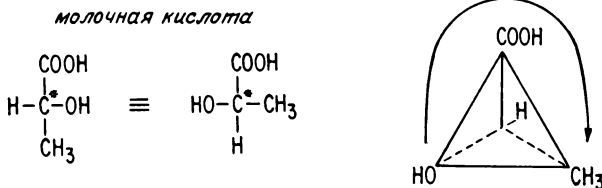


Для того чтобы перейти от заместителя с более высоким атомным номером ОН к заместителю, атомный номер которого ниже — CH_2OH (не считая заместителя, расположенного сзади асимметрического центра), нужно двигаться по часовой стрелке. Поэтому асимметрический атом углерода глицеринового альдегида обозна-

чают R и соединение в этой системе называют R-глицериновым альдегидом.

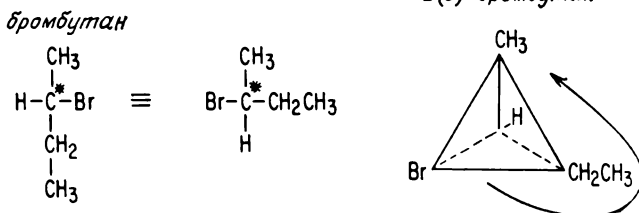
Ниже приведены другие примеры (цифра 2 в названии соединения указывает, что атом брома находится у C-2):

(R)-молочная кислота

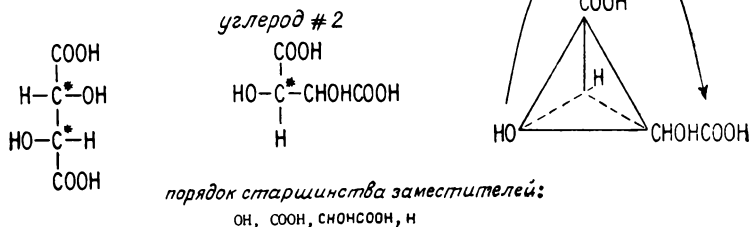


порядок старшинства заместителей:
OH, COOH, CH₃, H

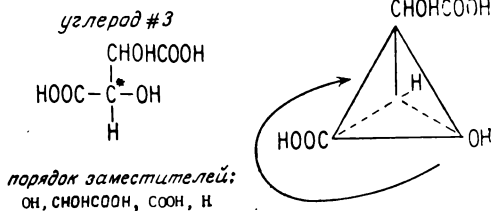
2(S)-бромбутан



порядок старшинства заместителей:
Br, CH₂CH₃, CH₃, H



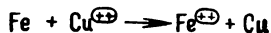
*фишеровская проекция
винной кислоты или
2(R), 3(R)-диоксипантар-
ной кислоты*



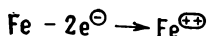
V. РЕАКЦИИ

А. ОКИСЛЕНИЕ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

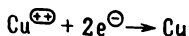
В неорганической химии понятия окисление и восстановление твердо определены. Окислением и восстановлением называют перенос электронов в ходе реакции, причем при **окислении** происходит *потеря* электронов, а при **восстановлении** — *приобретение* электронов. В реакции между металлическим железом и ионом меди железо окисляется, а медь восстанавливается.



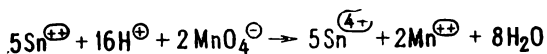
Нагляднее изображать эти стадии, записывая их отдельно. Железо теряет два электрона, окисляясь при этом



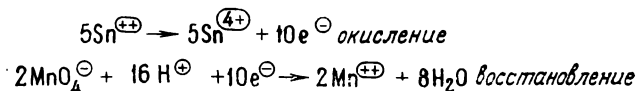
Ион меди приобретает два электрона, восстанавливаясь при этом



При реакции **окислителя** с любым соединением сам **окислитель восстанавливается**. Окисление и восстановление — взаимосвязанные процессы. Все реакции такого рода сбалансированы не только стехиометрически, но и по электронному заряду. Ниже приведена суммарная реакция хлорида олова (II) с перманганатом калия:



Стадии окисления и восстановления для этой реакции можно записать следующим образом:



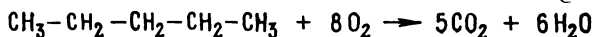
В органической химии термины окисление и восстановление не столь легко определить. Для того чтобы решить вопрос о состоянии окисления данного соединения, необходимо рассматривать его электронную плотность. Практически нет разницы в распределении электронов около атомов углерода в метане, этане или других алканах. У этилена расположение π -связи в пространстве таково,

что электронная плотность каждого из атомов углерода меньше, чем при σ -связи в этане.

π -Связям в ацетилене соответствует даже еще более низкая электронная плотность у двух атомов углерода, чем в этилене или этане. Таким образом, эти соединения по степени их окисления можно расположить в такой ряд: ацетилен > этилен > этан.

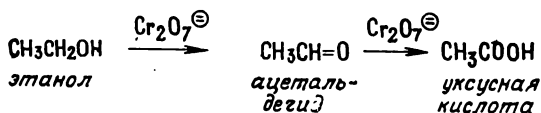
На стр. 320 производные метана, содержащие связи углерод—кислород, перечислены в порядке возрастания степени окисления углеродного атома. Двуокись углерода является соединением, в котором углерод находится в высшей стадии окисления.

При полном сгорании углеводорода образуются двуокись углерода и вода

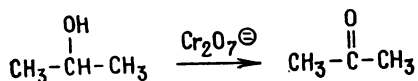


В отличие от реакций окисления — восстановления неорганических соединений для органических соединений написать отдельно реакции для стадии окисления и стадии восстановления труднее, однако легко видеть, что алкан окисляется, в то время как кислород восстанавливается.

Часто для проведения контролируемого окисления применяют специально подобранные условия и специфические реагенты. Например, этанол в присутствии бихромата можно превратить в ацетальдегид или уксусную кислоту



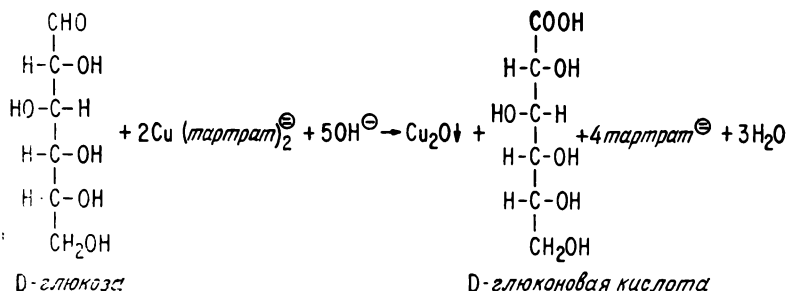
Поскольку ацетальдегид легко окисляется до уксусной кислоты, он может быть выделен только в том случае, если непрерывно отгонять его из реакционной смеси по мере образования. Если исходным спиртом служит пропанол, единственным продуктом окисления является ацетон



Реакция останавливается на этой стадии, поскольку для дальнейшего окисления потребовался бы разрыв связи углерод—углерод, что требует большой затраты энергии.

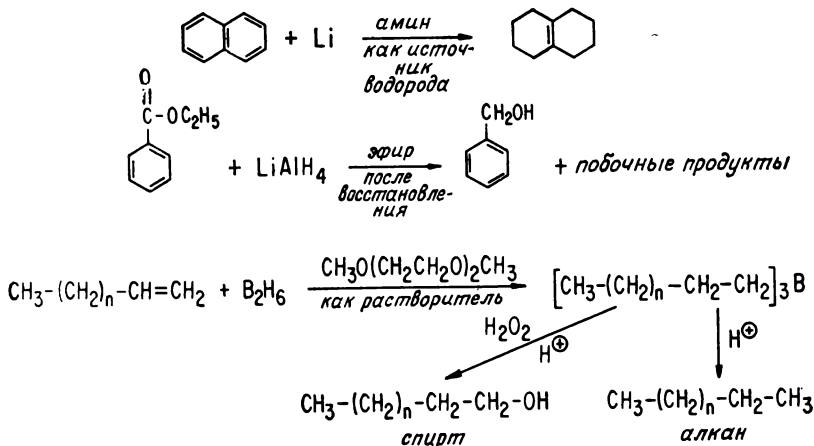
Легкость окисления альдегидов, о которой шла речь выше, лежит в основе реакции их идентификации. Многие сахара содержат

альдегидные группы. Их легко можно идентифицировать, окисляя при помощи медной соли винной кислоты.

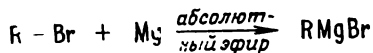


Осаждение закиси меди указывает на окисление альдегидной группы; образующаяся в результате окисления кислота в этих условиях разлагается.

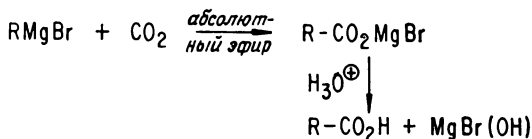
В арсенале органической химии имеются реакции, позволяющие восстанавливать карбоновые кислоты до карбонилсодержащих соединений, спиртов и даже до углеводов. Можно восстанавливать также альдегиды и кетоны. Селективное восстановление можно осуществлять под действием металлических реагентов, например алюмогидрида лития и диборана.



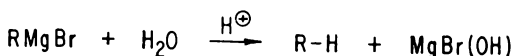
Одним из наиболее широко используемых реагентов в органической химии является **реактив Гриньяра**. При реакции алкилгалогенидов с металлическим магнием в отсутствие влаги в эфире в качестве растворителя образуется алкилмагнийгалогенид — реактив Гриньяра



Это соединение может реагировать с двуокисью углерода, образуя карбоновые кислоты. В окислительной части суммарной реакции металлический магний превращается в ион магния с положительным зарядом, равным двум.

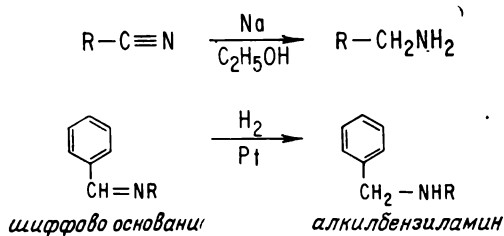


При взаимодействии водных растворов кислот с реактивом Гриньяра получаются углеводороды



В реакциях окисления и восстановления могут участвовать также соединения, содержащие связь углерод—азот. На стр. 327 приведен ряд азотсодержащих производных метана. Высшая степень окисления углерода (из приведенных соединений) у цианистого водорода. Ближе всего к двуокиси углерода находится карбодимид $\text{RN}=\text{C}=\text{NR}$. Такие соединения существуют, но они весьма реакционноспособны.

Соединения, содержащие имино- или нитрильную группу, можно восстанавливать теми же реагентами, что и кислородсодержащие соединения. Продуктами восстановления таких азотсодержащих соединений обычно являются амины



Прежде чем закончить этот раздел, упомянем о восстановлении путем присоединения водорода. Ранее такое восстановление было показано для этилена (стр. 319), а здесь — для имина (шиффово основание). Благородные металлы, например платина или палладий, могут поглощать газообразный водород и катализировать его присоединение к кратным связям.

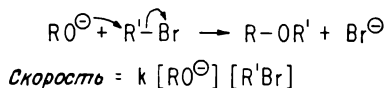
Б. РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ И ПРИСОЕДИНЕНИЯ

Данные о скоростях реакций (или изучение их кинетики) дают информацию о последовательности стадий или о механизме реакций. Химическое превращение может включать много индивидуальных стадий, из которых одни протекают медленнее, чем другие. Именно эта медленная стадия и определяет скорость всего процесса. Подавляющее большинство химических реакций являются **мономолекулярными** или **бимолекулярными** реакциями, что означает, что в стадии, определяющей скорость протекания всей реакции, участвует один или два реагента. Экспериментально скорости реакций в растворе обычно зависят от концентраций одного или более реагентов или продуктов. Обычно это выражают при помощи уравнения скорости реакции, согласно которому скорость является произведением концентрации реагентов и константы скорости k :

$$\text{скорость} = k [A]^x [B]^y.$$

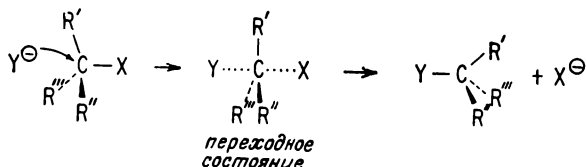
Индексы x и y показывают порядок реакции по каждому из реагентов. Следует отметить, что порядок реакции — это экспериментально определяемая зависимость скорости реакции от концентрации каждого из реагентов. С другой стороны, «молекулярность» означает число молекул реагентов, участвующих в реакции. Она устанавливается на основании изучения механизма реакции.

Реакции замещения, происходящие между алкоголятом и бромистым алкилом и приводящие к образованию простого эфира, называют реакциями S_N2 . Это сокращенное обозначение реакции «замещение нуклеофильное бимолекулярное». Механизм реакции и ее скорость можно представить следующим образом:

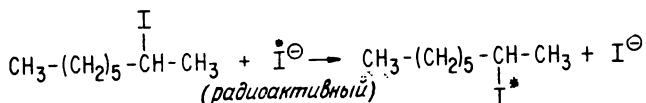


Эта реакция является не только бимолекулярной, но и имеет второй порядок (т. е. первый порядок по каждому из реагентов). **Нуклеофил** — это реагент, обладающий неподеленной парой электронов и атакующий атом с меньшей электронной плотностью.

Реакции S_N2 представляют собой одностадийные реакции, в ходе которых происходит и разрыв, и образование связи. Если замещаемая группа присоединена к асимметрическому центру, происходит обращение конфигурации у этого центра.

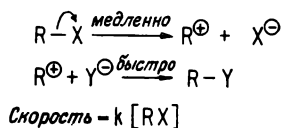


Можно рассматривать переходное состояние, в котором атакующая группа Y, и группа X, место которой она занимает, обе могут быть частично связаны с углеродом, содержащим три заместителя. Легко видеть, что три алкильные группы в образовавшемся продукте расположены так, что они образуют зеркальное изображение расположения этих же групп в исходном соединении. Изящным примером, подтверждающим S_N2-механизм, может служить реакция оптически активного 2-октилиодида и иона радиоактивного иода



Исходный иодид представляет собой D-изомер. Реакция с ионом радиоактивного иода приводит к образованию L-изомера и рацемизации. В пределах ошибки эксперимента скорость рацемизации такая же, как и скорость образования радиоактивного иодистого алкила.

Возможно, что реакция замещения идет в две стадии: вначале происходит ионизация молекулы, приводящая к образованию иона карбония, который затем вступает в реакцию с нуклеофилом.

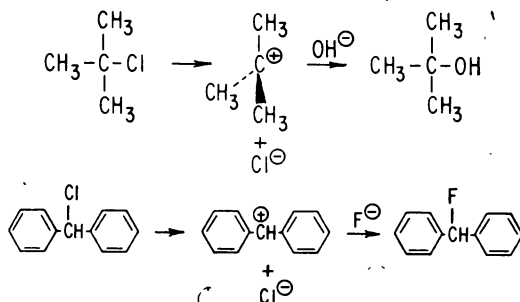


Поскольку R—X — единственная молекула, принимающая участие в стадии, определяющей скорость реакции, реакция мономолекулярна. Путем измерения скорости реакции при различных концентрациях было установлено, что скорость имеет первый порядок по R—X. Реакции такого типа обозначают как S_N1, что означает «замещение нуклеофильное мономолекулярное». Из механизма реакции ясно, что скорость реакции не зависит от природы используемого нуклеофила и от его количества.

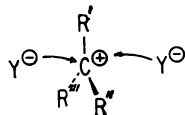
Алкилгалогениды, способные до некоторой степени стабилизировать ион карбония, реагируют по механизму S_N1. В качестве примеров приведем третичные и некоторые вторичные алкилгалогениды.

ниды (первичные алкилгалогениды имеют общую формулу RCH_2X ;

вторичные $\begin{matrix} R' \\ R \end{matrix} > CHX$; третичные $R''-C \begin{matrix} \nearrow R \\ \searrow R \end{matrix} -X$).



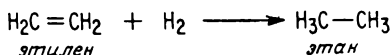
Поскольку при реакции S_N1 образуется симметричное промежуточное соединение, в тех случаях, когда замещаемая группа присоединена к асимметрическому центру, всегда происходит полная рацемизация.



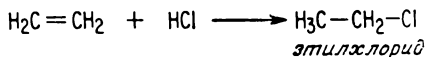
Нуклеофил Y^- может с одинаковой вероятностью атаковать плоский ион карбония с любой стороны.

Соединение, содержащее углерод-углеродную двойную связь, называется **ненасыщенным**, поскольку оно обладает способностью присоединять другие атомы. Эти реакции присоединения обычно являются **экзотермическими**, т. е. идут с выделением энергии. Это означает, что получаемые в результате таких реакций продукты *более стабильны*, чем исходные соединения, главным образом потому, что σ -связи прочнее π -связей. Тем не менее реакции гидрирования и полимеризации требуют участия катализаторов вследствие того, что некатализируемая реакция при обычных температурах идет слишком медленно.

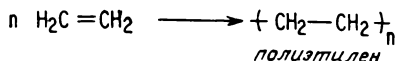
Гидрирование:



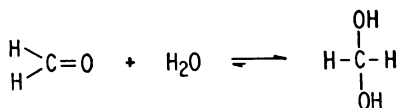
Гидрохлорирование:



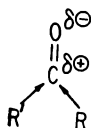
Полимеризация:



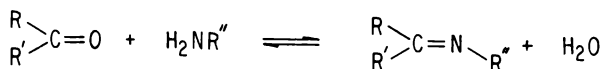
Карбонильные соединения также являются ненасыщенными и могут подвергаться атаке нуклеофилами. Формальдегид в воде находится почти целиком в виде диола (или гидрата)



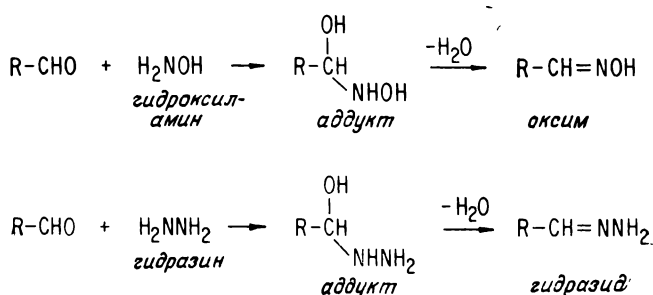
При замене атома водорода алкильным заместителем положительная поляризация атома углерода карбонильной группы уменьшается. В соответствии с этим ацетальдегид в воде гидратируется только примерно на 50%, а ацетон не гидратируется совсем.



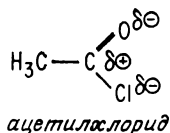
Образование **шиффовых оснований** представляет собой реакцию присоединения, в которой амин служит нуклеофилом



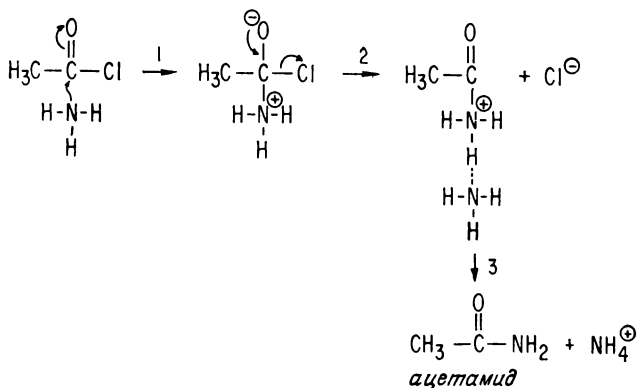
Аналогичными реакциями являются реакции присоединения гидросиламинов или гидразина, приводящие к образованию соответственно оксимов и гидразидов



Очень удобным объектом для нуклеофильной атаки (присоединения) являются хлорангидриды карбоновых кислот, например хлористый ацетил

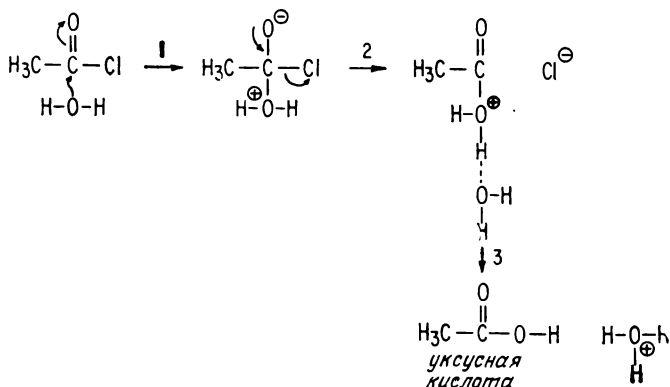


Атом углерода в карбонильной группе положительно поляризован вследствие оттягивания электронов под влиянием связанных с ним более электроотрицательных атомов кислорода и хлора. Поэтому атом углерода особенно подвержен нуклеофильной атаке. В результате атаки молекулой аммиака образуется ацетамид



1 — атака аммиаком, под действием которой разрывается слабая π -связь; 2 — π -связь вновь восстанавливается и отщепляется ион хлора; 3 — протонированный продукт переносит протон к соседней молекуле растворителя.

В результате атаки молекулой воды образуется уксусная кислота (последовательность стадий такая же, как была указана выше)

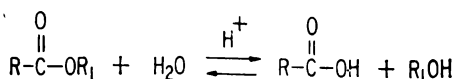


Поскольку электронная пара в аммиаке связана менее прочно, чем в воде (т. е. аммиак является более сильным нуклеофилом), ацетамид образуется быстрее, чем уксусная кислота.

Различия в основности и нуклеофильности, которые были показаны для аммиака и воды, сохраняются также и в их производных метана — метиламине и метиловом спирте. Метиламин, так же как и аммиак, представляет собой основное и нуклеофильное соединение, а метиловый спирт, как и вода, менее основен и обладает более слабыми нуклеофильными свойствами.

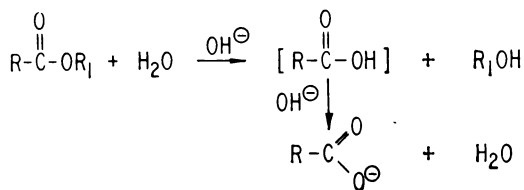
Метиленимин также напоминает формальдегид в том смысле, что входящий в него углерод, связанный двойной связью, положительно поляризован и подвержен нуклеофильной атаке. Цианистый водород похож на карбоновую кислоту, поскольку он обладает слабыми кислотными свойствами. Однако анион, образующийся после отщепления протона из цианистого водорода, не стабилизирован вследствие резонанса, а потому цианистый водород — гораздо более слабая кислота, чем средняя карбоновая кислота.

Сложные эфиры образуются при взаимодействии кислот со спиртами. При действии кислоты эфир может расщепляться на составляющую его кислоту и спирт. Этот процесс известен под названием **гидролиза**; он обратим.

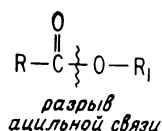


Если расщепление проводится в щелочной среде, такая реакция называется **омылением**. Эта реакция необратима, поскольку получающаяся кислота вступает в дальнейшую реакцию с основанием,

образуя карбоксилат-ионы. Последние не подвержены нуклеофильной атаке благодаря наличию анионного заряда.



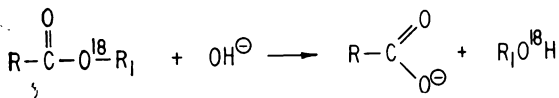
Реакции расщепления типичных сложных эфиров обычно включают разрыв ацильной связи.



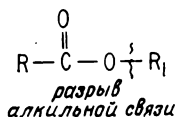
Это можно показать, проводя реакцию с меченым O^{18} . Если гидролизовать сложный эфир водой, обогащенной O^{18} , образующийся спирт метки не содержит.



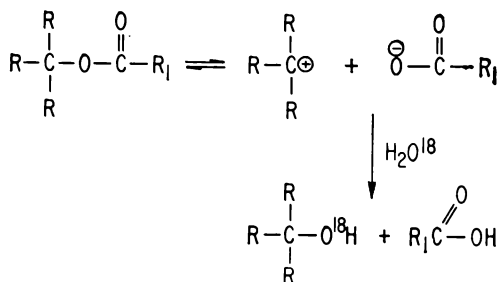
Аналогичным образом омыление эфира, содержащего O^{18} , свидетельствует о расщеплении ацильной связи.



В некоторых случаях может происходить расщепление алкильной связи.



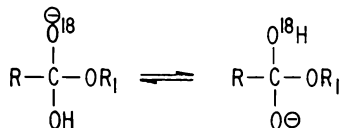
Такое расщепление происходит в том случае, если взятый эфир может ионизироваться с образованием стабильного иона карбония



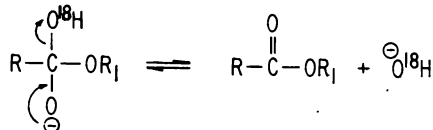
Катализируемые кислотами этерификация, гидролиз и омыление протекают как реакции присоединения — элиминирования. Их механизм установлен на основании изучения реакций с меченым O^{18} .



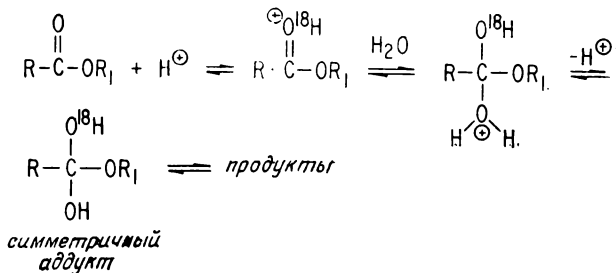
Вследствие легкости переноса протона метка (O^{18}) оказывается в обеих группах $-\text{O}^-$ и $-\text{OH}$



Поскольку стадия нуклеофильного присоединения обратима, происходит переход O^{18} к растворителю

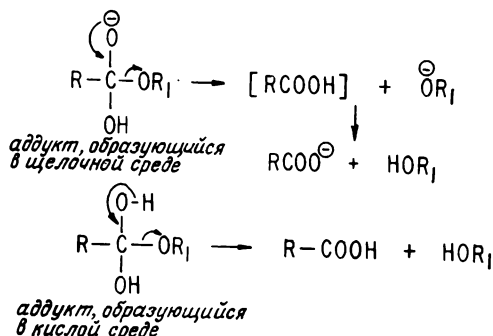


Переход метки можно объяснить только по механизму присоединения — элиминирования. В кислотных условиях реакция протекает аналогично:



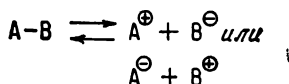
Обратимость реакций, ведущих к образованию симметричного аддукта, должна приводить к переносу метки O^{18} к растворителю. В этих опытах, проводившихся как в кислой, так и в щелочной среде, метка O^{18} появляется в растворителе до проведения гидролиза или омыления сложного эфира. Это может происходить только в том случае, если молекула воды или ион гидроксила присоединяются к карбонильной группе.

Обе реакции завершаются отщеплением от образовавшихся аддуктов алкоксильной группы, что схематически изображено ниже:



Выше мы уже рассматривали образование амида. Реакции гидролиза и омыления амидов происходят аналогично рассмотренным выше реакциям сложных эфиров.

В рассмотренных нами химических реакциях наблюдается гетеролитическое расщепление связей



Гетеролизом связи называется такой ее разрыв, при котором пара электронов, принадлежавшая ранее двум связываемым атомам, целиком отходит к одному из них. При гетеролитическом распаде образуются ионы.

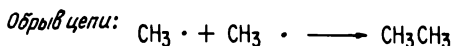
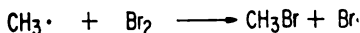
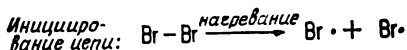
Может происходить и **гомолитический** разрыв связей



При этом пара электронов связи разъединяется и образуются свободные радикалы. Часто термическое и фотохимическое расщеп-

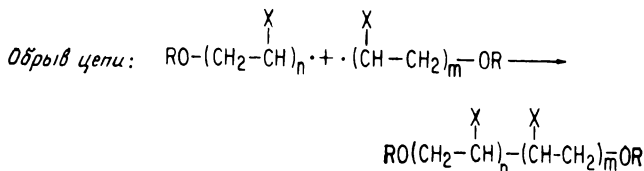
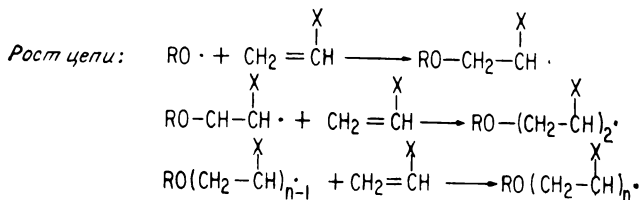
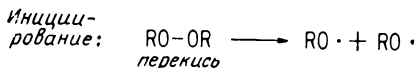
ление связей является гомолитическим. Образовавшиеся радикалы могут инициировать цепные реакции.

Приведенный ниже пример цепной радикальной реакции позволяет выявить некоторые особенности радикалов. Атом брома может приводить к образованию из молекулы метана метильного радикала



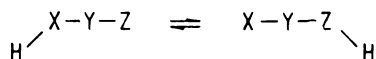
Образовавшийся метильный радикал может замещать атом брома в молекуле брома. Радикалы легко рекомбинируют. Так, при столкновении двух радикалов происходит экзотермическое образование связи. Цепные реакции развиваются в тех случаях, когда концентрация реагирующих молекул (в приведенном примере — метана) достаточно высока. При уменьшении концентрации преобладает рекомбинация радикалов и обрыв цепей.

Может происходить присоединение радикалов к ненасыщенным молекулам. Такие реакции лежат в основе многих процессов полимеризации. Радикалы являются теми иницирующими частицами, которые могут, присоединяясь к двойной связи алкена, образовывать новый промежуточный радикал. Затем эти новые радикалы могут вновь присоединяться к мономерному алкену. Стационарная низкая концентрация радикалов устанавливается благодаря быстрому присоединению радикалов к молекулам алкенов. Если концентрация алкена становится слишком низкой, начинает преобладать обрыв цепи. Обрыв цепи происходит за счет соединения двух цепей, в результате которого свободные радикалы, находящиеся на концах каждой цепи, рекомбинируют.

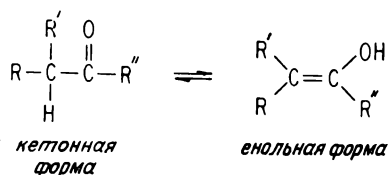


В. ЕНОЛИЗАЦИЯ И ТАУТОМЕРИЯ

В обзор химических структур и реакций необходимо включить рассмотрение такого класса соединений, для которого два структурно отличающихся изомера могут быстро превращаться друг в друга. Это явление называют **енолизацией** или **таутомерией** (от греческого *tauto* — тот же самый); оно обычно включает перемещение протона внутри молекулы от одного атома к другому, отстоящему от первого на три атома. Ниже схематически изображено такое превращение:

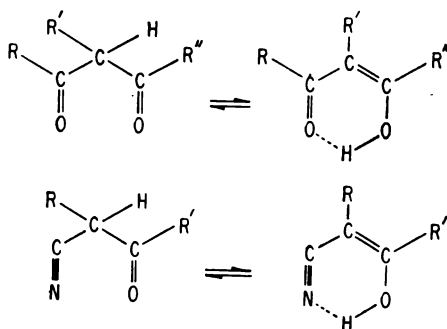


Хорошо известна таутомерия для карбонильных соединений, содержащих водород у атома углерода, соседнего с карбонильной группой



Этот тип таутомерии называют енолизацией (енол — это сокращение, образованное окончаниями слов алкен и алкоголь). Приведенное выше равновесие обычно сильно сминуто в сторону кетон-

ной формы. При наличии в структуре соединения некоторых особенностей равновесие может быть сдвинуто в сторону енольной структуры. Например, присутствие у атома углерода, несущего водород, такого заместителя, как ацил или нитрил, способствует енолизации.



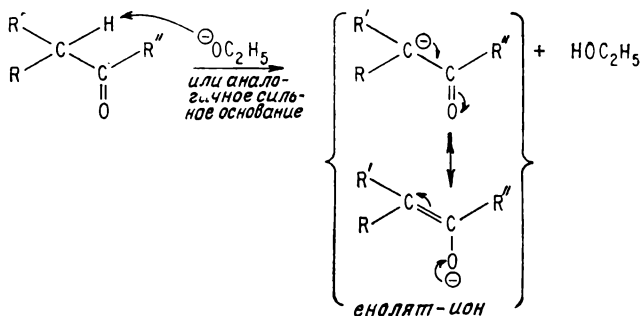
В обоих случаях енольная форма предпочтительна вследствие стабилизации за счет внутримолекулярной водородной связи (хелат-

Таблица 7
СТЕПЕНЬ ЕНОЛИЗАЦИИ НЕКОТОРЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

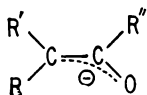
Соединение	Содержание енола, %
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$1,5 \cdot 10^{-4}$
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	77
$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	90
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OC}_2\text{H}_5$	8
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OC}_2\text{H}_5$	$7,7 \cdot 10^{-3}$
$\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OC}_2\text{H}_5$	0,25

ного типа (от греческого *chele* — клешня). В табл. 7 приведены некоторые карбонилсодержащие соединения и доля в них енольной формы.

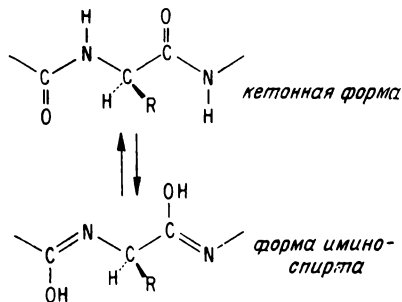
В присутствии сильного основания возможно образование енолят-иона



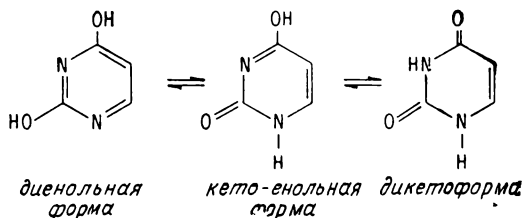
Атомы в енолят-ионе остаются на своих местах в обеих приведенных выше формулах. Перемещаются только электроны. Такая делокализация является одним из примеров резонанса. Истинную структуру лучше изображать как



Еще многие другие системы в органической химии способны к аналогичному кето-енольной таутомерии изменению структуры. Планарностью пептидных связей белков обусловлены многие особенности их пространственной структуры. Полинг наглядно показал, что таутомерия — один из наиболее существенных факторов, способствующих сохранению плоского расположения пептидной связи.



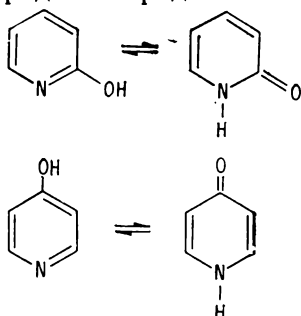
В структурах нуклеотидов таутомерия играет роль при связывании пириимидиновых оснований с рибозой нуклеозидов. Рассмотрим, например, пириимидиновое основание урацила:



Таутомерные превращения урацила

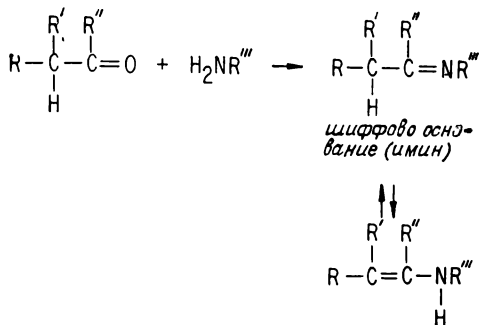
Можно построить три различные структуры. Соответствующий нуклеозид (уридин), входящий в биологические системы, образует кето-енольные структуры.

Другим примером, в котором важную роль играет таутомерия, является система оксипиридин—пиридон



Таутомерные превращения такого рода существенны для проявления многих биологических функций производных никотинамида.

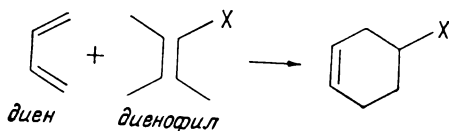
Часто встречаются таутомерные превращения типа имин—енамин. Имины часто называют шиффовыми основаниями и синтезируют взаимодействием карбонильных соединений с аминами. Таутомерное превращение происходит в том случае, если у атома углерода, расположенного рядом с иминогруппой, имеется водород.



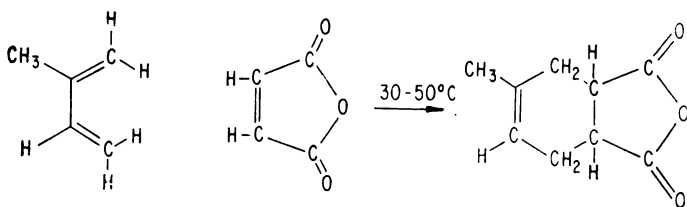
Это лишь немногие примеры многочисленных таутомерных превращений, наблюдаемых для органических соединений. Они должны показать, насколько общей и существенной является таутомерия.

Г. РЕАКЦИЯ ДИЛЬСА—АЛЬДЕРА

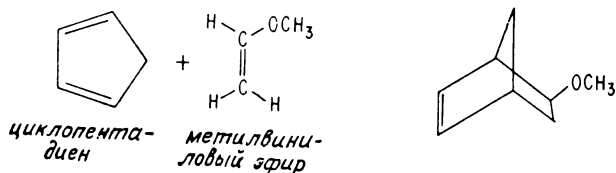
Циклоприсоединение диена к диенофилу, происходящее при нагревании, издавна известно под названием реакции Дильса—Альдера. Эта реакция лежит в основе многих важных синтезов в органической химии вследствие ее стереоспецифичности и способности соединять вместе две углеродсодержащие группировки. Как правило, при 1,4-присоединении ненасыщенного соединения (диенофила) к сопряженному диену образуется шестичленное кольцо



Способность диенофила присоединяться к диену повышается при введении электроакцепторных (электроотрицательных) заместителей, а диен активируют электронодонорные заместители. Так, реакция Дильса—Альдера между изопреном и малеиновым ангидридом идет быстро и легко, не требуя сильного нагревания



При помощи реакции Дильса—Альдера можно получать мостиковые бициклические соединения



В настоящее время общепринято, что механизм реакции Дильса—Альдера требует согласованного образования связей и перемещения двойной связи

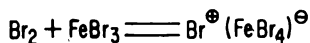


Эти реакции являются примерами циклоприсоединения без образования промежуточных соединений. Это просто перегруппировка трех π -связей, приводящая к образованию одной π -связи и двух новых σ -связей.

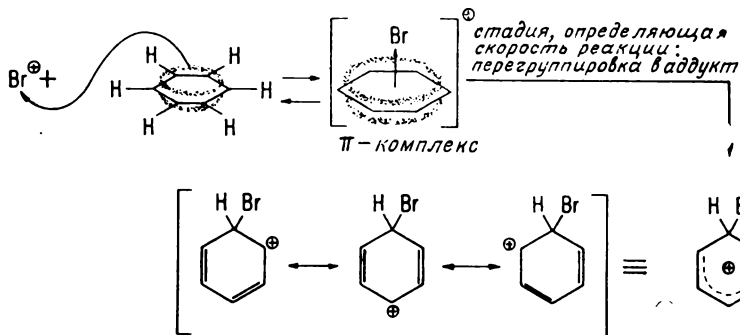
Д. ЗАМЕЩЕНИЕ В АРОМАТИЧЕСКОМ КОЛЬЦЕ

Рассматривая реакции замещения и присоединения, мы отмечали, что алкены реагируют путем присоединения заместителей к двойной связи. Ароматические соединения вследствие резонансной стабилизации в основном вступают в реакции замещения, а не присоединения. В результате такой реакции водород замещается другой химической группой, причем наиболее часто заместителями служат группы $-\text{NO}_2$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

Ароматическое замещение обычно происходит в две стадии. Вначале электрофильная группа атакует π -электронное облако ароматического кольца, которое затем перегруппировывается в σ -связанный аддукт с образованием sp^3 -гибридизованной орбитали у этого атома углерода. Это нарушает резонансную ароматическую структуру, и кольцо приобретает положительный заряд. Используя в качестве примера электрофильного ароматического замещения реакцию бромирования, отметим, что вначале бром должен вступить во взаимодействие с катализатором (обычно представляющим собой кислоту Льюиса), например с бромистым железом. В результате образуется положительно заряженный ион бромония, являющийся электрофилом

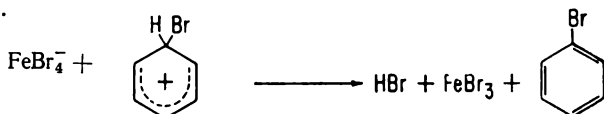


Ароматические системы обладают характерными π -электронными облаками, способными образовывать комплексы с реакционноспособными электрофильными агентами



Изображение резонансной стабилизации в аддукте

Облако π -электронов бензола недостаточно реакционноспособно и поэтому образует лишь π -комплекс в концентрации, соответствующей равновесной концентрации в первой обратимой стадии. Реакции способствует лишь перегруппировка, приводящая к образованию стабилизированного σ -связью промежуточного аддукта. Во второй стадии этой реакции выделяется протон и катализатор регенерируется, а продукт замещения приобретает ароматическую структуру.

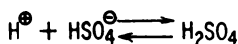
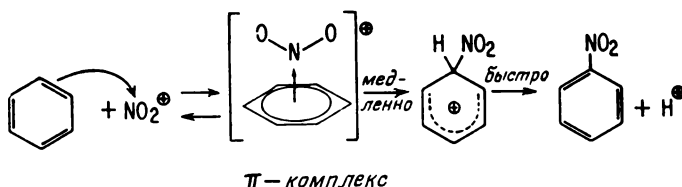
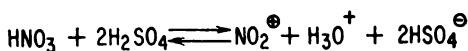


Приведенный выше пример — характерный пример реакции **галогенирования** ароматических соединений. Из других реакций замещения чаще всего встречаются реакции **нитрования**, **сульфирования**, **алкилирования** и **ацилирования**. Легкость, с которой идут эти реакции замещения, зависит от природы электрофильного замещающего агента и от возможности атаки им π -электронов ароматического кольца. Электрофильное замещение ароматических соединений, π -электронная структура которых выражена наиболее сильно, происходит с наибольшими скоростями.

Нитрование аналогично галогенированию и другим реакциям ароматического замещения также является двухстадийным процессом, причем скорость всего процесса определяет первая стадия. Для нитрования, как и для других реакций ароматического замещения, требуется участие катализатора. Обычно для образования из азотной кислоты иона нитрония NO_2^+ применяют серную кислоту. В концентрированной серной кислоте (например, 92%-ной) азотная кислота существует почти полностью в виде иона нитрония. Поэтому скорость таких реакций нитрования выражается уравнением второго порядка:

$$\text{скорость} = k [\text{ароматическое соединение}] [\text{NO}_2^+].$$

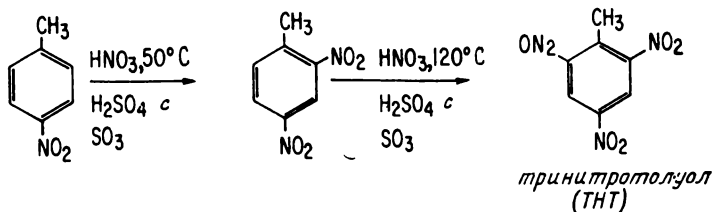
Механизм нитрования в таких условиях следующий:



Если ионы нитрония образуются медленно, а ароматическое соединение по реакционной способности близко к бензолу, ионы нитрония будут расходоваться тотчас же по мере их образования. Такое положение наблюдается при нитровании азотной кислотой в уксусной кислоте или в нитрометане, взятых в качестве растворителей. В этом случае скорость зависит от концентрации ароматического соединения и от эффективности образования ионов нитрония. Если реакционная способность ароматического соединения меньше реакционной способности бензола (например, этиловый эфир бензойной кислоты, галогензамещенные бензолы и т. д.), скорость нитрования будет зависеть только от концентрации ароматического соединения (реакция псевдопервого порядка):

$$\text{скорость} = k [\text{ароматическое соединение}].$$

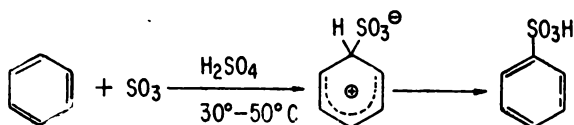
Если в ароматическое кольцо уже введена одна нитрогруппа, его π -электроны становятся менее доступными для атаки ионом нитрония. Так, толуол легко нитруется при температуре от 0 до 25°C. Получающийся в результате такого нитрования продукт нитруется в среде толуола значительно труднее, чем толуол в аналогичных условиях. Однако при достаточном нагревании может образовываться 2,4-динитротолуол и даже 2,4,6-тринитротолуол (TNT) (H_2SO_4 с SO_3 — дымящая серная кислота)



Сульфирование является примером реакции замещения нейтральным электрофильным агентом SO_3 . Электрофильный характер атома серы явственно виден из рассмотрения следующих резонансных гибридных состояний серного ангидрида:



Обычно для сульфирования бензола и других ароматических соединений применяют дымящую серную кислоту ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3$).

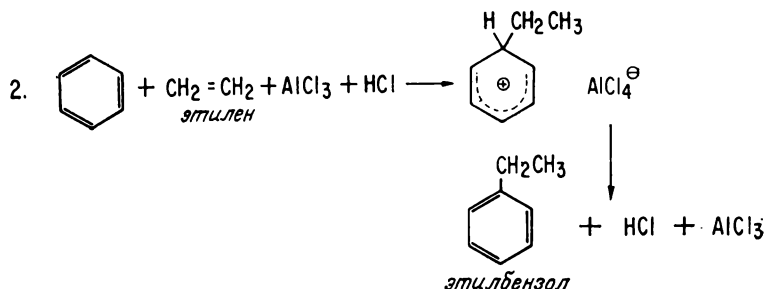
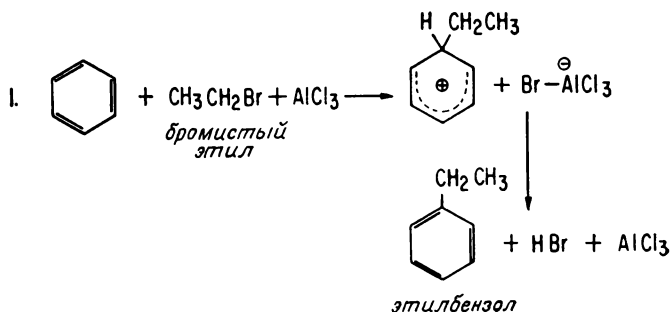


Если для сульфирования вместо дымящей серной кислоты использовать концентрированную серную кислоту, то требуются повышенные температуры. Было установлено, что реакции сульфирования серным ангидридом в нитробензоле — реакции третьего порядка:

$$\text{скорость} = k [\text{ArH}] [\text{SO}_3]^2.$$

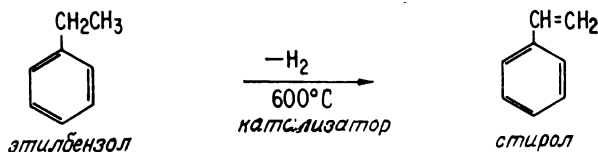
Механизм, в основе которого лежит такое кинетическое выражение, должен включать участие комплекса димерной SO_3 с ароматическим соединением на стадии, определяющей скорость реакции.

В 1887 г. французский химик Шарль Фридель и работавший у него американский студент Джеймс Крафтс открыли весьма важную для органической химии реакцию, которая в настоящее время называется реакцией алкилирования по Фриделю—Крафтсу. Используя в качестве катализатора небольшое количество галогенида металла, они присоединили алкилгалогенид к ароматическому соединению. Впоследствии, изучая эту реакцию, химики обнаружили, что алкилирование происходит в том случае, если имеется ион карбония, который атакует ароматическое кольцо. Так, вместо алкилгалогенидов можно использовать спирты и алкены. Ниже приведены примеры реакции алкилирования по Фриделю—Крафтсу:

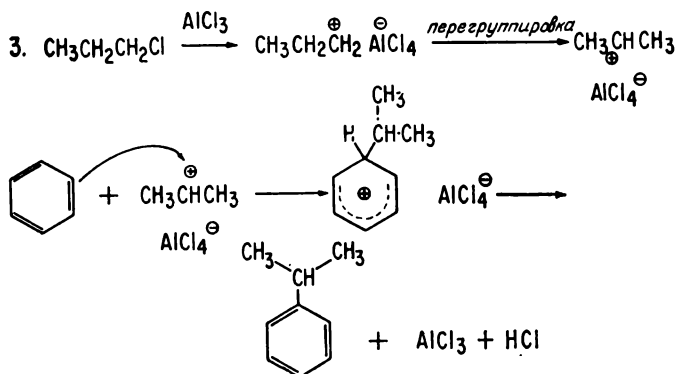


Катализатор алкилирования, хлористый алюминий, может применяться в небольших нестехиометрических количествах, поскольку в ходе реакции он регенерируется. И в этом случае продукты алкилирования бензола также обычно обладают более высокой реакционной способностью, чем сам бензол. Поэтому если хотят получить моноалкилбензол, то необходимо принимать меры для его быстрого удаления из реакционной среды с тем, чтобы предотвратить его дальнейшее алкилирование.

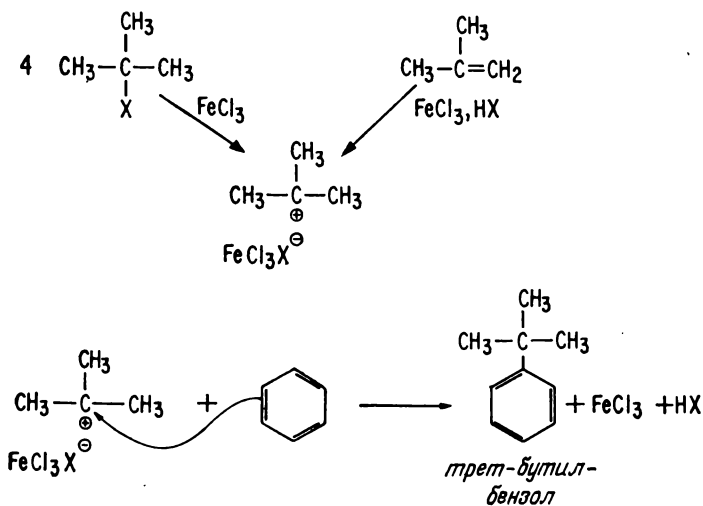
При выделении молекулы водорода из этилбензола, полученного одним из указанных выше способов под действием катализатора или при нагревании до весьма высоких температур, образуется стирол — соединение, используемое при синтезе пластических масс и синтетического каучука (гл. 4)



В случае алкилгалогенида первоначально, по-видимому, образуется первичный ион карбония, который быстро перегруппировывается в гораздо более стабильный вторичный ион карбония (реакция 3).

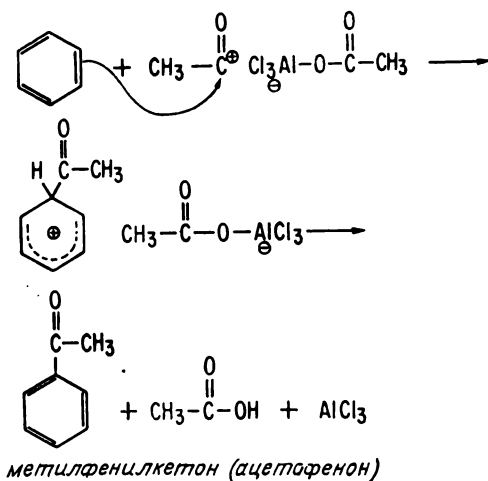
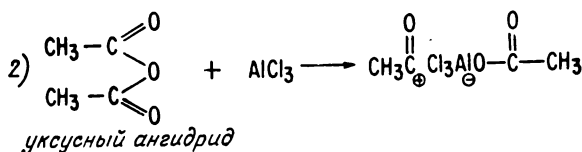
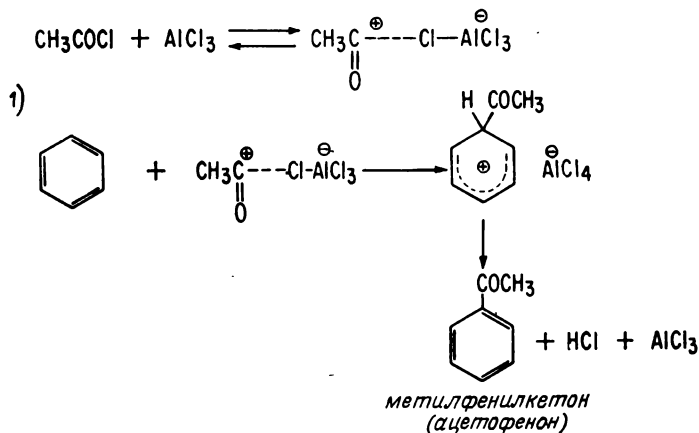


В качестве катализаторов реакции алкилирования чаще всего используют кислоты Льюиса, например хлористый алюминий (AlCl_3) и трехфтористый бор (BF_3), а из алкилгалогенидов обычно применяют хлор- или бромпроизводные. Несмотря на самые тщательные меры предосторожности, обычно образуются полизамещенные продукты, и для выделения определенного продукта из смеси нескольких соединений, полученных при синтезе, требуется тщательная очистка. Число образующихся при синтезе продуктов еще больше увеличивается за счет тенденции *n*-алкилгалогенидов образовывать заместители с различным характером разветвления (примером является приведенная выше реакция 3). Характер разветвления заместителя зависит от температуры, и особенно легко разветвление происходит при высоких температурах.



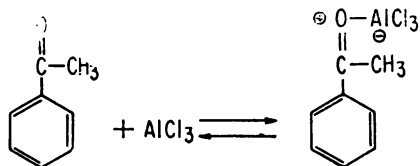
Предшественниками, из которых легко образуются электрофилы (реакция 4), служат алифатические спирты, алкилгалогениды и разветвленные алкены, способные образовывать третичные ионы карбония. Ароматические соединения могут атаковать также электрофилы, в результате чего образуются алкилароматические соединения, содержащие четвертичный замещенный атом углерода.

Другой, более специфической, чем алкилирование, является реакция **ацилирования** по Фриделю—Крафтсу. В результате реакций



этого типа из хлорангидрида кислоты RCOCl или ангидрида $(\text{RCO})_2\text{O}$ и ароматического углеводорода образуется кетон. В качестве катализатора чаще всего используют AlCl_3 , действие которого заключается в создании электрофильных групп.

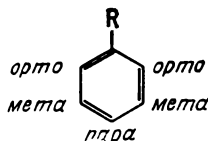
Реакции этого типа отличаются от алкилирования тем, что чаще образуется чистый продукт, а не смесь продуктов и что для ацилирования требуются большие количества катализатора, поскольку катализатор образует комплекс с получающимся кетоном.



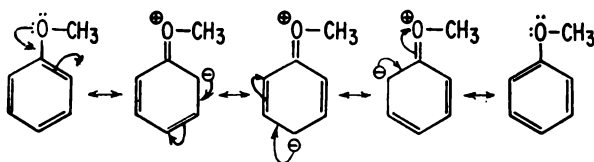
Если в качестве реагента используется хлорангидрид кислоты, необходимо брать катализатор в количестве немногим более одного молярного эквивалента; если реагентом является ангидрид, катализатор применяют в количестве, несколько превышающем два молярных эквивалента.

Присутствие в ароматическом кольце заместителей влияет на легкость замещения другими заместителями. Это влияние увеличивается при действии электронов замещающих групп на π -электроны ароматического кольца. Если атом заместителя, присоединенный к ароматическому кольцу, имеет положительный заряд или является акцептором электронов, тогда π -электроны кольца притягиваются к этому атому и вероятность их атаки на электрофил уменьшается. Примером таких заместителей, приводящих к деактивации кольца, являются $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{Cl}$, сложнотэфирные и кетонные группы. (Деактивирующим действием кетонных групп объясняется получение чистых монозамещенных продуктов при ацилировании по Фриделю—Крафтсу.)

Замещение, наоборот, облегчается при наличии в ароматическом кольце электронодонорных заместителей. Такие заместители увеличивают электронную плотность в кольце, и вследствие этого атака электрофила кольцом облегчается. Примерами активирующих групп являются $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ и алкильные группы. Заместители влияют не только на легкость введения последующих заместителей в ароматическое кольцо, но также и на их положение в кольце. Напомним, что в одном из предыдущих разделов мы определяли названия *орто*, *мета* и *пара* как замещение в соседнее положение, через один атом углерода или в противоположное первому положению соответственно.



Вследствие наличия резонанса между исходным заместителем и самим кольцом увеличивается электронная плотность либо на атомах углерода, находящихся в *мета*-положениях, либо на атомах, находящихся в *орто*—*пара*-положениях. В качестве примера рассмотрим резонансные гибридные структуры метоксибензола:



На основании такого рассмотрения можно предсказать, что введение метоксигруппы будет активировать ароматическое кольцо в реакции замещения и что новые электрофильные заместители будут вступать преимущественно в *орто*- и (или) *пара*-положение. Поэтому группу $-\text{OCH}_3$ называют *орто*—*пара*-ориентантом (направляет заместитель в *орто*—*пара*-положения). Большинство *орто*—*пара*-ориентантов являются активаторами (табл. 8). Исключение составляют галогены: они служат *орто*—*пара*-ориентантами, но

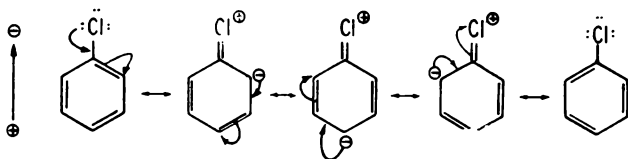
Таблица 8

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В АРОМАТИЧЕСКОМ КОЛЬЦЕ^а
НА РЕАКЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ И МЕСТО
ПРИСОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕКТРОФИЛА К КОЛЬЦУ

Активаторы, <i>орто</i> — <i>пара</i> -ориентанты	Дезактиваторы	
	<i>орто</i> — <i>пара</i> -ориентанты	<i>мета</i> -ориентанты
—O ⁻	—F	—N ⁺ (CH ₃) ₃
—N(CH ₃) ₂	—Cl	—NO ₂
—NH ₂	—Br	—CN
—OH	—I	—SO ₃ H
—OCH ₃		—CHO (альдегид)
алкил ароматическое кольцо		—COCH ₃ (кетон)
		—COOH (кислота)
		—COOCH ₃ (сложный эфир)

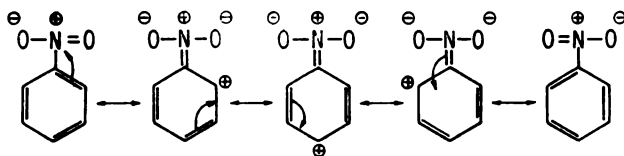
^а В порядке уменьшения активности.

являются дезактиваторами реакции замещения вследствие своей большой электроотрицательности.



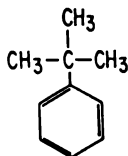
Резонансные гибридные структуры для хлорбензола

Все *мета*-направляющие заместители являются дезактиваторами. Хотя дезактиваторы уменьшают легкость атаки электрофила ароматическим кольцом, замещение все-таки возможно. Если замещение происходит, оно в первую очередь идет в *мета*-положение. Так, нитрогруппа в нитробензоле служит дезактиватором и *мета*-ориентантом. Она приводит к такому смещению электронов, что электронная плотность атомов углерода, находящихся в *орто*- и *пара*-положениях, становится меньше, чем у атомов углерода, находящихся в *мета*-положениях. Поэтому вероятность атаки электрофильной группы со стороны атомов углерода, находящихся в *орто*- или *пара*-положениях, будет меньше, чем со стороны атомов углерода, находящихся в *мета*-положениях. В этих условиях специфичность ориентации замещения ниже, чем при наличии *орто*—*пара*-ориентантов.



Резонансные гибридные структуры для нитробензола

Как было показано выше, ориентация замещения определяется в первую очередь резонансом. Однако существенную роль играют и пространственные затруднения, которые объясняют, почему многие *орто*—*пара*-ориентанты на самом деле благоприятствуют замещению в *пара*-положение. Так, объемистая *трет*-бутильная группа направляет электрофильные заместители почти исключительно в *пара*-положение. Заместитель просто не может «протиснуться» в *орто*-положение, доступ к которому ему закрывает объемистая *трет*-бутильная группа.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Естественно, данное приложение не может претендовать на исчерпывающую полноту. Целью его было объяснить читателям многие термины и положения, встречающиеся в этой книге. Для того чтобы в полной мере оценить захватывающе интересную историю установления структуры органических соединений и развития органической химии, мы настоятельно советуем читателю познакомиться с литературой, рекомендуемой для дополнительного чтения.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И МАТЕРИАЛ для дополнительного чтения

1. *Cason J.*, Principles of Modern Organic Chemistry, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1966.
2. *Крам Д., Хэммонд Дж.*, Органическая химия, «Мир», М., 1964.
3. *Fieser L. F., Fieser M.*, Introduction to Organic Chemistry, D. C. Heath and Co., Boston, 1957.
4. *Morrison R. T., Boyd R. N.*, Organic Chemistry, Allyn and Bacon, Inc., Boston 1959 (есть перевод второго издания: «Мир», М., 1974).
5. *Noller C. R.*, Chemistry of Organic Compounds, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1965.
6. *Patai S.*, Glossary of Organic Chemistry, John Wiley and Sons, New York, 1962.
7. *Робертс Дж., Касерио М.*, Основы органической химии, «Мир», М., 1968.

Содержание

5	Предисловие к русскому изданию
7	Предисловие к американскому изданию
1	
9	ДОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ
9	ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ
9	Сверхновая звезда
21	Добиологическое происхождение других биологических молекул
26	Заключение
26	Использованная литература и материал для дополнительного чтения
2	
27	ПРОИСХОЖДЕНИЕ КЛЕТКИ
27	НА ЗЕМЛЕ ПОЯВЛЯЕТСЯ ЖИЗНЬ
27	Масштаб времени
30	Первичный метаболизм
50	Заключение
51	Использованная литература и материал для дополнительного чтения
3	
52	НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ И СИНТЕЗ БЕЛКА
52	КОД ЖИЗНИ
64	Заключение
64	Использованная литература и материал для дополнительного чтения
4	
65	ГИГАНТСКИЕ МОЛЕКУЛЫ
65	ФАНТАСТИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ
70	Фенольные смолы
75	Полимеризация винильных мономеров
80	Найлон
85	Синтетические каучуки
89	Стереорегулярная полимеризация диенов
90	Линейная и стереорегулярная полимеризация винильных мономеров

93	Заключение
94	Использованная литература и материал для дополнительного чтения

5

95	МОЛЕКУЛЫ МИЛОСЕРДИЯ
95	ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА
100	Другие обезболивающие средства — морфин и родственные соединения
106	Кокаин и новокаин (прокаин)
108	Транквилизаторы, снотворные и «сыворотки правды»
115	Заключение
115	Использованная литература и материал для дополнительного чтения

6

116	МОГУЩЕСТВЕННЫЕ МОЛЕКУЛЫ
116	УБИЙЦЫ МИКРОВОВ
128	Синтетические противомаларийные средства
131	Сульфаниламид
134	Пенициллин и другие антибиотики
139	Стрептомицин
145	Заключение
145	Использованная литература и материал для дополнительного чтения

7

146	СЕМЕЙСТВО СТЕРОИДОВ
146	ОТ ОТВЕРЖДЕНИЯ АРТЕРИИ ДО ПЛАНИРОВАНИЯ ЧИСЛЕННОСТИ СЕМЬИ
154	Биосинтез сквалена
161	Витамин D
163	Половые гормоны и противозачаточные средства
166	Простагландины
172	Заключение
172	Использованная литература и материал для дополнительного чтения

8

173	МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ
173	ВИТАМИНЫ
173	Витамин B ₁ (тиамин)
180	Витамин B ₂ (рибофлавин)
183	Витамин B ₆ (пиридоксин)
185	Никотиновая кислота (ниацин) и никотинамид
186	Витамин C (аскорбиновая кислота)
189	Витамин A (ретинол)
191	Витамины группы E (токоферолы)
193	Заключение
194	Использованная литература и материал для дополнительного чтения

9

195	МОЛЕКУЛЫ ЧУВСТВЕННОГО ВОСПРИЯТИЯ
195	ВКУС, ЗАПАХ И ВЛЕЧЕНИЕ
195	Вкус
206	Запах
212	Влечение
223	Заклучение
223	Использованная литература и материал для дополнительного чтения

10

224	РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ МОЛЕКУЛ
225	Рентгеноструктурные исследования монокристаллов
235	Проекция Фишера и витамин В ₁₂
238	Миоглобин и гемоглобин
242	Лизоцим
245	Цепные макромолекулы
255	Структура нуклеиновых кислот
258	Механизм действия ферментов, установленный на основе использования структур кристаллов
261	Молекулярная эволюция
265	Заклучение
266	Использованная литература и материал для дополнительного чтения

267 ПРИЛОЖЕНИЕ

267	I. Строение атома
267	А. Ядро и окружающие ядро электроны
267	Б. Орбитали
270	II. Химическая связь
270	А. Ионная связь
271	Б. Ковалентные связи
271	1. σ -Связь (простая связь)
273	2. π -Связь (кратные связи)
274	III. Связи, образуемые атомом углерода
274	А. Связь углерод—водород и углерод—углерод
275	1. Алканы
278	2. Алкены
282	3. Алкины
282	Б. Связь углерод—кислород
283	1. Водородная связь
285	2. Карбонильные группы
286	3. Резонанс
287	4. Двуокись углерода
288	В. Связь углерод—азот
291	IV. История установления химической структуры
291	А. Химические изомеры
294	Б. Геометрические изомеры
294	В. Оптические изомеры

296	1. Фишеровские проекции (D—L-номенклатура)
299	2. Система обозначений Кана—Ингольда—Прелога (R—S-номенклатура)
302	V. Реакции
302	А. Окисление и восстановление
306	Б. Реакции замещения и присоединения
316	В. Енолизация и таутомерия
320	Г. Реакция Дильса—Альдера
321	Д. Замещение в ароматическом кольце
331	Заключение
331	Использованная литература и материал для дополнительного чтения

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу: 129820, Москва, И-110, ГСП, 1-й Рижский пер., д. 2, издательство «Мир».

ИБ № 55

М. Гудман, Ф. Морхауз

ОРГАНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ В ДЕЙСТВИИ

Редактор Т. Орловская
Художник Д. Аникиев
Художественный редактор Н. Блинов
Технический редактор Н. Толстякова
Корректор Т. Пашковская

Сдано в набор 17/I 1977 г. Подписано к печати 20/IV 1977 г.
Бумага 60×90^{1/16}—10,5 бум. л. 21 усл. печ. л. Уч.-изд. л. 19,07.
Изд. № 3/8580. Цена 1 р. 39 к. Зак. 1333.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская ул., д. 1.