# Содержание

# Вступление

# Раздел I. Цели и задачи органического синтеза

# .1 Постановка проблемы

# .2 Цель однозначна и бесспорна

# .3 Цель однозначна, но не бесспорна

# .4 Синтез как поиск (цель бесспорна, но не однозначна)

# .5 Синтез как инструмент исследования

# .6 Основные задачи органического синтеза

# Раздел II. Разработка стратегии и тактики синтеза

# .1 Планирование синтеза

# .2 Планирование «от исходных соединений»

# .3 Планирование «от целевой структуры»

# .4 Базовые рекомендации по разработке стратегии

# .5 Компьютер как гид и помощник в ретросинтетическом анализе

# Раздел III. Стереохимический контроль реакций

# .1 Факторы, влияющие на ход реакции

# .2 Стереоселективность

# .3 Кинетический контроль

# .5 Термодинамический контроль

# Раздел IV. Молекулярный дизайн

# .1 Понятие и направления молекулярного дизайна

# .2 Структурно-ориентированный дизайн

# .3 Функционально-ориентированный дизайн

# .4 Биомиметика ферментов и молекулярного узнавания

# .5 Дизайн и создание молекулярных сосудов

# .6 К дизайну новых лекарственных средств.

# Раздел V. Экспериментальная часть

# .1 Методика исследования

# .2 Результаты исследования

# Выводы

# Список использованной литературы

# Вступление

В 1666 г. в Англии при огромном стечении народа и в присутствии короля был спущен на воду очередной линейный корабль. Хотя и всегда спуск большого корабля на воду был событием, в данном случае интерес был особый. Впервые в истории строитель корабля Антони Дин устроил амбразуры для пушек, когда корабль был ещё на стапелях. До этого амбразуры прорезались "по месту" после того, как корабль был уже на воде и нагружен подходящим образом. Это, разумеется, сильно усложняло всю работу. Сделал это Антони Дин не по наитию, а на основании точного расчёта, базировавшегося на законе плавания судов, открытом Архимедом почти за 2000 тысячи лет до этого.

Это был один из первых примеров, когда вычислительный эксперимент опередил натурный, что дало огромную экономию времени и средств. С тех пор такая практика в макромире стала повсеместной, и сейчас ни одно устройство от утюга до самолёта не превращается в реальный объект до тех пор, пока соответствующие расчёты не покажут с вероятностью девяносто и более процентов, что задуманная система будет работать именно так, как надо. Разумеется, это стало возможным не только потому, что развилась фундаментальная наука (физика, математика и др.), но и потому, что базовые законы, уравнения и вычислительные приёмы были доведены до инженерного уровня, т.е. уровня, который позволяет обоснованно прогнозировать работу проектируемой системы и отбирать наилучшие варианты, опираясь на конкретные упрощённые положения, правила и формулы, таблицы величин и др.

Человечество, создавая техническую базу своего существования, интуитивно отвергло "медвежий принцип". Вспомним известную басню о медведе, который гнул-гнул дугу, да и сломал, а потом и говорит: "Всё правильно, надо сначала сделать, а уж потом подумать, а то над чем же думать-то!".

Разумеется, макромир не является исключением и нет ничего удивительного, что и при развитии работ в микромире, и при создании молекулярных машин человечество пошло тем же путём. Формирующееся новое научное направление часто и называют молекулярным моделированием. Конечно, работы в микромире ещё не достигли уровня, который можно было бы назвать инженерным, но успехи уже значительны. При этом наметились два основных течения.

Первое определяется целиком особенностями формализации знаний в химической науке. Эта область, изучающая гораздо более разнообразные проявления систем по сравнению, например, с физикой, с самого начала базировалась не на уравнениях, позволяющих в деталях проследить причинно-следственные связи, а на дискретных правилах-высказываниях типа: если в молекуле имеется данная функциональная группировка, то для неё характерными будут такие-то реакции. Преподносится это как аксиома. В науке такая ситуация называется "черным ящиком". Это характерно не только для химии, но и для всех наук, в которых приходится иметь дело со сложными объектами: биологии, медицины и др. Таких дискретных правил очень много. Пытаться во всех случаях выяснить их глубинную природу практически невозможно да и не нужно, т.к. главная цель всякого научного знания - прогноз - вполне достигается и при использовании "черных ящиков". Другое дело, что при попытке перевести такой прогноз на язык математики, надо отказаться от привычного анализа дифференциальных уравнений и перейти к аппарату так называемой дискретной математики (например, математической логики). Хотя основы подходящего математического языка были заложены ещё в середине прошлого века, однако до шестидесятых годов нынешнего века такой язык не использовался ни в физике, ни в химии, и основная масса работавших в этих науках учёных ничего о нем не знала. Впервые соответствующие идеи были высказаны практически одновременно в СССР, США и Японии в 70-тых годах.

Общая проблема заключается не только в том, чтобы, пользуясь уже установленными правилами и математическим аппаратом, делать научный прогноз, но и решать так называемые обратные задачи. Они заключаются в том, чтобы на основе большого фактического материала сформулировать сами эти правила. Решение этой проблемы особенно актуально при поиске лекарственных средств, где причинно-следственная связь "молекулярная структура - биологическое действие" крайне сложна и, как правило, не может быть сформулирована абсолютно строго.

Второе направление в молекулярном моделировании идёт от физики и базируется на квантовой теории и вычислительных приёмах, составляющих предмет так называемой квантовой химии. Особенность этого направления - фундаментальность и универсальность исходных положений и возможность в деталях проследить формирование причинно-следственной связи, т.е. отсутствие "черных ящиков". Это очень привлекательно. Ясно, однако, что надежда на прогресс в этом направлении только за счёт увеличения мощности компьютеров призрачна. Во-первых, потому, что всё равно всё не пересчитаешь, а, во-вторых, рассчитываются свойства молекулярных моделей, хотя и близких к природным объектам, однако никогда точно с ними не совпадающих. Подобно тому, как в макромире в инженерных расчётах используются формулы, которые, хотя и опираются на фундаментальные исходные положения, являются, как правило, полуэмпирическими, так и в микромире основное назначение квантовохимических подходов - создание разного рода упрощенных приёмов, с самого начала нацеленных на решение задач данного конкретного круга, но зато обеспечивающих массовость прогнозов с точностью, удовлетворяющей практическим целям. Легко видеть, что оба направления в молекулярном моделировании взаимодополняющие, в том числе и по математическому оформлению и приёмам поиска причинно- следственных связей.

В современной органической химии проектирование и создание новых типов органических молекул с заданными структурными характеристиками, получившее название «молекулярный дизайн», приобретает все большее и большее значение. О впечатляющих успехах в данной области говорит синтез органических молекул в виде правильных многогранников (призман, кубан, тетраэдран, додекаэдран), необычных молекулярных конструкций типа катенанов, ротоксанов, узлов. Имеются сообщения о создании молекулярных структур, обладающих формой листа Мёбиуса. Получение молекулярных структур различных типов, с одной стороны, обогащает теоретическую органическую химию новыми идеями, с другой стороны, может иметь практический выход, например, в решении задач по синтезу биологически активных препаратов, органических катализаторов, материалов для регистрации информации и т.д.

В связи с этим, цель данной работы - изучение целей и стратегии органического синтеза, а также основных принципов молекулярного дизайна.

В практической части проведено исследование препарата ацетилсалициловой кислоты в таблетках по 0,5 г., как одного из первых лекарственных препаратов, производимых синтетическим путем.

# Раздел I. Цели и задачи органического синтеза

## .1 Постановка проблемы

Сам термин «органический синтез» подразумевает, что задачей этой области органической химии является построение органических молекул. Зачем? Из чего? Каким образом? Эти вопросы возникают и у человека, впервые знакомящегося с предметом, и у искушенного профессионала. ь Проще всего ответить на вопрос: «Из чего?» Очевидно - из более простых молекул. «Из более простых» чаще всего означает и из более доступных. Доступные природные источники органических соединений - это ископаемое органическое сырье (нефть, газ, уголь) и живые организмы. Их состав и состав продуктов их переработки в конечном счете и определяют тот спектр соединений, которые могут быть синтезированы на этой основе. Например, общеизвестный современный материал - полиэтилен - смог стать продуктом многотоннажного производства потому, что его синтез проводится полимеризацией этилена - дешевого сырья, продукта переработки природного газа. Огромная область промышленной и лабораторной химии - химия ароматических соединений (полимеров, красителей, лекарственных препаратов, взрывчатых веществ и т. д.) - базируется на том, что фундаментальней общий элемент их структуры (бензольное кольцо) имеется в готовом виде в углеводородах, выделяемых в масштабах миллионов тонн при переработке каменного угля и нефти. Вискоза и ацетатное волокно, нитроцеллюлозой пороха, глюкоза и этиловый спирт - это все продукты, получаемые с помощью химических превращений из полисахаридов, самого распространенного класса органических соединений на Земле. Менее масштабный, но исключительно важный для практических нужд синтез множества лекарственных веществ, таких, как витамины, гормоны или антибиотики, также стал возможным благодаря наличию природных источников первичного сырья, выделяемого из различных живых организмов.

В молекуле полиэтилена или, например, фенола очень легко распознать структурные элементы, отвечающие исходным доступным соединениям, и Построить на этой основе логичную схему их синтеза. Однако в большинстве случаев только тренированный взгляд профессионала позволяет «увидеть» в целевой молекуле фрагменты, которые могут подсказать природу необходимых для синтеза исходных соединений. Для этого требуется, прежде всего, свободно ориентироваться в методах органического синтеза, т. е. уметь отвечать на вопрос: «Каким образом?». При этом выясняется, что проблема отнюдь не сводится к одной лишь доступности исходного вещества или близости его структуры к структуре требуемого продукта. Так, например, заманчивой может показаться схема получения уксусной кислоты из двух доступнейших веществ, метана и диоксида углерода, по схеме:

СН4 + СО2 → СН3СООН

На бумаге такой путь выглядит очень соблазнительным, поскольку он сводится к простому соединению двух молекул. В действительности же показанная реакция протекать не может. Однако возможен обходной путь (и не один), суммарный итог которого будет в точности соответствовать показанному на схеме превращению.

В настоящее время можно сказать, что органический синтез достиг такого уровня, что стало возможным, по крайней мере в принципе, синтезировать «что угодно из чего угодно» (особенно, если не считаться с затратами средств и времени). Однако это могущество отнюдь не волшебная палочка, управляемая одними нашими желаниями. Мощь органического синтеза покоится на прочном фундаменте знания законов протекания органических реакций, которые и служат главным инструментом в работе химика-синтетика. В каждой реакции образуются или разрываются определенные связи между определенными атомами. Именно этой определенностью в протекании химической реакции и обусловлена сама возможность направленного органического синтеза. Следовательно, одной из главных задач синтетика является выбор реальной реакции, наиболее подходящей для создания нужной связи (или связей) в требуемом месте собираемой молекулы.

В единичной химической реакции затрагивается весьма ограниченное число межатомных связей. Поэтому сборка сложных молекул из простых по необходимости должна производиться ступенчато, т.е. весь синтетический процесс приходится разбивать на несколько, а иногда и на очень много отдельных стадий, каждая из которых служит для образования определенных связей в данном фрагменте, а часто лишь создает предпосылки для образования таких связей. В редких случаях эти реакции оказываются однотипными, что позволяет их проводить в одну операцию (как, например, при полимеризации этилена в полиэтилен). Гораздо чаще путь синтеза сложного соединения включает последовательность разнообразных по химизму стадий, реализация каждой из которых может представлять самостоятельную синтетическую задачу. К тому же, как правило, можно наметить несколько путей, ведущих к синтезу одного и того же соединения, которые различаются как природой используемых реакций, так и набором требуемых исходных веществ. Поэтому помимо выбора подходящих реакций для образования связей в определенном фрагменте собираемой молекулы, перед синтетиком встает и более сложная задача - разработка оптимального плана всего синтеза.

При рациональном планировании синтеза целесообразно произвести мысленную разборку целевой молекулы, т.е. представить себе, из каких ближайших предшественников эту молекулу можно собрать с помощью реальных реакций. Затем следует таким же образом проанализировать структуры этих предшественников, найти для них рациональные пути синтеза и идти таким путем далее, вплоть до доступных исходных веществ. Теоретически подобный ретросинтетический анализ может начинаться с разрыва любой из связей целевой структуры. Анализ подобных альтернативных решений и выбор наилучшего из них - сложнейшая и увлекательнейшая работа. И в высшей степени ответственная. В самом деле, при разработке плана синтеза необходима определенная степень уверенности в том, что каждая реакция, включенная в схему, пойдет именно так, как предполагается. А стопроцентной уверенности почти никогда не бывает, так как синтетику приходится, как правило, впервые проводить ту или иную реакцию применительно к данному конкретному субстрату. Понятно, что цена ошибки в предвидении весьма различна в зависимости от того, к какой стадии она относится. Ошибка на первой стадии может означать потерю всего лишь нескольких дней, тогда как неверно предсказанный результат заключительной стадии, скажем 40-стадийного синтеза, может зачеркнуть многие месяцы труда, потому что эта ошибка обнаружится не ранее, чем будут выполнены предшествующие 39 стадий. Поэтому синтетический план должен быть по возможности гибким, допускающим различные варианты проведения одних и тех же стадий, причем самые рискованные синтетические шаги лучше сдвинуть к началу схемы.

При выборе оптимального плана приходится принимать во внимание еще ряд соображений. К ним относятся, например, критерий длины схемы (чем меньше стадий, тем лучше) и ожидаемых выходов на стадиях, выбор наилучшей топологии самой схемы (линейные схемы или разветвленные, сходящиеся в какой-то момент к одной точке), доступность и цена исходных соединений и необходимых материалов (растворителей, катализаторов, адсорбентов и т.п.), трудоемкость выделения и очистки промежуточных продуктов, большая или меньшая сложность требуемой аппаратуры и многое другое. Чтобы правильно оценить все такие факторы (а подчас их учет приводит к противоречивым требованиям), необходимо не только свободно владеть всем богатым арсеналом синтетических методов, но и ясно осознавать конечные цели данного синтеза, его «сверхзадачу». Например, предлагаемая схема синтеза может выглядеть идеально с чисто химической точки зрения, но она может оказаться совершенно неприемлемой для промышленного синтеза либо по экономическим соображениям, либо из-за необходимости использования высокотоксичных веществ, либо, наконец, из-за проблем, связанных с образованием экологически опасных отходов производства. В то же время синтез с использованием реакций, требующих кропотливой работы по подбору оптимальных условий их проведения (что необходимо, например, для гетерогенно-каталитических процессов), вряд ли удобен в качестве лабораторного метода, но та же реакция будет перспективной для промышленного синтеза, поскольку требуемые для ее оптимизации предварительные исследования с лихвой окупятся в налаженном многотоннажном производстве.

Органический синтез - очень своеобразный вид интеллектуальной деятельности, творческой во всех смыслах: поиск решений здесь базируется не столько на логических, сколько на эвристических (не формализуемых) основах и его результатом является создание объектов новой, искусственной Природы. Здесь воедино слиты такие разнородные подходы, как строгий научный анализ - основа предвидения - в исследовании природных явлений, реакций органических соединений, так и почти художественный дизайн эстетически привлекательных целей и поиск внутренне красивых решений, лаконичных и целесообразных. Разумеется, огромную роль играет и экспериментальное мастерство, которое в свою очередь предполагает не только владение техническим арсеналом своего дела, но и развитое «чувство вещества» - тонкое, почти интуитивное понимание особенностей его поведения. Недаром органический синтез называли и называют искусством.

Ответить на вопрос, какова роль органического синтеза в науке и практике, совсем не так просто, как это может показаться. При этом, конечно, недостаточно просто сослаться на реальную или хотя бы потенциальную возможность практического использования целевого соединения, даже если в самом широком смысле трактовать понятие «полезность».

## 1.2 Цель однозначна и бесспорна

С древних времен человеку были известны чарующие цвета, которые придавали тканям природные красители, добываемые из различных растений и животных. Уже в XIII в. до н. э. финикийцы владели искусством извлечения индигоидных красителей («тирийский пурпур») из мантии некоторых средиземноморских моллюсков. Для извлечения 1 г такого красителя требовалось переработать около 10000 моллюсков, что было длительным и трудоемким процессом, и неудивительно, что получаемый продукт ценился в 10-20 раз дороже золота.

В Древнем Риме рецепт производства пурпура относился к категории наиболее тщательно охранявшихся государственных секретов. Согласно указу Нерона, право на ношение одежды пурпурного цвета принадлежало исключительно императору («королевский пурпур»). Подобная романтическая аура продержалась до второй половины XIX в., вплоть до тех времен, когда адепты новорожденной рационалистической науки, органической химии, безжалостно сдернули многовековой покров таинственности и показали, что красящими компонентами природного красителя являются не очень сложные химические вещества, индиго и 6,6'-диброминдиго.

В 1878 г. Байер разработал недорогой метод синтеза, пригодный для Промышленного производства индиго из доступных исходных веществ. В это же время было охарактеризовано и другое красящее вещество - ализарин, выделяемый из корней некоторых видов марены, например, марены красильной.

Эти поистине триумфальные достижения произвели сильнейшее впечатление не только на химиков, но и на общество в целом. Действительно, трудно было более убедительно продемонстрировать могущество и потенциал органического синтеза, этого едва родившегося, но бурно растущего и дерзкого «младенца».

«Символ веры» молекулярной биологии, «нить жизни» - это ДНК, кодирующая наследственную информацию... Общеизвестная двуспиральная структура этой молекулы была предложена Уотсоном и Криком в 1953 г. Как вспоминал впоследствии проф. Корана, «у меня немедленно появилась честолюбивая мечта синтезировать ее». Для осуществления этой мечты потребовалось почти два десятилетия напряженнейшего труда большого коллектива, завершившегося блистательным успехом (и Нобелевской премией!) - полным синтезом биологически активного гена - фрагмента ДНК, кодирующего биосинтез тирозиновой транспортной РНК. Это выдающееся достижение не только послужило одним из подтверждений фундаментальных принципов молекулярной генетики, но и явилось мощным толчком к развитию генной инженерии.

«Стоит ли дерево человеческой жизни?» - под таким названием была опубликована статья в американском журнале «Newsweek» (5.09.1991). Под деревом подразумевалась одна из разновидностей тиса, вечнозеленого растения, произрастающего в лесах на западе США и Канады. Одной из специфических особенностей этого растения (собственно и поставивших под вопрос само существование этого вида!) является его способность продуцировать довольно сложную молекулу - таксол. Это вещество оказалось мощнейшим противораковым средством. Оно прошло фазу III клинических испытаний и стало одним из наиболее перспективных лекарственных средств в лечении рака матки и молочной железы, особенно для тех случаев, которые не поддаются лечению другими препаратами.

Ежегодно только в США рак молочной железы уносит жизни 45000 женщин, а еще 12000 умирают от рака матки. Для лечения одного такого пациента требуется «принести в жертву» три столетних дерева с тем, чтобы получить примерно 25 кг коры, из которых можно выделить лишь несколько граммов таксола. Только для расширенных клинических испытаний фармацевтической компании Бристол-Мейерс требовалось около 25 кг 6, что означало уничтожение примерно 38000 деревьев. Возникновение подобной реальной опасности для выживания популяции тисса в тихоокеанском ареале делает понятной обеспокоенность защитников окружающей среды, но не менее понятно другое, полярно противоположное видение этой же проблемы глазами пациента: «Стоит ли дерево человеческой жизни?»

К счастью, эта дилемма все-таки менее категорична, чем «кошелек или жизнь?» На самом деле существует рад решений, которые совсем не требуют обязательного уничтожения дерева для того, чтобы спасти человеческую жизнь. Вполне естественно, что сама острота стоящей проблемы послужила мощнейшим стимулом для широкого поиска других природных и возобновляемых источников для выделения таксола и ему подобных веществ, и к настоящему времени стало ясно, что тис не является единственным природным продуцентом соединений этого типа. С неменьшей интенсивностью велись и ведутся исследования по полному синтезу таксола. Уникальность конструкции углеродного скелета в сочетании с наличием большого числа разнообразных функциональных групп делают синтез таксола исключительным по сложности предприятием. Первые два синтеза соединения, выполненные независимо в 1994 г., один - группой Холтона, другой - группой Николау, по справедливости были сразу же отнесены к выдающимся достижениям современной синтетической химии. Оба этих синтеза включают много стадий, и может показаться, что они представляют лишь чисто академический интерес, вне всякой связи с требованиями практики. Однако на самом деле подобные исследования важны еще и потому, что они открывают путь к получению набора разнообразных аналогов целевой молекулы, что необходимо для установления корреляции структура - активность и направленного поиска биологически активных и практически значимых соединений сходного типа, но существенно более простого строения.

Не представляет труда умножить многократно число примеров, свидетельствующих об огромном вкладе достижений органического синтеза в создание современной цивилизации, - вкладе, затрагивающем буквально все аспекты нашей повседневной жизни. Различна техническая сложность этих синтезов и их масштабы - от миллиграммов до миллионов тонн, а также значимость для жизни человечества. Однако что бы не являлось объектом синтеза - будь то синтетические волокна и каучуки, лекарства и красители, высокооктановый бензин или моющие средства, витамины, гормоны или реагенты для различных целей - во всех случаях их целью является получение веществ с практически полезными свойствами и, стало быть, вряд ли могут возникнуть сомнения в целесообразности синтетических исследований в этих областях. Столь ясно выраженная практическая направленность этих работ в сочетании с очевидной полезностью их конечных результатов, пожалуй, в наибольшей степени отвечают ожиданиям той части налогоплательщиков, которые желали бы максимально быстро получать ощутимо полезную отдачу от денег, вложенных в развитие науки.

## .3 Цель однозначна, но не бесспорна

Однако важность того или иного направления в науке чаще всего не может быть оценена столь прямолинейно только по критерию немедленной полезности конкретных научных исследований. На протяжении всей истории органической химии синтетики стремились синтезировать самые различные соединения, выделяемые из живых организмов, часто вне видимой связи с их реальной или хотя бы потенциальной полезностью. Это очень устойчивая тенденция и можно утверждать, что она только усилилась за последние десятилетия. Если раньше иногда приходилось затрачивать десятилетия на осуществление таких синтезов, то сейчас разрыв между открытием нового природного соединения (а такие открытия совершаются в буквальном смысле слова ежедневно) и его полным синтезом сократился до немногих лет, а иногда и месяцев. Законно спросить, зачем делаются подобные синтезы, в чем смысл и значение получения в лаборатории вещества, которое уже было синтезировано в Природе?

Факты, свидетельствующие о сложных, а подчас даже таинственных, взаимоотношениях между различными организмами, образующими биоценоз, известны с давних времен. Во многих случаях было также очевидно, что эти взаимоотношения каким-то образом связаны с химическими веществами, выделяемыми в среду. Однако лишь сравнительно недавно стали накапливаться строгие экспериментальные данные, свидетельствующие о существовании химического канала обмена информацией между особями разных видов. Здесь мы находимся еще в самом начале пути к пониманию всей картины взаимоотношений. Тем не менее ряд приводимых ниже фактов достаточно четко показывают важность функционирования химической сигнальной системы для жизни биологических сообществ.

Семена растения-паразита Striga asiatica (witch-weed, «ведьмин сорняк») могут находиться в почве в состоянии спячки до 20 лет, но они немедленно начинают прорастать, как только поблизости от них появляются корни растения-хозяина. Этот факт не является просто еще одним примером из огромного списка любопытных биологических феноменов. Дело в том, что растение-хозяин - это рис, сорго, а также ряд других злаков, и поэтому засоренность посевов этих культур таким сорняком может нанести огромный ущерб урожаю, от которого зависит жизнь миллионов людей. Каким же образом семена растения-паразита «узнают» о том, что рядом находятся прорастающие семена злака, и как выбирают правильное направление роста с тем, чтобы в конце концов прикрепиться к корням растения-хозяина?

Изучение этой проблемы показало, что прорастание семян сорняка провоцируется химическими веществами, вырабатываемыми растущими корешками растения-хозяина, и эти вещества служат факторами прорастания для семян растения-паразита.

Одним из таких стимуляторов роста оказался терпеноид стригол.

Естественно было предположить, что предпосевная обработка полей этим соединением будет вызывать прорастание семян сорняка и тем самым откроет возможность радикального решения проблемы борьбы с ним. Неудивительно поэтому, что многочисленные исследования были направлены на разработку удобного метода синтеза соединения и его более простых аналогов. Впоследствии было обнаружен еще один активный стимулятор прорастания семян растения-паразита, также вырабатываемый растущими семенами злаков рода Sorghum, а именно замещенный гидрохинон.

Подобно другим гидрохинонам вещество способно легко претерпевать окисление, давая хинон и этот процесс легко протекает в почве. Хинон не является стимулятором прорастания семян сорняка, и поэтому прорастание последних может произойти лишь в том случае, если семя растения-паразита находится на достаточно близком расстоянии к растущему корешку растения-хозяина, поскольку в противном случае стимулятор успеет полностью превратиться в неактивную форму в ходе диффузии через почву.

С «точки зрения» растения-паразита, это, конечно, очень удобный механизм, поскольку длина его растущих корешков не превышает 3 мм, передвигаться в почве семена не могут, и поэтому им нет никакого смысла подвергаться активации на большем расстоянии. Вопрос о том, как и для чего растение-хозяин обзавелось столь самоубийственной способностью способствовать росту своего паразита, по-видимому, следует отнести к одной из многочисленных загадок эволюции.

Теснейшая взаимосвязь между растениями и насекомыми - хорошо изученный биологический феномен, и накоплено множество фактов, указывающих на огромную роль химических веществ как регуляторов этих взаимоотношений. Примерно полмиллиона видов насекомых кормится на растениях. В свою очередь, процессы репродукции множества растений критически зависят от переноса пыльцы, осуществляемого насекомыми. Поэтому неудивительно, что среди множества природных веществ, продуцируемых растениями, можно найти как атграктанты для «полезных» насекомых, так и репелленты или даже инсектициды для «вредных». Фантастическое разнообразие структур соединений, используемых для этих целей (среди них можно найти ациклические и полициклические соединения, в том числе изопреноиды, ароматические и гетероароматические соединения, множество алкалоидов различного строения и т. д.) может служить прекрасной иллюстрацией того, насколько широки возможности Природы в выборе структур органических соединений, выполняющих те или иные функции. Однако надо сказать, что в общем имеется немного достоверных сведений о реальном механизме действия химических медиаторов во взаимоотношениях растений и насекомых.

Может возникнуть вполне законный вопрос: какое отношение имеет органический синтез к рассматренным примерам, которые хотя и интересные, но скорее относящиеся к общей биологии? Самый главный вывод из рассмотренных выше примеров (а их число легко многократно умножить) состоит в том, что при решении вопроса о биологической активности или функции того или иного природного соединения нельзя ограничиваться только рассмотрением его возможных функций в организме-продуценте или его свойства как потенциально полезного лекарства. На самом деле адекватное рассмотрение этой проблемы требует системного подхода, учитывающего сложность взаимоотношений внутри биологических систем На всех уровнях организации - от клеток до биоценозов.

Рассмотренные выше примеры относятся к довольно простым случаям, когда химические вещества служат медиаторами простых и хорошо определенных взаимоотношений внутри организма или между немногими особями. На самом деле взаимоотношения между биологическими партнерами образуют сложно переплетенную сеть горизонтальных и вертикальных связей, охватывающих все сообщество. Стабильность интегрированной биологической системы как единого целого критически зависит от взаимодействия отдельных ее частей. Есть все основания предполагать, что химический канал связи в действительности является одной из важнейших составных частей системы контроля, обеспечивающего эффективность этого взаимодействия, хотя до сих пор мы не имеем целостного представления о системе химической коммуникации в сколько-нибудь сложных биологических сообществах.

Очевидно, что знание языка химической коммуникации (словаря сигналов) и его синтаксиса совершенно необходимо для установления разумных и взаимополезных отношений человека с окружающей живой природой. Это позволит нам остановить, наконец, бесконечные и бессмысленные войны с Природой в попытках истребить «вредные для человека» виды и перейти к диалогу на универсально понятном языке химических сигналов и, следовательно, к разумной регуляции наших отношений с другими живыми существами.

Когда речь идет о синтезе природного соединения, то, даже если неизвестно, для каких целей оно синтезируется живым организмом и отсутствуют данные о его биологической активности, сам факт выделения такого соединения из природных источников делает бесспорной необходимость его лабораторного синтеза. Подобная категоричность может, конечно, вызвать множество возражений, но вся история развития химии природных соединений представляет множество свидетельств в пользу справедливости этого тезиса.

## .4 Синтез как поиск (цель бесспорна, но не однозначна)

Синтез природных веществ, в том числе обладающих полезными свойствами, - это лишь одна, наиболее очевидная, но далеко не единственная задача органического синтеза. Как показывает весь опыт органической химии, вещества, обладающие полезными свойствами, могут быть получены не только путем копирования «изделий» Природы. Очень часто практически полезные вещества получаются в результате исследований, совершенно не связанных с синтезом природных соединений. Здесь, однако, возникает серьезная проблема, а именно: какие критерии могут быть положены в основу выбора конкретной цели синтеза и в какой степени предсказуемы свойства ранее неизвестного соединения? В действительности, многие свойства вещества могут быть надежно предсказаны a priori просто из анализа его структурной формулы. Так, не очень трудно четко указать на некий минимальный набор структурных элементов, которые должны присутствовать в молекуле вещества для того, чтобы оно обладало, скажем, свойствами красителя, душистого или взрывчатого вещества, инсектицида, клея, пластификатора или даже лекарства определенного спектра действия. Предсказания такого рода могут быть сделаны как на основании аналогии с уже имеющимися данными, так и на основе серьезного теоретического анализа. Однако наиболее общим и устойчивым свойством рекомендаций, полученных в результате такого анализа, является их неоднозначность.

Эмпирический выбор перспективного соединения среди большого числа родственных кандидатов особенно характерен для работ по созданию новых лекарственных и вообще биологически активных препаратов. Здесь теория (а чаще простая эмпирика) позволяет лишь предположить (но отнюдь не гарантировать!), что те или иные соединения, содержащие определенный набор структурных фрагментов, будут проявлять желаемую активность. Множество же других важнейших особенностей будущего лекарства, таких, как, токсичность, способность накапливаться в организме или, наоборот, быстро выводиться из него, возможные краткосрочные или долговременные побочные эффекты, комплекс физико-химических свойств, обусловливающих различные возможности введения в организм и устойчивость при хранении и стерилизации, совместимость с другими лекарственными препаратами и многие другие, почти не поддаются априорной оценке. Поэтому после обнаружения перспективной биологической активности того или иного вещества, выделенного из природного источника или синтезированного в лаборатории, всегда следует серия работ по синтезу ряда его аналогов и сравнительное изучение всего комплекса их свойств, существенных для оценки возможностей их практического использования.

Классическим примером может служить история создания сульфаниламидных препаратов. Первоначальным стимулом к изучению этих производных явилось наблюдение, что наличие сульфаниламидной группировки в молекуле азокрасителя резко увеличивает его способность связываться с шерстяными волокнами. В то время считалось также, что поскольку стенки бактерий состоят в основном из белковых молекул (что совершенно ошибочно!), то сульфаниламиды могут активно связываться и со стенками бактерий и таким образом ингибировать их рост. В ходе дальнейших исследований совершенно случайно была обнаружено, что сульфаниламид, «красный пронтозил», обладает удивительно высокой активностью против стрептококковой инфекции на мышах. Наиболее удивительной особенностью лекарственного действия было то, что препарат был очень активен в испытаниях на животных in vivo, но его активность падала почти до нуля при стандартных тестах на культурах бактерий in vitro. Разгадка этой тайны была вскоре найдена. Оказалось, что препарат сам по себе неактивен по отношению к стрептококкам, но в организме мыши он претерпевает восстановление (хорошо известная реакция азосоединений), давая сульфаниламид, который и является активным бактерицидом.

Вслед за этим открытием последовал настоящий взрыв синтетической активности, и к 1947 г. было получено и испытано в качестве потенциально полезных лекарственных препаратов более 5000 сульфаниламидов. В результате столь широкого скрининга удалось отобрать примерно 100 соединений, обладающих желаемым комплексом свойств. Из них менее дюжины оказались в конце концов практически пригодными в качестве лекарств, а некоторые из них до сих пор находятся в арсенале средств борьбы с бактериальными инфекциями.

Понятно, что, если возможно четко установить, какой именно структурный фрагмент ответственен за биологическую активность соединения (как, например, сульфаниламидная группа), поиск соединения, способного стать эффективным лекарственным препаратом, резко ускоряется. Однако лишь в очень редких случаях ситуация столь проста и, как правило, зависимость структура - активность имеет гораздо более сложный характер.

Большая часть синтетических исследований, упомянутых в настоящем разделе, обычно классифицируются как «синтез потенциально полезных веществ». Особое значение приобретает разработка достаточно общих синтетических схем, допускающих получение наборов соединений, отличающихся закономерными вариациями структурных параметров. Именно наличие таких наборов служит основой для установления корреляций «структура - свойство», без чего, конечно, невозможно вести рациональный поиск оптимальной (для данной цели) структуры. Иными словами, это стиль систематического поиска, трудоемкий, иногда даже скучный, но пока неизбежный. И хотя нередко из тысячи синтезированных разными исследователями соединений «в дело» пойдет лишь одно, нельзя считать, что 999 других были получены напрасно: ведь это одно было выбрано из всей тысячи! Без всего массива синтезированных и изученных соединений эта оптимальная структура вряд ли была найдена, ибо вероятность ее случайного обнаружения не превышает 1:1000.

## .5 Синтез как инструмент исследования

Во всех обсуждавшихся выше примерах синтез выполняет чисто препаративную функцию, т.е. поставляет нужные вещества. В принципе для решения таких задач не имеет значения, каким именно путем было получено данное вещество: его можно было выделить из природных источников или получить микробиологическим путем (хотя в большинстве случаев именно химический синтез оказывается наиболее общим и надежным способом).

Однако в некоторых областях синтез используется не просто в качестве удобного «подручного средства», а составляет самую суть задачи. Речь идет, в первую очередь, о встречном синтезе природных соединений или соединений, впервые полученных в результате неизвестных ранее химических превращений. В таких случаях наиболее надежным и бесспорным доказательством справедливости структуры, выведенной на основании обычных методов анализа, является его химический синтез и установление идентичности полученного вещества заведомого строения с исследуемым веществом. Подобное утверждение сегодня может показаться устаревшим. Действительно, такие мощные современные методы структурного анализа, как спектроскопия в ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной областях, ядерный магнитный резонанс, масс-спектрометрия высокого разрешения, казалось бы, обеспечивают возможность быстрого установления структур любой сложности. Однако нельзя забывать, что трактовка результатов, получаемых любым из этих физических методов, базируется прежде всего на аналогиях с известными соединениями и потому тем более надежна, чем ближе структура изучаемого соединения к уже изученным. В случае же необычных новых типов структур интерпретация спектров в структурных терминах может стать далеко не тривиальной задачей. Конечно, существует метод, свободный от этих ограничений, а именно рентгеноструктурный анализ (РСА). Этот метод справедливо считается абсолютным методом установления структуры, однако ему присущи ограничения другого, технического характера - он применим лишь в тех случаях, когда можно получить монокристалл исследуемого вещества, что достижимо далеко не всегда.

Другой, классический подход к установлению структуры вещества основан на его деструкции, т.е. на химической «разборке» молекулы на составные части и логической реконструкции исходной структуры на основе информации о строении этих составных частей. Этот путь, несмотря на его универсальную применимость, очень трудоемок и предполагает наличие значительных количеств анализируемого вещества. К тому же в ходе подобной деструкции почти неизбежна потеря части информации (в особенности стереохимической) относительно строения тех участков молекулы, по которым производится ее деструкция.

От всех упомянутых выше ограничений свободен встречный синтез. Если структура исследуемого вещества подтверждена его встречным синтезом, то она может считаться полностью доказанной, и этот «вердикт» не подлежит пересмотру.

Нередки ситуации, когда встречный синтез вообще оказывается единственным средством выбора между несколькими альтернативными структурами изучаемого вещества. Так бывает в тех случаях, когда вещество доступно в ничтожно малых количествах - в долях миллиграмма или даже микрограммах, - которых явно мало для использования деструктивных методов анализа и даже для применения современных спектральных методов. В то же время этих количеств вполне может хватить для идентификации вещества, т.е. установления тождественности двух его образцов, например, синтетического и природного.

В 1976-78 гг. ценой напряженного труда удалось выделить в чистом виде один из активнейших половых феромонов самки таракана Реriрlапе1а атеriсапа. Активность выделенного вещества, перипланона В, оказалась поистине удивительной - порог чувствительности особи составлял всего 10-13 г, и оно рассматривалось как перспективное средство борьбы с этим вездесущим насекомым. Однако в распоряжении исследователей имелось лишь ничтожно малое количество этого вещества (около 200 мкг перипланона В, выделенные из 75000 особей). Даже использование всего арсенала средств инструментального анализа не позволило однозначно установить его строение. С помощью этих методов удалось лишь выяснить некоторые основные особенности структуры, а именно: строение углеродного скелета, характер и распределение функциональных групп, но вопрос о стереохимии молекулы оставался открытым. Эту самую сложную часть задачи удалось решить лишь после того, как был выполнен полный синтез трех из четырех возможных диастереомеров перипланона В. Прямое сравнение синтезированных образцов с природным позволило установить, что стереохимия последнего соответствует показанной в формуле В. Минорный компонент природного феромона, перипланон А, был выделен в еще меньших количествах, и по данным первоначальных спектральных исследований ему была ошибочно приписана структура А. Истинную структуру В удалось выяснить только путем полного синтеза этого соединения. Благодаря интенсивным синтетическим исследованиям в этой области, был получен также ряд биологически активных аналогов из достаточно доступных предшественников.

Однако помимо той, иногда действительно ключевой роли, которую играет синтез при решении задач установления строения, у него есть еще другая, менее очевидная, но более общая и, пожалуй, более важная функция. Дело в том, что синтетическое исследование само по себе является наиболее мощным инструментом активного познания химии синтезируемых соединений. Действительно, только глубокое понимание химического своеобразия органического соединения позволяет успешно осуществить его целенаправленный синтез, но сами знания, необходимые для подобного понимания, эффективно накапливаются именно в ходе выполнения этого синтеза. Почему это так?

Первоначальный план синтеза обычно строится на хорошо известных синтетических методах, принципиальная пригодность которых для решения конкретной задачи не вызывает особых сомнений. И если все идет по плану, то мы тем самым получаем экспериментальное подтверждение справедливости наших предсказаний о химии конкретных соединений, участвующих в предпринятом синтезе. По этому поводу один из величайших синтетиков XX века лауреат Нобелевской премии Р. Вудворд писал: «Вряд ли можно отрицать, что успешный исход синтеза, состоящего из более чем 30 стадий, является суровым испытанием способности науки к предвидению, а также проверкой ее познавательной мощи в сфере изучаемых объектов».

Однако нередко при вторжении в новую «сферу изучаемых объектов» хорошо апробированные методы не срабатывают, и здесь и начинается самое интересное. Во-первых, сам факт такой «осечки» - это уже небольшое (a иногда и значительное) открытие - обнаружение неожиданной химической особенности, присущей изучаемой структуре. Причем маловероятно, чтобы особенность была обнаружена «просто» при изучении химии данного соединения вне связи с его синтезом. Маловероятно именно потому, что речь идет о хорошо изученных реакциях, результат которых казался точно предсказуемым и поэтому, если бы не потребности синтеза, то вряд ли имело cмысл ставить такой эксперимент. Во-вторых, существование конкретной синтетической цели не позволяет исследователю ограничиться индифферентной констатацией факта, что такая-то реакция в данном случае странным образом не идет или идет, но не так, как предполагалось. Затруднение нужно преодолеть, и наиболее эффективный путь для этого - понять причину возникновения аномалий, т. е. глубже разобраться в химии изучаемых соединений. Понимание причин наблюдаемых осложнений может помочь в .разработке нового варианта примененного метода. Если и таким путем преодолеть препятствие не удается, то приходится искать какие-то новые пути и привлекать для этого и методы и идеи из других, часто отдаленных областей химии. Такой напряженный и многогранный целенаправленный поиск решения дает в качестве «побочного продукта» новые и углубленные знания о реакционной способности органических соединений - знания, которые вряд ли бы были получены в обозримое время, если бы не возникло проблем с решением поставленной синтетической задачи.

В справедливости сказанного легко можно убедиться, обратившись к серии блестящих синтезов, выполненных в группе Кори. В своей Нобелевской лекции Кори специально подчеркнул, что «ключом к успеху множества многостадийных синтезов, которые были осуществлены в нашей лаборатории за последние годы, было изобретение новой методологии». Согласно его оценкам, не менее 50 новых методов было создано в ходе этих исследований.

Более того, подчас именно благодаря «осечкам» при применении хорошо известных методов к решению конкретной и казалось бы частной синтетической задачи удавалось обнаружить принципиально новые особенности строения и реакционной способности исследуемых объектов. Их последующее изучение приводило к результатам, важным для всей органической химии, далеко за пределами «сферы изучаемых объектов».

Органический синтез сегодняшнего дня успешно решает задачи получения молекулярных конструкций невероятной сложности. Закономерно, что на каждом этапе усложнения целей органического синтеза возникают неожиданные синтетические проблемы, обнаруживаются специфические особенности строения и реакционной способности, что не только стимулирует разработку новых синтетических методов, но и служит постоянным источником фактического материала для углубления уже сложившихся и создания новых концепций теоретической органической химии. Поэтому легко представить, насколько беднее и приземлениее выглядела бы органическая химия, если бы по какой-либо причине ей пришлось отказаться от синтеза как одной из главных своих задач.

## 1.6 Основные задачи органического синтеза

Пожалуй, главная, наиболее фундаментальная задача не только органической химии, но и всей химической науки - это установление зависимости свойств вещества (физических, химических, биологических) как функции главного в химии аргумента - молекулярной структуры. Подобные функциональные зависимости в принципе невозможно установить на примере одного соединения. Чтобы изучить или хотя бы обнаружить функциональную зависимость, надо проварьировать аргумент, т.е. изучить серию соединений различной структуры. Изменения структуры органического соединения могут происходить только дискретно, скачками, и какими бы минимальными они ни были, они в той или иной мере сказываются на всем комплексе свойств вещества. Поэтому любое органическое соединение представляет собой неповторимую химическую индивидуальность с единственной конкретной структурой и единственным набором свойств. Именно поэтому закономерности типа «структура - свойство» могут быть выражены в количественном виде лишь для ограниченного круга задач и объектов (как, например, это удается сделать в гамметовских корреляциях свободной энергии или в рассмотренном выше случае оценки зависимости цветности азокрасителей от природы хромофоров). В большинстве же случаев эти закономерности носят чисто качественный характер, и в поиске вещества с заданными свойствами неизбежен эмпирический подход, который предполагает синтез и всестороннее исследование серий родственных соединений с планомерно варьируемыми свойствами.

На протяжении всей истории органической химии в ней возникали и продолжают возникать проблемы теоретического характера, для решения которых необходимо было изучить те или иные соединения с экзотической (по крайней мере, для своего времени!) структурой. Для этого нужно было прежде всего их синтезировать и тем самым убедиться в возможности их существования. Изучение свойств таких соединений не только позволяло проверить справедливость предсказаний теории, но и во многих случаях служило импульсом к созданию новых теоретических концепций.

Расширение круга известных органических соединений - одна из традиционных и наиболее скромных сторон деятельности химиков-синтетиков. Скромных потому, что большинство таких синтезов носит весьма заурядный характер, и уже давно никого не удивляют работы, итогом которых является синтез десятков или даже сотен новых веществ. Понятно, что такой путь саморазвития был естественным и необходимым в эпоху становления органической химии. Однако в настоящее время, когда описаны миллионы органических соединений и их основные классы изучены достаточно подробно, такой «синтез ради синтеза» может показаться недопустимым излишеством. Стоит ли, в самом деле, отвлекать силы от целенаправленных исследований на синтез еще миллионов новых соединений, не зная, зачем они могут понадобится, вернее, даже зная наверняка, что сведения о большинстве из них просто застынут без движения в справочниках?

Как и все фундаментальные науки, органическая химия исследует неизвестное. Поэтому не представляется возможным предсказать открытия в той или иной ее области (или их невозможность) и тем более практическую значимость будущих открытий. С уверенностью, однако, можно утверждать, что если остановить развитие органической химии вширь, то не будет открытий как новых областей исследования, так и новых возможностей применения получаемых веществ.

Химики, получившие более 100 лет назад бензоат холестерина - типично рутинный (даже для того времени) синтез нового производного хорошо известного соединения, не могли подозревать, что открывают путь к созданию невероятного разнообразия устройств, в которых применяются жидкие кристаллы - новое состояние вещества, которое неожиданно было открыто на примере бензоата холестерина. Вспомним также, что составившее эпоху в химиотерапии открытие сульфаниламидных препаратов явилось абсолютно непредсказуемым следствием широких исследований, направленных на синтез сотен и сотен ароматических производных, потенциально полезных для создания новых азокрасителей.

Типичным примером искусственного создания совершенно новой области для исследования может служить химия фторорганических соединений. Эта область возникла из чисто академического вопроса, сродни детскому любопытству: а как будут выглядеть органические соединения, если в них все большее число атомов водорода замещать на атомы фтора? В свое время (в 1920-30-х годах) это была довольно трудоемкая область исследования, и сложность синтеза перфторированных органических соединений, казалось бы, навсегда предопределяла их судьбу - остаться в сфере интересов «чистой науки», без перспектив практического использования. Однако именно в этой области исследователей ожидали не только открытия в области теории, но и появление новых классов веществ с уникальными физико-химическими свойствами. Среди этих веществ следует упомянуть фторопласты [34], полимеры с исключительным набором полезных свойств, не заменимые в этом отношении никакими из известных природных или искусственных материалов; фреоны, на протяжении десятилетий служившие основой холодильной и аэрозольной техники; перфторированные производные типа перфтортетра- гидрофурана, неожиданно оказавшиеся великолепными растворителями - переносчиками кислорода (на основе последних и были разработаны искусственные кровезаменители, знаменитая «голубая кровь»). Несколько позднее была открыта еще одна область возможного практического применения фторпроизводных, на этот раз в медицине. Было обнаружено, что фторсодержащие аналоги природных метаболитов, которые почти неотличимы от нефторированных соединений по своим базовым структурным характеристикам, являются хорошими антиметаболитами - ингибиторами соответствующих ферментных систем, так что результатом их воздействия на клетку является блокирование определенных биохимических функций. Многие сотни такого рода соединений были синтезированы и использованы в биохимических и медицинских исследованиях. Один из наиболее известных представителей этого семейства, 5-фторурацил (фторированный аналог одного из нуклеиновых оснований, остатки которых входят в состав ДНК), нашел применение в качестве высокоактивного противоопухолевого препарата.

Кроме того необходимо сделать еще одно замечание, касающееся своеобразия органического синтеза. Присущий этой области науки созидательный характер проявляется еще и в том, что здесь любой грамотный результат, в том числе и неудачный с точки зрения первоначального замысла, представляет собой вклад в сокровищницу человеческих знаний. Действительно, синтез нового соединения, независимо от того, отвечают или нет его свойства ожиданиям экспериментатора, в любом случае остается синтезом нового, ранее неизвестного объекта природы, т. е. открытием.

# Раздел II. Разработка стратегии и тактики синтеза

## .1 Планирование синтеза

Любой органический синтез представляет собой определенную последовательность отдельных реакций, приводящих к заданной молекулярной структуре. Составление схемы того или иного синтеза является обычно результатом логического химического мышления. Однако существует много весьма сложных синтезов, планирование которых требует не только знаний, но и больших навыков.

При синтезе соединения В из соединения А используют ряд отдельных, логически оправданных стадий. Часто, когда схема синтеза составлена знающим и опытным синтетиком, работа идет настолько легко и быстро, что кажется, будто автор писал интуитивно, не задумываясь над поставленной задачей. Но такое впечатление ошибочно: умение быстро логически мыслить является результатом приобретенного опыта.

Синтез - это конструирование молекулы, имеющей определенное строение. Иногда это конструирование представляет собой довольно простую операцию, например, если нужно лишь заменить одну функциональную группу на другую или когда требуется провести перегруппировку углеродного скелета простой молекулы.

Однако одновременное изменение и углеродного скелета, и функциональных групп может потребовать значительно больших усилий при планировании. К счастью, обычно имеется не один путь синтеза соединения В из соединения А. Фактически часто приходится решать, какой из двух или трех равно возможных путей лучше выбрать. В таких случаях необходимо рассмотреть следующие вопросы:

1. Насколько доступны исходные вещества?

2. Какой путь дает наибольший суммарный выход?

3. Какой путь связан с наименьшим числом отдельных стадий?

4. Какова стоимость исходных веществ и реагентов?

5. Какой из путей требует наименьших затрат времени и труда?

6. Кроме того, необходимо учитывать легкость очистки продуктов реакций, их устойчивость, безопасность проведения тех или иных операций, токсичность используемых реагентов и т. д.

В разработке стратегии того или иного конкретного синтеза можно столкнуться с одним из двух предельных случаев:

1. задано исходное соединение - необходимо найти пути перехода от него к целевому продукту;

2. выбор исходных соединений произволен и ограничен лишь их доступностью - необходимо произвести анализ структуры целевого соединения с тем, чтобы найти пути его синтеза из доступных исходных.

Обычно в реальном синтезе можно обнаружить элементы и того, и другого подхода.

## .2 Планирование «от исходных соединений»

Такое планирование оправдано в тех случаях, когда потенциальное исходное соединение является «бросовым» товаром (например, является отходом того или иного производства и желательна его рациональная утилизация, либо когда в целевой молекуле легко распознать структурные фрагменты, отвечающие доступным соединениям. Наиболее выразительным примером второй ситуации может служить синтез биополимеров (белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот). Все они построены из небольших мономерных блоков, соединенных через гетероатомы. Такими мономерами для полипептидов и белков являются аминокислоты, для полисахаридов - моносахариды, а для нуклеиновых кислот - нуклеотиды. В биополимерах эти мономеры соединены амидной, О-гликозидной и фосфодиэфирной связями соответственно. Такие связи легко расщепляются при химическом или ферментативном гидролизе. Обратное превращение - сборка межмономерных связей - представляет собой обычную трансформацию функциональных групп исходя из легко доступных мономеров. Таким образом, ретросинтетический анализ целевого биополимера сводится просто к выяснению вопроса о том, какие именно мономерные единицы необходимо соединить. Подобное почти автоматическое нахождение исходных соединений никоим образом не ведет к столь же «автоматической» стратегии и тактике сборки целевой молекулы.

## 2.3 Планирование «от целевой структуры»

На практике далеко не всегда удается воспользоваться теми преимуществами, которые сулит столь точный выбор исходных соединений, как в биомиметическом подходе. Гораздо чаще анализ сложной молекулы не позволяет в ее структуре усмотреть «подсказку», указывающую на подходящие исходные соединения и пути перехода от них к целевой структуре.

Общий и более надежный (хотя и значительно более длинный) путь к решению состоит в кропотливом логическом анализе, содержание которого - последователъная разборка целевой структуры на все более и более простые предшественники, ведущая в конечном итоге к доступным исходным соединениям. Согласно Кори, «ретросинтетический анализ - это метод решения задачи трансформации структуры целевой молекулы в последовательность прогрессивно упрощающихся структур по схеме, завершающейся простыми или продажными исходными соединениями, которые можно использовать для химического синтеза». Общая методология такого подхода и его приложения к решению конкретных синтетических задач суммированы в блестящей монографии Кори и Ченга.

Ретросинтетическое упрощение любой целевой молекулы состоит в последовательных разборках («disconnections», по оригинальной терминологии Кори) входящих в ее состав связей. В принципе такой анализ можно начать с любой связи и шаг за шагом довести его до простейших предшественников. Однако если такую последовательную разборку вести бессистемно, то это приведет к почти бесконечному числу вариантов, что сделает сам подход бесполезным с практической точки зрения. В то же время продуманный ретросинтетический анализ, управляемый химической логикой и подчиненный тщательно отобранным критериям выбора каждого шага, оказывается мощным инструментом для разработки эффективной стратегии синтеза. При таком использовании этого инструмента можно обнаружить несколько достаточно хорошо различимых этапов. Среди них наиболее труден и наиболее важен первый шаг в разборке целевой структуры.

Еще до первых попыток ретросинтетической разборки целевой молекулы бывает полезно проанализировать общий характер синтетической задачи с тем, чтобы выделить стратегические подзадачи, характерные для данной структуры, и определить оптимальную последовательность решения этих субзадач.

Еще до первых попыток ретросинтетической разборки целевой молекулы бывает полезно проанализировать общий характер синтетической задачи с тем, чтобы выделить стратегические подзадачи, характерные для данной структуры, и определить оптимальную последовательность решения этих субзадач. Так, например, в известном синтезе стероидов по Вудворду ключевой проблемой являлась сборка тетрациклической системы с функциональными группами при С-3 и С-17. Кетогруппа при С-3 была необходима для введения функциональных групп в циклы А и В, а функциональная группа при С-17 обеспечивала возможность введения в это положение заместителя. Как мы уже знаем, трансформация имеющихся функциональных групп обычно не составляет проблемы, так же как и введение алкильного заместителя к функционализированному центру. Таким образом, в первом приближении конкретная природа функциональных групп, введенных в определенное положение промежуточного продукта синтеза, не столь важна, поскольку такие группы могут быть далее модифицированы (или удалены) таким образом, чтобы получить имеющийся в целевом соединении структурный и функциональный ансамбль.

Вудвордовский синтез иллюстрирует общую идею начальных шагов ретросинтетического анализа: начинать с отщепления «привесков» (алкильных, арильных групп и т.п.), заменяя их функциональными группами в соответствующих положениях. Такие «отстригаемые» группы, по всей вероятности, легко смогут быть введены на место на заключительных стадиях синтеза (при условии, что синтез правильно спланирован и что не сработает «закон Мерфи»).

Сходным образом, если в составе структуры имеются гетероатомы, не включенные в гетероароматические циклы, имеет смысл начинать ретросинтетический анализ с разборки связей углерод - гетероатом, поскольку обратные операции сборки таких связей обычно представляют собой в сущности достаточно тривиальные трансформации функциональных групп. Наличие в целевой молекуле малых циклов (таких, как циклопропановые или эпоксидные) почти автоматически диктует разборку этих фрагментов на первых стадиях ретросинтетического анализа, так как такие группировки можно ввести с помощью очень надежных общих методов.

Преимущества, достигаемые путем предварительного ретросинтетического упрощения целевой структуры, достаточно очевидны. Прежде всего, это позволяет отнести на заключительные стадии синтеза наиболее надежные, не вызывающие затруднений реакции, тогда как потенциально рискованные сдвигаюся на начальные этапы синтеза. Такая композиция схемы существенно снижает затраты времени и средств в случае (всегда возможной) неудачи. С другой стороны, и это очень важный аспект, стратегия предварительного упрощения целевой структуры устраняет трудности, связанные с «протаскиванием» высокореакционноспособных, лабильных функциональных групп через многостадийные последовательности других реакций и тем самым снимает многие проблемы обеспечения селективности последних.

Таким образом, после отщепления боковых цепей («привесков») и удаления или надлежащей трансформации функциональных групп и других легко встраиваемых фрагментов, ретросинтетический анализ приводит к вычленению «стратегического кора» целевой молекулы, т.е. той ее структурной основы, построение которой и составляет истинную стратегическую задачу всего синтеза.

## .4 Базовые рекомендации по разработке стратегии

Итак, на ряде типичных примеров можно увидеть, как планируют и как осуществляют современные органические синтезы. Естественно напрашивается вопрос: «Нельзя ли сформулировать общие правила, следуя которым можно освоить это искусство и научиться строить оптимальные синтетические планы?» Скажем сразу, что такого набора жестких правил не существует - творческая деятельность химика-синтетика справедливо называется творческой именно потому, что для нее нет готовых алгоритмов. Тем не менее, названные ниже несколько общих рекомендаций безусловно полезно принимать во внимание при планировании синтеза.

. Произвести тщательное изучение целевой структуры, как единого целого. Назначение этой начальной стадии планирования состоит в том, чтобы уяснить себе общий характер задачи синтеза и его субзадач с тем, чтобы выделить среди них собственно стратегические.

Центральная (стратегическая) проблема синтеза полифункциональных ациклических соединений (например, многих феромонов) - построение алифатической цепи, содержащей двойные связи нужной конфигурации в определенных положениях. Поэтому стратегия синтеза таких соединений может основываться либо на выявлении ненасыщенных синтонов с двойными связями требуемой конфигурации (как это было сделано в синтезе ювенильного гормона), либо на применении стереоселективных реакций для построения цепи, таких, как карбометаллирование алкинов.

В области синтеза простагландинов целостный анализ целевой структуры сразу же позволяет обнаружить генеральную стратегическую задачу: построить циклопентаноновую группировку с двумя боковыми цепями в требуемых положениях и с заданной стереохимией. Учет этих структурных особенностей приводит к разработке двух альтернативных подходов. В первом из них требуемая конфигурация создается путем выбора циклических предшественников со строго определенной ориентацией функционализированных заместителей (например, использование норборненового промежуточного продукта).

Наконец, рассмотрение целевой структуры как целостной молекулярной системы (а не как суммы соединенных фрагментов) позволяет иной раз обнаружить очень эффективные пути ее синтеза, такие, как кратчайшие схемы построения молекул эстрона, использованные Фольгардтом и Николау, или резистомицина в синтезе Келли.

. Избрать стратегическую реакцию. Известен ряд примеров использования стратегических реакций или тандема из нескольких реакций для сборки основного кора целевой молекулы. В синтезе 9-изоцианопупукеанона это была реакция Дильса-Альдера, в синтезе гельминтоспораля - альдольная конденсация, в синтезе эстрона по Торгову - последовательность реакций, ведущих к сборке цикла С, в синтезе перипланона - гидрокси-перегруппировка Коупа, в синтезе баскетана и кубана - комбинация [4+2]- и [2+2]-циклоприсоединения, в синтезах эстрона по Фольгардгу и по Николау - использование производных о-хинодиметана как диеновой компоненты реакции Дильса-Альдера.

Выбор стратегической реакции автоматически определяет как общую композицию схемы, так и последовательность стадий ретросинтетического анализа. Критерии выбора оптимальной стратегической реакции могут, вообще говоря, быть весьма разнообразными, но почти всегда приоритетным является требование обеспечения конвергентности общей схемы. Полезно также помнить, что при прочих равных условиях внутримолекулярные версии реакций почти неизменно оказываются гораздо эффективнее, чем их межмолекулярные аналоги, и потому особенно часто используются в современном синтезе.

. Избрать стратегическую связь. Эта рекомендация действенна в тех многочисленных случаях, когда первоначальный анализ целевой структуры не позволяет найти эффективную стратегическую реакцию, а потому приходится прибегать к ступенчатой разборке молекулы, связь за связью. Выбор первой связи в такой последовательности (стратегической связи, SB) предопределяет последовательность дальнейших шагов ретросинтетического анализа. Этот подход был проиллюстрирован синтезами квадрона.

Для выбора SB не существует твердых правил. Более того, нельзя сформулировать общие и строгие критерии такого отбора, применимые для анализа любой целевой структуры, поскольку каждая из них представляет собой уникальный ансамбль атомов. Есть, однако, несколько критериев, применение которых существенно упрощают задачу в тех случаях, когда требуется производить ступенчатую разбору целевой молекулы.

Разумеется, целесообразно избрать на роль SB такую связь, разборка которой ведет к максимальному упрощению молекулы. Например, для полициклических систем таковой обычно оказывается связь, разборка которой генерирует структуры с минимальным числом «привесков», циклических фрагментов, перекрытых мостиками, и циклов среднего размера. Иначе говоря, кандидатов на роль SB следует искать среди связей в мостиковых циклах, и связей, примыкающих к атомам, общим для нескольких циклов.

К вопросу о выборе SB, можно добавить, что эта задача значительно упрощается в тех случаях, когда при анализе целевой структуры уже с первого взгляда можно обнаружить связи, явно не пригодные на роль стратегических. Это связи в составе гетероциклических и карбоциклических ароматических систем и связи, локализованные в составе других легко доступных фрагментов (таких, как остатки моносахаридов, природных аминокислот, природных жирных кислот и т.п.).

. Произвести первичную ретросинтетическую обработку целевой структуры. Это очень важная стадия, существенная для всех названных выше процедур. Ее основная задача - выяснить кратчайшие пути для ретросинтетического создания комбинации функциональных групп (ретрона), позволяющей применить избранный трансформ. В случае твистана, например, применение алкилирования енолята для построения связи а потребовало ретросинтетического введения карбонильной группы в целевую молекулу, что трансформировало последнюю в непосредственный предшественник, содержащий необходимый ретрон.

Нередко случается так, что первичная ретро синтетическая модификация целевой структуры сопряжена с введением нескольких дополнительных стадий, удлиняющих общую схему синтеза. Тем не менее, выигрыш, который достигается за счет обеспеченной такими модификациями возможности использовать эффективную стратегическую реакцию, обычно с избытком компенсирует эти потери.

Следует также иметь в виду, что при первичной ретросинтетической обработке целевой структуры не только имеющийся в ней набор и расположения функциональных групп, но и сама структура скелета не должны рассматриваться как жестко фиксированная данность. Напротив, анализ возможных скелетных перестроек (в том числе перегруппировочных трансформов) может привести к воистину впечатляющим решениям. Поучительным примером плодотворности такого подхода может служить найденный Мета путь синтеза трициклопентаноидов (схема 3.22). Как помнит читатель, в этом синтезе первая стадия ретросинтетического анализа состояла в замыкании четырехчленного цикла путем кросс-сочетания боковых граней циклопенте- новых циклов субцелевой молекулы, что открывало возможность для успешного применения хорошо разработанной последовательности реакций: [2 + 4]- и [2 + 2]-циклоприсоединения.

Наконец, важный аспект предварительного изучения целевой структуры состоит в ретросинтетическом удалении всех тех ее фрагментов и группировок, которые не являются принципиально значимыми для разработки стратегической концепции. Результатом таких операций является выявление стратегического кора молекулы. Для достижения этой цели могут быть использованы самые разнообразные ретросинтетические операции, как было показано выше на многочисленных примерах.

Порядок, в котором были перечислены общие рекомендации, никоим образом не следует рассматривать как предпочтительную последовательность шагов ретросинтетического анализа. Для практических целей все эти рекомендации целесообразно одновременно иметь в виду не только в начале анализа, но на всем протяжении «нисхождения» от целевой структуры к простым исходным соединениям.

Можно, наверное, не упоминать о том, что оптимальный путь должен включать наиболее эффективные синтетические методы, обеспечивающие максимальные выходы и селективность реакций на стадиях. К тому же разряду очевидных требований относится простота операций, необходимых для выделения и очистки продуктов реакций, а такие технические задачи могут, как уже упоминалось, оказаться ахиллесовой пятой самой блистательной во всех остальных отношениях синтетической схемы.

Несомненно, приведенные выше рекомендации вполне очевидны - их мог бы сформулировать любой химик еще в 1920-х годах. Однако только достигнутые в последние десятилетие успехи в развитии новых синтетических методов позволили превратить их из умозрительных благих пожеланий в надежную систему мышления, опирающуюся на прочный методический фундамент.

Очевидно, что стратегический арсенал современного органического синтеза не есть застывшая, сформировавшаяся раз и навсегда система - в нем отражается достигнутый на сегодня уровень искусства в области синтетических методов. Должно быть совершенно ясно, что эффективное использование обсуждавшихся рекомендаций возможно только на базе широкой химической эрудиции, независимо от того, идет ли речь о стратегических реакциях или трансформациях функциональных групп. Точно так же применение концепции синтонов требует глубоких познаний в основных тенденциях и достижениях соответствующей области органической химии. Все сказанное приводит к главной рекомендации, адресованной любому органику-синтетику: читать и анализировать текущую научную литературу.

## .5 Компьютер как гид и помощник в ретросинтетическом анализе

Необходимость собирать и анализировать большие объемы химической информации, растущие буквально ежедневно, приводит нас к следующим соображениям: Определенно было бы странно в наши дни, если бы не предпринимались поиски возможностей при составлении планов синтезов привлечь в помощники искусственный интеллект.

Методы современной органической химии позволяют «превратить что угодно во что угодно». Поэтому в принципе ретросинтетический анализ можно начинать с любой произвольно выбранной связи. Следовательно, если в памяти компьютера содержится исчерпывающая база данных по синтетическим методам плюс программа упрощения структуры путем последовательной разборки связей, то такой компьютер сможет генерировать множество ретросинтетических схем, ведущих в итоге к простым исходным соединениям. В действительности число таких формально правильных схем может оказаться столь велико, что выбрать среди них несколько достаточно осмысленных путей будет чрезвычайно трудно, а то и просто невозможно. Таким образом, практически полезная программа должна включать химическую логику, способную производить определенную селекцию вариантов, давая на выходе лишь те, которые имеют лучшие шансы на реализацию. Программа должна также распознавать и обрывать тупиковые, химически бессмысленные ветви. Кроме того, очевидно, что нецелесообразно выполнять поиск ретросинтетических путей в полностью автоматическом режиме, т. е. без активного вмешательства человеческого интеллекта. Было разработано несколько существенно различных концепций создания программ для разработки стратегий синтеза с помощью компьютера.

Первоначально идея применения компьютера в практике органического синтеза была выдвинута в публикации Влэдуца в 1963 г., однако истинное значение исследований в этой области было обосновано только в 1969 г. в работах Кори и Уипке. Ниже мы разберем некоторые аспекты методологии, разработанной этой группой.

Первым естественным шагом в развитии такого проекта было создание возможности вводить и получать химическую информацию на языке и в формате, привычных для химиков, с тем, чтобы они могли работать с компьютером в режиме диалога. Так называемая система LHASA («Logic and Heuristic Applied to Synthetic Analysis»), разработанная группой Кори, позволяет к тому же химику непосредственно вмешиваться в ее работу на любой стадии ретросинтетического анализа. В сущности, эта система помещает химика-пользователя за пульт управления, так что он (или она) имеет возможность с самого начала избрать направление ретросинтетического поиска, а затем отвергать тот или иной мало перспективный путь и направлять поиск в более многообещающую сторону («обрезать неплодоносные ветви» ретросинтетического древа). Благодаря такому взаимодействию химика с компьютером (точнее говоря, с системой) искусство каждого из них дополняет друг друга. Действительно, даже искушенный химик-синтетик может «зевнуть» тот или иной нетривиальный ретросинтетический путь, тогда как система специально нацелена на исчерпывающий перебор всех вариантов, удовлетворяющих определенному набору критериев. В то же время химик имеет возможность полностью использовать свой опыт, интуицию и профессиональное чутье для окончательного выбора наиболее многообещающего направления последовательного ретросинтетического анализа.

Гибкость и широкая область применения являются важнейшими особенностями системы LHASA. Она включает набор хорошо разработанных подпрограмм и процедур, обеспечивающих эффективные многоступенчатые трансформации целевой структуры. Как критерии выбора стратегической связи, так и природу избираемой стратегической реакции можно варьировать, не нарушая общую структуру системы. В результате система LHASA может успешно применяться как достаточно универсальный инструмент анализа самых разнообразных целевых соединений.

Рассмотренный выше подход Кори-Уипке состоит в поиске ретросинтетического пути с помощью компьютера в интерактивном режиме, где пользователь может направить поиск по наиболее многообещающему пути. При этом роль компьютера состоит в накоплении, хранении и переработке химической информации, поддающейся формализации, в то время как на долю химика-пользователя остается управление направлением поиска и принятие окончательных решений.

Иной принцип положен в основу системы SYNGET, разработанной в лаборатории Хендриксона. Эта система не интерактивная, «независимая от предвзятого мнения пользователя». Она направлена на генерацию оптимальных путей для конвергентной сборки целевой молекулы из доступных исходных материалов. На первом этапе работы системы структура подвергается анализу с целью обнаружения набора связей, особенно пригодных для двух последовательных разборок, ведущих к четырем (или меньше) предшественникам, скелет которых отвечает скелету соединений, содержащихся в каталоге (последний включает около 6000 соединений). После этого система генерирует изменения функциональности, требующиеся для образования каждой образуемой связи, иначе говоря, генерирует необходимый ретрон (используя терминологию Кори, хотя Хендриксон не использует этот термин), т. е. устанавливает необходимую картину функциональности исходных соединений. Если последние отсутствуют в каталоге, делаются попытки генерировать необходимые производные путем рефункционализации доступных соединений. Система эффективно функционирует без участия пользователя в случае не слишком сложных структур и открывает возможность исчерпывающего анализа всех допустимых простых путей, ведущих к синтезу целевого соединения из доступных исходных.

Как отмечали в своем обзоре Берсон и Эсак, «история применения компьютера в любой области отличается первоначальным сверхоптимизмом, обусловленным большими успехами применения компьютеров для решения простых модельных задач в своей области. Однако переход от них к задачам реальным и более сложным оказывается значительно труднее, чем предполагалось в начале». Действительно, общее отношение к эффективности применения компьютера в разработке планов синтезов в настоящее время гораздо более сдержанное, чем это было 30 лет назад, сразу же после этапных публикаций группы Кори. Тем не менее сохраняется огромный потенциал применения мощностей современных компьютеров для решения синтетических задач. Основная область применения этих инструментов была следующим образом очерчена в обзоре Хендриксона:

1. Сложные вычисления: молекулярные свойства, реакционная динамика, молекулярное моделирование.

2. Хранение и предоставление информации: очень большие массивы сохраняемых данных, возможность доступа к которым полностью зависит от эффективности системы поиска.

. Искусственный интеллект для решения интеллектуальных задач: дизайн синтеза и анализ структур.

. Автоматизация лабораторных экспериментов: роботизация серийных экспериментов, имеющих целью оптимизацию условий проведения реакций.

Неудивительно, что эти инструменты становятся рутинной составляющей арсенала средств, используемых человеческим интеллектом при обращении к задачам конструирования молекул разнообразной сложности. Нет разумных оснований ожидать, что компьютеры любой мощности когда-либо смогут обеспечить окончательное решение проблемы полного синтеза. Конечная цель «компьютерной химии» совершенно иная - она состоит в том, чтобы освободить химика от необходимости тратить умственные усилия на решение рутинных задач органического синтеза и высвободить все силы для использования собственного воображения и интуиции - этих наиболее значимых и уникальных особенностей творческой деятельности человека.

Работа с компьютером требует загрузки в его память огромного объема информации, касающейся структур и реакционной способности химических соединений, реакций и реагентов, а также разработки программ, способных обрабатывать эту информацию. Эти потребности служат мощным стимулом к тщательному анализу эмпирического материала, накопленного поколениями химиков-синтетиков. В результате становится возможным обобщить этот гигантский опыт в виде ряда ясно сформулированных концепций, таких, например, как методы ретросинтетического анализа Кори. В значительной мере благодаря этим усилиям органический синтез вырастает в самостоятельную научную дисциплину, обладающую своей методологией, развитыми подходами и инструментарием. Организация, систематизация и формализация накопленного опыта, достигнутые в настоящее время в этой дисциплине, делает ее гораздо более доступной для изучения и тем самым позволяет входящим в эту область овладеть мастерством, тем самым мастерством, которому можно и нужно научится в не меньшей степени, чем любому другому профессиональному уменью.

# Раздел III. Стереохимический контроль реакций

## .1 Факторы, влияющие на ход реакции

На ход реакции оказывают влияние многочисленные факторы. В их число входят:

1. молекулярная геометрия реагирующих веществ;

2. энергия активации, требуемая для образования различных промежуточных продуктов реакции;

. источник энергии (теплота, ИК-, УФ-излучение);

. механизм реакции;

. использованный растворитель;

. общее изменение свободной энергии.

Эти факторы определяют пространственное строение продуктов реакции, соотношение изомеров, степень превращения, время достижения равновесия и т. д.

Выявление и учет этих факторов является необходимым условием для успешного планирования и выполнения синтеза; оно помогает решать многие практические вопросы, возникающие в процессе экспериментальной работы, например вопрос о том, стоит ли отдельную реакцию доводить до состояния равновесия или прерывать ее раньше, какой должна быть полярность растворителя, какое пространственное строение должны иметь исходные вещества.

## .2 Стереоселективность

Стереоселективной называется такая реакция, которая приводит к преимущественному образованию одного из нескольких возможных пространственных изомеров: Например, при взаимодействии брома с ацетилендикарбоновой кислотой соответствующий транс-дибромид получается в большем количестве, чем цис-изомер, т. е. транс- изомер образуется избирательно.

Естественно, что стереоселективность является следствием действия таких различных факторов, как структура, распределение электронной плотности, кинетика, термодинамика реакций и т. д. Структура молекулы в сочетании с механизмом реакции, в которой она участвует, могут быть причиной 100%-ной стереоселективности. Далее рассмотрим более подробно некоторые факторы, способствующие протеканию стереоселективных реакций.

## 3.3 Кинетический контроль

Кинетика реакции определяет, какой изомерный продукт реакции будет образовываться с наибольшей скоростью. Например, при сульфировании нафталина получаются две изомерные сульфокислоты.

До тех пор пока реакция не достигла равновесия (реакция проводится при 80°С), скорость образования α-изомера намного больше, чем β-изомера, т. е. k1>k2. Следовательно, основным продуктом реакции в условиях кинетического контроля является α-изомер, так как данная температура реакции способствует наиболее быстрому его образованию. Интересно отметить, что α-изомер не обладает достаточной устойчивостью, так как из-за наличия атома водорода в пери-(8-)положении к сульфогруппе последняя находится в пространственно затрудненном состоянии. Действительно, кинетически контролируемые процессы довольно часто приводят к образованию термодинамически менее стабильных изомеров, β-Изомер пространственно не затруднен и потому более стабилен. При более высоких температурах (порядка 160°С) образуется почти исключительно β-изомер. Температурный режим реакции имеет обычно существенное значение и может оказать определяющее влияние на течение реакции. Считается, что при повышении температуры на 10°С скорость реакции увеличивается примерно вдвое. Однако при изменении температуры на 10°С скорости различных реакций изменяются не совсем одинаково.

Различие в изменении скорости при изменении температуры может обусловливать значительное изменение соотношения изомеров, получаемых в некоторых реакциях. Рассмотрим случай, когда вещество А, взаимодействуя с реагентами, дает соединения В и С.



Предположим, что скорость реакции А → В увеличивается в два раза при повышении температуры на 10°С, а скорость реакции А → С возрастает при этом в три раза. Допустим, что при 30°С скорости этих двух реакций равны (2 моль/ч), т. е. образуется смесь равных количеств В и С. Если теперь повысить температуру реакции до 80° С (увеличить на 50°С), т. е. увеличить пять раз по 10°С, то скорость реакции А → В удвоится пять раз, т. е. возрастет в 25, или в 32 раза. Скорость же реакции А → С утроится пять раз и, следовательно, увеличится в 35, или в 243 раза. Скорости образования В и С станут соответственно равны: В / (2 моль/ч) \* 32 =64 моль/ч, С / (2 моль/ч) \* 243 = 486 моль/ч, что соответствует соотношению С : В = 7,6 : 1. Выходы В и С составят 12% и 88% соответсвенно.

При температуре 130°С выход В и С будет равен соответственно 2% и 98%. Если температуру понизить до -20° С (на 50°С), то соотношение В и С станет равным 7,6 : 1, т. е. будет обратным соотношению их при 80 ° С. Это приведет к тому, что продукты реакции будут содержать 88% В и 12% С.

## 3.5 Термодинамический контроль

Химическая термодинамика помогает понять роль соотношения энергий исходного и конечного состояний реагирующей системы. О степени образования изомеров А и В в той или иной реакции при отсутствии кинетических данных можно судить по уравнению зависимости свободной энергии от константы равновесия. С другой стороны, кинетическая информация дает сравнительные скорости образования двух изомеров. Следовательно, если реакцию останавливают до достижения равновесия, то соотношение полученных изомеров представляет собой результат кинетического контроля, а изомер, полученный в преобладающем количестве, не обязательно термодинамически наиболее стабилен. В условиях же равновесия основным продуктом реакции будет наиболее термодинамически устойчивый изомер.

Ранее говорилось о том, что основным продуктом сульфирования нафталина при 80°С является α-изомер, а при 160° С реакция приводит главным образом к продукту β-замещения. Причина этой кажущейся аномалии заключается не в том, что при 160° С скорость образования β-изомера выше, а в том, что при 80°С реакция достигает положения равновесия очень медленно и останавливается прежде, чем соотношение изомеров, полученных в условиях кинетического контроля, достигает равновесного значения. Но при 160°С реакция быстро достигает положения равновесия, в условиях которого образуется термодинамически более стабильный β-изомер; иначе говоря, действует термодинамический контроль.

Термодинамический контроль может быть с успехом применен в синтетической работе, если известны изменения свободной энергии для реакции, приводящей к образованию двух или более стереоизомерных продуктов (во многих случаях достаточно знать изменения энтальпии). Если же такие изменения не известны (что обычно и встречается), то определяют соотношение изомеров в условиях кинетического контроля и затем подвергают реакционную смесь дальнейшему нагреванию (с катализатором и без него). Если в результате нагревания при равновесии (условия термодинамического контроля) соотношение изомеров изменилось, эти данные учитывают и используют в дальнейшем для увеличения выхода изомера, имеющего необходимое пространственное строение. Состав смеси можно определять по спектрам поглощения (ИК-, УФ-, видимая область и т. д.), с помощью хроматографии (газовая, бумажная, колоночная, тонкослойная и т. п.), резонансной спектроскопии (ядерной или электронной), масс-спектроскопии и т. д.

# Раздел IV. Молекулярный дизайн

## .1 Понятие и направления молекулярного дизайна

Можно сказать, что с самого своего возникновения органический синтез был основан на молекулярном дизайне. Действительно, классические синтетические достижения, такие, как синтез тропинона Робинсона или циклоок- татетраена Вильштеттера, имели столь четко поставленную цель, были столь тщательно спланированы и выполнены, что к ним вполне мог бы быть применен термин «молекулярный дизайн». Тем не менее, лишь в последнее время этот термин становится широко употребимым, причем отнюдь не как новомодное словечко, придуманное с целью привлечь к себе внимание. В этой главе мы стремимся рассмотреть некоторые важнейшие тенденции развития современного молекулярного дизайна, уделив основное внимание особенностям исследований в этой области.

Хотя пока нет строгого определения термина «молекулярный дизайн», можно для удобства выделить два направления, сложившиеся в этой области, которые мы назовем «структурно-ориентированным дизайном» и «функционально-ориентированным дизайном».

К структурно-ориентировавнному дизайну мы относим работы по созданию молекул с необычными структурными характеристиками, причем не обязательно в связи с какими-то полезными свойствами получающихся новых веществ. Такое направление немедленно ассоциируется с множеством классических исследований, таких, как обсуждавшиеся выше синтезы цик- лоокгатетраена, бензола Дьюара или астерана. Более свежие примеры - синтезы додекаэдрана и производных теграэдрана. Цель исследований в этой области состоит в том, чтобы придумать и затем синтезировать некоторые нетривиальные молекулы, имеющие определенные уникальные особенности. Очень часто уникальность целевых структур состоит в общей форме молекул (таких, как додекаэдран или катенаны), которые во всех остальных отношениях построены в соответствии с классическими концепциями структурной теории. В то же время целый ряд беспрецедентных по структуре соединений появился недавно в результате исследований, направленных на выяснение пределов применимости классического описания структуры молекул органических соединений. Нередко такие работы требуют от исследователя напряжения всего доступного ему воображения и мастерства для наилучшего достижения узких эзотерических целей. Если бы это было единственной мотивацией, своего рода искусством для искусства или спортом, то такие усилия можно было бы считать всего лишь примером проявления тщеславия и эгоизма ученых при выборе предмета исследований. Нельзя, однако, упускать из виду того, что работы в области структурно-ориентированного дизайна в действительности проводятся вблизи границы, которая в органической химии отделяет известное от неизвестного. Таким образом, их непосредственным результатом является существенное расширение многообразия объектов, изучаемых этой наукой. Еще более важно, что проникновение в эту область новых соединений и новых структурных типов оказывается исключительно плодотворным, приносящим множество неожиданных открытий с важными последствиями как для академической, так и прикладной науки.

Функционально-ориентированный дизайн решает задачу синтеза соединений, которые должны обладать набором четко определенных, заранее заданных свойств. Здесь конечная цель состоит в оптимизации структуры целевого соединения с тем, чтобы добиться максимальной эффективности в выполнении им требуемой функции. Это могут быть такие важные физические свойства, как электропроводность (создание органических металлов) или способность образовывать жидкие кристаллы; химические свойства, как, например, каталитическая активность, подобная активности биологических катализаторов (ферментов), или просто определенная реакционная способность, отвечающая тем или иным нуждам синтеза; биологическая активность, в конечном счете направленная на лечение определенных болезней или на борьбу с насекомыми-вредителями. Здесь снова можно сказать, что все это - наиболее обычные задачи, с которыми органическая химия имела дело уже в течение столетия, задолго до появления термина «молекулярный дизайн». Однако традиционный поиск полезных соединений ранее шел в основном методом проб и ошибок, а потому поглощал огромное количество труда и времени на синтез тысяч аналогов, необходимых для нахождения одного из них, отвечающего поставленной задаче. В настоящее время ясно обнаруживается тенденция двигаться в этой области гораздо более экономными путями. Достаточно часто еще в начале подобных проектов теперь применяют разнообразные методы молекулярного моделирования, позволяющее с разумной вероятностью установить тот набор структурных параметров, наличие которых должно обеспечить целевому соединению способность выполнять заданную функцию. Результаты первоначальных экспериментов используют далее для корректировки исходных планов и более точного фокусирования направлений исследования. При этом иной раз удается сузить область поиска целевой структуры до всего нескольких многообещающих кандидатов. При этом сплошь и рядом функционально-ориентированный дизайн получает плодотворные импульсы от своего структурно-ориентированного собрата в виде открытий новых классов структур с набором новых, потенциально полезных свойств (как это имело место, например, в случае жидких кристаллов или органических металлов).

Из сказанного выше очевидно, что нет формальных критериев, позволяющих однозначно отнести те или иные синтетические исследования к категории молекулярного дизайна. Тем не менее, мы озаглавили настоящую главу именно так и намерены рассмотреть в ней ряд примеров, иллюстрирующих как сложность и привлекательность целей, так и изящество подходов, применяемых для решения проблем молекулярного дизайна.

## 4.2 Структурно-ориентированный дизайн

Синтез новых соединений традиционно является одной из основных задач органической химии. Такие синтезы нередко мотивируются стремлением к созданию пленительных молекулярных конструкций, обладающих интригующими или беспрецедентными структурными особенностями. В свое время даже сама возможность существования таких молекул как стабильных или, по крайней мере наблюдаемых объектов a priori представлялась сомнительной. В этой сфере, вероятно, творческое воображение оказывается наиболее важным из всех инструментов, употребляемых как при формулировке цели синтеза, так и при разработке и выполнении его плана. Основные тенденции и достижения структурно-ориентированного дизайна можно проиллюстрировать множеством примеров, почерпнутых из почти любой области органической химии. Те немногие из них, которые обсуждаются ниже, были избраны как достаточно представительные для характеристики разнообразия мотиваций и идей, дававших первичный импульс для разработки таких синтетических проектов.

Трудно удержаться от восхищения воображением и искусством химиков, которые смогли спроектировать и получить огромное разнообразие молекул необычной формы. В дополнение к таким хорошо известным объектам, как нитевидные молекулы (линейные полимеры), сетки (сшитые полимеры), кольца (циклические структуры), треугольники (циклопропаны и эпоксиды), четырехугольники (циклобутаны, циклобутадиены), на свет недавно появился целый ряд новых типов структур: полиэдраны (каркасные системы), цепи (катенаны), пустотелые сферы, древовидные молекулы и т. д., и т. п. Углерод и углеродсодержащие фрагменты послужили строительными блоками для создания удивительных молекулярных конструкций, привлекательных как эстетически, так и с чисто научной точки зрения. Применяемый здесь строительный материал оказался податливым, как глина, позволяющим творчески мыслящим мастерам проявить всю мощь своей фантазии и способности управлять органическими реакциями для реализации наиболее дерзких идей. Может даже показаться, что все, что только возможно, уже создано. На самом деле, однако, нет никаких оснований сомневаться в том, что даже более экзотические молекулы еще будут придуманы и предложены в качестве целей синтеза как вызов мастерству химиков-органиков. Эта постоянно расширяющаяся область органической химии может служить наилучшей иллюстрацией справедливости суждения Бертло о творческой способности этой науки.

Исследования в области структурно-ориентированного молекулярного дизайна - создание множества разнообразных новых и экзотических молекулярных конструкций - помимо своей эстетической и «спортивной» привлекательности вносят значительный вклад в развитие теории органической химии. Одна из особенностей этой науки состоит в том, что в ней нет ни одного безусловного, безоговорочного обобщения. В самом деле, любой учебник органической химии изобилует утверждениями типа: «Все алканы (алкены, алкины, спирты и т. п.) реагируют (с тем-то и тем-то) так-то и так-то...» (слово «все» иногда опускают, но оно в таких случаях подразумевается). Между тем любой грамотный химик сможет припомнить примеры соединений, поведение которых опровергает подобные обобщения. В сущности, они столь же справедливы, сколь обычные представления о национальном характере русских, немцев или американцев применимы к конкретному Иванову, Мюллеру или Джонсу. В этом смысле структурно-ориентированный молекулярный дизайн поставляет богатейший фактический материал не для пересмотра наших общих представлений, а для осознанного, обоснованного скептицизма по отношению к чересчур жестким утверждениям и к смещению теории в сторону большей гибкости и «веротерпимости», к пониманию того, что свойства любого структурного элемента органической молекулы и любой ее функциональной группы определяются не только собственной природой, но и в не меньшей степени структурным контекстом, в который вписан этот фрагмент. Последняя мысль отнюдь не нова, но именно результаты работ по молекулярному дизайну придают ей новое, особенно глубокое звучание,

## .3 Функционально-ориентированный дизайн

В последнее время чаще проводятся исследования, направленные на создание молекул с заданным набором свойств, которые должны обеспечить практическую полезность проектируемого вещества. Если бы такие свойства могли быть поставлены во взаимно однозначную связь со структурой соединения, то химикам нетрудно было бы выполнить почти любое требование «заказчиков». К сожалению, в большинстве случаев не удается точно предсказать, что некоторая структура, уже известная или впервые проектируемая, обеспечит веществу способность выполнять определенную работу. Простая аналогия может служить более или менее надежным инструментом для проектирования молекул веществ, имеющего требуемый набор свойств (таких, как растворимость, температура кипения, параметры поглощения света и т.п.), инструментом, позволяющим ограничить область поиска серией близко родственных структур. Однако такой примитивный подход чреват ошибками, во всяком случае при обращении к более сложным по природе свойствам типа, например, биологической активности. Проиллюстрировать это положение можно множеством примеров, но мы здесь ограничимся лишь несколькими.

Этиловый спирт относится к тем немногим органическим соединениям, которые были хорошо известны в течение столетий. Представим себе, однако, что он до сих пор не известен: тогда даже весь огромный объем сведений о свойствах других низших спиртов не позволил бы кому-либо предсказать a priori его воздействие (полезное или разрушительное - в зависимости от дозы!) на человеческий организм, не говоря уже о его роли в исторических событиях (таких, как, скажем, «пивной путч» в Мюнхене или революция 1917 г. в России). Нередко случается и так, что впервые полученные или даже хорошо известные соединения не привлекают внимания, пока, благодаря тому или иному случайному наблюдению, не становятся исключительно важными. Так, ни способность диэтилового эфира служить стабилизирующим растворителем для магнийорганических соединений, ни анестезирующие свойства хлороформа, ни образование жидких кристаллов бензоатом холестерина, ни уникальный набор физических и химических свойств политетрафторэтилена (тефлона) не могли быть в свое время предсказаны только на основе анализа их структур. Таким образом, остается невероятно трудной проблемой разработать общие принципы молекулярного дизайна новых структур, обеспечивающих веществу заданный набор свойств. Тем не менее для определенных классов задач предсказание свойств на основании знания структуры соединения все же возможно. Такой рациональный подход, основанный на идеологии молекулярного дизайна, доказал свою дееспособность, что мы и постараемся продемонстрировать приводимыми в этом разделе примерами.

Логически функционально-ориентированный дизайн ставит перед исследователем гораздо более трудные задачи, чем просто создание молекулярных ансамблей в структурно-ориентированном дизайне. Проектирование новой структуры в функционально-ориентированном дизайне - это многоступенчатая процедура, включающая несколько дискретных этапов. Прежде всего необходимо перевести «заказ» на язык молекулярных структур. Необходимое свойство будущего вещества должно быть тем или иным путем приведено в соответствие со структурой органического соединения (или хотя бы с какими-то его структурными элементами - функциональными группами, общей геометрией, наличием гидрофобных или гидрофильных групп и т.п.). Достаточно часто конечные цели синтеза формулируются не химиком, и потому особенно важно, чтобы оба участника работы - «заказчик» и «исполнитель» - достигли полного взаимопонимания, могли общаться на одном профессиональном языке, единообразно понимали характер работы над проектом и его ожидаемые результаты. Поясним сказанное таким умозрительным примером.

Допустим, врач-клиницист обращается к химику с «заказом» создать лекарство, скажем, от малярии. Химик в ответ может только пожать плечами. Для того чтобы такой заказ имел для него смысл, между химиком и врачом должна выстроиться целая цепочка «переводчиков» - специалистов-посредников, конкретизирующих задачу и приводящих ее к состоянию читабельности на молекулярном языке. Это прежде всего эпидемиолог, который устанавливает природу возбудителя - малярийного плазмодия, затем - микробиолог, изучивший жизненный цикл и физиологию паразита, далее биохимик, устанавливающий природу «болевых точек» плазмодия, тех ферментов, ингибирование которых способно убить паразита или заблокировать его размножение. После этого энзимолог должен установить структуру активного центра такого фермента, природу его субстрата, а на этой основе сформулировать структурные требования к возможному ингибитору. Только после этого в дело может включиться химик - специалист по функционально-ориентированному дизайну и начать проектировать структуры возможных ингибиторов - потенциальных противомалярийных средств. В этой работе он будет постоянно консультироваться и с энзимологом, и с еще одним специалистом - фармакологом, который укажет ему, каковы должны быть свойства ингибитора для того, чтобы из него можно было приготовить собственно лекарство. Это могут бьггь такие требования, как, например, растворимость в воде, устойчивость при хранении и стерилизации, устойчивость к действию ферментов пищеварительного тракта (если предполагается пероральное введения лекарства) и многое, многое другое. С энзимологом и фармакологом химик может уже разговаривать на привычном ему молеку- лярно-структурном языке, и после этого уже приступить к своей профессиональной деятельности. В ней тоже есть свои этапы. Опираясь на выработанные структурные критерии, генерируют некоторый набор молекулярных конструкций и выбирают среди них оптимальные (как с точки зрения ожидаемой функции, так и с точки зрения доступности для синтеза). Затем следует синтез этих отобранных соединений и проверка их действительных свойств. После этого на основе фактических данных о свойствах полученных соединений производят второй цикл оптимизации структуры и, наконец, если это оказывается необходимым, повторяют такие итеративные циклы оптимизации многократно, пока не будет найдено вещество, в максимальной степени удовлетворяющее всем поставленным требованиям.

Очерченная последовательность этапов - это идеализированная схема, которая далеко не всегда реализуется в полном объеме. Это - долгий путь, но очевидно, что он приводит к цели гораздо быстрее и с меньшими затратами, чем старый традиционный метод «проб и ошибок». Последний требует огромного объема рутинного труда - получения и тестирования сотен и тысяч веществ, где находка оптимального кандидата является в значительной степени вопросом удачи. Напротив, стратегия молекулярного дизайна предполагает глубокое понимание существа задачи, изучение молекулярных механизмов целевой функции вещества, систематическое накопление знаний о связи структуры молекулы с изучаемыми свойствами и проектирование целевого соединения с рациональным учетом всего объема полученной при этом информации и использованием всего доступного химику воображения и интуиции. Понятно, почему в современном мире серьезные успехи в создании практически полезных веществ достигаются главным образом в больших многопрофильных коллективах - крупных промышленных компаниях или специализированных научно-исследовательских институтах. В то же время даже сейчас нередко бывает, что первоначальный импульс к подобному исследованию дает то или иное случайное открытие или неожиданное наблюдение. Тем не менее, стратегия и методы молекулярного дизайна служат мощными инструментами для ускорения и облегчения переработки такого открытия в объект тщательно спланированного, целенаправленного исследования, доводящего случайную удачу до законченного, практически значимого результата.

## .4 Биомиметика ферментов и молекулярного узнавания

Современная органическая химия может с гордостью заявить о своей способности синтезировать неизвестные Природе соединения огромной сложности и об обладании набором разнообразнейших методов, позволяющих выполнять почти любые химические трансформации. Такое заявление надежно подкрепляется множеством выдающихся достижений органического синтеза последних десятилетий. Тем не менее, впечатление от таких «мажорных аккордов» немедленно тускнеет при сопоставлении с работой химических механизмов даже простейшей живой клетки. Тысячи соединений (и простых, и исключительно сложных) синтезируются ферментами в любой момент жизни клетки при обычных (физиологических) условиях: в воде, в узком интервале значений рН, без применения высоких температур и давлений и без помощи наших суперактивных реагентов типа сверхкислот, сверхсильных оснований, щелочных металлов, галогенов, литийорганических соединений и т. п.. В любой клетке непрерывно осуществляются многостадийные синтезы огромного разнообразия органических соединений, необходимых дня поддержания ее жизни. Все эти синтезы выполняются за считанные минуты с количественными выходами и строго регио- и стереоспецифично! Это означает, что все наиболее трудные проблемы стратегии и тактики органического синтеза уже давно решены на «химических комбинатах», оперирующих в любой живой системе. Такое высочайшее совершенство биосинтеза невольно вызывает у химиков смешанные чувства и восхищения, и подавленности от сравнения своих скромных возможностей с достижениями Природы.

Экспериментальные исследования путей биосинтеза дают обширную информацию о химии этих процессов. Эти знания обеспечивают твердую основу для всей области биомиметических путей синтеза разнообразных природных соединений, которые используют стратегические принципы, разработанные Природой (например, синтез морфина). Однако, несмотря на многочисленные экспериментальные данные о механизме основных биохимических трансформаций, нам все еще слишком мало известно о способе действия фермента как катализатора. Был предложен целый ряд гипотез для объяснения замечательной способности ферментов осуществлять высоко эффективный и селективный катализ. Это было предметом многочисленных исследований по созданию специальных химических моделей ферментативного катализа. Кроме того, имеются еще более важные аспекты ферментативного катализа, а именно: способность ферментов в нужный момент узнавать свой субстрат среди тысяч органических соединений, присутствующих в клетке, и регулируемость активности ферментов. Деятельность сотен и тысяч ферментов, одновременно оперирующих в любой живой системе, требует же - сткого управления с тем, чтобы в каждый данный момент и в каждом конкретном месте вполне определенный набор соединений синтезировался (или подвергался расщеплению), удовлетворяя текущие потребности организма. Более того, на разных стадиях жизненного цикла и при изменяющихся условиях существования потребности организма в тех или иных веществах драматически изменяются. Поэтому регуляторные механизмы должны быть, с одной стороны, очень жесткими, а с другой - чувствительными к химическому окружению и другим внешним условиям. Ошибки в регулировании могут иметь летальные последствия, а потому правильное функционирование управляющих систем жизненно важно в любой момент и на всех уровнях биологической организации, от органеллы, клетки, ткани или органа до целостного организма и популяции (в последнем случае это дарвинский отбор генов).

Для современной химии нет более вдохновляющей задачи, чем создание искусственной молекулярной системы, способной функционировать подобно ферментам с их эффективностью, селективностью и управляемостью. Не будет преувеличением сказать, что создание искусственного катализатора такого типа будет воистину революционным прорывом в химической науке и приведет к глубоким, принципиального характера изменениям и в лабораторном, и в промышленном синтезе, к изменениям самого лица нашей цивилизации (чтобы не быть голословными, упомянем только такие ожидаемые последствия подобного достижения, как колоссальный прогресс в химической промышленности и тех областях экономики, где используются ее продукция, ликвидация проблемы отходов и связанных с ней экологических затруднений и катастроф, решение продовольственной проблемы с помощью промышленного синтеза, принципиально новые возможности в фармакологии и медицине).

Ферменты - очень сложные органические молекулы, представляющие собой глобулярные белки. Их каталитические центры состоят их ряда атомных групп, природа и взаимное расположение которых в пространстве строго детерминировано, что, собственно, и определяет каталитическую активность фермента. Все структурные и пространственные особенности каталитического центра заданы как последовательностью аминокислотных остатков полипептидной цепи данного белка (первичной структурой), так и упаковкой этой цепи в фиксированную конформацию белковой глобулы (ее вторичной и третичной структурами). Поэтому для химиков нет смысла пытаться построить искусственный структурный аналог такой чудовищно сложной конструкции, добиваясь сходства со свойствами оригинала. Не говоря уже о практически непреодолимых трудностях подобной задачи, она и смысла большого не имеет (если только мы не хотим создать искусственную жизнь). Дело в том, что каждый фермент решает узко специализированную задачу, а эта специализация лишь изредка совпадает с задачами «человеческой» химии. Смысл всей проблемы не в этом, а в том, чтобы обеспечить дизайн квазиферментов под реальные задачи (ну, например, расщеплять высшие парафины до низших, т.е. делать бензин из мазута), т. е. не копировать или моделировать живые ферменты, а научится делать ферменто-подобные катализаторы на заказ (не копировать природу, а учиться у нее, воспринять ее методологию, а не результаты!). Кроме того, ферменты как катализаторы для лабораторного или промышленного синтеза крайне неудобны из-за своей лабильности [денатурации при повышенных температурах или неблагоприятных (отнюдь не очень жестких) химических воздействиях, а также способности к деградации микроорганизмами внешней среды (попросту говоря, к гниению)]. Наконец, если некий известный фермент потребуется в макроскопических количествах, то получить его сейчас можно наиболее эффективно биосинтезом с помощью методов генной инженерии, а отнюдь не чисто химически.

Создание методов проектирования и синтеза катализаторов, долженствующих воспроизвести все положительные особенности ферментов без их недостатков, - это проблема головокружительной сложности и трудности. Ее полное решение, безусловно, дело не столь близкого будущего, так что сегодня подобные проекты в практическом плане никто даже не рассматривает. Тем не менее широкие исследования, направленные к этой отдаленной цели, ведутся во многих лабораториях мира. Здесь нет противоречия: просто такие исследования построены не на «лобовой атаке» на проблему, а следуют стратегии «планомерной осады» - последовательного создания искусственных систем, моделирующих те или иные особенности ферментативного катализа. Постепенно накапливаемые в ходе этих работ опыт и знания создают ту базу, на которой, как можно надеяться, будут со временем найдены решения всей проблемы в целом.

В этом плане особенно поучительно рассмотреть первые результаты исследований по созданию искусственных рецепторов для частиц, более крупных, чем неорганические ионы, с помощью связывания многоцентровыми лигандами. Очень простой и поучительный пример представлен гексаазамакроциклами, построенными из двух триаминных связывающих сайтов, соединенных полиметиленовыми цепями. Такая структура была специально разработана для узнавания линейных двухзарядных частиц, в частности дикарбоксилат-бисанионов, которые превосходно укладываются между связывающими сайтами рецептора. Еще более интересно и важно то, что селективность такого связывания обнаруживает явную корреляцию между длиной мостиковых цепей рецептора (параметр n) и длиной цепи в субстрате (параметр m). Подобным же образом рецепторы (два макро циклических донорных сайта, разделенных мостиками из ароматических остатков различной длины) способны узнавать и селективно связывать бис-аммониевые ионы линейной структуры в зависимости от длины фрагмента, соединяющего аммонийные центры.

Вряд ли нужно в очередной раз повторять, что свойства указанных систем как селективных лигандов - это не неожиданное открытие, а предвиденный результат тщательно спланированного, целенаправленного молекулярного конструирования простой модели искусственного рецепторов с вариабельной и управляемой картиной субстратной специфичности.

В предыдущем примере геометрия рецептора была ответственна за селективность взаимодействия с субстратом, а собственно связывание обеспечивалось кулоновскими взаимодействиями четко локализованных, почти точечных заряженных групп рецептора и субстрата. В электронейтральных, чисто ковалентных субстратах таких дискретных центров, разумеется, нет. Их связывание может быть основано только на гораздо более слабых и пространственно «рыхлых», диффузных вандерваальсовых взаимодействиях. Поэтому задача создания специфических рецепторов подобных соединений исключительно трудна. Тем не менее, и в этой области уже найдены эффективные решения.

Циклофаны были синтезированы как молекулы-хозяева для ароматических углеводородов. Наличие гидрофобной полости достаточного размера придает соединениям способность комплексоваться с гидрофобными ароматическими соединениями. Четвертичные аммониевые группы на периферии молекулы придают этим моделям растворимость в воде. В ряду соединений варьирование длины цепей позволяет управлять размерами внутренней полости, а введение дополнительных метильных групп - формой полости и ее гидрофобостыо. В водных растворах эти лиганды способны образовывать прочные комплексы с ароматическими соединениями. Стабильность таких комплексов и селективность связывания молекул-«гостей» весьма чувствительна к упоминавшимся выше вариациям структурных параметром молекул-«хозяев». Удалось даже изучить селективный транспорт ароматических соединений через водную фазу с помощью модифицированных производных лигандов сходного структурного типа.

Для того чтобы создать рецептор, настроенный на более крупные молекулы субстратов, а не только на простые ароматические соединения, был синтезирован аналог, в котором фениленовые остатки в были заменены нафтиленовыми. В результате этой модификации лиганд получил способность образовывать комплексы с такими крупными молекулами, как стероиды, одновременно с резким снижением его сродства к субстратам меньшего размера.

Очень важно подчеркнуть это обстоятельство: увеличение размеров внутренней полости лиганда, его связывающего сайта, - это не просто возрастание объема «контейнера», в который теперь можно заложить вместо одной маленькой молекулы одну большую или несколько маленьких, а именно изменение характера селективности рецептора (в большом «контейнере» прочно удерживаются крупные молекулы, а мелкие из него «вываливаются»). И дело здесь не просто в размерах - видимо, не менее важно и определенное структурное соответствие субстрата рецептору. Так, при варьировании структуры стероидного субстрата константа связывания с рецептором может изменяться в пределах двух-трех порядков величины. Таким образом, этот лиганд может служить эффективным инструментом для избирательного связывания определенных стероидов и выделения их из смесей.

Эти примеры показывают, что молекулярный дизайн, основанный даже на достаточно прямолинейном анализе размеров и формы субстрата и рецептора, может служить эффективной стратегией для достижения высокой селективности в узнавании, связывании и переносе различных соединений.

В случае описанном выше управление селективностью связывания достигалось путем варьирования структуры мультидентатных лигандов. Можно ли, однако, построить химические модели, способные имитировать не только ферментоподобное связывание, но и его вариабельность, управляемую внешними условиями? Такое свойство представляет особый интерес из-за очевидного родства со способностью ферментов изменять свою каталитическую активность или даже «включаться» и «выключаться» в ответ на внешние воздействия (такие, как изменение рН, присутствие или отсутствие некоторых ионов металлов, низкомолекулярных регуляторов и т. п.). Имеются также обширные данные о том, что конформация активного центра фермента, ответственного за его каталитическую активность, может изменяться при воздействии на удаленные от этого центра участки белковой глобулы (аллостерические эффекты). Эти явления имеют особое значение как один из основных механизмов управления в живых системах, позволяющих воздействовать на состояние и активность ферментных систем с помощью химических сигналов, продуцируемых эндогенно, т.е. самой клеткой, или поступающих извне.

Известны примеры имитации подобных уникальных свойств ферментов, как катализаторов, путем создания «управляемых молекул», хотя это направление молекулярного дизайна пока еще находится в зачаточном состоянии. Конформационная подвижность полиэфирных цепей лигандов позволяет рассматривать их как подходящую основу для введения в нее химически активных групп-«переключателей», воздействуя на которые можно осуществлять организацию (или дезорганизацию) связывающего сайта лиганда.

Стратегия синтеза всех этих лигандов была подобна стратегии синтеза серий рассматривавшихся выше коронандов и криптандов в том отношении, что она неизменно включала стадии сборки целевой системы из нескольких блоков, один из которых (или даже все) мог быть представлен сходными по структуре и функциональности субстратами с различными размерами молекул. Таким образом, не изменяя ни общую схему синтеза, ни условия проведения реакций на стадии сборки системы, а лишь варьируя природу одного из реагентов, можно было по желанию получать серии структурно аналогичных лигандов с варьируемыми геометрическими параметрами связывающих сайтов. Именно на этой основе и были получены данные по зависимости селективности лигандов по отношению к сериям родственных молекул-гостей.

Исключительно высокие скорости и степень селективности ферментативных реакций с давних пор интригуют химиков-органиков. Многочисленные предположения, начиная с более чем столетней давности идеи «ключ-замок» Эмиля Фишера и до более современной концепции «взаимоиндуцированного соответствия» Кошланда были выдвинуты для объяснения этих явлений. Каковы бы ни были конкретные подробности различных интерпретаций, все они предполагают тот или иной род фиксации субстрата внутри полости активного центра конформационно подвижной молекулы фермента вблизи его реакционноспособных групп. Возникающее в результате взаимодействие между реакционными центрами фермента и реакционноспособной конформацией субстрата считается одной из главных причин высоких скоростей и селективности, свойственных ферментативным реакциям. Дизайн химических структур, пригодных для экспериментального исследования относительной важности различных факторов, определяющих скорости и селективность органических реакций как моделей определенных аспектов ферментативного катализа, был и остается областью, вызывающей напряженное внимание.

Катализируемые ферментами химические реакции могут протекать быстрее их неферментативных аналогов до 1012 раз. Такое поразительное ускорение - одна из наиболее интригующих сторон ферментативного катализа. До сих пор не было предложено ни одного достаточно убедительного объяснения этого явления. Попытки смоделировать этот аспект на специально сконструированных искусственных системах многочисленны, но в общем случае все трактовки полученных таким путем результатов отнюдь не бесспорны. Тем не менее, небесполезно будет хотя бы кратко рассмотреть некоторые подходы, иллюстрирующие общие тенденции этих исследований.

Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что при сравнении внутримолекулярных реакций с их межмолекулярными аналогами часто наблюдается превышение скоростей первых из них над вторыми до восьми порядков величины. Первой стадией любой ферментативной реакции является связывание субстрата с ферментом с образованием фермент-субстратного комплекса. Таким образом, вторая, т. е. собственно ферментативная реакция, оказывается внутримолекулярной, так что должна существовать близкая аналогия между этой стадией и обычными эффектами ускорения во внутримолекулярных чисто химических реакциях. Следует, однако, иметь в виду, что общепринятой трактовки влияния внутримолекулярности на скорости реакций пока не существует.

Высочайшие скорости ферментативно катализируемых реакций не могут заслонить их другую, еще более впечатляющую особенность, а именно уникальную хемо-, регио- и стереоспецифичность. Действительно, ферментативные реакции протекают по одному вполне определенному реакционному центру молекулы субстрата без каких-либо побочных реакций, затрагивающих альтернативные и почти идентичные центры, с полным контролем абсолютной стереохимии продукта, равно как и с выбором единственного стереоизомера субстрата, подвергающегося трансформации. В этом отношении современная органическая химия при всей мощи ее методического арсенала пока еще неспособна сравниться с Природой.

Одна из наиболее жгучих проблем в области биомиметики - это моделирование региоселективности ферментативного катализа. Так, например, фермент ансатураза превращает стеариновую кислоту в олеиновую, причем ни одно положение молекулы субстрата, за исключением пары С-9 и С-10, в этой реакции не затрагивается. С химической точки зрения такой результат означает, что конформационно подвижная цепь субстрата локализуется внутри некоторой полости активного центра фермента таким образом, что только центральный фрагмент оказывается доступен для действия окислительного сайта каталитического центра фермента. До сих пор не было описано ни одной успешной попытки химического моделирования такой абсолютной селективности реакций одной из СН2-групп из ряда почти неразличимых, входящих в состав длинной алифатической цепи. Имеются, однако, экспериментальные данные, показывающие, что факторы, влияющие на форму длинноцепочечных молекул, могут существенно изменить селективность неферментативных реакций по альтернативным положениям таких систем.

Органические молекулы с жестким скелетом гораздо лучше подходят для дизайна работоспособных моделей, воспроизводящих ферментоподобнуго селективность функционализашш при неактивированных центрах. Внутримолекулярные реакции представляются особенно полезными для этого. В самом деле, жесткость структуры позволяет целенаправленно разместить ре- акционноспособные группы в тесной близости к тому участку молекулы, где желательно произвести функционализацию, обеспечивая тем самым предпочтительную атаку в это положение.

Ферментативный катализ, за редкими исключениями, строго энантиоспе- цифичен (и по отношению к хиральным субстратам, и в смысле образования хиральных продуктов.). Поэтому хиральные природные соединения продуцируются в виде оптически чистых энантиомеров. Это свойство ферментов объясняется многоцентровым связыванием субстрата при образовании фермент- субстратного комплекса, предшествующем ферментативной реакции. Такая фиксация ахирального субстрата в активном центре хиральной молекулы фермента обеспечивает возможность его атаки реагентом только с одной стороны, т. е. по одному из энантиотогтных положений, ориентированного так, что только оно пространственно доступно для реакции. Аналогично при такой хи- ральной фиксации ферментативная реакция оказывается возможной только для одного из энантиомеров хирального субстрата. Создать химические системы, способные функционировать как энантиоселективные (а тем более энан- тиоспецифичные) катализаторы - это одна из наиболее важных и соблазнительных целей современной химии. В последние десятилетия был разработан целый ряд таких катализаторов, многие из которых находят широкое применение в органическом синтезе. Успехи в этой области достигнуты главным образом на путях эмпирического поиска, основанного на общих сображе - ниях о предпосылках, необходимых для осуществления энантиоселективного катализа. Только в небольшом числе случаев положительные результаты были получены путем продуманного молекулярного дизайна перспективных структур. Вероятно, наиболее ясной иллюстрацией такого подхода могут служить работы группы Кори, которые привели к разработке серии исключительно эффективных катализаторов. Таков, например, оксаазаборолидин, использовавшийся для энантиоселективного восстановления карбонильной группы бораном.

Приведенные выше примеры иллюстрируют плодотворность молекулярного дизайна как для накопления информации о специфических особенностях ферментативного катализа, так и для разработки биомиметических подходов к созданию применимых в препаративной практике органического синтеза инструментов.

Как уже говорилось выше, значение этих моделей для энзимологии состоит не в том, что они буквально воспроизводят те или иные механизмы ферментативного катализа, а скорее в ином. Воспроизведение в чисто органо-химическом плане определенных особенностей действия ферментов позволяет установить те реальные типы механизмов и структурные предпосылки к их реализации, которые вводят гипотезы о механизмах собственно ферментативного катализа в рамки экспериментально проверяемых и/или проверенных представлений, отбрасывая необоснованные и указывая возможные пути подтверждения более правдоподобных предположений. Благодаря накопленному фактическому материалу становится понятным, какого рода структурные особенности и межмолекулярные взаимодействия следует искать в структуре ферментов и фермент-субстратных комплексов для того, чтобы раскрыть интимные подробности ферментативного катализа. Только профессиональный снобизм может помешать энзимологам воспользоваться такими подсказками со стороны химиков-органиков. Разумеется, рассмотренные примеры являются лишь функциональными, а отнюдь не структурными моделями ферментов. Тем не менее, они позволяют на экспериментальной, а не чисто умозрительной основе судить о возможных химических принципах реализации тех или иных особенностей ферментативного катализа - скажем, оценивать реалистичность возможных трактовок узнавания субстратов природными ферментами или гипотетических механизмов аллостерического эффекта.

Обзор Менгера начинается со ссылки на «анонимного, но видного биохимика», который заявил, что «не имеет значения, какие изящные ферментативные модели вы, химики-органики, сконструируете - ни один биохимик не обратит на них внимание». В этом столкновении профессиональных менталитетов Менгер, в отличии от уважаемого биохимика, говорит, что результаты, полученные на этой модели, очень поучительны и важны как для понимания катализа вообще, так и для понимания катализа ферментативного, указывая те структурные предпосылки, которые могут обеспечить «ферментоподобное» ускорение реакции.

При всем этом рассматривавшиеся выше модели слишком просты в сравнении с ферментами. Для более многостореннего и более глубокого постижения природы ферментативного катализа требуется привлечение гораздо более изощренных моделей, методологии и концепций недавно появившейся на свет области науки, супрамолекулярной химии.

## 4.5 Дизайн и создание молекулярных сосудов

«Дизайн молекулярных гостей, хозяев и их комплексов» - название Нобелевской лекции Дональда Крама. Десятью годами ранее в обзоре «Дизайн комплексов между синтетическими хозяевами и органическими гостями» он привел список указаний (целых восемнадцать!) по рациональному дизайну «хозяев». Среди них наиболее важной, решающей была общая концепция создания структуры лигацда («хозяина»), содержащей жесткую трехмерную матрицу с размещенной на ней системой комплексующих сайтов, организованной так, чтобы они соответствовали связывающим сайтам «гостя». Выбор возможных кандидатов на реализацию и оптимизация их структурных параметров потребовали кропотливой работы с молекулярными моделями. В указанной выше лекции Крам заявил: «С самого начала мы пользовались молекулярными моделями Кори-Полинга-Колтана (КПК), служившими нам компасом в плаваньи без карты по морю потенциально возможных целевых структур. Мы провели сотни часов за строительством КПК моделей потенциальных комплексов и ранжированием их по степени привлекательности как целей исследования».

Среди многочисленных типов «хозяев», разработанных группой Крама, особенно впечатляющими и многообещающими представляются сферанды. В основе этих лигандов лежит система из шести связанных по мета-положениям ароматических ядер, несущих шесть кислородных центров. Неудивительно, что такое расположение донорных центров особенно благоприятно для образования комплексов с неорганическими катионами подходящих размеров. Замечательно при этом, что, согласно данным ренттеноструктурного анализа, конформации свободного сферавда и его литиевых или натриевых комплексов практически идентичны, тогда как во всех ранее описанных случаях подобное комп- лексообразование (например, в краун-эфирах) влечет за собой значительное изменение конформации. В первой публикации в этой области указано: «Таким образом, вся работа по сборке и организации связывающих сайтов этого сферавда перенесена с процесса комплексообразования на синтез лигандной системы, конформация которой упрочнена жесткой опорой». Действительно, именно это обстоятельство послужило главной причиной выбора такой молекулярной системы в качестве первоначальной цели синтеза.

Размер центральной полости и жесткость конформации молекулы делает соединение превосходным «хозяином» для малых катионов, таких, как и но этот лиганд полностью «отвергает» другие катионы в качестве «гостей». Эта селективность воистину беспрецедентна: так, способность связывать Nа+ на 10 порядков величины выше его сродства к К+. Это свойство побудило авторов работы использовать структурную основу соединения для разработки хромогенного лиганда как специфического индикатора на ионы лития и натрия. Этот сферанд содержит в пара-положении к гидроксильной группе дополнительный азо-заместитель в качестве хромофора. Его растворы окрашены бледно-желтый цвет, который при ионизации фенольного гидроксила немедленно изменяется на зеленый и далее на глубокий синий. Прибавление К+, Mg2+ или Са2+ не оказывает заметного влияния на рК соединения. Таким образом, заметное изменение цвета легко происходит, когда в слабощелочной среде приходит в контакт со следовыми количествами Na+ или Li+, способными к образованию комплекса, в то время как ионы К+ никакого влияния на цвет раствора не оказывают. Чувствительность этой цветной реакции поразительна: она позволяет обнаружить катионы первых двух щелочных металлов при концентрациях вплоть до 10-8 М в присутствии других катионов. Это означает, что растворы с концентрацией натриевых солей даже 5 \* 10-5 мг/л оказываются слишком грязными для использования этого реагента. Такая чувствительность создает довольно необычные трудности при работе с реактивом. Обычные органические растворители, в том числе СНСl3 или CH2Cl2, хранившиеся в стеклянных сосудах, могут, как оказалось, содержать достаточно ионов натрия для того, чтобы изменять цвет добавляемых к ним следовых количеств. Поэтому приходилось принимать специальные меры предосторожности при работе с этим сферандом, направленные на устранение подобных загрязнений из растворителей и реагентов (между прочим, кому бы раньше могло придти в голову, что хлороформ нужно очищать от примеси... натрия?!), а все операции выполнять только в кварцевой, полипропиленовой или тефлоновой аппаратуре. Очевидно, насколько важным может быть такой сверхчувствительный и строго селективный реагент для аналитической химии. Вот прямой практический результат молекулярного дизайна!

Открытие сферандов и формулирование новых принципов дизайна лигандов повлекли за собой многочисленные последствия в развитии исследований, далеко выходящие за пределы проблем селективности комплексо- образования.

Эффективность и плодотворность исходной концепции, использованной в молекулярном дизайне лигандов с замкнутой оболочкой, была таким образом подтверждена очень убедительным путем. Однако синтез системы «молекула внутри молекулы», будучи сам по себе чрезвычайно увлекательной задачей, имеет гораздо более глубокий смысл, чем просто молекулярная имитация погремушки или «сферы внутри сферы» - традиционного предмета восточного прикладного искусства.

Как указано в одной из основных статей Крама, «карцерплексы - это молекулярные ячейки, внутренняя часть которых представляет собой новое и уникальное состояние материи, в которых объем пространства, его заполнение и поверхность стенок могут быть спроектированы, приготовлены и затем изучены как объекты спектральных исследований точно так же, как твердые тела, растворы или частицы в газовой фазе». Действительно, создание этих систем дало авторам уникальную возможность получить данные по необычным спектральным свойствам и поведению одиночной молекулы «гостя», инкарцерированной в полости «хозяина». В частности, было обнаружено, что такое инкарцерирование не лишает «заключенных» «права переписки».

## 4.6 К дизайну новых лекарственных средств

Уже более столетия химики вовлечены в поиск соединений, которые могут служить медикаментами для лечения разнообразных болезней. В результате этих усилий на счету сегодняшней химиотерапии имеется впечатляющий ряд достижений. Однако, как мы уже говорили в начале этой книги, эти достижения получены ценой огромного труда, потраченного на получение тысяч и тысяч соединений, тщательный скрининг их свойств и параметров активности, после чего только и стало возможным выбрать из этих тысяч кандидатов единичные соединения, удовлетворяющие требованиям медицинской практики. Такой трудоемкий и требующий больших затрат времени подход был неизбежен из-за сложности проблемы, умноженной на почти полное отсутствие понимания механизмов и тонких особенностей взаимодействия живого организма с чужеродными веществами (ксенобиотиками), даже если речь идет о традиционных и хорошо изученных лекарствах. Так, например, аспирин (О-ацетилсалициловая кислота) вошел в медицинскую практику в 70-х годах XIX в. и с тех пор широко применяется как эффективное болеутоляющее и противовоспалительное средство. Только в США его годовое производство достигает 40 млн. фунтов. Тем не менее, многочисленные исследования механизма действия аспирина до сих пор не привели к созданию адекватного объяснения многосторонней картины воздействия аспирина на организм человека.

Эти проблемы, наряду с другими не менее важными, такими, как кратковременные и отдаленные побочные эффекты лекарств, их транспорт к мишеням (поврежденным органам и тканям), пролонгирование действия, совместимость с другими лекарствами, аллергические эффекты и т.д., и т.п., были в центре внимания исследователей на протяжении всей эры химеотерапии. В результате был накоплен громадный фактический материал, позволяющий значительно облегчить первичную оценку соотношений структура/активность внутри серии родственных соединений.

Успехи, достигнутые за последние два десятилетия объединенными усилиями молекулярной биологии, медицинской химии и органической химии привели к кардинальным изменениям в этой области. Стало возможным описать главные биохимические события, происходящие в клетках, тканях или органах, в терминах молекулярной биологии и распознать системы, в наибольшей степени затронутые при патологических состояниях организма. Понимание причин, вызывающих сбой в функционировании биохимических систем, открывает пути для выработки более рациональных подходов к поиску новых лекарственных средств. Основной принцип таких подходов состоит в выяснении мишеней, на которых должно быть нацелено действие потенциальных лекарств, за которым следует дизайн структуры, способной эффективно взаимодействовать с мишенью. Иными словами, общая проблема разработки подходящего лекарства теперь может быть сформулирована более определенно и конкретно, как, например, создание ингибиторов для некоторой ферментативной системы, либо агентов, влияющих на биосинтез ДНК, репликацию или экспрессию генов, либо факторов, воздействующих на гормональную систему, либо что-то иное, способствующее восстановлению нормального функционирования поврежденной биохимической системы. Такая гораздо более детализированная трактовка требований медицинского «заказчика» уже может быть, по крайней мере, в первом приближении, переведена на язык химических структур. «Заказ» становится понятным «исполнителю» - химику-органику, а его выполнение - в пределах возможностей его профессионального искусства. Задача становится объектом молекулярного дизайна (в противоположность традиционному пути слепого эмпирического поиска). Разумеется, даже самая современная наука с ее мощным методическим арсеналом и огромным объемом накопленной информации (в сочетании с техническими средствами ее обработки) пока что неспособна с абсолютной точностью предсказать структуру оптимального лекарственного вещества с четко очерченной картиной воздействия на организм. Тем не менее, с помощью такого подхода уже можно резко сузить поле поисков и ограничить его сравнительно немногими кандидатами для выбора оптимальной структуры.

Любое серьезное современное исследование в области создания биологически активных веществ включает элементы молекулярного дизайна.

Развитие атеросклероза - основного фактора, ответственного за ишемическую болезнь сердца, - критически зависит от повышенного содержания в плазме крови холестерина, связанного с липопротеинами низкой плотности. Возможный путь к созданию средств борьбы с гиперхолестеринемией может заключаться в поисках соединений, влияющих на биосинтез холестерина. Длинная последовательность реакций, ведущих от ацетилкофермента А к холестерину, была установлена еще в начале 1960-х годов. Одна из ключевых стадий этой последовательности - восстановление 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермента А (НМО-СоА) в мевалонат. Интенсивный поиск соединений, способных блокировать эту стадию, привел к открытию метаболитов грибов - компактна и мевинолина - эффективных ингибиторов НМО-СоА-редуктазы. Мевинолин был введен в клиническую практику как эффективное лекарственное средство, снижающее уровень холестерина в плазме крови.

Подробное исследование механизма действия этих ингибиторов позволило предположить, что их биологическая активность связана прежде всего с наличием остатка р-гидроксилактона, очевидно из-за структурного сходства этого фрагмента с естественным субстратом фермента. Это предположение было положено в основу дизайна ряда более доступных синтетических аналогов природных ингибиторов. Некоторые из них, показали очень высокую активность как гипохолестеринемические агенты. (Строго говоря, это пример далек от того идеального функционально-ориентированного молекулярного дизайна, который декларирован в начале этого раздела. Это почти традиционный синтез многочисленных аналогов природных биологически активных соединений. Однако от чисто традиционного его отличает понимание причины ингибирования фермента, учет которых, конечно, сужает поле поисков по сравнению со слепым эмпирическим перебором).

Острейшая сегодняшняя проблема - создание средств против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Не приходится удивляться тому, что к решению этой огромной сложности проблемы прилагаются огромные усилия. Прежде всего, необходимо было получить подробную информацию о структуре компонентов вируса и биохимии его взаимодействия с клетками хозяина. Накопленные данные были далее использованы для выявления наиболее уязвимых компонентов ВИЧ как мишеней для атаки сконструированного химического агента. Внимание исследователей сосредоточилось на специфической протеазе вируса (ВИЧП), и начались энергичные поиски ингибиторов этого фермента. Как это обычно бывает, при дизайне оптимальной структуры специфических ингибиторов ВИЧП применялись существенно различные подходы. Ниже мы обсудим только один из них, который представляется особенно поучительным примером таких исследований. Мы выбрали его из-за нетривиальности подхода, приведшего к открытию группы экзотических ингибиторов ВИЧП среди (как это ни странным покажется!) производных,., фуллеренов (конкретнее бакибола).

Исследования структуры активного центра ВИЧП показали, что он имеет форму открытого с одного конца цилиндра, внутренняя поверхность которого выстлана почти исключительно остатками гидрофобных аминокислот. Внутренний диаметр пустой полости этого цилиндра оказался приблизительно равным диаметру молекулы бакибола. Выполненное группой Кеньона тщательное компьютерное моделирование показало, что С60 превосходно укладывается в активном центре ВИЧП и способен прочно связываться с ним за счет гидрофобных взаимодействий. Благодаря эффективным ван- дерваальсовым контактам между С60 и поверхностью активного сайта, большая часть последней (около 298 А2) оказывается выведенной из контактов со средой (растворителем) и тем самым практически блокированной. Установленная таким образом пространственная и химическая комплиментарность делала поиски ингибиторов ВИЧП среди производных бакибола предприятием, почти «обреченным» на успех.

Первыми прошли проверку метанофуллереновые производные, получаемые путем присоединения генерируемых in situ замещенных диарилкарбенов к одной из двойных связей бакибола с последующей обычной трансформацией карбоксамидных групп в боковых цепях. Бис-сук- циноиламидопроизводное оказалось растворимым в воде при рН > 7 и представлялось особенно многообещающим кандидатом на изучение его биологической активности. Компьютерное моделирование показало, что в комплексе этого соединения с ВИЧП фуллереновый кор помещается в центре активного сайта фермента, а гидрофильные боковые цепи ориентированы наружу, в водный раствор. Согласно экспериментальным данным, соединение обнаруживает значительную активность как конкурентный ингибитор ВИЧП. В дополнение к этому было найдено, что соединение ингибирует действие ВИЧ-1 инфицированных периферийных моноядерных клеток крови человека при отсутствии цитотоксичности по отношению к неинфицированным клеткам.

Эти результаты подтвердили справедливость исходной концепции связывания и вдохновили авторов работы на поиски возможностей улучшить ин- гибирующий эффект. Более подробный анализ модели позволил предположить, что связывание бакибола с ВИЧП можно значительно усилить, если вандерваальсовы взаимодействия дополнить солевыми (ионными) мостиками с двумя остатками аспарагина, присутствующими в каталитическом центре фермента. Таким образом, молекулу фуллеренового ингибитора следовало оснастить должным образом расположенными основными функциями, способными взаимодействовать с карбоксильными группами. Молекулярное моделирование, выполненное для 1,4-диамина, показало, что в комплексе этого соединения с ВИЧП аминогруппы расположены в тесной близости к аспартатным карбоксильным группам и, следовательно, способны образовывать желанные солевые мостики. Таким образом, в целом связывание должно значительно усилиться, т.е. препарат должен стать лучшим ингибитором ВИЧП, чем первоначально испытанное соединение.

Было бы, конечно, преждевременно даже рассуждать о возможности развития антивирусной терапии на основе производных фуллерена, хотя бы потому, что существующие методы получения самих фуллеренов, даже наиболее доступного из них - бакибола, и их дороговизна не позволяют оперировать килограммами и тоннами этих соединений (т. е. о масштабах, нужных для практической медицины, речь пока не идет). Тем не менее, примененный в этом исследовании подход представляется чрезвычайно многообещающим, поскольку основывается на четко сформулированных и проверяемых предположениях.

Может быть, имеет смысл здесь заметить, что «чисто академические», «оторванные от жизни» исследования фуллеренов, истоки открытия которых, как помнит читатель, лежали далеко за пределами не только земных нужд, но и Солнечной системы, соприкоснулись сейчас с перспективами решения одной из острейших, глобальных проблем современной медицины. Впрочем, о значении фундаментальных научных исследований мы уже много говорили в первой главе нашей книги, да и без нас об этом сказано предостаточно (жаль только, что те, от кого зависит финансирование науки на Украине, не слышат эти доводы).

Теперь рассмотрим пример, относящийся к исследованиям нового, недавно вышедшего на сцену класса исключительно перспективных противоопухолевых агентов - природных соединений, называемых ендииновыми антибиотиками. Но сначала следует очень коротко рассказать об одном из принципов химиотерапии опухолей, при котором мишенью терапевтического воздействия является ДНК опухолевых клеток.

Биохимически опухолевые клетки практически неотличимы от нормальных. Бесчисленные работы типа: «Уровень (чего-то) в клетках печени в норме и патологии» не привели к желанному обнаружению каких-либо биохимических систем, специфичных для опухолей и представляющих перспективную мишень для атаки подходящего агента, что позволило бы селективно воздействовать на опухоль, но не на нормальные ткани. Феноменологически единственное кардинальное отличие опухолевой ткани от нормальной - это быстрый неконтролируемый рост. Вот на этом и строится рассматриваемая стратегия химиотерапии в онкологии.

В стационарной фазе жизни клетки ее ДНК в плотно упакованных хромосомах почти недоступна для внешних повреждающих воздействий. Напротив, при делении клеток (митозе) хромосомы развернуты, ДНК почти обнажена и в таком состоянии уязвима для повреждающего воздействия внешних факторов (химические агенты, облучение и т.п.). Это значит, что агенты, способные вызывать повреждения ДНК, особенно активны по отношению к клеткам быстро пролиферирующих тканей, а это прежде всего ткани опухолей (и ткани кроветворных органов). Химиотерапия опухолей рассматриваемого типа - это прежде всего действие веществ, повреждающих ДНК, и потому губительных для атакованных клеток (а это, как мы только что сказали, клетки опухолей и, к сожалению, кроветворных органов). Ендииновые антибиотики также относятся к классу веществ, вызывающих повреждения ДНК. Кроме того, у них есть одна важная с точки зрения химиотерапии особенность. Дело в том, что генетический аппарат клетки устроен очень надежно и предусматривает механизмы исправления случайных повреждений. В частности, при повреждении одной из комплементарных нитей ДНК соответствующие системы ферментов способны «вырезать» из нее дефектный участок и достраивать вместо него исходный, пользуясь неповрежденной второй нитью как матрицей. В связи с этим двунитевое повреждение, осуществляемое некоторыми ендииновыми антибиотиками (см. ниже), оказывается не подлежащим репарации, т. е. необратимым.

История ендиинов началась в 1965 г. с выделения нового противоопухолевого антибиотика, неокарциностатина из культуральной жидкости Streptomyces carzinostaticus var. F-41. Первоначально этот антибиотик был охарактеризован как простой белок с молекулярной массой около 11000, первичная структура которого была вскоре установлена. Из-за своей противоопухолевой активности в сочетании с низкой токсичностью неокар- циностатин быстро нашел применение при лечении рака поджелудочной железы, рака желудка и лейкемии. Было установлено, что первичная атака неокарциностатина направлена на ДНК и вызывает разрыв ее нитей как in vivo, так и in vitro. Для его активности необходимо присутствие тиолсодержащих кофакторов (таких, как тиогликолят). Особенно удивительным был тот факт, что действие этого антибиотика вполне аналогично действию радиации - классического ДНК повреждающего агента, генерирующего радикалы. Это было наиболее неожиданным и непонятным типом активности для антибиотика, для которого была принята структура более или менее обычного полипептида! Однако в 1979 г. было обнаружено, что никаких «чудес», связанных с белком, тут нет - после более тщательной очистки этого белка его активность падала до нуля, а все упомянутые выше эффекты ассоциировались с низкомолекулярным небелковым соединением, хромофором неокарциностатина (NCS-Chrom), который в нативном антибиотике неко- валентно связан с белком. Роль белкового компонента - просто защита этого (в свободном состоянии очень лабильного) соединения.

Структура активного компонента, установленная группой Эдо в 1985 г., оказалась абсолютно беспрецедентной - присутствующую в нем бициклододекадиендииновую систему никогда раньше не обнаруживали в природе и не синтезировали в лаборатории. К счастью, несколько моноциклических сопряженных ендиинов уже были получены в ходе исследований совсем другого плана, так что экспериментальные данные по их реакционной способности послужили определенными указаниями для понимания химических механизмов биологической активности.

Более пятнадцати лет после своего открытия неокарциностатин оставался единственным известным антибиотиком с такой уникальной картиной повреждающего действия на ДНК. Однако интенсивные поиски других природных соединений с подобной активностью привели к обнаружению нескольких других антибиотиков, содержащих ендииновый фрагмент. Так, в 1987 г. почти одновременно из культуры Асtinотаdиrа vеrrисоsоsроrа, собранного в Аргентине, и из культуральной жидкости Micromonospora есhinоsроrа sр. саliсhепis (грибов из образца почвы, взятого в Техасе) были выделены антибиотики эсперамицин А1 и каликеамицин γ11, соответственно. За этим последовали дайнемицин А, продуцируемый Мicrотопоsроrа сhestinа (плесень, выращенная из образцов почвы из штата Гуджарат, Индия), и кедарцидин, продуцируемый новым штаммом актиномицетов. Разнообразие географических районов и организмов-продуцентов ясно указывает на широкую (хотя раньше и не заподозренную!) распространенность ендиинов в Природе. Смело можно предположить, что еще многие антибиотики, принадлежащие к этому семейству, ждут своего открытия.

Общей и наиболее значительной особенностью этого нового класса антибиотиков является их исключительная активность как противоопухолевых агентов. Так, каликеамицин γ11 примерно в 4000 раз более активен, чем наиболее мощный применяемый в клинике антибиотик адриамипин. Сам он из-за своей высокой токсичности не может применяться в медицине, однако конъюгаты его производных с моноклональными антителами, селективными по отношению к опухоли, обнаруживают многообещающие свойства: высокую активность против опухолей при низкой токсичности (поясним, что использование подобных антител обеспечивает возможность целевой доставки агента к тканям-мишеням, т. е. в данном случае к опухоли. Само по себе это не влияет на общую токсичность антибиотика, но позволяет резко снизить терапевтическую дозу). Эсперамицин A1 обнаруживает мощную активность против ряда модельных опухолей мышей при исключительно низких дозах (примерно 100 нг/кг) и сейчас проходит II фазу клинических испытаний.

Многочисленными экспериментами in vitro и in vivo было установлено, что биологической мишенью ендииновых антибиотиков является ДНК и что повреждение, вызываемое ими, состоит в разрыве цепей ДНК, причем в зависимости от природы агента могут происходить как одно-, так и двунитевые разрывы. На характер действия антибиотика влияет также природа углеводных фрагментов молекулы. Например, нативный эсперамицин вызывает однонитевое расщепление ДНК, тогда как его аналог, полученный частичным гидролизом углеводной цепи, обнаруживает способность осуществлять двунитевое расщепление ДНК.

Ендииновые антибиотики по характеру воздействия на ДНК сайт-селективны. Например, при обработке ДНК каликеамицином γ11 основная часть разрывов приходится на фрагменты (сайты) ТССТ и СТСТ. Узнавание сайтов ДНК и эффективность связывания с ними определяется взаимодействием ДНК с углеводными и/или ароматическими остатками антибиотика. Так, согласно результатам исследования с помощью ЯМР, антибиотик в растворе принимает развернутую и высоко организованную конформацию, особенно хорошо приспособленную для связывания с малой бороздкой ДНК. При этом критически важным для селективности и эффективности связывания является контакт с олигосахаридным доменом антибиотика. Деструкция ДНК может достигаться также и при действии каликеамицинона, агликона антибиотика. В этом случае требуется гораздо более высокая концентрация агента, а реакция протекает неселективно и преимущественно путем расщепления единичной нити. В то же время было показано, что синтетический олигосахарид, идентичный углеводной составляющей, связывается с тем же сайтом ДНК, что и исходное природное соединение, и такое связывание может полностью блокировать расщепление ДНК антибиотиком.

Ендииновый фрагмент, являющийся наиболее заметной и характерной структурной особенностью описанных антибиотиков, ответственен за расщепление нитей ДНК, вызываемое этими агентами. Само расщепление представляет собой конечный результат последовательности нескольких реакций ендииновой системы.

Наличие в этих антибиотиках ендииновой группировки и гемолитический характер вызываемых ими повреждений ДНК привели к заключению о ключевой роли циклоароматизации Бергмана в химизме взаимодействия этих агентов с ДНК. Правомерность такого предположения была подтверждена изучением различных аспектов реакционной способности ендииновых антибиотиков в сочетании с данными по их реакциям с нативной ДНК или синтетическими олигонуклеотидами. На основании результатов таких исследований было сформулировано вполне удовлетворительное общее для всей этой группы антибиотиков описание химических событий, ведущих в конечном счете к расщеплению молекулы ДНК.

Разумеется, приведенное выше образное описание представляет собой известное упрощение, поскольку при функционировании ендииновых антибиотиков в определенной степени происходит взаимодействие упоминавшихся систем и «устройств». Тем не менее, выяснение основных принципов, использованных Природой при изобретении этого вида «оружия», значительно облегчило поиски, направленные на разработку искусственно созданных аналогов ендииновых антибиотиков с аналогичной или модифицированной картиной биологической активности. Конечная цель этих исследований состоит в том, чтобы создать действующую модель упомянутых антибиотиков, способную осуществлять аналогичное повреждение ДНК опухолевых клеток и пригодную в качестве противоракового лекарственного средства. В химических терминах это означает, что такие потенциальные лекарственные средства должны обладать следующими особенностями:

а) содержать фрагмент, способный в мягких условиях претерпевать циклизацию Бергмана;

б) содержать фрагмент, способный играть роль предохранителя и спускового механизма, запускающего эту реакцию в подходящий момент;

в) нести функциональную группу, которая пригодна для присоединения дополнительных остатков, необходимых для эффективной доставки агента к мишени и образования сайт-селективного интеркаллята ДНК/лекарство.

Предварительные исследования в этой области были направлены на выяснение структурных предпосылок, определяющих легкость и эффективность циклизации Бергмана. В терминах использованной нами военной аналогии эту часть общей проблемы можно рассматривать как конструирование «боеголовки».

Кратко рассмотренные здесь текущие исследования в этой области являются ярким примером функционально ориентированного дизайна, выполняемого на строго рациональной основе. В самом деле, в результате первоначальных исследований механизма повреждения ДНК природными антибиотиками было построено вполне удовлетворительное описание химии отдельных стадий, ведущих в конечном счете к расщеплению нити ДНК. Благодаря достигнутому пониманию сущности химических событий, происходящих при взаимодействии антибиотиков с ДНК, общая проблема создания искусственных систем с такой же биологической активностью могла быть сформулирована в структурных терминах и превращалась в чисто химическую задачу дизайна структур, несущих определенный набор надлежащим образом расположенных функциональных групп.

Следует подчеркнуть, что до сих пор все успехи в этой области ограничивались дизайном упрощенных аналогов, способных воспроизводить только само расщепление ДНК природными прототипами. Между тем, структуры всех ендииновых антибиотиков содержат также домены, составляющие элементы систем доставки агента к мишени и его селективного связывания с этой мишенью. Функционирование этих систем управляется гораздо более прихотливыми взаимодействиями между вовлеченными в события молекулами, которые пока затруднительно недвусмысленно интерпретировать в терминах «причины и следствия». Поэтому рациональный дизайн структурных фрагментов, которые следует присоединить к молекуле аналога с тем, чтобы он и в этом отношении функционировал подобно природному образцу, представляет несравненно более трудную задачу. Пока что достижения в этом направлении не слишком выразительны и основаны главным образом на чисто эмпирическом варьировании природы «привесков» (таких, как ароматические циклы или углеводные остатки). Тем не менее, есть все основания ожидать, что накопление экспериментальных данных в конечном итоге принесет реальный прорыв в понимании основных особенностей явлений молекулярного узнавания и связывания, что сделает возможным создание более изощренных моделей, наделенных способностью к специфическому связыванию с ДНК.

Кажется очевидным, что невозможно жестко отграничить структурно-ориентированный молекулярный дизайн от функционально-ориентированного. Эта искусственно введенная классификация до некоторой степени удобна для более или менее организованного изложения огромного и разнообразного материала, накопленного в этой области. Нетрудно было бы показать, что почти любая структура или необычный дизайн, представляют непосредственный или по крайней мере потенциальный интерес для функционально-ориентированного дизайна. Интересно, что последний (функционально-ориентированный дизайн) не только базируется (в значительной степени) на достижениях дизайна структурно-ориентированного, но и, в свою очередь, может быть источником импульсов к созданию новых структурных типов.

# Раздел V. Экспериментальная часть

## .1 Методика исследования

Таблетки ацетилсалициловой кислоты 0,5 г

Состав на одну таблетку:

· Ацетилсалициловой кислоты - 0,5 г

· Вспомогательных веществ - достаточное количество

Описание. Таблетки белого цвета, слабокислого вкуса.

Подлинность. 0,5 г порошка растертых таблеток кипятят в течение 3 минут с 5 мл раствора едкого натра, затем охлаждают и подкисляют разведенной серной кислотой; выделяется белый кристаллический осадок. Раствор сливают в другую пробирку и добавляют к нему 2 мл спирта и 2 мл концентрированной серной кислоты; раствор имеет запах уксусноэтилового эфира. К осадку добавляют 1-2 капли раствора хлорида окисного железа; появляется фиолетовое окрашивание.

,2 г порошка растертых таблеток помещают в фарфоровую чашку, добавляют 0,5 мл концентрированной серной кислоты, перемешивают и добавляют 1-2 капли воды; ощущается запах уксусной кислоты. Затем добавляют 1-2 капли формалина; появляется розовое окрашивание.

Свободная салициловая кислота. Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую 0,3 г ацетилсалициловой кислоты, растворяют в 5 мл спирта и разводят 25 мл воды (испытуемый раствор). В один цилиндр помещают 15 мл этого раствора, в другой - 5 мл того же раствора, 0,5 мл 0,01% водного раствора салициловой кислоты, 2 мл спирта и доводят водой до 15 мл (эталонный раствор). Затем в оба цилиндра добавляют по 1 мл кислого 0,2% раствора железоаммониевых квасцов.

Окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее эталонного раствора (не более 0,05% в препарате).

Количественное определение. Около 0,3 г (точная навеска) порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта в течение 10 минут. Затем жидкость охлаждают до 8-10° и титруют с тем же индикатором 0,1Н раствором едкого натра до розового окрашивания.

мл 0,1Н раствора едкого натра соответствует 0,01802 г ацетилсалициловой кислоты, которой соответственно должно быть 0,475-0,525 г, считая на средний вес одной таблетки.

Хранение. В хорошо укупоренной таре.

## 5.2 Результаты исследования

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Название и лекарстве-нная форма препарата | Пока-затель | № п/п | Методика исследования | Результат |
| Таблетки ацетилса-лициловой кислоты 0,5 г | Подлин-ность | 1 | 0,5 г порошка растертых таблеток кипятят в течение 3 минут с 5 мл раствора едкого натра, затем охлаждают и подкисляют разведенной серной кислотой; выделяется белый кристаллический осадок. Раствор сливают в другую пробирку и добавляют к нему 2 мл спирта и 2 мл концентрированной серной кислоты; раствор имеет запах уксусноэтилового эфира. К осадку добавляют 1-2 капли раствора хлорида окисного железа; появляется фиолетовое окрашивание. | Соответ-ствует |
| Таблетки ацетилса-лициловой кислоты 0,5 г | Подлин-ность | 2 | 0,2 г порошка растертых таблеток помещают в фарфоровую чашку, добавляют 0,5 мл концентрированной серной кислоты, перемешивают и добавляют 1-2 капли воды; ощущается запах уксусной кислоты. Затем добавляют 1-2 капли формалина; появляется розовое окрашивание. | Соответ-ствует |
| Таблетки ацетилса-лициловой кислоты 0,5 г | Свобод-ная салици-ловая кислота | 3 | Навеску порошка растертых таблеток, соответствующую 0,3 г ацетилсалициловой кислоты, растворяют в 5 мл спирта и разводят 25 мл воды (испытуемый раствор). В один цилиндр помещают 15 мл этого раствора, в другой - 5 мл того же раствора, 0,5 мл 0,01% водного раствора салициловой кислоты, 2 мл спирта и доводят водой до 15 мл (эталонный раствор). Затем в оба цилиндра добавляют по 1 мл кислого 0,2% раствора железоаммониевых квасцов. Окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее эталонного раствора (не более 0,05% в препарате). | Соответ-ствует |
| Таблетки ацетилса-лициловой кислоты 0,5 г | Колич-ествен-ное опреде-ление | 4 | Около 0,3 г (точная навеска) порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта в течение 10 минут. Затем жидкость охлаждают до 8-10° и титруют с тем же индикатором 0,1Н раствором едкого натра до розового окрашивания. 1 мл 0,1Н раствора едкого натра соответствует 0,01802 г ацетилсалициловой кислоты, которой соответственно должно быть 0,475-0,525 г, считая на средний вес одной таблетки. | Соответ-ствует |

# Выводы

синтез реакция молекулярный сосуд

Органическая химия - фундаментальная естественнонаучная дисциплина, которую изучают студенты всех химических специальностей и направлений высших учебных заведений, а также студенты ряда нехимических специальностей и направлений (биологи, экологи, медики, строители и др.). Возникновение органической химии связано с получением и исследованием веществ, содержащихся в растительных и животных организмах. Отсюда произошли названия «органическое вещество», «органическая химия». Долгое время химики считали, что органические вещества образуются только в живых организмах с участием их жизненной силы. В 1828 году Ф. Вёлер впервые показал, что органическое вещество может быть получено вне живого организма, в колбе. С тех пор начался расцвет органического синтеза. Синтетическим путем были получены не только многие природные вещества, но в еще большем количестве органические вещества, не встречающиеся в природе. Разработанная в 1861 г. А.М. Бутлеровым теория химического строения поставила органическую химию на прочную научную основу и послужила путеводной звездой сложнейших органических синтезов. Бурное развитие органического синтеза дало М. Бертло основание заявить: «Химия создала свой предмет. Эта творческая способность, подобная искусству, коренным образом отличает химию от остальных естественных и гуманитарных наук». Действительно, органическая химия черпает объекты исследования и проблемы, которые необходимо решить, в самой себе. Объекты органической химии - органические соединения - многочисленны, а свойства их весьма разнообразны. Сравните крошечную молекулу метана, который в обычных условиях является газом, с громадными молекулами полимеров, обеспечивающими такие свойства, как твердость, ковкость, способность к формованию и образованию длинных нитей. Фталоцианин меди выдерживает температуру красного каления (500 °С), тогда как диацетилен разлагается при комнатной температуре.

В настоящее время число известных органических соединений близко к 10 миллионам и не ограничено число тех соединений, которые могут быть получены. В химических лабораториях каждый день синтезируются сотни новых веществ. Открываются новые реакции, разрабатываются новые способы получения органических веществ, внедряются новые методы стимулирования химических реакций и новые методы исследования химических соединений. Продуктами органического синтеза, осуществляемого в промышленных масштабах, являются пластмассы, химические волокна, красители, лекарственные препараты, сельскохозяйственные химикаты, моющие средства, душистые вещества и многие другие вещества и материалы, необходимые человеческому обществу. Современная органическая химия располагает огромным экспериментальным и теоретическим материалом, а уровень развития органического синтеза может служить мерилом научно-технического прогресса. Интенсивно развиваются как синтетическая, так и теоретическая органическая химия.

В органической химии под термином «синтез» понимают конструирование молекулярных структур, имеющих определенное химическое и пространственное строение. Иногда это конструирование может включать в себя одну или небольшое число операций, но может быть и очень сложным, включающим несколько десятков стадий. В этой связи уместно вспомнить синтезы хлорофилла и витамина В12, осуществленные Р. Вудвордом и сотрудниками, синтез пептидного гормона окситоцина, выполненный В. Дю Виньо, синтез биологически активного гена, являющегося фрагментом ДНК, который провела группа исследователей под руководством Х. Кораны. За свои работы Р. Вудворд, В. Дю Виньо и Х. Корана удостоены Нобелевских премий. Успех указанных выше синтезов свидетельствует о том, что органическая химия является точной фундаментальной наукой, располагающей набором определенных общих правил и соответствующим химико-органическим аппаратом, которые позволяют правильно предсказать результат весьма сложных органических синтезов, правильно выбрать путь получения химического соединения с заданной молекулярной структурой. Р. Вудворд, получивший признание как чародей органического синтеза, очень верно выразил сущность органической химии, сказав: «Вряд ли можно отрицать, что успешный исход синтеза, состоящего более чем из тридцати стадий, является суровым испытанием способности науки к предвиденью, а также проверкой ее познавательной мощи в сфере изучаемых объектов».

Особенность органической химии состоит в том, что она использует не традиционный математический аппарат, а свой собственный аппарат, свою символику. Язык органической химии - это язык структурных формул. Манипулируя структурными формулами по определенным правилам, химик-органик может предвидеть конечный результат сложных химических превращений, выбрать из нескольких возможных решений наиболее рациональное. Язык структурных формул - достаточно строгий язык. Он гарантирует точность результатов, подается формализации и может быть переведен на машинный язык. Например, в Гарварде (США) разработана программа LHASA, позволяющая анализировать стратегию и тактику органического синтеза с помощию ЭВМ. Возможность компьютеризации химико-органических исследований служит подтверждением математической строгости применяемой здесь логики.

В современной органической химии проектирование и создание новых типов органических молекул с заданными структурными характеристиками, получившее название «молекулярный дизайн», приобретает все большее и большее значение. О впечатляющих успехах в данной области говорит синтез органических молекул в виде правильных многогранников (призман, кубан, тетраэдран, додекаэдран), необычных молекулярных конструкций типа катенанов, ротоксанов, узлов. Имеются сообщения о создании молекулярных структур, обладающих формой листа Мёбиуса. Получение молекулярных структур различных типов, с одной стороны, обогащает теоретическую органическую химию новыми идеями, с другой стороны, может иметь практический выход, например, в решении задач по синтезу биологически активных препаратов, органических катализаторов, материалов для регистрации информации и т.д.

Органический синтез - весьма своеобразный вид интеллектуальной деятельности, творческий во всех смыслах: поиск решений базируется не столько на логических, сколько эвристических (не формализуемых) основах и его результатом является создание объектов новой, искусственной Природы. Здесь воедино слиты такие разнородные подходы, как строгий научный анализ - основа предвидения, так и почти художественный дизайн эстетически привлекательных целей и поиск внутренне красивых решений, оптимальных и лаконичных. Разумеется, огромную роль играет мастерство экспериментатора, при этом речь идет не только об овладении техническим арсеналом своего дела, но и о развитом «чувстве вещества» - тонком, почти интуитивном понимании особенностей его поведения. Недаром органический синтез называли и называют искусством.

Проанализированный препарат ацетилсалициловой кислоты по показателям идентификации соответствуют требованиям нормативно-технической документации.

# Список использованной литературы

1. Фармацевтична хімія. Підручник для студентів вищ. фармац. начальних закладів і фарм. фак. вищих мед. навчальних закладів III-IV рівня акредитації / За заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова книга, 2008. - 560 с.

2. Арзамасцев А.П. Фармакопейный анализ - М.: Медицина, 1971.

. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 частях. Часть 1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. - М.: Высш. шк., 1993. - 432 с.

. Глущенко Н. Н. Фармацевтическая химия: Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений / Н. Н. Глущенко, Т. В. Плетенева, В. А. Попков; Под ред. Т. В. Плетеневой. - М.: Издательский центр «Академия», 2004. - 384 с.

. Драго Р. Физические методы в химии - М.: Мир, 1981

. Кольтгоф И.М., Стенгер В.А. Объемный анализ В 2 томах - М.: Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1950

. Коренман И.М. Фотометрический анализ - М.: Химия, 1970

8. Коростелев П. П, Фотометрический и комплексометрический анализ в металлургии - М.: Металлургия, 1984, 272 с.

9. Логинова Н. В., Полозов Г. И. Введение в фармацевтическую химию: Учеб. пособие - Мн.: БГУ, 2003.-250 с.

10. Мелентьева Г. А., Антонова Л. А. Фармацевтическая химия. - М.: Медицина, 1985.- 480 с.

11. Мискнджьян С.П. Кравченюк Л.П. Полярография лекарственных препаратов. - К.: Вища школа, 1976. 232 с

12. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. Л.П.Арзамасцева. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 640 с.

13. Фармацевтический анализ лекарственных средств / Под общей редакцией В.А.Шаповаловой - Харьков: ИМП «Рубикон», 1995

14. Фармацевтичний аналіз: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III-IV рівнів акредитації/П.О. Безуглий, В. О. Грудько, С. Г. Леонова та ін.; За ред. П.О. Безуглого,- X.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001.- 240 с.

15. Халецкий A.M. Фармацевтическая химия - Ленинград: Медицина, 1966

. Эшворт М.Р. Титриметрические методы анализа органических соединений кн.1,2 - М.: Химия, 1972