



Р.П.Евстигнеева

Тонкий органический синтез

*Допущено
Государственным комитетом СССР
по народному образованию в качестве
учебного пособия для студентов
химических, химико-технологических
и биотехнологических специальностей вузов*



**МОСКВА
«ХИМИЯ»
1991**

ББК 547

E26

УДК 66:(615.3+667.622.3+661.186+632.951)

Рецензенты:

акад. АМН СССР *Р. Г. Глушков*,
акад. АН Латв. ССР *Э. Ю. Гудринице*,
д-р хим. наук, проф. *А. Я. Страков*

Евстигнеева Р. П.

E26 Тонкий органический синтез: Учеб. пособие для вузов.— М.: Химия, 1991.— 184 с.: ил.

ISBN 5-7245-0505-3

В основу положен курс лекций по тонкому органическому синтезу, читаемый на кафедре химии и технологии тонких органических соединений МИТХТ им. М. В. Ломоносова. Изложена общая методология тонкого органического синтеза и рассмотрены области его применения на примерах синтеза лекарственных, душистых, пищевых и вкусовых веществ, средств защиты растений, красителей, материалов для фотографии и волокон.

Для студентов старших курсов химических вузов, специализирующихся в области тонкого органического синтеза. Может быть полезно широкому кругу химиков-органиков.

E $\frac{1705000000-054}{050(01)-91}$ 54—91

ББК 547

ISBN 5-7245-0505-3

© Р. П. Евстигнеева, 1991

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Введение	5
I. Общая методология тонкого органического синтеза	6
II. Области применения тонкого органического синтеза	17
II.1. Лекарственные вещества	17
II.1.1. Химиотерапевтические препараты	20
II.1.1.1. Противомикробные средства	20
II.1.1.2. Противоопухолевые препараты	44
II.1.1.3. Нейрофармакологические препараты	52
II.2. Душистые вещества	130
II.3. Пищевые и вкусовые вещества	136
II.4. Средства защиты растений	139
II.5. Красители	150
II.6. Материалы для фотографических процессов	158
II.7. Природные волокнистые материалы	163
II.8. Детергенты	165
Рекомендательная литература	167
Приложение	167

ПРЕДИСЛОВИЕ

Тонкий органический синтез развился в недрах органической химии и стал неотъемлемой частью химической технологии.

Традиционно сложившимися областями использования тонкого органического синтеза являются производства красителей, лекарственных и душистых веществ. В более поздние годы применение тонкого органического синтеза значительно расширилось. Сформировалась потребность в продуктах тонкого органического синтеза для получения кинофотоматериалов и средств защиты растений. В настоящее время расширяется ассортимент продуктов тонкого органического синтеза в пищевой промышленности, открываются пути использования методов тонкого органического синтеза для получения аналогов некоторых природных волокон. С развитием биотехнологии тонкий органический синтез используют для воспроизведения структур генетического аппарата; в связи с этим возникли новые аспекты обеспечения надежного выделения в индивидуальном состоянии сложных органических веществ.

Широкий диапазон использования тонкого органического синтеза определяет то многообразие знаний, которыми должны овладеть специалисты в данной области. Учитывая ограниченный объем книги, отбор материала для изложения проведен по принципу разумной необходимости, а не исчерпывающей полноты. Основное внимание в учебнике уделено общим методологическим приемам, используемым в промышленном синтезе сложных органических соединений.

В небольшом по объему учебнике трудно представить все многообразие возможных путей синтеза соединений, находящих столь разнообразное применение. Поэтому при изложении материала выделены две части. Первая включает общие сведения о методах тонкого органического синтеза, вторая на конкретных примерах иллюстрирует использование этих методов применительно к определенным группам соединений с учетом их дальнейшего применения в медицине или других сферах народного хозяйства.

В основу учебника положен курс лекций, читаемый на кафедре «Химии и технологии тонких органических соединений» Московского ордена Трудового Красного Знамени института тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова. В связи с тем, что тонкий органический синтез наиболее широко используется в химико-фармацевтической промышленности, основные приемы проиллюстрированы на примерах синтеза лекарственных веществ. В учебнике не рассмотрены типовые вопросы синтеза органических соединений, так как они изложены в общем курсе методов органического синтеза.

Для лучшего усвоения наиболее трудных синтезов, часть материала вынесена в Приложение в форме вопросов и ответов.

Автор приносит глубокую благодарность за обсуждение и ценные советы академику АМН СССР Р. Г. Глушкову, академику Э. Ю. Гудринице, профессору А. Я. Стракову.

I. ОБЩАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ТОНКОГО ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Методы, используемые в тонком органическом синтезе, обеспечивают получение сложных органических соединений из более простых предшественников. Для промышленного производства продуктов тонкого органического синтеза очень важно найти наиболее удобный, безопасный и дешевый способ получения таких предшественников. В основу выбора должны быть положены знания о механизмах химических реакций, свойствах используемых соединений и рациональных методах их очистки. Обычно в каждом синтезе можно выделить четыре части: 1) выбор источника сырья (соединений-предшественников); 2) разработка химической схемы синтеза; 3) выбор метода очистки целевого соединения; 4) идентификация целевого соединения.

Источники сырья. Одним из определяющих моментов в синтезе является правильный выбор источника сырья.

Наиболее важными источниками сырья являются продукты первичной переработки угля, нефти и природного газа. Так, при химической переработке угля получают ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол, нафталин) и газообразные оксиды углерода. При крекинге и риформинге нефти получают алифатические, ациклические, ароматические и гетероциклические углеводороды, из природного газа — метан, этан, пропан, бутан, пентан, гексан, высшие парафины.

Последующие превращения первичных продуктов угле-, нефте- и газопереработки приводят к таким веществам, как спирты, фенолы, альдегиды, кетоны, кислоты. Очень важный вклад в сырьевую базу внесло производство синтез-газа, из которого получают метанол, высшие углеводороды (синтез Фишера — Тропша). Из монооксида углерода получают фосген, муравьиную кислоту, из метана — циановодородную кислоту, сероуглерод и хлорпроизводные.

Многие синтезы соединений-предшественников основаны на использовании ацетилена, который в свою очередь получают из дикарибида кальция термоокислительным пиролизом метана или крекингом углеводородов жидких нефтяных фракций.

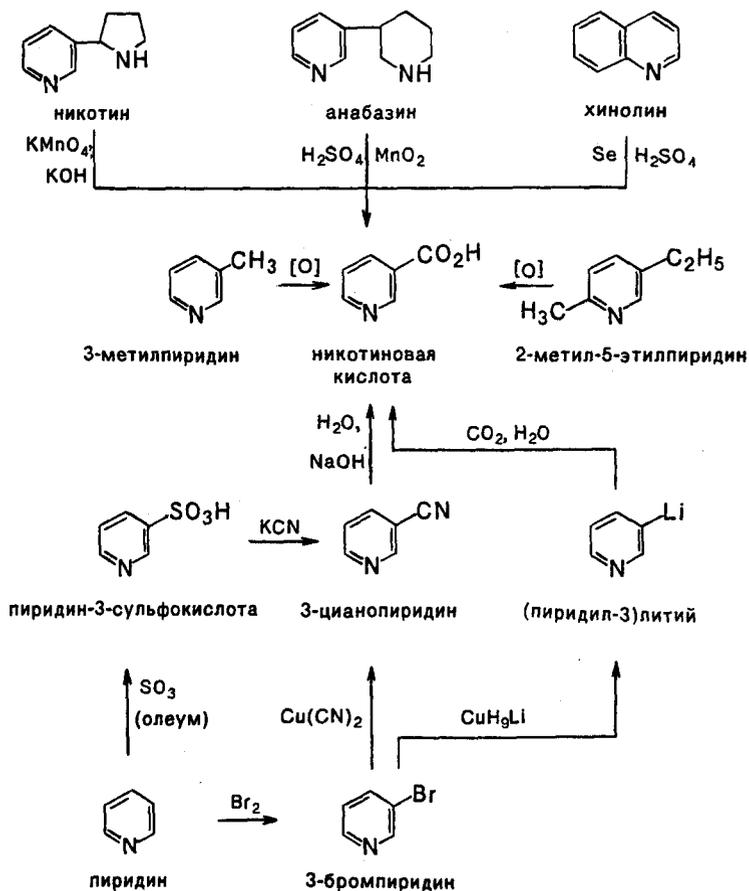
Более сложные исходные соединения получают переработкой сельскохозяйственного, лесохимического и микробиологического сырья (жиры, масла, крахмал, белки и т. д.). Доступность и стоимость одного и того же вида сырья может меняться с течением времени вследствие разных причин, поэтому при разработке новых синтезов важно учитывать прогнозы по производству соединений-предшественников.

Разработка химической схемы синтеза. Наиболее сложным является создание химической схемы получения вещества. Обычно начинают с рассмотрения структуры целевого соединения и анализа известных хими-

ческих реакций, которые могут привести к нему, исходя из более простых соединений-предшественников. При этом возможны две принципиально отличные друг от друга ситуации. Если метод синтеза целевого соединения не известен, в этом случае основная задача состоит в подборе химической реакции или сочетания нескольких химических реакций, которые могут привести к данному соединению. Если же возможны несколько схем синтеза, то задача сводится к выбору наиболее рационального пути. Естественно, что в первом случае задача более трудна и синтез не всегда заканчивается успешно.

Рассмотрим на конкретном примере синтеза никотиновой кислоты (витамина PP) решение этих двух задач.

Никотиновая кислота является пиридинкарбоновой-3 (β -пиридинкарбоновой) кислотой. Первый синтез никотиновой кислоты был осу-



ществлен из никотина (алкалоид табака) с использованием реакции окисления. Это наиболее очевидный путь, поскольку исходное соединение содержит пиридиновое кольцо и заместитель в положении 3, который может быть окислен. Аналогичным путем никотиновая кислота была получена из алкалоида анабазина (выделяемого из растения *Anabasis arhylla*). Однако эти способы не могли быть положены в основу промышленного получения никотиновой кислоты, поскольку оба алкалоида являются сильными ядами, а их количества, добываемые из растительного сырья, невелики.

Впоследствии были осуществлены синтезы из пиридина путем введения в него таких заместителей, как сульфогруппа и бром. Сульфогруппу заменяли на цианогруппу, которую затем омыляли до карбоксильной группы. Переход от 3-бромпиридина в никотиновой кислоте осуществлен через литиевое производное с введением карбоксильной группы действием CO_2 и H_2O . Оба синтеза являются многостадийными, что снижает общий выход никотиновой кислоты.

Более перспективными оказались синтезы, основанные на окислении алкилпиридинов — 3-метилпиридина (β -пиколин) и 2-метил-5-этилпиридина, а также хинолина. При окислении β -пиколина перманганатом калия в щелочной среде выход никотиновой кислоты составляет 77%; в более жестких условиях возможно увеличение выхода до 92%.

При выборе промышленного способа синтеза необходимо учитывать доступность реагентов, их стоимость, состав образующихся продуктов, возможность утилизации отходов. При использовании реакции окисления более предпочтительны каталитические методы.

При синтезе более сложных веществ трудности возрастают. Особенно сложны синтезы оптически активных веществ.

Все многообразие химических превращений, с которыми приходится иметь дело в процессах тонкого органического синтеза, можно объединить в несколько групп, каждая из которых характеризуется общими приемами проведения химических реакций: 1) превращения имеющихся в молекуле заместителей; 2) введение новых заместителей; 3) элиминирование заместителей; 4) циклизация; 5) перегруппировки; 6) проведение регио- и энантиоселективных реакций.

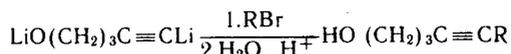
В пределах каждой группы обычно используют несколько типичных процессов. Так, при превращениях имеющихся заместителей широко применяют реакции окисления, восстановления и конденсации, для введения новых заместителей — реакции галогенирования, сульфирования, нитрования, нитрозирования, алкилирования и ацилирования.

Из реакций элиминирования, обычно используемых для образования ненасыщенных связей, наиболее часто применяют реакции удаления галогенов, галогеноводородов (реакция Зайцева), расщепление четвертичных аммониевых оснований (реакция Гофмана). Для построения циклических систем используют реакции конденсации, протекающие обычно с выделением воды, спиртов, галогеноводородов и других соединений или путем раскрытия ненасыщенных связей (реакция Дильса — Альдера, синтезы на основе ацетиленов и др.).

Перегруппировки позволяют получать соединения с определенным расположением заместителей (перегруппировка Клайзена, пинаколиновая перегруппировка и др.), уменьшать число углеродных атомов в молекуле (перегруппировки Гофмана, Курциуса, Лоссена) или наращивать углеродную цепь (перегруппировка Вольфа в реакции Арндта — Эйстера).

Проведение регио- и энантиоселективных синтезов достигается путем направленного воздействия на определенные реакционные центры подбором соответствующего реагента, условий реакции или изменения механизма реакции.

Региоселективностью называют предпочтительное протекание реакции по одному из нескольких возможных реакционных центров молекулы. Например, алкилирование дилитиевого производного пентин-4-ола в жидком аммиаке протекает региоселективно, исключительно по атому углерода:



Энантиоселективностью называют предпочтительное образование в процессе реакции одного энантиомера. Энантиомеры — это стереоизомеры, которые относятся друг к другу как несимметричный предмет к своему зеркальному изображению. Они вращают плоскость поляризованного луча в противоположные стороны, но на один и тот же угол. Наиболее часто в тонком органическом синтезе используют соединения с хиральным атомом углерода, имеющим четыре различных заместителя. У такого атома отсутствуют элементы симметрии и его называют также асимметрическим.

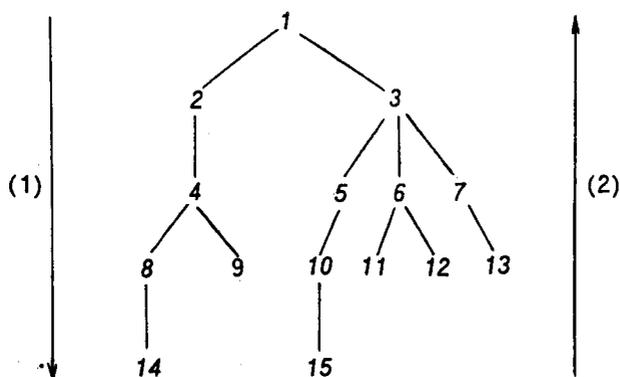
Если при синтезе образуется молекула с хиральным атомом углерода, то получают смесь энантиомеров (1:1), которые обычно выделяются в виде рацемического соединения. Для получения чистого энантиомера необходимо расщепление рацемического соединения; выход энантиомера не может превышать 50%. Поэтому всегда заманчива идея получения энантиомера путем асимметрического синтеза (направленное получение одного энантиомера). К сожалению, пока известны только немногие примеры таких синтезов, имеющие промышленное применение. Наиболее часто эффект асимметрического синтеза достигается в результате применения оптически активных катализаторов.

При разработке химической схемы синтеза требуется рассмотреть большое число вариантов, поэтому для этой цели целесообразно использовать ЭВМ.

Планирование и поиск путей синтеза органических соединений с помощью ЭВМ получило название компьютерного синтеза (КС). Первая программа компьютерного синтеза была предложена в 1969 г. Е. Кори и У. Уипке. В последующие годы был создан ряд программ, которые позволяют осуществлять компьютерный синтез, основываясь на различных описаниях структуры соединений и химических реакций, выбранных в качестве основных критериев для программирования.

Единая терминология компьютерного синтеза еще не разработана. Постановка задачи формулируется как создание «дерева синтеза» из соединений-предшественников. Заданное соединение или набор соединений называют химической системой (ХС). Формализованный подход к

построению «дерева синтеза» («дерева реакций») реализуется в виде графа, вершины которого соответствуют исходным, промежуточным и конечным соединениям, а ребра — химическим реакциям, в ходе которых осуществляются взаимопревращения этих соединений, например:



1 — конечное (целевое) соединение; 2 — 13 — промежуточные соединения;
14, 15 — соединения-предшественники

Существуют два подхода к решению задачи:

ретросинтетический (1) — от целевого соединения к возможным предшественникам и прямой (2) — от соединений-предшественников к целевому соединению.

При ретросинтетическом подходе в химическую систему входит одно соединение, при прямом — одно или несколько соединений.

Построение «дерева синтеза» осуществляют путем введения структуры соединения 1 в заданную химическую систему. Программа генерирует набор предшественников (14, 15) заданной ХС, опираясь на эмпирические и логические инструкции, заложенные в нее. Данная процедура может быть повторена для всех или некоторых структур, генерированных на отдельной стадии, пока не будут выполнены заданные условия.

Построение «дерева синтеза» может осуществляться без вмешательства пользователя (неинтерактивно) или с обращением за помощью к человеку в трудных ситуациях при использовании диалогового режима (интерактивно).

Ввод структуры ХС практически во всех программах осуществляется в виде рисунка с помощью специальных графических устройств. Общим для всех программ является представление структуры в виде химического мультиграфа и его матрицы смежности; при этом учитываются типы атомов в заданной химической системе и связи между атомами, в том числе кратные связи.

В некоторых программах используют так называемые «таблицы связанности», основанные на матрице смежности соответствующего

мультиграфа и содержащие дополнительную информацию о заданной химической системе (описание стереохимических особенностей, зарядов на атомах и другие сведения).

Для составления программы необходим банк данных и библиотек. Так, программа «*SYNCHEM*» (*SYNthetic CHEMistry*; Х. Гелентер, США), использует данные каталога фирмы *Aldrich*.

В соответствии с характером информации, закладываемой в компьютерный синтез, различают: 1) эмпирический компьютерный синтез, в котором трансформация заданной химической системы осуществляется на основе закодированных сведений об известных органических реакциях; 2) неэмпирический компьютерный синтез, в котором трансформации генерируются логико-комбинаторным путем без привлечения фактических сведений.

В первом случае химические реакции должны быть заранее собраны в виде библиотеки, во втором случае для поиска трансформаций используют набор логических инструкций или комбинаторный алгоритм, непосредственно генерирующий трансформаций.

Под трансформацией понимают перераспределение связей; путем анализа определяют приоритетность («рейтинг») описываемой трансформации.

В программу могут быть заложены сведения об условиях реакции (температура, вспомогательные реагенты), а также библиографические ссылки. Такие сведения имеются в программах «*LHASA*» (*Logic and Heuristic Applied to Synthetic Analysis*; Е. Кори, США) и «*SECS*» (*Stimulation and Evaluation of Chemical Synthesis*; У. Уипке, США).

В программе «*REACT*» (*REACTION path synthesis program for the petrochemical industry*; Р. Говинд, Г. Пауэрс, США) большое внимание уделено описанию технологических условий для успешного осуществления конкретных процессов.

Для описания трансформаций используют различные приемы, классифицируя их по каким-либо характерным признакам. Так, в программе «*EROS*» используются пять генераторов реакций, которые в совокупности описывают большинство органических реакций:



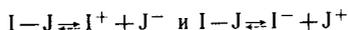
где I, J, K, L, M, N — реакционные центры, т. е. атомы, связи между которыми изменяют свой порядок на единицу. Разрыв «связи» в генераторе реакции может означать как разрыв, так и уменьшение порядка связи в заданной химической системе; образование «связи» отражает как образование новой связи, так и увеличение кратности имеющейся связи. Центр X: соответствует атому, изменяющему в ходе реакции свою валентность на две единицы, например карбенному центру в реакции присоединения карбена.

Программа «*ASSOR*» (*Allgemeines Simulation System Organischer Reaktionen*; В. Шуберт, ФРГ) оперирует только четырьмя трансформациями (основными реакциями):

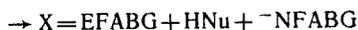
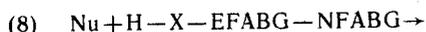
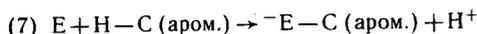
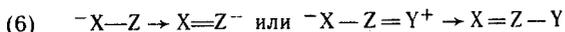
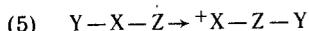
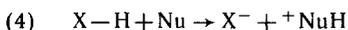
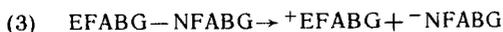
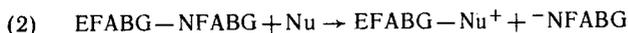
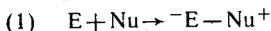
окисление — восстановление:



диссоциация — ассоциация:



В программе «АНМОС» (*Automatisierte Heuristische Modellierung Organisch-Chemischer Synthesen*; А. Вайзе, ГДР) рассматриваются трансформации, соответствующие процессам присоединения (1), замещения (2), диссоциации (3), протонирования (4), секстетной перегруппировке (5), поляризации (6), электрофильного замещения (7) и элиминирования (8):



где E — электрофил; Nu — нуклеофил; EFABG и NFABG — соответственно электрофугная и нуклеофугная уходящие группы; X, Y, Z — другие реакционные центры (Z — секстетный атом).

Оригинальная классификация органических реакций положена в основу программы «SYNGEN» (*SYNthesis GENeration*; Дж. Хендриксон, США). Она основана на утверждении, что большинство органических реакций можно представить как изменение непосредственного окружения при одном или нескольких атомах углерода при переходе от исходных соединений к продуктам реакции или при ретросинтезе от заданной химической системы к предшественникам.

Предлагаются четыре типа связей: 1) тип H — σ -связь с атомом водорода или атомом, менее электроотрицательным, чем водород; 2) тип R — σ -связь с другим атомом углерода; 3) тип П — π -связь с другим атомом углерода; 4) тип Z — σ - или π -связь с атомом, более электроотрицательным, чем водород.

Число связей каждого типа обозначается соответственно h , σ , π , z . Очевидно, что $h + \sigma + \pi + z = 4$; сумму $f = \pi + z$ называют функциональностью атома углерода.

В данной схеме любая реакция будет определена, если указано изменение окружения на всех атомах углерода при переходе от одной химической системы к другой. Для одного атома углерода эти изменения обозначают двумя буквами: первая характеризует тип образующейся связи, вторая — тип разрывающейся связи. Таким образом, возможно

всего $4 \cdot 4 = 16$ типов структурных изменений для атома углерода.

Все органические реакции Хендриксон разделяет на три класса. К первому классу относятся конструктивные реакции, т. е. реакции, в результате которых происходит изменение скелета органического соединения. Конструктивные реакции включают три типа структурных изменений: RH, RP, RZ. Ко второму классу относятся реакции перифункционализации (введение, удаление и изменение функциональных групп), включающие девять типов структурных изменений: HN, HZ, ZH, ZZ, PH, PZ, NP, ZP, PP. Остальные четыре типа изменения окружения на атомах углерода включают деструктивные реакции и в программе не используются.

Из всех конструктивных реакций в данной программе используются только такие, в ходе которых образуется одна σ -связь C—C, а изменение окружения происходит не более чем на трех атомах углерода в цепи по обе стороны от образующейся связи. Для всех таких реакций, а также для реакций перифункционализации в программе хранятся в закодированном виде списки инструкций, которые обеспечивают выполнение необходимых трансформаций в заданной химической системе. Эти инструкции называют также полуреакциями.

Примером использования логико-комбинаторного пути для описания трансформаций в компьютерном синтезе является программа «ФЛАМИНГО» («FLAMINGOES» — *Formal Logical Approach to Molecular Interconversions Non-empirical Generation, Orientation and Evaluation of Syntheses*; Н. С. Зефирюв, СССР).

Универсальность компьютерной системы «ФЛАМИНГО» достигается вследствие использования общего комбинаторного алгоритма, в ходе которого могут быть генерированы самые различные химические реакции или стадии реакции, в том числе совершенно новые и малоизученные процессы. Данная система может быть использована для компьютерного синтеза, изучения перегруппировок, предсказания механизмов сложных многоступенчатых реакций. При использовании данной системы наиболее важные типы органических реакций формально описываются как результат циклического перераспределения связей (ЦПС) в исходной химической системе, в результате которого образуется конечная химическая система. Иллюстрация данного положения может быть дана на примере реакции Дильса — Альдера:

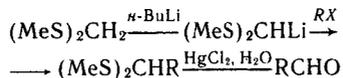
Критерии отбора трансформаций в компьютерном синтезе могут базироваться на различных стратегиях в зависимости от поставленной задачи и принципа составления программы. Можно привести несколько наиболее типичных стратегий:

- 1) «стратегия применимости» — поиск в библиотеке трансформаций (БТ);
- 2) стратегии, ориентированные на трансформации (присоединение протона, депротонирование);
- 3) структурно-ориентированные стратегии (определение структурных фрагментов);
- 4) топологические стратегии — трансформации с разрывом одной или нескольких связей, приводящие к значительному упрощению структуры исходной химической системы;
- 5) стереохимические стратегии — создание определенной

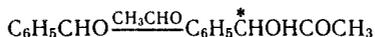
конфигурации всех стереоцентров; 6) стратегии, ориентированные на функциональные группы (введение и удаление защитных групп).

Таким образом, компьютерный синтез на данном этапе становится инструментом для разработки химической схемы синтеза.

При разработке химической схемы синтеза необходимо также обратить внимание на использование «синтонов». Под «синтонами» понимают такие реагенты, которые могут быть использованы для введения в молекулу определенных групп. Так «карбонильными синтонами» называют соединения, которые позволяют ввести оксогруппу из-за наличия в их структуре эквивалента формил-катиона, проявляющегося в конечном результате реакции. Примерами таких синтонов являются тиацетали:

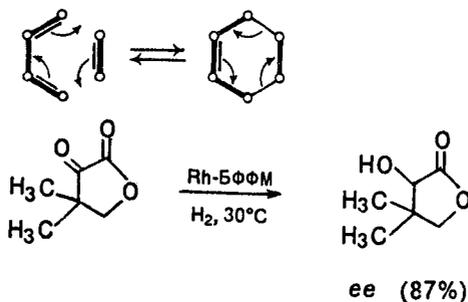


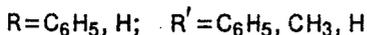
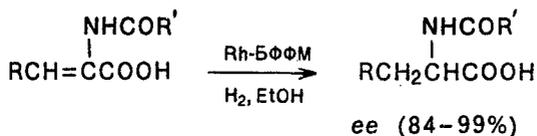
Особой задачей тонкого органического синтеза является синтез хиральных соединений, потребность в которых постоянно растет. Традиционный способ разделения рацемических соединений на энантиомеры технологически невыгоден. Поэтому стремятся заменить синтез рацемических соединений синтезом определенного энантиомера. В некоторых случаях этого возможно достичь, применяя микроорганизмы или другие клеточные структуры. Так, конденсация бензальдегида с ацетальдегидом в присутствии дрожжей дает хиральный ацилоин:



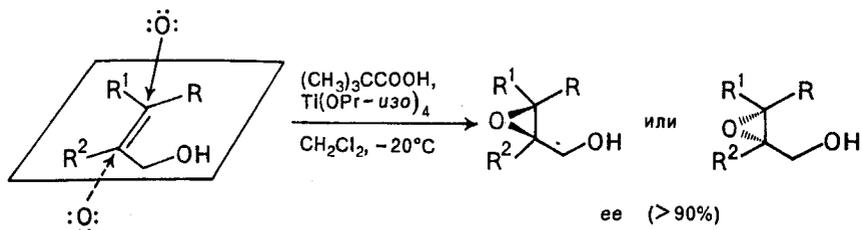
Перспективным представляется путь с использованием катализаторов с хиральными лигандами.

Энантиомерно чистые катализаторы, такие как комплексные соединения родия, можно использовать многократно. В органическом синтезе нашли применение (2S, 4S)-1-*трет*-бутоксикарбонил-4-дифенилфосфино-2-дифенилфосфинометилпирролидин (БФФМ) и (2S, 4S)-4-дифенилфосфино-2-дифенилфосфинометилпиридин (ФФМ). Так, например, с помощью такого катализатора осуществлен синтез (*R*)-(—)-пантолактона — промежуточного соединения в синтезе кофермента А, а также асимметричный синтез аминокислот и их производных:

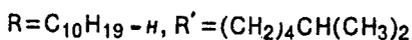
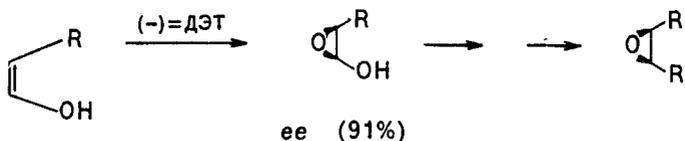




Интересный подход к получению хиральных эпоксидов предложен К. Шарплессом. При окислении ненасыщенных соединений в присутствии *D*-(-)-или *L*-(+)-диэтилтартрата (ДЭТ) удается присоединить кислород только с одной стороны молекулы (сверху или снизу соответственно):



Предложенный метод нашел применение при получении многих природных соединений, например в синтезе (+)-диспарлора — феромона губкопряда (*Lymantria dispar*);



Выбор метода очистки целевого соединения. Полученные целевые соединения как правило могут содержать различные примеси. Поэтому на заключительных стадиях синтеза всегда проводят очистку соединения. Для жидких соединений используют перегонку, ректификацию, молекулярную дистилляцию. Кристаллические соединения подвергают кристаллизации из растворителей. Иногда применение вышеперечисленных методов недостаточно и требуется хроматографическая очистка. Наиболее часто используют колоночную хроматографию на твердых адсорбентах, элюируя вещество специально подобранным растворителем или системой растворителей, а также ионообменную хроматографию. В наиболее сложных случаях, когда в смеси содержатся близкие по свойствам вещества, используют препаративные варианты газожидкостной или высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также аффинную хроматографию.

Идентификация целевого соединения. Полученные соединения характеризуются следующими физико-химическими константами: т. пл или т. кип, n_D^{20} , $[\alpha]_D^{20}$ (для оптически активных соединений). Индивидуальность соединения контролируется хроматографическими методами [ТСХ, ГЖХ, ВЖХ, электрофорез (если вещество имеет полярные группы)].

Структура целевого соединения подтверждается спектральными методами [УФ-, ИК- или КР, ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{31}P , F)], методом масс-спектроскопии, рентгеноструктурным анализом. Иногда необходим анализ на функциональные группы и определение элементного состава.

При производстве продуктов тонкого органического синтеза указанные характеристики вносят в технические условия.

Ряд продуктов необходимо выпускать в формах, пригодных для использования их потребителем (например, лекарственная форма для медицинских и ветеринарных препаратов, специальные формы для средств защиты растений и т. д.).

После разработки принципиальной химической схемы получения целевого соединения проводится технологическая проработка, в результате которой обычно удается упростить или унифицировать отдельные стадии, предусмотреть повторное использование растворителей, воды, снизить до минимума количество отходов. В идеале необходимо стремиться к созданию замкнутого технологического процесса как наиболее экологически чистого.

II. ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОНКОГО ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Основными заказчиками продукции тонкого органического синтеза являются химико-фармацевтическая, химическая и пищевая отрасли промышленности.

Химико-фармацевтическая промышленность производит основной ассортимент лекарственных препаратов, вкусовые и душистые вещества, химическая промышленность — красители, фотореактивы, средства защиты растений и волокна.

В соответствии с имеющимися производствами целесообразно рассмотреть способы получения целевых соединений по группам, объединение в которые осуществлено по принципу их применения. Такой способ изложения позволяет сконцентрировать внимание на особенностях каждой группы соединений, являющихся носителями определенных полезных свойств. Вместе с тем при рассмотрении схем синтеза соединений различного назначения отмечены общие химические и технологические решения.

II.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Многие лекарственные препараты относятся к группе ксенобиотиков. Однако известно терапевтическое действие таких физиологически активных веществ, как витамины, аминокислоты, липиды, гормоны и другие вещества, образующихся в организме человека.

Лекарственным препаратом является биологически активное вещество эндо- или экзогенной природы, законодательно разрешенное для профилактики и лечения заболеваний человека.

Оказываемый лекарственным препаратом терапевтический эффект как правило имеет дозозависимый характер. Дозы, в которых лекарственный препарат оказывает терапевтическое действие, называют терапевтическими (лечебными), дозы, вызывающие токсические явления или отравление, — токсическими, а дозы, вызывающие смертельный исход, — летальными (*letum* — смерть). Наиболее характерной величиной, определяющей токсичность химического вещества, в том числе и лекарственного препарата, является доза, вызывающая при однократном введении за фиксированный период времени гибель 50% животных в группе. Эту величину, характеризующую токсичность вещества (препарата), называют DL_{50} (*dosis letalis media*). Диапазон доз между терапевтической и токсической называют «терапевтической широтой», или «широтой терапевтического действия».

Для лекарственных препаратов необходима всесторонняя проверка на различные виды их воздействия на организм (острая токсичность,

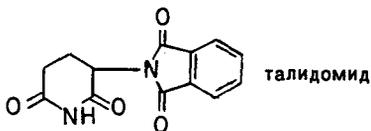
хроническая токсичность, тератогенность — воздействие на плод, мутагенность, канцерогенность и др.). При этом изучают фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ.

Под термином фармакокинетика понимают судьбу вещества в организме. Фармакокинетические исследования включают изучение всасывания, распределения вещества в тканях и органах, биотрансформации (или метаболизма) и выведения из организма. Изучение этих различных фаз действия препарата может быть осуществлено с помощью физических, химических и биологических методов, а также путем непосредственного определения фармакодинамической активности вещества.

Под термином фармакодинамика понимают изучение изменений, производимых лекарственным препаратом в функциях организма, остаются ли они неизменными или нарушаются.

Исследуют также метаболизм препарата в организме и действие метаболитов на органы и ткани. Иногда метаболиты более активны, чем исходное вещество; например, 1- и 25-гидроксипроизводные витамина D₃ — его метаболиты — значительно активнее самого витамина.

Строгий контроль необходим также для выявления отдаленных последствий действия препарата на организм человека. Известна, например, печальная история с препаратом талидомид (контерган), выпущенным в 1957 г. фирмой *Grünental* (ФРГ); через четыре года после применения было выявлено его вредное действие на потомство. В результате препарат был снят с производства, а фирма привлечена к судебной ответственности.



талиДОМИД

В связи с большим объемом фармакологических исследований и необходимостью изучения отдаленных последствий для получения рекомендации на использование того или иного лекарственного препарата требуется 5—10 лет. Такая рекомендация дается фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР. Для каждого препарата и его лекарственной формы разрабатывается фармакопейная статья с указанием реакций на подлинность и методов количественного определения вещества в препарате.

Классификация лекарственных препаратов. Строгая классификация лекарственных препаратов сопряжена с определенными трудностями. Существующая в настоящее время медицинская классификация основана на направленности фармакологической активности этих препаратов (психотропные, сердечно-сосудистые, гормональные, противораковые, антибактериальные, противовирусные и т. д.). В соответствии с ней все лекарственные препараты делят на три большие группы: химиотерапевтические агенты, нейрофармакологические агенты и вещества, действуя-

щие на регуляторные механизмы (метаболические, гормональные и иммунологические). Конечно, все лекарственные препараты можно рассматривать как метаболические в широком смысле этого слова, поскольку они влияют на биологические процессы.

Препараты первой группы предназначены для уничтожения «паразитов» (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, гельминты и опухолевые клетки). Препараты второй группы действуют на центральную и (или) периферическую нервную систему, непосредственно взаимодействуя с рецепторами через нейротрансмиттеры или по менее специфичным механизмам, как, например, в случае местных или общих анестетиков. К третьей группе относятся вещества, действующие на ферментативные и иммунные процессы, а также вещества с гормональной или антигормональной активностью. Естественно, что такая классификация несколько условна, поскольку нередко наблюдается перекрывание сфер действия. Нередко химиотерапевтические агенты оказываются ингибиторами ферментов, а антигельминтные препараты блокируют нервно-мышечную передачу.

В пределах этих трёх больших групп выделяют более узкие группы. Например, в группе химиотерапевтических агентов различают противотуберкулезные, противомаларийные, противоглистные (антигельминтные) препараты и т. д., в группе нейрофармакологических препаратов — препараты для наркоза, снотворные, психотропные препараты и т. д.

Наряду с медицинской классификацией существует химическая классификация, в основу которой положено химическое строение вещества. При такой классификации в одной группе оказываются препараты различного действия. Так, среди сульфаниламидных препаратов имеются антибактериальные, противодиабетические, антиподагрические, противовоспалительные препараты.

Обычно бывает трудно держаться в пределах только одной классификации и как правило их используют одновременно.

Превращения лекарственных препаратов в биологических системах. Лекарственный препарат, попадая в организм, претерпевает ряд превращений на пути к мишени его действия. Биологические системы активно взаимодействуют с лекарственными препаратами.

Взаимодействие может происходить в водной среде (биологические жидкости) или в липофильной среде (биологические мембраны). Поэтому при разработке соответствующих лекарственных форм необходимо учитывать фактор среды. Обычно стремятся получить водорастворимые препараты, но в последние годы находят применение солюбилизированные и липосомальные формы, которые наиболее удобны для взаимодействия с мишенью в липофильной среде.

При разработке лекарственных препаратов стараются добиться наибольшей селективности действия, поскольку в противном случае возможны нежелательные побочные реакции. Селективность определяется химической структурой взаимодействующих веществ. При рассмотрении структуры учитывают пространственную структуру, электронные факторы и возможность взаимодействия с окружением (соль-

ватация, гидратация, внутримолекулярные взаимодействия). Изучение молекулярной структуры вещества и установление соотношений между структурой и активностью является важнейшей задачей медицинской химии.

Действие лекарственного препарата складывается из трех стадий.

1) Проникновение лекарственного препарата в место расположения мишени. Под общим названием «мишень» понимают акцепторы, рецепторы, ферменты, клеточные органеллы, клетки, ткани, органы, функциональные системы.

2) Распознавание мишени и химическое взаимодействие с ней по принципу аффинности (сродства).

При этом лекарственный препарат может выступать в роли лиганда, активатора или субстрата в зависимости от функционального назначения соединения, на которое он действует. Избирательность действия определяется регио- и стереоселективностью лиганда или субстрата.

3) Активация мишени в результате структурных изменений путем взаимодействия ее с лекарственным препаратом, образования метаболитов или взаимодействия с другими биологическими веществами, иными, чем рецептор или фермент, приводящая к фармакодинамическому ответу.

При синтезе лекарственных препаратов необходимо учитывать те требования, которые предъявляются к ним медициной.

II.1.1. Химиотерапевтические препараты

Наиболее часто причиной заболевания человека и животных является проникновение в организм болезнетворных возбудителей (вирусов, микробов, грибков, простейших, гельминтов), а также перерождение нормальной клетки в раковую. Для лечения таких заболеваний используют лекарственные препараты, действующие на болезнетворного возбудителя или раковую клетку. В зависимости от того, на какой возбудитель действует препарат, различают противомикробные, противопаразитарные, противовирусные, противогрибковые препараты и препараты для лечения злокачественных образований (противоопухолевые препараты).

В настоящем разделе рассмотрено несколько наиболее важных групп лекарственных препаратов, используемых при лечении инфекционных заболеваний.

II.1.1.1. Противомикробные средства

Ассортимент имеющихся в настоящее время противомикробных препаратов достаточно широк, что позволяет вылечивать практически все заболевания, вызываемые бактериями.

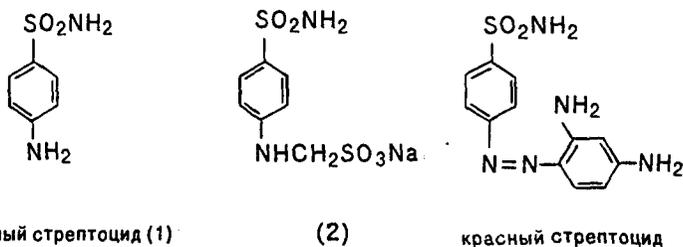
Бактерии в соответствии с предложенной Грамом систематикой делятся на два класса: грамположительные бактерии, окрашиваемые в синий цвет смесью красителя кристаллического фиолетового с иодом (реактив Грама), и грамотрицательные бактерии, не окрашиваемые реактивом Грама. Истинная причина такого различия неизвестна; вероятно, это связано со структурой клеточной оболочки, возможно, с различным содержанием в ней липидов.

Грамотрицательные бактерии более устойчивы к антибактериальным препаратам, чем грамположительные, и для борьбы с ними необходимы более сильнейшие препараты.

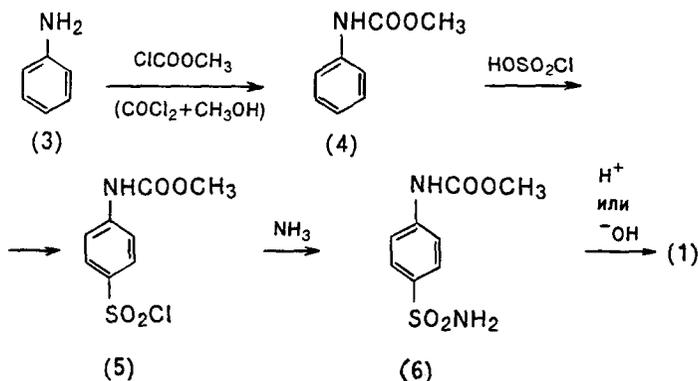
Существует проблема, связанная с выработкой резистентности у бактерий к лекарственным препаратам. В этих случаях используют сочетание двух лекарственных препаратов с различными механизмами действия. Наиболее эффективными антибактериальными препаратами являются сульфаниламидные препараты и антибиотики.

Сульфаниламидные препараты. Сульфаниламидные препараты были введены в медицинскую практику в 30-е годы текущего столетия как эффективные средства против стрептококковых и стафилококковых инфекций.

Главный представитель сульфаниламидных препаратов — белый стрептоцид (*n*-аминобензолсульфонамид) (1). Водорастворимая форма белого стрептоцида — *n*-сульфамойлфениламинометансульфонат натрия (2) был выделен как метаболит красного стрептоцида (пронтозила). Красный стрептоцид оказался достаточно токсичным веществом и в настоящее время исключен из списка медикаментов.

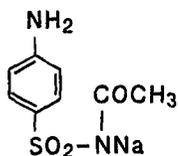


Синтез белого стрептоцида осуществляют по схеме:

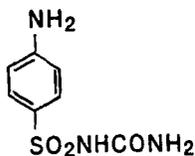


Исходным соединением в синтезе является анилин (3), из которого получают метилкарбанилат (4) (для защиты аминогруппы). Затем соединение (4) вводят в реакцию с хлорсульфоновой кислотой. Полученный сульфонилхлорид (5) обрабатывают аммиаком и затем удаляют защитную группу действием кислоты или щелочи на сульфонамид (6).

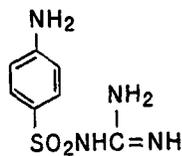
В последующие годы список сульфаниламидных препаратов был значительно расширен за счет модификации сульфонамидной группы, что позволило получать препараты с более целенаправленным действием. Так, сульфацил-натрий (альбуцид) широко применяется для лечения глазных болезней; уросульфан эффективен при инфекциях мочевых путей; сульгин используют главным образом для лечения инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта.



альбуцид

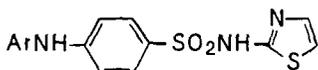


уросульфан



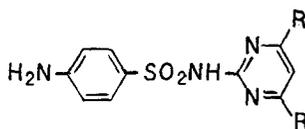
сульгин

Ряд сульфаниламидных препаратов получен путем введения в сульфонамидную группу остатков гетероциклических оснований. К таким препаратам относятся норсульфазол, сульфазин, сульфадимезин, этазол, сульфацилпиридазин (кинекс), сульфамонетоксин, сульфадиметоксин (мадрибон), сульфален (келфизин), фталазол, салазопиридазин и салазодиметоксин. Некоторые из них содержат заместители и у аминогруппы.



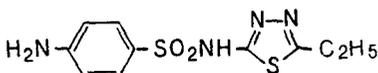
норсульфазол; Ar = H

фталазол; Ar = COC₆H₄COOH-o

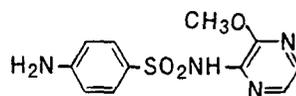


сульфазин; R = H

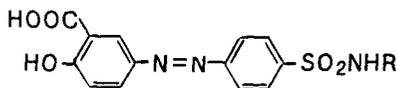
сульфадимезин; R = CH₃



этазол

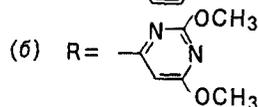
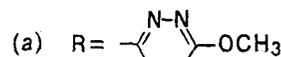


сульфален



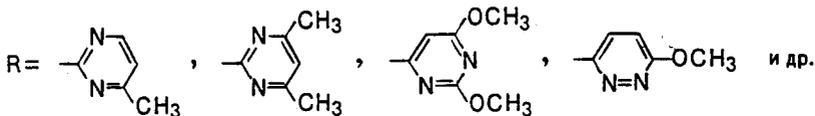
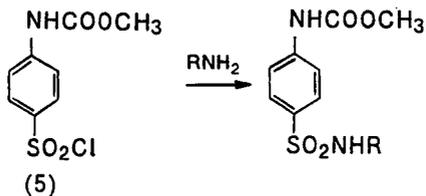
салазопиридазин (а)

салазодиметоксин (б)

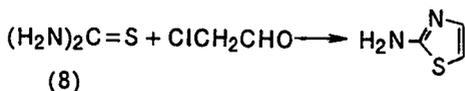
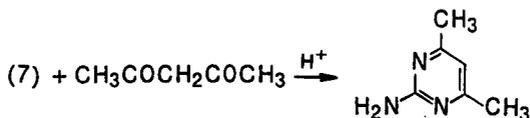
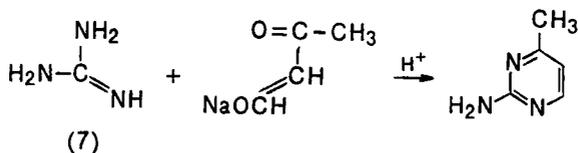


Введение дополнительных заместителей позволяет пролонгировать действие препаратов, улучшить проникновение их в жидкости и ткани организма и тем самым увеличить эффективность действия.

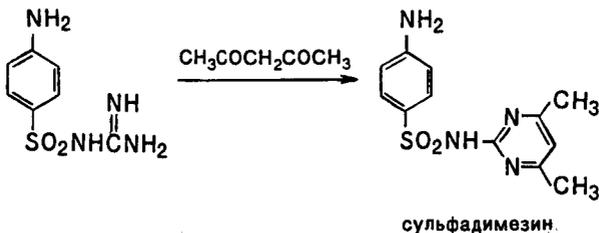
Введение гетероциклических заместителей обычно осуществляют по реакции сульфонилхлорида (5) с аминопроводными гетероциклов:



Гетероциклические основания получают конденсацией соответствующих алифатических предшественников, например конденсацией гуанидина (7) или тиомочевины (8) с карбонилсодержащими соединениями:

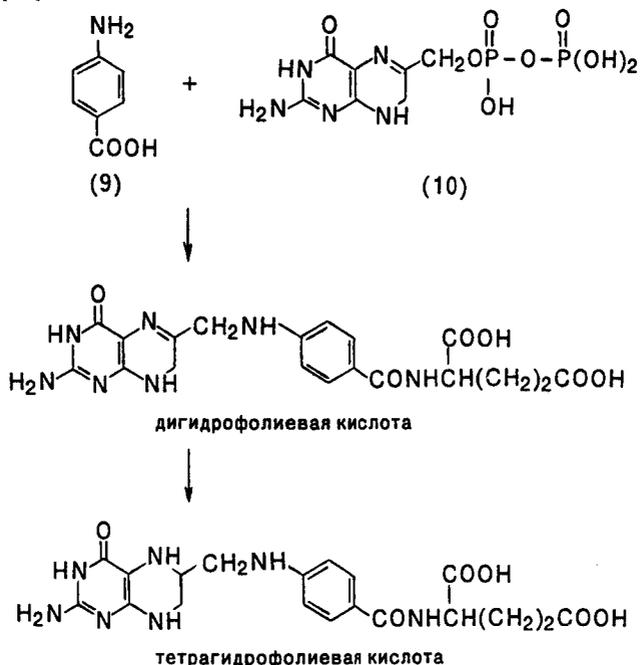


Для получения гетероциклических производных можно использовать сурьин; так, сульфадимезин получают действием на сурьин ацетил-аcetона:



Механизм действия сульфаниламидов выяснен на уровне ферментов. Сульфаниламиды являются антагонистами *p*-аминобензойной кислоты. Вследствие сходства их структуры со структурой *p*-аминобензойной

кислоты они подменяют эту кислоту в процессе превращения пирофосфата (9) в дигидрофолиевую кислоту, из которой затем образуется тетрагидрофолиевая кислота:



Антибиотики. Антибиотическими веществами (антибиотиками) называют продукты нормального обмена любых живых организмов, способные подавлять или убивать микроорганизмы (бактерии, грибы, вирусы и др.).

Большинство известных к настоящему времени антибиотиков выделены из микроорганизмов. Открытие антибиотиков связано с именем английского ученого А. Флеминга, обнаружившего противомикробную активность зеленой плесени (1929 г.). Выделение действующего начала зеленой плесени — натриевой соли пенициллина — осуществлено английским ученым Х. Флори в 1940 г.

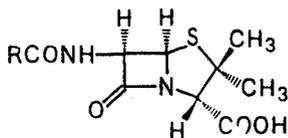
Введение в медицинскую практику антибиотиков позволило эффективно лечить такие тяжелые заболевания, как пневмония, инфекционный менингит, сепсис, ангина, кишечные инфекции, ожоги, туберкулез, чума, холера, дизентерия, коклюш и многие другие.

Антибиотики имеют различное химическое строение. Нашедшие применение в медицине антибиотики относятся к нескольким группам: 1) β-лактамы; 2) тетрациклины; 3) стрептомицины; 4) аминогликозиды; 5) макролиды; 6) рифамицины; 7) противогрибковые; 8) левомицетины.

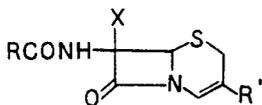
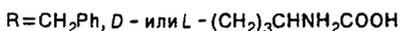
Антибиотики должны обладать следующим минимальным набором свойств: способностью проникать сквозь наружные слои клеточной стенки бактерий; высокой стабильностью к инактивирующему действию клеточных ферментов, в первую очередь к действию β -лактамаз; высоким сродством к ферментам — мишеням, ответственным за биосинтез клеточной стенки бактерий.

По типу действия антибиотики делятся на бактерицидные (убивающие бактерий) и бактериостатические (ограничивающие рост бактерий).

К β -лактамам относятся: пенициллины (1929 г.), цефалоспорины (1945 г.), цефамины (1971 г.), хитиноворины (1984 г.), клавулоновая кислота (1976 г.), пенемы (1977 г.), тиенамицины (1976 г.), нокардинцины (1976 г.), монобактамы (1981 г.) и др.



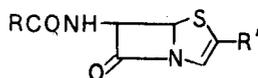
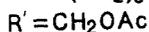
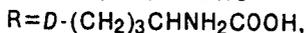
пенициллины;



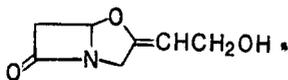
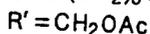
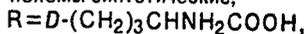
цефалоспорины; $X = \text{H}$

цефамины; $X = \text{OCH}_3$

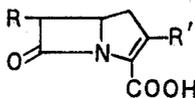
хитиноворины; $X = \text{CHO}$



пенемы синтетические;



клавулоновой кислота

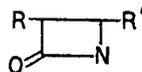


карбапенемы

тиенамицины

оливановые кислоты

аспареномицины



нокардинцины

монобактамы

Препараты группы пенициллина эффективны при инфекционных заболеваниях, вызванных грамположительными бактериями (стрептококки, стафилококки, пневмококки и др.), спирохетами и другими патогенными микроорганизмами. Они оказывают бактерицидное действие на микро-

организмы, находящиеся в фазе роста, поскольку обладают специфической способностью ингибировать биосинтез клеточной стенки микроорганизмов.

Активность препаратов пенициллина определяют по антибактериальному действию на определенный штамм золотистого стафилококка. За единицу действия (ЕД) принимают активность 0,5988 мкг химически чистой кристаллической натриевой соли бензилпенициллина.

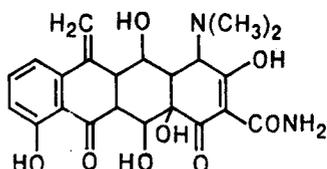
Некоторые из полусинтетических пенициллинов, например ампицилин, действуют также и на грамотрицательные бактерии.

Цефалоспорины обладают широким спектром антибактериальной активности; они эффективны против устойчивых к бензилпенициллину пенициллиназообразующих стафилококков.

Тетрациклиновые антибиотики (тетрациклин, метациклин и др.) также проявляют широкий спектр действия и применяются при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и тяжелых септических заболеваниях.

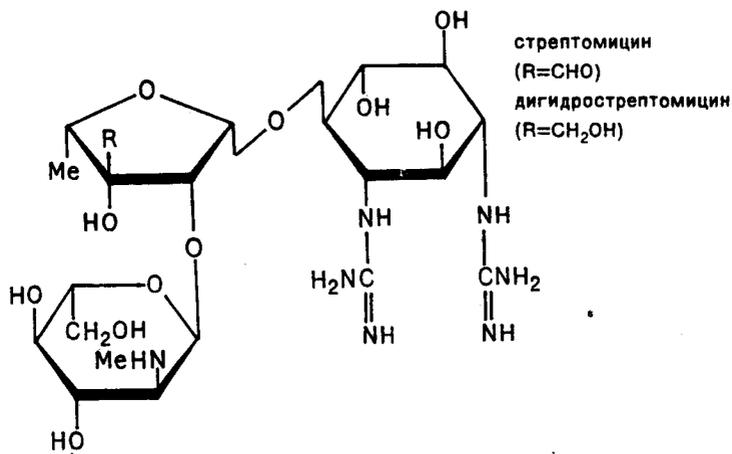


тетрациклин



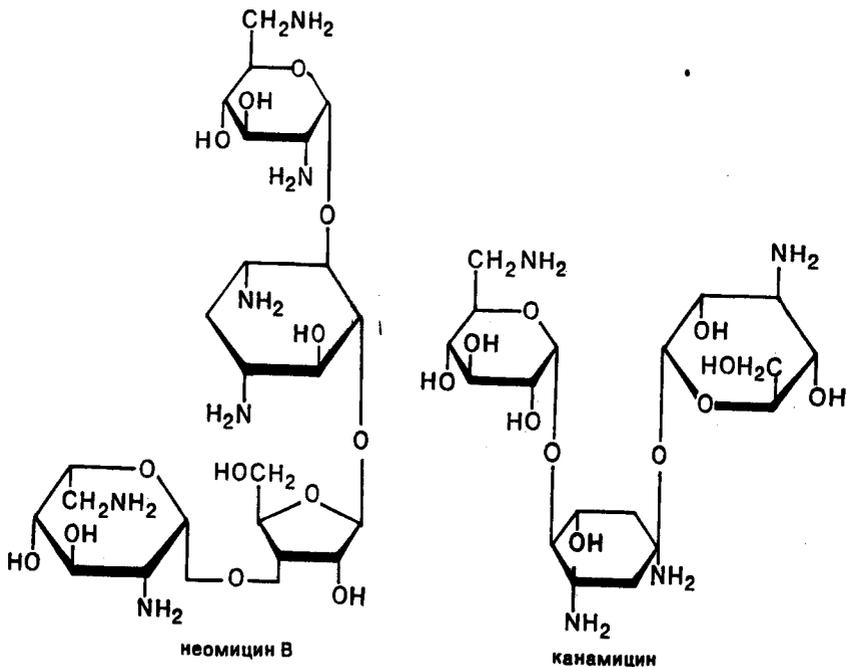
метациклин (рондомицин, адрамицин)

Стрептомицин и его производные, например дигидрострептомицин, обнаруживают широкий спектр антибактериальной активности в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных (включая пенициллиноустойчивые формы) и кислотоустойчивых бактерий. Стрептомицин подавляет биосинтез белка в микробной клетке. Однако бактерии быстро приобретают устойчивость к действию препарата. Стрептомицин применяют главным образом при лечении туберкулеза.

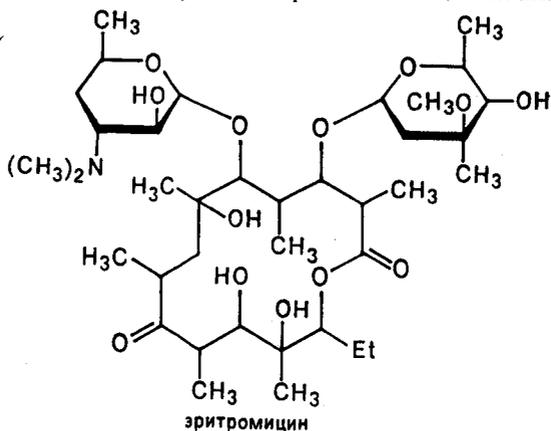


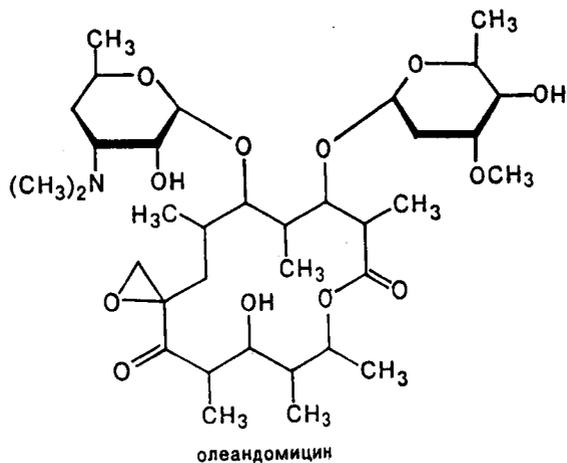
стрептомицин
(R=CHO)
дигидрострептомицин
(R=CH₂OH)

Аминогликозиды (неомицин, мономицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин) сходны по структуре со стрептомицинами. Они содержат в качестве структурного фрагмента 2-дезоксиде-стрептамин. Антибиотики данной группы проявляют бактерицидное действие по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям. Недостатком этих антибиотиков является побочное действие — нефро- и ототоксичность.

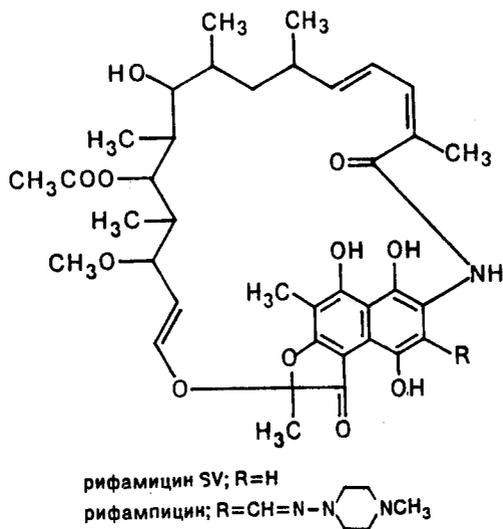


Макролидные антибиотики (эритромицин, олеандомицин и др.) по спектру действия близки к пенициллинам, но переносятся лучше, поэтому их обычно используют в случае аллергии к пенициллинам.

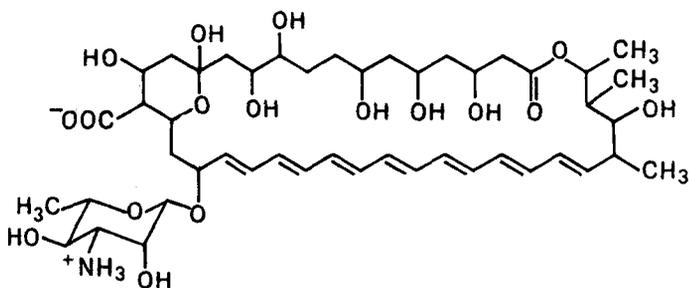




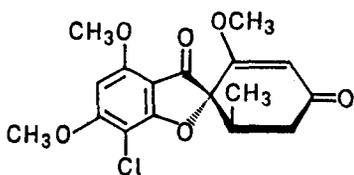
Рифамицины обладают сильной антибактериальной активностью по отношению к микобактериям туберкулеза.



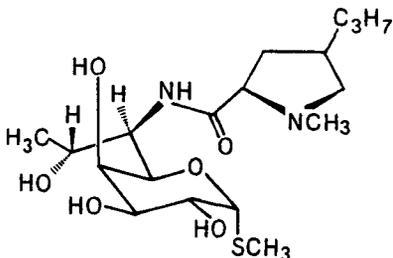
Противогрибковые антибиотики (нистатин, гризеофульвин, левомицетин, линкомицин, грамицидин С) относятся к полиенам. Нистатин применяется главным образом при кандидомикозах, гризеофульвин — при грибковых заболеваниях кожи, волос и ногтей (микроспории, трихофитии, фавусе, рубромикозе).



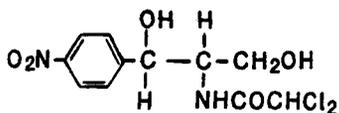
НИСТАТИН



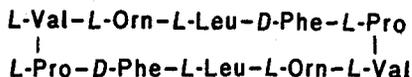
гризеофульвин



линкомицин



левомицетин



граммицидин С

Левомецетин является антибиотиком широкого спектра действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Он подавляет биосинтез белков микроорганизма.

Линкомицин проявляет бактериостатическое действие против грамположительных микробов, стафилококков, стрептококков, пневмококков, палочек дифтерии, возбудителей газовой гангрены и столбняка. Он способен накапливаться в костной ткани, вследствие чего является одним из наиболее эффективных препаратов при лечении острых и хронических остеомиелитов и других инфекционных поражений костей, а также суставов.

Грамицидин С — антибиотик полипептидной природы, обладает бактериостатическим и бактерицидным действием в отношении стрептококков, стафилококков, пневмококков и других микробов.

Большинство антибиотиков получают путем биосинтеза с использованием микроорганизмов; продуценты некоторых антибиотиков приведены ниже:

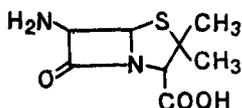
Антибиотики
 Пенициллин
 Цефалоспорин
 Тетрациклин
 Стрептомицин
 Аминогликозиды
 Макролиды
 Рифамицины
 Нистатин
 Гризеофульвин
 Левомецетин
 Линкомицин
 Грамицидин

Продуцент
Penicillium chrysogenum, *Penicillium notatum*
Cephalosporum acremonium
Streptomyces aureofaciens, *Streptomyces rimosus*
Streptomyces globisporus streptomycini
Actynomyces micromonospora
Streptomyces erythreus
Streptomyces mediterranei
Streptomyces noursei
Penicillium nigricans (griseofulvum)
Streptomyces Venezuelae
Streptomyces lincolnensis
Bacillus brevis, Var. G.-B.

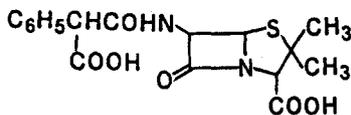
β -Лактамные антибиотики и левомецетин получают путем синтеза.

В конце 50-х годов нашего столетия были обнаружены бактерии *Staphylococcus aureus*, устойчивые к пенициллину. Они продуцировали фермент пенициллазу, расщепляющую пенициллины до пеницилловых кислот. Выход из создавшейся ситуации был найден путем получения полусинтетических пенициллинов на основе 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), которая образуется в процессе биосинтеза изопенициллина, или гидролизом пенициллина G амидазой из *Escherichia Coli*.

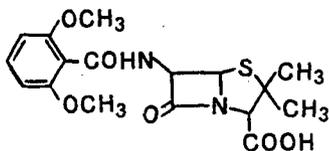
Ацилированием 6-аминопенициллановой кислоты получено несколько тысяч новых антибиотиков. Применение в медицине нашли метициллин, ампициллин, карбенициллин, оксациллин. Полусинтетические антибиотики устойчивы к гидролизу пенициллазой, кроме того у них расширился спектр действия.



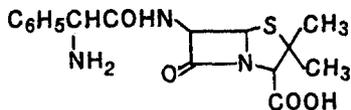
6-АПК



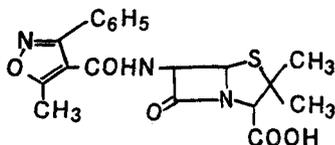
карбенициллин



метициллин



ампициллин

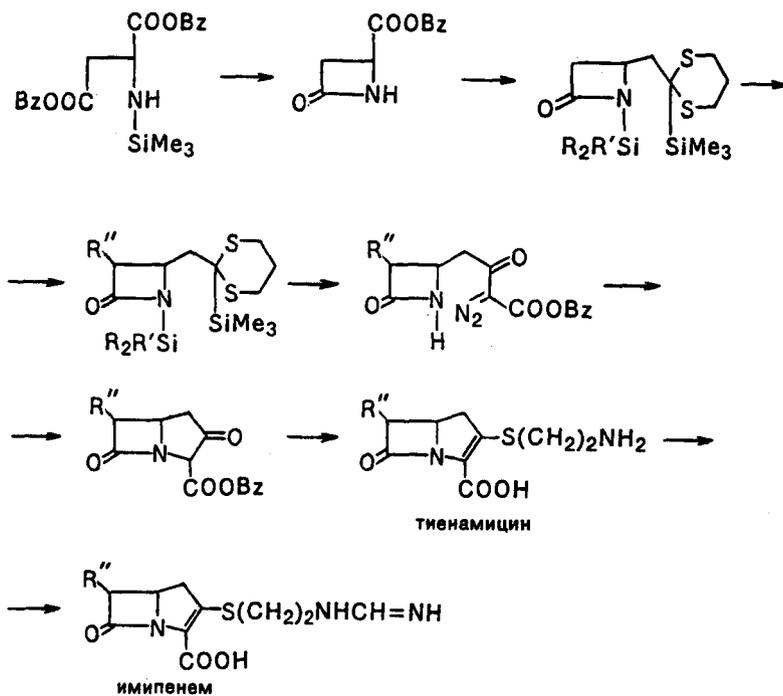


оксациллин

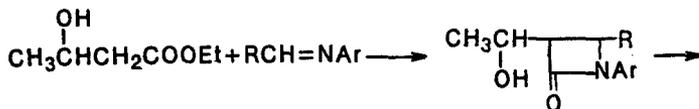
Осуществлены взаимные превращения пенициллинов и цефалоспоринов.

Дальнейшие поиски более эффективных препаратов привели к синтезу β -лактамов второго (пенемы, тиенамицины) и третьего (монобактамы) поколений.

Тиенамицины и другие природные карбапенемы образуются в культуральной жидкости в очень низкой концентрации, что препятствует получению этих антибиотиков в значительных количествах с помощью биосинтеза. Высокая антибактериальная активность тиенамицина, особенно по отношению к грамотрицательным микроорганизмам, стимулировала разработку препаративных методов синтеза этих антибиотиков. Так, были осуществлены синтезы тиенамицина и имипенема на основе *L*-аспарагиновой кислоты:

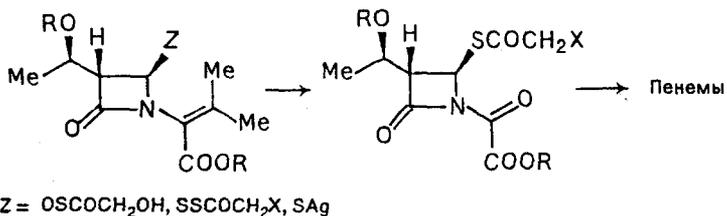


Сtereo- и энантиоконтролируемый синтез (+)-тиенамицина и других β -лактамовых антибиотиков (пенемов, оливановой кислоты) осуществлен циклизацией этил-(*S*)-3-гидроксибутаноата и *N*-ариллиминов:

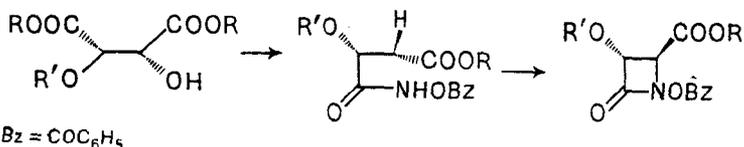


→ β-Лактамные антибиотики

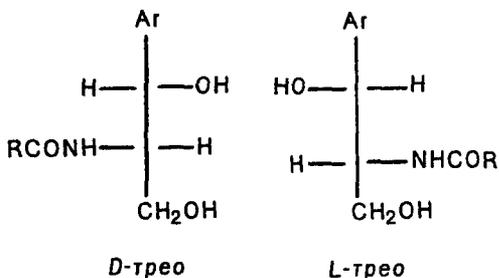
Пенемы в отличие от природных пенициллинов имеют гидроксиэтильную боковую цепь в положении 6 и заместители типа CH_2X в положении 2. Один из оригинальных подходов к синтезу пенемов состоит в использовании хиральных 1,2-секопеницилланатов — ключевых соединений на пути к тиоэфирам — стержневым синтонам, циклизующимся с образованием скелета пенемов (реакция карбонил-карбоксильного сочетания):

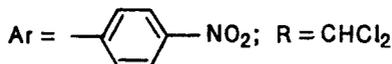
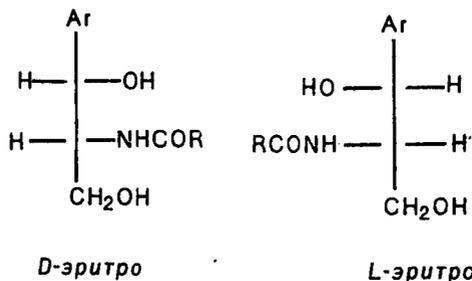


Предшественниками монобактамов являются замещенные азетидины-2, получаемые из производных (+)-винной кислоты:

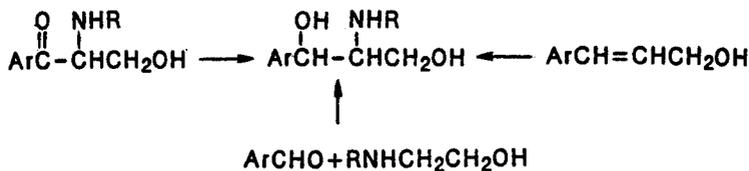


При синтезе левомецитина (хлорамфеникол) основной трудностью является необходимость получения *D*-трео-изомера, обладающего антибактериальной активностью (остальные изомеры — *L*-трео-, *D*- и *L*-эритро- — не обладают такой активностью).



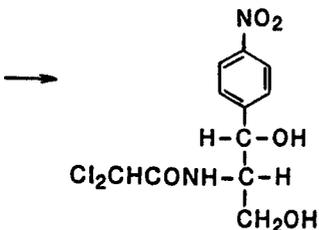
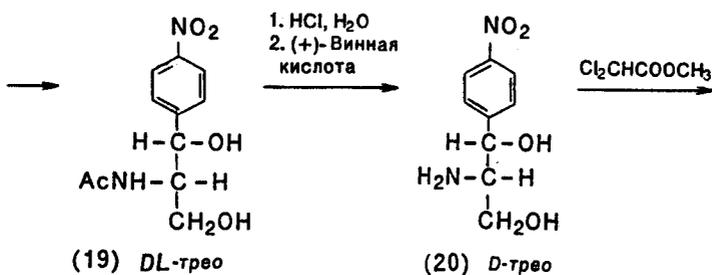
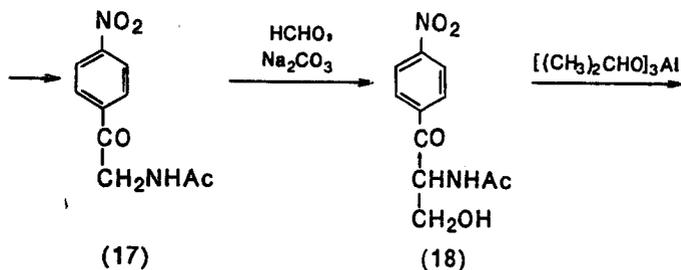
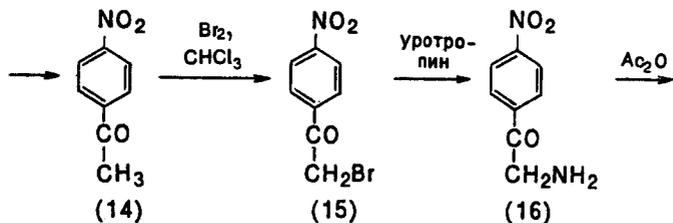
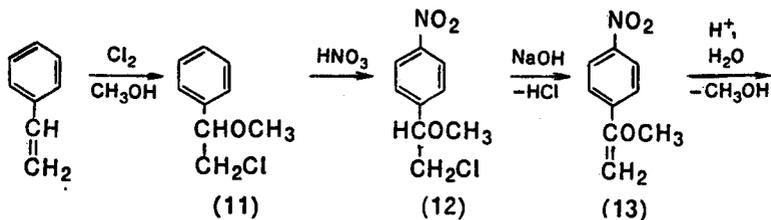


При синтезе левомицетина могут быть использованы производные пропиофенона, фенилпропен, а также реакция альдольной конденсации соответствующего ароматического альдегида с амином:



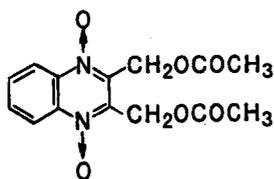
Наиболее предпочтителен первый подход, поскольку он приводит к преимущественному образованию соединений *трео*-ряда.

В одном из промышленных синтезов в качестве исходного соединения используют стирол. Действием хлора в метиловом спирте его переводят в соединение (11), а затем нитруют. Отщеплением хлороводорода в щелочной среде из нитропроизводного (12) получают ненасыщенное соединение (13), которое в кислой среде превращается в кетон (14). Бромирование последнего бромом приводит к бромпроизводному (15), при действии на который уротропина происходит замена брома на аминогруппу и образуется соединение (16). После защиты аминогруппы ацилированием в полученное соединение (17) вводят гидроксиметильную группу действием формальдегида. Затем восстанавливают оксогруппу изопропилатом алюминия. При этом образуется рацемат *трео*-изомера (19). Расщепление на оптические антиподы проводится винной кислотой. *D*-*трео*-Изомер (20) отделяют и ацилируют действием метилдихлорацетата, получая левомицетин:

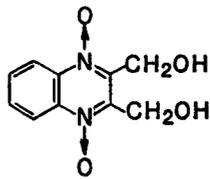


Получающийся в качестве побочного продукта *L-трео*-изомер может быть окислен в оксосоединение, которое после восстановления может быть подвергнуто повторному расщеплению на антиподы.

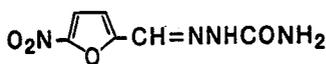
Антибактериальные соединения других классов. Известны и другие соединения, проявляющие антибактериальную активность. К ним относятся производные хиноксалина, нитрофурана, 8- и 4-гидроксихинолинов, нафтиридина и тиосемикарбазона. Некоторые из них приведены ниже:



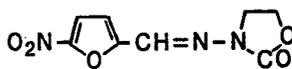
хиноксидин



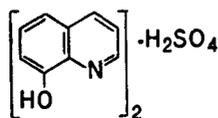
диоксидин



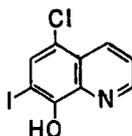
фурациллин



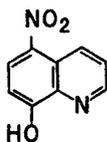
фуразолидон



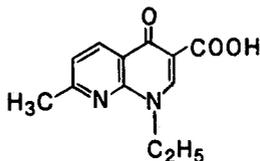
хинозол



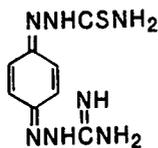
энтеросептол



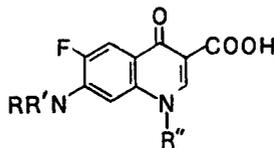
нитроксалин



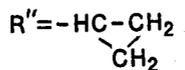
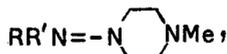
налидиксовая кислота



фарингосепт



циклофлакцин

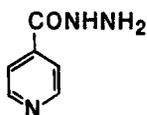


Все эти препараты обладают достаточно широким спектром действия, но имеют более ограниченное применение по сравнению с антибиотиками и сульфаниламидными препаратами.

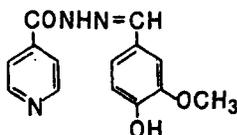
Противотуберкулезные препараты. Среди антибактериальных препаратов отдельно выделяют группу противотуберкулезных препаратов в связи с их специфическим действием на микобактерии туберкулеза. Эти препараты способны преодолевать барьер клеточной стенки бактерий.

Противотуберкулезные препараты делятся на: препараты первого ряда (основные антибактериальные препараты) и препараты второго ряда (резервные препараты).

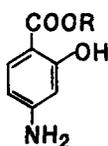
Препараты I ряда являются основными химиотерапевтическими средствами для лечения разных форм туберкулеза. К ним относятся: изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) и его производные, например фтивазид, *n*-аминосалициловая кислота (ПАСК) и ее производные, антибиотики стрептомицин и рифампицин. Эти вещества очень эффективны при лечении туберкулеза, но при их применении достаточно быстро развивается устойчивость микобактерий к таким препаратам (через 2—4 месяца).



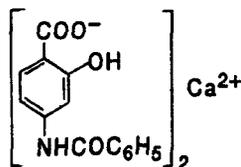
ИЗОНИАЗИД



ФТИВАЗИД

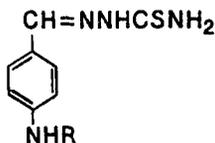


R = H (ПАСК),
C₆H₅

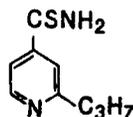


БЕПАСК

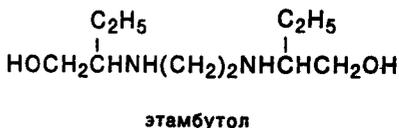
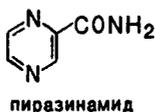
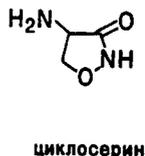
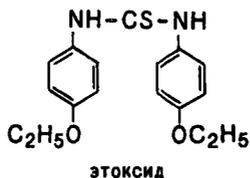
К препаратам II ряда относятся производные *n*-аминобензальдегида и амида тионикотиновой кислоты — этионамид, протионамид, этамбутол, пиразонамид, тиацетазон (тибон), солютазон, антибиотики циклосерин, канамицин, флоримицин.



ТИАЦЕТАЗОН; R = COCH₃
СОЛЮТАЗОН; R = CH₂SO₃Na



ПРОТИОНАМИД

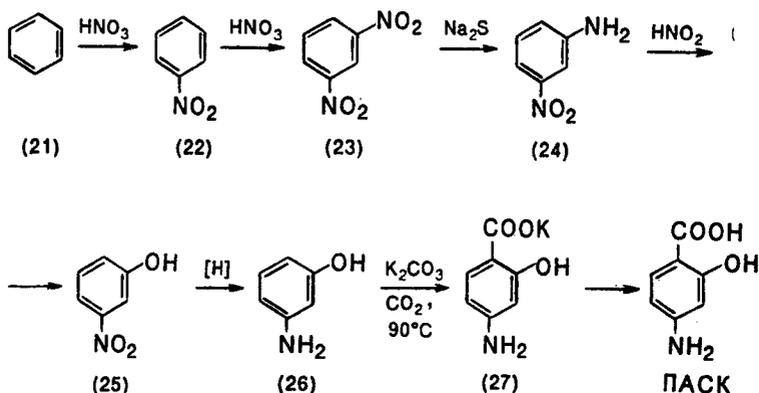


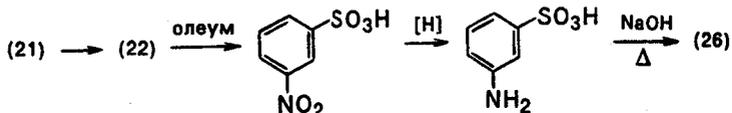
При комбинированном применении препаратов обеих групп устойчивость микобактерий наступает значительно медленнее.

Многие противотуберкулезные препараты проявляют бактериостатическое действие, подавляя размножение бактерий и уменьшая их вирулентность. Бактерицидное действие способны проявлять в больших концентрациях изониазид и рифампицин.

Все антитуберкулезные препараты за исключением сложных антибиотиков получают путем синтеза.

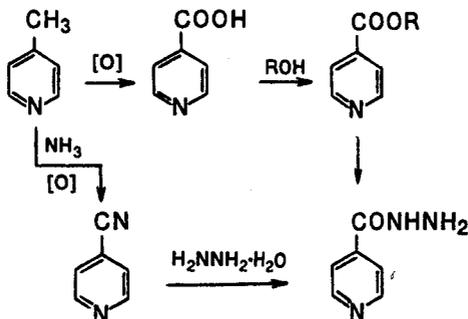
В синтезе *p*-аминосалициловой кислоты исходным соединением является бензол. Бензол (21) нитруют, получая последовательно моно- (22) и динитросоединения (23). Далее действием Na_2S восстанавливают одну нитрогруппу. Полученное аминосоединение (24) действием азотистой кислоты переводят в гидроксипроизводное (25), последующее восстановление которого дает аминофенол (26). Аминофенол может быть получен также из нитробензола путем последовательных стадий сульфирования, восстановления и щелочного плавления. Карбоксильную группу вводят в аминофенол по реакции Кольбе. Образующуюся в результате калиевую соль (27) обработкой кислотой переводят в ПАСК.





ПАСК действует как антагонист *n*-аминобензойной кислоты, которая необходима для роста бактерий. Положительный эффект наблюдается при приеме больших доз ПАСК (9—12 г в сутки).

При синтезе изониазида исходят из γ -пиколина:

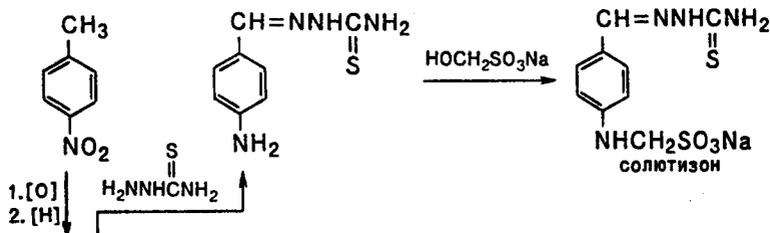


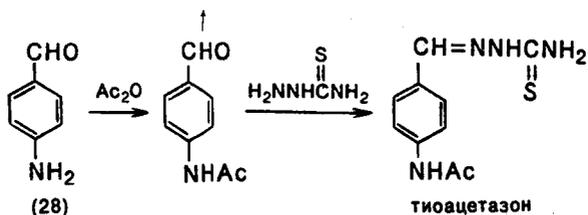
Окислением γ -пиколина получают изоникотиновую кислоту, эфир которой затем переводят в гидразид. Альтернативный путь состоит в окислительном аммонолизе исходного γ -пиколина. Образующийся при этом нитрил изоникотиновой кислоты превращается в изониазид действием гидразингидрата.

Изониазид проявляет сильное противотуберкулезное действие. Он является антагонистом никотинамида — фактора окислительно-восстановительных процессов внутри клетки. Производное изониазида — фтивазид — является изоникотиноилгидразоном ванилина. Он обладает меньшей токсичностью и лучшей индивидуальной переносимостью.

Препараты II ряда представлены производными *n*-аминобензальдегида или тиоамида никотиновой кислоты.

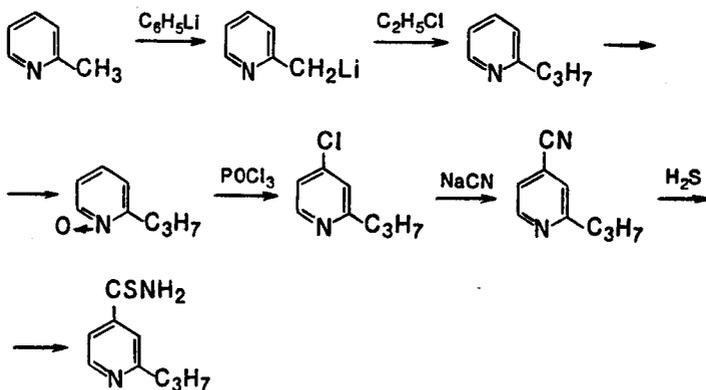
Тиоацетазон получают из *n*-нитротолуола, а его водорастворимую форму — солютизон — из *n*-аминобензальдегида:





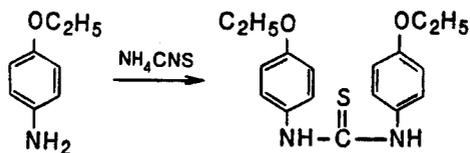
При синтезе тиацетазона окислением *p*-нитротолуола и последующем восстановлении получают *p*-аминобензальдегид (28), аминогруппу которого затем ацетируют и полученное соединение обрабатывают тиосемикарбазидом. При получении солютизона *p*-аминобензальдегид (28) обрабатывают тиосемикарбазидом, а затем на полученное при этом соединение действуют гидроксиметансульфонатом натрия:

В синтезе протиамида исходным веществом является α -пиколин:

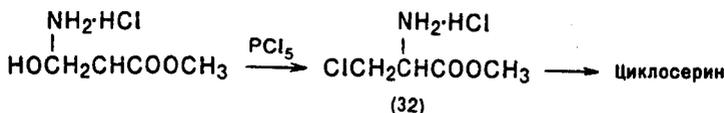
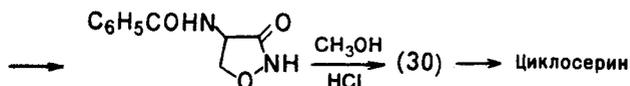
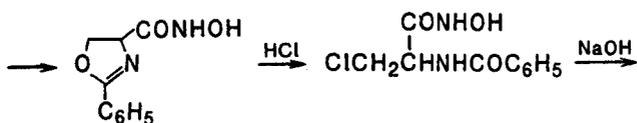
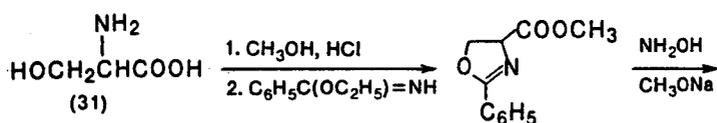
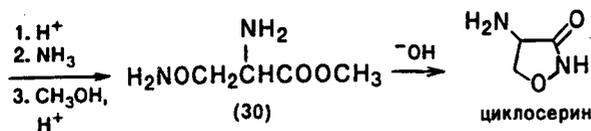
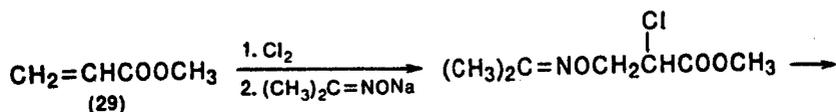


В этом синтезе переход от метильного заместителя к пропильному реализуется через литийорганическое соединение. Далее получают оксид, обрабатывают его POCl_3 и хлорпроизводное переводят в нитрил действием NaCN . Обработкой сероводородом нитрил переводят в тиамид.

Этоксид получают конденсацией *p*-фенетидина с тиоцианатом аммония:



Для циклосерина известно несколько схем синтеза. Один из первых синтезов циклосерина (Н. К. Кочетков, М. Я. Карпейский, Р. М. Хомутов, 1956 г.) основан на использовании метилакрилата (29). В качестве исходного соединения может быть также использован серин (31) (один из вариантов такого синтеза осуществлен фирмой Merck):



Более короткий вариант синтеза предусматривает получение ключевого хлорпроизводного (32) действием на гидрохлорид метилового эфира серина пентахлоридом фосфора.

Противовирусные препараты. Вирусные заболевания получили в настоящее время широкое распространение. Достаточно упомянуть о вирусе гриппа, который ежегодно поражает большую часть населения земного шара, вызывая эпидемии и пандемии. К сожалению, на фоне распространения вирусных заболеваний число противовирусных препаратов чрезвычайно мало. Это объясняется в первую очередь недостаточными знаниями природы вирусов, хотя нельзя не отметить определенный прогресс в понимании функционирования вирусов в клетке-хозяине.

Вирусы существуют в виде вирусных частиц — варионов, которые содержат в защитной оболочке — капсиде — нуклеиновую кислоту. Капсид состоит обычно из белков, но в отдельных случаях в нем присутствуют гликопротеины и липиды; капсид обеспечивает внедрение нуклеиновой

кислоты вируса в клетку-хозяина. В зависимости от природы нуклеиновой кислоты различают ДНК- и РНК-вирусы, причем нуклеиновые кислоты могут быть как одно-, так и двухцепочечными. Вирусы могут сильно различаться по числу генов, входящих в состав нуклеиновой кислоты. Так, вирус табачной мозаики (ВТМ) имеет всего шесть генов, в то время как вирус оспы содержит примерно 250 генов. Вирусы несут крайне ограниченное количество генетической информации: их белковая оболочка содержит большое число белковых субъединиц одного или нескольких видов. Например, оболочка ВТМ содержит 2130 идентичных субъединиц (каждая состоит из 158 остатков).

Существуют два основных способа укладки белковых субъединиц: в виде цилиндрической оболочки, обладающей спиральной симметрией, и в виде сферической оболочки, обладающей икосаэдрической симметрией (рис. 1).

Белковая оболочка надежно защищает нуклеиновую кислоту вируса от действия нуклеаз; она также способна внедряться в клеточную стенку бактерий, после чего ДНК обнажается и проникает через клеточную мембрану. В результате попадания вирусной ДНК или РНК в клетку останавливается синтез нуклеиновых кислот клетки-хозяина (всего через несколько минут) и начинается синтез вирусных макромолекул. После заражения клетки-хозяина размножение вируса может привести к лизису клетки; кроме того, ДНК вируса может включаться в ДНК клетки и вызывать трансформацию клетки, в том числе и в раковую клетку.

При создании антивирусных препаратов необходимо учитывать все факторы химической структуры и развития вирусов. В связи со сложностью поставленной задачи трудно надеяться на получение универсального антивирусного препарата. Наибольшего успеха можно ожидать на пути создания специфических вакцин, но это, очевидно, перспектива на будущее. В настоящее время антивирусные препараты создаются по принципу действия на ДНК- и РНК-вирусы, главным образом как ингибиторы ферментных систем, участвующих в репликации вирусов.

Антивирусным действием обладают производные адамантана (амантадин и ремантадин), нуклеозидов (рибовирин и его триацетат, азидотимидин), хинонов (оксолин), замещенных ароматических фенолов (риодоксол, госсипол).

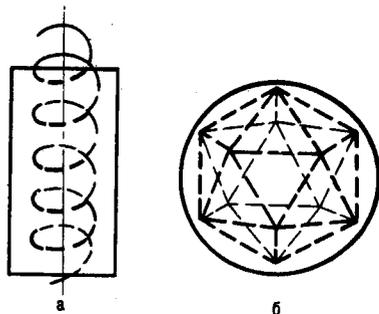
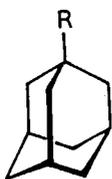


Рис. 1. Способы укладки белковых субъединиц вируса:

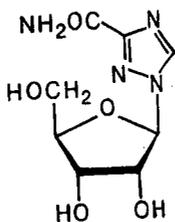
а — цилиндрическая частица (спиральная асимметрия);
б — сферическая частица (икосаэдрическая симметрия)



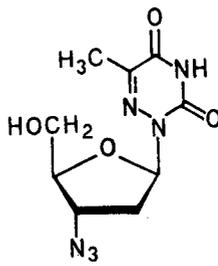
амантадин;



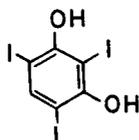
ремантадин;



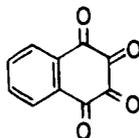
рибавирин



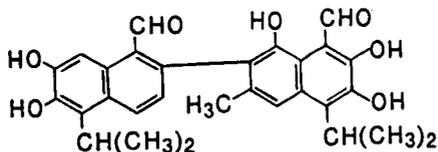
азидотимидин



риодоксол



оксолин



госсипол

Амантадин и ремантадин проявляют специфическую активность против вирусов гриппа типа А — РНК-вирусов. Рибавирин активен против ДНК- и РНК-вирусов; применяется при лечении заболеваний, вызванных вирусами гриппа типов А и В.

Азидотимидин предложено применять при СПИДе (синдроме приобретенного иммунного дефицита), вызываемого ретровирусом HIV, который поражает клетки иммунной системы. Этот препарат не убивает вирус, но подавляет его репликацию.

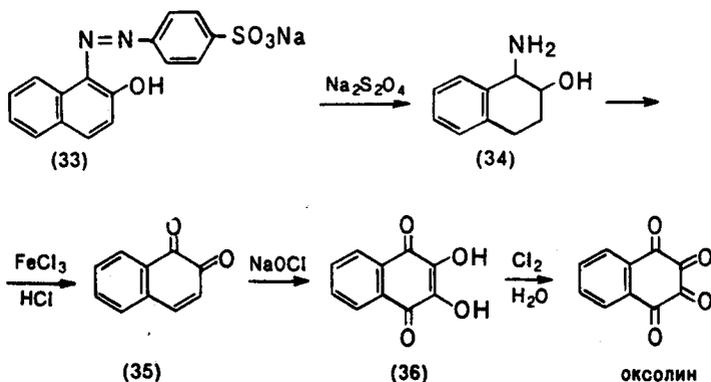
Оксолин эффективен при лечении заболеваний, вызванных вирусами герпеса, оказывает также профилактическое действие при гриппе. Риодоксол обладает противовирусной активностью по отношению к вирусу герпеса простого.

Госсипол применяют при лечении различных заболеваний, в том числе вызванных дерматотропными штаммами вируса герпеса.

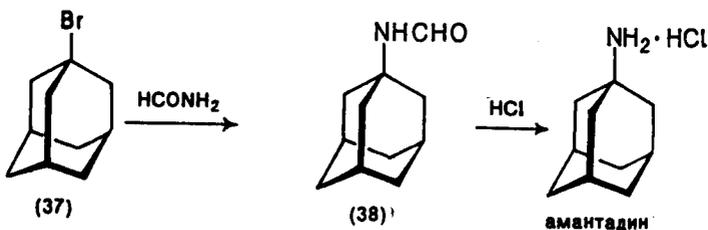
Противовирусным действием обладает также лейкоцитарный интерферон — низкомолекулярный белок. Действие интерферона обусловлено его иммуномоделирующим эффектом. Имеются данные о подавлении интер-

фероном онкогенных вирусов. При лечении вирусных заболеваний глаз используется полудан — полиаденилуридиловая кислота, которая стимулирует выработку эндогенного интерферона.

Наибольшее применение в настоящее время находит оксолин. Исходным веществом в синтезе оксолина является натриевая соль 2-гидрокси-нафталин-1-азобензол-4-сульфо кислоты (33). Восстановление ее гидро-сульфитом натрия в водной среде дает 1-аминонафтол-2 (34), который в виде гидрохлорида окисляют хлоридом железа (III) в водной среде до 1,2-нафтохинона (35). Окисление нафтохинона (35) гипохлоритом натрия приводит к изонафтазарину (36), окисление которого хлором дает оксолин:

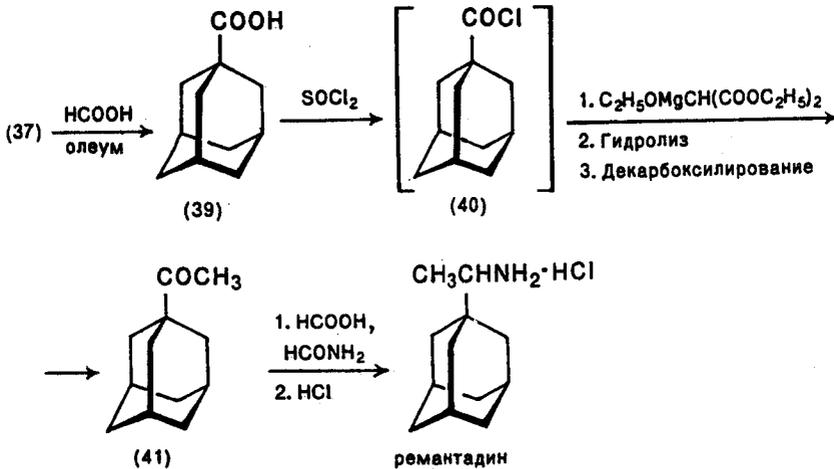


Исходным веществом в синтезе амантадина является 1-бромадамантан (37), взаимодействие которого с формамидом приводит к 1-формиламиноадамантану (38). Гидролиз соединения (38) хлороводородной кислотой дает амантадин:



При синтезе ремантадина 1-бромадамантан (37), получаемый бромированием адамантана бромом в четыреххлористом углероде в присутствии катализатора (медь), по реакции Коха — Хаафа карбоксилируют монооксидом углерода, образующимся при взаимодействии олеума с муравьиной кислотой. Полученную адамантанкарбовую-1 кислоту (39), обработкой тионилхлоридом переводят в хлорангидрид (40), который без выделения вводят во взаимодействие с этоксимагниемалоновым эфиром, полученное соединение гидролизуют и затем декарбоксилируют.

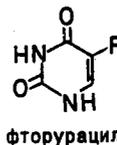
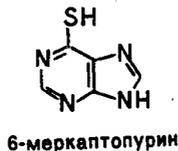
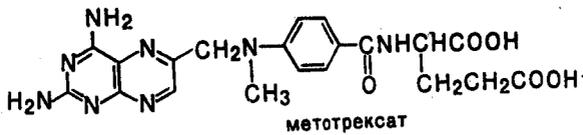
Образовавшийся 1-ацетиладамантан (41) подвергают восстановительному аминированию по Лейкарту — Валлаху формамидом и муравьиной кислотой и затем гидролизуют:

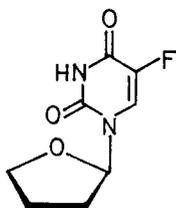
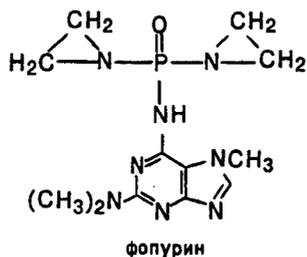


II.1.1.2. Противоопухолевые препараты

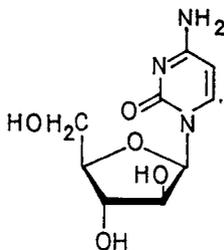
Известно несколько групп соединений, которые проявляют противоопухолевое действие, но при этом, как правило, затрагивают и нормальные клетки. Это антиметаболиты, цитостатические препараты (алкилирующие агенты, комплексы металлов, природные соединения — алкалоиды, антибиотики, ферменты, гормоны).

Антиметаболиты достаточно разнообразны по структуре; обычно они являются производными витаминов, гетероциклических оснований кислот, нуклеозидов. Они влияют, как правило, на активность ферментов, что проявляется в виде терапевтического эффекта. К антиметаболитам относятся: метотрексат, 6-меркаптопурин, флурацил, фторурацил, цитарабин, тиазофуридин и др.

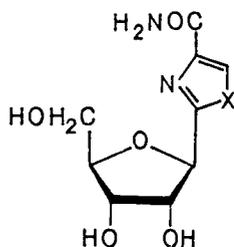




фторафур



цитарабин



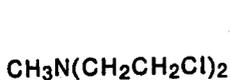
X=S (тиазофурин), Se

Метотрексат является структурным аналогом и антагонистом фолиевой кислоты. Под действием метотрексата ингибируется фермент фолат-редуктаза, что приводит к нарушению превращения фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, участвующую в синтезе нуклеиновых кислот. Антифолиевый эффект лежит в основе подавления метотрексатом клеточного митоза, роста активно пролиферирующих тканей, роста злокачественных новообразований. Метотрексат находит применение для лечения острых лейкозов, рака легкого, матки и др.

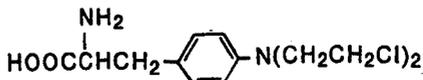
Меркаптопурин, будучи структурным аналогом аденина и гипоксантина, является антиметаболитом пуринов. Он нарушает нормальный пуриновый обмен; вследствие чего нарушается синтез нуклеиновых кислот. Меркаптопурин применяют при лечении острого лейкоза и некоторых других видов рака. Аналогичное действие наблюдается и у других антиметаболитов пурина.

Антиметаболиты — производные пиримидина, нарушая пиримидиновый обмен, влияют на активность ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот; например, фторурацил снижает активность фермента тимидинсинтазы. Его применяют при иноперабельном и рецидивном раке желудка, толстой и прямой кишки, раке молочной железы, яичников, поджелудочной железы.

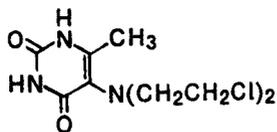
Наиболее многочисленной является группа цитотоксических препаратов, включающая алкилирующие агенты (эмбихин, допан, сарколизин, циклофосфан, проспидин, спирибромин и др.), соединения, содержащие остаток этиленмина (тиофосфамид, бензотэф, имифос), нитрозо-метилмочевину и комплексы металлов (цисплатин и др.).



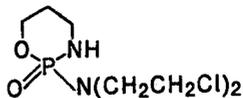
эмбихин



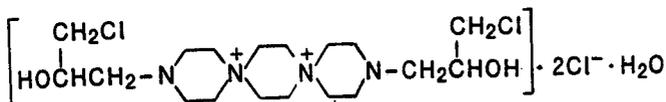
сарколизин



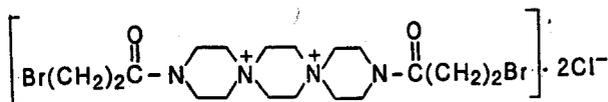
допан



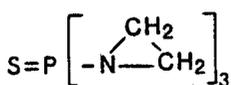
циклофосфан



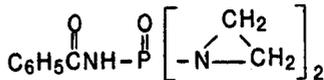
проспидин



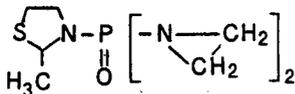
спиробромин



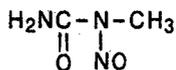
тиофосфамид



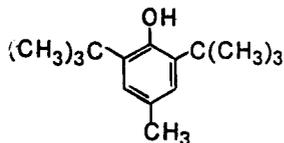
бензотэф



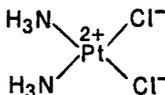
имифос



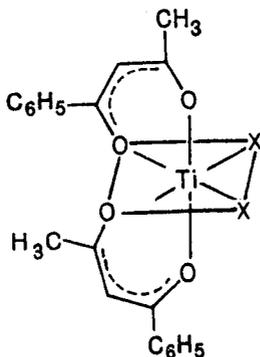
нитрозометилмочевина



дibuнол



цисплатин



X = F, Cl, Br

Алкилирующие агенты способны реагировать с нуклеофильными центрами белковых молекул, нарушая главным образом синтез ДНК, в меньшей степени синтез РНК. В результате нарушается жизнедеятельность клеток, блокируется их митоз. Опухолевые клетки обладают высокой чувствительностью к этим веществам. В то же время производные бис(β -хлорэтил)аминов легко взаимодействуют с нуклеопротеидами клеточных ядер кроветворных тканей, угнетая процесс кроветворения.

Хлорэтиламины обладают высокой токсичностью и в дозах, близких к лечебным, могут вызывать побочные явления, проявляющиеся в сильном угнетении костно-мозгового кроветворения и нарушениях функции желудочно-кишечного тракта. Такие препараты, как эмбихин, допан и другие применяют при лимфогрануломатозе, миелолейкозе, хроническом лимфолейкозе.

Сарколизин — производное бис(β -хлорэтил)амин и фенилаланина — обладает алкилирующими свойствами и подавляет развитие гиперплазированных тканей. Применяют для лечения семиномы яичка, ретикулосаркомы, миеломной болезни и др.

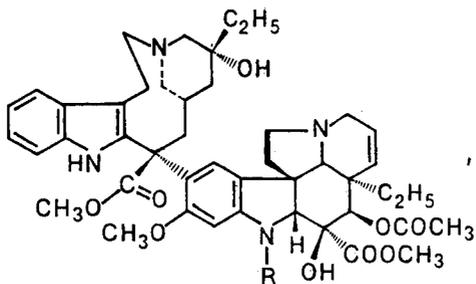
Проспидин и спиробромин применяют при лечении рака гортани. Они не проявляют явного угнетающего действия на кроветворение, однако обладают иммунодепрессивными свойствами.

Нитрозометилмочевину применяют при некоторых формах рака легкого, лимфогрануломатозе и лимфосаркоме.

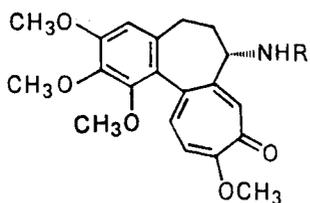
Комплексы Pt, Ti, Ru, Rh и других металлов по механизму действия сходны с алкилирующими агентами; они угнетают синтез ДНК.

Некоторые природные соединения также проявляют противоопухолевое действие, влияя на синтез ДНК и РНК или на деление клеток. Алкалоиды (винбластин, винкристин, колхицин, колхамин) проявляют антимитотическую активность. Противоопухолевые антибиотики (оливомицин, адриамицин, дактиномицин, блеомицины, флеомицины, стрептонигрин, митомицины, порфирамицин и др.) легко образуют комплексы с нуклеиновыми кислотами, приводя иногда к интенсивному распаду ДНК (флео- и блеомицины, стрептонигрин, митомицины, порфирамицин и др.).

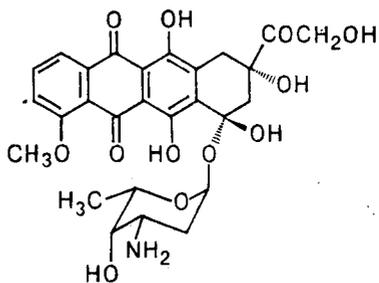
Эффективное противоопухолевое действие проявляют некоторые ферменты. Например, *L*-аспарагиназа обладает антилейкемической активностью. Предполагают, что механизм ее действия связан с нарушением метаболизма аминокислоты аспарагина, необходимой лейкоцитам для их развития.



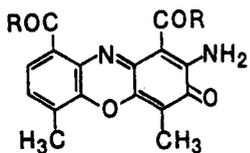
винбластин; R=CH₃
 винкристин; R=CHO



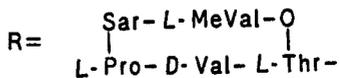
колцихин; R=COCH₃
 колхамин; R=CH₃

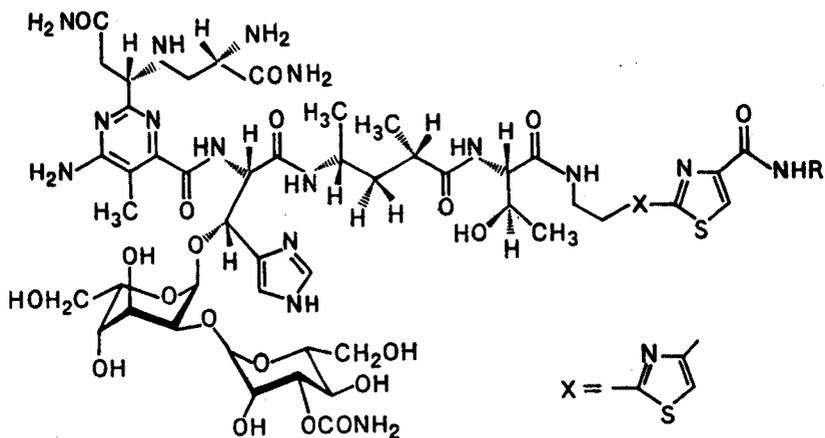


адриамицин



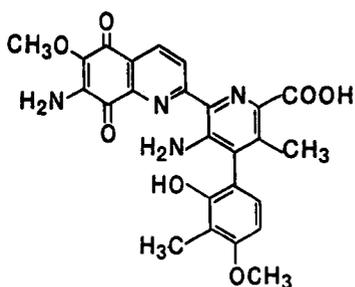
дактиномицин
 (актиномицин D)



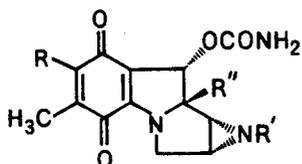


блеомицины; X = , R = (CH₂)₃S⁺(CH₃)₂Cl⁻(A₂), (CH₂)₄NHC(=NH)NH₂ (B₂)

флеомицин D₁; X = , R = (CH₂)₄NHC(=NH)NH₂



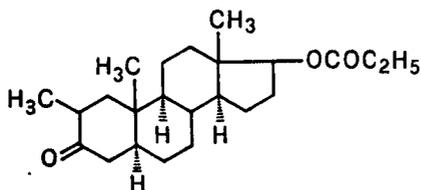
стрептомигрин



	R	R'	R''
митомицин А	OCH ₃	H	OCH ₃
митомицин В	NH ₂	H	OCH ₃
митомицин С	NH ₂	CH ₃	OCH ₃
порфирамицин	OCH ₃	CH ₃	OH

Для лечения опухолевых заболеваний используют также гормональные препараты (эстрогены, андрогены, кортикостероиды). Механизм противоопухолевого действия этих препаратов связывают с их способностью изменять гормональные соотношения в организме; не исключено также их специфическое влияние на опухолевые ткани. Андрогены и эстрогены связываются со специфическими для них рецепторами, которые находятся как в тканях-мишенях, так и в опухолевых тканях, и это может также иметь отношение к механизму действия этих препаратов.

Медротестрон пропионат — (2- α -метилдигидротестостерон), по строению близок к тестостерону пропионату, однако он обладает меньшим андрогенным действием и более высокой анаболической активностью. Он проявляет противоопухолевое действие при раке молочной железы.

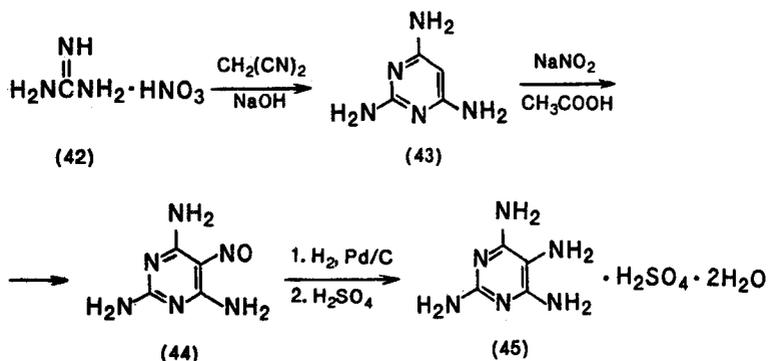


медротестрон пропионат

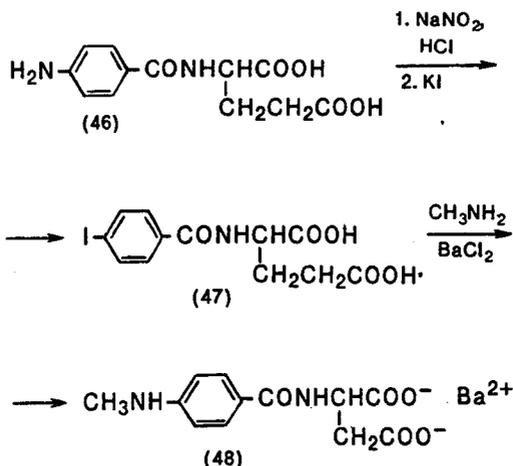
В синтезе противоопухолевых препаратов используют различные методы.

Метотрексат получают конденсацией 2,4,5,6-тетрааминопиримидина с 1,1,3-трихлорацетоном и 2-(4,7-метиламинобензамидо)глутаратом бария.

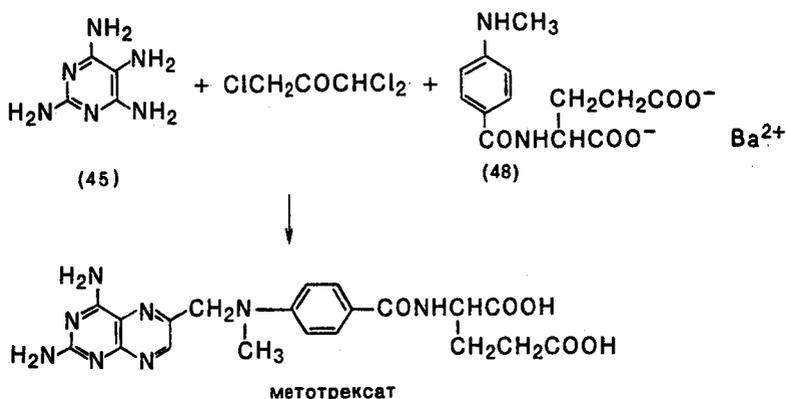
Для получения 2,4,5,6-тетрааминопиримидина нитрат гуанидина (42) конденсируют с малондинитрилом в присутствии щелочи. Образующийся при этом 2,4,6-триаминопиримидин (43) нитрозируют нитритом натрия в уксусной кислоте. Последующие восстановление нитрозопродукта (44) и обработка серной кислотой сульфат 2,4,5,6-тетрааминопиримидина (45):



2-(4-Метиламинобензамидо)глутарат бария (48) получают диазотированием *p*-аминобензоил-*L*-глутаминовой кислоты (46), последующей обработкой соли диазония раствором иодида калия и конденсацией образующейся при этом *p*-иодбензоил-*L*-глутаминовой кислоты (47) с метиламином в присутствии хлорида бария:

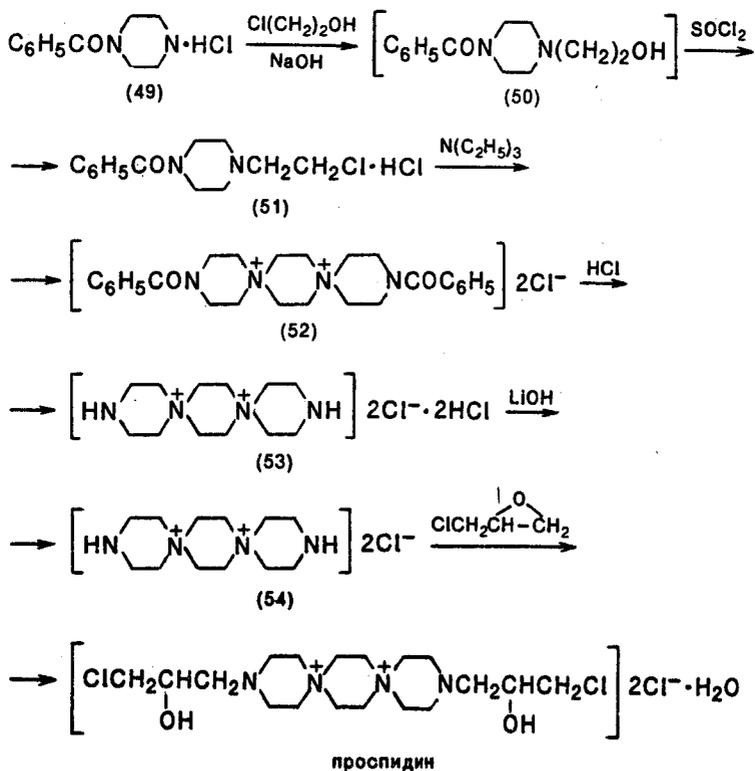


Затем осуществляют трехкомпонентную конденсацию полученных соединений (45) и (48) и 1,1,3-трихлорацетона:



Для получения проспидина гидрохлорид *N*-бензоилпиперазина (49) алкилируют 2-хлорэтанолом в присутствии щелочи. Полученный 1-бензоил-4-гидроксиэтилпиперазин (50) обработкой тионилхлоридом переводят в гидрохлорид 1-бензоил-4-хлорэтилпиперазина (51), взаимодействием которого с триэтиламином получают соединение (52). Затем бен-

зоильные группы удаляют нагреванием с хлороводородной кислотой и после обработки гидроксидом лития выделяют соединение (54). Алкилирование его эпихлоргидрином приводит к проспидину:



11.1.1.3. Нейрофармакологические препараты

Нервная система организма осуществляет координацию деятельности специализированных клеток. Она передает импульс от одной части тела к другой, в результате чего организм реагирует на раздражение как единое целое. Разрушение нервной системы приводит к нарушению координации и к гибели организма.

Совокупность образованных нервной тканью органов позволяет управлять всеми физиологическими функциями и обменом веществ организма и осуществлять связь его с внешней средой.

Централизованное управление организмом осуществляет центральная нервная система (ЦНС), включающая головной и спинной мозг. Связь органов и тканей с центральной нервной системой осуществляется с помощью периферической нервной системы путем передачи нервных им-

пульсов. Нервная ткань построена из нервных клеток — нейронов (рис. 2). Для них характерно наличие большого числа отростков — дендритов, которые способны воспринимать нервное раздражение и передавать возбуждение нервной клетке. Самый длинный отросток называют аксоном, именно через него осуществляется связь с другими клетками.

Нервная система преобразует поступившие через органы чувств раздражения — физические (свет, звук, температура, давление, прикосновение), химические (от веществ, находящихся в воздухе, пище или жидкостях внутренних сред организма) — в нервный импульс. В основе этих превращений лежат химические превращения биомолекул. Раздражающий стимул воспринимается высокоспецифическим белком-рецептором, находящимся в возбудимой мембране. В результате такого взаимодействия изменяются конформация белка, проницаемость мембраны, активность связанного с мембраной фермента, ионный транспорт через мембрану, что приводит к многократному усилению ответа на первоначальный стимул. Функциональные изменения рецептора обратимы.

Вторичный сигнал через нервные волокна поступает в центральную нервную систему, где он перерабатывается, и затем посылается ответный импульс на периферию.

Коммуникация между нервными клетками осуществляется специализированной структурой синапсом (*synapsis*, от греч. соприкосновение, соединение). Нервные импульсы передаются через синапсы с помощью химических веществ — нейромедиаторов. Обычно их роль выполняют легко диффундирующие биогенные амины — ацетилхолин (холинергический синапс) и норадреналин (адренергический синапс).

Наиболее хорошо изучен холинергический синапс (рис. 3) В нервном окончании передающей нервной импульс клетки находится так называемая пресинаптическая мембрана. Воспринимает этот нервный импульс мембрана другой клетки — постсинаптическая мембрана. Между мембранами находится синаптическая щель шириной около 50 нм. В окончании

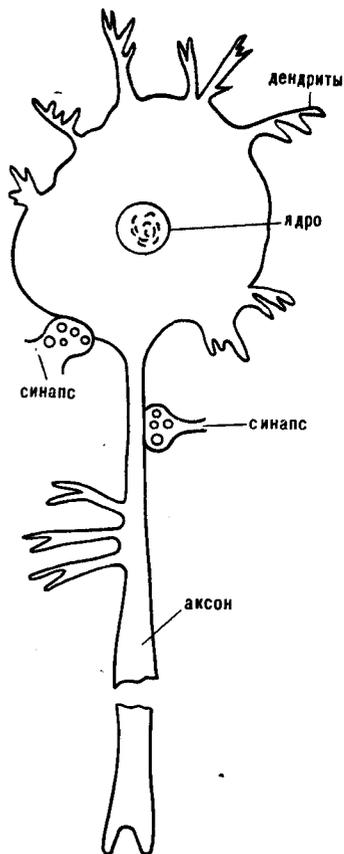


Рис. 2. Схематическое изображение нервной клетки:

1 — аксон; 2 — синапс, 3 — ядро; 4 — дендриты

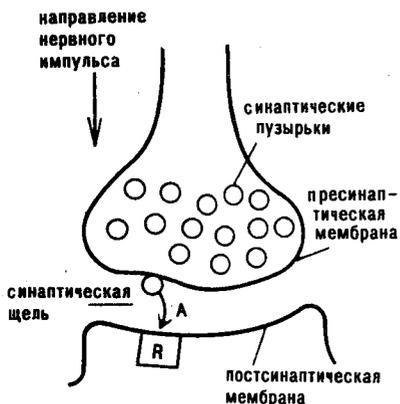
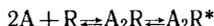


Рис. 3. Схематическое изображение синапса:

A — ацетилхолин; P — рецептор

и инициирует возникновение потенциала действия в соседнем нейроне (постсинаптическом). Установлено, что с молекулой рецептора (закрытый канал) связываются две молекулы ацетилхолина, открывая ионный канал (R^*). Схематически это может быть представлено следующим образом:



За период жизни открытого канала (1 мс) по нему проходит 10^4 ионов.

Ацетилхолин высвобождается квантами в зависимости от потенциала действия пресинаптической мембраны. Выделению ацетилхолина способствуют ионы Ca^{2+} , находящиеся во внутриклеточной жидкости. При деполяризации пресинаптической мембраны происходит выход ионов Ca^{2+} , что обеспечивает слияние синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной.

В процессе передачи нервного импульса постоянно происходит биосинтез ацетилхолина (с участием ацетилхолинэстеразы) и его гидролиз под действием ацетилхолинэстеразы:



Рис. 4. Изменение поляризации постсинаптической мембраны в процессе передачи нервного импульса:

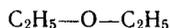
а — поляризованная постсинаптическая мембрана ($\approx 0,75$ мВ) (в клетке высокая концентрация ионов K^+ и низкая концентрация ионов Na^+); б — деполяризованная постсинаптическая мембрана (≈ 0 мВ) (ионы Na^+ поступают в клетку, ионы K^+ выделяются из клетки)



Для лечения заболеваний и функциональных расстройств нервной системы предложено достаточно много лекарственных препаратов. Одни из них действуют преимущественно на центральную нервную систему, другие — на периферическую нервную систему. При оперативных вмешательствах в организм необходимо бывает отключить на время нервную систему, что также достигается действием соответствующих препаратов.

Несколько групп лекарственных веществ, действующих на центральную нервную систему, нашли широкое применение в медицине. К ним относятся: средства для наркоза, снотворные, психотропные, анальгезирующие и противовоспалительные препараты.

Средства для наркоза. Средства для наркоза применяют для общего обезболивания (анестезии) организма. Наиболее часто такая необходимость возникает при хирургических операциях. Наркотические свойства проявляют различные химические вещества. Для ингаляционного наркоза обычно используют легколетучие вещества, такие как диэтиловый эфир, хлороформ, фторотан, трихлорэтилен и др., а также газообразные вещества — оксид азота (I) и циклопропан.



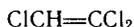
диэтиловый эфир



хлороформ



фторотан



трихлорэтилен

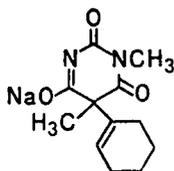


оксид азота (I)

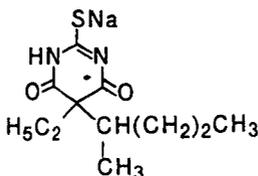


циклопропан

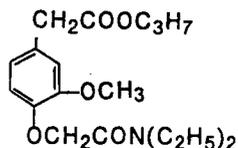
Наркоз может осуществляться также неингаляционными наркотическими веществами, в состав которых входит один или несколько компонентов. Для этой цели применяют барбитураты (гексенал, тиопентал-натрий), а также небарбитуровые препараты (пропанидид, преднион для инъекций и др.). Прием вышеуказанных препаратов вызывает непродолжительный наркоз (30—40 мин).



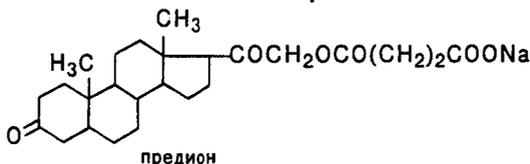
гексенал



тиопентал-натрий



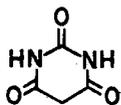
пропанидид



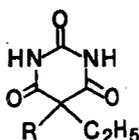
преднион

Снотворные препараты. Снотворное действие проявляют барбитураты, производные бензодиазепина, некоторые галогенпроизводные алифатического ряда, пептиды.

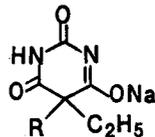
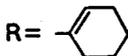
К барбитуратам относятся: барбитал (веронал), фенобарбитал, барбитамин, этаминал натрий (небутал), циклобарбитал. В основе их структуры лежит барбитуровая кислота.



барбитуровая кислота

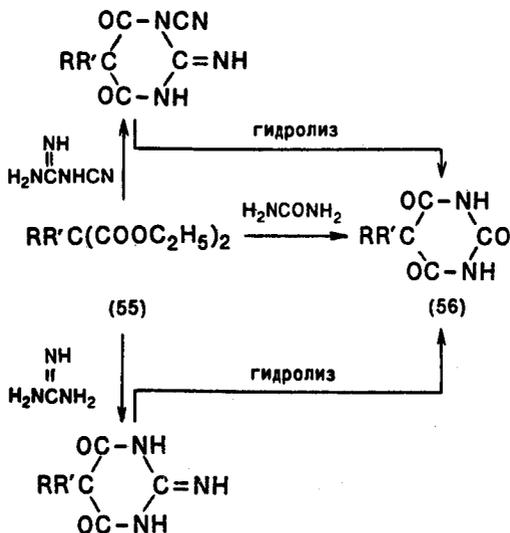


барбитал; R=Et
фенобарбитал; R=Ph
циклобарбитал;

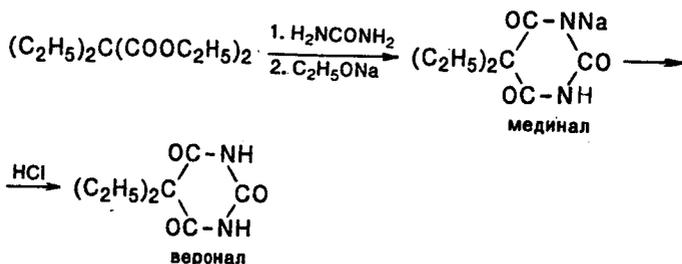


барбитамин;
R=(CH₂)₂CHMe₂
небутал;
R=CHMe(CH₂)₂Me

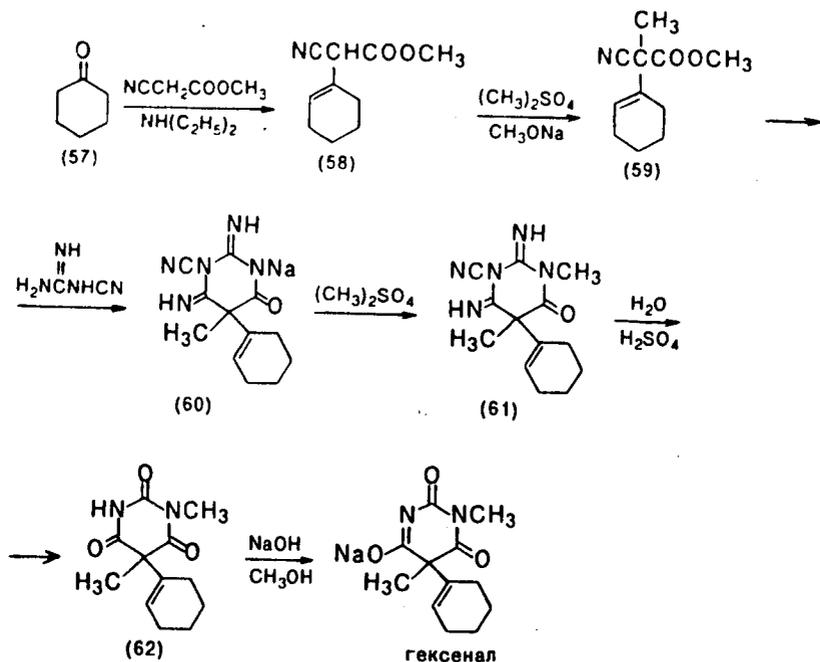
Общим методом синтеза барбитуратов (56) является конденсация эфиров диалкилмалоновой кислоты (55) с мочевиной, гуанидином или дигуанидом:



Для получения веронала диэтиловый эфир малоновой кислоты конденсируют с мочевиной в присутствии этиоксида натрия. Образующуюся при этом натриевую соль диэтилбарбитуровой кислоты (мединал) обрабатывают хлороводородной кислотой:

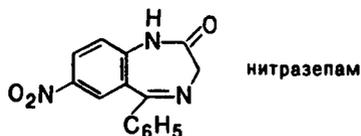


При необходимости введения алициклических и ароматических заместителей синтез усложняется. Так, для получения гексенала осуществляют конденсацию циклогексанона (57) с метиловым эфиром цианоуксусной кислоты в присутствии диэтиламина, после чего полученный замещенный цианоуксусный эфир (58) метилируют диметилсульфатом. Образовавшийся эфир (59) конденсируют с дицианамидом. Получающееся при этом соединение (60) метилируют, а затем обрабатывают 50%-й серной кислотой. Полученное при этом производное барбитуровой кислоты (62) действием NaOH в метиловом спирте переводят в гексенал:



Из производных бензодиазепина сильное снотворное действие проявляет его нитропроизводное — нитразепам (неозепам). Обычно производные бензодиазепина относятся к транквилизаторам. Снотворное

действие нитразепама обуславливается влиянием на подкорковые структуры мозга и уменьшением эмоционального возбуждения и напряжения. Препарат усиливает также действие других снотворных средств и анальгетиков.



Среди галогенпроизводных алифатического ряда снотворное действие проявляют хлоральгидрат, бромурал (бромизовал) и некоторые другие представители.

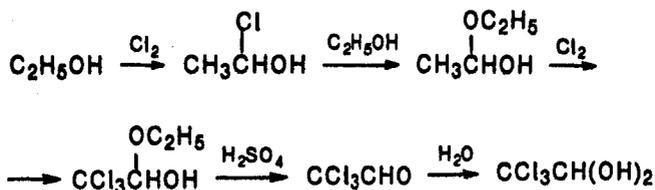


хлоральгидрат



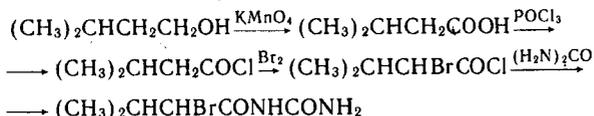
бромурал (бромизовал)

Хлоральгидрат получают хлорированием этилового спирта. Первоначально образуется монохлорпроизводное, дальнейшее взаимодействие которого с этиловым спиртом дает этоксипроизводное. Последующее хлорирование приводит к замещению атомов водорода метильной группы на атомы хлора. Гидролиз полученного соединения дает хлораль, который, взаимодействуя с водой, переходит в хлоральгидрат:



Несмотря на то что хлоральгидрат давно используется как снотворный препарат, он не утратил своего значения и в настоящее время.

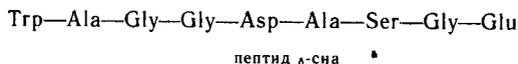
В синтезе бромурала исходным соединением служит изопентильовый спирт, окислением которого, например, перманганатом калия получают изовалериановую кислоту, а из нее действием POCl_3 — хлорангидрид изовалериановой кислоты. Последующее бромирование этого хлорангидрида приводит к хлорангидриду α -бромизовалериановой кислоты, конденсация которого с мочевиной дает бромурал:



Он проявляет успокаивающее и умеренное снотворное действие. Перечисленные выше снотворные препараты являются лишь наиболее типичными представителями подобных препаратов.

В физиологических условиях сон вызывается пептидами. Для некото-

рых из них, например для пептида δ-сна, установлена аминокислотная последовательность:



Однако использование пептидов в качестве медицинских препаратов встречает большие трудности из-за их лабильности и отсутствия соответствующих лекарственных форм. Тем не менее очевидно, что в будущем этим соединениям будет принадлежать главенствующая роль в медицинской практике.

Психотропные препараты. Нервные заболевания, возникающие при функциональных расстройствах нервной системы, чрезвычайно тяжелы и трудно поддаются лечению. Только в 1952 г. была обнаружена специфическая эффективность аминазина и резерпина при лечении психических заболеваний. Синтезированы различные аналоги аминазина и резерпина и показано их лечебное действие при таких заболеваниях, как шизофрения, маниакальные синдромы, депрессивные состояния, острые алкогольные психозы.

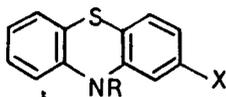
Всемирная организация здравоохранения предложила в 1966 г. следующую классификацию психотропных препаратов: 1) нейролептики (большие транквилизаторы), 2) седативные средства (малые транквилизаторы), 3) антидепрессанты, 4) психостимуляторы, 5) психодислептики (галлюциногены, психозомиметические вещества).

Каждая из этих групп отличается специфичностью действия по отношению к различным психозам.

Нейролептики (большие транквилизаторы) проявляют успокаивающее действие с уменьшением реакций на внешнее возбуждение, снимают напряженность, подавляют чувство страха и снижают агрессивность. Они обладают антипсихотической активностью, подавляют бред и галлюцинации, оказывают лечебный эффект при шизофрении и других психических заболеваниях. Механизм действия нейролептиков окончательно не установлен, но наиболее изучено их влияние на процессы синаптической передачи нервных импульсов.

К нейролептикам относятся производные фенотиазина, бутирофенона и некоторые другие.

В основе фенотиазинового нейролептиков лежит гетероциклическая система, содержащая два гетероатома — серу и азот. Некоторые препараты этого ряда приведены ниже:



Аминазин

Пропазин

Левомепромазин

$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$

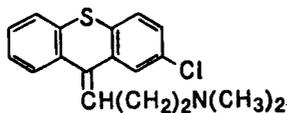
$(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$

$\text{CH}_2\text{CHMeCH}_2\text{NMe}_2$

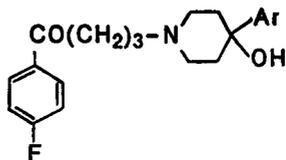
Cl

H

OMe

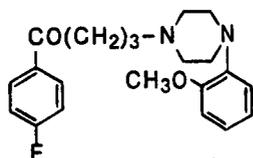


хлорпротиксен

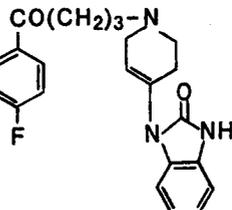


галоперидол (Ar = C₆H₄Cl-n)

трифлуперидол (Ar = C₆H₄CF₃-m)

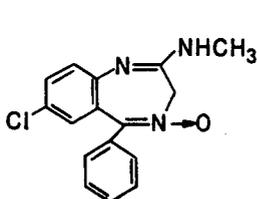


меторин

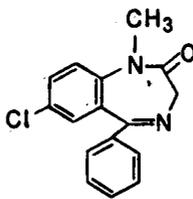


дроперидол

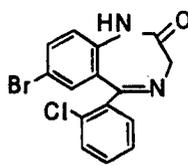
Седативные средства (малые транквилизаторы) действуют успокаивающе на центральную нервную систему. Они уменьшают эмоциональную напряженность, тревогу и страх. В отличие от нейролептиков не проявляют антипсихотического эффекта. Наиболее важными из них в настоящее время являются производные бензодиазепина — хлорзепид, сибазон (диазепам, седуксен), феназепам, нозепам, лоразепам, мезапам.



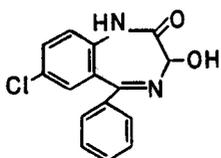
хлорзепид



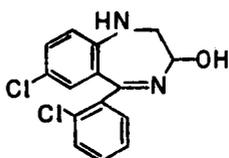
сибазон



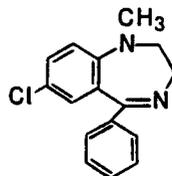
феназепам



нозепам



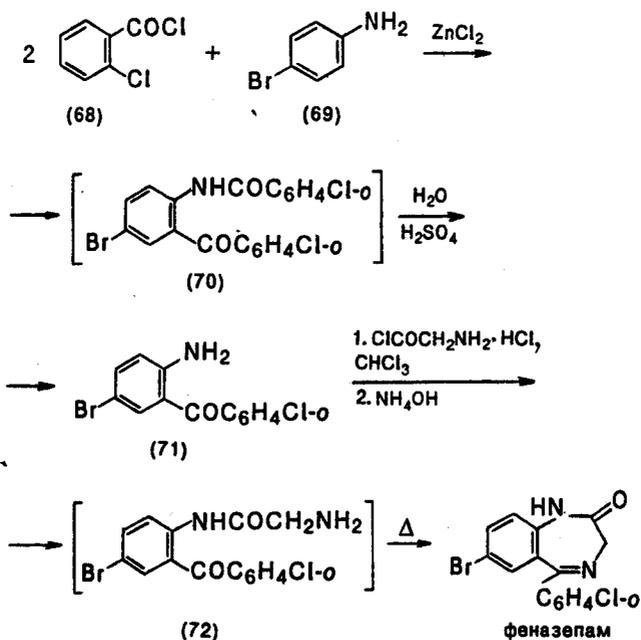
лоразепам



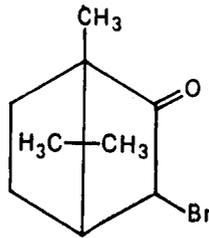
мезапам

Высокоактивным транквилизатором является феназепам. Его применяют при различных невротических и психопатических состояниях, сопровождающихся тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, а также для купирования алкогольной абстиненции. Он проявляет также противосудорожное и снотворное действие.

При синтезе феназепама осуществляют конденсацию 2-хлорбензоилхлорида (68) с *p*-броманилином (69) в присутствии хлорида цинка и последующий гидролиз образовавшегося 5-бром-2-(*o*-хлорбензоиламино)-2'-хлорбензофенона (70) водной H_2SO_4 . Ацилирование полученного 2-амино-5-бром-2'-хлорбензофенона (70) гидрохлоридом аминоацетилхлорида в хлороформе и последующая обработка аммиаком (для удаления HCl) дают соединение (72), термическая циклизация которого приводит к феназепаму:

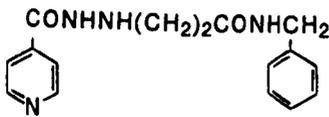


Седативные средства (малые транквилизаторы) проявляют менее выраженный успокаивающий эффект по сравнению с нейролептиками, но они лишены их многих побочных эффектов, в том числе не создают зависимости от лекарства. Седативными свойствами обладают многие вещества корня валерианы, различных трав, бромкамфара.

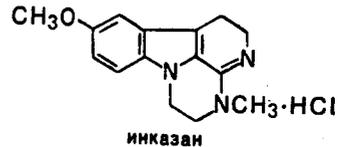
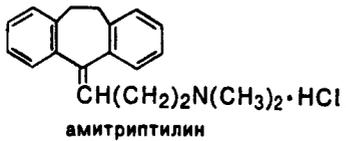
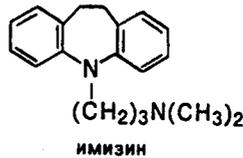


бромкамфора

Антидепрессанты (ниаламид, имизин, амитриптилин, инказан) применяют для лечения депрессивных состояний. Они разнообразны по строению и по механизму действия. Активными антидепрессантами являются некоторые производные гидразина, например ниаламид. Механизм их действия связан с ингибированием фермента моноаминооксидазы. Имизин и амитриптилин не являются ингибиторами моноаминооксидазы, но ингибируют обратный нейрональный захват медиаторных моноаминов. Инказан сочетает в своем действии обратимое ингибирование моноаминооксидазы и обратный нейрональный захват моноаминов.

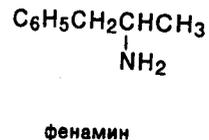
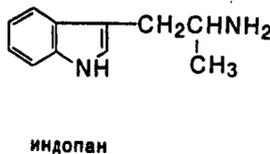


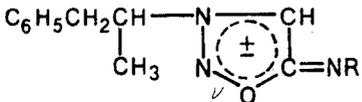
ниаламид



Психостимуляторы стимулируют функции головного мозга и активируют психическую и физическую деятельность организма. Различают психомоторные и ноотропные стимуляторы.

Психомоторные стимуляторы активируют биоэлектрическую активность мозга, повышают выносливость организма. К ним относятся кофеин, фенамин, индопан, сиднофен, сиднокарб.





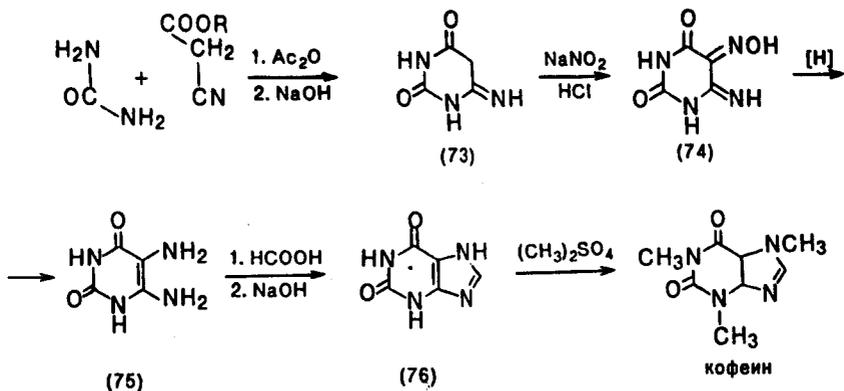
сиднофен; R=H
сиднокарб; R=CONHC₆H₅

Кофеин относится к группе метилксантинов. По строению и фармакологическому действию он близок к теобромину и теофиллину. Он обладает наиболее сильным возбуждающим влиянием на центральную нервную систему.

Менее сильное действие проявляет теофиллин и совсем слабое теобромин. Теофиллин сильнее стимулирует сердечную деятельность и диурез; это действие ослабевает при переходе к теобромину и кофеину. В соответствии с этим кофеин используется как стимулятор нервной системы, а теобромин и теофиллин — в качестве сердечно-сосудистых средств.

Кофеин усиливает и регулирует процессы возбуждения в коре головного мозга, стимулирует умственную активность и работоспособность, способствует уменьшению усталости и сонливости.

Кофеин получают конденсацией мочевины с циануксусным эфиром, нитрованием образующегося при этом соединения (73), восстановлением полученного соединения (74), последующей конденсацией продукта восстановления (75) с муравьиной кислотой и метилированием образовавшегося при этом ксантина (76) диметилсульфатом при pH 8—9:

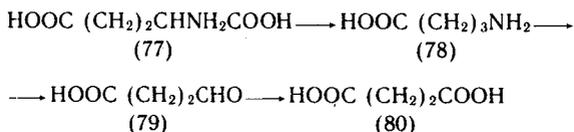


Ноотропные препараты [пирацетам, ГАМК (γ-аминомасляная кислота, аминалон, гаммалон), пиридитол] стимулируют обучение, улучшают память и умственную деятельность.

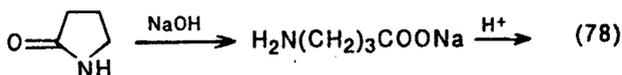
Пирацетам широко применяют в геронтологической практике. γ-Аминомасляная кислота содержится в центральной нервной системе и участвует в обменных процессах головного мозга. В настоящее время ее рассматривают как медиатор, участвующий в процессах торможения в ЦНС. Она связывается со специфическими ГАМКергическими рецепторами. ГАМК плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, тем не менее улучшает мышление, память, оказывает мягкое психостимулирующее

действие, способствует восстановлению движений и речи после нарушения мозгового кровообращения.

В организме ГАМК (78) образуется из глутаминовой кислоты (77) при действии глутаматдекарбоксилазы. Распад ГАМК происходит при участии моноаминоксидазы через 4-оксоасляную кислоту (79) до янтарной кислоты (80):

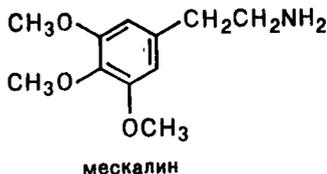
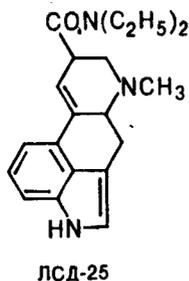


Химический синтез ГАМК осуществляют из пирролидона-2:



Пиридитол активирует метаболические процессы в центральной нервной системе, снижает содержание γ -аминомасляной кислоты в нервной системе; применяется при неглубоких депрессиях, остаточных явлениях после перенесенных нейроинфекционных заболеваний. Препарат не обладает B_6 -витаминной активностью.

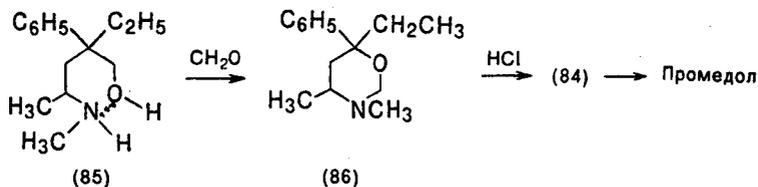
Психодиспептики (галлюциногены, психозомиметические вещества) действуют на центральную нервную систему, вызывая галлюцинации. К ним относятся диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД-25), мескалин и др. Обычно их не используют в качестве лекарственных веществ.



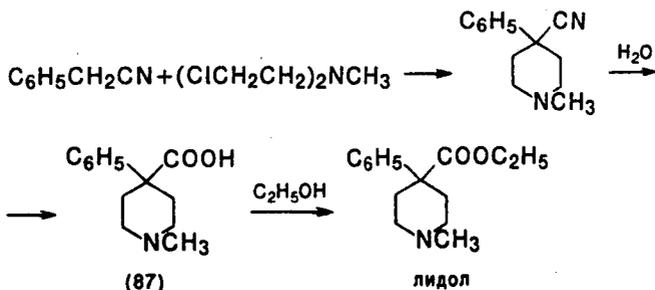
Анальгетики. Анальгетиками называют вещества, способные ослаблять или устранять чувство боли. Их принято подразделять на две группы: наркотические анальгетики (морфин, его производные и синтетические вещества, обладающие морфиноподобным действием) и ненаркотические анальгетики (производные салициловой кислоты, пиразолона, анилина и других соединений).

Наркотические анальгетики [морфин, этилморфин (дионин), кодеин, 3-гидрокси-*N*-метилморфинан, промедол, лидол] проявляют сильную анальгезирующую активность, но обладают способностью вызывать эй-

нагревании с 18%-й хлороводородной кислотой дает замещенный пиперидол (84):

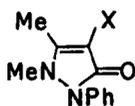


В одном из методов синтеза лидола исходят из бензилцианида, конденсация которого с бис(хлорэтил) метиламином и последующее омыление в продукте конденсации нитрильной группы дают кислоту (87); а этерификация этой кислоты этиловым спиртом приводит к лидолу:

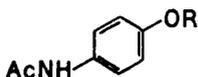


Ненаркотические анальгетики проявляют анальгезирующую активность при невралгических, мышечных, суставных болях, а также при зубной и головной болях. Обычно их анальгетическая активность сопровождается жаропонижающим и противовоспалительным эффектом. Механизм действия ненаркотических анальгетиков также не установлен и, очевидно, достаточно сложен. Предполагают, что они тормозят проведение болевых импульсов в коре головного мозга, действуя на его таламические центры.

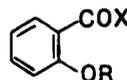
К ненаркотическим анальгетикам относятся производные фенилпирозолона [антипирин, амидопирин (пирамидон), аналгин], производные *p*-аминофенола (фенацетин, парацетамол), производные салициловой кислоты [салицилат натрия, аспирин (ацетилсалициловая кислота), салициламид], а также препараты других групп [ибупрофен (бруфен), индометацин, вольтарен (ортофен)].



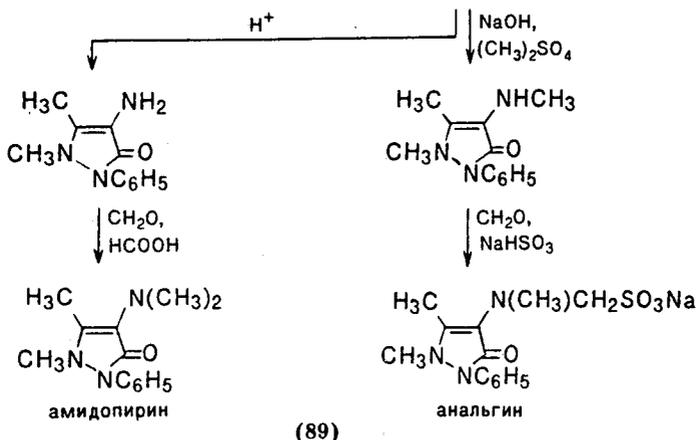
антипирин; X = H
амидопирин; X = NMe₂
анальгин; X = NMeCH₂SO₃Na



фенацетин; R = Et
парацетамол; R = H



салицилат Na;
X = ONa, R = H
аспирин; X = OH, R = Ac



Вещества, действующие преимущественно на периферические нейромедиаторные процессы. Главными представителями данной группы веществ являются нейромедиаторы — биогенные амины, которые непосредственно участвуют в синаптической передаче нервного импульса или существенно влияют на нее, усиливая или тормозя ее.

К ним относятся ацетилхолин и холиномиметические вещества, ацетилхолинергические вещества, ганглиоблокаторы, курареподобные препараты.

Несмотря на различие химической структуры, общим в механизме их действия является взаимодействие со специфическими рецепторами, находящимися в клетках периферической нервной системы. Однако некоторые из них могут также взаимодействовать и с рецепторами центральной нервной системы (рис. 5).

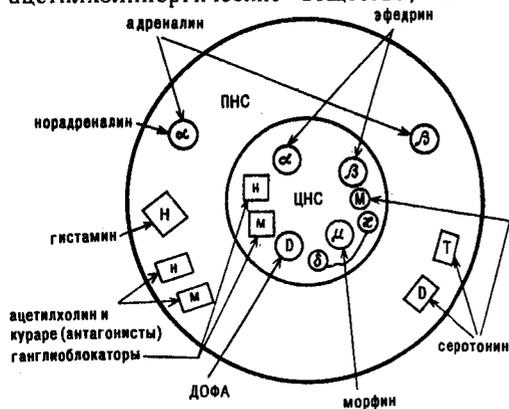


Рис. 5. Схематическое взаимодействие с рецепторами веществ, влияющих на центральную (ЦНС) и периферическую (ПНС) нервную системы:

α — α -адренорецепторы; β — β -адренорецепторы; D — дофаминовые рецепторы; H — гистаминовые рецепторы; n — никотинчувствительные рецепторы; m — мускаринчувствительные рецепторы; μ , δ , κ — опиатные рецепторы; M, T — серотониновые рецепторы

дов, сокращение матки и др.). Напротив, возбуждение β -адренорецепторов приводит к эффектам торможения (расширение сосудов, расслабление бронхов и др.), однако оно стимулирует деятельность сердца, повышает тонус миокарда, учащает сердечные сокращения.

β -Адренорецепторы подразделяются на β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Первые локализуются преимущественно в миокарде, вторые — в бронхах. α -Адренорецепторы также подразделяют на α_1 - и α_2 -адренорецепторы.

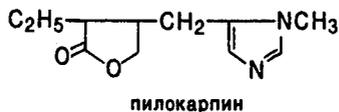
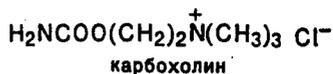
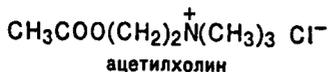
Влияние препаратов на тот или иной тип рецепторов определяет особенности их фармакологического действия и показания к использованию в медицине.

Одно и то же вещество иногда может взаимодействовать не с одним, а с несколькими рецепторами.

Ацетилхолин и холиномиметические вещества. Ацетилхолин непосредственно участвует в передаче нервного импульса в процессе синапса. При этом он взаимодействует с холинорецепторами, которые локализуются на внешней стороне постсинаптической мембраны. Холинорецепторы постганглионарных холинэргических нервов (нервы сердца, гладкой мускулатуры, желез) обозначают как м-холинорецепторы, т. е. мускариновые чувствительные рецепторы (мускарин — токсин мухоморов). Рецепторы, расположенные в области ганглионарных синапсов и в соматических нервно-мышечных синапсах, обозначают как н-холинорецепторы — никотиновые чувствительные рецепторы (никотин — алкалоид табака); м- и н-холинорецепторы располагаются также в различных отделах центральной нервной системы.

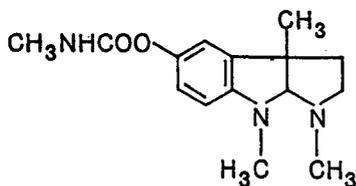
Периферическое мускариноподобное действие ацетилхолина сопровождается замедлением сердечных сокращений, расширением периферических кровеносных сосудов и понижением артериального давления, усилением перистальтики органов пищеварения, сокращением мускулатуры бронхов, матки, желчного и мочевого пузырей, усилением секреции ряда желез, сужением зрачка, понижением внутриглазного давления.

Периферическое никотиноподобное действие проявляется в передаче нервного возбуждения при малых дозах ацетилхолина; в больших дозах может происходить стойкая деполяризация в области синапсов, что приведет к блокированию нервного возбуждения. Аналогичное действие ацетилхолина в синаптической передаче нервного импульса наблюдается также в центральной нервной системе.

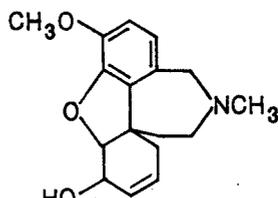


Близкий по химическому строению к ацетилхолину карбохолин более активен, чем ацетилхолин, обладает большей продолжительностью действия, поскольку он не гидролизуется ацетилхолинэстеразой.

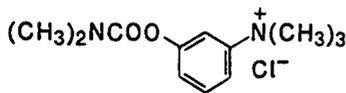
Алкалоид пилокарпин, выделяемый из растения *Pilocarpus Jaborandi*, произрастающего в Бразилии, возбуждает периферические м-холинорецепторы. Его применение в медицине основано на способности сужать зрачок с одновременным уменьшением внутриглазного давления, что используется при лечении глаукомы. Аналогичное действие проявляют вещества, являющиеся ингибиторами холинэстеразы: физостигмин (эзерин) — алкалоид калабарских бобов (семян западноафриканского растения *Physostigma Venenosum*), галантамин — алкалоид, выделенный из клубней подорожника Воронова, прозерин — синтетический аналог эзерина, фосфорорганические соединения — фосфакол, армин и некоторые другие. Эти препараты проявляют также общую для них антихолинэстеразную активность, способствуя проведению нервных импульсов.



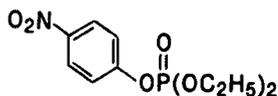
физостигмин



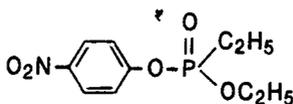
галантамин



прозерин



фосфакол

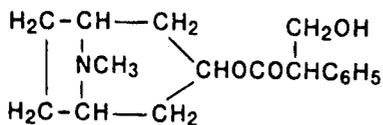


армин

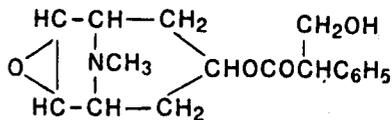
Антихолинэргические вещества (холинолитики). Эти вещества ослабляют, предотвращают или прекращают взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами. Их действие противоположно действию ацетилхолина. В зависимости от того, на какие рецепторы действуют данные вещества, различают м- и н-холинолитики. Хорошо известны препараты тропановых алкалоидов атропина и скополамина, уменьшающих секрецию слюнных, желудочных, бронхиальных, потовых и других желез. Атропин

сильно расширяет зрачок. Он блокирует м-холинорецепторы. Скополамин уменьшает двигательную активность, проявляет противорвотное и успокаивающее действие при морской и воздушной болезнях (препарат аэрон).

Атропиноподобной активностью обладают некоторые синтетические препараты, например спазмолитин. Он взаимодействует как с м-, так и с н-холинорецепторами, расслабляя гладкую мускулатуру внутренних органов, кровеносных сосудов, вызывает местную анестезию.



атропин

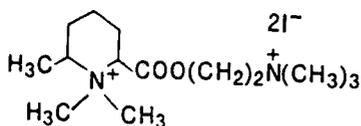


скополамин

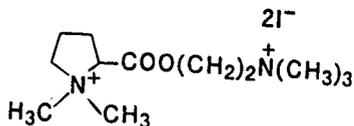


спазмолитин

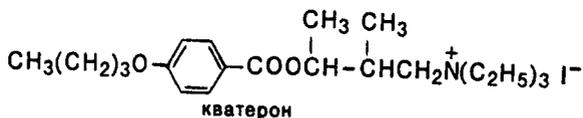
Ганглиоблокаторы взаимодействуют с н-холинорецепторами вегетативных узлов и тормозят передачу нервных импульсов. По химическому строению ганглиоблокаторы делятся на две группы: четвертичные аммониевые основания (димеколин, гигроний, кватерон) и соединения, не содержащие четвертичных атомов азота (темехин и др.).



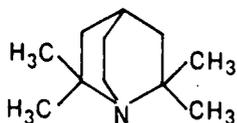
димеколин



гигроний



кватерон

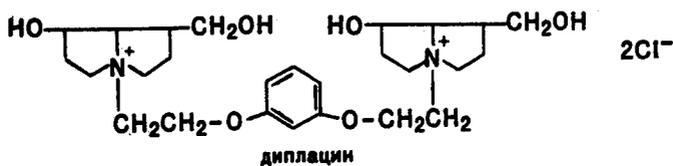


темехин

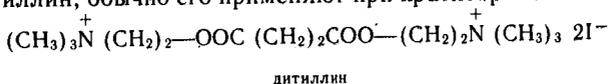
Курареподобные препараты применяют в медицине для расслабления скелетной мускулатуры (как миорелаксанты).

По характеру действия различают миорелаксанты, не деполаризирующие и деполаризирующие холинорецепторы.

Алкалоид d-тубокурарин — главное действующее начало яда кура-ре — применяют в медицине при хирургических операциях; его выделяют из южноамериканских растений нескольких видов *Strychnos* и *Chondrodendron*. Он относится к недеполяризующим миорелаксантам, которые парализуют нервно-мышечную передачу вследствие того, что уменьшают чувствительность н-холинорецепторов к ацетилхолину и тем самым исключают возможность деполаризации концевой мембраны и мышечного волокна. Таким же образом действуют и некоторые синтетические вещества, например диплацин. Восстановление нервно-мышечной проводимости происходит под действием ацетилхолина.



Деполаризующие миорелаксанты вызывают мышечное расслабление, проявляя холиномиметическое действие, сопровождающееся стойкой деполаризацией; их действие подобно действию избыточных количеств ацетилхолина. Типичным примером деполаризующего миорелаксанта является дитиллин; обычно его применяют при кратковременных операциях.

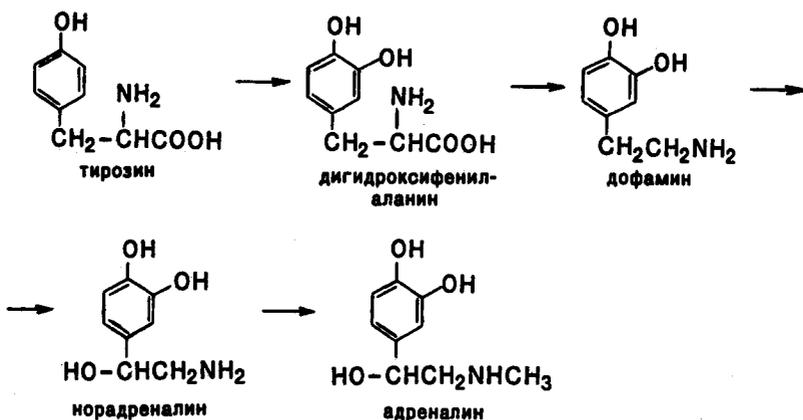


Вещества, действующие на периферические адренергические процессы. К ним относятся адреналин и адреномиметические вещества, антиадренергические препараты (адреноблокаторы), гистамин и антигистаминные препараты, серотонин, анестетики, антигипертензивные вещества и спазмолитические препараты.

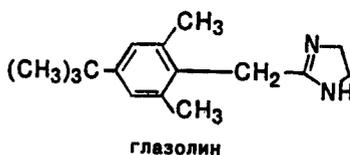
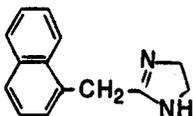
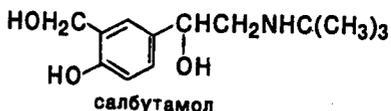
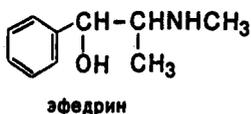
Адреналин и адреномиметические вещества. Адреналин образуется в коре надпочечников и проявляет гормональное действие. Его предшественник норадреналин является типичным нейромедиатором. Он взаимодействует с адренорецепторами, вызывая торможение их функций. Дофамин (ДОФА) также является нейромедиатором и взаимодействует со специфическими дофаминовыми рецепторами D₁ и D₂. Дофамин через D₁-рецепторы влияет на активность аденилатциклазы и на образование

циклического АМФ (аденозинмонофосфата). В больших дозах дофамин стимулирует α - и β -адренорецепторы. Он способствует высвобождению норадреналина в пресинаптических окончаниях.

Предшественником дофамина является аминокислота тирозин. Эту группу биогенных аминов называют катехоламинами. Все они применяются как лекарственные препараты.



К адреномиметическим веществам относятся: алкалоид эфедрин и некоторые синтетические соединения — нафтизин, глазолин, салбутамол и др.



Эфедрин выделяют из растений семейства эфедры. По химическому строению и по действию он близок к адреналину. Он стимулирует α - и β -адренорецепторы, вызывая сужение сосудов, повышение артериального давления, расширение бронхов, зрачков, тормозит перистальтику кишечника, повышает уровень сахара в крови, проявляет возбуждающее действие на центральную нервную систему. Его применяют при различных аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, сенная лихорадка и др.).

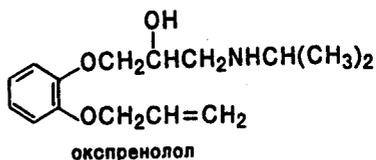
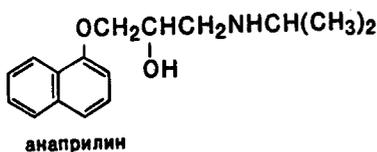
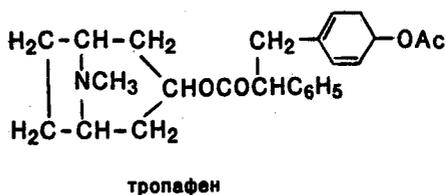
Салбутамол стимулирует β_2 -адренорецепторы, обладает бронхорасши-

ряющим действием. Применяется при бронхиальной астме и других заболеваниях дыхательных путей.

Нафтизин проявляет α -адреномиметическое действие (повышает артериальное давление, расширяет зрачок). Глазолин применяют при ринитах, ларингитах, синуситах, воспалениях гайморовой полости и других аллергических заболеваниях полости носа и глотки.

Блокирование передачи нервного возбуждения в области адренорецепторов может осуществляться различными соединениями, которые используются и как лекарственные препараты, проявляя эффекты стимуляции и торможения на различные органы и ткани.

Антиадренергические препараты (адреноблокаторы). В зависимости от действия на тот или иной тип рецепторов различают α -адреноблокаторы (фентоламин, тропafen и др.) и β -адреноблокаторы (анаприлин, окспренолол и др.).

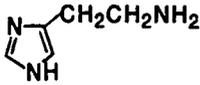


Гистамин и антигистаминные препараты. Биогенный амин гистамин образуется в организме из гистидина. Он является нейромедиатором. Гистамин связывается со специфическими гистаминовыми рецепторами H_1 и H_2 .

Возбуждение периферических H_1 -рецепторов сопровождается сокращением бронхов, мускулатуры кишечника, а возбуждение H_2 -рецепторов приводит к усилению секреции желудочных желез. Возможно участие H_2 -рецепторов в развитии аллергических и иммунных реакций.

Обычно гистамин находится в связанном состоянии и не проявляет своей активности. Выделение гистамина при некоторых патологических состояниях может вызвать анафилактический шок или привести к аллергическим заболеваниям. Свободный гистамин вызывает спазм гладкой мускулатуры, расширение капилляров и понижение артериального давления.

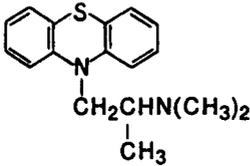
Как лекарственный препарат гистамин имеет ограниченное применение; напротив, большее значение имеют антигистаминные препараты (димедрол, фенкарол, дипразин, супрастин и др.), которые снижают действие гистамина. Обычно их используют при различных аллергических заболеваниях.



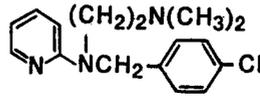
гистамин



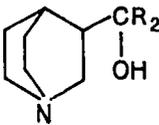
димедрол



дипразин



супрастин



фенкарол; R=C₆H₅

бикарфен; R=C₆H₄Cl-o

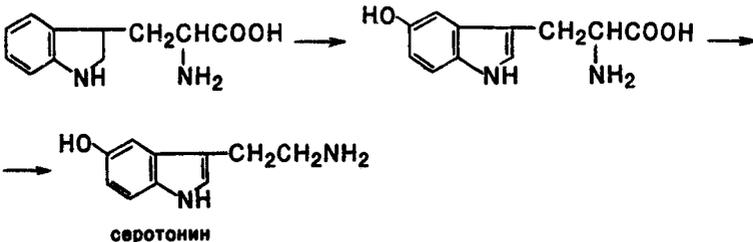
Димедрол блокирует H₁-рецепторы и снижает реакцию организма на гистамин. Он проявляет также седативное и противовоспалительное действие.

Фенкарол блокирует H₁-рецепторы и снижает содержание гистамина в тканях, активируя диаминооксидазу.

Дипразин близок по строению к аминазину, но обладает умеренным холинолитическим и сильным адренолитическим действием. Его применяют при аллергических заболеваниях и при заболеваниях нервной системы.

Супрастин также проявляет антигистаминное действие и применяется при аллергических дерматозах.

Серотонин. Еще один очень важный биогенный амин — серотонин (5-гидрокситриптамин) образуется в организме гидроксированием L-триптофана и последующим декарбоксилированием:



Серотонин взаимодействует со специфическими серотониновыми рецепторами в периферических тканях.

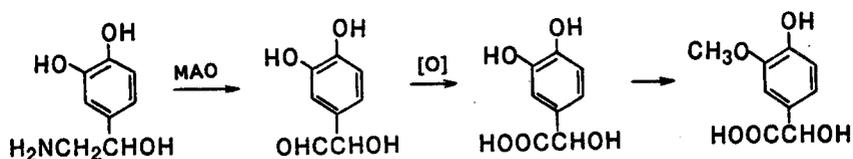
Существуют три типа серотониновых рецепторов: M-рецепторы, одним из антагонистов которых является морфин; они локализируются преиму-

щественно в центральной нервной системе; D-рецепторы (один из антагонистов — диэтиламин лизергиновой кислоты); находящиеся в центральной нервной системе и гладких мышцах; Т-рецепторы, находящиеся в окончаниях афферентных нервов. В последние годы найдены еще две разновидности серотониновых рецепторов: 5-НТ₁- и 5-НТ₂-рецепторы; они содержатся в гладкой мускулатуре стенок сосудов, бронхах, тромбоцитах. Фармакологические свойства серотонина коррелируют с возбуждением именно этих рецепторов.

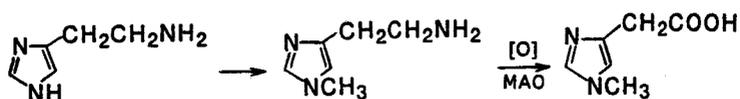
Серотонин служит медиатором центральной нервной системы; в периферической нервной системе его действие проявляется в сокращении гладкой мускулатуры матки, кишечника, бронхов, сужении кровеносных сосудов. Интересным свойством серотонина является его способность повышать количество тромбоцитов в периферической крови и их агрегацию, при которой высвобождается серотонин. Серотонин рассматривают также как медиатор воспаления.

5-Метокситриптамин (мескамин) проявляет радиозащитное действие и применяется для профилактики и лечения лучевой болезни.

Биогенные амины данной группы — очень активные вещества; в организме они хранятся в виде резервных форм, где связаны с другими компонентами клетки. Их действие обычно кратковременно, после чего они разлагаются моноаминоксидазами (МАО). Так, под действием моноаминоксидазы амин превращается в альдегид, который затем окисляется в кислоту. В случае норадреналина происходит метилирование образовавшейся кислоты:

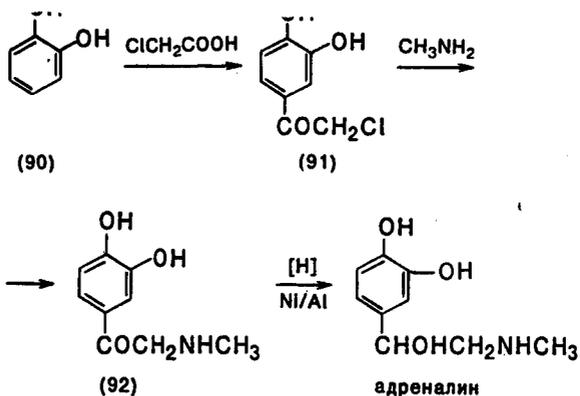


Распад гистамина сопровождается метилированием по атому азота; в результате получается (1-метилимидазолил-4)уксусная кислота.

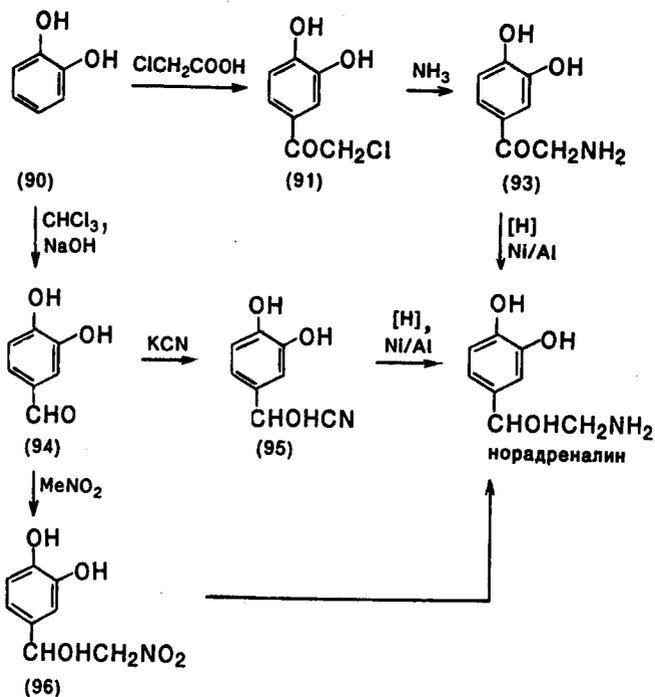


Биогенные амины получают и химическим синтезом; в промышленном масштабе осуществляется синтез адреналина.

При синтезе адреналина исходят из пирокатехина (90), конденсация которого с хлоруксусной кислотой в присутствии хлорида алюминия дает хлорпроизводное (91). При действии на соединение (91) метиламина замещают атом хлора на метиламиногруппу. Каталитическое восстановление полученного при этом соединения (92) дает рацемический адреналин. Расщепление рацемата (+)-винной кислотой приводит к целевому D-(-)-адреналину:

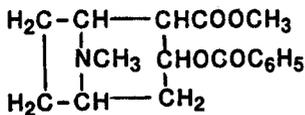


При синтезе норадrenalина атом хлора в соединении (91) замещают на аминогруппу действием аммиака; последующее восстановление соединения (93) дает рацемический норадrenalин. Для получения норадrenalина возможны альтернативные пути через альдегид (94) и циангидрин (95) или через нитросоединение (96):

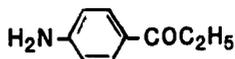


Анестетики. Местные анестетики действуют преимущественно в области чувствительных нервных окончаний, понижая или полностью подавляя их возбудимость. Типичным местным анестетиком является алкалоид кокаин, содержащийся в листьях южноафриканского растения *Erythroxylon coca*. Кокаин действует также и на центральную нервную систему, вызывая эйфорию, возбуждение, а затем угнетение. При длительном приеме развивается привыкание (кокаинизм).

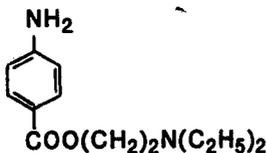
Местная анестезирующая активность обнаружена также у ряда ароматических соединений, которые используют как заменители кокаина. Применение в медицине нашли анестезин, новокаин, дикаин, лидокаин, тримекаин и др. Эти соединения не проявляют наркотических свойств.



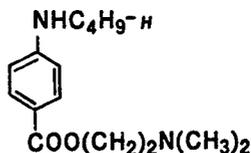
кокаин



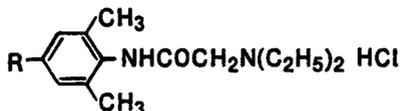
анестезин



новокаин

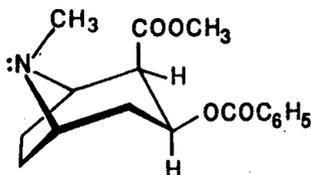


дикаин

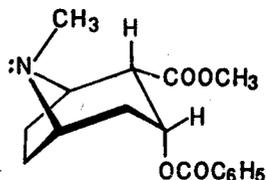


лидокаин; R=H
тримекаин; R=Me

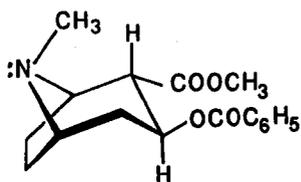
Для кокаина возможны четыре изомера: (—)-кокаин, алло-ψ-кокаин, ψ-кокаин и аллококаин. Наиболее устойчив ψ-кокаин, имеющий два экваториальных заместителя, наименее устойчив аллококаин с двумя аксиальными заместителями.



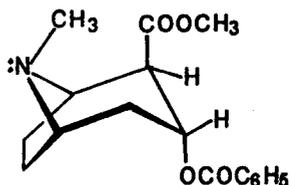
кокаин (ae)



алло-ψ-кокаин (ea)

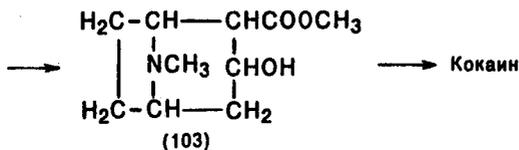
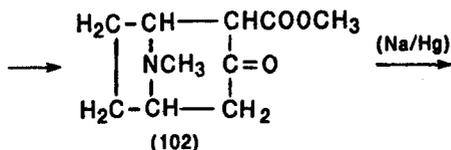
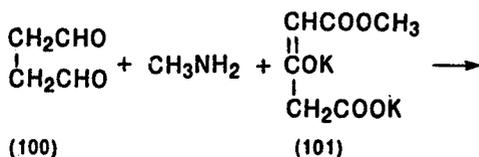
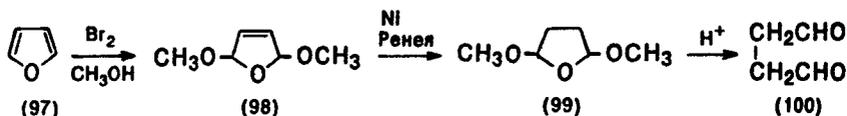


Ψ-кокаин (ee)

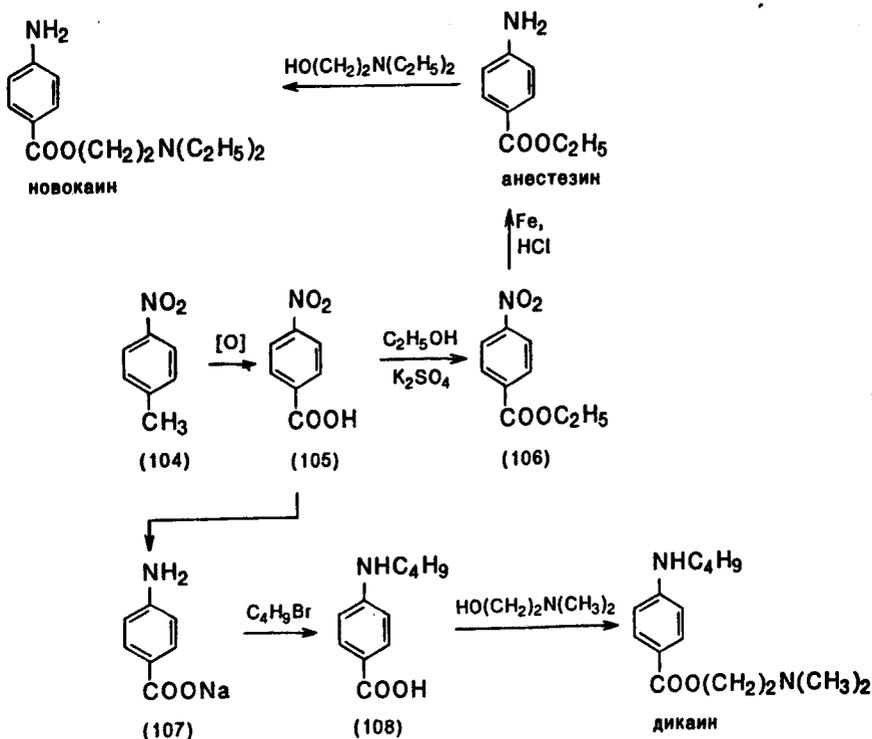


аллококаин (aa)

При синтезе кокаина фуран (97) действием брома в метиловом спирте превращают в диметоксидигидрофуран (98), который затем восстанавливают никелем Ренея в диметокситетрагидрофуран (99). Кислотный гидролиз соединения (99) дает янтарный альдегид (100). Трехкомпонентная конденсация янтарного альдегида (100), метиламина и дикалиевой соли енольной формы монометилового эфира ацетондикарбоновой кислоты (101) приводит к эфиру (102), восстановление которого амальгамой натрия дает метиловый эфир экгонина (103) в смеси с ψ-экгоном. Бензоилирование эфира (103) бензоилхлоридом приводит к рацемической смеси, из которой природный (—)-кокаин получается после расщепления на оптические антиподы:

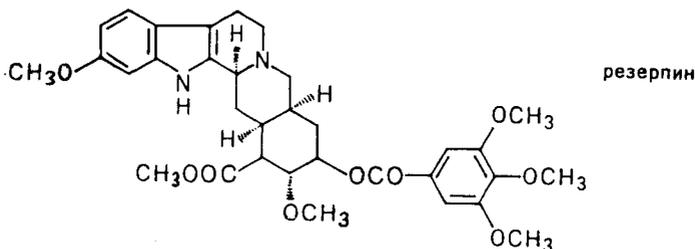


При получении анестезина, новокаина и дикаина исходят из *p*-нитротолуола. *p*-Нитротолуол (104) окисляют до *p*-нитробензойной кислоты (105), которую этерифицируют, и эфир (106) восстанавливают в анестезин. Из анестезина действием диэтиламиноэтанола получают новокаин. Для получения дикаина кислоту (105) восстанавливают в аминокислоту и ее натриевую соль (107) алкилируют бутилбромидом. Образовавшуюся кислоту (108) этерифицируют диметиламиноэтанолом. Возможны и другие варианты синтеза.

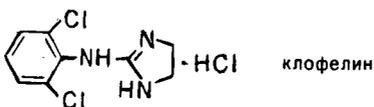


Антигипертензивные вещества. Вещества, снижающие кровяное давление, получили название антигипертензивных. Их применяют при лечении гипертонии.

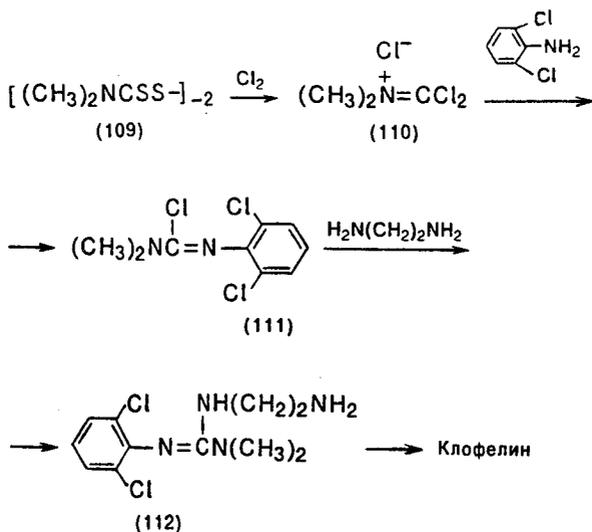
Эффективным антигипертензивным препаратом является природный алкалоид резерпин, выделяемый из растений раувольфии, произрастающей в Южной и Юго-Восточной Азии. Он проявляет седативное и гипотензивное действие. В основе механизма его действия лежит способность уменьшать выход катехоламинов в синаптическую щель, что приводит к ослаблению адренергических влияний на адренорецепторы. Под влиянием резерпина уменьшается содержание норадреналина, дофамина и серотонина в центральной нервной системе, что, очевидно, определяет его нейролептическое действие.



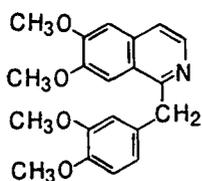
Синтетический препарат клофелин [гидрохлорид 2-(2,6-дихлорфениламино)имидазолина] также проявляет сильное антигипертензивное действие. Он взаимодействует с периферическими α_1 -адренорецепторами и центральными α_2 -адренорецепторами. Клофелин оказывает также седативный эффект и понижает внутриглазное давление.



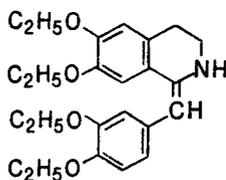
Синтез клофелина осуществляют различными способами. По одному из них тетраметилтиурамдисульфид (109) хлорируют в хлорэтаноле или дихлорметане; полученный при этом продукт (110) без выделения вводят в реакцию с 2,6-дихлоранилином. Продукт конденсации (111) дает с этилендиамином замещенный гуанидин (112). Ступенчатым нагреванием при 18—23 и 100—105 °С это соединение превращают в клофелин:



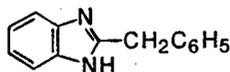
Спазмолитические препараты. Они обладают способностью расслаблять гладкую мускулатуру и используются в медицине. К ним относятся папаверин, но-шпа, дибазол, теобромин, теofilлин.



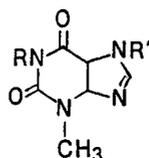
папаверин



но-шпа



дибазол

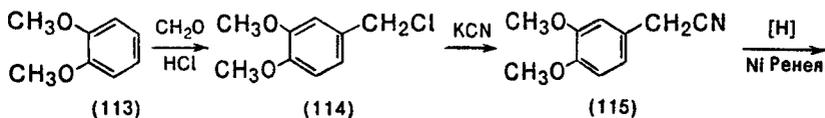


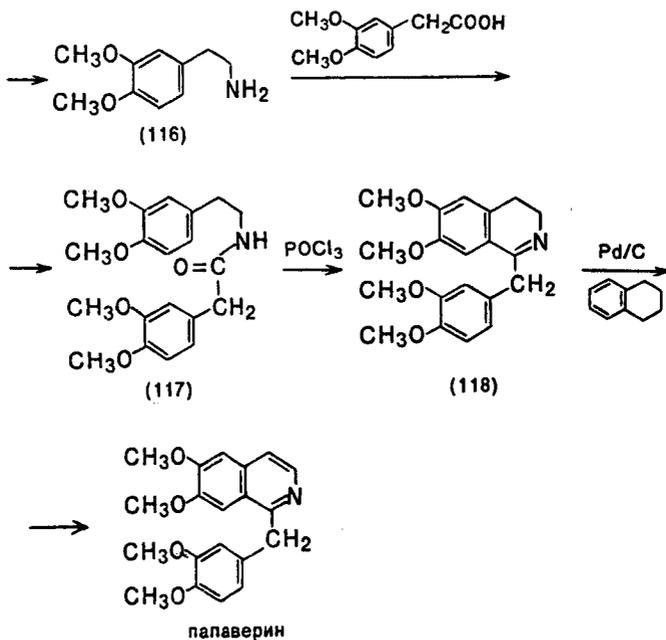
теобромин; R=H, R'=CH₃
теofilлин; R=CH₃, R'=H

Папаверин — алкалоид, содержащийся в опиум; он является типичным спазмолитиком и резко отличается по свойствам от других алкалоидов опиума, прежде всего от морфина. Папаверин снижает тонус гладкой мускулатуры и уменьшает ее сократительную деятельность. В результате наблюдается сосудисторасширяющее и спазмолитическое действие. Действие на центральную нервную систему выражается слабо. При больших дозах наблюдается небольшой седативный эффект. Аналогичным действием обладает его этоксилированный аналог — но-шпа.

Механизм действия папаверина не выяснен, но его связывают с ингибированием фермента фосфодиэстеразы, что вызывает внутриклеточное накопление 3',5'-аденозинмонофосфата.

Папаверин получают путем синтеза. Хлорметилированием вератрола (диметоксibenзол) (113) получают хлорметильное производное (114), которое превращают затем в нитрил (115) взаимодействием с цианидом калия. Восстановление нитрила водородом в присутствии никеля Ренея дает гомовератриламин (3,4-диметоксифенилэтиламин) (116). Последний конденсируется с гомовератровой (3,4-диметоксифенилуксусной) кислотой, и в условиях реакции Бишлера — Напиральского образовавшийся амид (117) превращается в дигидроизохинолиновое производное (118). Последующее дегидрирование палладием на угле в тетралине приводит к папаверину:





Дибазол (2-бензилбензимидазол) обладает сосудорасширяющим, спазмолитическим и гипотензивным действием. Его обычно применяют при спазмах кровеносных сосудов и внутренних органов.

Пуриновые алкалоиды теобромин и теофиллин стимулируют сердечную деятельность. Их применяют главным образом при спазмах сосудов мозга. Оба соединения проявляют диуретический эффект. Теофиллин возбуждает также центральную нервную систему.

Вещества, действующие на регуляторные механизмы. Лекарственные препараты на основе природных веществ, являющихся метаболитами, широко применяют в медицине. К ним относятся витамины, гормоны, простагландины и другие низкомолекулярные биорегуляторы.

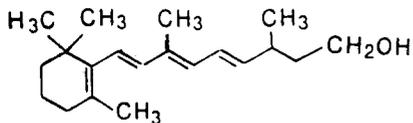
Витамины. Витаминами называют жизненно необходимые вещества разнообразной структуры, которые в комплексе с белками выполняют роль биологических катализаторов в различных биохимических процессах или являются переносчиками функциональных групп. Организм не может существовать без витаминов и не может их синтезировать. Витамины обычно являются продуктами биосинтеза растений и поступают в организм человека и животных с пищей. Недостаток в пище витаминов приводит к заболеваниям, известным под названием авитаминозы.

Термин «витамины» был предложен в 1912 г. польским биохимиком К. Функом. Витамины обозначают латинскими буквами А, В, С и т. д. Соответствующая буква присваивалась по мере открытия витаминов. Нередко под одной буквой оказывалось несколько соединений, и тогда им дополнительно присваивался цифровой индекс: 1, 2, 3 и т. д.,

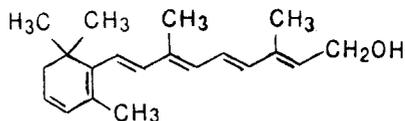
например, витамины В₁, В₂, В₆, В₁₂. Если выделенные препараты оказывались смесью веществ, то их номера ликвидировались. Так, известны витамины D₂ и D₃, а витамина D₁ нет.

Витамины подразделяют на жиро- и водорастворимые.

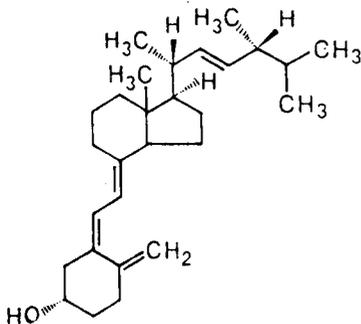
Жирорастворимые витамины растворяются в органических растворителях и не растворяются в воде. К ним относятся витамины А, D, E, F (смесь линолевой, линоленовой и арахидоновой кислот), К, Q и др. Для таких витаминов характерно наличие в молекуле гидрофобных заместителей. Функциональная активность этих витаминов обычно связана с биологическими мембранами.



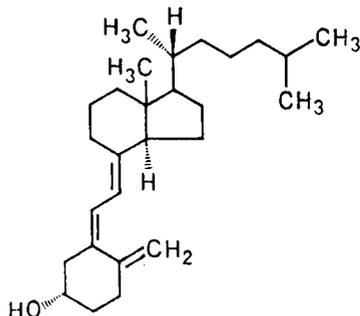
витамин А



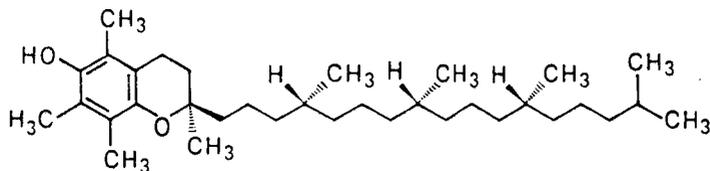
витамин А₂



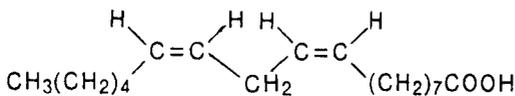
витамин D₂



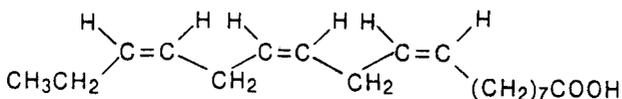
витамин D₃



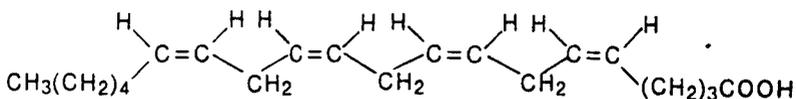
витамин Е



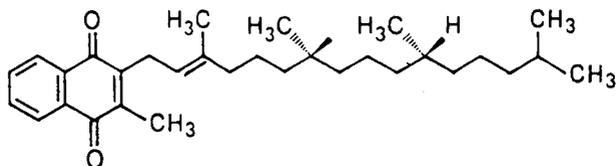
линолевая кислота



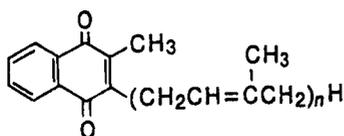
линоленовая кислота



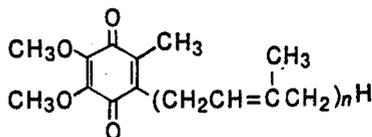
арахидоновая кислота



витамин K₁

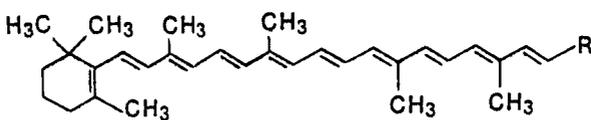


витамин K₂

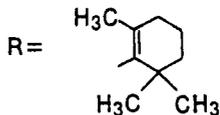


витамины Q; n = 6 - 10

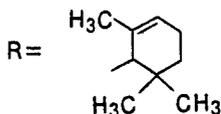
В и т а м и н А (ретинол, аксерофтол) содержится главным образом в печени китов и морских рыб. В свежих овощах и фруктах находятся провитамины А — каротины, при окислительном расщеплении которых образуется витамин А.

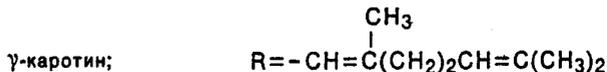


β-каротин;



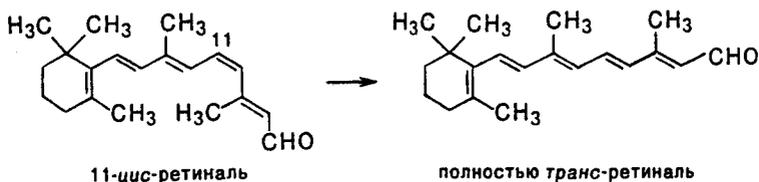
α-каротин;





Витамин А открыт в 1912 г.; строение его установлено П. Каррером в 1931 г.; полный синтез осуществлен О. Ислером в 1974 г. Витамин А₂ (3,4-дегидроретинол) открыт в 1937 г. Е. А. Ледерером и выделен В. А. Розановой из светочувствительного пигмента порфиросина.

Витамин А необходим для зрительного процесса. Его производные — 11-цис-ретиаль и полностью транс-ретиаль — в связанном состоянии с белком опсином участвуют в поглощении света и трансформации его в нервный импульс. При поглощении кванта света 11-цис-ретиаль изомеризуется в полностью транс-ретиаль:

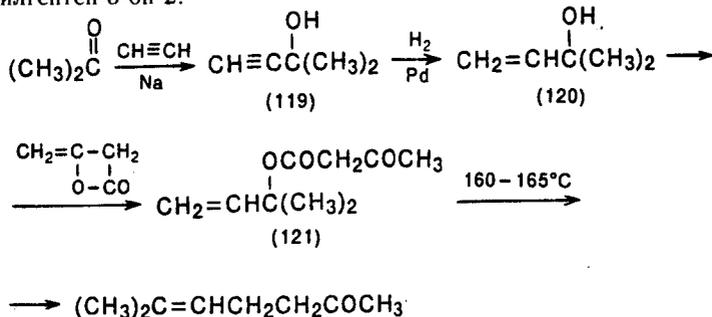


После диссоциации белкового комплекса транс-ретиаль восстанавливается до соответствующего ретинола, который ферментными системами вновь превращается в 11-цис-ретиаль. Потери витамина А, происходящие в этом процессе, восполняются из печени.

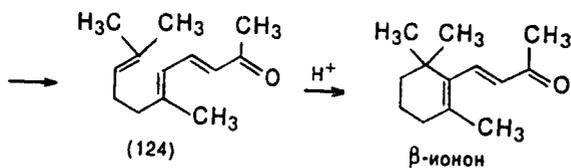
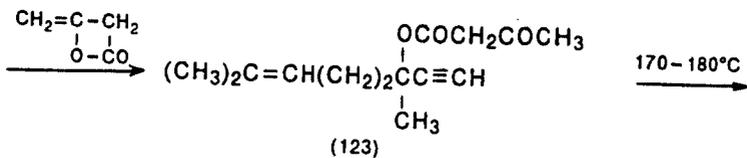
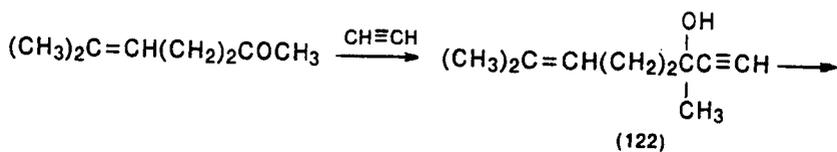
При недостатке витамина А развиваются тяжелые заболевания: ксерофтальмия (сухость роговой оболочки глаз), гемералопия (нарушение темновой адаптации), перерождение клеток эпителия, повреждение тканей центральной нервной системы.

Синтез витамина А осуществляется различными способами. В одной из схем синтеза ключевыми веществами служат ряд соединений.

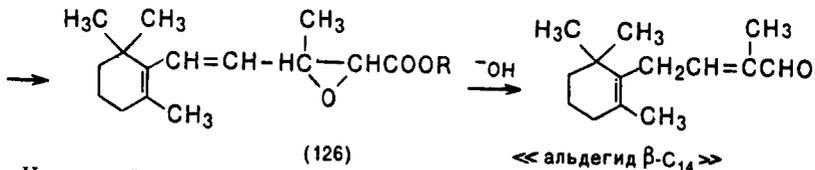
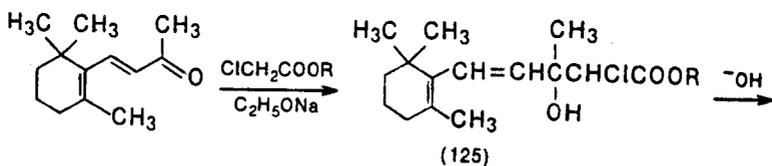
Первым из них является 6-метилгептен-5-он-2. При его синтезе конденсацией ацетона с ацетиленом получают третичный ацетиленовый спирт (119); гидрированием над катализатором Линдлара этот спирт превращают в енол (120), который затем вводят в реакцию с дикетеном. Полученное при этом соединение (121) пиролизом переводят в 6-метилгептен-5-он-2:



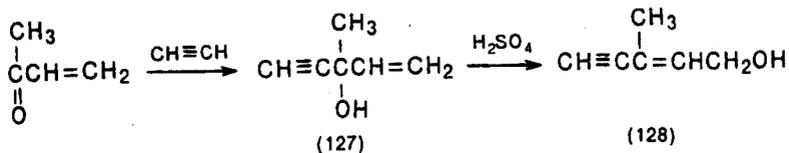
Второй фрагмент — β -ион — получают конденсацией 6-метилгептен-5-она-2 с ацетиленом и конденсацией образовавшегося дегидролиналоола (122) с diketеном. Полученное при этом соединение (123) перегруппировывается в псевдоион (124), обработка которого серной кислотой приводит к циклическому β -иону:



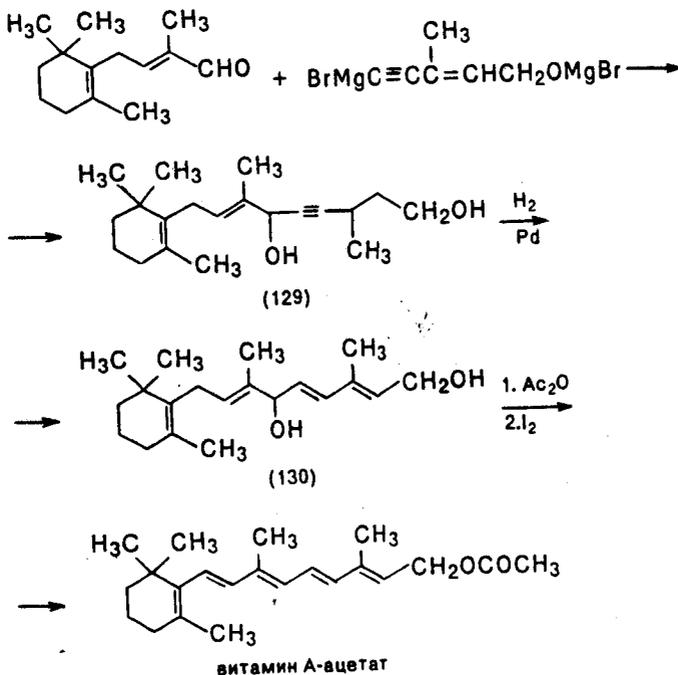
Третий фрагмент — «альдегид β -C₁₄» [2-метил-4-(2,6,6-триметилциклогексенил)бутен-2-аль] — получают из β -иона по реакции Дарзана при действии эфира хлоруксусной кислоты в присутствии этиоксида натрия. Продукт конденсации (125) превращают в эпокси соединение (126), которое под действием щелочи дает альдегид β -C₁₄. В процессе реакции происходит перемещение двойной связи в положение, сопряженное с карбонильной группой, что доказано данными ЯМР.



Четвертый фрагмент — первичный ацетиленовый спирт — получают конденсацией винилметилкетона с ацетиленом и последующей обработкой образовавшегося третичного ацетиленового спирта (127) серной кислотой (соотношение E- и Z-изомеров составляет 5:95):



Завершающий этап синтеза состоит в конденсации альдегида β -С₁₄ с магниорганическим производным полученного ранее первичного ацетиленового спирта (128). Образующийся при этом ацетиленовый спирт (129) гидрируют над катализатором Линдлара до спирта (130). Восстановление нарушенной сопряженной системы двойных связей достигается ацилированием спирта (130) уксусным ангидридом и последующей обработкой иодом. При этом происходит несколько химических реакций: ацилирование первичной гидроксильной группы, миграция гидроксильной группы и отщепление воды. В результате получается витамин А-ацетат, который и используется в медицине:



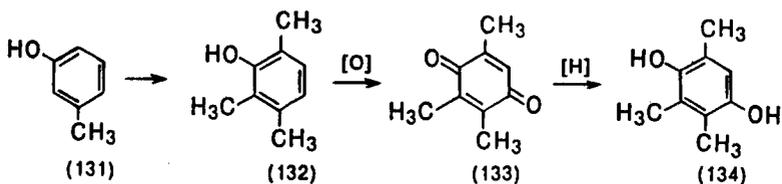
Витамин Е (α -токоферол, что означает несущий потомство) является антистерильным фактором. Выделен в чистом виде в 1936 г. Г. Эвансом из зародышей пшеницы; строение его установлено в 1937 г., первый синтез осуществлен П. Каррером в 1938 г.

Кроме α -токоферола из растительных масел выделены его аналоги (β -, γ -, δ -, ξ -, η -) с меньшим числом метильных групп. Все они уступают

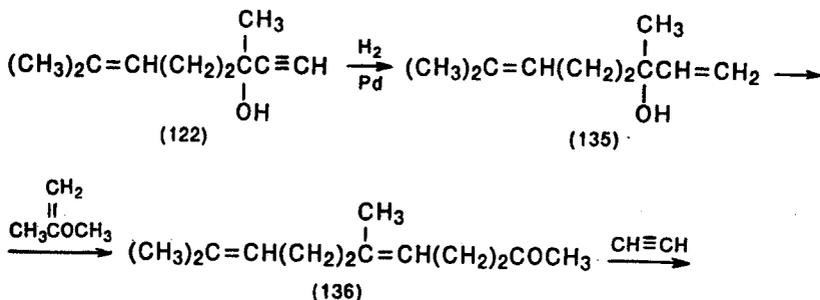
α -токоферолу по активности, но некоторые из них проявляют большую антиоксидантную активность. Недостаток витамина Е приводит не только к бесплодию, но и к поражению тканей сердца, нервной системы и др. Суточная потребность витамина Е составляет для детей 5 мг, для взрослых 10—25 мг.

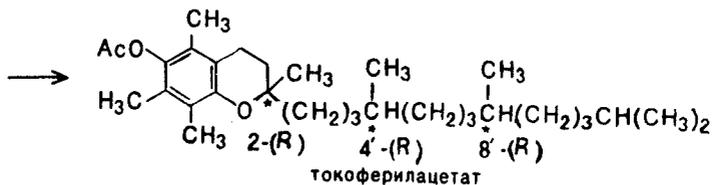
При синтезе витамина Е первоначально получают триметилгидрохинон и изофитол, а затем проводят их конденсацию,

Существует несколько схем синтеза триметилгидрохинона. Одна из них основана на использовании *m*-крезола (131). При его метилировании образуется смесь продуктов, из которой выделяют триметилфенол (132), окисление которого приводит к хинону (133). Восстановление хинона дает триметилгидрохинон (134):



Второй фрагмент — терпеновый спирт изофитол — получают с помощью последовательности реакций, частично рассмотренных в синтезе витамина А. Дегидролиналоол (122), полученный из 6-метилгептен-5-она-2, восстанавливают над катализатором Линдлара в линалоол (135), который затем конденсируют с изопропенилметилловым эфиром, получаемым из ацетона и метилового спирта. Полученный геранилацетон (136) конденсируют с ацетиленом, и образовавшийся дегидронеролидол (137) восстанавливают в неролидол (138). Последующая конденсация неролидола с изопропенилметилловым эфиром дает фарнезил-ацетон (139), а восстановление соединения (139) — кетон C_{18} (140). Конденсация этого кетона с ацетиленом приводит к дегидроизофитолу (141), восстановление которого над катализатором Линдлара дает изофитол (142):

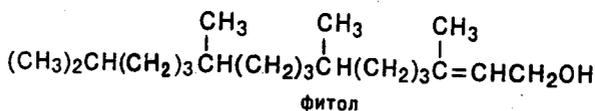




Образующийся токоферилацетат является медицинским препаратом. Его лекарственная форма — раствор в подсолнечном масле.

Таким путем получают рацемический α -токоферол, биологическая активность которого меньше, чем активность природного оптически активного соединения. Преимуществом данной схемы является получение по ходу синтеза ряда ценных душистых веществ.

Оптически активный витамин Е может быть получен при использовании природного фитола, имеющего два хиральных центра, с последующим расщеплением образующегося рацемата по хиральному центру в положении 2 молекулы витамина.

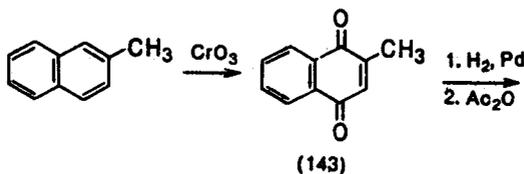


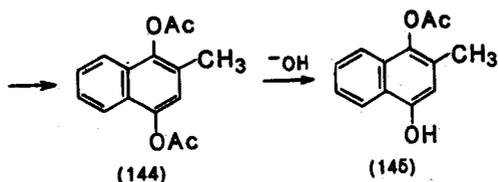
В и т а м и н ы К известны как вещества, вызывающие коагуляцию крови. Витамин K_1 (филлохинон) содержится в зеленых растениях, витамины K_2 (менахиноны) — выделены из рыбной муки и содержат различное число изопреноидных звеньев.

Витамин К открыт в 1929 г. Г. Дамом. Строение филлохинона установлено П. Каррером, менохинона — Л. Физером и Е. Дойси в 1939 г. Синтез филлохинона осуществили одновременно Л. Физер с сотр. Г. Алмквист и А. Клоузе и Е. Дойси с сотр. в 1939 г. Механизм его действия окончательно не выяснен. Он участвует в γ -карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в составе витамин К-зависимой ферментной системы.

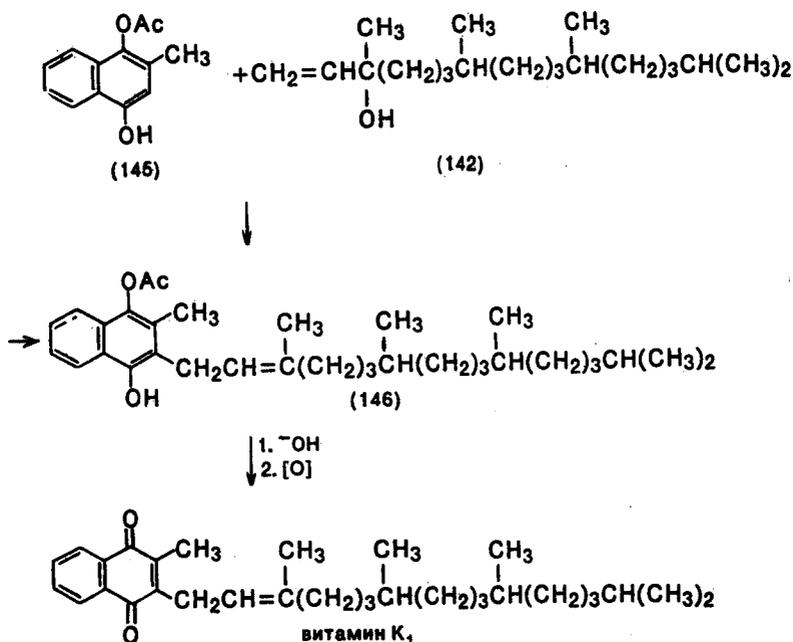
При синтезе витамина K_1 сначала осуществляют синтез моноацетата 2-метилнафтогидрохинона, а затем его конденсацию с изофитолом.

При получении моноацетата 2-метилнафтогидрохинона (145) 2-метилнафталин окисляют CrO_3 в 2-метилнафтохинон (143), который затем восстанавливают водородом в присутствии палладиевого катализатора; продукт восстановления ацетилируют. Полученный диацетат (144) омыляют щелочью; в строго контролируемых условиях удается добиться омыления ацетоксигруппы в положении 4:



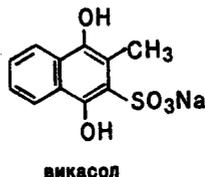
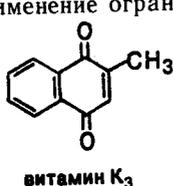


Конденсация моноацетата (145) с изофитолом (142) (см. ранее) приводит к соединению (146). Затем ацетоксигруппу омыляют щелочью и получающийся гидрохинон окисляют в витамин К₁:

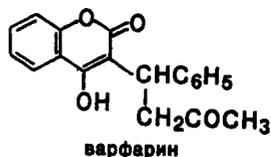
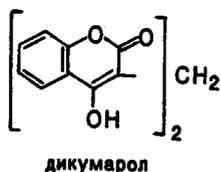


В природном витамине К₁ двойная связь имеет *транс*-конфигурацию. При синтезе получается смесь *транс*- и *цис*-соединений с преобладанием *транс*-структуры. *цис*-Соединение может быть изомеризовано в *транс*-изомер. Синтетический витамин К₁ является рацемическим соединением, но обладает хорошей биологической активностью.

В качестве заменителя витамина К₁ ранее использовали витамин К₃, водорастворимой формой которого является викасол, но в настоящее время его применение ограничено.



Антагонистами витамина К являются дикумарол и варфарин, которые используют как антикоагулянты.



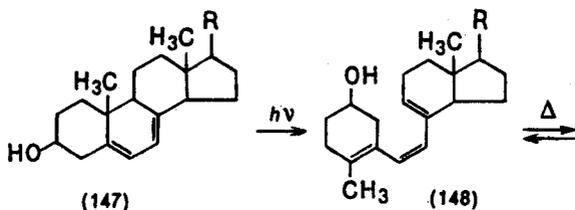
Близки по строению к витамину К убихиноны. Они открыты в 1957 г. в лабораториях Р. Мортон и Ф. Крейна; строение установлено К. А. Фолкерсом. Убихиноны синтезируются как растениями, так и организмами животных и локализуются во внутренних мембранах митохондрий, микросомах, аппарате Гольджи. Их действие связано с передачей электронов в системе дыхательной цепи и в окислительном фосфорилировании. Они участвуют также в процессе фотосинтеза.

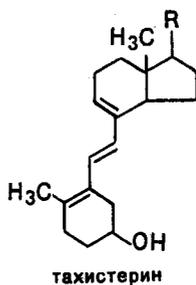
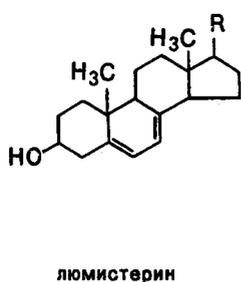
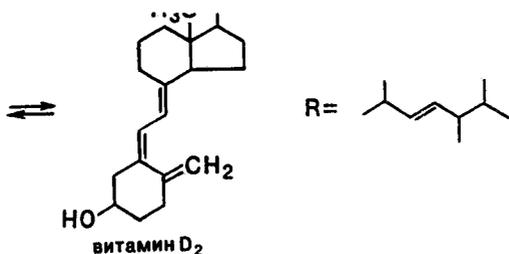
В и т а м и н ы D (кальциферолы) участвуют в регулировании обмена кальция в растущем организме. Недостаток витамина D в раннем детском возрасте приводит к развитию рахита. Аналогичные явления наблюдаются у птиц и животных.

Строение витаминов D₂ и D₃ установлено А. Виндаусом и Дж. Хейлборном в 1936—1937 гг. и подтверждено рентгеноструктурным анализом (Д. Ходжкин, 1957 г.). Суточная потребность в витамине D₃ составляет 12—25 мкг.

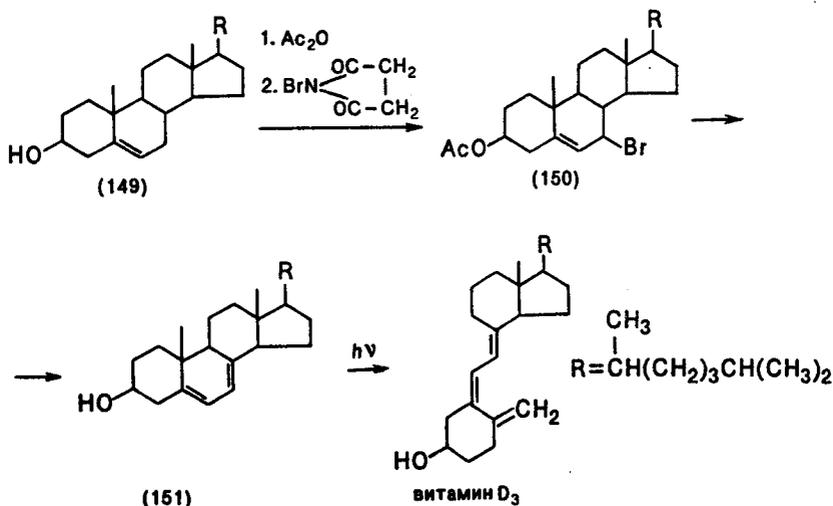
Витамины D образуются из соответствующих предшественников стероидной структуры в процессе облучения солнечным светом.

Облучение эргостерина (147) ультрафиолетовым светом при комнатной температуре приводит к прекальциферолу (148). Он нестабилен и при последующей термической изомеризации переходит в эргокальциферол (витамин D₂); реакция обратима. При фотоизомеризации образуются также значительные количества побочных продуктов, например люмистерин и тахистерин. Среди продуктов фотоизомеризации есть и токсичные соединения, поэтому полученный витамин D₂ необходимо подвергать тщательной очистке.



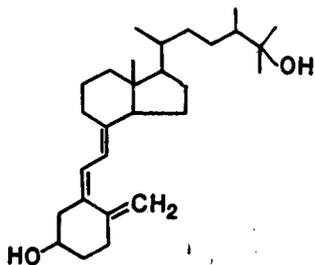


В синтезе витамина D₃ исходным соединением служит холестерин. Холестерин (149) ацетируют и бромуют *N*-бромсукцинимидом. Последующее отщепление бромоводорода из соединения (150) под действием органических оснований (колидин, диметиланилин) дает 7-дегидрохолестерин (151), облучение которого УФ-светом приводит к холекальциферолу — витамину D₃ (в данном случае количество побочных продуктов фотоизомеризации меньше, чем при синтезе витамина D₂):

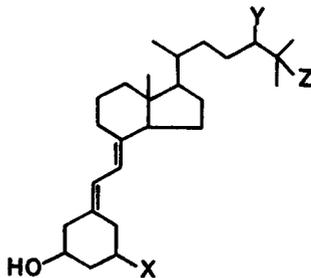


Известны и другие витамины этой группы: витамины D₅ (ситокальциферол), D₆ (стигмакальциферол) и D₇ (кампекальциферол), но они имеют меньшее значение.

В организме витамины D превращаются в гидроксисодержащие метаболиты, которые проявляют более высокую витаминную активность.



25-гидроксикальциферол*



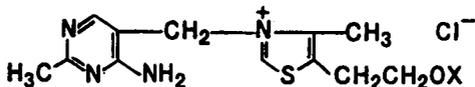
1α-гидроксиголекальциферол*;
X=OH, Y=Z=H
1α, 25-дигидроксиголекальциферол*;
X=Z=OH Y=H
1α, 24, 25-тригидроксиголекальциферол*;
X=Y=Z=OH

* Сохраняется нумерация исходного стероида.

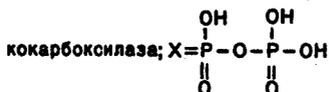
В и т а м и н F является смесью линолевой, линоленовой и арахидоновой кислот. Они являются компонентами клеточных мембран и участвуют в регуляции биохимических процессов, образуя простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и другие продукты метаболизма. Поступают в организм с растительными и животными жирами.

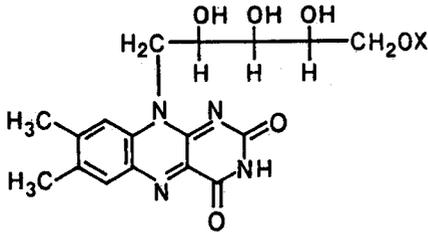
В о д о р а с т в о р и м ы е витамины часто содержат гетероциклические структуры и ионогенные группы. Они выполняют роль простетических групп (кофакторов) в ферментах, входя в их активные центры.

В о д о р а с т в о р и м ы е витамины насчитывают большее число представителей, чем жирорастворимые витамины. К ним относятся витамины B₁, B₂, B₃, B₄, B₆, B₈, B₉, B₁₂, B₁₃, B₁₅, C, H, N, P, U. Некоторые из них и их коферментные формы приведены ниже:



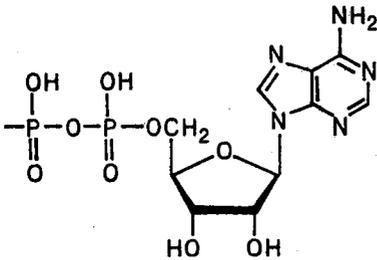
в и т а м и н B₁ (т и а м и н); X=H
т и а м и н м о н о ф о с ф а т; X=PO(OH)₂



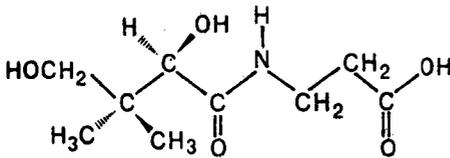


- (а) витамин В₂ (рибофлавин)
 (б) флавиномононуклеотид (FMN)
 (в) флавинадениндинуклеотид (FAD)

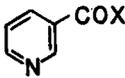
X=H(а), PO(OH)₂ (б),



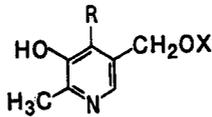
(в)



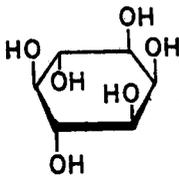
витамин В₃ (пантотеновая кислота)



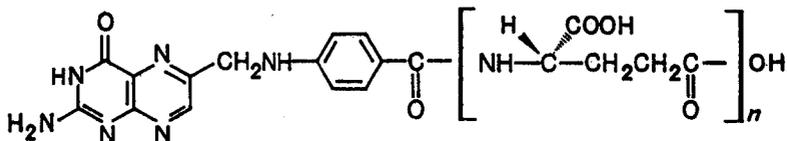
витамин В₃ (витамин РР,
 никотиновая кислота), X=OH
 никотинамид; X=NH₂



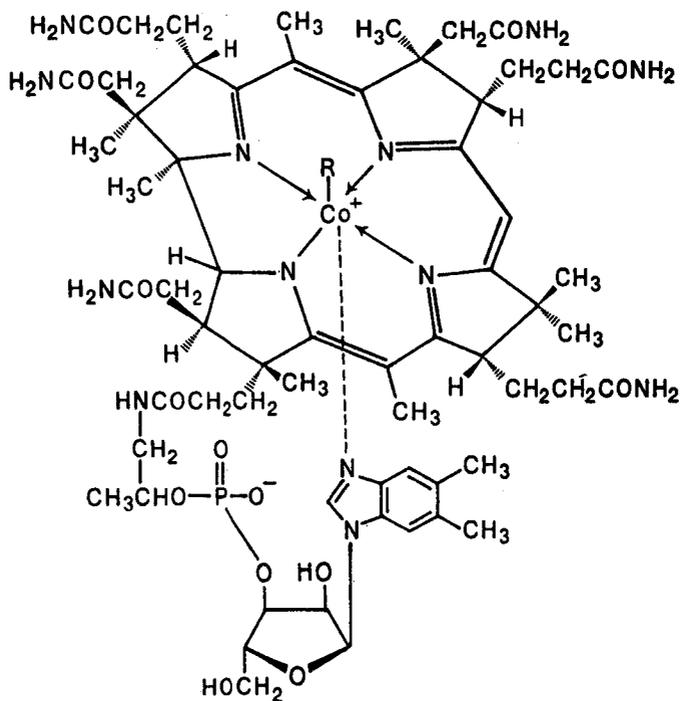
витамин В₆ (адермин)
 пиридоксин; R=CH₂OH, X=H
 пиридоксаль; R=CHO, X=H,
 пиридоксальфосфат; R=CHO, X=PO(OH)₂



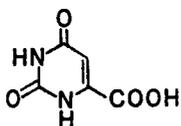
витамин В₈ (мезоинозит)



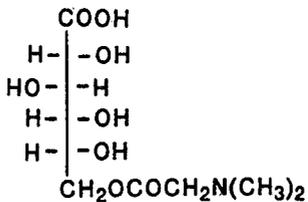
витамин B₉ (фолиевая кислота); $n=1$
 конъюгаты витамина B₉; $n=3, 7$



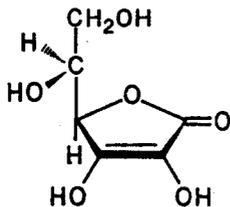
витамин B₁₂ (оксикобаламин); R=OH
 цианокобаламин; R=CN



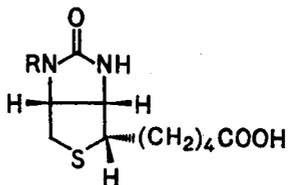
витамин B₁₃
 (оротовая кислота)



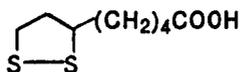
витамин B₁₅



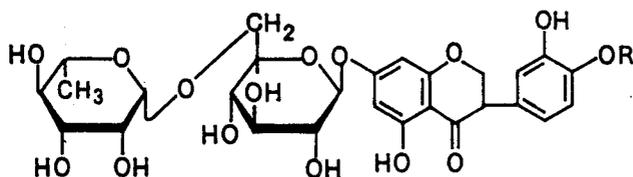
ВИТАМИН С
(аскорбиновая кислота)



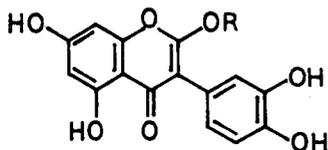
ВИТАМИН Н (биотин)



ВИТАМИН N
(липовая кислота)

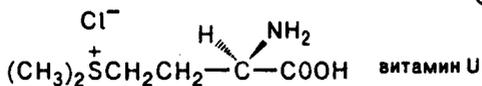
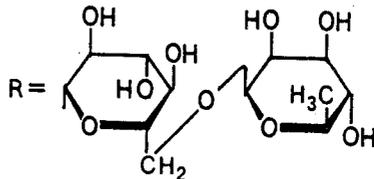


гесперидин; R=CH₃
эриодиктин; R=H



квертицин; R=H

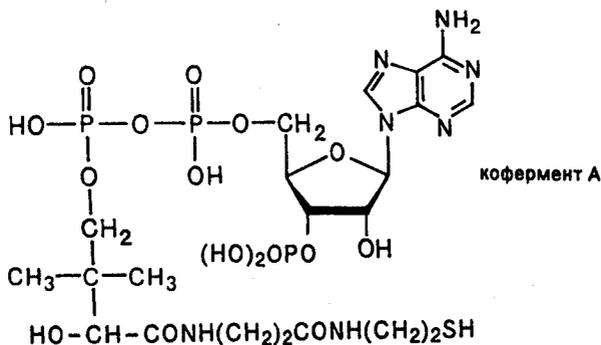
рутин;



ВИТАМИН U

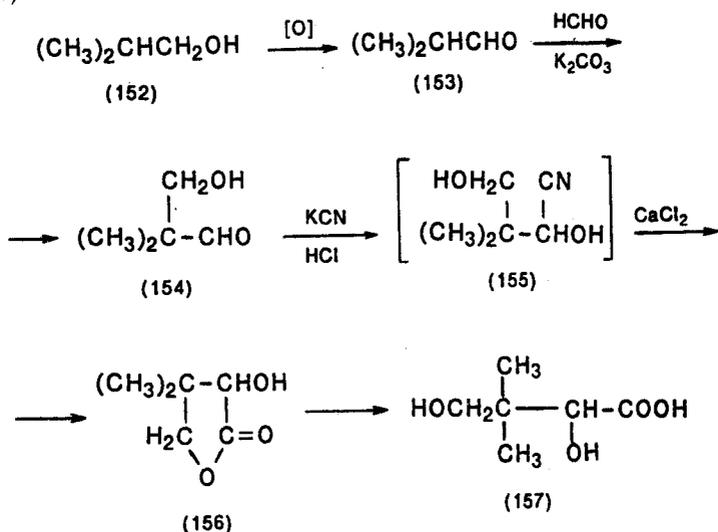
Витамин В₁ (тиамин, аневрин, анейрин) открыт в 1906 г. Х. Эйкманом; строение его установлено в 1936 г. Р. Уильямсом и Р. Гриве, в этом же году осуществлен первый синтез Р. Уильямсом.

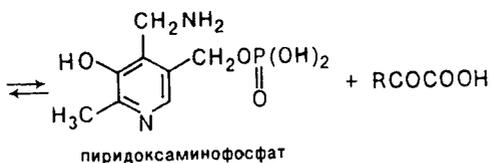
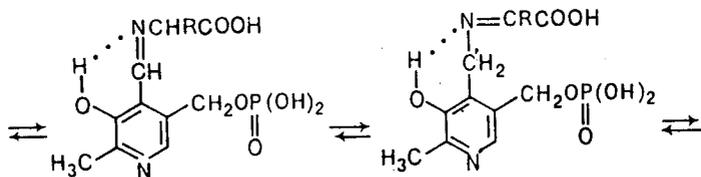
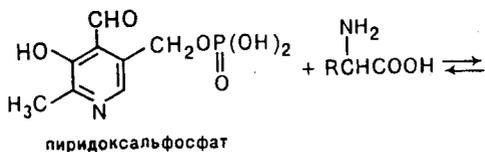
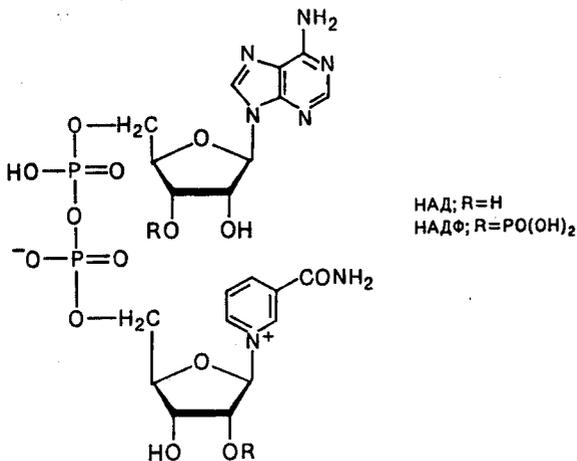
Биологически активные формы витамина В₁ — монофосфат тиамин и кокарбоксилаза, входящая в качестве простетической группы в ряд ферментов. Кокарбоксилаза участвует в декарбоксилировании пиридиноградной кислоты, отщепляет ацетильный остаток и передает его на биосинтез ацилпроизводного кофермента А (CoA):



В качестве медицинских препаратов промышленность выпускает пантотенат кальция и кокарбоксилазу. Их применяют при патологических состояниях, связанных с нарушениями обменных процессов (полиневриты, дерматиты, бронхиты и др.). В хирургической практике пантотенат кальция применяют для устранения атонии кишечника после операции на желудочно-кишечном тракте.

Синтез пантотената состоит из трех частей. Первоначально осуществляют синтез пантолактона (лактон 2,4-дигидрокси-3,3-диметилмасляной кислоты) (156), исходя из изобутилового спирта. Каталитическим окислением изобутилового спирта (152) получают изомазляный альдегид (153), который переводят в гидроксиметильное производное (154) при действии формальдегида и карбоната калия. Обработкой соединения (154) KCN в кислой среде получают циангидрин (155), из которого в присутствии хлорида кальция образуется пантолактон (156), а его омыление приводит к 2,4-дигидрокси-3,3-диметилмасляной кислоте (157):

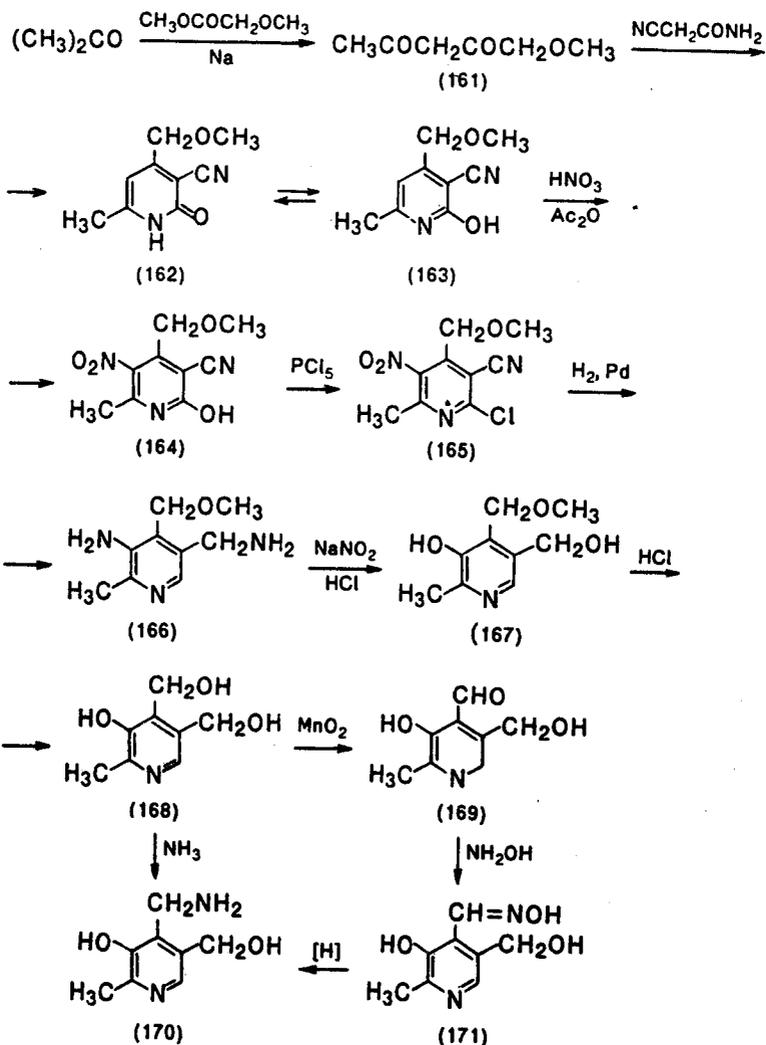




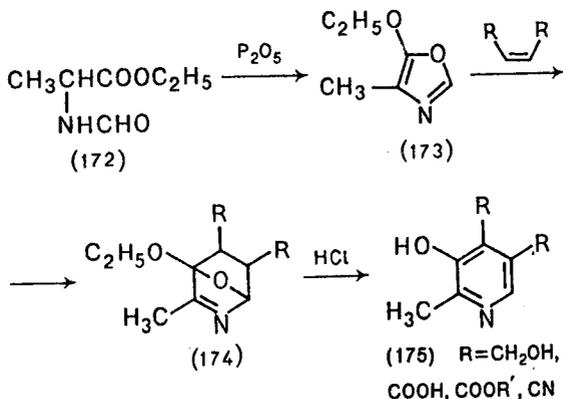
Осуществлены многочисленные синтезы витамина В₆: в промышленности используют два принципиально различающихся метода — метод С. Харриса и оксазолиновый метод (на основе реакции Г. Я. Кондратьевой).

По методу Харриса конденсацией ацетона с метиловым эфиром метоксиуксусной кислоты получают метоксиацетилацетон (161), при реакции которого с цианацетамидом образуется замещенный пиперидон (162); это соединение может находиться в таутомерной гидроксиформе (163). Последующее нитрование в уксусном ангидриде дает нитросоеди-

нение (164). Замещение гидроксигруппы в соединении (164) на хлор осуществляют действием хлорида фосфора(V). Хлорпроизводное (165) восстанавливают водородом в присутствии палладиевого катализатора; продукт восстановления (166) обрабатывают NaNO_2 и HCl , что приводит к замене аминогруппы на гидроксигруппу. Последующий гидролиз соединения (167) хлороводородной кислотой под давлением при 50°C даёт пиридоксин (168). Окислением MnO_2 из пиридоксина получают пиридоксаль (169), а обработкой аммиаком — пиридоксамин (170). Переход от пиридоксали к пиридоксамину может быть осуществлен через оксим (171):



При использовании оксазолинового метода исходят из этилового эфира *N*-формил-*DL*- α -аланина (172). Его подвергают внутримолекулярной циклизации в присутствии пентаоксида фосфора в хлороформе. Полученный 4-метил-5-этоксизоксазол (173) вводят в конденсацию Дильса — Альдера с различными диенофилами (малоновая кислота, циклический ацеталь *цис*-бутен-2-диола-1,4). Получающиеся аддукты (174) при гидролизе концентрированной хлороводородной кислотой дают пиридоксин (175; R=CH₂OH) или другие производные, от которых возможен переход к пиридоксину:

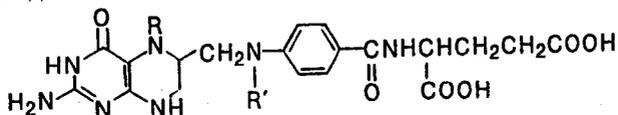


Второй способ имеет меньшее число стадий и экономичнее, хотя имеются некоторые технологические трудности, например при работе с P₂O₅.

В и т а м и н В₈ (мезоинозит) ранее считали витамином, однако в форме фосфатидилинозитдифосфата он известен как внутриклеточный медиатор. При недостаточности мезоинозита развивается дисфункция нервной системы и некоторые другие нарушения.

В и т а м и н В₉ (витамин В_с, фолиевая кислота) выделен из листьев шпината Р. Уильямсом в 1941 г., затем обнаружен в печени как фактор, устраняющий анемию у цыплят. Он проявляет также свойства ростового фактора при развитии ряда микроорганизмов.

В качестве кофермента функционирует его восстановленная форма — тетрагидрофолиевая (фолиевая) кислота (ТГФК). В виде соответствующих 5- или 10-алкилированных производных она способна в составе ферментов переносить одноуглеродные фрагменты (CHO, CH₂OH, CH₃, =CH₂, ≡CH, CH=NH), участвуя в биосинтезе аминокислот (серина, метионина), пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот, холина и т. д.



тетрагидрофолиевая кислота; R=R'=H
 5-формил-ТГФК; R=CHO, R'=H
 10-формил-ТГФК; R=H, R'=CHO

Фолиевую кислоту применяют для лечения заболеваний кроветворной системы (злокачественная анемия, лучевая болезнь), так как она участвует в процессах гемопоэза.

В и т а м и н В₁₂ (антианемический витамин, фактор кроветворения) существует в виде оксикобаламина и цианкобаламина (возможно, что замена ОН-группы на группу CN происходит в процессе выделения).

Впервые цианкобаламин выделен из печени в 1948 г. Е. Л. Смитом и группой Э. Рикеса и К. А. Фолкерса, а оксикобаламин получен К. А. Фолкерсом и Е. Л. Смитом в 1950 г. Строение витамина В₁₂ было доказано в 1955—1956 гг. Д. Ходжкин, А. Р. Тоддом и Е. Л. Смитом, а полный синтез осуществлен в 1972 г. Р. Б. Вудвардом и А. Эшменозером с сотр.

В организме человека кобаламины функционируют в виде кофермента В₁₂ (кобамид, кобинамид). Его структура установлена Д. Ходжкин в 1961 г. Он осуществляет различные реакции изомеризации, превращая *L*-глутаминовую кислоту в *L*-трео-β-метиласпарагиновую, метилмалонилкофермент А — в сукцинилкофермент А, глицерин — в β-гидроксипропионовый альдегид, лизин — в масляную и уксусную кислоты, рибозиды — в дезоксирибозиды.

В медицине витамин В₁₂ применяется для лечения анемий, полиневритов, дерматитов и других заболеваний.

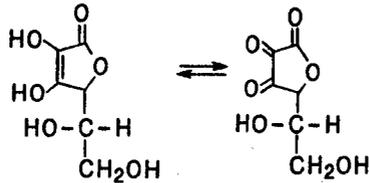
В и т а м и н В₁₃ (оротовая кислота) впервые выделен из коровьего молока в 1931 г. Содержится в различных продуктах растительного и животного происхождения; является биосинтетическим предшественником пиримидиновых нуклеотидов. Его применяют в медицине при сердечно-сосудистых заболеваниях, для нормализации функций печени и как анаболитик.

В и т а м и н В₁₅ (6-*O*-диметилглицил-*D*-глюконовая кислота) выделен в 1950 г. из семян растений и назван пангамовой кислотой. Он обнаружен позднее в рисе и дрожжах, бычьей крови и печени лошади. Пангамовая кислота активизирует процесс переноса кислорода и дыхательные ферменты. Она участвует также в процессах метилирования при биосинтезе метионина, холина, адреналина, креатина и стероидных гормонов.

В медицине применяют пангамат кальция при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда, атеросклерозе, стенокардии, гепатите.

В и т а м и н С (аскорбиновая кислота) обладает антицинготным действием. Главными источниками витамина С служат плоды шиповника, цитрусовых, свежие овощи и некоторые животные ткани, так как биосинтез аскорбиновой кислоты может идти в организмах человека и животных.

Природная *L*-аскорбиновая кислота является сильным восстановителем и участвует в ряде биохимических процессов, окисляясь при этом до дегидроаскорбиновой кислоты:

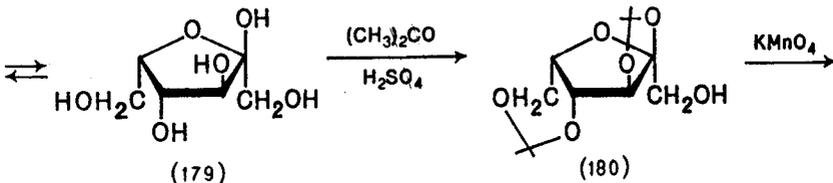
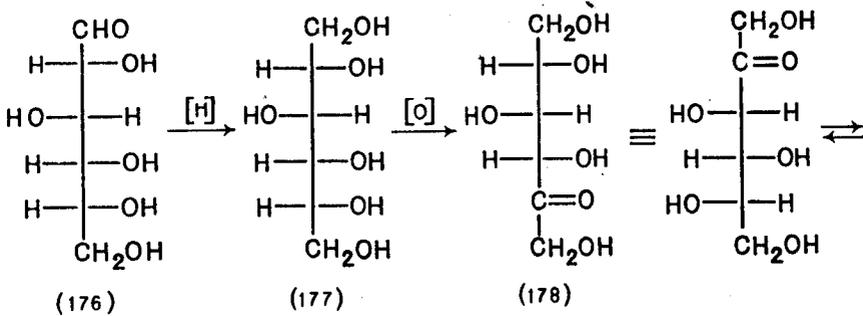


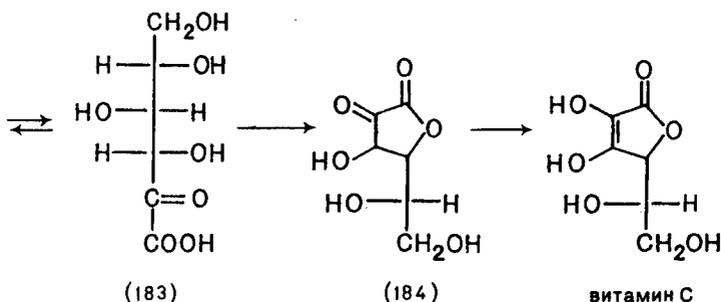
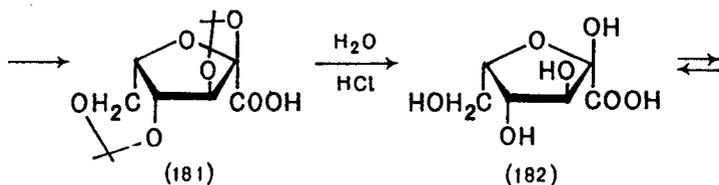
Важными метаболическими функциями аскорбиновой кислоты являются расщепление тирозина и лизина и гидроксильирование пролина и допамина. Она участвует также в обмене липидов.

Строение аскорбиновой кислоты было установлено в 1933 г. Р. Хербертом и Е. Хирстом, а также Г. Эйлером с сотр. Первые синтезы аскорбиновой кислоты осуществлены в 1933 г. Т. Рейхштейном и Е. Хирстом.

Необычная популярность аскорбиновой кислоты как лекарственного препарата явилась причиной создания многотоннажных производств в различных странах.

Исходным веществом в синтезе аскорбиновой кислоты служит глюкоза (176). Восстановление глюкозы водородом в присутствии никеля Ренея или электрохимическим путем дает сорбит (177), окисление которого биохимическим способом (*Acetobacter Suboxydans*) приводит к *L*-сорбозе (178). Циклическую форму α -*L*-сорбофуранозы (179) действием ацетона и серной кислоты превращают в диизопропилиденсорбозу (180), которую затем окисляют до кислоты (181). Изопропилиденовые защитные группировки снимают действием хлороводородной кислоты. Образующаяся циклическая форма (182) переходит в 2-оксогулоновую кислоту (183), при действии на которую кислоты происходит лактонизация. Соединение (184) затем енолизуется, давая витамин С:





В аскорбиновой кислоте имеются два хиральных атома углерода, т. е. для нее возможны четыре стереоизомера. Природная кислота является *L*-аскорбиновой кислотой. Ее *D*-изомер не обладает *C*-витаминной активностью; *D*- и *L*-изоаскорбиновые кислоты в природе не встречаются. Все изомеры аскорбиновой кислоты синтезируются.

В и т а м и н Н (биотин) был выделен из яичного желтка в 1935 г. Ф. Кёглем. Он является фактором роста дрожжей, азотфиксирующих бактерий и других микроорганизмов. Строение биотина установлено В. Дю Виньо в 1942 г., первый синтез описан К. А. Фолкерсом с сотр. в 1944—1945 гг.

Коферментная форма биотина — 5-*N*-карбоксивиотин — связана с белком через ϵ -аминогруппу лизина. Он является переносчиком карбоксильной группы при биосинтезе липидов, аминокислот, углеводов, нуклеиновых кислот и других биологически активных веществ.

Недостаток биотина приводит к развитию дерматита, торможению роста и нервным расстройствам.

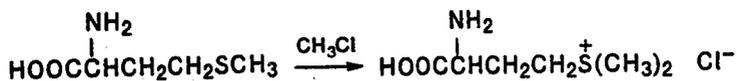
В и т а м и н N (липовая кислота) обнаружен в 1951 г. как фактор роста дрожжей и других микроорганизмов. Он является коферментом мультиферментных комплексов пируватдегидрогеназы, α -кетоглутаратдегидрогеназы и др., осуществляет окислительное декарбоксилирование α -оксокислот и участвует в биосинтезе ацильных производных кофермента А. Липовая кислота участвует в окислительном фосфорилировании, преобразовании арахидоновой кислоты в простагландин Н, в различных тиол-дисульфидных превращениях.

В медицине липовую кислоту используют для лечения тяжелых заболеваний: нарушения нормального метаболизма липидов, сахарного диабета, атеросклероза и некоторых отравлений.

В и т а м и н Р включает комплекс флавоноидных соединений (гесперидин, эриодиктин, рутин, катехин, кверцетин и др.). Он способен уменьшать авитаминоз, вызванный недостатком витамина С, проницаемость и ломкость капиллярных кровеносных сосудов. В медицине используется для лечения заболеваний кровеносных сосудов, а также при гипертонии и некоторых инфекционных заболеваниях (корь, сыпной тиф, скарлатина и др.). Открытие витамина Р относится к 1936 г. (А. Сент-Дьёрдьи, В. Б. Брукнер); в наибольших количествах он содержится в citrusовых.

В и т а м и н U (метилметионин). Открыт как противоязвенный фактор в 1952 г. По химическому строению является метилметионинсульфонийхлоридом. Содержится в капусте, спарже, петрушке, шпинате, томатах и молоке. Применяется в медицине при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. Его биологическая роль определяется способностью быть донором метильных групп; возможно его участие в детоксикации гистамина, усилении обмена тиамин и холина.

Синтез этого витамина осуществляют из *L*-метионина:



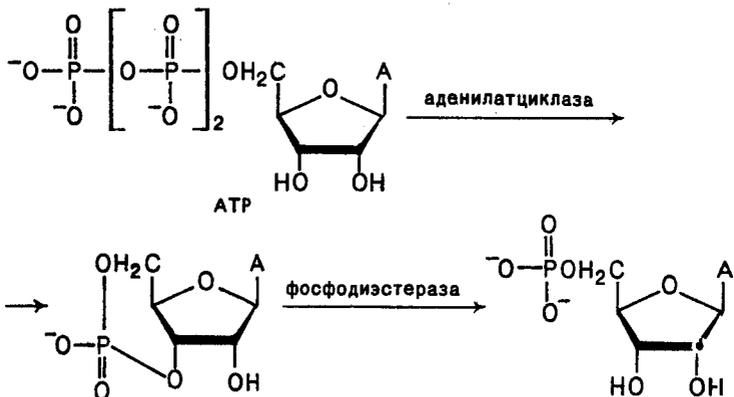
Гормоны. Гормоны являются важнейшими представителями регуляторной системы организма, которая хотя и находится под контролем нервной системы, но имеет определенную автономию. Их главная роль состоит в координации активностей различных клеток многоклеточного организма.

Термин «гормон» был введен У. Бейлиесом и Э. Старлингом при описании действия секретина, вырабатываемого двенадцатиперстной кишкой и стимулирующего выделение сока поджелудочной железой.

Гормоны синтезируются специальными железами, затем секретируются в кровь, доставляются к месту действия в другие ткани (органы-мишени или клетки-мишени) и специфическим образом меняют их активность.

Механизм действия гормонов включает три пути: 1) воздействие на скорость синтеза ферментов и других белков; 2) изменение скорости ферментативного катализа; 3) изменение проницаемости клеточных мембран.

Действие гормона сопряжено с участием посредника, передающего сигнал в клетку. В качестве такого посредника, как было показано блестящими работами Э. Сазерленда, может выступать аденозин-3', 5'-цикломонофосфат (цикло-АМФ), биосинтез которого стимулируется ферментом аденилатциклазой; фермент активируется при взаимодействии гормона с рецептором, находящимся в плазматической мембране. Расщепление цикло-АМФ после передачи сигнальной информации осуществляется другим ферментом — фосфодиэстеразой:



Связывание гормона со специфическим рецептором передается не прямо, а опосредованно через G-белок, связывающий гуаниннуклеотиды, который образует предварительно комплекс с ГТФ (рис. 6).

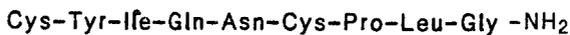
Циклический аденозинмонофосфат далее взаимодействует с различными протеинкиназами, активируя их. Этим объясняется его универсальность как посредника.

Протенинказы модулируют активность различных белков путем их фосфорилирования.

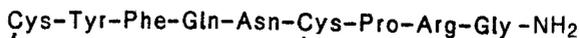
Необходимо отметить также, что использование цикло-АМФ как посредника приводит к значительному усилению гормонального сигнала.

Большинство гормонов по своей химической структуре относятся к пептидно-белковым или стероидным соединениям.

Пептидно-белковые гормоны продуцируются в основном в гипоталамусе, гипофизе, плазме крови и поджелудочной железе. Некоторые представители пептидно-белковых гормонов приведены ниже:



окситоцин



вазопрессин

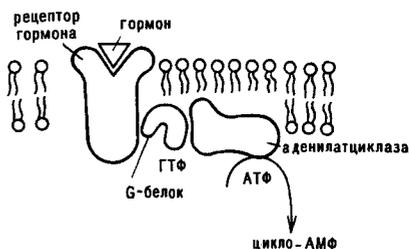
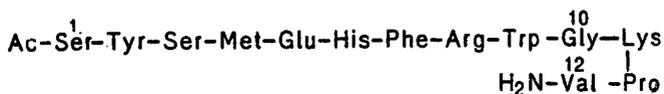
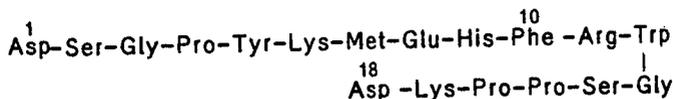


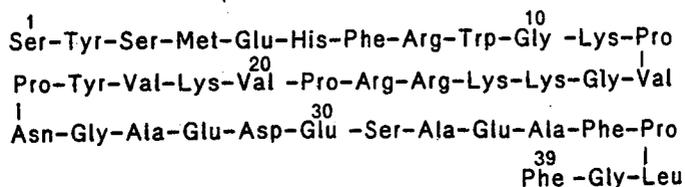
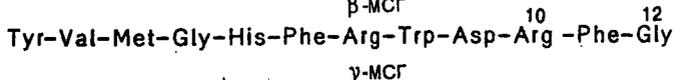
Рис. 6. Схематическое изображение передачи сигнальной информации



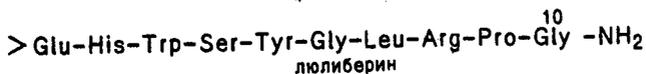
α-МСГ



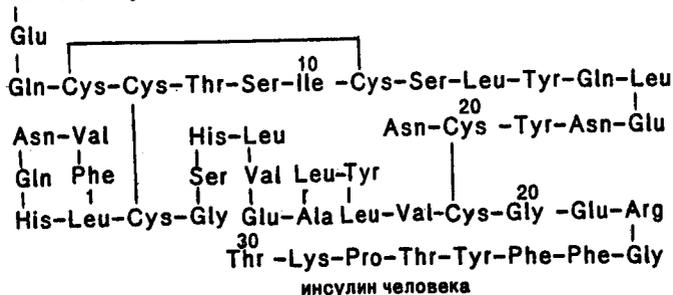
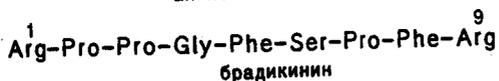
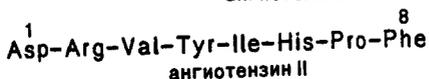
β-МСГ



адренкортикотропный гормон человека



> Glu-остаток пироглутаминовой кислоты



Окситоцин и вазопрессин синтезируются в гипоталамусе и с помощью специальных белков-переносчиков (нейрофизины I и II) поступают в нейрогипофиз. Они проявляют широкое биологическое действие, вызывая сокращение гладкой мускулатуры. Окситоцин стимулирует лактацию; вазопрессин проявляет антидиуретические свойства, повышает кровяное давление за счет сокращения периферических артериол и капилляров.

Оба гормона выделены из нервной ткани в 1924 г. (Дж. Абель). Их структура подтверждена химическим синтезом (В. Дю Виньо, 1953 г.). Оба гормона производятся в промышленности химическим синтезом.

Меланоцитстимулирующие гормоны (МСГ) выделены из промежуточной доли гипофиза. Они стимулируют пигментные клетки (меланоциты), что приводит к усилению биосинтеза пигмента меланина и потемнению кожи.

α -Меланотропин представляет собой фрагмент 1—13 аденокортикотропного гормона, в котором *N*-концевой Ser ацетилирован. β -Меланотропин, очевидно, не является истинным гормоном, а представляет собой продукт разрушения белкового гормона — липотропина. γ -Меланотропин, как и аденокортикотропный гормон и α - и β -меланотропины, входит в состав препроотеомеланокортина (см. ниже). Меланотропины обнаружены также в гипоталамусе.

Аденокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин) вырабатывается клетками передней доли гипофиза. Он обладает широким спектром биологической активности, стимулирует синтез жирных кислот в жировых клетках, снижает содержание глюкозы в крови, влияет на белковый обмен, нервную систему, поведение животных, способствует выделению кортикостероидов в результате стимуляции коры надпочечников.

Структурно-функциональные исследования АКТГ позволили выявить в нем ряд функционально детерминированных участков (рис. 7). Фрагмент 1—24 обладает почти полной гормональной активностью АКТГ, производится в промышленном масштабе под названием «син-актен» (фирма СИБА, Швейцария). Участки 4—10 и 11—20 важны для генерации биологического импульса. Фрагмент 4—7 влияет на формирование рефлексов обучаемости у крыс. Фрагмент 24—39 определяет видовую специфичность.

Первый полный синтез АКТГ свиньи выполнен Р. Швицером и П. Зибером, АКТГ человека — независимо группами К. Хофманна и Р. Швицера. Большая часть структурно-функциональных исследований выполнена венгерскими химиками К. Медзиградским, Л. Кишфалуди, С. Байюшем и сотр.

В клетке АКТГ синтезируется в составе более

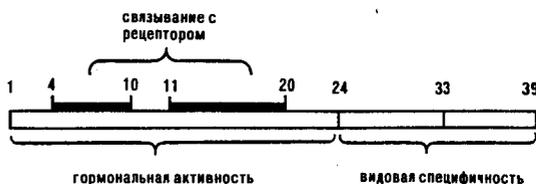
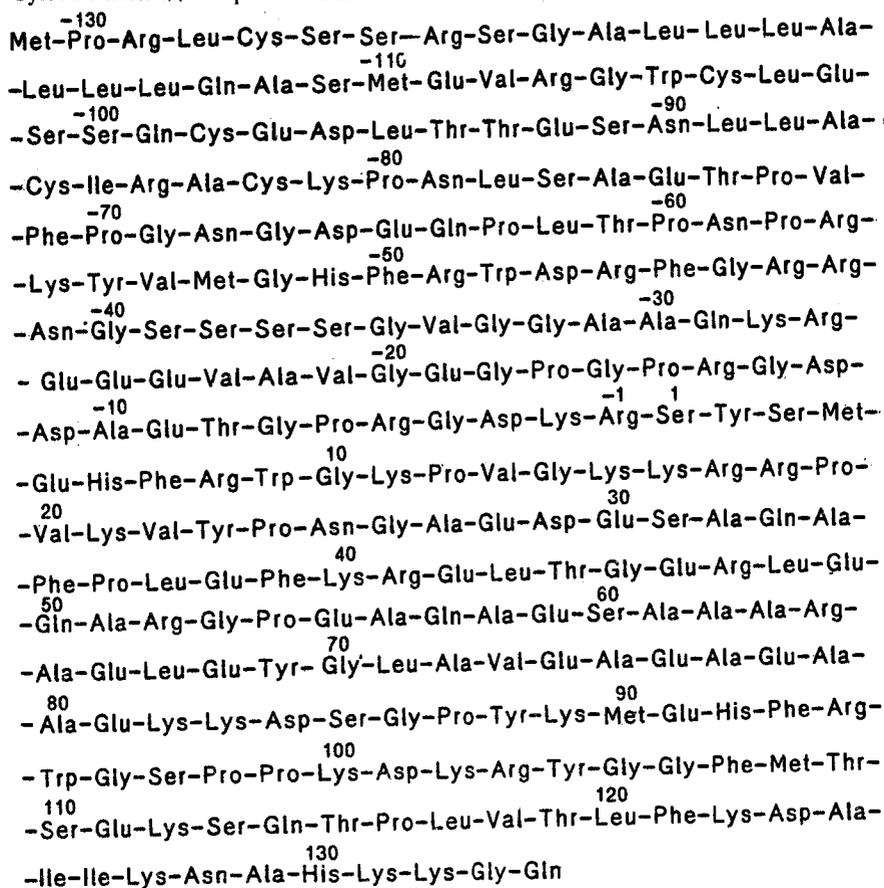


Рис. 7. Функционально-активные участки АКТГ

крупного предшественника — препроопиомеланокортина (АКТГ — фрагмент 1—39). В структуре этого предшественника содержатся также сигнальный пептид (фрагмент — 106 ÷ 131), нейропептиды [β-эндорфин (фрагмент 114—134), Мет-энкефалин (фрагмент 104—108), α- и β-меланоцитстимулирующие гормоны (фрагменты 1—13 и 84—101 соответственно), липотропный гормон (фрагмент 42—81)]. При процессинге происходит расщепление белка главным образом по связи Lys — Arg и образуются пептиды с различным биологическим действием.



Тиреолиберин — гормон гипоталамуса — стимулирует секрецию тиреотропина и пролактина, предположительно, путем активации аденилатциклазы.

Люлиберин (гонадолиберин) стимулирует секрецию аденогипофизом лютеинизирующего гормона (лютропин).

Тиреолиберин и люлиберин названы рилизинг-факторами. Выделены и охарактеризованы в конце 1960-х годов Р. Гиллемином и Э. Шелли.

Ангиотензины I и II (гормоны плазмы крови) получают из ренина

(белок, синтезируемый в почках) отщеплением *N*-концевой последовательности. Они участвуют в регуляции артериального кровяного давления, повышая его. Ангиотензин II стимулирует также секрецию клетками коры надпочечников стероидного гормона альдостерона, который регулирует солевой обмен в организме.

Брадикинин синтезируется в плазме крови, понижает кровяное давление.

Инсулин — гормон поджелудочной железы — снижает уровень глюкозы в крови. Инсулин синтезируется в β -клетках поджелудочной железы, образующих островки Лангерганса. Интересна методология биосинтеза инсулина в клетке. Первоначально синтезируется препроинсулин, затем отщепляется *N*-концевая последовательность из 16 аминокислотных остатков, что приводит к образованию проинсулина. По-видимому, *N*-концевой гидрофобный участок является сигнальной последовательностью для прохождения в эндоплазматический ретикулум, где и происходит образование проинсулина. Далее проинсулин поступает в аппарат Гольджи, где происходит протеолиз соединительного пептида и образуется инсулин (рис. 8).

В плазматической мембране клеток-мишеней находятся инсулиновые рецепторы, с которыми инсулин связывается в момент гормонального акта. Недостаточность инсулина приводит к развитию сахарного диабета.

Инсулин выделен в чистом виде канадскими учеными Ф. Бантингом и Ч. Беетом в 1922 г.: в 1926 г. Дж. Абель получил кристаллический инсулин. Пространственная структура установлена Д. Ходжкин. Синтезы инсулина осуществлены тремя группами исследователей — П. Катсонияса в США, Я. Кунга в КНР и Х. Цана в ФРГ в 1963—1965 гг.

Вопросы синтеза пептидов подробно освещены в учебнике Ю. А. Овчинникова «Биоорганическая химия» (М.: Просвещение, 1987).

К стероидным гормонам относятся несколько групп биологически важных соединений — сердечные гликозиды, желчные кислоты, витамины, алкалоиды и гормоны. В основе структуры всех этих соединений лежит перигидроциклопентанофенантроновая система:

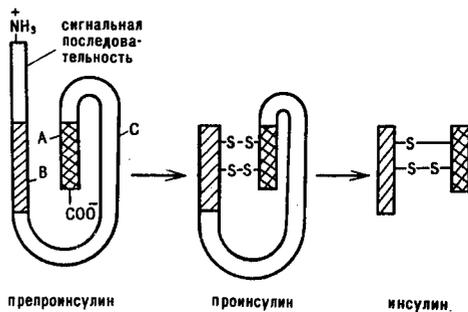
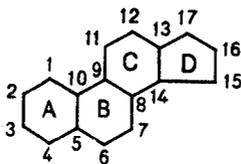


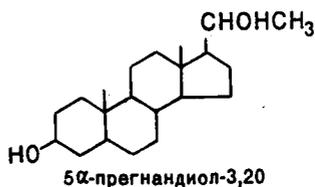
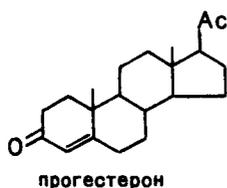
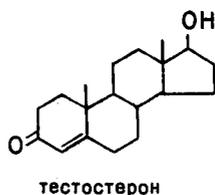
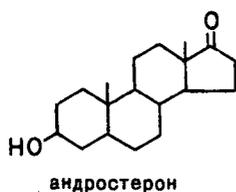
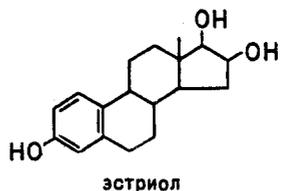
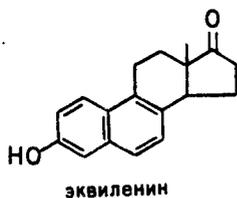
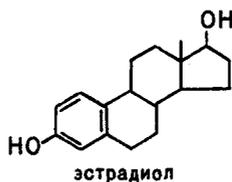
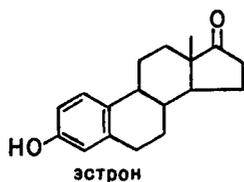
Рис. 8. Ферментативное превращение препроинсулина

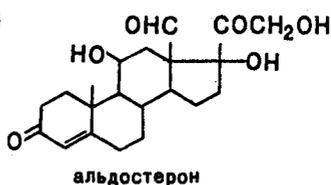
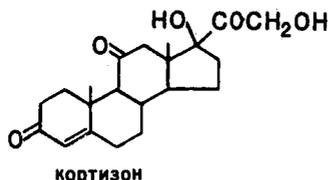


Стероидные гормоны являются естественными метаболитами и выполняют важные регуляторные функции в организме. Вместе с тем они хорошо известны как лекарственные препараты, которые необходимы для лечения патологических состояний организма.

Все стероидные гормоны можно разделить на четыре группы: 1) эстрогены — женские половые гормоны (эстрон, эстрадиол, эквilenин, эстриол); 2) андрогены — мужские половые гормоны (андростерон, тестостерон); 3) гестагены (прогестины) — гормоны желтого тела (прогестерон, прегнандиол); 4) кортикостероиды (кортикоиды) — гормоны коры надпочечников (кортикостерон, кортизол, кортизон, альдостерон).

Отдельные представители стероидных гормонов приведены ниже:





Принципиальное отличие стероидных гормонов от пептидно-белковых и других состоит в том, что местом их первичного действия является не плазматическая мембрана, а клеточное ядро. Стероидные гормоны действуют медленно (часы, а не минуты), поскольку их эффект связан с синтезом новой м-РНК и новых белков.

При взаимодействии стероидного гормона с рецептором образуется гормон-рецепторный комплекс, который мигрирует далее в клеточное ядро. Такой комплекс имеет большее сродство к ДНК, чем несвязанный рецептор. Наличие такого эффекта показано для эстрадиола, но, очевидно, он возможен и для других гормонов.

Женские и мужские половые гормоны необходимы для нормального развития и функционирования половых органов и развития вторичных половых признаков. По химической структуре женские гормоны отличаются от мужских наличием ароматического кольца А.

Эстрогены впервые обнаружены Б. Зондеком в 1927 г. в моче беременных женщин. Эстрон выделен в кристаллическом состоянии А. Бутенандтом (Германия) в 1929—1932 гг., а эстрадиол и эстриол получены Е. А. Дойзи (США) в тот же период. Наиболее активным из них является эстрадиол.

Первый мужской гормон был выделен в 1931 г. А. Бутенандтом из мочи человека. В 1935 г. Э. Лакье получен тестостерон, содержащийся в тестикулах. Позднее было выяснено, что андростерон является метаболитом тестостерона.

Гестагены (прогестины) — стероидные гормоны желтого тела. Эти гормоны открыты в 1928 г. В. М. Алленом (США), строение их установлено А. Бутенандтом в 1934 г.

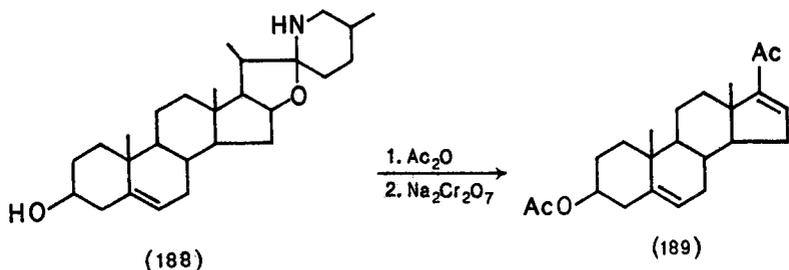
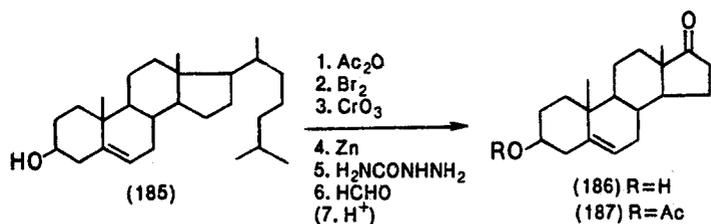
Прогестерон и его физиологически активный метаболит 5 α -pregnan-диол-3,20 задерживают созревание новых яйцеклеток, вызывают изменения слизистой оболочки матки, предупреждают преждевременные роды.

Кортикоиды (кортикостероиды) — гормоны коры надпочечников. В установлении строения этих соединений принимали участие Е. К. Кендал, О. Винтерштейнер, Т. Рейхштейн. Альдостерон выделен в 1953 г.

С. А. Симпсоном. Значительный вклад в изучение кортикоидов внесен Д. Бартоном.

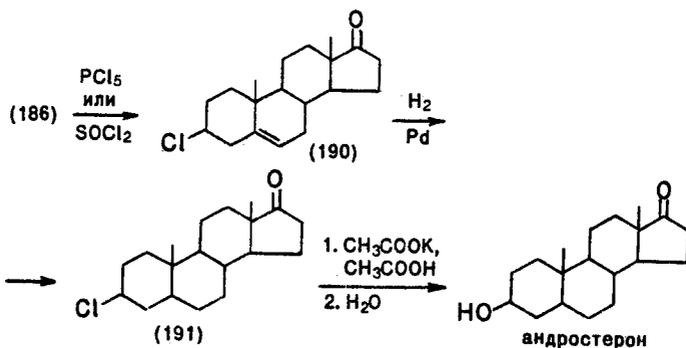
Кортикоиды участвуют в регуляции углеводного обмена (кортизол, кортизон и др.), а также водного и минерального обменов (альдостерон). Их широко используют для лечения бронхиальной астмы, гепатита, артритов, астенических состояний, экзем.

Полные синтезы стероидных соединений осуществлены, но представляют значительные трудности для промышленной реализации. Обычно используют частичные синтезы из предшественников, содержащих стероидный скелет. Такими предшественниками являются холестерин (185) и соласодин (188), из которых получают дегидроэпиандростерон (186) его ацетат (187) и ацетат дегидропрегненолона (189):

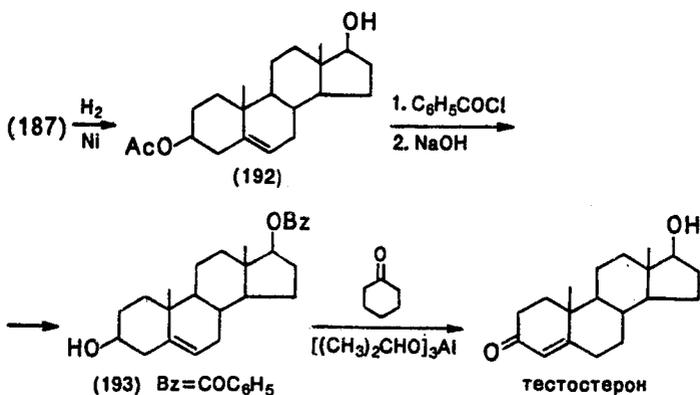


Путем последующих превращений из этих соединений получают андростерон, тестостерон, прогестерон, кортизон.

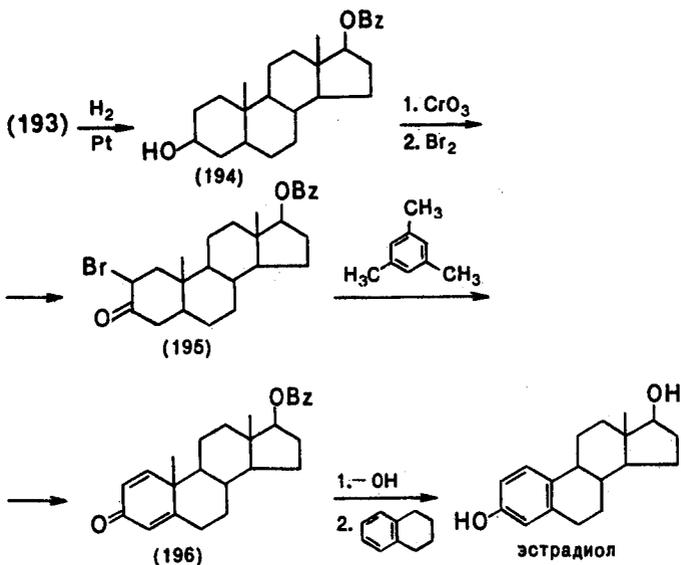
При синтезе андростерона дегидроэпиандростерон (186) обрабатывают пентахлоридом фосфора или тионилхлоридом. При этом OH-группа замещается на атом хлора. Полученное соединение (190) гидрируют в присутствии никелевого катализатора, а затем насыщенное хлорсодержащее соединение (191) превращают в андростерон взаимодействием с ацетатом калия и уксусной кислотой (и последующим гидролизом); при этом происходит вальденовское обращение:



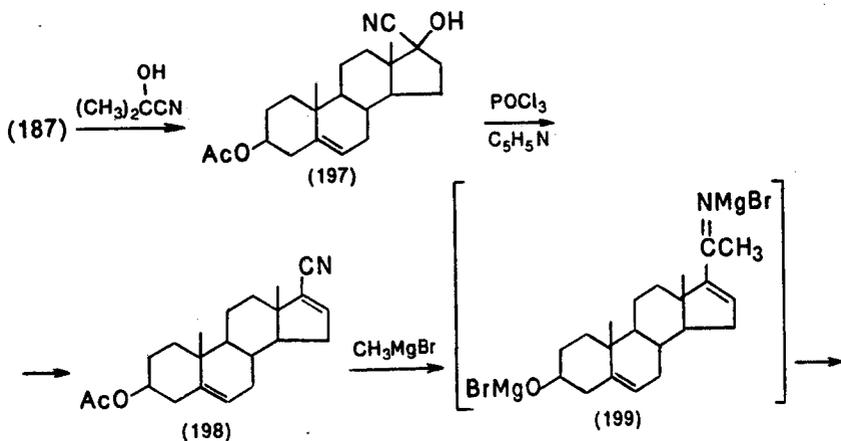
При синтезе тестостерона используют ацетат дегидроэпиандростерона (187), который восстанавливают до гидроксилсодержащего соединения (192), далее гидроксильную группу бензоилируют, и полученное соединение (193) вводят в реакцию Оппенауэра с циклогексаноном и изопророксидом алюминия. При этом происходит также перемещение двойной связи в положение, сопряженное с карбонильной группой. В результате получается тестостерон:

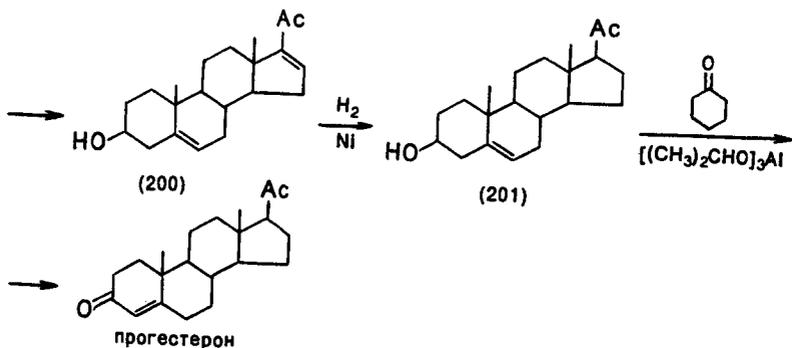


Исходным соединением в синтезе эстрадиола служит 17-бензоат андростендиола (193), который восстанавливают в присутствии платинового катализатора. Полученное соединение (194) окисляют оксидом хрома (VI) и затем бромруют. Дибромпроизводное (195) дегидробромируют в присутствии коллидина; в образовавшемся соединении (196) снимают бензоильную защиту действием щелочи и проводят ароматизацию кольца А нагреванием в тетралине:

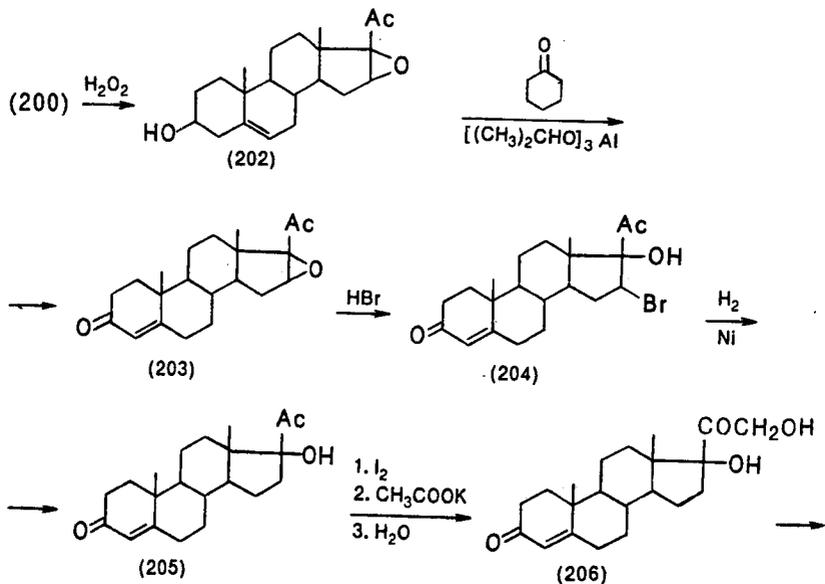


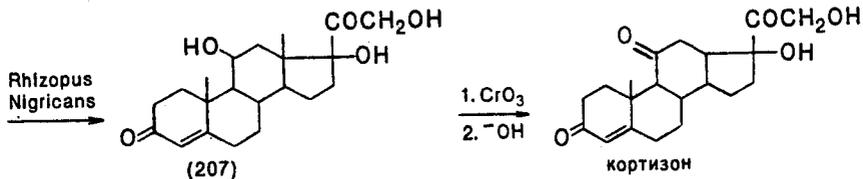
При синтезе прогестерона ацетат дегидроэпиандростерона (187) переводят в циангидрин (197) действием ацетонциангидрина. Затем проводят дегидратацию и получают соединение (198). При взаимодействии этого соединения с метилмагнийбромидом получают соединение (199), которое без выделения гидролизуют. Полученное соединение (200) гидрируют в присутствии никелевого катализатора; при этом селективно восстанавливается только двойная связь в положении 16. После этого проводят реакцию Оппенауэра и получают прогестерон:



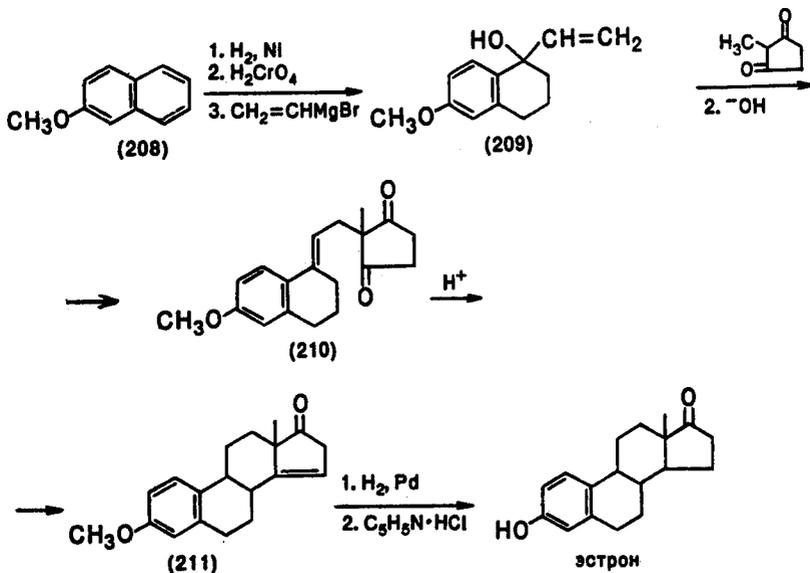


При синтезе кортизона ацетат дегидропрегненолона (200) окисляют пероксидом водорода. Полученный эпоксид (202) вводят в реакцию Опенауэра, а затем размыкают эпоксидное кольцо действием бромоводорода. Образовавшееся соединение (204) восстанавливают водородом в присутствии никелевого катализатора. После этого окисляют метильную группу до гидроксиметильной иодом, получая соединение (206). Введение гидроксигруппы в положение 11 осуществляют действием микроорганизмов *Rhizopus Nigricans* и проводят заключительное окисление соединения (207) действием оксида хрома (VI):



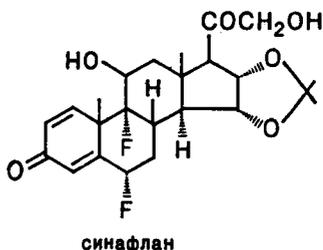
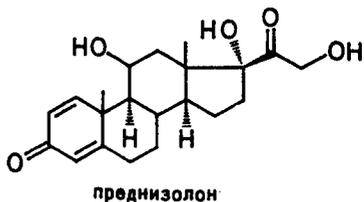
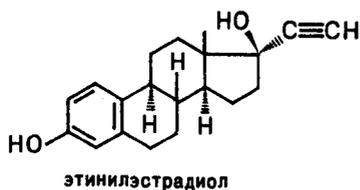


Среди полных синтезов стероидных гормонов заслуживают внимания синтез эстрона (Торгов О. В., 1962 г.). Метилловый эфир β-нафтола (208) восстанавливают до тетрагидронафталинового производного, затем окисляют до оксосоединения, реакцией которого с винилмагнийбромидом получают соединение (209). Его вводят в конденсацию с 2-метилциклопентандионом-1,3 и при щелочной обработке образуется соединение (210), которое в кислой среде превращается в соединение (211). После восстановления двойной связи и удаления защитной группировки получают эстрон:



Хорошие результаты в синтезе стероидов дает сочетание химических и биохимических методов. Так, эстрон может быть получен с выходом более 70% из холестерина через андростадиен-1,4-дион-3,17 или через (19-гидроксихолестерил-3)ацетат.

Модификацией заместителей в стероидной структуре получают заместители стероидных гормонов, обладающие иной биологической активностью. Некоторые из них приведены ниже:



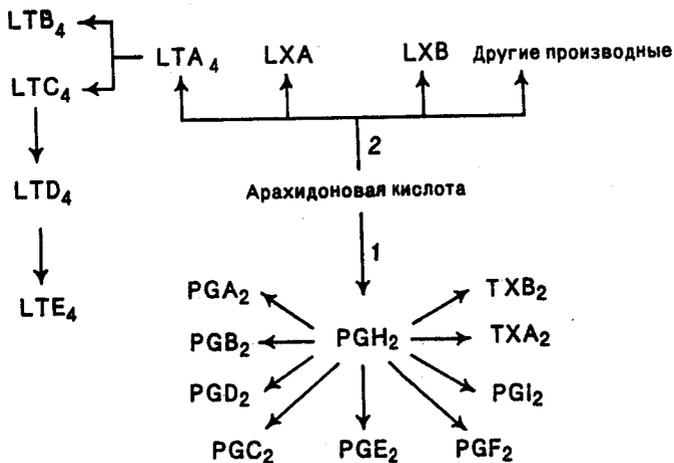
Этинилтестостерон тормозит наступление овуляции, преднизолон используют при лечении полиартритов, экземы, ревматизма и других заболеваний, дексаметазон — противовоспалительный и противоаллергический препарат, синаflan (мазь синалар) применяется для лечения воспалительных процессов кожи.

Известны заменители эстрогена, не обладающие стероидной структурой, например диэтилстильбэстрол и синэстрол. Их получают химическим синтезом. Эстрогенное действие этих соединений, по-видимому, обусловлено близкими к стероидам размерами расстояний между функциональными гидроксильными группами. С развитием синтеза стероидов эти препараты утрачивают свое значение.



За выяснение пути биосинтеза стероидных соединений В. Прелог (Швейцария) и Дж. Корнфорт (Австралия) удостоены в 1975 г. Нобелевской премии.

Простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, липоксины. Очень важные группы низкомолекулярных биорегуляторов синтезируются в организме на основе полиненасыщенных жирных кислот, главным образом арахидоновой кислоты. Существует два различных пути превращения арахидоновой кислоты в метаболиты: циклооксигеназный (1) и липоксигеназный (2). В первом случае образуется простагландины (PG) и тромбоксаны (TX), во втором — лейкотриены (LT), липоксины (LX) и другие производные:

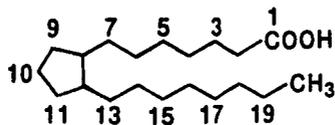


Простагландины были открыты в 30-е гг. нашего столетия [Р. Куррок, Ч. Либ (США), У. фон Эйлер (Швеция), М. Гольдбладт (Великобритания)] как факторы, присутствующие в семенной жидкости и способные вызывать сильное сокращение или расслабление матки и влиять на артериальное давление. Строение первых простагландинов было установлено С. Бергстромом в 1962 г. и подтверждено рентгеноструктурным анализом С. Абрахамсоном в 1963 г.

В 1965 г. С. Бергстромом (Швеция) и Д. ван Дорпом (Нидерланды) было установлено, что простагландины образуются при ферментативном окислении арахидоновой кислоты.

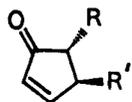
Простаглицлин (простаглицлин I) и тромбосаны были обнаружены в 1976 г. группами Дж. Вейна (Великобритания) и Б. Самуэльсона (Швеция).

Простагландины являются производными протановой кислоты:

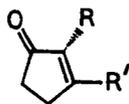


Предшественниками простагландинов служат 8,11,14-эйкозатриеновая (дигомо-γ-леноленовая), 5,8,11,14-эйкозатетраеновая (арахидоновая) и 5,8,11,14,17-эйкозопентаеновая кислоты.

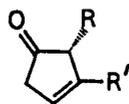
В зависимости от предшественника различают простагландины трех серий, например, PGE₁, PGE₂, PGE₃. В зависимости от строения различают следующие типы простагландинов:



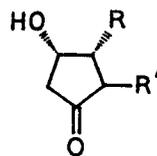
PGA



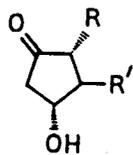
PGB



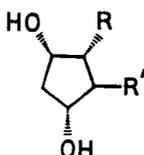
PGC



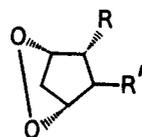
PGD



PGE

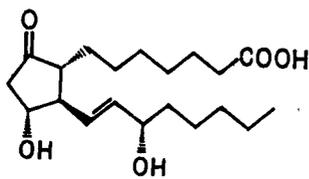


PGF

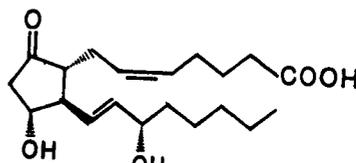


PGH

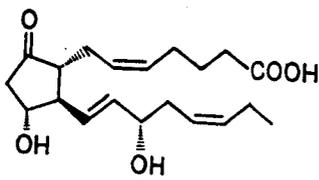
У всех природных простагландинов в положении 15 имеется гидроксигруппа, например:



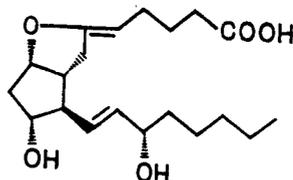
PGE₁



PGE₂

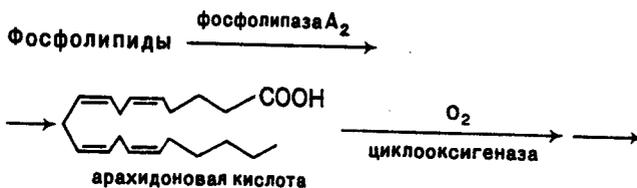


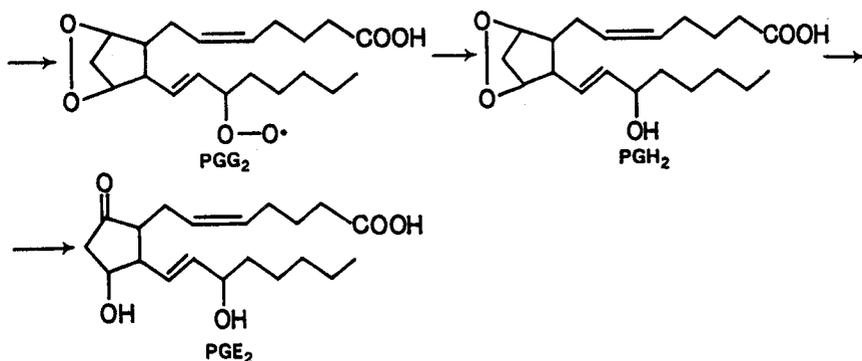
PGE₃



PGI (простациклин)

Биосинтез простагландинов осуществляется по схеме:

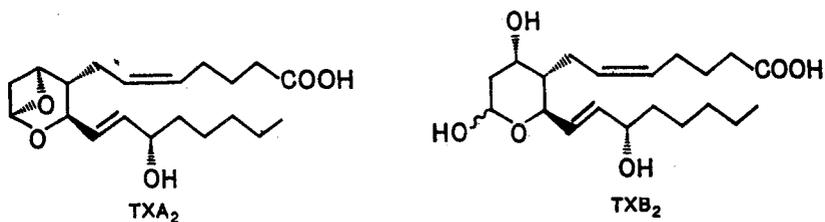




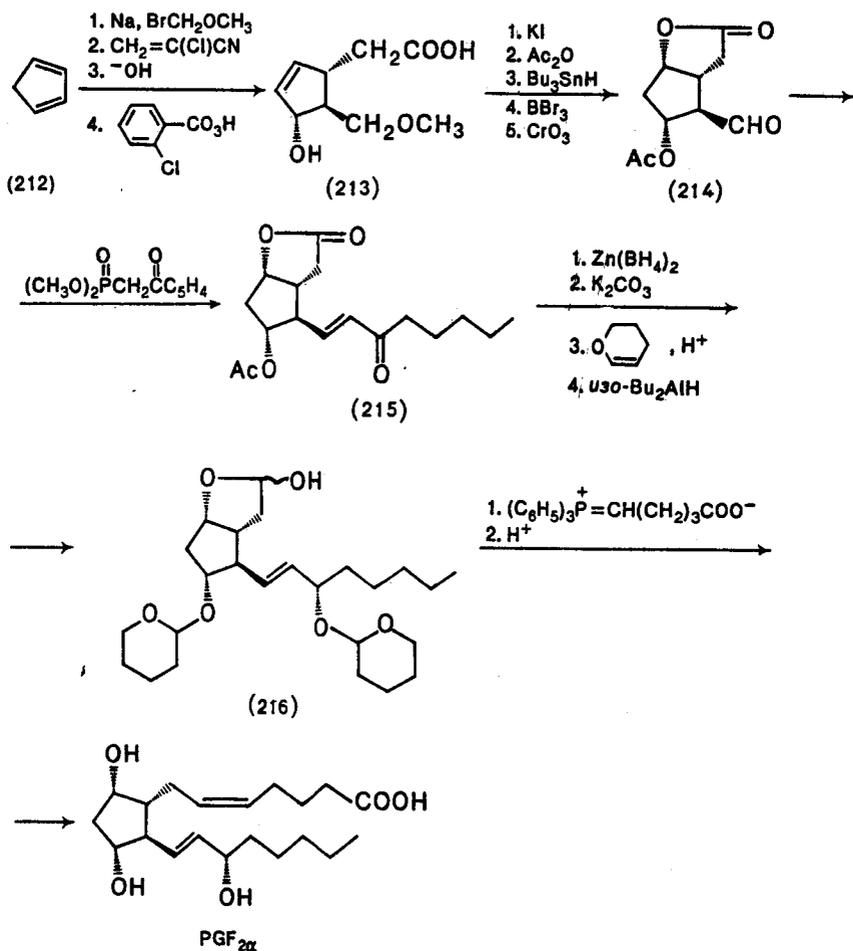
Арахидоновая кислота высвобождается из фосфолипидов гидролизом фосфолипазой A_2 . Эта стадия биосинтеза блокируется глюкокортикоидами. Стереоспецифическое присоединение пероксидных радикалов в положениях 11 и 15 катализируется ферментом циклооксигеназой, так же как и последующее образование 9,11-пероксидного мостика, циклизация по положениям 8 и 12 и введение гидроксигруппы в положение 15. Образовавшийся неустойчивый PGG_2 восстанавливается до PGH_2 , который затем превращается в PGE_2 .

Фермент простагландинсинтаза (микросомальный гемсодержащий гликопротеид с молекулярной массой 70 000) обладает по-видимому, циклооксигеназной и пероксидазной активностью. Простагландинсинтаза ингибируется нестероидными противовоспалительными препаратами (аспирин, индаметацин).

Аналогичным образом осуществляется биосинтез тромбоксанов, например TXA_2 и TXB_2 , под действием фермента тромбоксансинтазы.



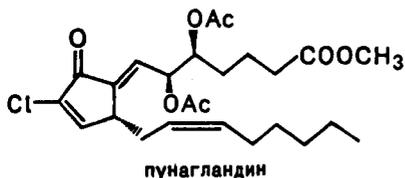
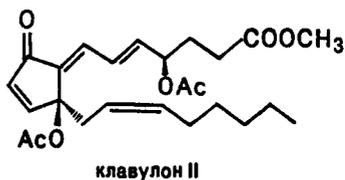
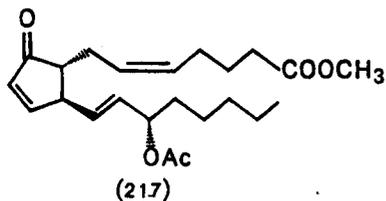
Первый химический синтез простагландинов был осуществлен Э. Кори. Исходным соединением в синтезе является циклопентадиен (212), который через ряд стадий переводится в соединение (213), обладающее нужной стереоконфигурацией трех хиральных центров. Расщепление на антиподы проведено с помощью (+)-эфедрина. Из соединения (213) через ряд стадий получен важный промежуточный продукт — альдегидолактон (214). По реакции Виттига из него получают соединение (215), из которого образуется соединение (216). Затем снова проводят реакцию Виттига, после чего удаляют защитные группы. В результате образуется оптически активный $\text{PGF}_{2\alpha}$:



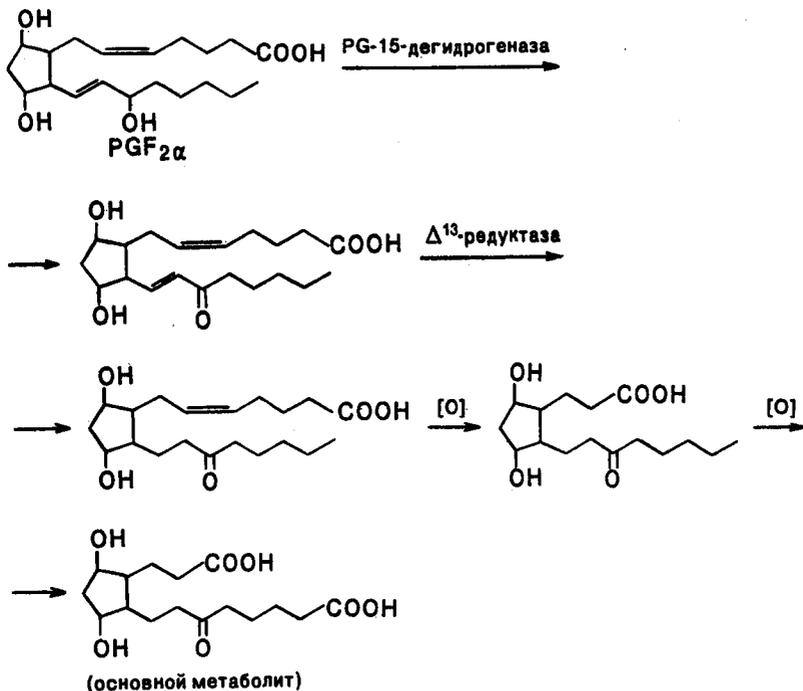
Позднее было осуществлено много других вариантов синтеза. Один из методов (Дж. Рокач, Канада) основан на использовании глюкозы с имеющимися хиральными центрами. Этот подход является общим и для получения других метаболитов.

Простагландины широко распространены в природе и выполняют важную биологическую роль.

Близкие по структуре к простагландинам соединения обнаружены в морских организмах. Кораллы *Plexaura homomalla* содержат метильный эфир ацетата простагландина A₂ (217). В кораллах *Clavulagia viridis* найдены (1982—1983 гг.) клавулоны, а в *Telesto riisei* — пунагландины (1985 г.).



В настоящее время считают, что простагландины являются модуляторами действия гормонов. Они легко метаболизируются в организме под действием ферментов и выводятся с мочой:



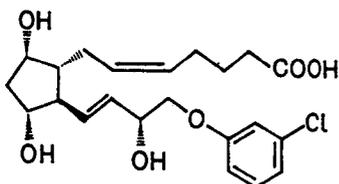
Простагландины нашли применение в акушерстве и гинекологии для прерывания беременности и стимуляции родов.

Простациклин — ингибитор агрегации тромбоцитов; его используют при гемосорбции и для проведения операций с искусственным кровообращением.

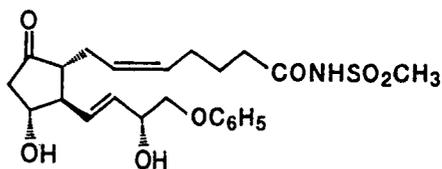
щением. В дальнейшем предполагается применение простагландинов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, терапии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

В животноводстве простагландины и их синтетические аналоги используют для синхронизации полового цикла животных, что имеет важное значение для искусственного осеменения; их используют также для диагностики некоторых заболеваний крупного рогатого скота.

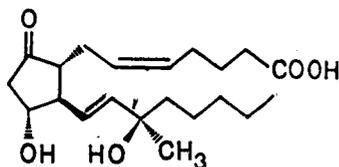
Некоторые аналоги простагландинов приведены ниже:



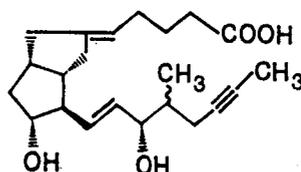
эструмат



сульпростон



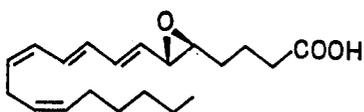
арбапростил



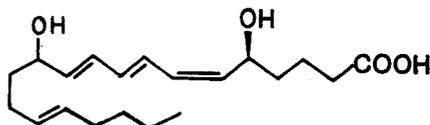
илопрост

Тромбоксаны являются антагонистами PGI_2 , они вызывают агрегацию тромбоцитов; применения в медицине пока не находят.

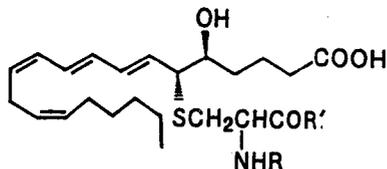
Лейкотриены обнаружены в лейкоцитах (Б. Самуэльсон, 1979 г.). Лейкотриены — важные медиаторы воспалительных реакций и анафилактики. Существуют несколько типов лейкотриенов (А, В, С, D, Е, F), например:



LTA₄



LTB₄



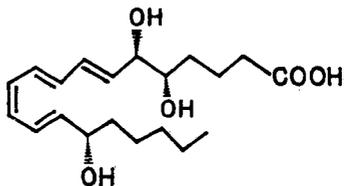
LTC₄: R=Glu, R'=Gly
 LTD₄: R=H, R'=Gly
 LTE₄: R=H, R'=OH
 LTF₄: R=Glu, R'=OH

Они являются важнейшими метаболитами арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути.

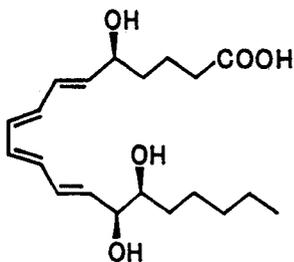
В последние годы выделены липотриены А и липоксины А и В.



липотриен А



липоксин А



липоксин В

Осуществлен химический синтез лейкотриенов. Лейкотриены пока не нашли применения в медицине. Лейкотриены и липоксины служат важными регуляторами иммунной системы.

II.2. ДУШИСТЫЕ ВЕЩЕСТВА

Органические вещества, обладающие характерным, чаще всего приятным запахом, называют душистыми веществами. Их используют для получения косметических препаратов и парфюмерных композиций. К чистоте душистых веществ предъявляются очень строгие требования, поскольку даже ничтожные примеси могут изменить запах вещества.

Душистые вещества условно делят на натуральные и синтетические. К натуральным веществам относят соединения, выделяемые из природных продуктов, к синтетическим — соединения, полученные из природного или химического сырья путем химических превращений.

Обычно душистые вещества обладают повышенной летучестью. Не существует каких-то определенных правил, на основании которых можно предсказать, что данное вещество будет обладать тем или иным запахом. Многочисленные исследования различных групп соединений не привели к созданию единой теории, связывающей химическую структуру с определенным запахом. Вещества, обладающие запахом, встречаются почти во всех классах органических соединений, но чаще они обнаруживаются в спиртах, эфирах, альдегидах, кетонах.

Природные душистые вещества чаще всего представлены эфирными маслами, которые получают экстракцией цветов растений. Они содержат сложные смеси различных веществ. Ценным парфюмерным продуктом

является розовое масло. Широко используются также эфирные масла других растений, например гераниевое и лавандовое масла.

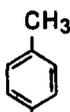
Для получения стойких парфюмерных композиций необходимы стабилизаторы запаха. Такие вещества также существуют в природе, это мускусные препараты.

Синтетические душистые вещества могут воспроизводить структуру какого-то природного вещества с его запахом, но могут быть получены вещества, не существующие в природе и также обладающие запахом.

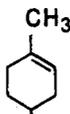
Механизм действия душистых веществ пока не выяснен, но он аналогичен действию лекарственных веществ. Организм воспринимает запах через обонятельные рецепторы, находящиеся в мембранах клеток носовой полости.

Методы получения душистых веществ имеют много общего с методами получения лекарственных веществ. Как уже отмечалось, многие промежуточные соединения, образующиеся при получении витаминов А и Е, например линалоол, неролидол, ионы и др., являются душистыми веществами.

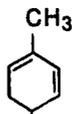
Отдельные представители душистых веществ приведены ниже:



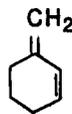
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
п-цимол



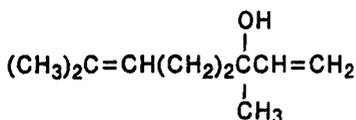
$\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$
лимонен



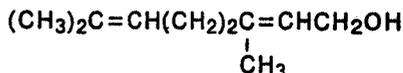
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
α-фелландрен



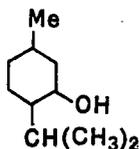
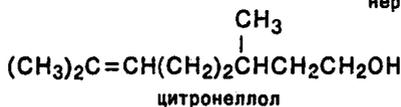
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
β-фелландрен



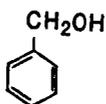
линалоол



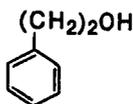
гераниол (транс)
нерол (цис)



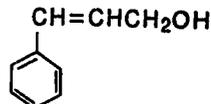
ментол



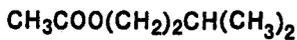
бензиловый
спирт



фенилэтиловый
спирт



коричный
спирт



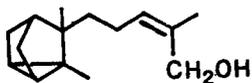
изопентилацетат



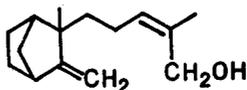
бензилацетат



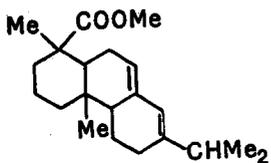
бутилбензоат



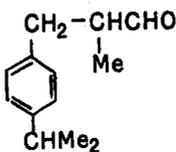
α -сантабол



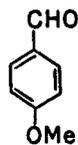
β -сантабол



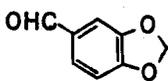
метиловый эфир
абиетиновой кислоты



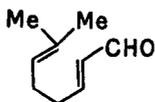
цикламенальдегид



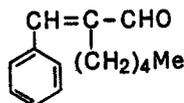
обепин



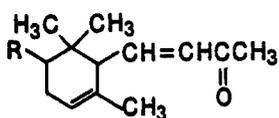
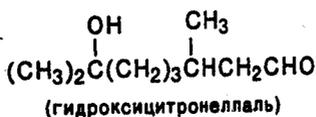
гелиотропин



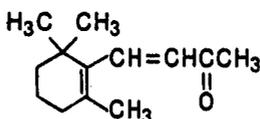
цитраль



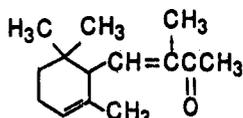
жасминальдегид



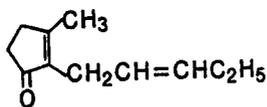
α -ионон; R=H
 α -ирон; R=CH₃



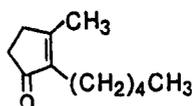
β -ионон



изо- α -метилюнон
(иралия)



жасмон

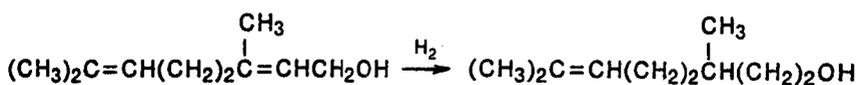


дигидрожасмон

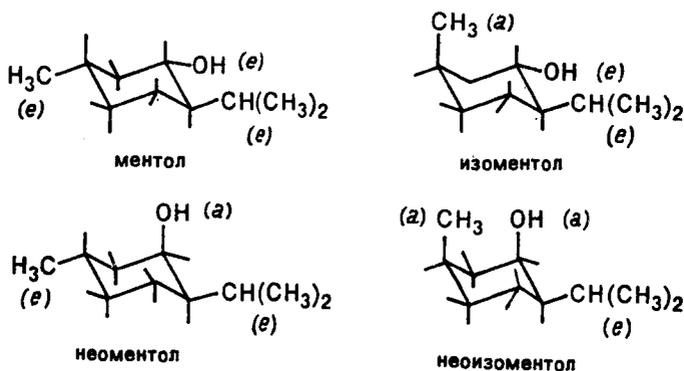
l-Цимол входит в состав тминного, кориандрового, анисового, эвкалиптового эфирных масел и масла мускатного шалфея. Лимонен содержится в цитронелловом, тминном и померанцевом эфирных маслах, обладает запахом, напоминающим запах лимона или апельсина. α - и β -Фелландрены существуют в виде оптических и рацемических форм, присутствуют в эвкалиптовом и фенхельном эфирных маслах и в скипидаре.

Линалоол содержится в бергамотном, лавандовом, кориандровом, гераниевом и других эфирных маслах; применяется для составления парфюмерных композиций. Гераниол и нерол — *транс*- и *цис*-изомеры

3,7-диметилоктадиен-2,6-ола-1 — имеют запах, напоминающий запах розы. Они входят в состав гераниевого, розового, пальмарозового и лимонграссового эфирных масел. Гераниол применяют для составления парфюмерных композиций, для ароматизации мыла, косметических и моющих средств. Нерол имеет более нежный запах и используется в основном для составления парфюмерных композиций. Цитронеллол присутствует в гераниевом, цитронелловом и розовом маслах, применяется для составления парфюмерных композиций, отдушек для мыла и косметических изделий, а также для изготовления пищевых эссенций. Цитронеллол получают восстановлением гераниола в присутствии скелетных никелевых катализаторов, кобальта и меднохромовых катализаторов:

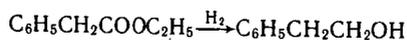


Ментол имеет запах мяты; найден в масле перечной мяты, в гераниевом масле. Изомеры ментола — изоментолы и неоизоментол — в эфирных маслах не найдены. Неоментол присутствует в тех же маслах, что и ментол.



Спирты жирноароматического ряда нередко обладают приятным запахом. Бензиловый спирт содержится в масле жасмина, туберозы, гвоздичном масле, в виде ацетата — в масле гиацинта. β-Фенилэтиловый спирт обладает запахом розы и находится в розовом, гераниевом, неролиевом, гвоздичном и других маслах.

β-Фенилэтиловый спирт получают восстановлением этилового эфира фенилуксусной кислоты:



Коричный спирт существует в виде *цис*- и *транс*-изомеров, содержится в гиацинтовом и кассиевом маслах.

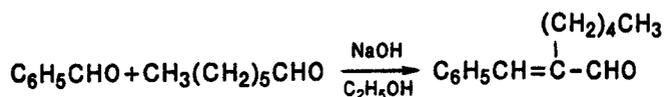
Запах санталового дерева определяется присутствием α - и β -санталолов.

Достаточно большое число душистых веществ найдено среди простых и сложных эфиров.

Алкилацетаты часто обладают запахом фруктов. Изопентилацетат имеет запах, напоминающий запах груши, используется для изготовления пищевых эссенций. Бензилацетат входит в состав эфирных масел гиацанта, жасмина и др. Применяется в парфюмерных композициях и отдушках для мыла. Метиловый эфир абиетиновой кислоты обладает слабым ароматическим запахом, используется в парфюмерии и косметических композициях. Бутилбензоат имеет приятный фруктовый запах с оттенком запаха лилии, входит в состав парфюмерных композиций и отдушек для мыла.

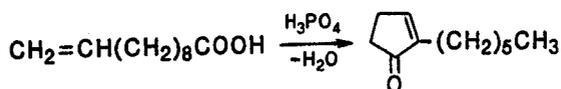
Ценными душистыми веществами являются альдегиды — цитраль, гидроксцитронеллаль, жасминальдегид, цикламенальдегид, обепин (анисовый альдегид), гелиотропин (в эфирных маслах гелиотропа, сирени, стручках ванили). Все эти соединения обладают ценными цветочными запахами и используются в парфюмерных композициях.

Из нетривиальных методов синтеза альдегидов следует упомянуть синтез жасминальдегида, получаемого из бензальдегида и гептеналя («энантол»):

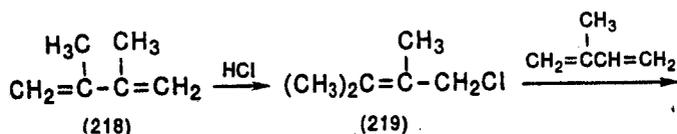


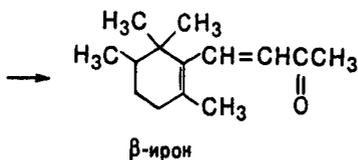
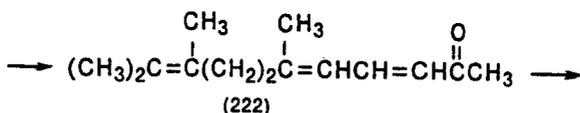
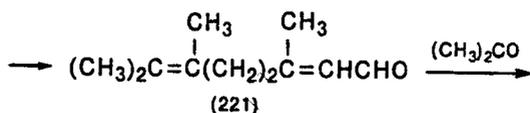
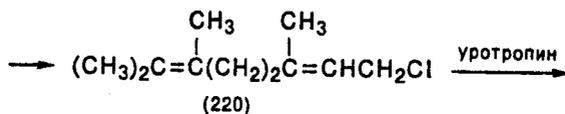
Нежными цветочными запахами обладают и кетоны — иононы, ироны, жасмон и дигидроjasмон. Иононы и ироны имеют запах фиалки, жасмон и дигидроjasмон — запах жасмина.

Из ундецен-10-овой кислоты получают соединение с запахом жасмина, также называемое дигидроjasмоном:

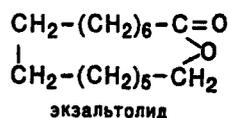
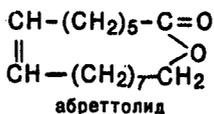
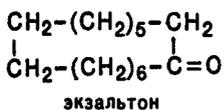
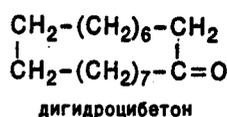
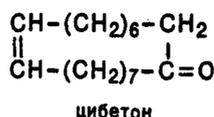
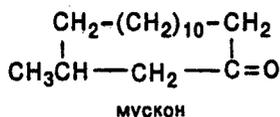


Синтез иронов осуществляют из 2,3-диметилбутадиена-1,3 (218). Гидрохлорирование диметилбутадиена (218) приводит к хлорпроизводному (219), которое вводят в реакцию теломеризации с изопреном. Образующийся при этом метилгеранилхлорид (220) при обработке уротропином превращается в 6-метилцитраль (221), конденсация которого с ацетоном в щелочной среде дает псевдоирон (222), циклизующийся в β -ирон:





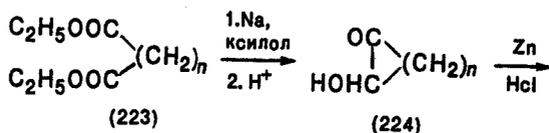
Очень важными соединениями при изготовлении парфюмерной продукции являются стабилизаторы запаха; ими служат макроциклические кетоны и лактоны. Некоторые из них приведены ниже:

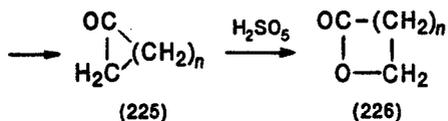


Мускон и цибетон выделяют из желез животных, поэтому они очень дороги и труднодоступны. Амбреттолид и экзальтолид получают из семян растений (*Hibiscus Abelmoschus* и *Archangelica officinalis*).

Строение макроциклических кетонов и лактонов было установлено Л. Ружичкой в 1920-х годах.

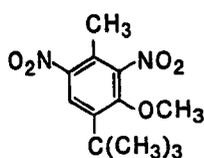
Общий метод синтеза таких соединений приведен ниже:



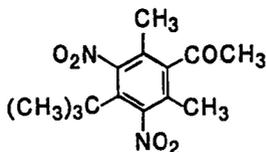


Ацилоинновая конденсация эфира дикарбоновой кислоты (223) дает макроциклический ацилоин (224), восстановление которого цинком в кислой среде приводит к кетону (225). Окисление кетона кислотой Каро дает лактон (226).

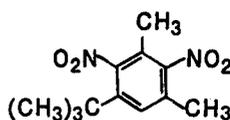
Мускусным запахом обладают некоторые синтетические ароматические соединения, например:



мускус
амбровый



мускус-кетон



мускус-ксилол

11.3. ПИЩЕВЫЕ И ВКУСОВЫЕ ВЕЩЕСТВА

В состав пищевых продуктов входят белки, жиры, углеводы и другие вещества. Из-за недостатка пищевых ресурсов на Земле возникла проблема получения некоторых из этих веществ путем химического синтеза. Кроме того, для парэнтерального питания (внутривенное введение) при некоторых заболеваниях необходимы чистые аминокислоты, жировые эмульсии, глюкоза. Создание искусственной пищи требует фундаментальных исследований, которые сейчас проводятся в ряде стран.

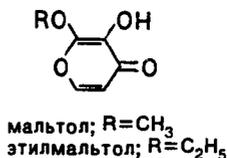
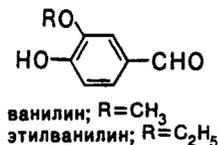
В этой глобальной проблеме имеется область, пока мало разработанная — придание искусственной пище определенного вкуса. Органолептические свойства того или иного соединения зависят от субъективного восприятия, основанного на раздражении чувствительного нервного окончания. Нередко вкусовые ощущения связаны с запахом вещества.

Обычно различают кислый, сладкий, горький и соленый вкусы. Ощущения кислого и соленого вкуса могут быть объяснены взаимодействием вкусовых рецепторов с ионами H_3O^+ и Na^+Cl^- . Ощущение горького и сладкого вкуса объяснить труднее, поскольку оно обнаруживается для соединений самой разнообразной структуры. Очевидно, причиной является определенное стереохимическое связывание молекулы с рецепторным белком. Например, энантиомеры валина обладают различной сладостью.

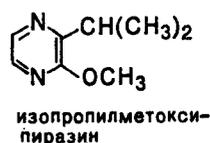
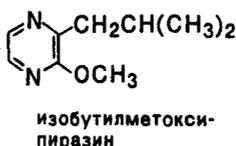
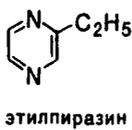
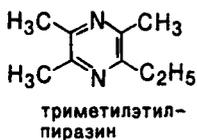
Установление зависимости вкуса вещества от его химической структуры еще требует своего решения.

В качестве вкусовых веществ для придания аромата хлебулочным изделиям уже давно используют ванилин, ванилаль (этилванилин), мальтол и этилмальтол. Ванилин — действующее начало ванили. Замена в молекуле метильной группы на этильную приводит к усилению запаха;

так, запах ванили в 2,5 раза сильнее запаха ванилина, а запах этилмальтола в 10 раз сильнее запаха мальтола. Мальтол содержится в жженом солоде и в карамели (жженный сахар).



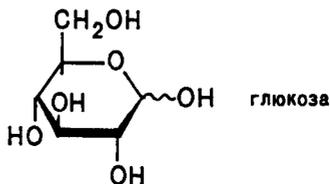
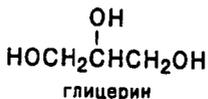
Богаты вкусовыми ароматами производные пиразина. Так, триметилэтилпиразин имеет запах обжаренных кофейных зерен, этилпиразин усиливает аромат табака; запах зеленого горошка имитируют алкилзамещенные метоксипиразины.

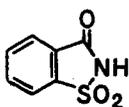


Сладкий вкус имеют вещества различной химической природы: хлороформ, глицерин, глюкоза, аспартам, сахарин, дульцин; цикламат натрия, ксилит, оксим пирилового альдегида. Некоторые из них, например ксилит, сахарин, аспартам, используют как заменители сахара. Это особенно важно для больных диабетом. Практическое применение находят также глюкоза и сорбит.

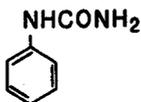
Очень перспективным заменителем сахара считается аспартам. Он в 200 раз слаще сахара, его можно использовать для больных диабетом. Существуют несколько методов синтеза аспартама, как химических, так и ферментативных.

Из африканских растений выделены белки (туаматины и монеллин), превосходящие по сладости сахар в 1000 раз.

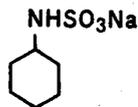




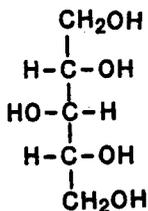
сахарин



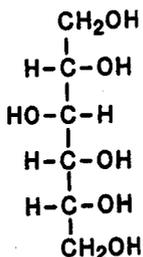
дульцин



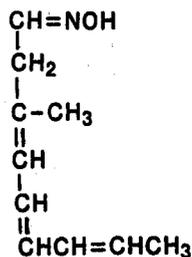
цикламат натрия



ксилит

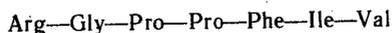


сорбит

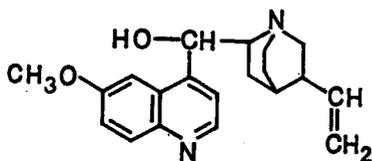


оксим пирилового альдегида

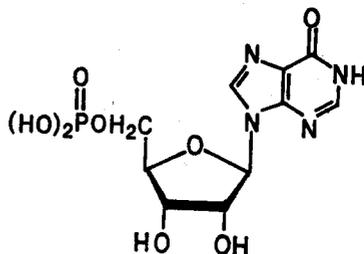
Горьким вкусом обладают многие алкалоиды; наиболее ярко он выражен у хинина — алкалоида хинного дерева. Известны горькие вещества и среди пептидов, например пептид (227).



(227)

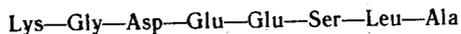


хинин



инозин-5'-фосфат

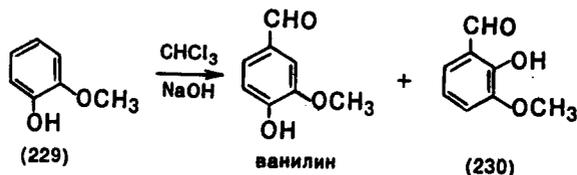
Некоторые вещества имитируют вкус мяса. Это пептид (228), выделенный путем обработки мяса папаином, и нуклеотиды (инозин-5-монофосфат, ксантин-5'-монофосфат и гуанин-5'-монофосфат).



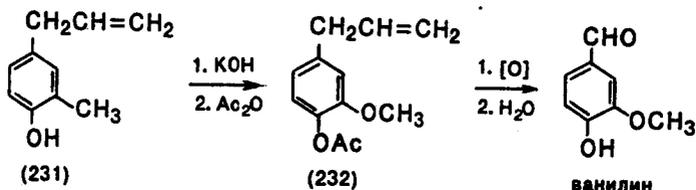
(228)

В промышленности некоторые вкусовые вещества получают путем химического синтеза.

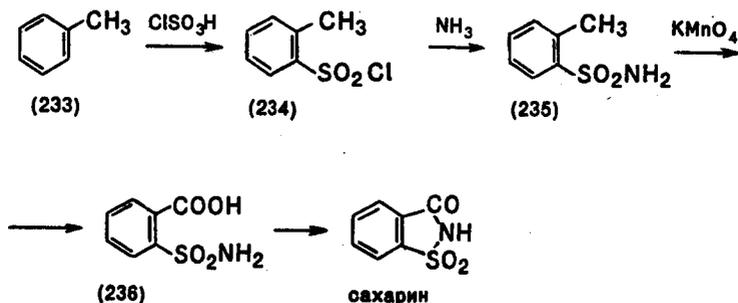
В синтезе ванилина исходным веществом является гваякол (229). При действии на него хлороформа и щелочи (метод Тимана — Реймера) образуются ванилин и 2-гидрокси-3-метоксибензальдегид (230), который легко удаляется перегонкой с водяным паром.



Ванилин получают также из эвгенола, который выделяют из эфирных масел. Эвгенол (231) действием щелочи изомеризуют в изоэвгенол и затем ацетилируют. Полученные при этом соединения (232) окисляют дихроматом и после удаления ацетильной группы получают ванилин:



В синтезе сахарина исходным соединением является толуол (233), который взаимодействием с хлорсульфоновой кислотой превращают в сульфонилхлорид (234). В качестве побочного соединения образуется *para*-изомер, который отделяют кристаллизацией. Сульфонилхлорид переводят в сульфонамид (235) обработкой аммиаком. Затем действием перманганата метильную группу окисляют до карбоксильной. Отщепление воды от образовавшейся кислоты (236) приводит к циклическому имиду — сахарину:



II.4. СРЕДСТВА ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ

Химические вещества, используемые для уничтожения различных видов вредных организмов или для предупреждения их развития, называют пестицидами. Для защиты растений используют несколько групп пестицидов, обладающих различным биологическим действием:

инсектициды — вещества, уничтожающие вредных насекомых (в том числе акарициды — вещества, уничтожающие клещей);

фунгициды — средства, защищающие растения от болезней;
гербициды — вещества, уничтожающие сорняки;
феромоны и аттрактанты — вещества, привлекающие насекомых;

регуляторы роста растений — вещества, стимулирующие (гиббериллины) и ингибирующие (ретарданты) рост растений.

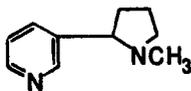
Начало использования пестицидов в сельском хозяйстве было положено применением ядохимикатов. Несоввершенные способы внесения этих опасных соединений приводили к загрязнению окружающей среды. Новые поколения пестицидов в значительной мере лишены недостатков первых представителей, как по уровню биологической активности, так и по способам внесения, биodeградируемости и другим показателям. Однако нельзя утверждать, что проблема решена, необходима дальнейшая интенсивная работа с учетом достижений фундаментальных наук по физиологии растений и животных, биологии и химии. В идеале, применение пестицидов должно быть безопасным для человека и окружающей среды.

Инсектициды. Инсектициды обычно применяют методом опрыскивания. Для получения максимального эффекта от их применения необходимо выполнение следующих условий. Препарат должен обладать персистентностью — устойчивостью к действию атмосферных осадков и солнечного света; он должен быть токсичным для насекомых, но не токсичным для других форм жизни, в том числе и для человека; его стоимость не должна превышать стоимости спасенной с его помощью части урожая.

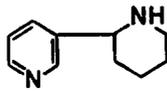
По статистическим данным из 10 000 испытываемых препаратов только один становится товарным инсектицидом, поэтому создание нового инсектицида обходится крайне дорого.

Лучшие результаты дает целенаправленный синтез, основанный на фундаментальных знаниях физиологии растений и насекомых.

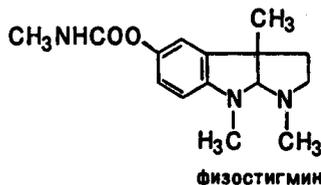
Среди природных соединений инсектицидными свойствами обладают *алкалоиды* (никотин, анабазин, физостигмин), *пиретрины* (из цветков далматской ромашки), *ротенон*.



никотин

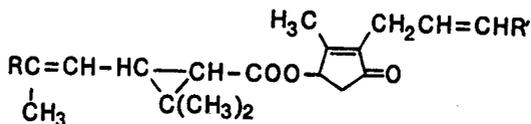


анабазин

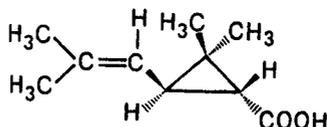
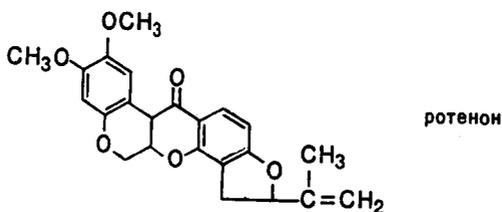


физостигмин

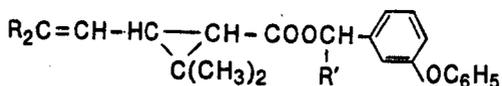
Синтетическими аналогами пиретринов являются пиретроиды, из которых наиболее изучены эфиры *транс*-хризантемовой кислоты (декаметрин, перметрин, циперметрин и др.).



пиретрин I; R=CH₃, R'=CH=CH₂
 пиретрин II; R=COOCH₃, R'=CH=CH₂
 цинерин I; R=R'=CH₃
 цинерин II; R=COOCH₃, R'=CH₃



транс-хризантемовая кислота



перметрин; R=Cl, R'=H
 циперметрин; R=Cl, R'=CN
 декаметрин; R=Br, R'=CN

Пиретроиды при эффективных концентрациях малотоксичны для человека, что делает их конкурентоспособными по сравнению с любыми другими препаратами.

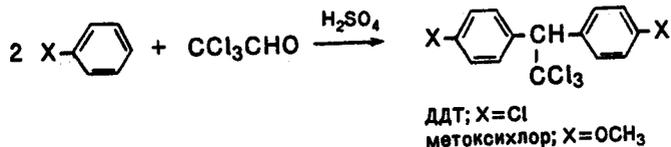
Механизм биологического действия пиретроидов связан с деполяризацией натриевых каналов нервных мембран и специфическим выключением мембранных АТФаз.

К синтетическим инсектицидам относятся также галогенпроизводные углеводов, фосфорорганические соединения, карбаматы.

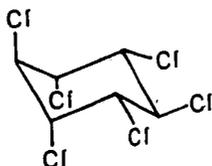
Галогенпроизводные углеводов. Важнейшим представителем данной группы долгое время являлся ДДТ — 2,2,2-трихлор-1,1-бис(4-хлорфенил)этан. Он обладает сильным инсектицидным действием, незначительной токсичностью по отношению к теплокровным животным, однако из-за высокой устойчивости в природных условиях накапливается в окружающей среде, жировых тканях животных и в молоке. В связи с этим

производство ДДТ в ряде стран в настоящее время прекращено. Однако его метоксианалог — метоксихлор — легче подвергается биоразложению и используется в качестве контактного инсектицида.

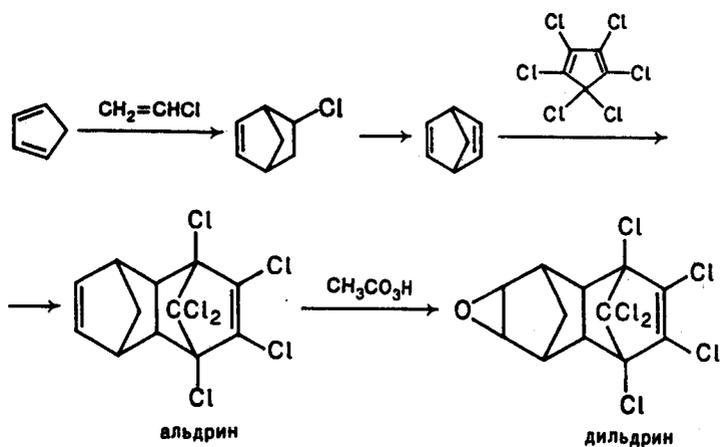
Основным методом получения ДДТ является конденсация хлорбензола с хлоралем в присутствии концентрированной серной кислоты или олеума:

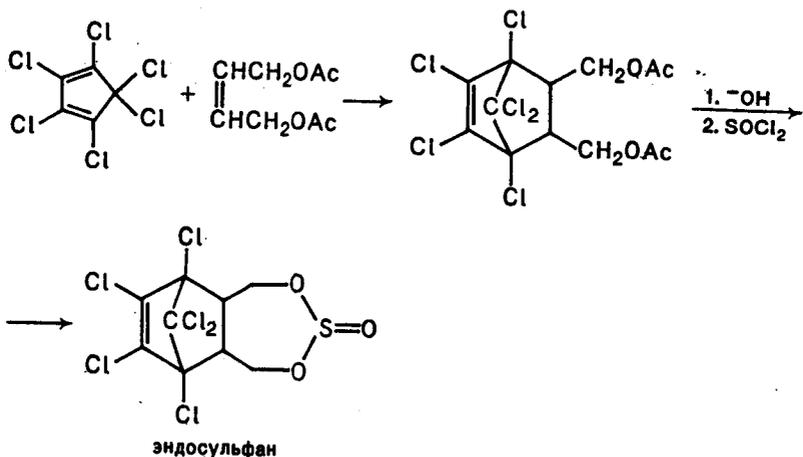


Другой препарат этой группы — гексахлоран — получают хлорированием бензола. В образующейся смеси стереоизомеров биологически активен лишь γ -стереоизомер:



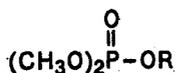
Инсектицидной активностью обладают также полихлорциклодиены — альдрин, дильдрин, эндосульфан. В их синтезе используют реакцию Дильса — Альдера:



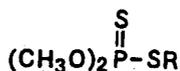


Фосфорорганические соединения — один из важных классов современных пестицидов. Инсектицидную активность проявляют производные фосфорной, тиофосфорной и дитиофосфорной кислот.

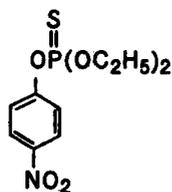
Механизм действия всех этих препаратов одинаков и заключается в фосфорилировании ацетилхолинэстеразы и блокировании гидролиза ацетилхолина. Некоторые из этих препаратов приведены ниже:



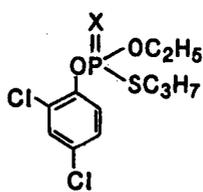
дихлорфос; $\text{R}=\text{CH}=\text{CCl}_2$
хлорофос; $\text{R}=\text{CHONCCl}_3$



карбофос; $\text{R}=\overset{\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5}{\text{CHCOOC}_2\text{H}_5}$
фосфамид; $\text{R}=\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$

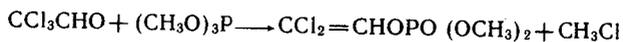


тиофос



этафос; X=O
протиофос; X=S

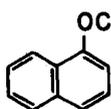
Дихлорфос получают конденсацией хлораля с триметилфосфитом при нагревании:



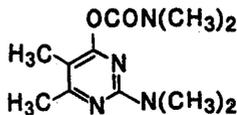
Карбаматы — эфиры замещенных карбаминовых кислот. Прототипом для создания инсектицидов данной группы послужил алкалоид физостигмин.

Механизм действия карбаматов аналогичен действию фосфорсодержащих соединений. Они также взаимодействуют с ацетилхолинэстеразой и блокируют гидролиз ацетилхолина. Недостатком карбаматов является их медленное разложение (2 года).

Некоторые из таких соединений приведены ниже:



карбарил

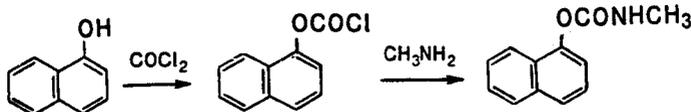


пиримикарб

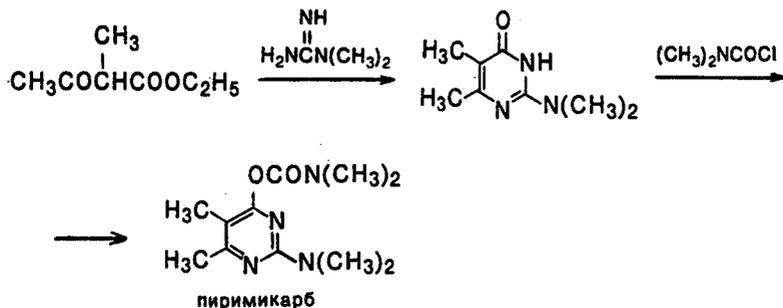


альдикарб

При синтезе карбарила исходят из α -нафтола. α -Нафтол обрабатывают фосгеном, а затем полученный хлоругольный эфир обрабатывают метиламином:

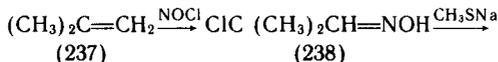


При синтезе пиримикарба этиловый эфир метилацетоуксусной кислоты конденсируют с диметилгуанидином; полученное пиримидиновое производное обрабатывают хлорангидридом диметилкарбаминовой кислоты:



пиримикарб

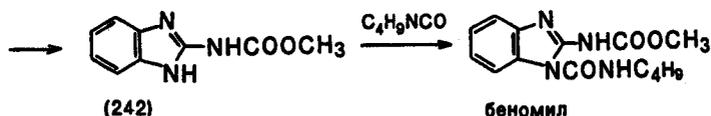
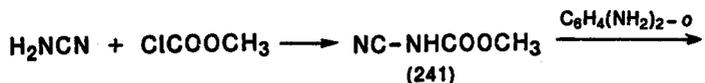
В синтезе альдикарба исходят из диметилэтилена (237), обработка которого нитрозилхлоридом дает оксим (238). Взаимодействием этого оксима с метантиолатом натрия получают метилтиопроизводное (239), которое затем обрабатывают фосгеном; на полученное при этом соединение (240) действуют метиламином:



(237)

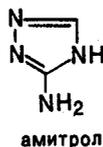
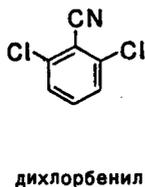
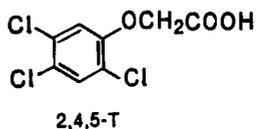
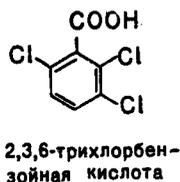
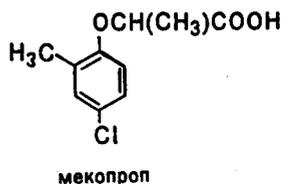
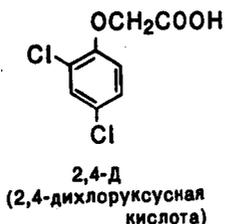
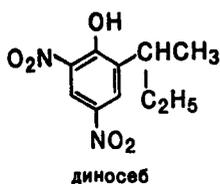
(238)

Синтез беномила осуществляют следующим образом. Конденсация цианамиды с хлоругильным эфиром дает эфир (241), который вводят в реакцию с *o*-фенилендиамином. Получающийся эфир (бензимидазол-2) карбаминной кислоты (242) обрабатывают бутилизонаном:



Гербициды. Гербициды — химические соединения, подавляющие рост сорняков. Среди гербицидов имеются представители различных классов соединений; различен и механизм их действия.

Отдельные представители гербицидов приведены ниже:



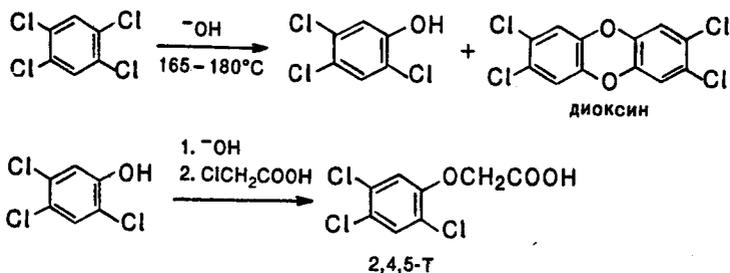
Среди них имеются предвсходовые гербициды (дихлорбенил) и гербициды сплошного действия (амитрол).

Гербициды могут тормозить процесс фотосинтеза, подавлять синтез гиббереллинов, вызывать дисбаланс фитогормонов и др. В последние го-

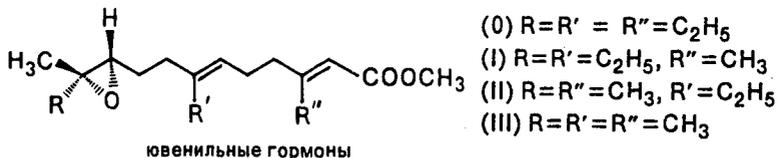
ды в качестве гербицида была предложена δ -аминолевулиновая кислота. Она является биогенетическим предшественником хлорофилла. Обработку растений проводят вечером, ночью идет усиленный биосинтез порфириновых соединений, которые сенсibiliзируют растение к солнечному свету, в результате чего оно погибает. Такие гербициды безвредны для человека.

Для уничтожения кустарниковой и древесной растительности ранее широко применяли 2,4,5-трихлорфеноксиуксусную кислоту (2,4,5-Т). Однако в настоящее время в большинстве стран этот препарат снят с производства, так как при его получении образуется в качестве побочного продукта диоксин, который очень токсичен для человека (разрушает иммунную и кроветворную системы, вызывает раковые заболевания, обладает тератогенным действием и др.).

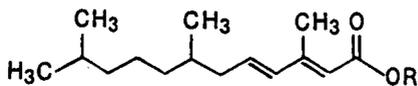
2,4,5-Трихлорфеноксиуксусную кислоту получают из 1,2,4,5-тетрахлорбензола по схеме:



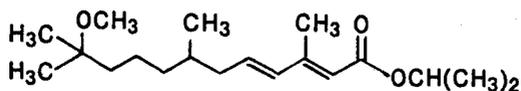
Ювенильные гормоны, феромоны и аттрактанты. Известно, что жизненный цикл насекомых проходит ряд стадий: развитие яйца, превращение его в личинку, затем переход в куколку и, наконец, во взрослое насекомое. Каждая из стадий проходит при участии биорегуляторов, выделяющихся нейросекреторными железами. Ранние стадии развития насекомых контролируются ювенильными гормонами. Они останавливают рост насекомого на стадии личинки. Первый ювенильный гормон выделен в 1956 г. из брюшка самцов бабочки *Hyalophora cecropia*. Позднее из других насекомых выделены еще три ювенильных гормона, обладающих высокой биологической активностью.



Получены синтетические аналоги ювенильных гормонов, обладающие высокой активностью. Некоторые из них приведены ниже:

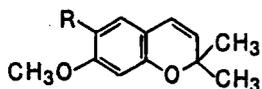


гидропреп; R = C₂H₅
кинопреп; R = CH₂C≡CH

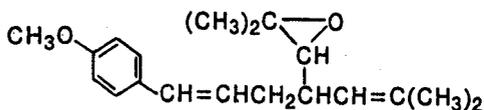


метопреп

Из растений выделены антагонисты ювенильных гормонов: прекоцены I и II и ювооцимен II.



прекоцен I; R = H
прекоцен II; R = OCH₃



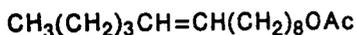
ювооцимен II

Прекоцен II прекращает развитие личинок колорадского жука, ювооцимен II вызывает аналогичные изменения у колорадского жука и вредной черепашки.

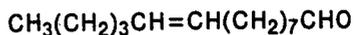
Феромоны — вещества, секретлируемые насекомыми и влияющие на поведение других особей того же вида. К ним относятся также аттрактанты, обладающие привлекающим насекомых действием. Существуют три вида аттрактантов: 1) вещества, привлекающие к пище; 2) вещества, привлекающие к месту кладки яиц; 3) половые привлекающие вещества.

Пищевые аттрактанты неспецифичны и имеют малый радиус действия. Известны приманки для мух, содержащие пиперидин, тиолы, различные жирные кислоты, индол, пиридин, скатол, бензиловый спирт.

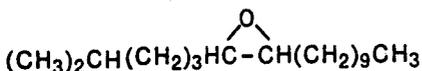
Аттрактанты, стимулирующие откладывание яиц, изучены мало. Лучше изучены половые аттрактанты. Ниже приведены половые аттрактанты бабочки совки (243), непарного шелкопряда (244) и (245), короедов (246) и (247), хлопкового долгоносика (248), тexasского муравья (249)



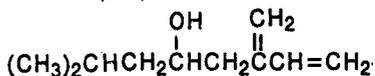
(243)



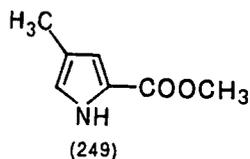
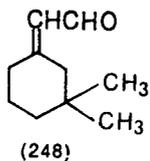
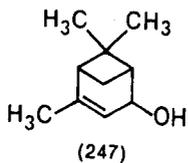
(244)



(245)

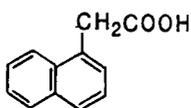


(246)

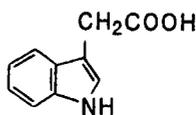


Регуляторы роста растений. К ним относятся соединения, способные ускорять (стимуляторы) или замедлять (ингибиторы) рост растений.

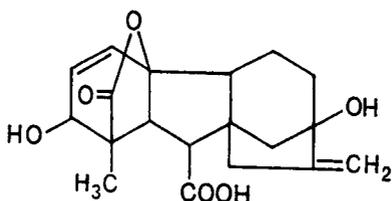
К стимуляторам роста растений относятся: (нафтил-2) уксусная кислота, (индолил-3) уксусная кислота, гиббереллины (например, гибберелловая кислота). (Индолил-3) уксусная кислота является фитогормоном, регулирующим рост растений. Аналогичное действие проявляют ароматические аналоги (индолил-3) уксусной кислоты.



2-нафтилуксусная кислота

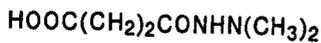


(индолил-3) уксусная кислота

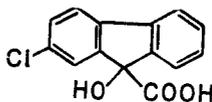


гибберелловая кислота

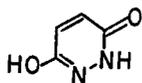
Ингибиторами роста растений являются сукцинамвая кислота, гидразид малеиновой кислоты (6-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидропиридазин), хлорфлурекол. Сукцинамвая кислота задерживает рост хризантем. Природным ингибитором роста растений является абсцизовая кислота. Она ускоряет процессы, связанные с переходом растений к периоду покоя (опадение листьев, созревание плодов).



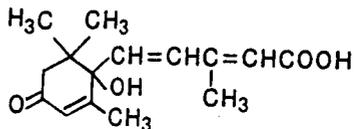
сукцинамвая кислота



хлорфлурекол



гидразид малеиновой кислоты



абсцизовая кислота

II.5. КРАСИТЕЛИ

Красителями называются органические соединения, обладающие способностью поглощать и преобразовывать световую энергию (энергию электромагнитных излучений) в видимой и ближних ультрафиолетовой и инфракрасных областях спектра и не утрачивающие этой способности при нанесении на различные тела. Поглощая часть световых лучей определенной длины волны в видимой области спектра, эти соединения становятся цветными. Различают спектральные цвета и дополнительные, например:

Длина волны, нм	Спектральный цвет	Дополнительный цвет
435—480	Синий	Желтый
500—560	Зеленый	Пурпурный
580—595	Желтый	Синий
730—760	Пурпурный	Зеленый

Количественную оценку цвета вещества производят с помощью спектрофотометров. Положение максимума на спектральной кривой поглощения характеризует цвет вещества. Если $\lambda_{\text{макс}}$ находится в пределах 435—480 нм, т. е. избирательно поглощаются синие лучи, то вещество имеет желтый цвет.

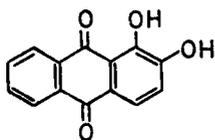
Отсутствие четкого максимума на кривой поглощения соответствует наличию так называемых «нечистых» тонов (коричневые, серые, черные, оливковые).

Согласно закону Ламберта — Бугера — Бера

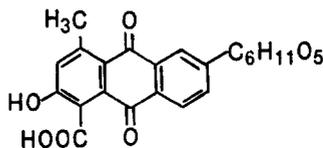
$$\lg(I_0/I) = \epsilon cd.$$

где I_0 и I — интенсивность светового луча соответственно до и после прохождения раствора; c — концентрация раствора, моль/л; d — толщина слоя раствора, см; ϵ — мольный коэффициент поглощения (экстинкции), характерный для каждого вещества; отношение $I_0:I$ выражает ослабление интенсивности света и называется погашением, или экстинкцией.

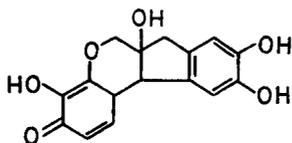
Применение красителей началось очень давно. В те времена использовали только природные красители; некоторые из них до сих пор не утратили своего значения. Из корней красильной марены добывали ализарин, окрашивающий ткани в красный цвет. Черный сандал, выделяемый из дерева *Haematoxylon campechianum*, окрашивает ткани в черный цвет. Индиго содержится в индигоидных растениях; окрашивает в темно-синий цвет.



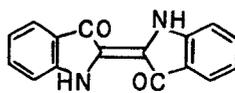
ализарин



карминовая кислота



гематоксилен
(черный сандал)



индиго

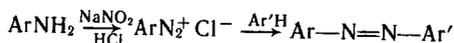
В настоящее время почти все производимые промышленностью красители получают химическим синтезом.

Характерными особенностями химической структуры красителей являются наличие хромофорной системы, поляризующихся заместителей, способность к комплексообразованию с металлами.

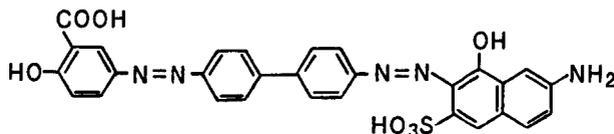
Классификация красителей достаточно сложна, поскольку наряду с химической классификацией существует техническая классификация, основанная на способах крашения. Рассматривая применение тонкого органического синтеза в области красителей, удобнее придерживаться химической классификации.

Важными группами красителей являются азокрасители, антрахиноновые, индигоидные, тиоиндигоидные, трифенилметановые и фталоцианиновые красители.

Азокрасители. Они являются самой многочисленной и наиболее важной группой органических красителей, дающих всю гамму цветов — от желтого до черного. Молекула азокрасителя содержит одну или несколько азогрупп —N=N— . Для их получения используют две последовательные реакции: диазотирования первичных аминов (диазосоставляющие) и азосочетание полученной соли диазония с ароматическими или гетероароматическими соединениями, содержащими электронодонорные заместители и другие реакционноспособные компоненты (азосоставляющие):

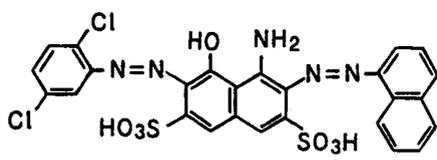


В зависимости от строения диазо- и азосоставляющих получают красители, дающие различные окраски, например:

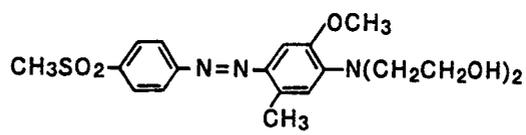


коричневый

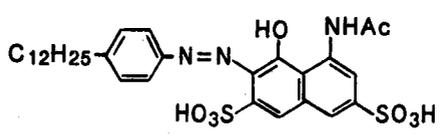
Основным недостатком азокрасителей является их низкая светостойкость. При фотохимической деструкции происходит разрыв связи —N=N— . Для повышения светостойкости азокрасителей в их молекулы вводят электроноакцепторные заместители или используют комплексообразование, например:



зеленый



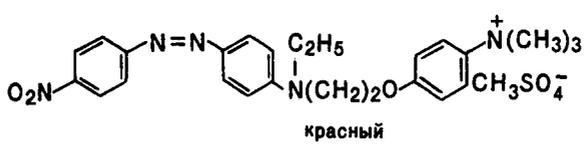
красный



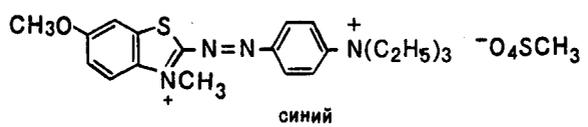
красный



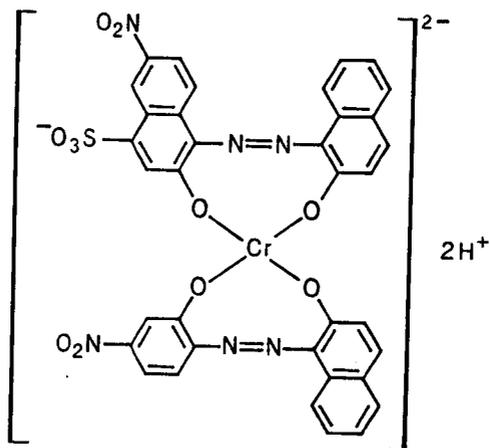
красный



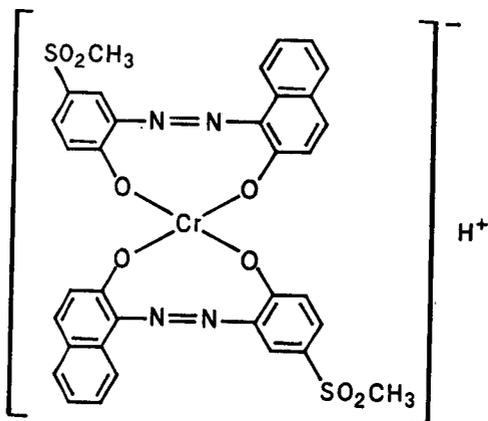
красный



синий



черный

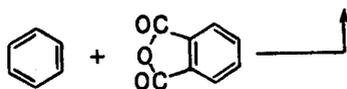
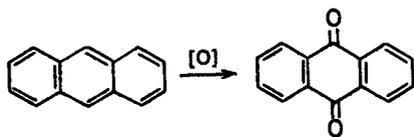


серый

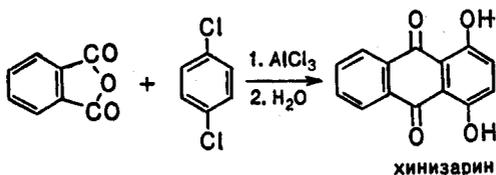
Комплексообразование с металлами предохраняет краситель от деструкции. Цветовая шкала комплексных азокрасителей охватывает всю видимую область спектра, но они имеют более тусклые тона.

Антрахиноновые красители. Эти красители содержат в своей структуре одно или несколько антрахиноновых колец. В зависимости от этого различают простые и сложные антрахиноновые красители.

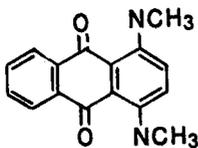
Антрахинон имеет бледно-желтую окраску; введение в бензольное кольцо электронодонорных заместителей приводит к образованию полярных структур, обладающих более глубокой окраской. Антрахинон получают окислением антрацена или конденсацией бензола с фталевым ангидридом по реакции Фриделя — Крафтса:



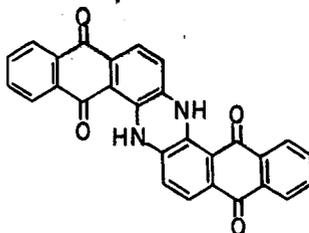
Синтез антрахиноновых красителей с заместителями в бензольном кольце осуществляют по реакции Фриделя — Крафта; поскольку реакции замещения в антрахиноновой системе идут с трудом, таким путем можно получать только сульфо- и гидроксипроизводные, например:



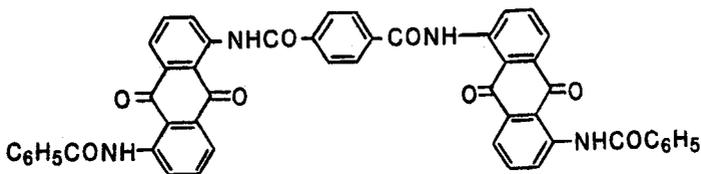
Окраски, образуемые антрахиноновыми красителями, зависят от их строения, например:



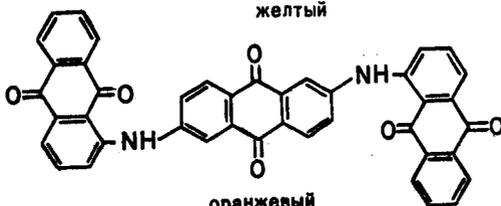
синий



синий

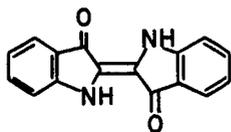


желтый

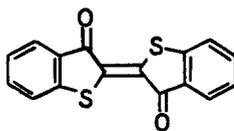


оранжевый

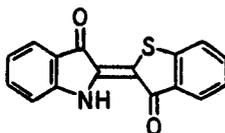
Индигоидные и тиоиндигоидные красители. Известным с древних времен представителем индигоидных красителей является индиго. Тиоиндигоидные красители, в отличие от индигоидных, содержат атом серы вместо атома азота. Известны также так называемые несимметричные индигоидные красители, содержащие как атом азота, так и атом серы. Некоторые из таких красителей приведены ниже:



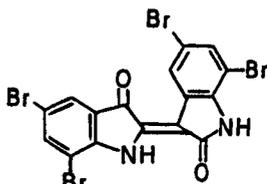
индиго (синий)



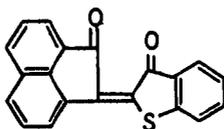
тиоиндиго (красный)



фиолетовый

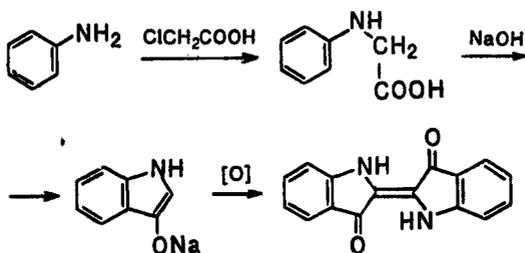


гелиотроповый



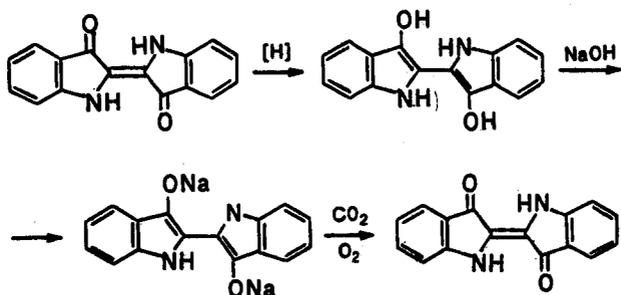
алый

Индиго получают из анилина и монохлоруксусной кислоты с последующим щелочным плавлением фениламиноуксусной кислоты и окислением образующейся при этом натриевой соли индоксила:



При действии восстановителей в щелочной среде индиго переходит в лейкоиндиго, которое растворяется в щелочи с образованием натриевой

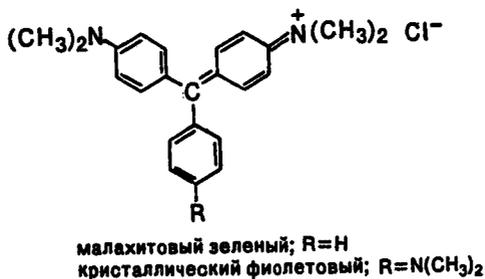
соли, обладающей сродством к волокну. На ткани под действием диоксида углерода и кислорода воздуха эта соль снова превращается в индиго:



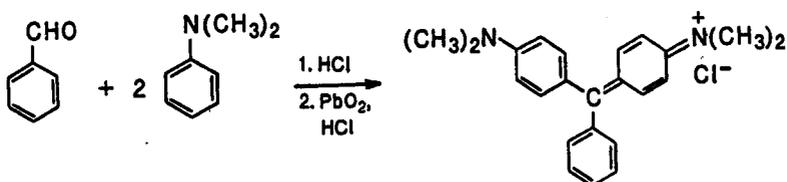
Производные трииндиго имеют красную окраску. Замена бензольных колец остатками нафталина или антрацена позволяет получать коричневые, зелёные и серые тона.

В последние годы осуществлен биотехнологический способ получения индиго из α -фенилаланина под действием фермента ксиленоксидазы (ген ксиленоксидазы вводился в *E. coli*).

Триарилметановые красители. Они являются производными трифенилметана; имеют низкую светостойкость и находят ограниченное применение. Представителями таких красителей являются малахитовый зелёный и кристаллический фиолетовый.

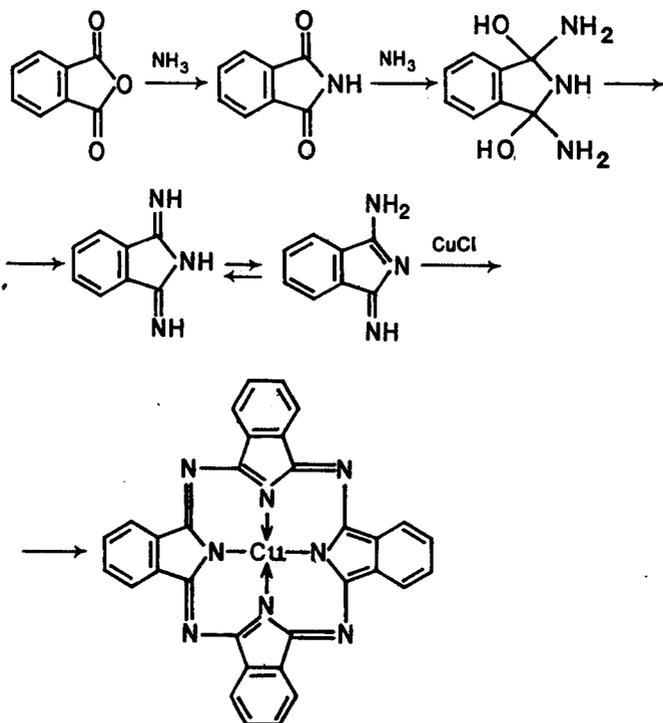


Малахитовый зелёный получают конденсацией бензальдегида с диметиланилином:



Фталоцианиновые красители. Они являются макрогетероциклическими соединениями; в основе их структуры лежит тетрапорфиновое

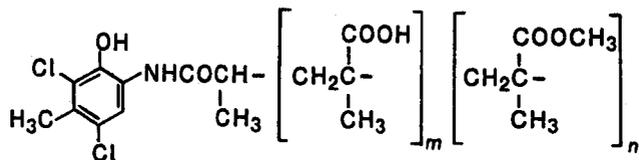
кольцо. Получают их нагреванием ароматических *o*-дикарбоновых кислот или их ангидридов с аммиаком или веществами, разлагающимися с выделением аммиака (например, с мочевиной):



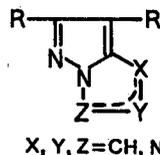
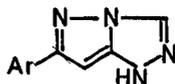
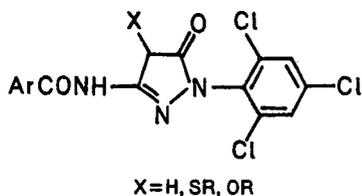
пигмент ярко-голубой фталоцианиновый К

Фталоцианиновые красители дают красивые окраски и обладают хорошей светостойкостью.

Получены красители и на основе порфириновых соединений. Красители имеют коричневый цвет и могут быть использованы для окраски синтетических и целлюлозных волокон.

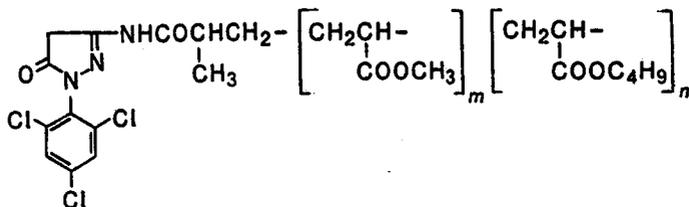


Пурпурные цветные компоненты обычно представлены 3-ариламиноили 3-ациламинопиразолонами-5, а также производными конденсированных гетероциклов, например:

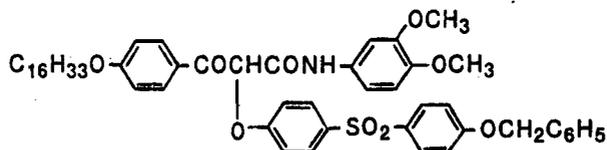


В качестве отщепляющейся группы в положении 4 пиразолона-5 могут быть алкилгруппы, гетероциклические остатки, ацилокси-, арил(алкил)окси- и тиоцианатогруппы, группировки, применяемые для всех компонент, — гетерилсульфамонилфенокси- и 4-гидрокси-3, 3-дихлорфенилсульфонилфеноксигруппы.

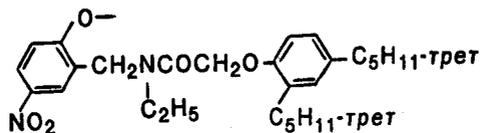
Сополимеризацией соответствующих производных пиразолона-5 получают полимерные пурпурные компоненты:



Желтые цветные компоненты являются производными пивалоил- или ароилацетанилидов, например:



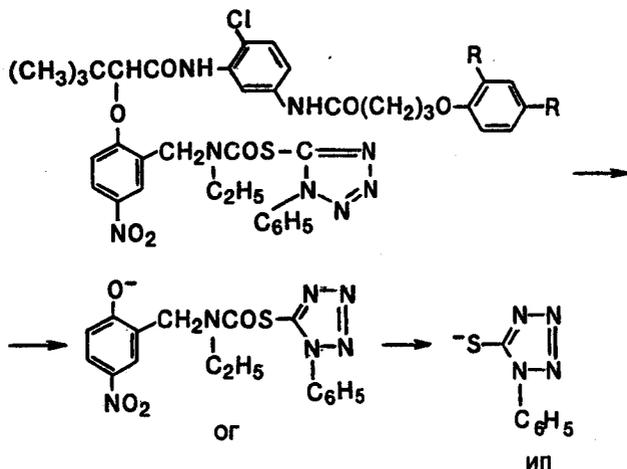
Отщепляющимися группами в желтых компонентах могут быть атомы галогена, остатки арил- и алкилзамещенных пиразолов или остатки типа



Они обеспечивают высокую активность компонент и низкий уровень вуали. Для повышения стабильности желтых красителей применяют моноэфиры 2,5-диалкилгидрохинона и различные замещенные алкилфенолов.

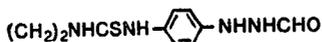
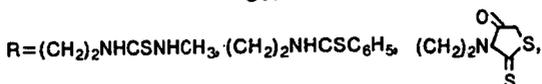
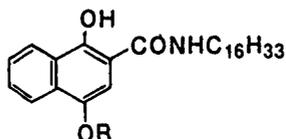
Для улучшения резкости и цветопередачи изображения в цветных негативных фотографических материалах применяют так называемые DIR-компоненты, т. е. компоненты, отщепляющие в процессе цветного проявления ингибитор этого процесса (ИП). Ингибитор начинает действовать в светочувствительном слое при проявлении изображения одновременно с образованием красителя.

Последовательность превращений, приводящая к выделению ингибитора из DIR-компонента, представлена ниже:



Повышение светочувствительности и коэффициента контрастности цветных негативных пленок достигается также применением так называемых DAR-компонентов. Особенность действия этих соединений заключается в отщеплении при цветном проявлении таких групп, которые могут ускорять проявление в результате увеличения числа образующихся центров проявления или вуали. В качестве отщепляющихся групп в данных компонентах используют остатки тиомочевины, тиаминов, тиокарбаматов, тиоцианатов, тиогидантоинов, гидразинов, гидразонов, полиаминов, енаминов, четвертичных солей и альдегидов.

Типичная структура DAR-компонента приведена ниже:



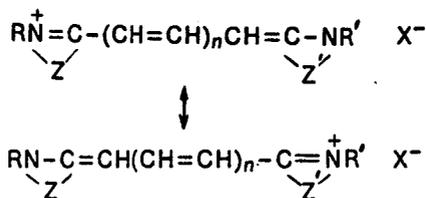
Совместное применение DIR- и DAR-компонентов позволяет получить хорошую резкость изображения и повысить светочувствительность материала.

Наряду с DIR-компонентами применяются DIR-соединения, не образующие красителей в процессе проявления. Наиболее часто среди них встречаются производные 2-(1-фенилтетразолил-5-тио)инданона.

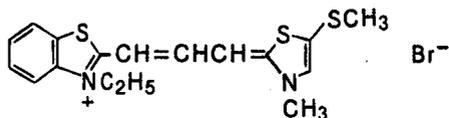
Для расширения чувствительности пленки на всю видимую и близкую инфракрасную области спектра используют сенсibiliзирующие красители. Необходимость этого связана с тем, что основной светочувствительный материал пленки — галогенид серебра — реагирует только на синий и фиолетовый свет. Такие красители называют также оптическими сенсibiliзаторами. Сенсibiliзирующими свойствами обладают полиметиленовые красители двух типов — цианиновые и мероцианиновые.

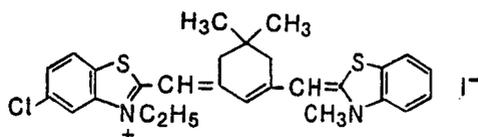
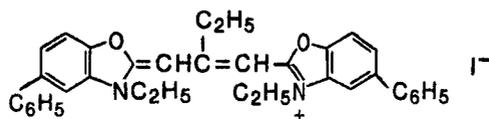
Для них характерно наличие полиметиленовой цепи между двумя гетероциклическими остатками, вследствие чего они обладают чрезвычайно подвижной электронной системой и существуют в виде двух резонансных структур.

Цианиновые красители могут быть представлены следующими общими формулами:

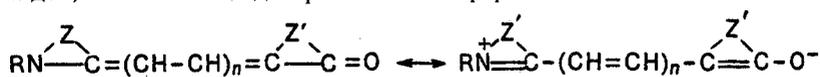


Гетероциклические остатки содержат атомы азота, но могут содержать дополнительно и другие гетероатомы (S, O). Примеры цианиновых красителей приведены ниже:

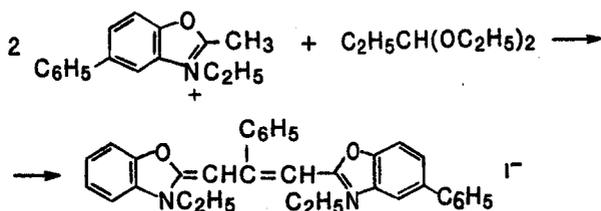




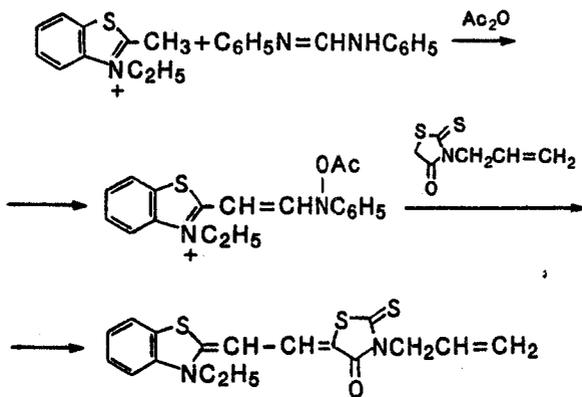
Мероцианиновые красители, являющиеся винилогами амидов, также имеют две резонансные формы.



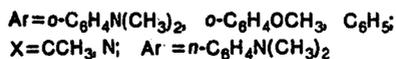
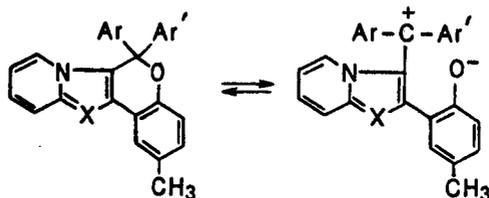
Цианиновые красители получают конденсацией альдегидов или их ацеталей с гетероциклическими соединениями, имеющими активную метильную группу, например:



Синтез одного из мероцианиновых красителей осуществляют из соли бензотиазолия:



Фотохромные системы дают отчетливое цветное изображение непосредственно при экспонировании. Фотохромными свойствами обычно обладают структуры с напряженными циклами, которые под действием света или при изменении pH легко размыкаются с образованием окрашенного соединения. Одна из таких структур приведена ниже:



Хромогенные структуры пригодны для получения микроизображений, поскольку каждый квант света вызывает изменения только в одной молекуле светочувствительного материала.

II.7. ПРИРОДНЫЕ ВОЛОКНИСТЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Природные и синтетические полимеры, способные давать вытянутые нити (длина не менее 100 нм, молекулярная масса не ниже 10 000), относят к волокнам. Изучению волокон посвящен специальный раздел химии высокомолекулярных соединений. Тем не менее в химии волокнистых веществ существуют проблемы, решение которых связано с использованием методов тонкого органического синтеза и биотехнологии. Источники природных волокон постепенно уменьшаются, а получаемые в больших количествах синтетические волокна не могут заменить натуральные волокна. Синтетические волокна электризуются, а влияние такой электризации на биологические системы организма (процесс дыхания, сердечная деятельность, функционирование биологических мембран и т. д.) не изучено. Возможно, что возникнет необходимость производить аналоги природных волокон путем синтеза или биосинтеза. В связи с этим требуется развитие фундаментальных исследований по установлению структуры природных волокон и созданию методов их синтеза.

Три важнейших представителя природных волокнистых материалов являются белками (шерсть, натуральный шелк, кожа) и один полисахаридом (хлопок). Несмотря на огромные успехи молекулярной биологии и биоорганической химии по установлению структур нуклеиновых кислот и белков, строение этих биополимеров пока не установлено. Имеются лишь разрозненные сведения о некоторых деталях структуры отдельных представителей.

Белок шерсти кератин содержит три компонента: α -, β - и γ -кератозы, которые отличаются по структуре. α -Кератоза — фибриллярный ориенти-

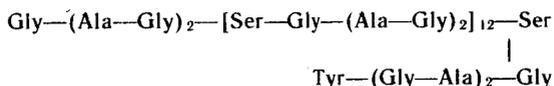
рованный белок, β -кератога — эпителиальный белок, γ -кератога — нефибриллярный белок.

Уникальная механическая прочность шерсти обусловлена наличием ряда внутри- и межмолекулярных взаимодействий (водородных связей, дисульфидных мостиков, ионных связей).

В шерсти отмечается высокое содержание цистеина и глутаминовой кислоты. Превращения цистин \rightarrow цистеин лежат в основе придания шерстяным изделиям несминаемости.

Натуральный шелк получается из коконной пряжи личинок тутового шелкопряда (*Bombyx mori*). Шелковое волокно представляет собой двойную нить из высокоориентированного фибриллярного белка фиброина, скрепленную веществом нефибриллярной структуры — серицином. Оба белка имеют* различный аминокислотный состав. Для фиброина характерно высокое содержание глицина, аланина, серина; для серицина — наличие больших количеств серина, глицина, аспарагиновой кислоты.

Из фиброина шелка выделен кристаллический полипептид (см. ниже), порошковая рентгенограмма которого аналогична рентгенограмме исходного белка.



По данным спектров ЯМР¹³C он имеет спирализованную структуру. Из С-концевой последовательности выделен пептид



По длине волокна встречаются высокоупорядоченные, низкоупорядоченные и неупорядоченные сегменты.

Натуральный шелк обладает высокой прочностью при разрыве как в сухом, так и во влажном состоянии, высокой эластичностью, повышенной гигроскопичностью.

Кожа содержит сложный белок коллаген, характеризующийся высоким содержанием пролина и гидроксипролина. Различные коллагены отличаются друг от друга по составу. Выделенный из коллагена фрагмент Gly-Pro-X-Gly-Pro-X при кислотном и ферментативном гидролизе расщепляется по связи X-Gly, что позволило сделать вывод о том, что аминокислотные остатки соединены между собой по типу блоксополимера с чередованием полярных и неполярных сегментов. Рентгеноструктурный анализ показал, что каждый отдельный полипептидный участок спирализован. Молекула коллагена состоит из трех таких спиралей, сплетенных в сверхспираль и связанных между собой поперечными водородными связями. Полярные сегменты коллагеновой цепи содержат остатки аспарагиновой и глутаминовой кислот, лизина и аргинина. В коллагене присутствуют также неспиральные участки, так называемые телопептиды, находящиеся на концах основных α -спиралей и в точках их разветвления.

Хлопок — важный волокнообразующий растительный материал. В основе его химической структуры лежит целлюлоза — частично кристаллический полимер. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, элементарная ячейка состоит из четырех целлобиозных звеньев и соседние полимерные цепи ориентированы антипараллельно. Наличие в целлюлозе большого числа реакционноспособных гидроксильных групп делает ее удобной для различных модификаций, что широко используется в практике, например для получения вискозного волокна.

Исследования природных волокон пока находятся на уровне изучения структуры, но в дальнейшем они должны развернуться и в плане тонкого органического синтеза.

II.8. ДЕТЕРГЕНТЫ

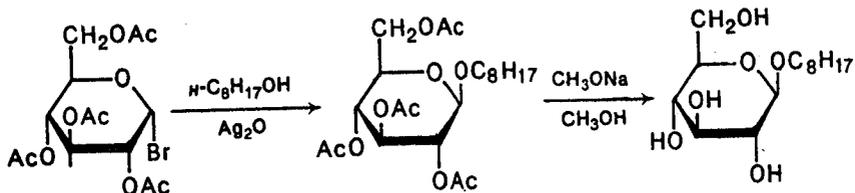
Химические вещества, обладающие поверхностно-активными свойствами, называют детергентами, или сурфактантами. Они хорошо известны также как моющие вещества. В настоящее время промышленность выпускает большой ассортимент твердых и жидких моющих средств. Однако детергенты используют и для выделения сложных белков из биологических мембран; они участвуют в работе специализированных тканей организма (сурфактант легких). В развитии этих направлений роль тонкого органического синтеза может оказаться неоценимой. Тот прогресс, который произошел в выделении и установлении структуры важнейших мембранных белков (бактериородопсин, зрительный родопсин и др.), был бы невозможен, если бы не были созданы такие детергенты.

Классическими ПАВ являются соли карбоновых кислот, получаемые омылением жиров. Различные ПАВ синтезированы на основе алкилбензолов, этиленгликоля и других веществ.

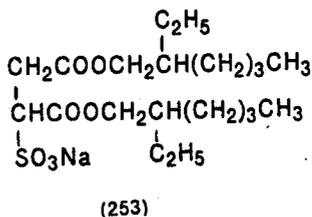
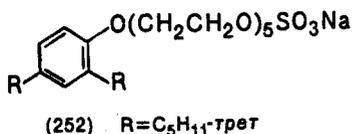
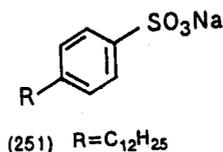
В настоящее время производят следующие группы ПАВ:

Анионные	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3^- \text{Na}^+$;
Катионные	$[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n]_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2 \text{Cl}^-$;
Цвиттерионные (сульфобетайны)	$\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{N}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3-\text{SO}_3^-$;
Неионные	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

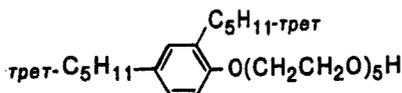
Анионные и катионные ПАВ могут нарушать структуру белков; более мягко действуют цвиттерионные и неионные детергенты. Широкое применение нашел неионный детергент — *n*-октил-β-*D*-глюкозид; его использовали, например, для выделения белков вируса гриппа. Этот детергент получают взаимодействием α-ацетобромглюкозы с *n*-октанолом в присутствии оксида серебра и последующим удалением ацетильных групп действием метоксида натрия в метаноле:



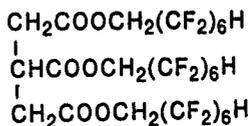
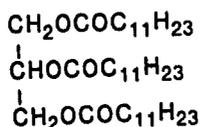
В фотографических процессах используют поверхностно-активные вещества, относящиеся ко всем вышеуказанным группам. Наиболее важные из них — натриевая соль триизопропилнафталинсульфокислоты (250) и натриевая соль *n*-додецилбензолсульфокислоты (251). Применяют также натриевую соль 2,4-ди-*трет*-пентилфенилоксипентаэтиленгликольсульфокислоты (252) и натриевую соль бис (2-этилгексилового) эфира сульфоянтарной кислоты (253):



Из неионогенных ПАВ находят применение сапонины и 2,4-ди-*трет*-пентилфениловый эфир пентаэтиленгликоля:



В защитном слое негатива используют смесь глицерида лауриновой кислоты и фторорганического соединения:



РЕКОМЕНДАТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. 815 с.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2 т. М.: Медицина, 1987. Т. 1. 580 с.; Т. 2. 575 с.
3. Теддер Дж., Нехватал А., Джубб А. Промышленная органическая химия: Пер. с англ. / Под ред. О. В. Корсунского. М.: Мир, 1977. 700 с.
4. Органическая химия. В 12 т.: Пер. с англ. / Под ред. Н. К. Кочеткова и др. М.: Химия, 1981—1988.
5. Химия биологически активных природных соединений / Евстигнеева Р. П., Серебренникова Г. А., Звонкова Е. Н. и др.; Под ред. Н. А. Преображенского и Р. П. Евстигнеевой. М.: Химия, 1976. 456 с.
6. Тхонтов Л. Н., Глушков Р. Г. Синтетические лекарственные средства. М.: Медицина, 1983. 272 с.
7. Евстигнеева Р. П., Звонкова Е. Н., Серебренникова Г. А., Швец В. И. Химия липидов. М.: Химия, 1983. 296 с.
8. Порфирины. Структура, свойства, синтез / Аскарлов К. А., Березин Б. Д., Евстигнеева Р. П. и др.; Под ред. Н. С. Ениколопяна. М.: Наука, 1985. 333 с.
9. Березовский В. М. Химия витаминов. М.: Пищевая промышленность, 1973. 631 с.
10. Варфоломеев С. Д., Мевх А. Т. Простагландины — молекулярные биорегуляторы. М.: Изд. МГУ, 1985. 307 с.
11. Токавкина Н. А., Бауков Ю. И. Биоорганическая химия. М.: Медицина. 1985. 479 с.
12. Энциклопедический словарь медицинских терминов. В 3 т. М.: Советская энциклопедия, 1982—1984. Т. 1. 464 с.; Т. 2. 447 с., Т. 3. 511 с.
13. XI Государственная фармакопея СССР. М.: Медицина. Вып. 1. 1987. 334 с.; Вып. 2. 1990. 400 с.
14. Евстигнеева Р. П., Мягкова Г. И. // Усп. химии. 1986. Т. 55. № 5. С. 843—879.
15. Зефирова Н. С., Гордеева Е. В. // Усп. химии. 1987. Т. 56. № 10. С. 1753—1773.
16. Бородкин В. Ф. Химия красителей. М.: Химия, 1981. 248 с.
17. Братус И. Н. Химия душистых веществ. М.: Пищевая промышленность, 1979. 304 с.
18. Журн. ВХО им. Д. И. Менделеева. 1984. Т. 29. № 1. С. 3—119.
19. Corey E. J. e. a. // J. Amer. Chem. Soc. 1972. V. 94. № 2. P. 421—465.
20. Zefirov N. S. // Acc. of Chem. Res. 1987. V: 20. № 7. R. 237—243.
21. Annual Reports in Medicinal Chemistry. 1984. V. 10. 341 p.
22. Progress in Medicinal Chemistry. 1980. V. 17. 280 p.
23. Advances in Drug Research. 1984. V. 13. 347 p.; 1985. V. 14. 339 p.
24. Страйер Л. Биохимия. В 3 т. М.: Мир, 1984—1985. Т. 1. 228 с.; Т. 2. 308 с.; Т. 3. 397 с.
25. Альперович М. А., Журич Р. Б., Климзо Э. Ф. и др. Органические вещества для цветофотографических процессов. М.: НИИТЭХИМ, 1988. 59 с.

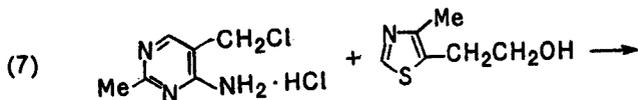
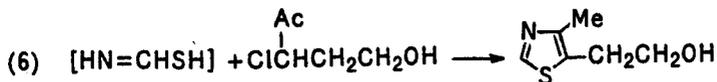
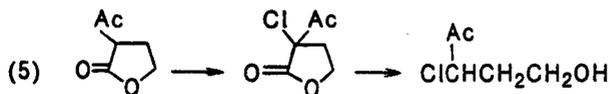
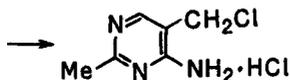
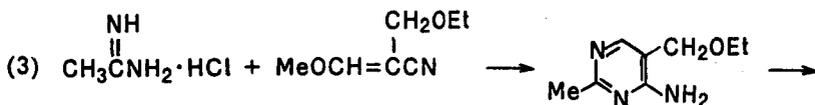
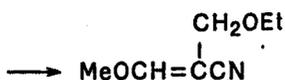
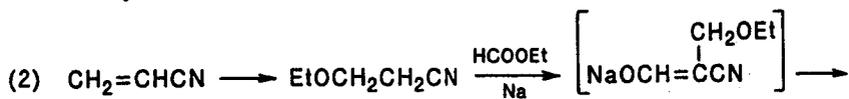
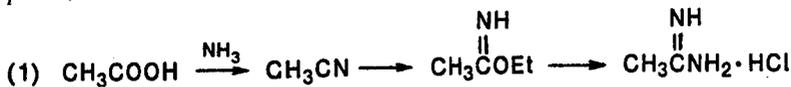
ПРИЛОЖЕНИЕ

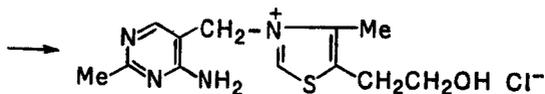
Приложение предназначено для самостоятельной работы студентов. В нем приведены синтезы различных соединений; в форме вопросов обращается

внимание изучающего: данный предмет на отдельные детали синтеза, выделения веществ и их стереохимии, что способствует лучшему усвоению основного материала учебника. Этот раздел можно использовать и как справочный материал.

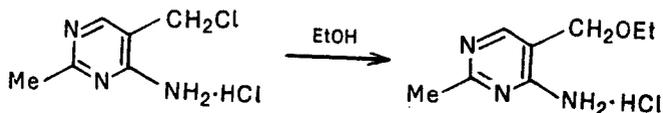
В ответах на поставленные вопросы указаны литературные источники, где можно найти подробное изложение теоретических и экспериментальных данных.

1. В синтезе тиамина (витамин В₁) по приведенной ниже схеме заключительную конденсацию 4-амино-2-метил-5-хлорметилпиримидина и 5-гидроксиэтил-4-метилтиазола проводят в спирте. Выход тиамина при этом невысок из-за протекания побочной реакции. Что это за реакция?

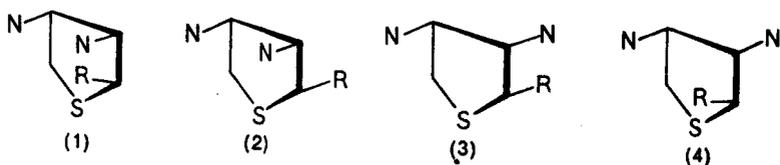




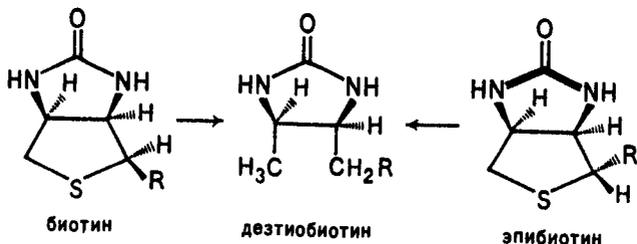
Отв. При проведении заключительной конденсации в спирте протекает побочная реакция алкоголиза:

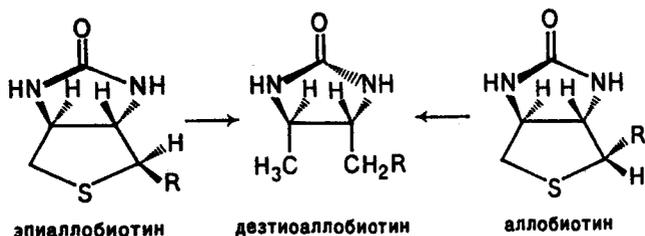


2. Молекула биотина имеет три асимметрических атома углерода (С-2, С-3, С-4). Для него существуют четыре стереоизомера, отличающиеся расположением заместителей относительно основной плоскости пятичленного кольца: полностью *цис*-изомер (1), эпи-изомер (*цис*-конфигурация атомов азота) (2), алло-изомер (*транс*-конфигурация атомов азота) (3) и эпиалло-изомер (*транс*-конфигурация атомов азота) (4). Как доказать относительные конфигурации четырех рацемических форм биотина?



Отв. Относительные конфигурации четырех рацемических форм биотина были доказаны путем превращения их в дезтиобиотины при нагревании со скелетным никелевым катализатором. Дезтиобиотин имеет только два асимметрических центра. Из биотина и эпибиотина был получен один и тот же дезтиобиотин, что свидетельствует об одинаковом пространственном расположении атомов азота в молекулах этих соединений. Из эпиаллобиотина и аллобиотина, имеющих иное расположение атомов азота в пространстве, получен один и тот же дезтиоаллобиотин.

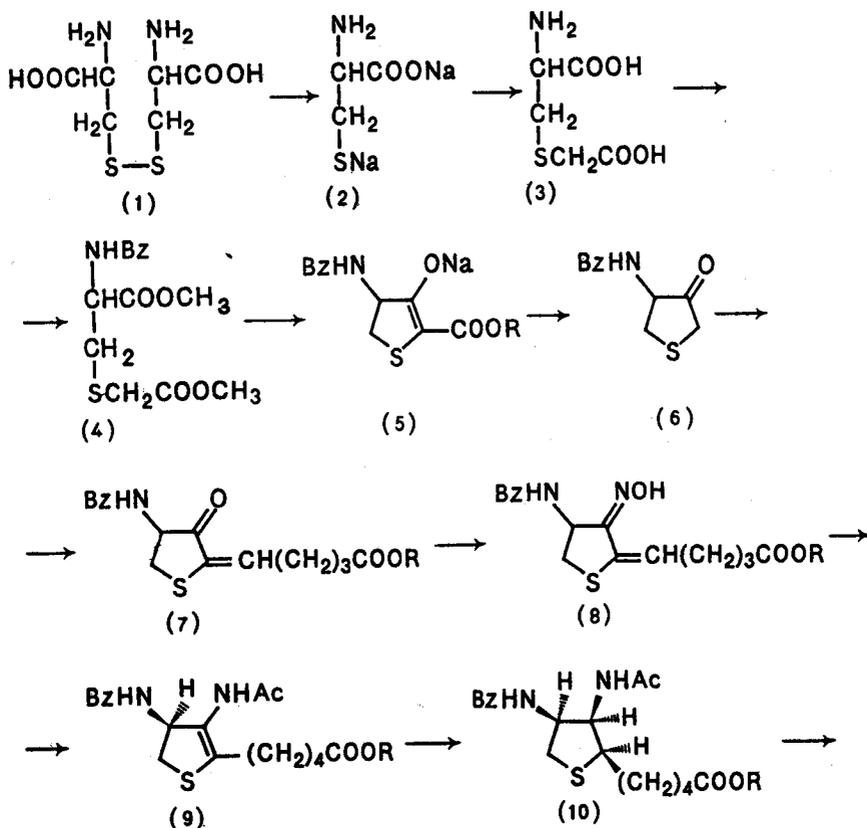


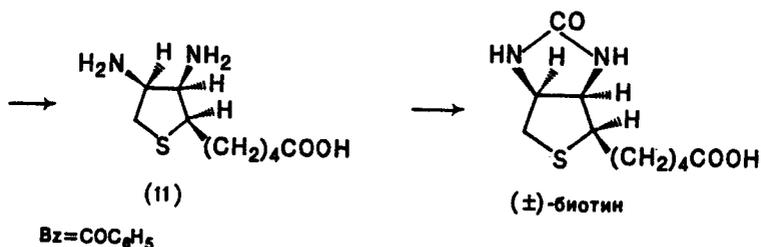


цис-Конфигурация атомов азота приписывается дестиабиотину и, следовательно, биотину и эпибиотину на основе легкости замыкания кольца с фосгеном, которое протекает с почти количественным выходом.

Дестиааллобиотин реагирует с фосгеном труднее, выход при этом ниже, что согласуется с *транс*-расположением атомов азота.

3. Один из вариантов синтеза биотина основан на использовании в качестве исходного соединения *L*-цистеина. Как выделить природный (+)-биотин из рацемической смеси?

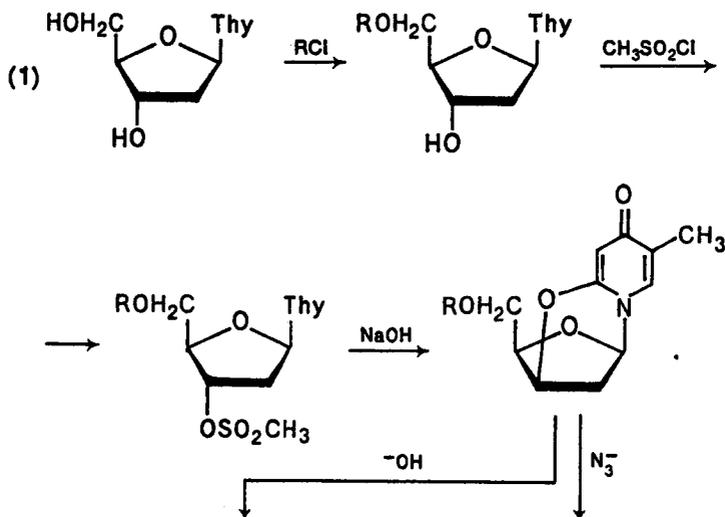


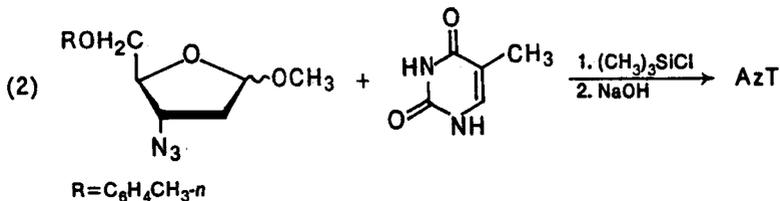
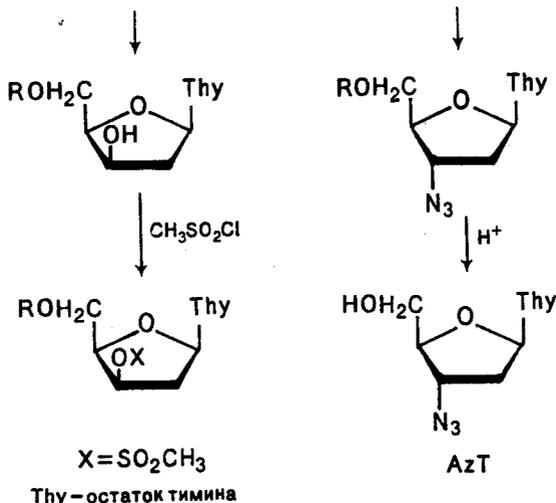


Из промежуточного соединения (8) образуются также (±)-аллобиотин и (±)-эпиаллобиотин.

Отв. Обычно оптически активные алкалоиды не дают кристаллических солей с биотином. Разделение рацемического биотина на оптические антиподы было осуществлено превращением биотина в его хлорангидрид и получением производного с *D*-(-)-миндальной (гидроксифенилуксусной) кислотой или же взаимодействием биотина с *L*-(+)-аргинином. Получающиеся диастереомерные соли разделяли фракционированной кристаллизацией из изопропилового спирта. Из (+)-биотинил-*L*-(+)-аргинина действием разбавленной хлороводородной кислоты получен (+)-биотин, идентичный природному.

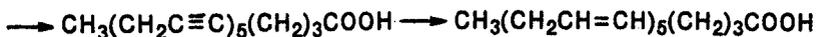
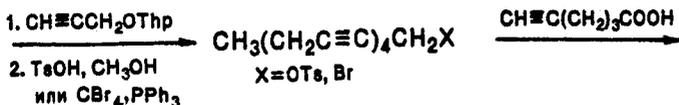
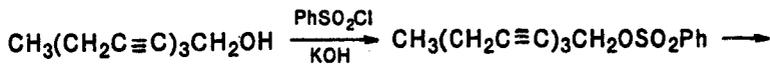
4. Сравните две схемы синтеза азидотимидина (AzT). Какую из схем целесообразно рекомендовать для промышленного производства?





Отв. Обратитесь к статье: Краевский А. А., Бибилашвили Р. Ш., Куханова М. К., Райфельд Ю. Е. // Химико-фармацевтический журнал. 1988. № 11. С. 1289—1302.

5. Синтез тимнодоновой кислоты — предшественника простагландинов третьей серии, может быть осуществлен по приведенной ниже схеме, в которой дважды использовано алкилирование по тройной связи. Есть ли какие-либо преимущества при использовании толуолсульфоната по сравнению с бромидом? Как осуществляется гидрирование соединений с тройной связью до соединений с двойной связью?

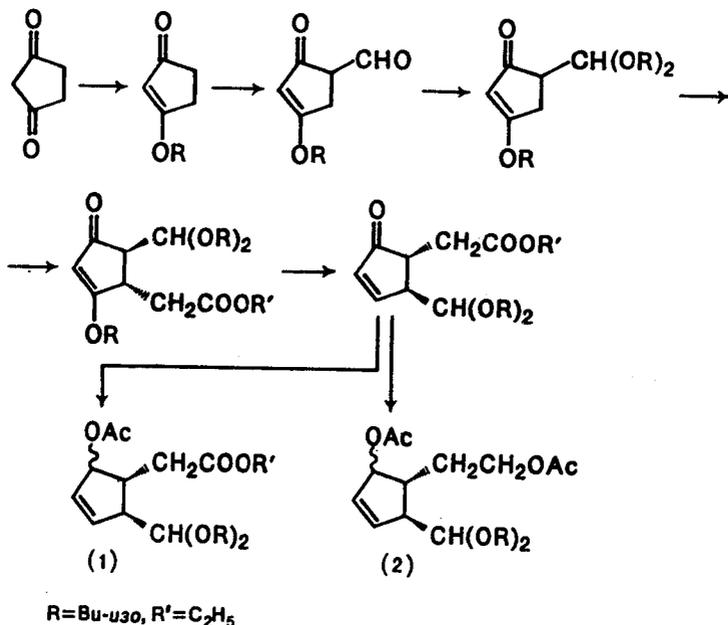


Thp — тетрагидропиранил

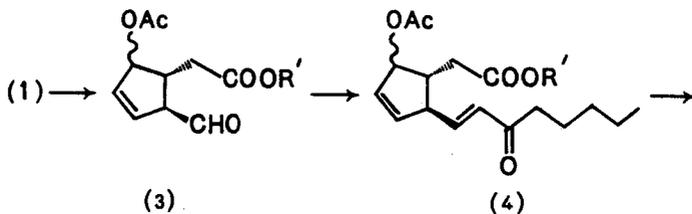
Отв. 1) При использовании бензолсульфоната алкилирование по тройной связи протекает в более мягких условиях (20 °С) и с более высоким выходом. 2) Восстановление тройных связей до двойных осуществляют гидрированием над катализатором Линдлара (Pd, отравленный солями свинца).

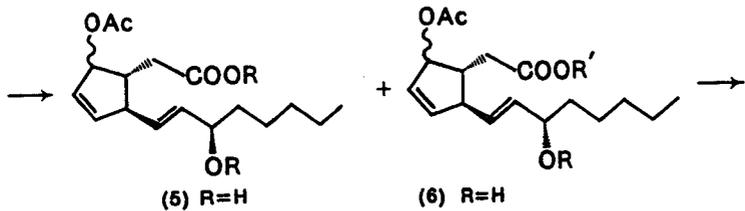
См.: Белослудцев Ю. Ю., Демин П. М., Мягкова Г. И. и др. // Био-орган. химия. 1988. Т. 14. С. 100—102.

6. Синтез рацемического простагландина осуществлен из синтонов (1) или (2), полученных по схеме:

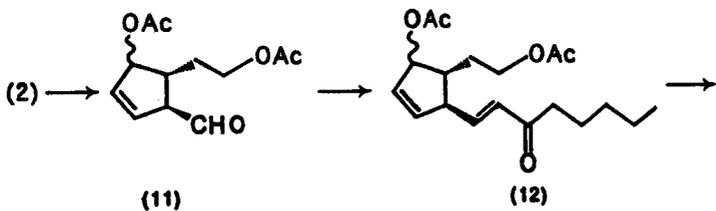
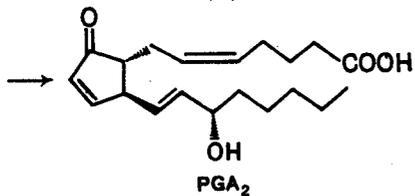
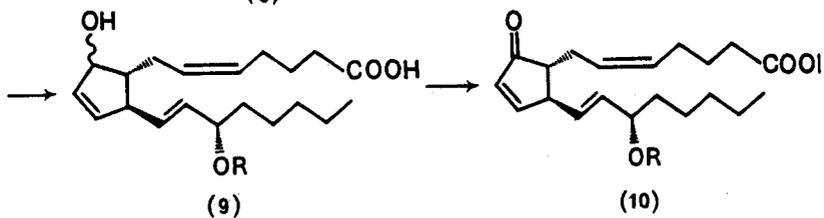
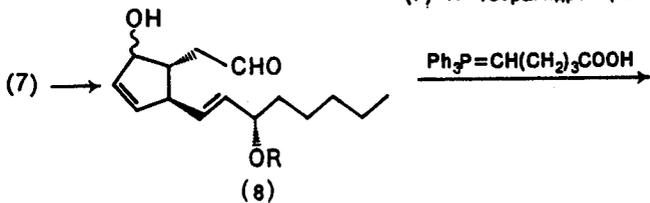


Дальнейший переход от синтонов к простагландину приведен ниже:





(7) R=тетрагидропиранил-2



(14) → → PGA₂

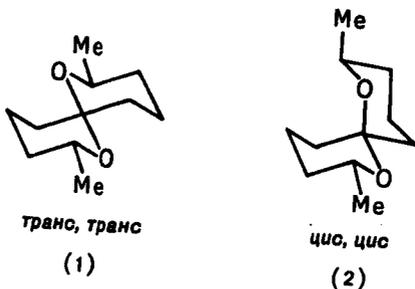
Какая функция в скрытой форме присутствует в синтонах (1) и (2)? Выход эпитерных по С-15 алиловых спиртов (5) и (6) и (13) и (14) количественный. Как удалось достичь высокой региоселективности восстановления оксогруппы в соединениях (4) и (12)?

О т в е т. 1) В синтонах (1) и (2) содержится в скрытой форме альдегидная группа. 2) С высокой региоселективностью протекает восстановление борогидридом цинка в диметоксиэтаноле.

См.: Лавич Ф. А., Лис Л. Г., Пан А. А. и др. // Ж. орг. хим. 1988. № 8. С. 1652—1660).

7. Сравните три варианта синтеза антибиотика циклосерина (см. с. 40). Какой из синтезов является экологически более чистым и почему?

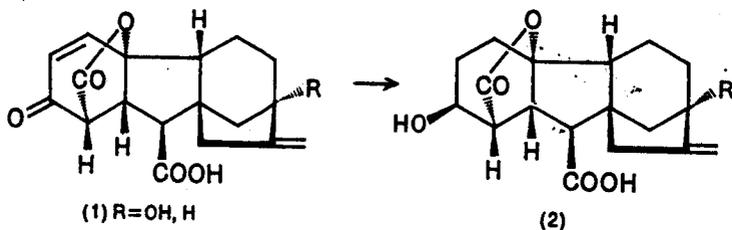
8. Хиральные спироацетали широко распространены как компоненты феромонов насекомых. Из секретов пчел (*Adrena bees*) выделены *транс*, *транс*- и *цис*, *транс*-2,8-диметил-1,7-диоксопиро[5,5]ундеканы. В процессе синтеза получают рацемические спироацетали в соотношении 3:2. Как выделить из этой смеси чистые диастереоизомеры?



О т в е т. Препаративное разделение (+)- и (-)-(1) и -(2) можно осуществлять методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на микрокристаллической триацетилцеллюлозе.

См.: Isaksson R., Liljefors T., Reinholdsson P. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984. № 3. P. 137—138.

9. Для получения аналогов природных гиббереллинов часто используют 3-оксо-гиббереллиновые кислоты. Как осуществить стереоселективное восстановление оксогруппы в положении 3 гиббереллиновых кислот в 3β-гидроксигруппу?

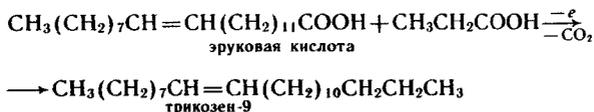


Ответ. Такое восстановление можно осуществить три-втор-бутилгидридоборатом калия (К-селектрид) в тетрагидрофуране. При получении гиббереллина A_4 (2; R=H) восстановлением оксопроизводного К-селектридом выход целевого изомера составляет 90%. Направленность реакции объясняется образованием боратного комплекса с участием β -карбоксильной группы, что создает стерические затруднения для образования α -изомера. Прибавление порошкообразного безводного KH_2PO_4 увеличивает выход гиббереллинов. Гиббереллины A_1 (2; R=OH) и A_4 (2; R=H) получены с выходом $\geq 95\%$ и стереоселективностью $\geq 95\%$.

См.: *Bell R. A., Turner J. V. // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 48. P. 4871—4872.*

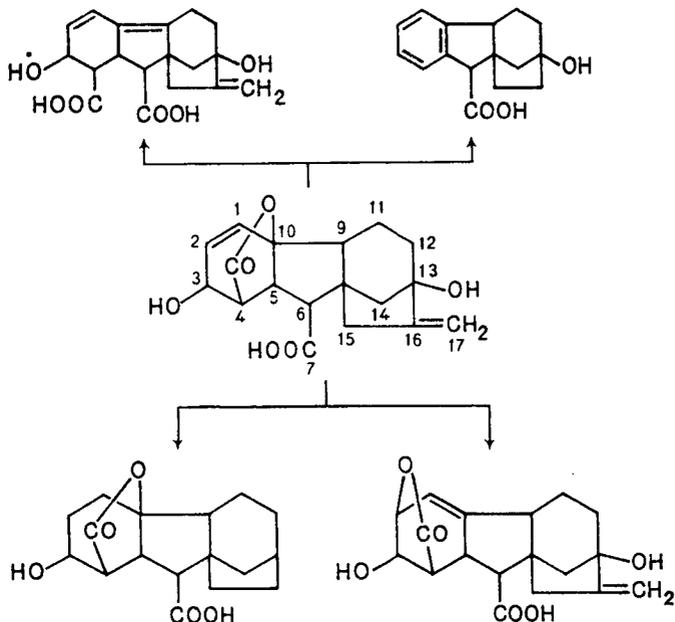
10. Половым аттрактантом домашней мухи является ненасыщенный углеводород (Z)-трикозен-9. Его синтез может быть осуществлен электрохимическим путем. Какие кислоты нужно взять для получения (Z)-трикозена-9? Напишите схему реакции.

Ответ. В реакции используют эруковую и пропионовую кислоты:



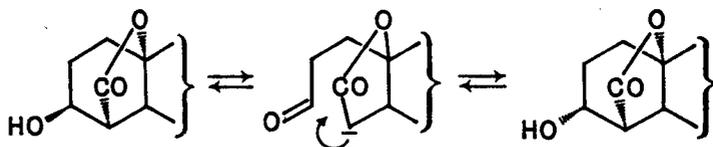
См.: *Yadav A. K., Tissot P. // Helv. Chim. Acta. 1984. V. 67. P. 1689—1701.*

11. Гибберелловая кислота легко подвергается различным превращениям, многие из которых проходят в очень мягких условиях, например:

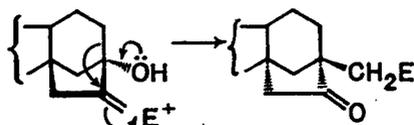


Какие превращения могут происходить с участием гидроксильных групп при С-3 и С-13? Напишите схемы реакций.

Отв е т. Гиббереллин GA₁ эпитеримизуется при С-3 по схеме:

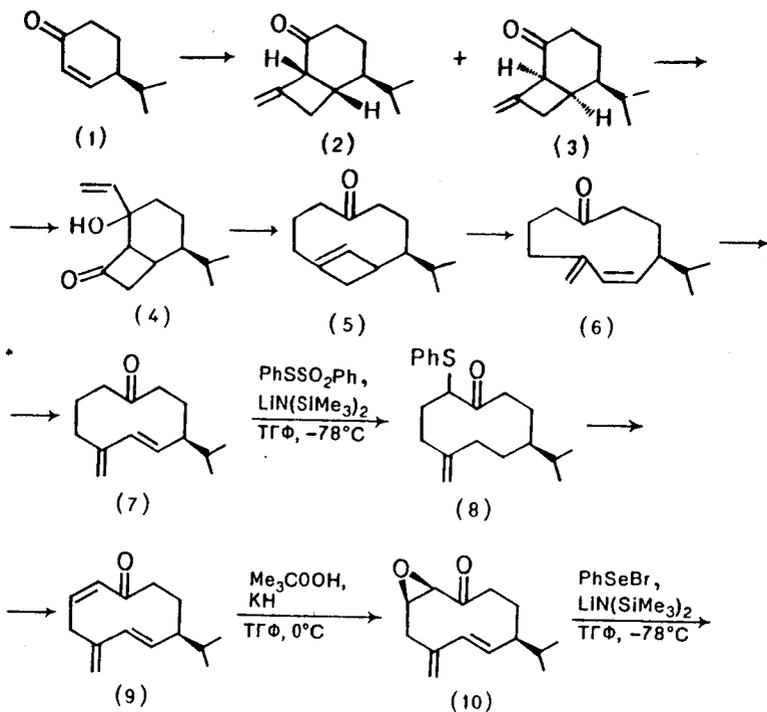


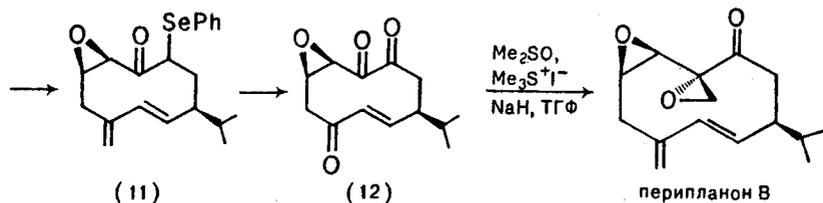
Все 13-гидроксипроизводные подвергаются инициируемой электрофилом перегруппировке Вагнера — Меервейна по схеме:



См.: Mander L. N. // Acc. Chem. Res. 1983. V. 16. P. 48—54.

12. Одна из схем синтеза периплана В — полового аттрактанта и феромона американского таракана (*Periplaneta americana*) приведена ниже:





Определите, какие из этих реакций могут протекать с высокой регио- и стереоселективностью?

О т в е т. Сульфенилирование соединения (7) (региоселективность 16:1), селенирование соединения (10) и эпоксидирование соединений (9) (4:1; смесь β - и α -эпоксидов) и (12)

См.: *Schreiber S. L., Santini C.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1984. V. 106. P. 4038—4039.

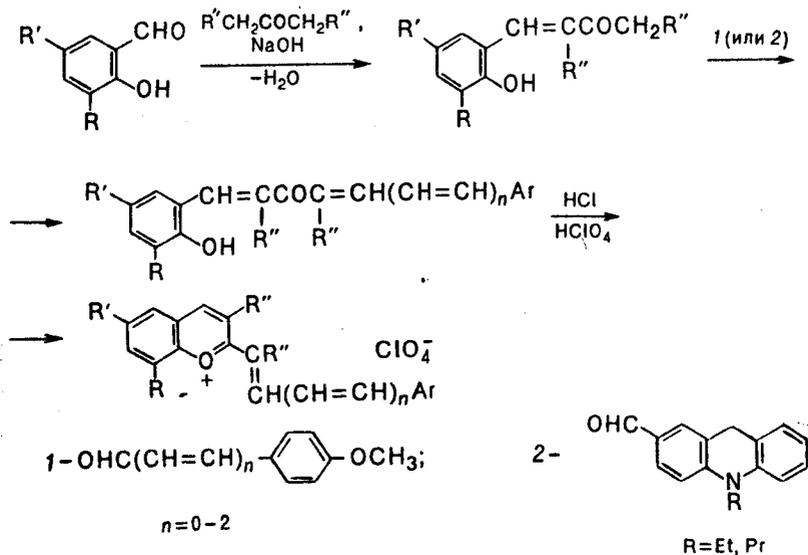
13. Азокрасители содержат сопряженные двойные связи и их окраска обусловлена $\pi^* \leftarrow \pi$ -переходами.

Как влияет введение электронодонорных и электроноакцепторных заместителей на свойства красителей? Как повлияют они на спектры поглощения?

О т в е т. Электронодонорные заместители влияют в основном на интенсивность полосы поглощения хромофорного ядра; электроноакцепторные заместители очень сильно изменяют спектр; в нем появляются новые полосы поглощения, несвойственные хромофорным ядрам.

См.: *Пилипенко А. Т., Савранский Л. И., Шептун В. Л.* // *Ж. орг. химии.* 1988. № 8. С. 1746—1754.

14. Бензопирилевые полиметиновые красители получают по схеме:



						20						
ATG	GCT	GTA	TTG	GCT	AAT	TTT	CTC	GCG	ATC	GCA	TCT	
Met	Ala	Val	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu	Ala	Ile	Ala	Ser	
	40							60				
TTT	TTT	GCG	ATT	TCG	TAT	GCA	CAA	CTC	GTT	CGG	ACT	
Phe	Phe	Ala	Ile	Ser	Tyr	Ala	Gln	Leu	Val	Arg	Thr	
							20					
		80							100			
TAT	ACA	TGC	GTT	CCT	ACT	ACA	ACC	ACA	ACG	ATA	ACA	
Tyr	Thr	Cys	Val	Pro	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Ile	Thr	
			120							140		
TCC	GCT	ACA	GCA	CTT	CCA	CAA	TGT	GAA	TAC	GAG	TCA	
Ser	Ala	Thr	Ala	Leu	Pro	Gln	Cys	Glu	Tyr	Glu	Ser	
	40				160							180
TGT	CGT	AAC	GCC	ATC	GAA	GAT	CTG	GCC	TCT	TTA	ATC	
Cys	Arg	Asn	Ala	Ile	Glu	Asp	Leu	Ala	Ser	Leu	Ile	60
						200						
CAG	ATA	TTG	AAA	TCA	TTG	AAT	AGC	AAC	AAC	TCC	GCT	
Gln	Ile	Leu	Lys	Ser	Leu	Asn	Ser	Asn	Asn	Ser	Ala	
							240					
AGT	AAA	GTA	CTT	ACC	GAA	GAC	ATC	ATA	CTG	AAG	TTA	
Ser	Lys	Val	Leu	Thr	Glu	Asp	Ile	Ile	Leu	Lys	Leu	
							80					
		260							280			
ATA	AAC	GGT	TTG	GTC	CTC	AGC	AGT	ACT	TGT	AAT	CAT	
Ile	Asn	Gly	Leu	Val	Leu	Ser	Ser	Thr	Cys	Asn	His	
			300							320		
AAG	AGT	ATT	CTT	GAA	TGC	AAC	TCA	GGT	ATT	CAA	GGC	
Lys	Ser	Ile	Leu	Glu	Cys	Asn	Ser	Gly	Ile	Gln	Gly	
			100									
				340								360
CTG	CTT	TCT	AGG	CCT	GGT	ATC	TAT	GGT	TCC	AGT	GGT	
Leu	Leu	Ser	Arg	Pro	Gly	Ile	Tyr	Gly	Ser	Ser	Gly	120
						380						
GTC	GGT	CCA	GGT	CAG	GCC	ACT	AAA	CCT	GCT	ACA	AGT	
Val	Gly	Pro	Gly	Gln	Ala	Thr	Lys	Pro	Ala	Thr	Ser	
	400							420				
GCA	AAA	GGG	AGT	ATT	GGC	ACT	ACC	AAT	GTA	AAA	GGA	
Gly	Lys	Gly	Ser	Ile	Gly	Thr	Thr	Asn	Val	Lys	Gly	
							140					

								460				
GTT	GAC	CCC	ATA	AAA	GGT	GTA	GAA	AGC	GTT	ACA	CCT	
Val	Asp	Pro	Ile	Lys	Gly	Val	Glu	Ser	Val	Thr	Pro	
			480									
ATA	AAA	AAT	ACA	AGT	GAT	AAA	GGT	AAC	AGT	500	GGT	GGT
Ile	Lys	Asn	Thr	Ser	Asp	Lys	Gly	Asn	Ser	Gly	Gly	
			160									
				520								540
AGT	AAT	AAC	GCA	GGT	CAT	AAT	GGA	AAT	GTA	GGT	AGT	
Ser	Asn	Asn	Ala	Gly	His	Asn	Gly	Asn	Val	Gly	Ser	180
					560							
GTC	GGT	AAA	GAG	GCA	CGT	GAA	GTC	TAC	AAG	GAT	GGT	
Val	Gly	Lys	Glu	Ala	Arg	Glu	Val	Tyr	Lys	Asp	Gly	
	580						600					
GTA	TGT	AAT	GTA	CCT	GAC	GTG	GGT	AAT	GTA	GGT	GGT	
Val	Cys	Asn	Val	Pro	Asp	Val	Gly	Asn	Val	Gly	Gly	
							200					
		620							640			
GTA	AGT	AAG	AAG	GAC	GTT	GTG	GGC	AAT	AGA	GGT	GGC	
Val	Ser	Lys	Lys	Asp	Val	Val	Gly	Asn	Arg	Gly	Gly	
			660							680		
GGC	GAT	AAA	GCT	GGT	GGG	ATA	GGT	AAT	ACT	AGT	GGT	
Gly	Asp	Lys	Ala	Gly	Gly	Ile	Gly	Asn	Thr	Ser	Gly	
			220									
					700							720
ATG	GAT	AAT	TTT	GGT	AAG	GTA	GGC	AAT	GGC	ATA	GGG	
Met	Asp	Asn	Phe	Gly	Lys	Val	Gly	Asn	Gly	Ile	Gly	240
					740							
AAT	AAA	GAT	GAA	TCA	GGA	AAT	GTA	GGT	AGT	GCG	GAC	
Asn	Lys	Asp	Glu	Ser	Gly	Asn	Val	Gly	Ser	Ala	Asp	
	760											
AAT	GTA	GAT	AAG	AAG	GAT	GGT	GTA	GGT	GAC	AAG	GAT	
Asn	Val	Asp	Lys	Lys	Asp	Arg	Val	Gly	Asp	Lys	Asp	
							260					
		800							820			
GAC	TCA	GGA	AAT	GTA	GGC	CGT	GAG	GAT	AAT	GAA	GAT	
Asp	Ser	Gly	Asn	Val	Gly	Arg	Glu	Asp	Asn	Glu	Asp	

AAG	AAG	GAT	GGT	GTA	GGT	AAG	AAA	GAT	GGC	GTA	AGT	840	860	
Lys	Lys	Asp	Gly	Val	Gly	Lys	Lys	Asp	Gly	Val	Ser	Gly	Val	
			280											
AAG	AAG	GAT	GAG	GTA	GGT	AAG	AAG	GAT	GAT	GTA	GGT	880	900	
Lys	Lys	Asp	Glu	Val	Gly	Lys	Lys	Asp	Asp	Val	Gly	Gly	Gly	
													300	
AAG	AAA	GAT	GGC	GTA	AGT	AAG	AAG	GAT	GAT	GTA	GGT	920		
Lys	Lys	Asp	Gly	Val	Ser	Lys	Lys	Asp	Asp	Val	Gly	Lys		
AAG	AAG	GAT	AGT	GTA	GGT	AAG	AAG	GAT	GGC	GTA	AGT	940	960	972
Lys	Lys	Asp	Ser	Val	Gly	Lys	Lys	Asp	Gly	Val	Ser	Lys	Lys	Ser
												320		324
AAG	AAG	GAT	GAT	GAA	GGT	AAG	AAG	GAT	GAT	GAA	GGT			
Lys	Lys	Asp	Asp	Glu	Gly	Lys	Lys	Asp	Asp	Glu	Gly	Lys		
AAG	AAG	GAT	GGT	GTA	GGT	AAC	ATG	GAT	GGT	GTA	AGT			
Lys	Lys	Asp	Gly	Val	Gly	Lys	Met	Asp	Gly	Val	Ser	Lys		
AAG	AAA	GAT	GGC	GTA	AGT	AAG	AAG	GAT	GAG	GTA	GGT			
Lys	Lys	Asp	Gly	Val	Ser	Lys	Lys	Asp	Glu	Val	Gly	Lys		
AAG	AAG	GAT	GAT	GTA	GGT	AAG	AAA	GAT	GGC	GTA	AGT			
Lys	Lys	Asp	Asp	Val	Gly	Lys	Lys	Asp	Gly	Val	Ser	Lys		
AAG	AAG	GAT	GAT	GTA	GGT	AAG	AAG	GAT	AGT	GTA	GGT			
Lys	Lys	Asp	Asp	Val	Gly	Lys	Lys	Asp	Ser	Val	Gly	Lys		
AAG	AAG	GAT	GGC	GTA	AGT	AAG	AAG	GAT	GAT	GAA	GGT			
Lys	Lys	Asp	Gly	Val	Ser	Lys	Lys	Asp	Asp	Glu	Gly	Lys		
973		980							1000					
AAG	AAG	GAT	GAT	GAA	GGT	AAG	AAG	GAT	GGT	GTA	GGT	Lys	Lys	
Lys	Lys	Asp	Asp	Glu	Gly	Lys	Lys	Asp	Gly	Val	Gly	Lys		
325														
AAG	ATG	GAT	GGT	GTA	AGT	AAG	AAG	GAT	GAT	GAA	GGT			
Lys	Met	Asp	Gly	Val	Ser	Lys	Lys	Asp	Asp	Glu	Gly	Lys		
												1040		
			340											

1060											1080
AAG	AAG	GAT	GGT	GTA	GGT	AAG	ATG	GAT	GGC	GTA	AGT
Lys	Lys	Asp	Gly	Val	Gly	Lys	Met	Asp	Gly	Val	Ser
											360

1100											
AAG	AAG	GAT	GAT	GAA	GGT	AAG	AAG	GAT	GGT	GTA	GGT
Lys	Lys	Asp	Asp	Glu	Gly	Lys	Lys	Asp	Gly	Val	Gly

1120					1140						
AAT	AAA	GAT	GAT	GAA	GGT	AAT	GCA	GGA	GGT	GCC	GAT
Asn	Lys	Asp	Asp	Glu	Gly	Asn	Ala	Gly	Gly	Ala	Asp
											380

1160						1180					
AAA	ACT	GGT	GGC	GCA	GGT	AAT	TCA	GGC	GGC	ATA	GAA
Lys	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Asn	Ser	Gly	Gly	Ile	Glu

1200											1220
AAT	ACA	AAT	GCC	TCA	GGA	AAT	GAC	GGT	GGT	GTG	ACC
Asn	Thr	Asn	Ala	Ser	Gly	Asn	Asp	Gly	Gly	Val	Thr
											400

1240											1260
AAA	GTA	GAC	AAC	GTA	GGT	AAG	AAG	GAT	GGT	GAA	GAT
Lys	Val	Asp	Asn	Val	Gly	Lys	Lys	Asp	Gly	Glu	Asp
											420

1280											
AAT	AAA	AAT	GGT	GTT	GGT	AAT	AAA	GGT	GAT	GCC	GAT
Asn	Lys	Asn	Gly	Val	Gly	Asn	Lys	Gly	Asp	Ala	Asp

1300						1320					
AAA	GCT	AGT	GGA	GTA	GAT	AAT	AAT	GAT	AGT	TTA	GAA
Lys	Ala	Ser	Gly	Val	Asp	Asn	Asn	Asp	Ser	Leu	Glu
											440

1340						1360					
AAT	GCT	GGA	AGG	ATA	GGC	AAT	GCC	GAT	GGA	ATA	AAT
Asn	Ala	Gly	Arg	Ile	Gly	Asn	Ala	Asp	Gly	Ile	Asn

1380											1400
AAT	ACG	AGT	GGT	GTA	AAT	AAT	ATA	AGT	GAC	ATA	GAA
Asn	Thr	Ser	Gly	Val	Asn	Asn	Ile	Ser	Asp	Ile	Glu
											460

1420											1440
AAT	TCA	GGA	GGT	CTA	GGC	AAT	ACA	AGT	GGT	TTA	GAT
Asn	Ser	Gly	Gly	Leu	Gly	Asn	Thr	Ser	Gly	Leu	Asp
											480

						1460						
AGT	TTA	GGT	GGC	GCA	GAT	AAT	ACA	AAA	AAT	TCA	GGT	
Ser	Leu	Gly	Gly	Ala	Asp	Asn	Thr	Lys	Asn	Ser	Gly	

	1480						1500					
CGC	ACT	ATA	GTC	AAT	AAT	AAT	GGT	ATT	ATT	GCT	ACT	
Arg	Thr	Ile	Val	Asn	Asn	Asn	Gly	Ile	Ile	Ala	Thr	

		1520						1540				
AAT	GGA	GAT	AAT	AAT	GTT	GGA	AGT	AAA	GGT	ACT	GCA	
Asn	Gly	Asp	Asn	Asn	Val	Gly	Ser	Lys	Gly	Thr	Ala	

			1560							1580		
AAT	GAC	CAA	GGA	GGT	AAC	GGA	GAT	ACA	TCG	GTT	AGT	
Asn	Asp	Gln	Gly	Gly	Asn	Gly	Asp	Thr	Ser	Val	Ser	

				1600							1620	
GAA	GGA	AAT	GGA	AGT	AAT	GAC	TCT	GGT	AAT	TCT	GAG	
Glu	Gly	Asn	Gly	Ser	Asn	Asp	Ser	Gly	Asn	Ser	Glu	540

					1640							
AAA	AAC	GAT	AAT	CCT	GTG	TTA	GAC	GTT	AGT	CTC	CCT	
Lys	Asn	Asp	Asn	Pro	Val	Leu	Asp	Val	Ser	Leu	Pro	

	1660						1680					
GGA	AAG	AAG	ATT	ATG	TCC	ATA	AAT	GTG				
Gly	Lys	Lys	Ile	Met	Ser	Ile	Asn	Val				

Учебное пособие

Тонкий органический синтез

Редактор *Пастушенко М. Н.*
 Художественный редактор *К. К. Федоров*
 Технический редактор *В. В. Лебедева*
 Корректор *М. В. Черниховская*

ИБ №

Сдано в набор 14.09.90. Подписано в печать 15.01.91. Формат 60×88¹/₁₆. Бум. офс. № 2. Гарнитура Литературная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 12,94. Усл. кр.-отт. 11,52. Уч.-изд. л. 12,94. Тираж 5600 экз. Заказ 1367. Цена 1 р. 20 к.

Саратовский ордена Трудового Красного Знамени полиграфический комбинат Министерства печати и массовой информации РСФСР. 410004, Саратов, ул. Чернышевского, 59.

Отпечатано с готовых пленок Московской тип. № 9 НПО «Всесоюзная книжная палата» Государственного комитета СССР по печати. 109033, Москва, Волочаевская ул., 40.