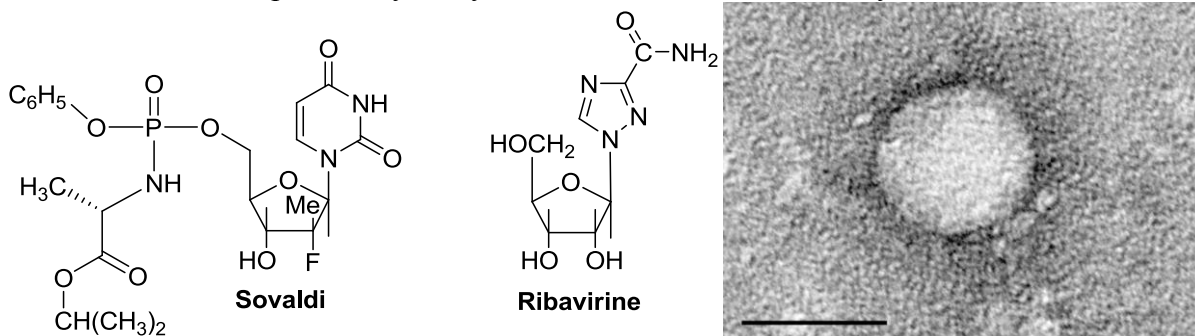


Революция в лечении гепатита С

Гепатит С – одна из распространенных разновидностей гепатита, опасная своим скрытым и фактически хроническим характером. Эта опасность усугубляется тем, что против гепатита С до сих пор нет вакцины (в отличие от гепатита В), а лекарственная терапия сложна, мучительна и не очень эффективна. Гепатит С вызывается РНК вирусом, т.е. вирусом, состоящим из гликопротеиновой оболочки, в которую завернута рибонуклеиновая кислота и несколько ферментов. Проникая в клетку хозяина, вирус сбрасывает оболочку, с помощью фермента обратная транскриптаза (ОТ) синтезирует собственную ДНК, которая прикрепляется к ДНК хозяина и, используя весь его клеточный аппарат, начинает собственный белковый синтез и полное самовоспроизводство. 8 апреля 2013 года в США был разрешен к применению препарат *софосбувир* (коммерческое имя *совальди*), представляющий собой нуклеотид на основе урацила. Лечение гепатита С с помощью совальди особенно эффективно, когда он применяется в комбинации с другим известным противовирусным средством – рибавирином. Механизм действия совальди, как и некоторых других подобных препаратов, например, ацикловира (средство против вируса герпеса) заключается в блокаде фермента РНК-полимеразы, что прекращает синтез новых вирусных частиц. Эффективность препарата оказалась настолько высокой (курс лечения – 2–3 недели, излечиваемость – 97–100%), что только за первые 9 месяцев 2014 г. объем его продаж превысил 8.5 млрд. долларов, т.е. он сразу ворвался в число ведущих лекарственных блокбастеров (так называют препараты с объемом продаж более 1 млрд. долларов год). Недостаток препарата – его дороговизна (1.9–2.5 млн. руб за курс лечения), обусловленная тем, что в его молекуле пять хиральных центров, каждый из которых должен иметь строго определенную конфигурацию. Тем не менее, утверждают, что для бедных афро-азиатских стран курс лечения удалось уложить в сумму, не превышающую \$300. Интересна история совальди. Препарат был впервые получен в небольшой (штат около 100 человек) фармацевтической фирме под названием Pharmasset, базировавшейся в Принстоне. Видя потенциал вещества, известный фармацевтический гигант Gilead Sciences в 2011 году приобрел Pharmasset за 11 млрд. долларов и за короткое время довел препарат до аптечного прилавка. Как следует из изложенного, эта огромная сумма уже должна была с лихвой окупиться.



Вирус гепатита С (электронная микрография: показан масштаб в 50 нм).

А.Ф. Пожарский, по материалам журнала *Chemical and Eng. News*, 2014, December 8, p. 11.

Трифторметильный анион

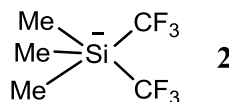
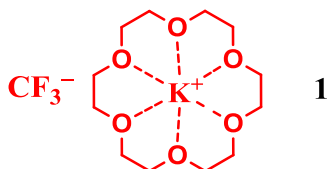
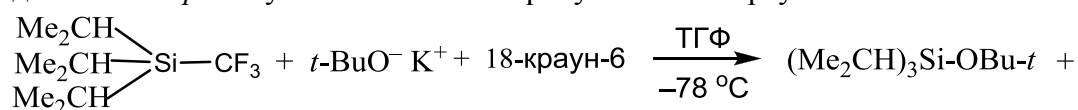
Разработка прямых и дешевых методов введения фтора или фторсодержащих групп в органические соединения имеет огромное значение, особенно для создания новых лекарств (см., например, выше структуру совальди), полимерных и электронных материалов. Проблема усугубляется тем, что прямое фторирование СН-связей из-за окислительной активности фтора, как правило, чрезвычайно неселективно и ведет к деструкции. В этом отношении внимание исследователей давно привлекал трифторметильный анион, который можно было бы использовать как нуклеофил при введении CF_3 группы. До сих пор все попытки синтеза этого аниона были неудачными, если не считать его фиксацию в неоновой матрице при 5 К с помощью ИК-

спектроскопии. Считалось, что причина неустойчивости аниона CF_3^- кроется в его быстром разложении на дифторкарбен и фторид-анион, чему способствует металлический противоион. Недавно группе известного химика Пракаша (K.S. Prakash, см. фото) из ун-та Южной Калифорнии удалось получить и описать трифторметилкалий. Их успех определялся тремя факторами: а) использованием подходящего предшественника, б) работой при низкой температуре (ТГФ при -80°C) и в) использованием в качестве противоиона иона K^+ , «обернутого»



Профессор К.С. Пракаш (фото АФП, 2007 г.).

циклическим эфиром 18-краун-6, что позволило как бы нейтрализовать K^+ и не дать ему оторвать анион F^- от CF_3^- . Лучшие результаты были получены, когда исходным соединением служил трифторметилтриизопропилсилан (TIPSiCF_3). Его обрабатывали в безводном ТГФ *трет*-бутилатом калия в присутствии 18-краун-6:



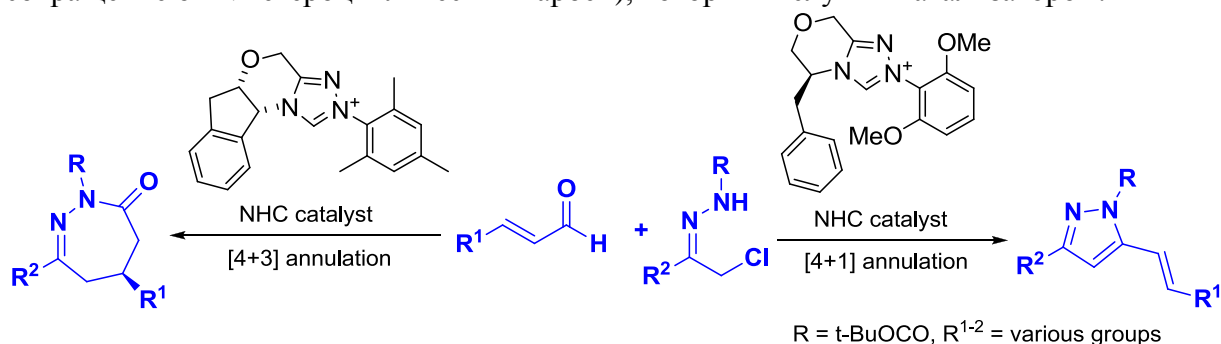
Комплекс **1** не был выделен в твердом виде, но его существование в растворе при -78°C в течение нескольких дней было зафиксировано с помощью ^{19}F и ^{13}C спектров ЯМР. Так, в углеродном спектре CF_3^- присутствует четкий квартет при $\delta = 175.0$ м.д. с соотношением линий 1:2:2:1 и огромной константой спин-спинового расщепления $J_{\text{C-F}} = 430$ Гц, а во фторном спектре имеется сигнал фтора при $\delta = -18.7$ м.д. Как и ожидалось, CF_3^- -анион очень основен: он постепенно протонируется растворителем или краун-эфиром, превращаясь в трифторметан, CF_3H , присутствие которого постоянно регистрируется в спектрах ЯМР (для замедления этого процесса и нужна низкая температура). Интересно, что если вместо TIPSiCF_3 использовать его более доступный триметильный аналог (реагент Руперта-Пракаша), большая часть образующегося трифторметильного аниона связывается в пентакоординированный кремниевый комплекс **2**. Проведено девять различных реакций с этим анионом. Он метилируется, присоединяется к карбонильной группе альдегидов и кетонов, при действии CO_2 образует трифторуксусную кислоту и т.д. Однако выходы в лучшем случае достигают 76%, а в большинстве случаев они умеренные или даже низкие. Тем не менее, регистрация и исследование аниона CF_3^- считается важным событием в органической химии. Неслучайно статья опубликована в престижном журнале под рубрикой «Очень важная статья».

А.Ф. Пожарский, по материалам журнала *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, 53, p. 1–5.

Новая идея в органическом синтезе

Последние два-три десятилетия отмечены огромным прогрессом в дизайне новых катализаторов и понимании механизма их действия. Достаточно вспомнить органические металлокомплексы для реакций кросс-сочетаний, метатезиса и хиральных синтезов, которые привели к присуждению трех Нобелевских премий только в двухтысячные годы. На этой волне в органическом синтезе возникла новая идея: нельзя ли, просто заменяя один катализатор другим, направлять взаимодействие одних и тех же веществ в сторону совершенно разных продуктов? Пока что таких примеров немного, но их число увеличивается, и журналы охотно принимают

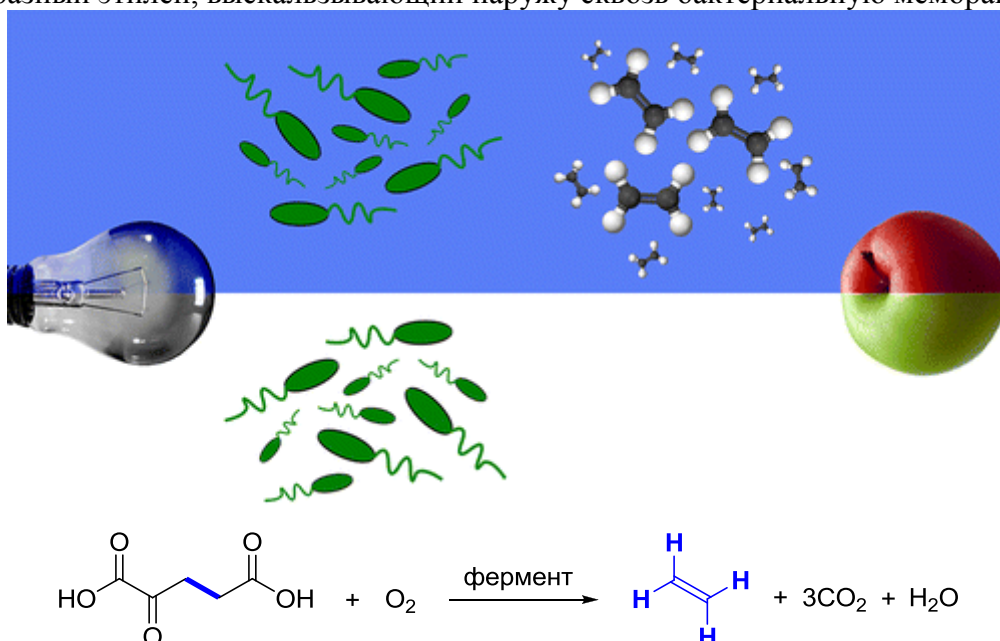
подобные работы к печати. Вот свежий пример, касающийся реакции циклоприсоединения еналей к гидразонам. Следует иметь в виду, что в ходе реакции соль триазолия, отщепляя протон связи С–Н, превращается в карбен (NHC – сокращение от N-гетероциклический карбен), который и служит катализатором.



А.Ф. Пожарский, по материалам журнала *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, DOI: 10.1021/ja510737n.

Зеленая альтернатива нефтяному этилену

Известно, что этилен, в огромных количествах производящийся нефтяной промышленностью, является не только ключевым веществом для получения многих полезных продуктов крупнотоннажного органического синтеза, но и проявляет необычные свойства гормона созревания в мире растений. Он вызывает расщепление крахмала на более простые сахара, способствует изменению цвета кожуры и делает плоды мягче. Производители фруктов и овощей уже давно используют обогащенную этиленом атмосферу для дозревания еще зеленых плодов на месте. Выгодно всем: упрощается транспортировка, а потребитель получает доступ к фруктам и овощам круглый год. Вместе с тем, природных источников молекулярного этилена не так много, поэтому альтернативные безопасные технологии его производства без нефти исключительно актуальны. Свой "зеленый" вклад в эту область внесли итальянские биохимики из ун-та Тренто, которые модифицировали бактерии *Escherichia coli* с помощью гена, запускающего в присутствии сахара арабинозы особый фермент. Этот фермент превращает 2-оксоглутарат, интермедиат цикла лимонной кислоты, в газообразный этилен, выскальзывающий наружу сквозь бактериальную мембрану.

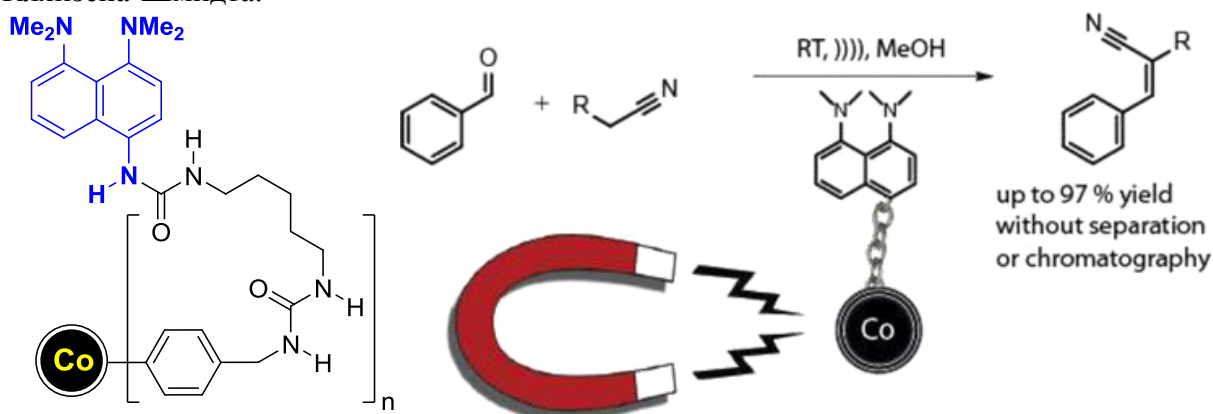


Уже экспериментально проверено, что такие измененные бактерии ускоряют созревание томатов, киви и яблок при искусственном освещении.

В.А. Озерянский, по материалам журнала *ACS Synth. Biol.*, **2014**, DOI: 10.1021/sb5000077.

Новый материал на основе "протонной губки"

Классическая "протонная губка" или 1,8-бис(диметиламино)нафталин уже давно стала мерилом суперосновности в мире органических оснований. Это простое и доступное соединение позволяет относительно легко модифицировать его структуру введением различных заместителей. Только за последнее десятилетие таким путем были получены гетерогенный катализатор на подложке из силикагеля (Испания, 2004), привитое основание на поверхности фуллерена C_{60} (Япония, 2005), флуоресцентный сенсор на протоны (Китай, 2005), колориметрические индикаторы (США, 2010; Ростов-на-Дону, 2011, 2013), фосфиновые лиганды для реакций кросс-сочетания (оказались неактивными в этих реакциях, но это нужно было проверить; Канада, 2012). Не обошли стороной и так называемую магнитную химию, нацеленную на быстрое и простое отделение катализатора, временно работающего в почти гомогенных условиях. Так, швейцарские химики (среди них, кстати, двое являются сооснователями швейцарской компании TurboBeads LLC, занимающейся разработкой и коммерческим продвижением магнитных наноматериалов) привязали молекулы "протонной губки" через положение 4 к наночастицам кобальта, покрытых углеродной оболочкой (посадили на магнитный якорь, как образно показано внизу на схеме). Новый материал устойчив к гидролизу в диапазоне от pH 4 до pH 9.5, имеет размеры частиц 20–60 нм, может быть легко диспергирован в реакционной массе с помощью ультразвука, а после окончания реакции собран небольшим неодимовым магнитом за время < 1 мин. Как и положено катализатору, "протонная губка" в таком модифицированном виде работает в количестве 2 ммоль% и хорошо справляется с реакциями конденсации Кневенегеля и Кляйзена-Шмидта.



Напомним, что незамещенная "протонная губка" – весьма посредственный катализатор из-за своей кинетической неактивности. Важно также отметить, что новый материал отвечает принципам "зеленой" химии, а его создание стало возможным благодаря использованию 4-аминопроизводного "протонной губки", синтез которого разработан на нашей кафедре и опубликован в журнале *Russ. Chem. Bull.*, **1997**, DOI: 10.1007/BF02505681. Швейцарские химики ссылаются на эту работу.

В.А. Озерянский, по материалам журнала *J. Org. Chem.*, **2014**, DOI: 10.1021/jo501913z.



28 января стало известно об утверждении ассистента кафедры органической химии ЮФУ А.С. Антонова в степени кандидата химических наук (приказ Министерства образования и науки РФ № 18/нк от 20.01.2015).

Выпуск подготовлен 18 февраля 2015 г.