

ИЗ ЖИЗНИ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

Н. Т. БЕРБЕРОВА

Астраханский государственный технический университет

FROM LIFE OF FREE RADICALS

N. T. BERBEROVA

The intensive studies of radicals in many chemical and biochemical reactions are examples of the intensive development of free radicals chemistry. The behavior of active and stable radicals has similar and dissimilar properties. The characteristic reactions for active and stable radicals are discussed.

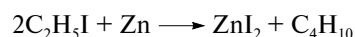
Интенсивное развитие химии свободных радикалов продемонстрировало широкое участие радикалов во многих химических и биохимических реакциях. Поведение активных и стабильных радикалов имеет общие черты, но и много существенных отличий. Рассматриваются реакции, характерные для активных и стабильных радикалов.

www.issep.rssi.ru

Известные химики Д. Нонхибел и Дж. Уолтон в предисловии к своей книге “Химия свободных радикалов” назвали область исследования свободных радикалов Золушкой органической химии. В действительности же свободные радикалы в природе и в жизни встречаются очень часто, вероятно, даже чаще, чем реакции, связанные с перемещением электронных пар.

ОТКРЫТИЕ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

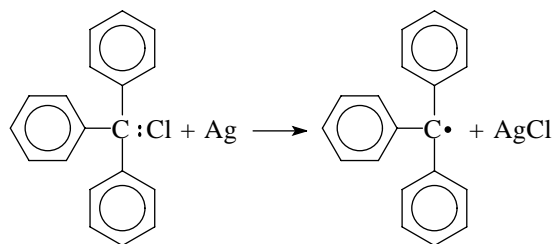
Итак, что же такое радикалы и от чего они свободны? Для ответа на этот вопрос придется вспомнить историю термина “радикал”. Этот термин впервые ввел А.Л. Лавуазье. Он назвал радикалом элемент или группу элементов, которые при соединении с кислородом дают оксид либо кислоту. Кислородная теория просуществовала недолго. Затем радикалом стали называть группу элементов, остающихся без изменений в химических реакциях при различного рода превращениях, переходящих из одного соединения в другое. Например, метильный радикал входит в состав метана, метилового спирта, хлористого метила, уксусной кислоты и многих других соединений. Число таких радикалов росло: этил, бензоил, циан, радикал аммония. Но в чистом виде радикал получить никак не удавалось. Наконец Э. Франкланд в 1849 году нагрел иодистый этил с цинком и получил, как он полагал, свободный радикал — “этил”. Вот мы и добрались до слова “свободный” — имеется в виду радикал в чистом виде, не соединенный ни с чем. Но Франкланд, к сожалению, ошибся. Оказалось, что полученный газ имеет молекулярный вес в два раза больше, чем этил, это был бутан:



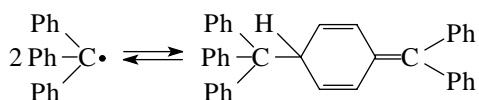
Аналогичную ошибку допустил и А.В.Г. Кольбе: в известных опытах по электролизу карбоновых солей он принял этан за метил. Одного и другого подвело отсутствие на тот момент надежного способа определения молекулярной массы. После того как С. Каннищаро сформулировал понятие молекулярного веса и появились методы определения молекулярного веса газов, оказалось, что свободный радикал по-прежнему не получен. От эйфории по поводу существования свободных

радикалов перешли если не к полному их отрицанию, то по крайней мере к дискуссиям, которые продлились почти пятьдесят лет вплоть до 1900 года. Принято считать, что именно с того года и с имени Мозеса Гомберга начинается настоящая химия свободных радикалов.

Гомберг провел реакцию Франкланда, но с другими реагентами. В бензоле в атмосфере инертного газа он действовал серебром на хлористый трифенилметил и получил желтый раствор. В желтый цвет раствор окрашивал трифенилметильный радикал



Из раствора затем выпадали кристаллы белого цвета — это был уже димер, образованный из трифенилметильного радикала



Реакция обратима. В растворе одновременно присутствуют две формы: свободный трифенилметильный радикал и его димер. Так Гомберг наконец-таки получил радикал не в связанном, а в свободном состоянии — первый химически стабильный свободный радикал. Гомберга перепроверяли множество раз. Но на этот раз ошибки не произошло — это был действительно свободный радикал.

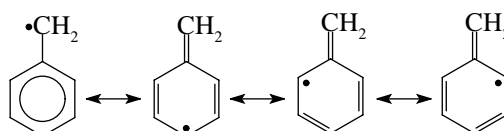
КАК ОТЛИЧИТЬ АКТИВНЫЙ РАДИКАЛ ОТ СТАБИЛЬНОГО

Радикалами называют атомы или группы атомов, имеющие неспаренный электрон. Радикалы условно можно разделить на две большие группы: активные и стабильные. Ведут себя обе группы по-разному, и функции их в химических процессах различны.

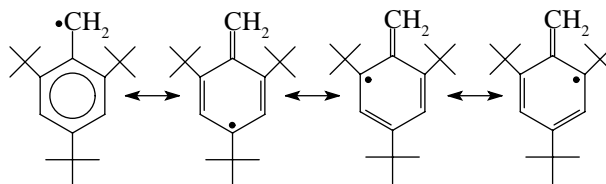
Прежде всего следует уточнить, что в химии термины “активный” и “стабильный” относятся к двум различным по смыслу категориям. Активность — понятие кинетическое, то есть имеется в виду скорость протекания химических реакций с этими веществами. Стабильность — понятие термодинамическое, характеризующее равновесное состояние системы. Существует большое количество стабильных веществ (например, металлоорганических), которые даже при нагревании не распадаются, но очень активны по отношению к протону: такие вещества не выдерживают контакта с

водой. В химии радикалов так сложилось, что эти различные термины используются для оценки активности в кинетическом смысле.

Стабильность радикалов в первую очередь связана с возможностью делокализации (распределения) электрона по молекуле. Бензильный радикал является классическим примером стабильных радикалов — электрон в бензильном радикале может находиться в четырех положениях, каждое из которых отвечает резонансной форме бензильного радикала:

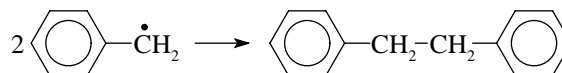


Не менее существенным фактором, влияющим на стабильность радикала, является пространственный фактор — наличие групп, прикрывающих реакционный центр с неспаренным электроном. Природа заместителя (донорный или акцепторный) существенным образом не влияет на стабильность радикала, поскольку радикал — частица незаряженная, важно блокировать доступ к реакционному центру. Гораздо более значимую роль играют объемность заместителя, его разветвленность, так называемая лохматость. В бензильный радикал в положения 2,4,6 достаточно ввести третичные бутильные группы (своеобразные зонтики), и стабильность его значительно повысится, так как места максимальной концентрации неспаренного электрона будут блокированы:



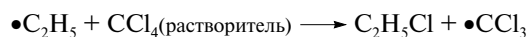
В радикале Гомберга на стабильность радикала работают оба фактора: неспаренный электрон делокализуется по десяти резонансным формам, кроме того, фенильные кольца надежно прикрывают центральный углеродный атом.

Для стабильных радикалов весьма характерны реакции димеризации. Так, если в ходе реакции образуется бензильный радикал, то всегда можно зафиксировать образование димерного продукта — дибензила:

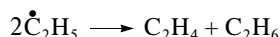


В метильном, этильном, фенильном и им подобных радикалах отсутствуют стабилизирующие факторы, и потому их активность очень велика. Зафиксировать

какими-либо физико-химическими методами такие радикалы в растворе практически невозможно — их жизнь слишком коротка. Димеры в растворе образуют в ничтожных количествах. Активный радикал в растворе предпочитает оторвать атом от растворителя:



Кроме того, активный радикал может отдать другому радикалу атом водорода, при этом образуются олефин и алкан (реакция диспропорционирования):



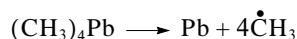
В растворе активные радикалы окружены молекулами растворителя, и поэтому их столкновение с молекулами растворителя гораздо вероятнее, чем друг с другом. Это означает, что димеризация и диспропорционирование в растворе — менее вероятные реакции по сравнению со взаимодействием с растворителем.

Почему же тогда Франкланд и Кольбе получали димерные продукты с количественным выходом? Дело в том, что они проводили реакции на поверхности, а не в растворе. Метильные, этильные и другие активные радикалы адсорбировались на поверхности цинка (в опытах Франкланда) и на аноде (в опытах Кольбе), создавалась значительная их концентрация, и димеризация становилась главенствующим направлением их взаимодействия.

КАК ПОЙМАЛИ АКТИВНЫЕ РАДИКАЛЫ

Чрезвычайно высокая реакционная способность активных органических радикалов долго не позволяла их как-либо зафиксировать. Активные неорганические радикалы уже научились генерировать: атомарный хлор при действии кванта света на молекулу хлора (цепная фотореакция Боденштейна между хлором и водородом, еще раньше реакция металепсии Дюма при действии кванта света на смесь метана и хлора). Атомарный водород получали по методу Роберта Вуда пропусканием тихих электрических разрядов через разреженный слой водорода.

Наконец, в 1928 году благодаря гениально простому опыту Фридриха Панета удалось зафиксировать метильные радикалы и определить среднюю продолжительность их жизни. Панет использовал в качестве источника метильных радикалов тетраметилсвинец, который при нагревании легко разлагается:



На рис. 1 приведена схема прибора Панета. В стеклянную термостойкую трубку с постоянной скоростью подается ток газа (в данном случае водорода), который увлекает за собой летучий тетраметилсвинец из про-

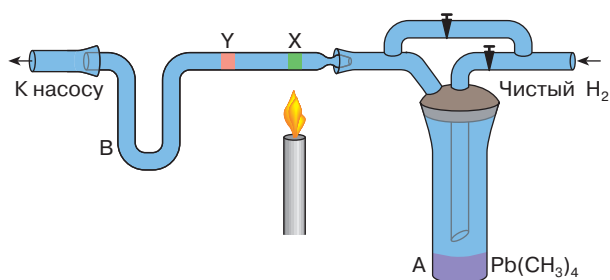
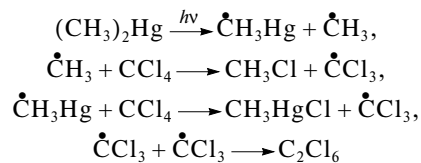


Рис. 1. Установка Панета для фиксации свободных радикалов

бирки А. На внутренний диаметр термостойкой трубки заранее наносится металлическое зеркало из свинца или другого металла, способного реагировать с метильными радикалами (зона Y). На расстоянии примерно 30 см от металлического зеркала (подбирается экспериментально) под трубкой помещается газовая горелка. Тетраметилсвинец, попадая в нагретую горелкой зону X, разлагается, тяжелые атомы свинца остаются на стекле, образуя новое металлическое зеркало, а свободные метильные радикалы летят дальше с током водорода и реагируют с нанесенным заранее металлическим зеркалом. Вновь образовавшийся тетраметилсвинец конденсируется в ловушке В.

Зная расстояние XY и скорость потока газа, можно подсчитать среднюю продолжительность жизни свободных метильных радикалов. В токе водорода и при разрядении 1–2 мм рт.ст. среднее время жизни метильных радикалов составляет примерно 0,0084 с. Теперь понятно, что выделить их было невозможно.

Через год были получены доказательства существования активных радикалов в растворе. Г.А. Разуваев и В.Н. Ипатьев показали, что при фотоллизе диметилртути в четыреххлористом углеводе образуются метилмеркурхлорид, хлористый метил и тетрахлорэтан. Появление всех этих продуктов можно было объяснить гомолизом связи $\text{CH}_3\text{—Hg}$ и выходом образовавшихся радикалов в раствор:

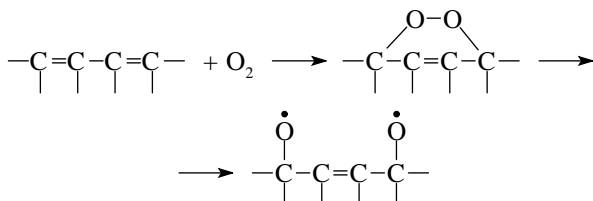


ЭТОТ ВОЛШЕБНЫЙ α -ТОКОФЕРОЛ

Одними из характерных реакций активных радикалов являются цепные реакции. Стабилизируясь путем отрыва какого-либо атома от растворителя или первой попавшейся молекулы, радикал порождает образование нового активного радикала из молекулы, с которой он

столкнулся. Все повторяется сначала до тех пор, пока цепь не оборвется за счет сдвигания одноименных (димеризация) или разноименных (рекомбинация) радикалов.

Активные радикалы могут образовываться в жидких жирах при стоянии их на воздухе. Как известно, в состав жидких жиров входят глицериды непредельных кислот. Сопряженные двойные связи окисляются кислородом воздуха до пероксида, который затем распадается с образованием свободных радикалов:



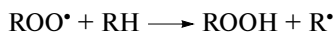
Возникшие радикалы вызывают полимеризацию непредельных кислот как по диеновым, так и по изолированным С=С-связям. Чем больше в жидком масле содержится сопряженных двойных связей, тем быстрее оно полимеризуется. Например, льняное масло, из которого изготавливается олифа, полимеризуется под действием кислорода воздуха медленнее, чем тунговое масло, дающее знаменитый китайский лак, поскольку в тунговом масле в состав глицерида входит олеостеариновая кислота с тремя сопряженными двойными связями.

Свободнорадикальное окисление жиров может приводить и к негативным последствиям. Особенно это относится к липидам. Вспомним, что липиды – это жироподобные вещества, входящие в состав всех живых клеток. Липиды чрезвычайно легко окисляются. Окисление идет по цепному механизму.

Инициирование цепи:



Развитие цепи:



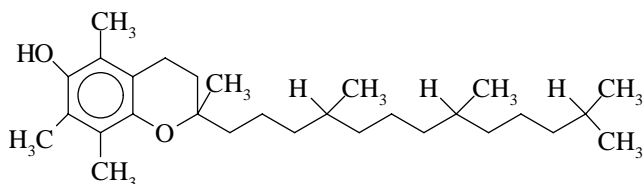
Обрыв цепи:



Активный радикал R^\bullet часто возникает под действием света или ионов переменной валентности. Перекисное окисление липидов может привести к драматическим последствиям в организме: происходят дестабилизация и нарушение барьерных функций биологических мембран, в результате чего могут развиваться различные заболевания, в том числе катаракта, артрит, ишемия и многие другие. Перекисное окисление липидов биоло-

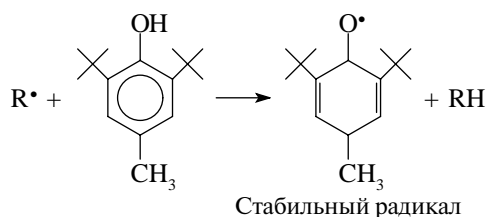
гических мембран воздействует на функциональную систему, с помощью которой реализуются реакции организма на эмоционально-стрессовые воздействия, а также формируются невротические расстройства. Одним из физиологических следствий этих процессов считается гипоксию и нарушение микроциркуляции в тканях мозга.

Кроме того, перекисное окисление липидов является нормальным физиологическим процессом – первой стадией образования эйкозанов, мощных регуляторов гормональной активности. Отрицательное воздействие перекисного окисления липидов наблюдается лишь в случае ослабления клеточных защитных систем. До поры до времени человек не поддается недугам, хотя перекисные процессы идут в организме. Срабатывают защитные клеточные системы. Одним из главных компонентов этой защитной системы является витамин Е – α -токоферол:



α -Токоферол способен прервать цепную реакцию за счет образования стабильного радикала. Соединения, легко превращающиеся в стабильные радикалы, могут быть ингибиторами цепных реакций, так как они перехватывают активные атомы и радикалы, ведущие цепь.

В частности, если активный радикал столкнется с таким соединением (их часто называют антиоксидантами), то вместо активного радикала образуется молекула RH . Антиоксидант превратится в стабильный радикал, который из-за более низкой реакционной способности цепей не ведет. Стабильные радикалы могут образовывать фенолы, особенно имеющие заместители в положениях 2,4,6 по отношению к гидроксильной группе, например 4-метил-2,6-ди-трет.-бутил-фенол или ионол:



Совершенно очевидно, что стабильный радикал образуется из витамина Е (действуют согласованно оба фактора стабильности: резонансный и пространственный).

Витамин Е – природный антиоксидант. В настоящее время получено множество синтетических аналогов α -токоферола (различного рода замещенные хрома-

ны), однако ни один из синтетических препаратов не дает столь уникального эффекта.

Когда организм сам по каким-либо причинам не справляется с перекисным окислением липидов, ему можно помочь введением витамина Е. Значительные количества витамина Е содержатся в черной икре, особенно много в икре белуги. И живительная сила черной икры заключается не только в уникально сбалансированном аминокислотном составе, но и в высоком содержании витамина Е. Токоферол в больших количествах содержится в гонадах мидий, в жире (а не в водной вытяжке) черноморской акулы катрана, во многих растительных жирах.

Фармакопейная форма витамина Е – его синтетический аналог, сложный эфир – ацетат α -токоферола. Условно изобразим обе формы как ТОС–О–Н и ТОС–О–Ас. Для того чтобы образовались стабильные токоферильные радикалы, необходим гомолиз связи О–Н и О–Ас. Чаще всего гомолиз связи в α -токофероле происходит на свету. Другие виды разрыва связи (гетеролитический или ион-радикальный) требуют присутствия окислителей. Следует отметить, что α -токоферол окисляется при потенциале 0,9 В, а его эфирный аналог, ацетат α -токоферола, значительно труднее – при 1,6 В. Это означает, что при окислительном инициировании предпочтительнее будет образовываться радикал из природного α -токоферола.

СТАБИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ ПРОТИВ РАКА И СТАРЕНИЯ

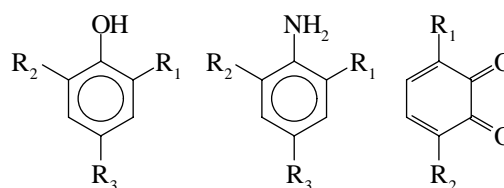
Гениальные работы Н.Н. Семенова и С. Хиншельвуда по изучению механизма реакций горения привели в 1928 году к открытию цепных разветвленных реакций (см. статью А.П. Пурмаля [5]). Они обнаружили некие критические пределы (масса, давление, размеры сосуда и т.д.), после превышения которых реакция начинает разветвляться и принимать лавинообразный характер. В таких реакциях ведущий цепь активный радикал в элементарном акте порождает не один, а два, а то и три активных радикала.

Оказалось, что процессов, протекающих через критические пределы, довольно много, особенно в биологии. К таким процессам можно отнести многие бессимптомно начинающиеся болезни, которые проявляют себя тогда, когда уже критический предел достигнут, лавина цепной разветвленной реакции покатила и остановить ее бывает не под силу. Это можно сказать про развитие злокачественных образований, процессы старения как живых организмов, так и материалов.

В 1977 году Н.М. Эмануэль выдвинул гипотезу, согласно которой рост раковых клеток сопровождается изменением количества активных свободных радика-

лов почти на всех стадиях гликолиза и окисления. Вспомним, что гликолиз – это анаэробное (без участия кислорода) негидролитическое ферментативное разложение углеводов, заканчивающееся образованием молочной кислоты.

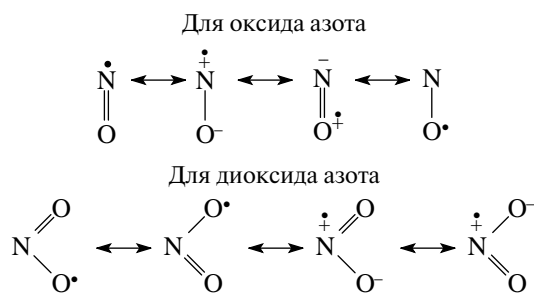
Изменение уровня активных радикалов связано с наличием цепных реакций, которые при достижении критической массы активных радикалов могут идти по разветвленному пути. Были проведены испытания по влиянию на обмен веществ в раковых клетках ингибиторов радикальных реакций, таких, как замещенные фенолы, ароматические амины, *o*-хиноны и др. Эти соединения, как мы уже знаем, способны реагировать с



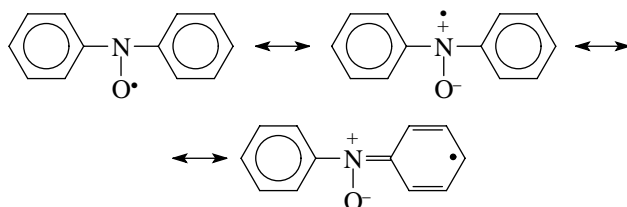
активными радикалами, лишая их возможности продолжать цепные реакции. Действительно, оказалось, что многие испытанные вещества подавляли в изолированных ферментных системах ферментативные окислительно-восстановительные процессы. Ферменты гликолиза также оказались чувствительными к действию добавок веществ, являющихся ингибиторами цепных радикальных реакций. Раковые клетки значительную часть энергии получают за счет гликолиза. Возможно, это один из факторов ингибирующего действия этих веществ.

Замедлять цепные реакции способны не только вещества, образующие при взаимодействии с активными радикалами стабильные радикалы, но и сами стабильные радикалы. Правда, требования к радикалам, применяемым в медико-биологических исследованиях, очень жесткие с химической точки зрения. Такие радикалы, несмотря на имеющийся неспаренный электрон, должны быть настолько стабильными, чтобы их можно было выделить в химически чистом виде и хранить как обычные химические реактивы.

Существуют ли такие соединения? Да. Оказывается, химики, сами того не подозревая, давно, еще до М. Гомберга, соприкасались со стабильными радикалами. Некоторые из таких сверхстабильных радикалов просто получают в промышленности. Например, основными продуктами при получении азотной кислоты являются стабильные свободные радикалы. В газообразном состоянии эти молекулы можно рассматривать как гибриды четырех валентных структур:



Стабильные органические азотокисные радикалы были получены значительно позже. Первый такой радикал получил Виланд. Это был дифенилазотокисный радикал. Органические азотокисные радикалы принято называть нитрокислыми, или просто нитрокислами, или же иминокислами:



В настоящее время синтезировано большое количество нитрокислых радикалов, поскольку нитрокислые радикалы проявили биологическую активность, в том числе и противоопухолевую. Как и все стабильные радикалы, нитрокислые радикалы, имея свободную валентность, склонны к захвату свободных радикалов. Это настоящие ловушки для активных радикалов. Схематически реакция выглядит следующим образом:



Активный радикал гибнет. Но активных радикалов в цепной разветвленной реакции великое множество. Все активные центры уже не блокируешь, тем более что и вводимое вещество не может быть полностью индифферентным по отношению к организму. Понятно теперь, что введение антиоксидантов должно быть своевременным.

Следует отметить, что вредные свойства активных радикалов можно использовать и для борьбы с опухолями. Впору вспомнить слова Тараса Бульбы: “Я тебя породил, я тебя и убью”. Дело в том, что короткоживущие активные радикалы (гидроксильный радикал, алкильные радикалы и особенно синглетный кислород) проявляют высокую цитотоксичность, то есть способны разрушать раковые клетки (и хромосомы и мембраны). Самая большая трудность заключается в генерации радикалов-киллеров в нужном месте, именно в злокачественной опухоли. Хорошие результаты получе-

ны при окислении аскорбиновой кислоты катализаторами, способными селективно накапливаться в опухолевых тканях (например, фталоцианинами металлов), до активной синглетной формы кислорода. С этой же целью используется фотодинамическая терапия рака. Фотокатализатор в опухоли облучается светом, генерируются синглетный кислород или свободные радикалы в нужном месте.

Процессы старения тоже не обходятся без участия свободных радикалов. Свободнорадикальные процессы постоянно протекают в организме. Природные антиоксиданты не дают им выйти из-под контроля. Под влиянием неблагоприятных факторов (особенно стрессовых) число свободных радикалов растет. Активные радикалы атакуют молекулы белка, углеводов, РНК и т.д. Создается критическая и, возможно, уже не управляемая ситуация. Жизненно важные органы выходят из строя.

Чтобы этого не происходило, необходима помощь организму, нужна профилактика для поддержания защитных сил организма. А для этого можно использовать искусственные или природные ингибиторы свободнорадикальных реакций. И старость можно отодвинуть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Свободнорадикальные процессы постоянно происходят в живых организмах и материалах. Область приложения свободных радикалов включает органическую химию, биохимию, каталитическую химию, исследование свойств и стабилизацию полимерных материалов и многое, многое другое. Все процессы в краткой статье рассмотреть не удалось.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Нонхилел Д., Уолтон Дж. Химия свободных радикалов. М.: Мир, 1977. 606 с.
2. Охлобыстин О.Ю. Жизнь и смерть химических идей. М.: Наука, 1989. 191 с.
3. Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний // Рос. хим. журн. 1998. Т. 42. 190 с.
4. Клещенко Е.В. Средства от рака: свет, хлорофилл и красная кровь // Химия и жизнь. XXI век. 1996. № 1. С. 50.
5. Пурмаль А.П. Цепные реакции // Соросовский Образовательный Журнал. 1998. № 6. С. 35–41.

Рецензент статьи О.Н. Темкин

* * *

Надежда Титовна Берберова, доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой органической, физической и биологической химии Астраханского государственного технического университета. Область научных интересов – механизм органических реакций, реакции одноэлектронного переноса. Автор около 140 публикаций, двух учебных пособий и нескольких изобретений.