



## Николай Константинович Кочетков (1915—2005) (к 100-летию со дня рождения)

18 мая 2015 г. исполнилось 100 лет со дня рождения действительного члена Российской академии наук и члена-корреспондента Российской академии медицинских наук Н. К. Кочеткова, выдающегося ученого, внесшего большой вклад в органическую и биоорганическую химию, фактического основателя отечественной химии углеводов.

Н. К. Кочетков прожил долгую жизнь. Родившись в Москве во время Первой мировой войны, он стал свидетелем становления СССР и первых пятилеток, участвовал в Великой Отечественной войне. Его научная карьера начала складываться после войны и проходила в эпоху так называемого «развитого социализма». Он продолжал активно работать в науке и после распада СССР в новой России.

Семья Николая Константиновича имела небольшой текстильный бизнес недалеко от Москвы, но из-за Октябрьской революции его отец, инженер-химик по образованию, не смог продолжить семейное дело. Все, чем родители могли помочь ему, — это получить высшее образование.

Он рано выбрал химию как свою будущую профессию и поступил в школу с химическим уклоном. Однако завершить в ней учебу Н. К. Кочеткову не удалось, так как школа была реорганизована в силикатный техникум. После окончания техникума он несколько месяцев был бригадиром на кирпичном заводе, а затем лаборантом в центральной заводской лаборатории Дорогомилковского химического завода,

где работал его отец. «Неправильное» социальное происхождение закрыло перед ним двери Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова (МГУ), но ему удалось поступить в Московский институт тонкой химической технологии (МИТХТ), где его учителями были профессора А. Н. Реформатский, С. С. Наметкин, А. М. Беркенгейм, Я. К. Сыркин.

После окончания института Н. К. Кочетков подал документы в аспирантуру одновременно в МИТХТ к академику А. Н. Несмеянову и в Фармацевтический институт к академику А. П. Орехову и был принят в оба места. Однако, по его словам, выбор за него сделалось правительство: шел 1939 г., и все отсрочки от армии для студентов и аспирантов были отменены. Вместо московской лаборатории он оказался на станции Оловянная недалеко от озера Байкал и маньчжурской границы. Условия службы были очень тяжелыми, но химическое образование позволило ему получить работу в полковой аптеке. Когда двухлетняя срочная служба подходила к концу, началась Великая Отечественная война, и Н. К. Кочетков остался в армии еще на четыре года. В составе 391-й стрелковой дивизии он прошел путь от Великих Лук до Праги, испытал все трудности и опасности фронтовой жизни, был награжден медалями «За отвагу», «За взятие Праги», «За победу над Германией» и закончил войну в должности начальника химической разведки полка.

Возобновление его научной карьеры началось с должности лекционного ассистента кафедры орга-

нической химии МГУ, возглавляемой А. Н. Несмеяновым. Там же он получил тему для диссертационной работы и в 1948 г. защитил кандидатскую диссертацию по ртуль-органическим соединениям. Затем он сам выбрал себе тему для докторской диссертации — синтез  $\beta$ -хлорвинилкетон и родственных соединений, их реакции и применение. В рамках этой работы были разработаны эффективные синтетические методы, включая С-кетовинилирование, получены полезные гетероциклические соединения (пиразолы, триазолы, пиридины и другие), была открыта енаминиминная таутомерия  $\beta$ -аминовинилкетон. Успешно выполнив это исследование, в 1953 г. Н. К. Кочетков получил степень доктора химических наук и право на самостоятельную научную работу. Одновременно он тратил много времени на чтение лекций и руководство студентами и аспирантами и проявил себя как талантливый педагог. В 1951 г. он стал доцентом, а в 1955 г. — профессором. Он навсегда остался благодарным А. Н. Несмеянову, который более чем кто-либо способствовал его становлению как ученого и помогал ему и в дальнейшем в сложных жизненных ситуациях.

Продолжая сотрудничество с химическим факультетом МГУ, в 1954—1960 гг. Н. К. Кочетков заведовал химическим отделом в Институте фармакологии и химиотерапии АМН СССР, где занимался синтезом физиологически активных соединений — потенциальных лекарств. Некоторые из них, такие как diazolin, хлоракон и тиамин, выпускались в течение многих лет как антигистаминные, антиконвульсивные и противотуберкулезные препараты. Вместе с М. Я. Карпейским и Р. М. Хомутовым он разработал технологию промышленного производства циклосерина и его аналогов. За эти достижения в 1957 г. он был избран членом-корреспондентом Академии медицинских наук. Позже, в 1960-х годах, он вместе с А. М. Лихошерстовым и другими сотрудниками Института внес существенный вклад в синтетическую химию биологически активных пирролизидиновых алкалоидов.

В 1956—1957 гг. Н. К. Кочетков по приглашению профессора Александра Тодда, будущего Нобелевского лауреата, провел полгода в Кембриджском университете. Здесь он познакомился с выдающимися английскими химиками сэром Робертом Робинсоном, Яном Хейльброном, лордом Кристофером Лонге-Хиггинсом, а А. Тодд стал его другом. Работа в Англии по синтезу нуклеозиддифосфатглюкуроновой кислоты повлияла на выбор им нового направления своей научной работы после возвращения в Москву.

В СССР в то время началось бурное развитие биохимии и молекулярной биологии, что в свою очередь требовало нового уровня химии биологически активных веществ. В 1959 г. в Академии наук был создан Институт химии природных соединений (ИХПС), директором которого был назначен академик М. М. Шемякин, а его заместителем по научным вопросам стал Н. К. Кочетков, на которого легла основная тяжесть работы по организации нового института.

В ИХПС Н. К. Кочетков возглавил лабораторию химии углеводов и нуклеотидов, в которой впервые в стране начали проводиться фундаментальные исследования соединений этих важнейших классов. Под руководством приглашенных им сотрудников в лаборатории изучались нуклеиновые кислоты (Э. И. Будовский), гликопротеины (В. А. Деревницкая), гликолипиды (И. Г. Жукова), растительные гликозиды (А. Я. Хорлин), синтезы в ряду моносахаридов (Л. И. Кудряшов). Появилось много молодежи, первыми аспирантами лаборатории стали В. Е. Васьяковский, Б. А. Дмитриев и О. С. Чижов. Позднее тематика расширилась на полисахариды водорослей (А. И. Усов), радиационную химию углеводов (Л. И. Кудряшов), гликозидный синтез (А. Я. Хорлин, А. Ф. Бочков). Большое значение в лаборатории придавалось самообразованию и еженедельным семинарам, на которых сотрудники обсуждали свои результаты и обменивались научной информацией, почерпнутой из литературы. Не заставили себя ждать публикации, вошедшие в число первых статей из нового Института. Зародилась научная школа Н. К. Кочеткова. В 1960 г. он был избран членом-корреспондентом АН СССР.

Основным достижением Николая Константиновича в этот период стало создание новых методов химического синтеза и новых подходов к изучению строения сложных биологически важных веществ. Были разработаны специфические методы модификации нуклеозидов на основе реакции с гидроксил-амином и *O*-метилгидроксил-амином для структурного анализа нуклеиновых кислот. Позднее реакция с хлорацетальдегидом была использована для получения флуоресцентных производных полинуклеотидов. Природные нуклеозиддифосфатные производные сахаров и их аналоги были синтезированы и изучены в ферментативных реакциях для выяснения их структурно-функциональных взаимосвязей.

Вхождение в химию углеводов началось с разработки новых методов синтеза необычных моносахаридов, таких как дезокси-, amino- и тиосахара и высшие моносахариды. Производные  $\alpha$ -амино- и гидроксиминокислот углеводного ряда были получены как модельные соединения для изучения строения гликопротеинов деструктивными методами. Был предложен новый, так называемый ортоэфирный метод гликозилирования, который получил широкое распространение для синтеза природных гликозидов и олигосахаридов.

Одновременно внимание уделялось установлению строения природных углеводов. Среди сапонинов из дальневосточных растений семейства аралиевых, включая жень-шень, были обнаружены новые типы гликозидов с полициклическими агликонами и длинными (до 10 моносахаридных остатков) олигосахаридными цепями. Н. К. Кочетков был одним из первых, кто осознал потенциал использования масс-спектрометрии в химии углеводов. Его пионерские работы с О. С. Чижовым раскрыли основные пути фрагментации различных производных моно- и оли-

госахаридов под электронным ударом и позволили начать изучение строения более сложных углеводов-содержащих соединений, таких как сфингогликолипиды животных и гликопротеины муцинового типа.

Однако в середине 1960-х годов отношения Н. К. Кочеткова с М. М. Шемякиным осложнились. Он был вынужден уйти с поста заместителя директора Института и столкнулся с серьезными трудностями в своей научной работе. Академики А. Н. Несмеянов и Н. Н. Семенов предложили его кандидатуру на пост директора Института органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, и она была одобрена Президиумом Академии в 1966 г. Для Николая Константиновича это был хороший выход из положения, но он хотел взять с собой сотрудников лаборатории, на что М. М. Шемякин не соглашался. После непростых переговоров лаборатория была разделена, и ее углеводная часть перешла в ИОХ, а нуклеотидная осталась в ИХПС.

Оставаясь всецело преданным науке, Н. К. Кочетков проявил себя как прекрасный администратор, глубоко понимающий стоящие перед Институтом проблемы. Он поддерживал наиболее перспективные направления исследований, уделял большое внимание публикациям статей и патентованию, подготовке научных кадров, организации научных конференций, развитию международных связей. При нем был построен и современно оборудован новый лабораторный корпус, который удвоил полезную площадь Института. Под его руководством ИОХ вошел в число лучших научных учреждений страны и получил широкое международное признание. Второе десятилетие его пребывания на посту директора ИОХ ознаменовалось награждением Института Орденом Трудового Красного Знамени (1984 г.) и избранием Н. К. Кочеткова действительным членом АН СССР (1979 г.).

В Институте были созданы лаборатории растительных полисахаридов и физико-химических методов анализа под руководством А. И. Усова и О. С. Чижова соответственно, работавшие в тесном сотрудничестве с лабораторией химии углеводов Н. К. Кочеткова. Углеводная тематика существенно расширилась и усложнилась.

Новым направлением с начала 70-х годов XX века стало изучение строения антигенных полисахаридов и липополисахаридов бактерий (Б. А. Дмитриев, Ю. А. Книрель) и полисахаридов микобактерий и липомицетов (А. Ф. Свиридов). В составе этих гликополимеров впервые в природе были обнаружены простые эфиры нейтральных сахаров с молочной кислотой (гликолактиловые кислоты), а в липополисахаридах открыты два новых класса кислых моносахаридов: 2,3-диамино-2,3-дидезоксигексуроновые и 5,7-диамино-3,5,7,9-тетрадезоксинулозоновые кислоты. Полученные результаты послужили основой для классификации болезнетворных микроорганизмов, таких как синегнойная палочка, шигеллы — возбудители дизентерии, и другие кишечные бактерии, а также фитопатогенных микробов. Они открыли путь для получения синтетических и полусинтетических средств диагностики и вакцин.

Продолжались структурные исследования гликополимеров водорослей (А. И. Усов), биологически важных гликолипидов (И. Г. Жукова, Г. П. Смирнова) и гликопротеинов (В. А. Деревицкая, Л. М. Лихошерстов). Они привели к установлению строения гель-образующих полисахаридов красных водорослей, олигосахаридных цепей ганглиозидов морских звезд и морских ежей, групповых веществ крови, гемоглобина вируса гриппа, рибофлавин-связывающего гликопротеина яичного белка.

Для структурного анализа сложных полисахаридов и гликоконъюгатов были разработаны новые химические и физические методы, такие как специфическая деполимеризация гликуронанов и гексозаминогликанов, сольволитическое избирательное расщепление гликозидных связей действием жидкого фтористого водорода и трифторметансульфокислоты, мягкое десульфатирование сульфат-содержащих полисахаридов водорослей, расщепление амидных и O-гликозидных связей для выделения гликопептидов и олигосахаридов из гликопротеинов. Были приглашены А. С. Шашков для развития ЯМР-спектроскопии углеводов и Г. М. Липкинд для конформационного анализа олигосахаридных цепей. Совместно с ними на основе спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  был разработан эффективный компьютерный метод установления строения регулярных полисахаридов, включая определение абсолютных конфигураций моносахаридов.

Дальнейшее развитие получил гликозидный синтез. Всемирно известны достижения Н. К. Кочеткова с сотрудниками А. Ф. Бочковым и Л. В. Бакиновским в химическом синтезе регулярных гомо- и гетерополисахаридов — аналогов природных гликополимеров, в том числе антигенов патогенных бактерий, а также полисахаридов с функционализированным агликоном для получения неогликоконъюгатов. В ходе этой работы было проведено систематическое исследование механизмов гликозилирования, выяснено влияние условий реакции на ее стереоспецифичность и были разработаны эффективные методы создания 1,2-*транс*- и 1,2-*цис*-гликозидных связей. Наиболее удобный из них — конденсация 1,2-O-(1-циано)этилиденных производных с тритиловыми эфирами моно- и олигосахаридов — был пригоден и для получения полисахаридов, для чего достаточно было разместить обе функциональные группы в одной молекуле.

На основе сополимеризации аллил- или акрилоиламиноалкилгликозидов синтетических олигосахаридов с акриламидом был разработан альтернативный подход к синтезу неогликоконъюгатов — искусственных углеводных антигенов, которые можно использовать для диагностики инфекционных заболеваний, например, сальмонеллеза (Н. К. Кочетков, А. Я. Черняк). Широкое распространение получил разработанный в лаборатории простой метод синтеза гликозиламинов как исходных соединений для получения разнообразных неогликоконъюгатов (Л. М. Лихошерстов).

В сфере интересов Н. К. Кочеткова лежали и другие аспекты химии и биохимии углеводов. Несомненным успехом в области тонкого органического синтеза стало получение эритронолидов А и В и олеандонолида — агликонов макролидных антибиотиков, имеющих до 10 хиральных центров, исходя из моносахаридов как хиральных предшественников (А. Ф. Свиридов). Для создания фосфодиэфирных связей между олигосахаридными звеньями фосфат-содержащих полисахаридов был разработан так называемый гликозил-Н-фосфонатный метод. С использованием нуклеотидных предшественников углеводов, полученных синтетическим путем, была изучена специфичность ферментов, участвующих в биосинтезе сложных полисахаридов, и удалось осуществить химико-ферментативный синтез антигенных полисахаридов бактерий (В. Н. Шибяев, Т. Н. Дружинина).

Итогом работы Н. К. Кочеткова в науке стали более 1200 статей, включая 50 обстоятельных обзоров, и десятки патентов. Им опубликовано шесть монографий по химии природных соединений, нуклеиновых кислот и углеводов, две из которых были переведены на английский язык и изданы за границей. Неоднократно он выступал с пленарными докладами на самых престижных международных и отечественных научных конференциях.

Среди учеников Н. К. Кочеткова более 30 докторов наук и свыше 100 кандидатов наук, члены-корреспонденты и действительные члены Академии наук, директора институтов, заведующие отделами и лабораториями по всей России и за рубежом. Созданный им коллектив в течение многих лет получал грант Президента РФ для поддержки ведущих научных школ России и продолжает успешно работать, сохраняя и развивая заложенные традиции. В 2006 г. основанной Н. К. Кочетковым лаборатории углеводов в ИОХ РАН, ставшей одним из мировых центров исследований, было присвоено его имя.

Н. К. Кочетков был прекрасным организатором науки. Более 20 лет он возглавлял Ученый совет ИОХ АН СССР и Научный совет РАН по тонкому органическому синтезу, активно работал в бюро Отделения общей и технической химии РАН, был заместителем академика-секретаря Отделения, председателем Экспертной комиссии по химическим специальностям

ВАК, Научно-технического совета Министерства здравоохранения СССР, Комиссии по лекарственным препаратам РАМН. Он являлся руководителем темы по химии углеводов СЭВ, представлял СССР в Международном и Европейском комитетах по углеводам. На протяжении трех десятков лет под его руководством проходили всесоюзные и всероссийские конференции по химии углеводов и школы-конференции по органической химии в Суздале. В 1980-х годах он организовал серию советско-шведских углеводных симпозиумов и единственную проведенную в нашей стране Международную конференцию по органическому синтезу ИЮПАК.

Н. К. Кочетков вел большую научно-редакционную работу. Он был региональным редактором международных журналов «*Organic Mass Spectrometry*», «*Tetrahedron*» и «*Tetrahedron Letters*», входил в состав редколлегий ежегодника «*Advances of Heterocyclic Chemistry*», журналов «*Carbohydrate Research*», «*Mendeleev Communications*», «*Успехи химии*», «*Доклады Академии наук*», «*Журнал органической химии*», «*Химия гетероциклических соединений*», «*Химия природных соединений*», научно-популярных журналов «*Природа*» и «*Химия и жизнь*».

Трудовые заслуги Н. К. Кочеткова отмечены орденами Ленина и «Знак Почета», ему была присуждена высшая награда Академии наук — Большая золотая медаль им. М. В. Ломоносова РАН. Он удостоен звания Героя Социалистического Труда, лауреата Ленинской премии и Демидовской премии. Свидетельством мирового признания явилось награждение его Золотой медалью Словацкой Академии наук, медалью Хеуорса Королевского химического общества Великобритании, избрание действительным членом Академии наук Польши и членом Химического общества Франции.

Академик Н. К. Кочетков ушел от нас 21 декабря 2005 года, когда ему было 90 лет. Он запомнился не только как выдающийся ученый, но и как красивый, обаятельный и остроумный человек, чья яркая масштабная личность привлекала людей и оказывала на них большое влияние.

Ю. А. Книрель  
заведующий лабораторией химии углеводов  
им. академика Н. К. Кочеткова ИОХ РАН