

СОДЕРЖАНИЕ

2012. № 4

Академику Г.А. Толстикову – 80 лет	5
--	---

МАТЕМАТИКА И МЕХАНИКА

Р.Н. Бахтизин, К.Р. Уразаков, Р.Р. Ризванов

Метод конвертации алгоритмов ограничения приведенного напряжения в насосных штангах по А.С. Вирновскому и диаграмме Гудмана	7
---	---

М.А. Ильгамов, А.Г. Хакимов

Отражение продольной волны от воздушной полости в трубопроводе	15
--	----

ХИМИЯ

Н.К. Гусарова, С.Ф. Малышева, В.А. Куимов, Л.А. Опарина,

О.В. Высоцкая, Н.А. Колыванов, Г.А. Якимова, Б.А. Трофимов

Атом-экономный синтез разветвленных функционализированных ди-, три- и тетрафосфинов	22
---	----

Г.А. Толстиков, С.А. Исмаилов, Ф.А. Гималова, Н.А. Иванова, М.С. Мицхахов

Наукоемкая утилизация экологически опасных «полихлоркарбогенов».

Из гексахлорцикlopентадиена в биоактивные циклопентаноиды	28
---	----

Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, О.Н. Чупахин

Синтез и строение фторированных 2-амино-5-фенил-1,3,4-тиадиазинов	40
---	----

С.С. Иванчев

Новая технология получения сверхвысокомолекулярного полиэтилена

с улучшенной морфологией на функционализированных постметаллоценовых катализаторах	44
--	----

О.С. Михальченко, К.П. Волчо, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов

Синтез гетероциклических соединений взаимодействием альдегидов

с монотерпеноидами в присутствии монтмориллонитовых глин	53
--	----

А.В. Кучин, А.А. Королева, И.В. Федорова, О.А. Шумова, И.Ю. Чукичева

Фенольные антиоксиданты – высокоэффективные стабилизаторы полимеров и материалов различного назначения	80
--	----

Ю.А. Халилова, И.А. Загреева, Ф.А. Валеев

(+)-δ-Кадинол: строение и особенности химического поведения	94
---	----

<i>P.P. Шарипова, О.А. Лодочникова, И.Ю. Стробыкина, Р.З. Мусин, Р.В. Честнова, В.Е. Катаев, В.Ф. Миронов</i>	
Новые производные энт-бейеранового дитерпеноида изостевиола с оксимной и тиосемикарбазонной группами	102

БИОЛОГИЯ, БИОХИМИЯ И ГЕНЕТИКА

<i>Г.Ю. Ишмуратов, Н.М. Ишмуратова, М.П. Яковлева, К.А. Тамбовцев, Г.А. Толстиков</i>	
Неизвестные функции «маточного вещества» в гнезде пчел	108

ПОРТРЕТ УЧЕНОГО

<i>В.Н. Одиноков</i>	
Неутомимый талант выдающегося химика-органика и организатора науки – академика Генриха Александровича Толстикова	113
<i>Н.Ф. Салахутдинов</i>	
Создание академиком Г.А. Толстиковым отдела химии природных и биологически активных соединений в Новосибирском институте органической химии СО РАН	118
<i>Ф.З. Галин</i>	
Это было недавно, это было давно	121
<i>И.Б. Абдрахманов</i>	
Есть встречи, данные судьбой	123

CONTENTS

2012. № 4

To the academician G.A. Tolstikov – 80 years	5
--	---

MATHEMATICS AND MECHANICS

R.N. Bakhtizin, K.R. Urazakov, R.R. Rizvanov

Conversion method of limitation algorithms of brought stress by A.S. Virnovsky and modified Goodman diagram in sucker rods	7
---	---

M.A. Ilgamov, A.G. Khakimov

Longitudinal wave reflection from air cavity in a pipe system	15
---	----

CHEMISTRY

N.K. Gusarova, S.F. Malysheva, V.A. Kuimov, L.A. Oparina,

O.V. Vysotskaya, N.A. Kolyvanov, G.A. Yakimova, B.A. Trofimov

Atom-economic synthesis of branched functionalized di-, tri- and tetraphosphines	22
--	----

G.A. Tolstikov, S.A. Ismailov, F.A. Gimalova, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov

High-tech recycling of ecologically hazardous «polychlorocarbogen». From hexachlorocyclopentadiene into bioactive cyclopentanoids	28
--	----

E.V. Shchegol'kov, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin, O.N. Chupakin

Synthesis and structure of fluorinated 2-amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazines	40
--	----

S.S. Ivanchev

New technology for ultrahigh molecular polyethylene with an improved morphology on functionalized post-metallocene catalysts	44
---	----

O.S. Mikhalkchenko, K.P. Volcho, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov

Synthesis of heterocyclic compounds by interaction of aldehydes with monoterpenoids in the presence of montmorillonite clay	53
--	----

A.V. Kutchin, I.V. Fedorova, O.A. Shumova, A.A. Koroleva, I.Yu. Chukicheva

Phenolic antioxidants – highly stabilizing polymers and materials for different purposes	80
--	----

Y.A. Khalilova, I.A. Zagreeva, F.A. Valeev

(+)-δ-Cadinol: structure and features of chemical behavior	94
--	----

<i>R.R. Sharipova, I.Yu. Strobykina, O.A. Lodochnikova, R.Z. Musin, R.V. Chestnova, V.E. Kataev, V.F. Mironov</i>	
Novel derivatives of ent-beyeran diterpenoid isosteviol with oxime and thiosemicarbazone moieties	102

BIOLOGY, BIOCHEMISTRY AND GENETICS

<i>G.Y. Ishmuratov, N.M. Ishmuratova, M.P. Yakovleva, K.A. Tambovtsev, G.A. Tolstikov</i>	
Unknown functions of «queen substance» in the bees nest	108

PORTRAIT OF THE SCIENTIST

<i>V.N. Odinokov</i>	
Tireless talent of a protruding chemist-organic chemistry and the organizer of a science – academician G.A. Tolstikov	113
<i>N.F. Salakhutdinov</i>	
Creation by academician G.A. Tolstikov of the Department of chemistry of natural and biologically active connections in Novosibirsk Institute of Organic Hhemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science	118
<i>F.Z. Galin</i>	
It was recently, it was for a long time.....	121
<i>I.B. Abdurakhmanov</i>	
There are the meetings given by destiny	123

АКАДЕМИКУ Г.А. ТОЛСТИКОВУ – 80 ЛЕТ

21 января 2013 г. выдающемуся ученому и организатору науки, действительному члену Российской академии наук Генриху Александровичу Толстикову исполняется 80 лет.

Г.А. Толстиков – основатель и руководитель крупной научной школы, получившей мировое признание работами в области тонкого органического синтеза, химии природных и биологически активных соединений, медицинской химии, металлокомплексного катализа, металлоорганического синтеза, межфазного катализа.

Вместе с учениками им разработаны новые реакции и эффективные реагенты на основе органических соединений алюминия, титана и марганца, успешно применяемые при решении широкого круга задач – от многостадийного синтеза биорегуляторов до катализаторов промышленных процессов полимеризации и олигомеризации. Выполнены фундаментальные и прикладные исследования, завершившиеся разработкой и реализацией низкомолекулярных биорегуляторов, включая такие важные как простагландины, феромоны, ювеноиды, ацетогенины.

Совместно с академиком О.М. Нефедовым реализованы крупнейшие программы по разработке и внедрению высокоэнергоем-



А.Г. Толстиков. Портрет академика Г.А. Толстикова.
2012. Холст, масло

ких, высокоплотных углеводородов для специальной техники, а также современных пиретроидных препаратов.

Широко известны пионерские работы Г.А. Толстикова в области окислительных превращений органических соединений, к числу которых относятся катализированные комплексами переходных металлов реакции гидропероксидного окисления и контролируемого озонализма алканов, широко используемых в многостадийном органическом синтезе.

Активно развивая исследования в области медицинской химии, Г.А. Толстиков стал лидером РАН такого важного направления, как синтетические трансформации растительных метаболитов, продуцируемых флорой России. На основе превращенных метаболитов, а также веществ чисто синтетических, под руководством Г.А. Толстикова созданы и продолжаются разрабатываться высокоактивные отечественные препараты для лечения социально значимых заболеваний и для борьбы с опасными вирусными инфекциями.

Г.А. Толстиковым создана научная школа, широко известная в нашей стране и за рубежом. Среди его учеников – четыре члена-корреспондента РАН, пять членов АН Республики Башкортостан, более 35 докторов и

100 кандидатов наук, лауреаты государственных премий СССР и РФ, премии Ленинского комсомола, именных премий РАН. Его ученики работают в институтах Сибирского и Уральского отделений РАН, Уфимского научного центра РАН, национальных академий наук Казахстана и Молдавии.

На протяжении ряда лет Генрих Александрович вел научно-организационную работу. В 1977–1993 гг. он возглавлял Институт органической химии Башкирского филиала АН СССР (ныне ИОХ УНЦ РАН), был заместителем председателя, затем председателем Президиума БФ АН СССР, Башкирского НЦ УрО АН СССР, был избран первым заместителем председателя УрО АН СССР (ныне УрО РАН).

С 1993 г. он работает в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН. С 1997 по 2002 гг. был его директором. В 1997 г. был избран первым заместителем председателя СО РАН и членом Президиума РАН.

В настоящее время Г.А. Толстиков является советником РАН.

Г.А. Толстиков – автор 25 монографий, более 1000 публикаций в отечественных и зарубежных журналах, в том числе 50 обзоров, свыше 700 авторских свидетельств и патентов.

Г.А. Толстиков – лауреат двух государственных премий СССР и РФ в области науки и техники, общероссийской Демидовской премии, премии им. А.Н. Несмиянова РАН и им. В.А. Коптюга СО РАН – НАН Беларуси, премии Триумф.

Его заслуги перед отечественной наукой отмечены рядом правительственные наград: орденами «Знак Почета», «Дружбы народов», «Почета» и «За заслуги перед Отечеством» IV степени.

Г.А. Толстиков – член редколлегий ряда отечественных научных журналов.

Президиум Уфимского научного центра РАН, редколлегия и редакция журнала «Известия УНЦ РАН» сердечно поздравляют Генриха Александровича с восьмидесятилетием и желают ему доброго здоровья и дальнейших творческих успехов.

У.М. ДЖЕМИЛЕВ,
член-корреспондент РАН,
председатель Уфимского
научного центра РАН

М.А. ИЛЬГАМОВ,
член-корреспондент РАН,
главный редактор журнала
«Известия Уфимского научного центра РАН»

УДК 622.276

**МЕТОД КОНВЕРТАЦИИ АЛГОРИТМОВ ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИВЕДЕННОГО
НАПРЯЖЕНИЯ В НАСОСНЫХ ШТАНГАХ ПО А.С. ВИРНОВСКОМУ
И ДИАГРАММЕ ГУДМАНА**

© Р.Н. Бахтизин, К.Р. Уразаков, Р.Р. Ризванов

В статье описывается алгоритм приближенной конвертации методов ограничения циклических напряжений для насосных штанг на основе приведенного напряжения по А.С. Вирновскому и модифицированной диаграмме Гудмана. Методика позволяет провести расчет приведенных напряжений, основанный на статической механической характеристике материала штанг.

Ключевые слова: насосные штанги, усталость, приведенное напряжение по А.С. Вирновскому, модифицированная диаграмма Гудмана.

Работоспособность штанговой колонны обеспечивается ограничением возникающих в металле напряжений с учетом физико-химических свойств откачиваемых сред, оказывающих существенное влияние на усталость материала. Ограничение напряжений, возникающих в насосных штангах, лежит в основе известных методик расчета колонн. Российским стандартом на насосные штанги ГОСТ Р 51161-02 в качестве прочностной характеристики рекомендовано использовать приведенное напряжение ($\sigma_{\text{пп}}$), предложенное А.С. Вирновским, отображающее циклические напряжения в материале штанг, превышение которого при эксплуатации недопустимо [1–2]:

$$\sigma_{\text{пп}} \leq [\sigma_{\text{пп}}], \quad (1)$$

где $\sigma_{\text{пп}}$ – приведенное напряжение, возникающее при эксплуатации,

$[\sigma_{\text{пп}}]$ – максимально допустимое приведенное напряжение при эксплуатации для определенных штанг, и вычисляется по формуле

$$\sigma_{\text{пп}} = \sqrt{\sigma_{\max} \sigma_a}, \quad (2)$$

где σ_{\max} – максимальное напряжение цикла;
 σ_a – амплитуда напряжений цикла.

Уравнения (1), (2) можно привести к неравенству допустимого максимума напряжения цикла в зависимости от минимального $S_{\text{пп}}(\sigma_{\min})$, в результате получаем (3). Неравенство определяется единственным параметром – приведенным напряжением $[\sigma_{\text{пп}}]$. Для удобства дальнейшего изложения примем

$$S_{\text{пп}}(\sigma_{\min}) = \frac{\sqrt{\sigma_{\min} + 8[\sigma_{\text{пп}}]^2}}{2} - \frac{\sigma_{\min}}{2}, \quad (3)$$

тогда неравенство

$$\sigma_{\max} \leq S_{\text{пп}}(\sigma_{\min}). \quad (4)$$

Графическое изображение области допустимых циклических напряжений по приведенному напряжению показано на рис. 2, а. В стандарте ГОСТ Р 51161-02, в зависимости от марки стали, ее термообработки и коррозийной активности откачиваемой среды, даны максимально допустимые значения приведенных напряжений.

Расчетная зависимость (2) приведенного напряжения для определения допустимых циклических напряжений согласуется с опытами и других исследователей, по крайней мере для области, где среднее циклическое

БАХТИЗИН Рамиль Назифович – д.ф.-м.н., Уфимский государственный нефтяной технический университет, e-mail: ramil_bahtizin@mail.ru

УРАЗАКОВ Камил Рахматуллович – д.т.н., Уфимский государственный нефтяной технический университет, e-mail: urazakk@mail.ru

РИЗВАНОВ Рамиль Рифович, Уфимский государственный нефтяной технический университет, e-mail: ramil@rbcmail.ru

напряжение положительно, и применяется с удовлетворительными результатами в нефтяной промышленности РФ и стран СНГ. По мнению Б.Б. Крумана [3], методика определения допустимых приведенных напряжений А.С. Вирновского и И.Л. Фаермана является наиболее рациональной, предусматривающей подконтрольную эксплуатацию большого числа опытных, правильно сконструированных колонн штанг в промысловых условиях. Результаты наблюдений подвергаются соответствующей статистической обработке и по ним строится график зависимости средней частоты обрывов штанг от приведенного напряжения в верхнем сечении колонн. Полученные графики (рис. 1), как правило, имеют характерный излом, показывающий предельно допустимое значение приведенного напряжения.

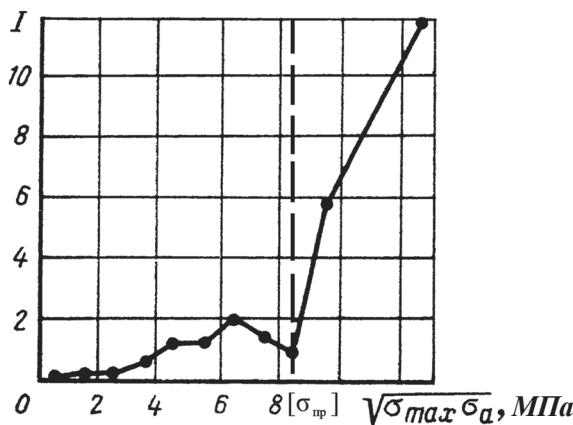


Рис. 1. График зависимости средней частоты обрывов штанг от приведенного напряжения в верхнем сечении колонн

Такая методика имеет преимущество реального скважинного апробирования, однако требует длительного времени для проведения испытаний каждой марки насосных штанг в различных средах. В современных условиях, когда регулярно появляются новые марки сталей, производители отказались от такой практики. Другим недостатком данной методики является то, что кривая наиболее допустимого максимума цикла имеет асимптуту $\sigma_{\max} = \sigma_{\min}$, что допускает повышенные напряжения выше предела прочности. Например, насосная штанга имеет предел прочнос-

ти 900 МПа и приведенное напряжение 100 МПа. При максимальном напряжении цикла 1000 МПа достаточно амплитуды цикла меньше 10 МПа для непревышения приведенного напряжения 100 МПа, что неизбежно приведет к обрыву.

В стандарте американского нефтяного института (API) понятие «приведенное напряжение» не используется. Для ограничения напряжений вводится понятие предела выносливости (σ_v), которое регламентирует максимально допустимое напряжение, вычисленное с учетом минимального напряжения цикла [4–5]:

$$\sigma_{\max} \leq \sigma_v. \quad (5)$$

Первоначально разработанная диаграмма Гудмана, популярная для определения предела выносливости в области машиностроения оказалась не приемлема для штанговой колонны, вследствие особенного характера и условий ее нагружения, и была модифицирована А.А. Hardy и введена в качестве стандарта API [4]. Модифицированная диаграмма Гудмана (6), предел выносливости в которой при возрастании минимального напряжения цикла возрастает линейно, представляет собой двухпараметрическую линию на плоскости (рис. 2).

$$\sigma_v = SF \left(\frac{T_a}{4} + 0,5625 \sigma_{\min} \right), \quad (6)$$

где SF – сервисный фактор, являющийся коэффициентом, учитывающим коррозионную активность откачиваемой жидкости;

T_a – минимальный предел прочности на разрыв для материала штанг.

Для дальнейшего удобства обозначим $S_g(\sigma_{\min}) = \sigma_v$ и перепишем неравенство (5) в виде

$$\sigma_{\max} \leq S_g(\sigma_{\min}), \quad (7)$$

который имеет два параметра: T_a , SF ; первый определяет саму штангу, а второй – условия эксплуатации. Например, область допустимых циклических напряжений по модифицированной диаграмме Гудмана для $T_a = 600$ МПа и $SF = 1$ показана на рис. 2, б.

В отличие от методики по приведенному напряжению, допустимые напряжения по модифицированной диаграмме Гудмана не дают результаты, выходящие за пределы прочности, кроме того, к преимуществам диаграммы Гудмана можно отнести универсальность для различных сред и возможность определения σ_b по результатам лабораторных испытаний T_a . Из недостатков Б.Б. Круманом замечено, что методикой по Гудману учитывается лишь объемная обработка материала штанг, игнорируя качество поверхности и поверхностное упрочнение, и не используются результаты испытаний штанг в реальных условиях.

В последнее время появляются особенные насосные штанги, линии предела выносливости которых по модифицированной диаграмме отличаются от принятой зависимости σ_b . Как, например, сверхпрочная «EL» насосная штанга от компании «Weatherford International Ltd.», имеющая остаточные сжимающие напряжения вследствие особой уникальной поверхностной обработки. Такая штанга поставляется со специальным уравнением диаграммы Гудмана:

$$\begin{aligned}\sigma_b &= SF(379 + 0,21143 \cdot \sigma_{\min}) \text{ МПа}, \\ \sigma_b &= SF(55000 + 0,21143 \cdot \sigma_{\min}) \text{ psi}.\end{aligned}\quad (8)$$

Уравнение диаграммы отличается от принятой, имеет особую форму, благодаря наличию двух степеней свободы, позволяя адаптировать диаграмму к особым видам поверхностной обработки.

В общем виде модифицированную диаграмму для некоторой марки штанги и некоторым условием эксплуатации можно представить в виде отрезка

$$\sigma_{\max} \leq b + a\sigma_{\min} = S_g^0(\sigma_{\min}), \quad (9)$$

с двумя параметрами a, b .

Несмотря на вышеперечисленные различия, преимущества и недостатки методик определения допустимых напряжений для штанг, они имеют общие черты. И кроме того, оба проверены промысловой практикой и широко применяются. На рис. 2, *a* область $b \cup c$ соответствует допустимым напряжениям по приведенному напряжению, а $a \cup c$ по модифицированной диаграмме Гудмана, но стоит отметить, что области *a* и *b* являются конфликтными. Для использования знаний при определении приведенного напряжения по методике А.С. Вирновского и модифицированной диаграммы Гудмана, необходимо разработать способ конвертации параметров указанных методик.

Методика конвертации необходима при расчетах колонны из штанг зарубежного производства, поставляемых с диаграммой Гудмана на базе приведенного напряжения, и, наоборот, перевод приведенного напряжения – к принятой модифицированной диаграмме. Во втором случае искомый параметр – предел прочности – можно получить из марки стали и его термообработки или проведением стендовых испытаний образца.

Кроме того, методика может быть использована для оперативного получения при-

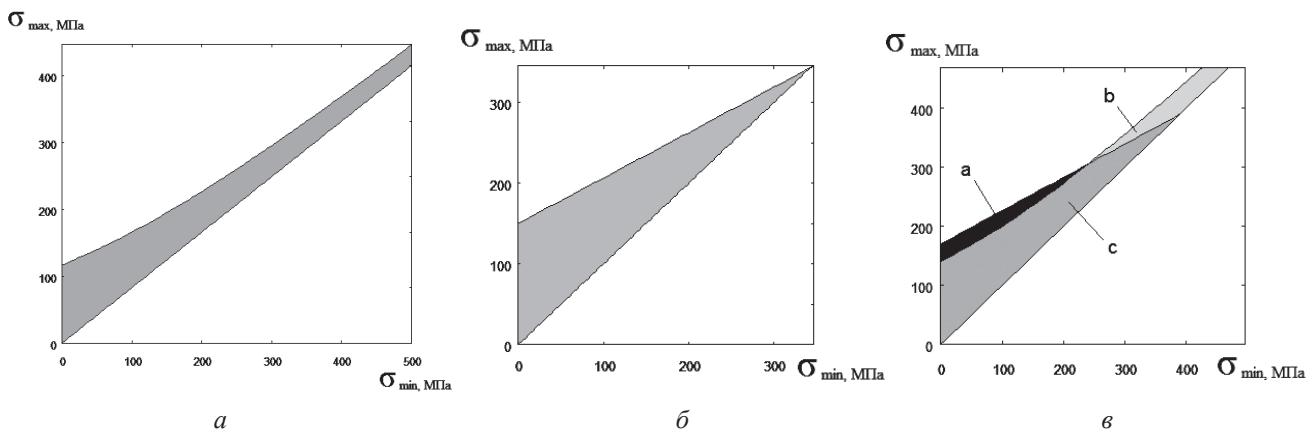


Рис. 2. Область допустимых напряжений по: *a* – приведенному напряжению, *б* – модифицированной диаграмме Гудмана, *в* – совмещение областей

веденного напряжения в первом приближении для новой марки штанги из модифицированной диаграммы с использованием предела прочности материала штанги.

Методика конвертации

Для удобства дальнейшего изложения примем следующие обозначения:

$$\sigma_{\min} = x$$

$$\sigma_{\max} = y$$

$$[\sigma_{\text{пп}}] = p$$

$$SF = s$$

$$T_a = T.$$

Необходима аппроксимация двух вариантов предельно допустимого максимума напряжения цикла: по приведенному напряжению А.С. Вирновского $S_{\text{пп}}(x)$ и модифицированной диаграмме Гудмана в общем виде $S_g^0(x)$. Для лучшего их приближения воспользуемся методом наименьших квадратов [6–7]. Определенный интеграл квадрата разности этих функций будет соответствовать величине их отклонения друг от друга

$$\int (S_{\text{пп}}(x) - S_g^0(x))^2 dx. \quad (10)$$

Исходя из определения модифицированной диаграммы, нижний предел интегриро-

вания берем 0. Линия модифицированной диаграммы имеет смысл только при $y > x$ ($\sigma_{\max} > \sigma_{\min}$), а значит, верхний предел интегрирования принимаем $\frac{b}{1-a}$:

$$\int_0^{\frac{b}{1-a}} \left(\frac{\sqrt{x^2 + 8p^2}}{2} - \frac{x}{2} - b + ax \right)^2 dx. \quad (11)$$

Интеграл берется, образуя целевую функцию отклонений между $S_{\text{пп}}$ и $S_g^0(x)$, которую требуется минимизировать. Например, при значении приведенного напряжения 100 МПа, поверхность отклонений в зависимости от параметров отрезка модифицированной диаграммы Гудмана имеет следующий вид (см. рис. 3).

Из рисунка видно, что при $b = 0$ пределы интегрирования у (11) совпадают и значение целевой функции нулевое, а при стремлении a к 1, верхний предел интегрирования стремится к бесконечности, что приводит целевую функцию к бесконечности. Минимальная точка «ямы» в области $a \in (0,7;0,9)$, $b \in (100;140)$ наиболее адекватно отражает решение минимизации целевой функции. Для решения необходимо построить систему уравнений из приравненных нулю частных производных целевой функции. Из-за сложности аналитического решения системы предложено решение численным методом Ньютона-Рафсона путем построения матрицы Гессса и ее обращения на каждой итерации. Си-

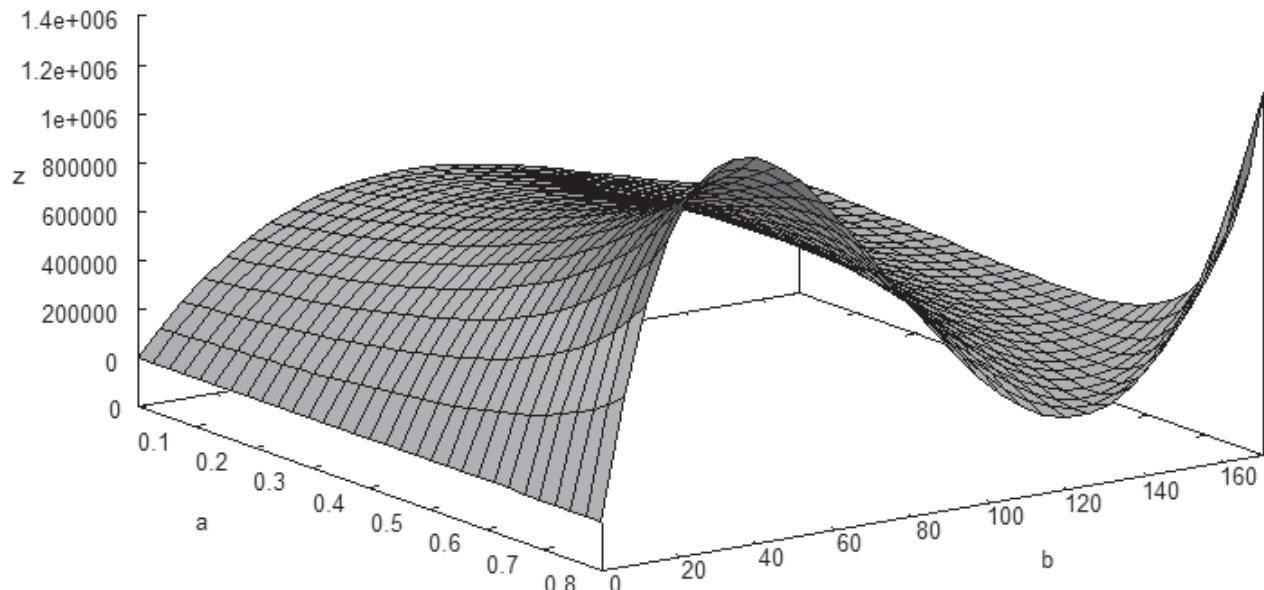


Рис. 3. Поверхность целевой функции

стема была решена за 10 итераций, где при $p = 100$ МПа получилось решение $a = 0,79$; $b = 122,65$. Визуализация результатов показывает хорошую оптимизацию (см. рис. 4).

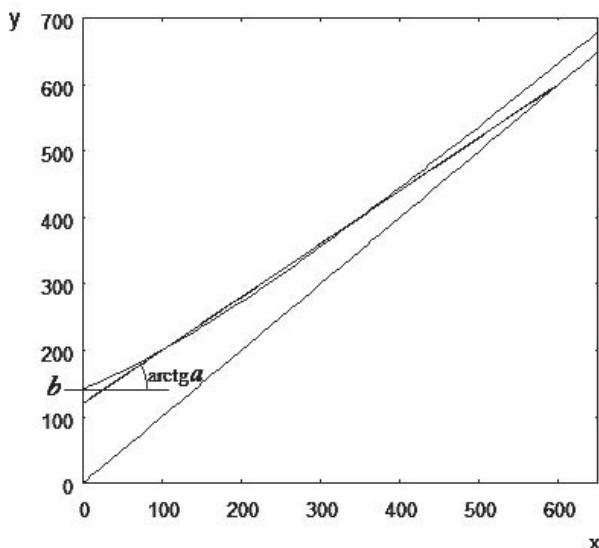


Рис. 4. Результат оптимизации

У полученного решения имеется два недостатка:

- Повышенная сложность целевой функции, ее частных производных 1 и 2 порядков;
- В действительности полученные параметры отрезка могут соответствовать уравнению модифицированной диаграммы Гудмана лишь при $SF > 1$, что не соответствует реальности.

Для упрощения целевой функции необходимо привести подынтегральное выраже-

ние (11) к более простому виду, для этого разложим выражение $S_{\text{пп}}(x)$ в ряд Маклорена 2-го порядка, который наиболее оптимальен по результату и сложности

$$S_{\text{пп}}^M(x) = \frac{x^2}{2^{7/2} p} + \frac{x}{2} + \sqrt{2} p. \quad (12)$$

Сопоставление оригинальной функции (короткий пунктир) и разложения (длинный пунктир) показано на рис. 5.

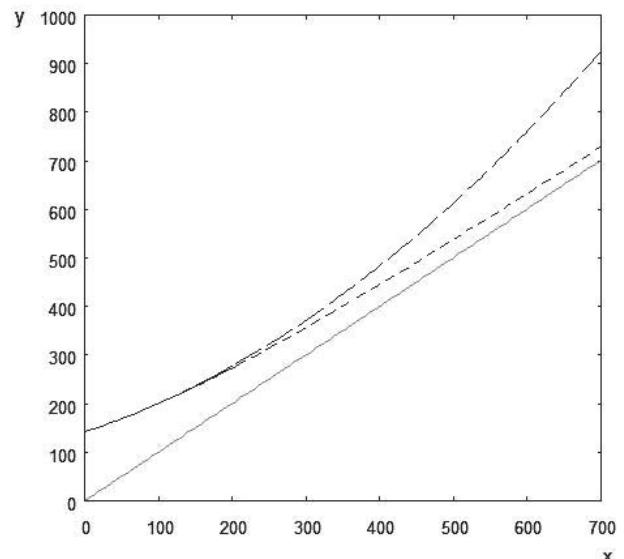


Рис. 5. Оригинальная и разложенная в ряд функции

Для достижения актуальности модифицированной диаграммы Гудмана, аппроксимируем диаграмму разложенного приведенного напряжения А.С. Вирновского $S_{\text{пп}}^M(x)$ и оригинальную модифицированную диаграм-

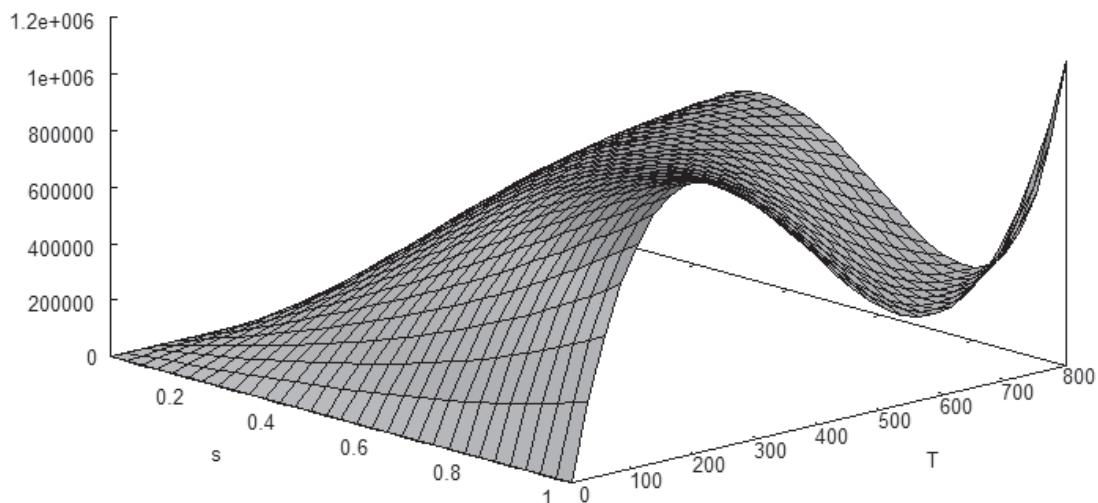


Рис. 6. Поверхность целевой функции

му Гудмана $S_g(x)$ по выражению (11). Интеграл отклонения будет иметь вид

$$\int_0^{\frac{T_s}{4(1-0,5625s)}} \left(\frac{x^2}{2^{7/2} p} + \frac{x}{2} + \sqrt{2} p - s \left(\frac{T}{4} + 0,5625x \right) \right)^2 dx. \quad (13)$$

Построенная в результате поверхность отклонений при $p = 100$ МПа показана на рис. 6.

При нулевом значении s или T целевая функция отклонений обращается в 0, что соответствует действительности. Образовавшаяся «ущелье» на поверхности хорошо подходит для минимизации. На рис. 7, *a* показаны графики целевой функции при $p = 100$ МПа и различных значениях s , где достаточно хоро-

шо заметны точки минимумов. Для случая $s = 1$ расчеты показывают $T = 581$ МПа, что близко к действительности.

Для нахождения взаимно-однозначного отображения $T-s$ («ущелья») поверхности целевой функции, необходимо приравнять нулю частную производную целевой функции и решить уравнение относительно s . Решение уравнения имеет два вещественных корня, одно из которых соответствует искомому минимуму. Искомый полученный корень является параметрическим от s . Для вышеприведенного примера взаимно-однозначное отображение показано на рис. 7, *б*.

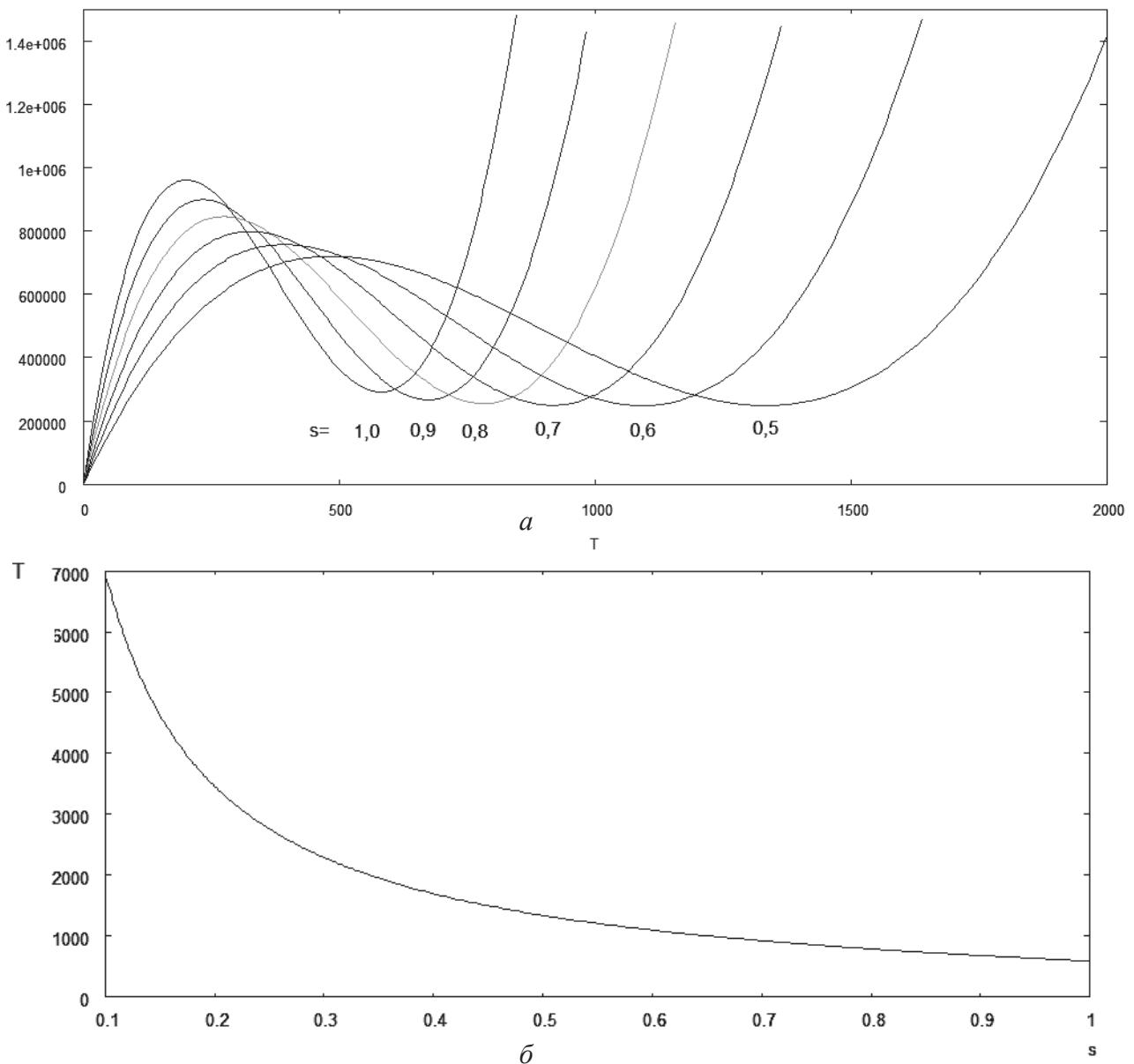


Рис. 7. Графики целевой функции при различных значениях сервисного фактора (*a*) и зависимость $T-s$ (*б*)

Диаграмма максимально-допустимого приведенного напряжения является однопараметрической и не позволяет определить, соответствует ли он модифицированной диаграмме Гудмана или особому ее виду. Для универсальности решения, диаграмма приведенного напряжения аппроксимируется к стандартной модифицированной диаграмме.

В обратной задаче, когда известна модифицированная диаграмма, необходима минимизация целевой функции отклонений относительно единственной переменной – приведенного напряжения. Необходимо приравнять первую производную нулю и решить уравнение. Уравнение решается с единствен-

ным положительным корнем. Результаты расчета по полученной модели, выполненные в разработанном кроссплатформенном программном продукте для некоторых насосных штанг, показаны в табл. 1, из которой видно существенное отличие расчетных результатов

$$\left(\frac{[\sigma_{\text{пр}}]_{\text{расч}}(T_a, SF)}{[\sigma_{\text{пр}}]_{\text{табл}}} \right)$$

от табличных $([\sigma_{\text{пр}}]_{\text{табл}})$ данных по ГОСТ Р 51161-02.

Для корректировки модели введем корректирующие коэффициенты для единичного приближения последней колонки. Результат расчета после ввода поправочных коэффициентов в математическую модель показан в табл. 2.

Таблица 1

Расчетные и табличные приведенные напряжения

Сталь	Термообработка	Среда	$[\sigma_{\text{пр}}]_{\text{табл}}, \text{МПа}$	$[\sigma_{\text{пр}}]_{\text{расч}}(T_a, SF), \text{МПа}$	$T_a, \text{МПа}$	$\frac{[\sigma_{\text{пр}}]_{\text{расч}}(T_a, SF)}{[\sigma_{\text{пр}}]_{\text{табл}}}$
40	Нормализация	Некоррозионная	69	88	560	1,27
20H2M	Нормализация	Некоррозионная	88	138	880	1,57
20H2M	Нормализация	Среднекоррозионная с сероводородом	59	95	880	1,61

Таблица 2

Расчетные и табличные приведенные напряжения после корректировки модели

Сталь	Термообработка	Среда	$[\sigma_{\text{пр}}]_{\text{табл}}, \text{МПа}$	$[\sigma_{\text{пр}}]_{\text{расч}}(T_a, SF), \text{МПа}$	$T_a, \text{МПа}$	$\frac{[\sigma_{\text{пр}}]_{\text{расч}}(T_a, SF)}{[\sigma_{\text{пр}}]_{\text{табл}}}$
40	Нормализация	Некоррозионная	69	60	560	0,87
20H2M	Нормализация	Некоррозионная	88	94	880	1,07
20H2M	Нормализация	Среднекоррозионная с сероводородом	59	65	880	1,1

Таблица 3

Расчет приведенного напряжения

Насосные штанги		Приведенное напряжение, МПа		
Марка	T	некоррозионная среда	коррозионная среда	сероводородная среда
Д спец	990	92	81	60
Д супер	1050	99	86	63

В табл. 3 приведены результаты определения приведенных напряжений по А.С. Вирновскому для некоторых новых марок штанг [8].

Приведенное напряжение может быть рассчитано и для штанг с нетрадиционной модифицированной диаграммой Гудмана, например для насосной штанги «EL» с диаграммой (8). Вычислив по методике при $SF = 1$ получаем $[\sigma_{\text{пп}}] = 201 \text{ МПа}$.

Выводы

1. Разработан метод ограничения циклических напряжений для насосных штанг путем приближенной конвертации приведенных напряжений по А.С. Вирновскому и модифицированной диаграммой Гудмана, которая позволяет получить приведенное напряжение расчетным путем и для новых марок насосных штанг.

2. Новая методика расчета приведенных напряжений построена основе использования результатов на статической механической характеристике материала штанг.

3. Впервые расчетным методом по вышеприведенной методике получены числовые значения приведенных напряжений для новых насосных штанг Очерского завода ма-

рок «Д спец» и «Д супер», которые могут быть рекомендованы для нефтепромысловой практики.

4. Разработан кроссплатформенный программный продукт, реализующий вычисления по приведенной методике.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 51161-02 Штанги насосные, устьевые штоки и муфты к ним.
2. Уразаков К.Р., Дащевский А.В., Здольник С.Е. и др. Справочник по добыче нефти. СПб: ООО «Недра», 2006. 448 с.
3. Круман Б.Б. Глубиннонасосные штанги. М.: Недра, 1977. 181 с.
4. Takács, Gábor. 2003. Sucker-rod pumping manual. Tulsa, Oklahoma: PennWell Corporation.
5. American Petroleum Institute. 1986. Recommended Practice for Care and Handling of Sucker Rods. API RP 11BR, 7th ed. Dallas, Texas: API.
6. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике для научных работников и инженеров. М.: Наука, 1974. 832 с.
7. Гилл Ф., Мюррей У., Райт М. Практическая оптимизация / пер. с англ. М.: Мир, 1985. 509 с.
8. Очерский машиностроительный завод [электронный ресурс]. URL: <http://www.ocher.ru>

CONVERTATION METHOD OF LIMITATION ALGORITHMS OF BROUGHT STRESS BY A.S. VIRNOVSKY AND MODIFIED GOODMAN DIAGRAM IN SUCKER RODS

© R.N. Bakhtizin, K.R. Urazakov, R.R. Rizvanov

The article describes an approximate conversion algorithm of cycle stress limits for sucker rods based on brought stress by A.S. Virnovsky and modified Goodman diagram. The method allows performing calculation of brought stress limit value on the value of mechanical static characteristic of sucker rod material.

Key words: sucker rod, fatigue, brought stress by A.S. Virnovsky, modified Goodman diagram.

УДК 534.113

ОТРАЖЕНИЕ ПРОДОЛЬНОЙ ВОЛНЫ ОТ ВОЗДУШНОЙ ПОЛОСТИ В ТРУБОПРОВОДЕ

© М.А. Ильгамов, А.Г. Хакимов

Определяется отражение от воздушной полости и прохождение продольной затухающей бегущей волны в трубопроводе, погруженном в вязкую жидкость. Получена зависимость решения от параметров воздушной полости, характеристик затухания в материале трубопровода и окружающей жидкости. Решение обратной задачи позволяет определить координату воздушной полости и ее длину по данным отраженной волны в месте наблюдения.

Ключевые слова: трубопровод, воздушная полость, продольная волна, затухание, прямая и обратная задачи.

Исследуется отражение от протяженной воздушной полости и прохождение продольной затухающей бегущей волны в длинном трубопроводе, погруженном в вязкую жидкость и содержащим такую же жидкость внутри. Изучается возможность диагностирования протяженной воздушной полости с помощью замера параметров отраженных волн. В первом приближении влияние этой среды может быть описано классической моделью вязкой жидкости. Определение протяженных воздушных полостей в трубопроводе представляет практический интерес. Для этого можно предложить сочетание приборного диагностирования в доступном месте (точке наблюдения) и моделирования отраженных волн от удаленной протяженной воздушной полости [1].

1. Постановка задачи. Предполагается, что из удаленной точки трубопровода с внешним и внутренним радиусами R и R_i слева направо распространяется продольная волна смещения, амплитуда и частота которой в точке наблюдения O с координатой $x = 0$ равны U и ω . В точке с координатой x_1 начинается протяженная воздушная полость длиной l (рис. 1). Предполагается, что трубопровод находится в

вязкой несжимаемой жидкости, внутри трубопровода находится также жидкость такой же вязкости. Внутренняя поверхность трубопровода на участке воздушной полости длиной l не соприкасается с вязкой жидкостью. Длина воздушной пробки меньше длины волны L . Требуется определить отраженную и проходящую волны по известной начальной координате протяженной воздушной полости и ее длине, а также указанные величины по отраженной волне в точке наблюдения.

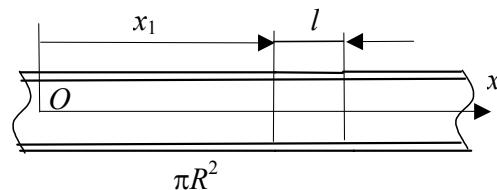


Рис. 1. Расчетная схема

Между напряжением σ и деформацией ε принимается следующая зависимость

$$\sigma = E \left(\varepsilon + \mu \frac{\partial \varepsilon}{\partial t} \right), \quad \varepsilon = \frac{\partial u}{\partial x}, \quad (1)$$

где E , μ – модуль упругости и коэффициент внутреннего трения в материале трубы, u – перемещение, t – время.

ИЛЬГАМОВ Марат Аксанович – чл.-корр. РАН, Институт механики им. Р.Р. Мавлютова УНЦ РАН,
e-mail: ilgamov@anrb.ru

ХАКИМОВ Аким Гайфуллинович – к.ф.-м.н., Институт механики им. Р.Р. Мавлютова УНЦ РАН,
e-mail: hakimov@anrb.ru

Поведение жидкости определяется условием на поверхности соприкосновения

$$v_x = \partial u / \partial t \quad (r = R, r = R_i) \quad (2)$$

и условием несжимаемости

$$\frac{\partial(rv_x)}{\partial x} + \frac{\partial(rv_r)}{\partial r} = 0, \quad (3)$$

где v_x, v_r – скорости жидкости в продольном и радиальном направлениях.

Касательное напряжение в продольном направлении равно

$$\tau = \mu_l \left(\frac{\partial v_x}{\partial r} + \frac{\partial v_r}{\partial x} \right), \quad (4)$$

где μ_l – динамический коэффициент вязкости жидкости. Ввиду малости v_r по сравнению с v_x и их соответствующих первых производных при продольных колебаниях трубопровода вторые члены в (3), (4) далее опускаются. Тогда

$$v_x = Vr^{-1}, \quad \tau = \mu_l Vr^{-2}.$$

Величина $V = R \partial u / \partial t$ определяется по (2). На внешнюю поверхность трубопровода действует напряжение

$$\tau = -\frac{\mu_l}{R} \frac{\partial u}{\partial t}. \quad (5)$$

Аналогично для жидкости внутри трубопровода получим, что на внутреннюю поверхность трубопровода действует напряжение

$$\tau_i = -\frac{2\mu_l}{R_i} \frac{\partial u}{\partial t}.$$

Из уравнения продольного движения трубопровода

$$\pi(R^2 - R_i^2) \frac{\partial \sigma}{\partial x} = \pi(R^2 - R_i^2) \rho \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + 2\pi R \tau + 2\pi R_i \tau_i$$

и соотношений (1) и (5) следует

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - a^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \mu a^2 \frac{\partial^3 u}{\partial x^2 \partial t} + b \frac{\partial u}{\partial t} = 0, \\ a^2 = \frac{E}{\rho}, \quad b = \frac{6\mu_l}{(R^2 - R_i^2)\rho}, \end{aligned} \quad (6)$$

$$T = \pi(R^2 - R_i^2) E \left(\frac{\partial u}{\partial x} + \mu \frac{\partial^2 u}{\partial x \partial t} \right),$$

где ρ, a, T – плотность, скорость звука и усилие натяжения в трубопроводе. Обозначая функции в областях $-\infty \leq x \leq x_1, x_1 \leq x \leq x_1 + l, x_1 + l \leq x \leq \infty$ индексами «1», «2», «3» соответственно, запишем условия стыкования решений при $x = x_1$ и $x = x_1 + l$

$$\begin{aligned} u_1 &= u_2, T_1 = T_2, \quad (x = x_1) \\ u_2 &= u_3, T_2 = T_3, \quad (x = x_1 + l). \end{aligned} \quad (7)$$

Условия вида (7) приводятся также в статье [2], где предложена универсальная процедура обработки данных разрезного трубопровода Гопкинсона [3]. Условия (7) с учетом (6) записываются в виде

$$\begin{aligned} u_1 &= u_2, \frac{\partial u_1}{\partial x} + \mu \frac{\partial^2 u_1}{\partial x \partial t} = \frac{\partial u_2}{\partial x} + \mu \frac{\partial^2 u_2}{\partial x \partial t}, \quad (x = x_1), \\ u_2 &= u_3, \frac{\partial u_2}{\partial x} + \mu \frac{\partial^2 u_2}{\partial x \partial t} = \frac{\partial u_3}{\partial x} + \mu \frac{\partial^2 u_3}{\partial x \partial t}, \quad (x = x_1 + l). \end{aligned} \quad (8)$$

Продольное перемещение в трубопроводе без воздушной полости задается в виде застужающей бегущей волны

$$u = U e^{-\beta x} \sin(\omega t - \alpha x), \quad (9)$$

где α и β определяются из уравнений, вытекающих из (6),

$$\begin{aligned} \omega^2 + a^2 \beta^2 - a^2 \alpha^2 - 2\mu a^2 \alpha \beta \omega = 0, \\ a^2 (2\alpha \beta + \mu \omega \beta^2 - \mu \omega \alpha^2) - b \omega = 0. \end{aligned} \quad (10)$$

Решение (10) имеет вид

$$\alpha = \frac{\omega(b + \mu \omega^2)}{2a(1 + \mu^2 \omega^2)z_i}, \quad \beta = \frac{z_i}{a}, \quad (11)$$

где z_i – корни уравнения

$$4(1 + \mu^2 \omega^2)^2 z^4 + 4\omega^2 (1 - \mu b + \mu^2 \omega^2 - \mu^3 b \omega^2) z^2 - \omega^2 (b^2 + 2\mu b \omega^2 + \mu^2 \omega^4) = 0,$$

которые равны

$$z_i = \pm \sqrt{\frac{\omega \left(\sqrt{\mu^2 b^2 \omega^2 + \omega^2 + b^2 + \mu^2 \omega^4} + \mu b \omega - \omega \right)}{2(1 + \mu^2 \omega^2)}}.$$

При $\mu = 0$ вышеприведенные выражения упрощаются

$$\alpha = \frac{\sqrt{2\omega}}{2a} \frac{b}{\sqrt{\sqrt{\omega^2 + b^2} - \omega}}, \quad (12)$$

$$\beta = \frac{\sqrt{2\omega}}{2a} \sqrt{\sqrt{\omega^2 + b^2} - \omega}.$$

2. Прямая задача. Пользуясь в дальнейшем обозначениями

$$\tau = \omega t, \xi = \frac{2\pi x}{L}, \xi_1 = \frac{2\pi x_1}{L},$$

$$\varepsilon = \frac{2\pi l}{L}, n = \frac{\beta L}{2\pi}, \tilde{u} = \frac{u}{U},$$

представим (9) в виде

$$u = e^{-n\xi} \sin(\tau - \xi), -\infty \leq \xi \leq \xi_1. \quad (13)$$

Решение уравнения (6) для области $-\infty \leq \xi \leq \xi_1$ имеет вид:

$$u_{r1} = e^{-n(\xi_c - \xi)} [A_{r1} \cos(\tau + \xi) + B_{r1} \sin(\tau + \xi)], \quad (14)$$

для области $\xi_1 \leq \xi \leq \xi_1 + \varepsilon$ записывается:

$$u_{t1} = e^{-n_2\xi} [A_{t1} \cos(\tau - \eta\xi) + B_{t1} \sin(\tau - \eta\xi)], \quad (15)$$

$$u_{r2} = e^{-n_2(\xi_c + \varepsilon - \xi)} [A_{r2} \cos(\tau + \eta\xi) + B_{r2} \sin(\tau + \eta\xi)], \quad (16)$$

а для области $\xi_1 + \varepsilon \leq \xi \leq \infty$ имеет вид:

$$u_{t2} = e^{-n(\xi - \xi_c - \varepsilon)} [A_{t2} \cos(\tau - \xi) + B_{t2} \sin(\tau - \xi)], \quad (17)$$

где

$$n_2 = \frac{\beta_2 L}{2\pi}, \quad \beta_2 = \frac{\sqrt{2\omega}}{2a} \sqrt{\sqrt{\omega^2 + b_2^2} - \omega}, \quad \eta = \frac{\alpha_2}{\alpha},$$

$$\alpha_2 = \frac{\sqrt{2\omega}}{2a} \frac{b_2}{\sqrt{\sqrt{\omega^2 + b_2^2} - \omega}}, \quad b_2 = \frac{b}{3}.$$

Если вязкость жидкости вне трубопровода равна нулю, то

$$b = \frac{4\mu_l}{(R^2 - R_i^2)\rho}, \quad b_2 = 0.$$

Так как при $\xi = \xi_1$ имеются равенства $u_1 = u_i + u_{r1}$, $u_2 = u_{r2} + u_{t1}$, а при $\xi = \xi_1 + \varepsilon$ равенства $u_2 = u_{r2} + u_{t1}$, $u_3 = u_{t2}$, то из условий (8) следует решение, которое здесь не приводится из-за громоздкости полученных выражений.

Решения (14), (17) можно представить также в виде

$$u_{r1} = k_{r1} e^{-n_1(\xi_c - \xi)} \sin((\tau + \xi) - \varphi_{r1}),$$

$$-\infty \leq \xi \leq \xi_1,$$

$$u_{t2} = k_{t2} e^{-n_2\xi} \sin((\tau - \xi) - \varphi_{t2}),$$

$$\xi_1 + \varepsilon \leq \xi \leq \infty, \quad (18)$$

где коэффициенты отражения k_{r1} и прохождения k_{t2} , а также соответствующие фазы равны

$$k_{r1} = \sqrt{A_{r1}^2 + B_{r1}^2}, \quad k_{t2} = \sqrt{A_{t2}^2 + B_{t2}^2}, \quad (19)$$

$$\varphi_{r1} = \operatorname{arctg}(-A_{r1}/B_{r1}), \quad \varphi_{t2} = \operatorname{arctg}(-A_{t2}/B_{t2})$$

При $\varepsilon \rightarrow 0$ коэффициент отражения $k_{r1} \rightarrow 0$, а коэффициент прохождения $k_{t2} \rightarrow \exp(-n\xi_1)$.

Суммарное перемещение u_s элемента трубопровода в точке наблюдения ($\xi=0$), выраженное через амплитуду C и фазу δ волны, имеет вид

$$u_s = u_i + u_{r1} = C \sin(\tau - \delta),$$

$$C = \sqrt{C_1^2 + C_2^2}, \quad \operatorname{tg}\delta = -C_1/C_2, \quad (20)$$

где обозначено

$$C_1 = A_{r1} e^{-n_1\xi_1}, \quad C_2 = 1 + B_{r1} e^{-n_1\xi_1}. \quad (21)$$

На рис. 2 приводятся зависимости перемещения элемента трубопровода в отраженной волне от τ для следующих данных: $E = 2 \cdot 10^5$ МПа, $\rho = 7800$ кг/м³, $R = 0.102$ м, $R_i = 0.1$ м, $l = 100$ м, $\omega = 6$ с⁻¹, $\mu = 0$ и различных μ_l : кривая 1 – 0.01, 2 – 0.02, 3 – 0.03 Па·с, при $\xi = 0$, $\xi_1 = 2\pi/3$ (рис. 2, а), $\xi_1 = 2\pi$ (рис. 2, б). Видно, что отраженные волны зависят от динамической вязкости среды μ_l и начальной координаты воздушной полости ξ_1 . Чем больше динамическая вязкость среды μ_l , тем больше величина сигнала в отраженной волне. Это отражение мало, поэтому определение размеров воздушной полости по данным от-

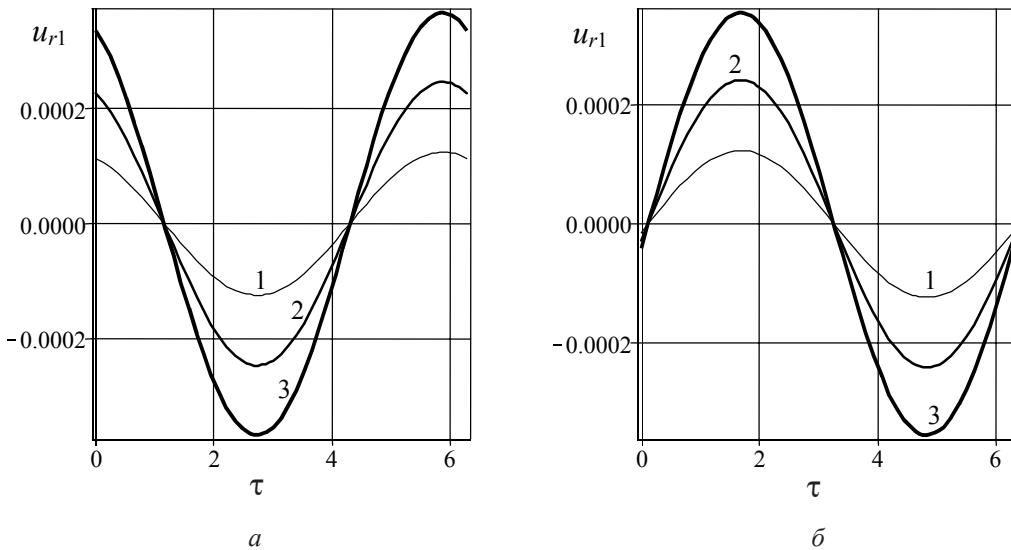


Рис. 2. Зависимости перемещения элемента трубопровода в отраженной волне от τ для различных μ_l : кривая 1 – 0.01, 2 – 0.02, 3 – 0.03 Па·с, при $\xi = 0$, $\xi_1 = 2\pi/3$ (а), $\xi_1 = 2\pi$ (б)

раженной волны остается под вопросом. В связи с этим возникает задача: при какой частоте падающих волн (длинах волн) происходит максимальное отражение. Так как выражение для коэффициента отражения k_{r1} громоздкое, то построен график зависимости коэффициента отражения k_{r1} от круговой частоты ω , откуда видно, что максимальное значение коэффициента отражения достигается при $\omega = 6 \text{ c}^{-1}$ при вышеуказанных данных (рис. 3).

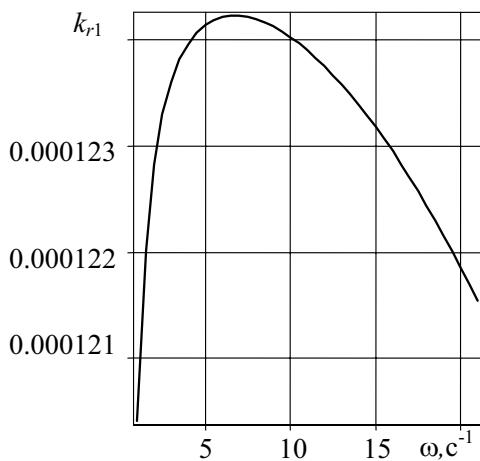


Рис. 3. Зависимость коэффициента отражения k_{r1} от круговой частоты ω

Зависимости сдвига фазы в отраженной волне от положения начальной координаты воздушной полости ξ_1 при $l = 100 \text{ м}$ и различ-

ных значениях динамической вязкости среды μ_l (0.01–0.03 Па·с – кривые совпадают) приводятся на рис. 4, а, различных значений длины воздушной полости l (кривая 1 – 100, 2 – 120, 3 – 140 м) при $\mu_l = 0.01 \text{ Па}\cdot\text{с}$ даются на рис. 4, б. Видна периодическая зависимость сдвига фазы в отраженной волне от начальной координаты протяженной воздушной полости ξ_1 . Анализ зависимостей сдвига фазы в отраженной волне от координаты ξ_1 показывает, что сдвиг фазы практически не зависит от динамической вязкости среды μ_l и сильно зависит от длины воздушной полости l . Таким образом, сдвиг фазы в отраженной волне можно использовать для определения начальной координаты воздушной полости ξ_1 и ее длины l .

На рис. 5 приводятся зависимости коэффициента отражения k_{r1} от относительной длины воздушной полости ε при различных динамических вязкостях среды μ_l : кривая 1 – 0.01, 2 – 0.02, 3 – 0.03 Па·с (рис. 5, а) и от динамической вязкости среды μ_l для различных длин воздушной полости l : кривая 1 – 100, 2 – 120, 3 – 140 м (рис. 5, б). Отметим, что коэффициент отражения k_{r1} не зависит от начальной координаты воздушной полости ξ_1 . С ростом относительной длины воздушной полости ε и динамической вязкости среды μ_l происходит увеличение коэффициента отражения k_{r1} .

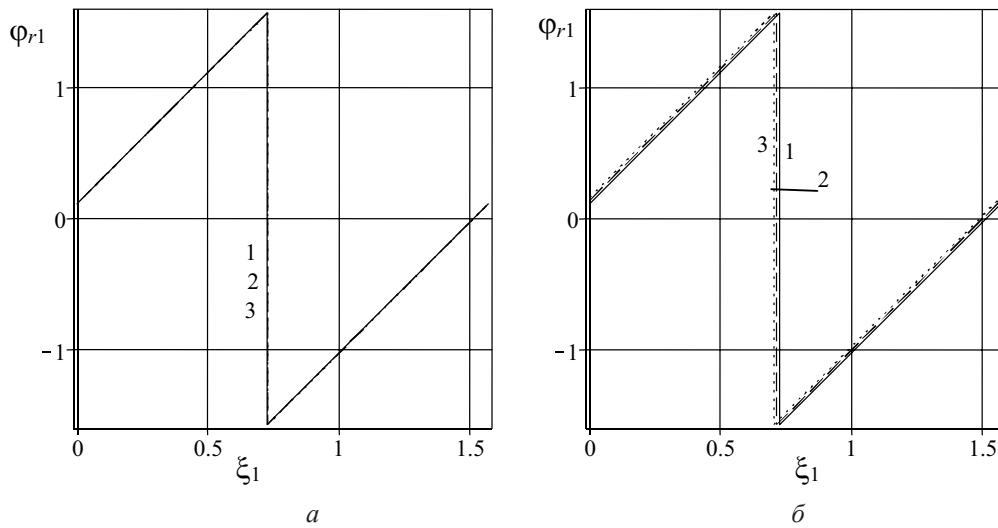


Рис. 4. Зависимости сдвига фазы в отраженной волне от координаты воздушной полости ξ_1 при $l = 100$ м и различных значениях динамической вязкости среды μ_r (0.01–0.03 Па·с – кривые 1, 2, 3 совпадают, а) и различных значений длины воздушной полости l (кривая 1 – 100, 2 – 120, 3 – 140 м) при $\mu_r = 0.01$ Па·с (б)

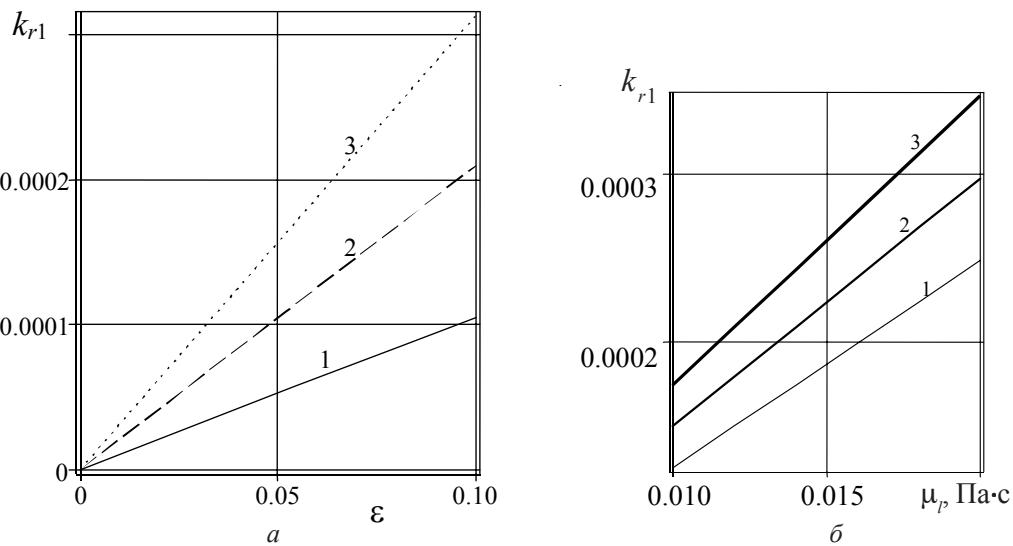


Рис. 5. Зависимости коэффициента отражения k_{r1} от относительной длины воздушной полости ϵ при различных динамических вязкостях среды μ_r : кривая 1 – 0.01, 2 – 0.02, 3 – 0.03 Па·с (а) и от динамической вязкости среды μ_r для различных длин воздушной полости l : кривая 1 – 100, 2 – 120, 3 – 140 м (б)

3. Обратная задача. Могут быть использованы различные способы для определения начальной координаты воздушной полости ξ_1 и ее длины l в трубопроводе в зависимости от измеряемых характеристик волны с помощью приборных средств [4–5]. Здесь рассмотрим только выделение отраженных волн и использование данных измерений перемещения в два момента времени. Выделение отраженных волн может быть достигнуто, например, срав-

нением данных замеров в точке $\xi = 0$ в трубопроводе с воздушной полостью и в таком же трубопроводе без воздушной полости. Могут быть и другие способы выделения отраженных волн. Если обозначить через $(u_{r1})_1$ и $(u_{r1})_2$ замеренные значения перемещения в отраженной волне в точке $\xi = 0$ в моменты времени τ_1 и τ_2 в пределах полупериода колебания, причем для простоты принять $\tau_1 = 0$, $\tau_2 = \pi/2$, то из (14) следует система уравнений

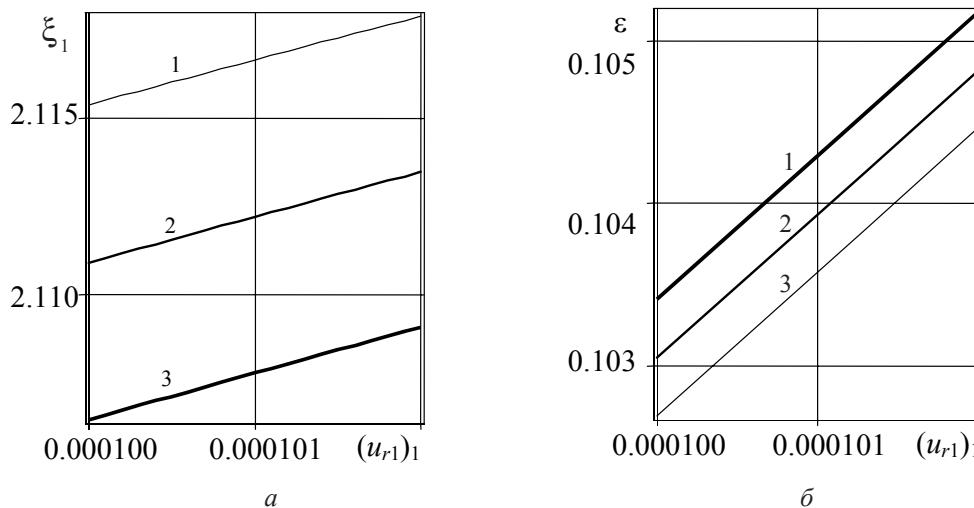


Рис. 6. Зависимости координаты воздушной полости ξ_1 (а) и ее относительной длины ε (б) от $(u_{r1})_1$ для различных значений $(u_{r1})_2$: кривая 1 – 0.00004, 2 – 0.000041, 3 – 0.000042

$$(u_{r1})_1 e^{n_1 \xi_1} = A_{r1}, \quad (u_{r1})_2 e^{n_1 \xi_1} = B_{r1}. \quad (22)$$

Решение прямой задачи для начальной координаты воздушной полости $\xi_1 = 2\pi/3$ и ее относительной длины $\varepsilon = 0.11849$ дает, что $(u_{r1})_1 = 0.000114$, $(u_{r1})_2 = -0.00004913$. Начальная координата протяженной воздушной полости ξ_1 и ее длина l определяются из (22) при заданных значениях $(u_{r1})_1$, $(u_{r1})_2$. Система (22) может быть решена численно. Например, для $(u_{r1})_1 = 0.0001$, $(u_{r1})_2 = -0.00004$ параметры $\varepsilon = 0.10269$, $\xi_1 = 2.11539$.

Приводятся зависимости начальной координаты воздушной полости ξ_1 (рис. 6, а) и ее относительной длины ε (рис. 6, б) от $(u_{r1})_1$ для различных значений $(u_{r1})_2$: кривая 1 – 0.00004, 2 – 0.000041, 3 – 0.000042. Вычисления показывают, что по двум замеренным значениям $(u_{r1})_1$, $(u_{r1})_2$ определяются начальная координата воздушной полости ξ_1 и ее относительная длина ε . Возможно использование и других измерений параметров падающей, отраженной от надреза и проходящей волн.

Анализ отраженных волн в трубопроводе позволяет сделать вывод о том, что амплитуда и сдвиг фазы зависят от начальной координаты воздушной полости ξ_1 и ее относительной длины ε . Зависимость сдвига фазы в отраженной волне от положения надреза ξ_1 имеет периодический характер. Получено, что

сдвиг фазы практически не зависит от динамической вязкости среды и сильно зависит от длины воздушной полости. Сдвиг фазы в отраженной волне можно использовать для определения начальной координаты воздушной полости и ее длины. Получена зависимость решения от начальной координаты точечной воздушной полости и ее длины, характеристика затухания в материале трубопровода и окружающей жидкости. Решение обратной задачи позволяет определить начальную координату воздушной полости и ее длину по данным отраженной волны в месте наблюдения.

Полученная методика может быть применена для разработки системы диагностирования длинных трубопроводных систем.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ 11-01-97003-р_новолжье_a.

ЛИТЕРАТУРА

- Сидоров Б.В., Мартынов С.А. Рекомендованная технология диагностики подземных трубопроводов // Контроль. Диагностика. 2005. № 12. С. 18–19.
- Лопатников С.Л., Гама Б.А., Краутхаузер К., Джиллеспи Дж. Мл. О применимости классического анализа опытов с разрезным стержнем Гопкинсона // Письма в ЖТФ. 2004. Т. 30, вып. 3. С. 39–46.

3. Kolsky H. An investigation of mechanical properties of materials at very high rates of loading // Proceedings of the Physics Society of London. 1949. V. 62, № 359. P. 676–700.
4. Ильгамов М.А., Хакимов А.Г. Отражение продольной волны от надреза в стержне, погружен-
- ном в вязкую жидкость // Вычислительная механика сплошных сред. 2010. Т. 3, № 3. С. 58–67.
5. Ильгамов М.А., Хакимов А.Г. Отражение затухающей бегущей волны от надреза в стержне // Известия РАН. МТТ. 2011. № 4. С. 116–125.



LONGITUDINAL WAVE REFLECTION FROM AIR CAVITY IN A PIPE SYSTEM

© M.A. Ilgamov, A.G. Khakimov

This paper determines the reflection from an air cavity and the passage of a longitudinal attenuating running wave in a pipe system plunged into viscous liquid. The dependence of the solution on the air cavity parameters, attenuation characteristics in the pipe material and surrounding liquid has been obtained. The solution of an inverse problem allows one to determine the air cavity coordinate and length according to the reflected wave at an observation point.

Key words: pipe system, air cavity, longitudinal wave, attenuation, direct and inverse problems.

УДК 547.341+547.374+547.42

Посвящается 80-летию академика Г.А. Толстикова

АТОМ-ЭКОНОМНЫЙ СИНТЕЗ РАЗВЕТВЛЕННЫХ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ДИ-, ТРИ- И ТЕТРАФОСФИНОВ

© Н.К. Гусарова, С.Ф. Малышева, В.А. Куимов, Л.А. Опарина,
О.В. Высоцкая, Н.А. Колыванов, Г.А. Якимова, Б.А. Трофимов

Разработана общая методология атом-экономного синтеза разветвленных полифосфинов, содержащих донорные гетероатомы в координационной близости к атому фосфора. В основе методологии лежат малоизученные процессы радикального присоединения вторичных фосфинов к гетероатомным ди-, три- и тетраалефинам.

Ключевые слова: фосфорилирование, фосфины, радикальные реакции, виниловые эфиры ди- и тетраолов, трис(4-винилбензил)фосфиноксид.

Проблемам синтеза, комплексообразующей способности и прикладных свойств полидентатных фосфороганических соединений уделяется все большее внимание. Дифосфины, такие как DPPE, PROPHOS, DIPAMP, POP, XANTPHOS, широко используются как лиганды металлокомплексных катализаторов [1–2]. Комpleксы переходных металлов с бидентатными хиральными фосфинами проявляют высокую катализическую активность и энантиоселективность в реакциях гидрирования, изомеризации аллиламинов, карбонилирования алkenов и др. [3–5]. Среди металлокомплексов, полученных на основе трифосфинов, известны эффективные катализаторы гомогенной полимеризации оле-

финов, гидрогенолиза бензотиофена, а также агенты для радиофармацевтической диагностики. Тетрафосфины используются как пинцетные лиганды, способные формировать биметаллоциклы [6–7], а также для получения материалов, обладающих магнитными и нелинейно-оптическими свойствами [8]. Тетраподальные фосфины, в том числе хиральные, участвуют как лиганды в Rh-катализируемом асимметрическом гидрировании ариленамидов, в высокорегиоселективной изомеризации олефинов, в реакциях сочетания и в других важных синтезах.

Дизайн новых эффективных и доступных полифосфиновых лигандов остается актуальной задачей органического синтеза. Так,

ГУСАРОВА Нина Кузьминична – д.х.н., Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: gusarova@irioch.irk.ru

МАЛЬШЕВА Светлана Филипповна – д.х.н., Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: malysheva@irioch.irk.ru

КУИМОВ Владимир Анатольевич – к.х.н., Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: vladimir_kuimov@irioch.irk.ru

ОПАРИНА Людмила Андреевна – к.х.н., Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: oparina@irioch.irk.ru

ВЫСОЦКАЯ Оксана Валерьевна – к.х.н., Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: Oks_vysotskaya@irioch.irk.ru

КОЛЫВАНОВ Никита Александрович, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: kolyvanov@irioch.irk.ru

ЯКИМОВА Галина Анатольевна – к.х.н., Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: lida@irioch.irk.ru

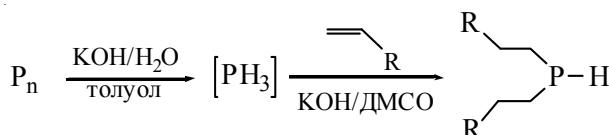
ТРОФИМОВ Борис Александрович – акад., Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

в последние десятилетия внимание ученых обращено на полидентатные лиганды с донорными атомами, в частности фосфора и кислорода. Хелатирование бис(фосфин)- или бис(фосфит)полиэфирными лигандами переходных металлов приводит к образованию циклических полиэфиров с включением металла в кольцо [9]. Металлокраун-эфиры представляют интерес как катализаторы по ряду причин. Например, донорные атомы кислорода могут координировать с катионами щелочных металлов, что позволяет использовать их как катализаторы межфазного переноса, либо такие соединения могут выступать как полидентатные лиганды с дополнительной координацией по атому кислорода.

Традиционные способы получения фосфорорганических молекул, содержащих несколько фосфиновых фрагментов, базируются на реакциях галогенидов фосфора с металлоганическими соединениями. Реализация этих реакций трудоемка (требует особо чистых обезвоженных реагентов и растворителей, а также инертной атмосферы) и сопровождается образованием трудноутилизируемых отходов.

В основу разрабатываемой нами стратегии синтеза разветвленных функционализированных полифосфинов положены реакции свободнорадикального присоединения вторичных фосфинов к гетероатомным ди-, три- и тетраолефинам. Такие реакции являются атом-экономными и отвечают всем критериям зеленой химии.

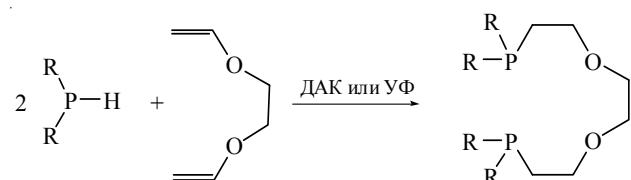
Ключевые фосфорорганические соединения – органические вторичные фосфины – получаются на базе элементного фосфора и электрофилов (органилгалогенидов, ацетиленов, арил- и гетарилалканов) в присутствии сверхсильных оснований типа гидроксид щелочного металла – полярный негидроксильный растворитель (ДМСО, ГМФТА) или в условиях межфазного катализа [10–13]:



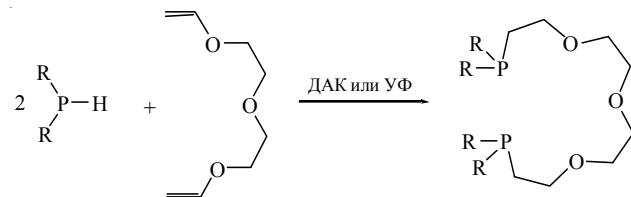
Выбор виниловых эфиров диолов, триолов и тетраолов в качестве гетероатомных полиолефинов обусловлен их высокой реакцион-

ной способностью и доступностью. Виниловые эфиры легко получаются прямым винилированием субстратов ацетиленом в суперосновных каталитических системах, таких как KOH/ДМСО или CsF/NaOH/ДМСО [14–15].

На примере дивинилового эфира этиленгликоля было показано, что вторичные фосфины в мягких условиях (УФ-облучение, 40°C или ДАК, 65–70°C) в диоксане или без растворителя, региоселективно присоединяются по обеим винилоксигруппам с образованием соответствующих антимарковниковских диаддуктов с выходом 67–78% (табл. 1) [16].



Реакция имеет общий характер и распространяется на ди-, три- и тетравиниловые эфиры различного строения. Например, вторичные фосфины вступают в реакцию с дивиниловым эфиром диэтilenгликоля с образованием диfosфиновых подандов, разделенных оксиэтиленовыми мостиками [16]. Примеры синтезированных дифосфинов приведены в табл. 1.



Фосфорсодержащие моноподанты на основе олигоэтиленгликолов с различными типами концевых групп – ациклические аналоги краун-эфиров – обладают высокой комплексующей способностью по отношению к катионам щелочных металлов. При этом по своим комплексующим и даже селективным свойствам некоторые фосфорсодержащие моноподанты превосходят ряд краун-эфиров [17].

Аналогично вторичные фосфины реагируют с тетравиниловым эфиром пентаэритрита региоселективно (против правила Марковникова) при УФ-облучении или в присутствии ДАК (при 65°C), давая соответствующие тетрааддукты с высоким выходом [18].

В реакцию присоединения вовлекаются все имеющиеся в молекуле двойные связи; возможные процессы олигомеризации и циклизации ингибируются.

Предлагаемая методология распространяется не только на виниловые эфиры. В качестве гетероатомного олефина с успехом можно использовать трис(4-винилбензил)fosфиноксид. Последний легко получается в одну препаративную стадию прямым фосфорилированием коммерчески доступного 4-винилбензилхлорида красным фосфором в условиях межфазного катализа [19].

В условиях радикального инициирования (УФ или ДАК) трис(4-винилбензил)fosфиноксид взаимодействует со вторичными фос-

финами, селективно образуя триаддукт анти-марковниковского типа с выходом 60–80% [20].

Таким образом, в результате проведенного исследования был разработан атом-экономный безхлорный метод синтеза полифосфинов посредством исчерпывающего хемо- и региоселективного свободнорадикального присоединения вторичных фосфинов к виниловым эфирам диолов и пентэритрита, а также к трис-(4-винилбензил)fosфиноксиду. Найден легкий путь к получению подандных лигандов, перспективных для создания многоцелевых металлокомплексов, специальных растворителей и реакционноспособных строительных блоков для органического синтеза.

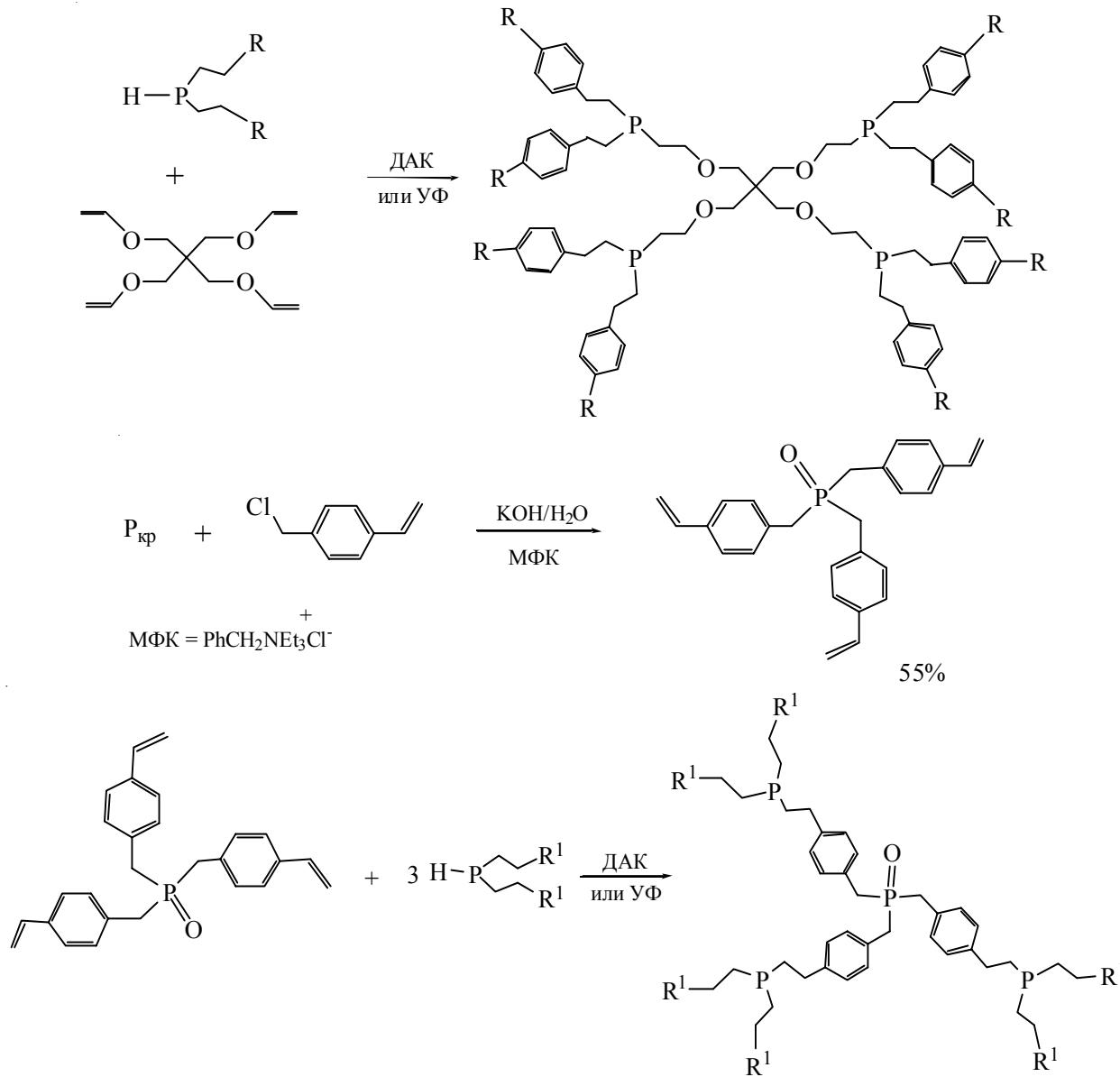
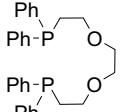
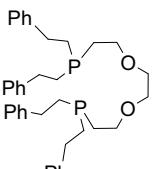
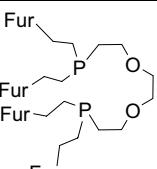
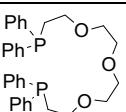
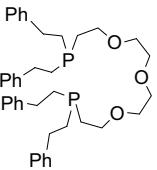
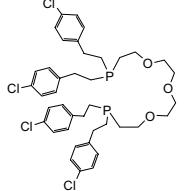
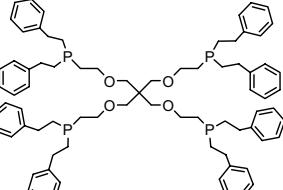
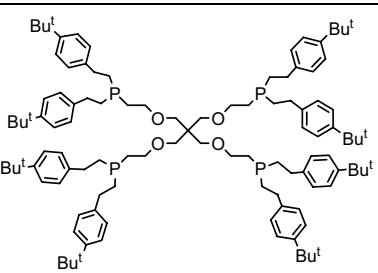
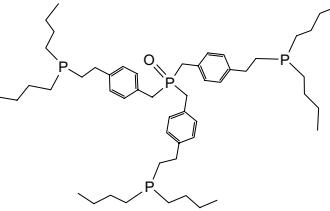
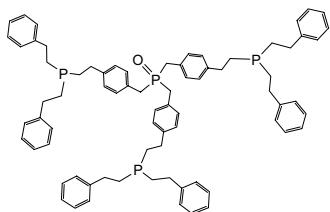
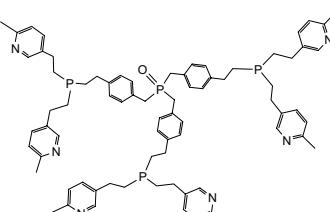


Таблица 1

Разветвленные функционализированные ди-, три- и тетрафосфины, полученные реакцией свободнорадикального присоединения вторичных фосфинов к гетероатомным олефинам

Полифосфины	Метод* / Время, ч	Выход, %	ЯМР ^{31}P , CDCl_3 , δ , м.д.	Литература
	Б / 50	73	-21.5	[16]
	А / 10	69		
	Б / 20	78	-31.8	[16]
	А / 12	67		
	Б / 50	75	-31.3	[16]
	Б / 48	84	-21.6	[16]
	А / 12	85	-31.3	[16]
	Б / 24	65	-31.1	[16]
	А / 5 Б / 8	90	-31.8	[18]
	А / 5 Б / 7	88 80	-31.8	[18]

Окончание табл. 1

	Б / 5		-23.6 (P) 44.8 (P=O)	[20]
	А / 7.5 Б / 10	80 60	-28.2 (P) 38.2 (P=O)	[20]
	А / 15	63	-27.6 (P) 38.9 (P=O)	[20]

* Метод А – УФ-инициирование; метод Б – ДАК.

Общая методика синтеза функционализированных третичных фосфинов

Метод А. Олефин (1 ммоль) и вторичный фосфин в стехиометрическом соотношении 2:1, 3:1 или 4:1 растворяли в диоксане или бензоле. Полученный раствор помещали в кварцевую ампулу и облучали (ртутная лампа ДРВ, 250 Вт) в течение времени, указанного в табл. 1.

Метод Б. Смесь олефина и вторичного фосфина (в соотношении, эквивалентном винильным группам) и ДАК (2 масс%) в растворителе (диоксан, 3 мл) продували аргоном, герметично закрывали и перемешивали на магнитной мешалке при нагревании (60–65°C) в течение времени, указанного в табл. 1 (до полной конверсии исходных реагентов).

По окончании реакции смесь разбавляли диэтиловым эфиром и пропускали через слой Al_2O_3 (~0.5 см). После отгонки растворителя в вакууме (1–2 мм рт. ст.) получали целевые ди-, три- или тетрафосфины в виде бесцветного масла. Все стадии эксперимента проводили в атмосфере аргона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клабуновский Е.И. Последние достижения в применении катализитического асимметрического синтеза в практической медицине и агрохимии // Каталит в промышленности. 2006. № 4. С. 52–58.
2. Boddien A., Mellmann D., Gartner F., Jackstell R., Junge H., Dyson P.J., Laurenczy G., Ludwig R., Beller M. Efficient Dehydrogenation of Formic Acid Using an Iron Catalyst // Science. 2011. V. 333, № 6050. P. 1733–1736.
3. Толстиков А.Г., Хлебникова Т.Б., Толстиков Г.А. Хиральные фосфорорганические лиганда. Синтез и применение в асимметрическом металлокомплексном катализе // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2002. № 8. С. 27–54.
4. Толстиков А.Г., Хлебникова Т.Б., Толстикова О.В., Толстиков Г.А. Природные соединения в синтезе хиральных фосфорорганических лигандов // Успехи химии. 2003. Т. 72, № 9. С. 902–922.
5. Khebnikova T.B., Karpyshov N.N., Tolstikova O.V., Tolstikov A.G. Synthesis of new chiral phosphorous- and nitrogencontaining ligands from resin acids // Chirality. 2004. V. 16. P. 40–50.

6. Chatterjee S., Moore F. K. E., Salem G., Waring P., Willis A. C. Mononuclear gold(I) complex of a chiral tetra(tertiary phosphine). Crystal and molecular structure of [T-4-(RP*,RP*)]-(±)-1,2-bis-[(2-diphenylphosphinophenyl)methylphosphino]benzene-P,P,P”,P” gold(I) hexafluorophosphate // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2000. № 24. P. 4487–4489.
7. Habeck C.M., Hoberg Ch., Peters G., Nather Ch., Tuczek F. The Linear Tetraphos Ligand prP₄ (1,1,4,8,11,11-Hexaphenyl-1,4,8,11-tetraphosphahundecane, Ph₂PCH₂CH₂P(Ph)CH₂CH₂CH₂P(Ph)CH₂CH₂PPH₂): Synthesis and Characterization of cis- and trans-[Fe(NCS)2(prP₄)] // Organometallics. 2004. V. 23, № 13. P. 3252–3258.
8. Brauge L., Veriot G., Franc G., Deloncle R., Caminade A.M., Majoral J.P. Synthesis of phosphorus dendrimers bearing chromophoric end groups: toward organic blue light-emitting diodes // Tetrahedron. 2006. V. 62, № 51. P. 11891–11899.
9. Butler J.M., Gray G.M., Claude J.P. Synthesis, characterization and X-ray crystallography of a metallacrown ether complex containing a Ru II (bpy)₂²⁺ chromophore and its Mo(CO)₄ analog // Polyhedron. 2004. V. 23, № 10. P. 1719–1729.
10. Трофимов Б.А., Рахматулина Т.Н., Гусарова Н.К., Малышева С.Ф. Системы элементный фосфор – сильные основания в синтезе фосфорорганических соединений // Успехи химии. 1991. Т. 60, № 12. С. 2619–2632.
11. Малышева С.Ф., Арбузова С.Н. Синтез фосфинов и фосфиноксидов на основе элементного фосфора реакцией Трофимова–Гусаровой // Современный органический синтез / под ред. Д.Л. Рахманкулова. М.: Химия, 2003. С. 160–187.
12. Trofimov B.A., Gusarova N.K. Elemental phosphorus in strongly basic media as phosphorylating reagent: a dawn of halogen-free «green» organophosphorus chemistry // Mendeleev Commun. 2009. № 19. P. 295–302.
13. Gusarova N.K., Arbuzova S.N., Trofimov B.A. Novel general halogen-free methodology for the synthesis of organophosphorus compounds // Pure Appl. Chem. 2012. V. 84, № 3. P. 439–459.
14. Трофимов Б.А. Суперосновные катализаторы и реагенты: концепция, применение, перспективы // Современные проблемы органической химии. СПб: ВВМ, 2004. Вып. 14. С. 131–175.
15. Трофимов Б.А., Гусарова Н.К. Ацетилен: Новые возможности классических реакций // Успехи химии. 2007. Т. 6, № 6. С. 550–570.
16. Oparina L.A., Gusarova N.K., Vysotskaya O.V., Kolyvanov N.A., Artem'ev A.V., Trofimov B.A. Atom-economic, metal- and Halogen-free synthesis of podands: α,ω -diphosphines and their chalcogenides separated by alkane diol spacers // Synthesis. 2012. V. 44, № 18. P. 2938–2946.
17. Евренинов В.И., Трапалин С.В., Баулин В.Е., Сундукова В.Х., Цветков Е.Н. Фосфорсодержащие поданты. 8. Изучение взаимодействия металл – лиганд методом ИК-Фурье-спектроскопии в безводном ацетонитриле // Изв. АН. Сер. Хим. 1992. № 4. С. 884–889.
18. Trofimov B.A., Malysheva S.F., Belogorlova N.A., Kuimov V.A., Albanov A.I., Gusarova N.K. Facile Synthesis of Hyper-Branched Tetraphosphphanes and Tetraphosphane Chalcogenides // Eur. J. Org. Chem. 2009. № 20. P. 3427–3431.
19. Гусарова Н.К., Куимов В.А., Малышева С.Ф., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. Реакции элементного фосфора и фосфина с электрофилами в сверхосновных системах. XX. Фосфорилирование 4-винилбензилхлорида элементным фосфором // ЖОХ. 2007. Т. 77, № 11. С. 1823–1829.
20. Gusarova N.K., Kuimov V.A., Malysheva S.F., Belogorlova N.A., Albanov A.I., Trofimov B.A. One-pot synthesis of ultra-branched mixed tetradentate tripodal phosphines and phosphine chalcogenides // Tetrahedron. 2012. V. 68, № 45. P. 9218–9225.

ATOM-ECONOMIC SYNTHESIS OF BRANCHED FUNCTIONALIZED DI-, TRI- AND TETRAPHOSPHINES

**© Н.К. Гусарова, С.Ф. Малышева, В.А. Куимов, Л.А. Опарина,
О.В. Вьютская, Н.А. Колыванов, Г.А. Якимова, Б.А. Трофимов**

A general methodology for the atom-economic synthesis of branched polyphosphines containing donor heteroatoms in coordination vicinity to phosphorus atom has been developed. The methodology is based on poorly understood processes of radical addition of secondary phosphines to heteroatom di-, tri- and tetraolefins.

Key words: phosphorylation, phosphines, radical reactions, vinyl ethers of di- and tetraolefins, tris(4-vinylbenzyl)phosphine oxide.

УДК 547.66+547.915

Посвящается 80-летию академика Г.А. Толстикова

**НАУКОЕМКАЯ УТИЛИЗАЦИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОПАСНЫХ
«ПОЛИХЛОРКАРБОГЕНОВ». ИЗ ГЕКСАХЛОРЦИКЛПЕНТАДИЕНА
В БИОАКТИВНЫЕ ЦИКЛОПЕНТАНОИДЫ**

© Г.А. Толстиков, С.А. Исмаилов, Ф.А. Гималова, Н.А. Иванова, М.С. Миахахов

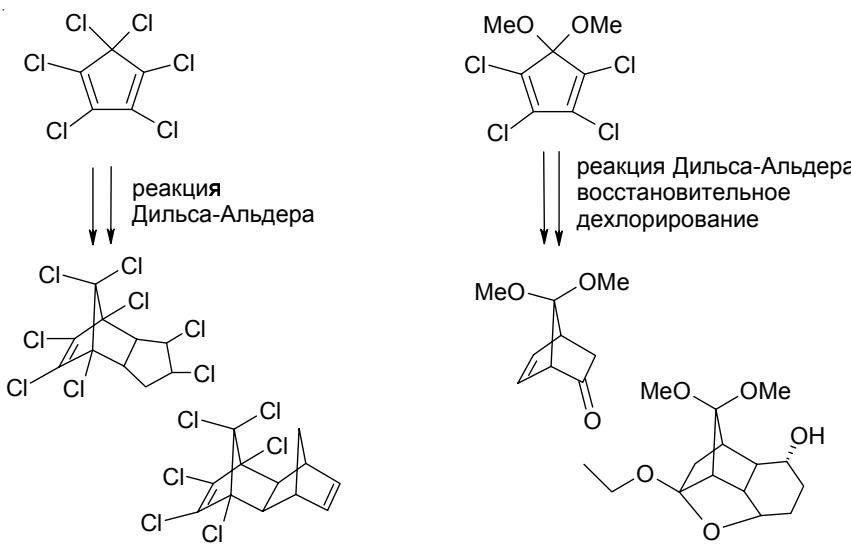
В статье обобщены результаты исследований химии и аспектов приложения оригинальной серии трихлорцикlopентенонон из гексахлорцикlopентадиена.

Ключевые слова: гексахлорцикlopентадиен, 5,5-диметокси-1,2,3,4-тетрахлорцикlopентадиен, трихлорцикlopентеноны, нуклеофильное замещение, кросс-сопряженные цикlopентендионы, биоактивные цикlopентаноиды.

Введение. Иногда синтетически мало-привлекательные соединения нестандартными превращениями могут быть трансформированы в качественно высокой «потенциации» структуры с новыми возможностями и перспективами. Реализация подобной ситуации описывается далее на примере токсичного «аккумулятора» хлора гексахлорцикlopентадиена (ГХЦПД). Ранее крупнотоннажный мономер ГХЦПД и его аддукты Дильса-Альдера применялись в качестве антипаренов, гербицидов, фунгицидов, инсектицидов и др. [1–2]. Сегодня эти экологически опасные средства запрещены к применению, кроме как «инструмент» (реагент) органического синтеза ГХЦПД и некоторых производных достаточно популярных блоков

в конструировании природных и неприродных структур [3–4] (схема 1). В частности, 5,5-диметокси-1,2,3,4-тетрахлорцикlopентадиен **1** применяется как диеновая компонента в реакции Дильса-Альдера для получения соответствующих функционализированных норборненов.

Схема 1



ТОЛСТИКОВ Генрих Александрович – акад., Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, e-mail: gtolstik@nioch.nsc.ru

ИСМАИЛОВ Сохраб Ахмедович – д.х.н., Институт полимерных материалов НАН Азербайджана, e-mail: sokhrab@yahoo.com

ГИМАЛОВА Фануза Арслановна – д.х.н., Институт органической химии УНЦ РАН, e-mail: fangim@anrb.ru

ИВАНОВА Надежда Александровна – к.х.н., Институт органической химии УНЦ РАН,

e-mail: Ivanova_NA@anrb.ru

МИФТАХОВ Мансур Сагарьярович – д.х.н., Институт органической химии УНЦ РАН, e-mail: bioreg@anrb.ru

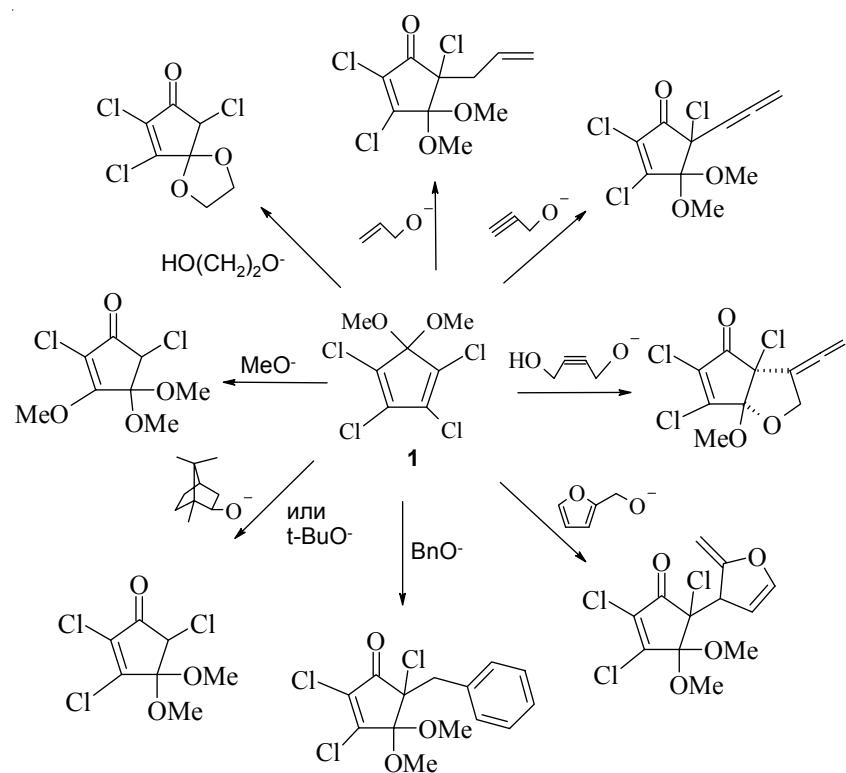


Пребывание Г.А. Толстикова в Институте органической химии УНЦ РАН. Слева направо: к.х.н. Р.Я. Харисов, д.х.н. О.Б. Казакова, проф. Ф.А. Валеев, акад. Г.А. Толстиков, проф. М.С. Ми��атахов, проф. Г.Ю. Ишмуратов, к.х.н. Р.Г. Рахимов, 2003 г.

Последующее использование этих хлорированных норборненов включает стадию восстановительного дехлорирования с выходом на «затребованные» производные норборненов с мостижковым карбонилом [5].

Исследования, открывшие исключительно хеморациональный выход к новым 2,3,5-трихлор-4,4-диметокси(этилендиокси)-5R-цикlopент-2-ен-1-онам (где R = H, алкенил, арил и др.), были развернуты после разработки оригинальных реакций 5,5-диметокси-1,2,3,4-тетрахлорцикlopентадиена с анионами функционализированных спиртов и диолов (схема 2). Очевиден высокий

Схема 2



синтетический потенциал этих циклопентенонон: они максимально насыщены реакционно-способными функциональными группами и заместителями, с их участием можно осуществить самые разнотипные реакции; новые циклопентеноны – это уникальные ключевые субструктуры для конструирования природных и физиологически активных соединений циклопентанового и др. рядов [6].

На схеме 3 как поясняющие примеры приведены постадийные маршруты и условия реакций **1** с аллилат и пропинолят анионами.

Как видно, превращение **1** в **2** – тандемный процесс, который включает стадии первоначального $\text{Ad}_\text{N}^-\text{E}$ -типа замещения атома Cl при C(2) соединения **1** и последующей [3.3]-сигматропной перегруппировки промежуточного аллиливинилового эфира **3**. Аналогично протекает и реакция **1** с пропинолят анионом с образованием алленилцикlopентенона **4**.

Впоследствии нами был разработан эффективный однореакторный способ превращения ГХЦПД в трихлорцикlopентеноны **5** и **6** – синтетически ценные разнотипно функционализированные цикlopентеноноевые блоки (схема 4) [7].

После разработки практических опе-рот синтезов трихлорцикlopентенонов мы использовали их в конструировании структур новых биоактивных цикlopентаноидов. В ходе выполнения проектов были обнаружены синтетически интересные превращения и

Схема 3

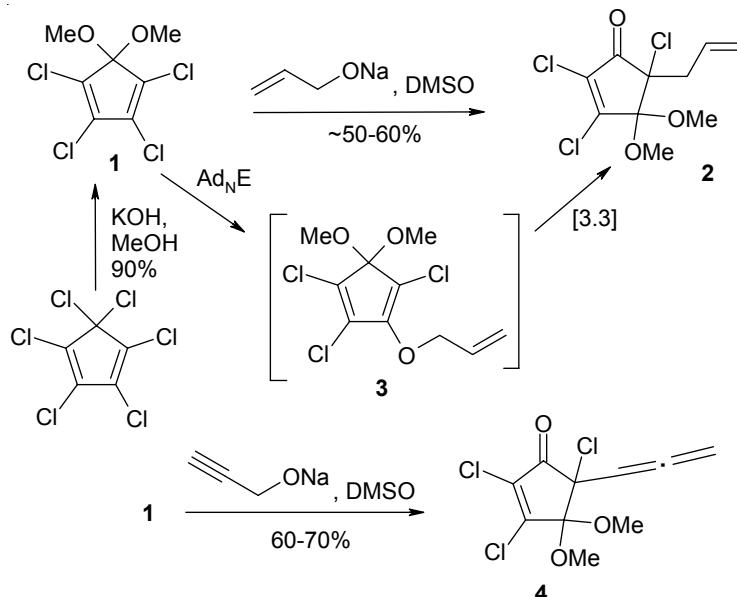
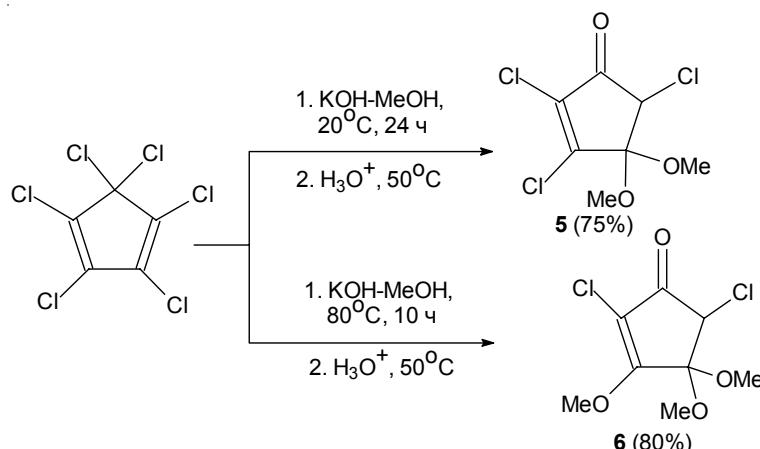


Схема 4

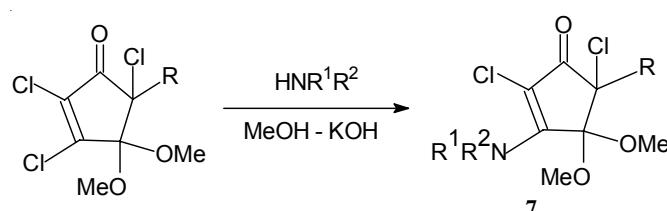


реакции, получены фармакологически перспективные соединения. Некоторые из этих «достижений» (новые превращения и структуры) обсуждены далее в данной статье.

Некоторые аспекты практического приложения N-замещенных дихлорцикlopентенонов

Из превращений трихлорцикlopентенонов наиболее хорошо изучены реакции с N-нуклеофилами [6]. Реакции трихлорцикlopентенонов с аминами протекают по $\text{Ad}_\text{N}^-\text{E}$ -механизму, приводя с хорошими выходами к соответствующим 3N-замещенным дихлорцикlopентенонаам **7** (схема 5).

Схема 5

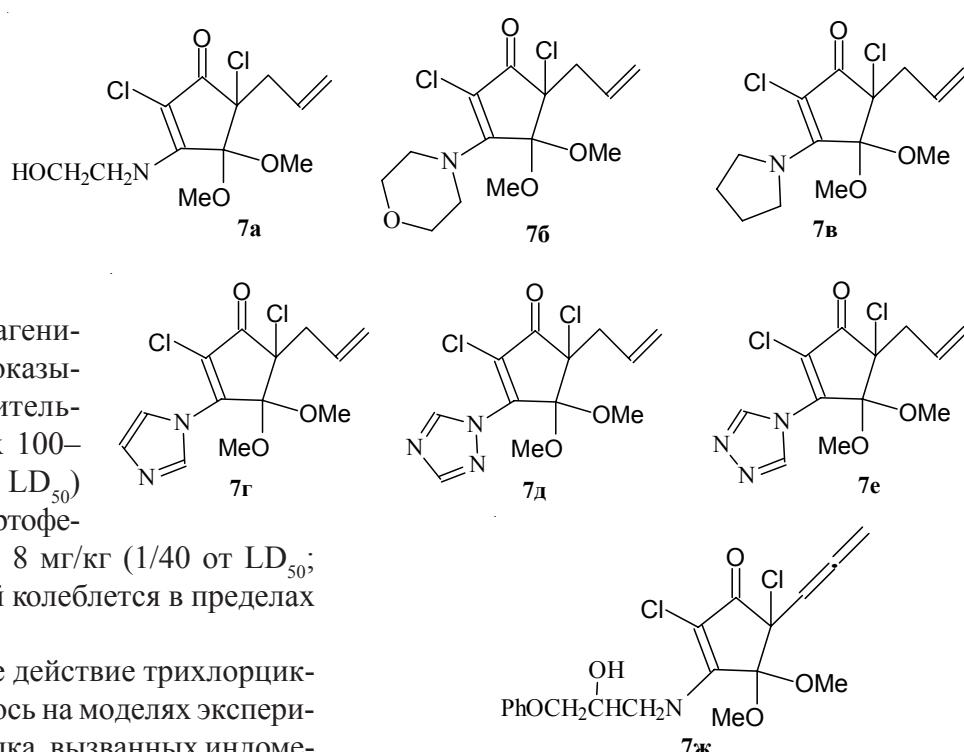


При биотестировании большинство продуктов N-кетовинилирования 7 оказались высокоактивными [8]. Так, соединения 7а-г на моделях воспаления, вызванных каррагенином и формалином, оказывали противовоспалительное действие в дозах 100–200 мкг/кг (1/2000 от LD₅₀) аналогично эффекту ортофена, вводимого в дозе 8 мг/кг (1/40 от LD₅₀; LD₅₀ этих соединений колеблется в пределах 150–700 мг/кг) [9].

Противоязвенное действие трихлорцикlopентенононов изучалось на моделях экспериментальных язв желудка, вызванных индометацином и ортофеном. Сравнивалось противоязвенное действие соединений с простеноном в дозе 125 мг/кг. Изучаемые соединения в дозах 1–3 мг/кг предохраняют слизистую оболочку желудка от изъязвления ($P < 0.05$ –0.001) [8].

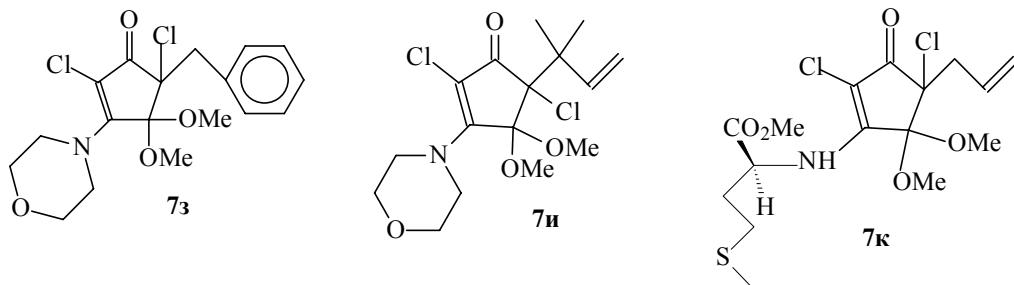
Изучено влияние соединений 7г–е на агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, и показано, что они проявляют антиагрегационный эффект в малых дозах [10].

Установлено, что соединение 7ж при минимальных концентрациях ($10^{-1} \div 10^{-8}$ М) обладает иммунорегуляторной активностью против вирусов пасленовых культур и перспективно для использования в растениеводстве. Производственные испытания препарата 7ж на картофеле сорта «Гатчинский» (согласно «Надеждинский» Благовещенского района Башкортостана) на 30 га показали повышение урожайности на 15.9%. А препарат 7б



в концентрации 10^{-7} М по двум сортам картофеля «Пригожий-2» и «Бронницкий» по данным Московского биотехнологического центра НПО по картофелеводству на 100 га показал мощную иммунорегуляторную и антивирусную активности (7–8 баллов, балл 9 – полная непоражаемость) и средняя прибавка урожайности составила 24% [8].

Соединения 7з,и были протестираны в Институте биохимии и генетики УНЦ РАН [11]. Был проведен анализ влияния испытуемых веществ на пораженность растений пшеницы возбудителями корневых гнилей и септориоза в условиях лаборатории. Оказалось, что соединение 7и способствовало снижению степени пораженности растений пшеницы корневыми гнилями. Препараты 7з,и также подавляли развитие септориоза, не влияя на жизнеспособность растительных клеток. По



влиянию на ростовые и другие показатели, приводящему к повышению урожайности пшеницы, наиболее перспективным оказалось соединение **7и**. Препарат **7з** на фоне высокой индукции урожайных показателей снижал степень устойчивости растений к корневым гнилям.

Соединение **7к** по данным исследований в Southern Research Institute (USA, Maryland) показало высокую активность в отношении к вирусу H1N1.

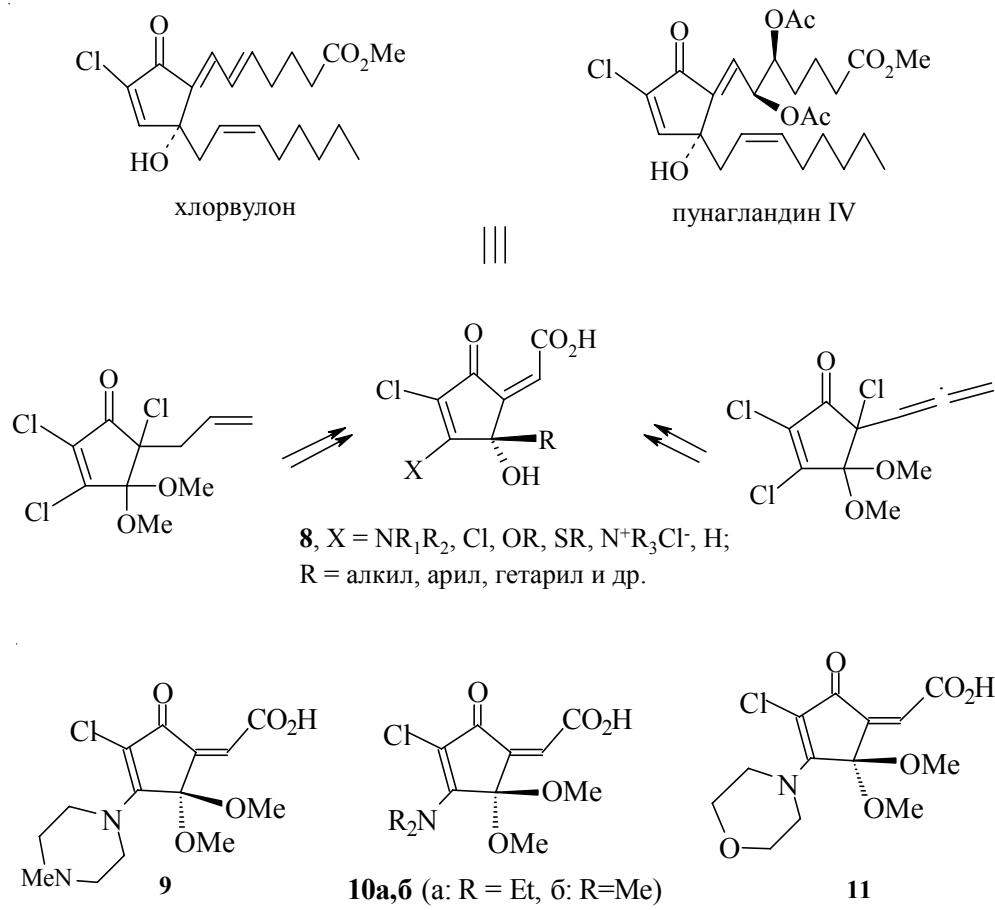
Новые полигетерофункционализированные кросс-сопряженные экзо-карбоксиметилиденцикlopентеноны как биоизостеры «морских» простаноидов

В ряду простаноидов «морские простагландины», в особенности, хлорвулоны и пунагландины, привлекают внимание своеобразием структуры и присущими им мощными противовирусными и цитотоксическими свойствами [12]. Определяющими в структу-

ре морских простаноидов фрагментами, необходимыми для проявления ими противоопухолевой активности, выступают кольцевая система циклопент-2-ен-1-она с атомом Cl при C², третичная гидроксильная группа при C⁴ и C⁵ – экзоциклическая двойная связь.

С целью создания структур-аналогов «морских» простаноидов, более стабильных и активных, чем природные, и легкодоступных в технологическом отношении, мы запланировали на базе ранее полученных 3-гетерозамещенных циклопентенононов синтез новых карбоксиметиленцикlopентенононов общей формулы **8** (где X-NR¹R², Cl, OR, SR, N⁺R₃Cl⁻, H и др.; R – алкил, алкенил, арил) с кросс-сопряженной диеноновой системой и третичной группой OH, моделирующих биологически важную кольцевую часть морских простаноидов.

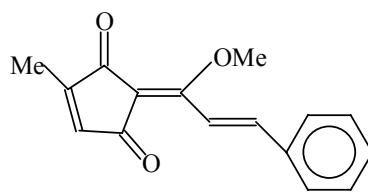
Из представителей **8** синтезированные соединения **9–11** показали высокую активность в тестах с вирусом табачной мозаики [13–14].



4,4-Диметокси-3-N-диметиламино-5Z-карбоксиметилен-2-хлорцикlopент-2-ен-1-он **10б** проявил антивирусную активность при испытаниях в качестве ингибитора вируса табачной мозаики. Соединение **10б** эффективнее ($ED_{50} 10^{-9}$ М, 50% снижение зараженности листьев табака) известного ингибитора фитопатогенных вирусов 2,4-диоксогексагидро-1,3,5-триазина (ДГТ) ($ED_{50} 10^{-3}$ М, 45% снижение зараженности) в концентрациях в 10⁶ раз меньших и также обладал активностью на уровне природного ингибитора кинетина ($ED_{50} 10^{-6}$ М, 55% снижение зараженности) в меньших на три порядка концентрациях [14]. При этом соединение **10б** малотоксично ($LD_{50} 220$ мг\кг) по сравнению с ДГТ ($LD_{50} 5.0$ мг\кг) и кинетином ($LD_{50} 4.7$ мг\кг), не оказывает раздражающего и аллергенного действия на кожу животных (патент №2144767, Россия). Например, для **10б** $ED_{50} 10^{-9}$ М, $LD_{50} 220$ мг\кг. Для известных ингибиторов фитопатогенных грибов, в частности, для 2,4-диоксогексагидро-1,3,5-триазина (ДГТ) $ED_{50} 10^{-3}$ М, $LD_{50} 5.0$ мг\кг, а для природного ингибитора кинетина $ED_{50} 10^{-6}$ М, $LD_{50} 4.7$ мг\кг

Новые кросс-сопряженные циклопентененоны

Природные соединения циклопентеноновой структуры многочисленны и показывают широкий спектр биологической актив-



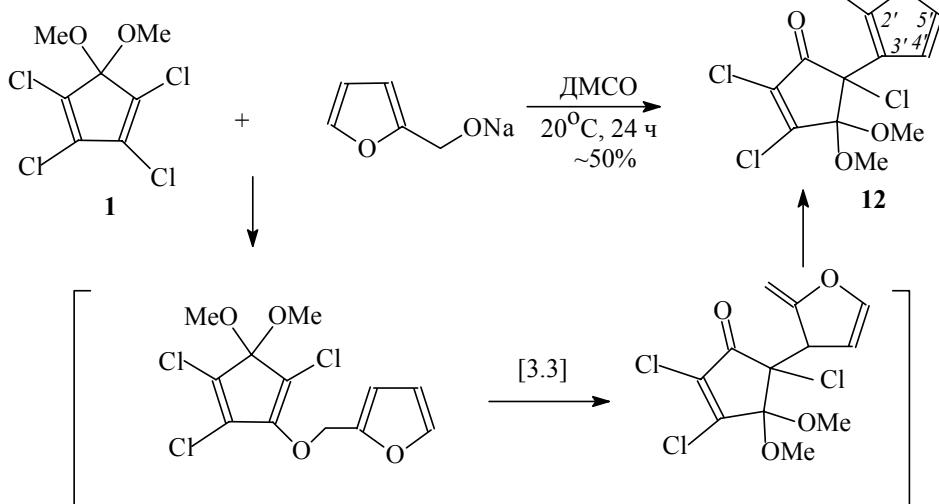
Coruscanone A

ности. В этом ряду интерес представляют «ортогонально функционализированные» кросс-сопряженные производные циклопентенона, поскольку имеющиеся даже в относительно простой «комбинации» литературные precedents (хлорвулоны и простагландины, стигмахамоны и корусканоны, криптоспориопсин и др.) фармакологически весьма перспективны, в частности, приводимые соединения корусканон и стигмахамон обладают мощными антираковыми, антибиотическими, антивирусными и антрафунгальными свойствами [15–16].

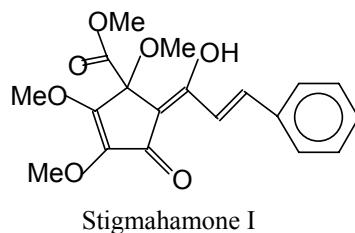
В конструкции подобных структур хеморациональным исходным явился фурилсодержащий трихлорцикlopентенон **12**, получаемый реакцией фурфурилалкоголята натрия с 5,5-диметокситетрахлорцикlopентадиеном **1** в ДМСО (схема 6).

В реакции соединения **12** со вторичными аминами мы наблюдали реализацию необычного варианта дециклизации метилфуранового фрагмента.

Схема 6



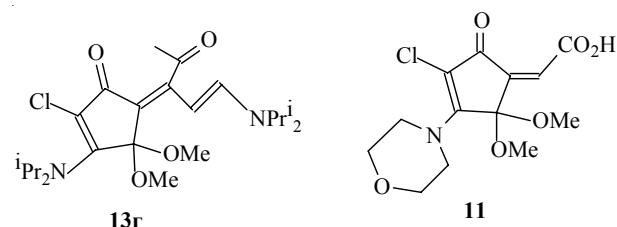
Так, взаимодействием 5-фурилтрихлорцикlopентенона **12** с Et₂NH или морфолином в MeOH с хорошими выходами были получены соответствующие дикетодиенамины **13а,б** (схема 7). Из трихлорцикlopентенона **12** и других вторичных аминов (пирролидин, дипропиламин, дииизопропиламин, N-ме-



Stigmahamone I

тилпиперазин, а также L-пролин) синтезированы также дикетодиенамины **13в-ж** [17–19].

Соединения **13г** и **11** в испытаниях, проведенных в научно-исследовательской лаборатории кафедры биохимии Белорусского госуниверситета, ингибировали активность цитохрома Р₄₅₀2Е1 на 36% (на уровне арахидоновой кислоты), проявили выраженную цитопротекторную активность на гепатоцитах крыс, подвергнутых воздействию ССl₄ (контролем служили гепатоциты, обработанные ССl₄) [20].

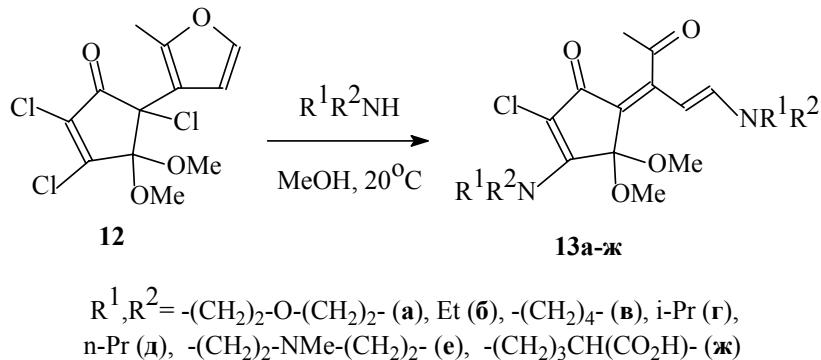


Биоактивные полициклы из димера 2,3,4,5-тетрахлорцикло-пентадиенона и аминов

Хотя димер тетрахлорцикlopентадиенона **14** описан еще в начале прошлого века, его превращения мало изучены. Как видно из структуры, в стерически загруженном трициклическом каркасе соединения **14** сосредоточены различающиеся по реакционной способности функциональные группы (атомы хлора, карбонильные группы) и двойные связи (схема 8), что с большой вероятностью позволяло прогнозировать возможную нестандартность его химического поведения.

Проведенные исследования химических свойств соединения **14** преследовали целью частичное замещение атомов хлора на другие функциональные группы и выход к потенциально биоактивным полигетерофункциона-

Схема 7



лизированным циклопентаноидам. Так, в реакции дикетона **14** с морфолином в бензоле в качестве основного продукта выделили трициклический циклопропаносодержащий амид **15a**. С образованием трициклов **15б-и** реагировали и представители других первичных и вторичных аминов [21] (схема 9).

Один из представителей новой серии трициклов – 1,2,3,4,5,6,9-гептахлор-9-диэтилкарбоксамидотрицикло[6.1.0.0^{4,8}]нона-2,5-диен-7-он **15д** – испытан в лаборатории биологических исследований НИТИГ (г. Уфа) на фунгицидную активность. Активность опреде-

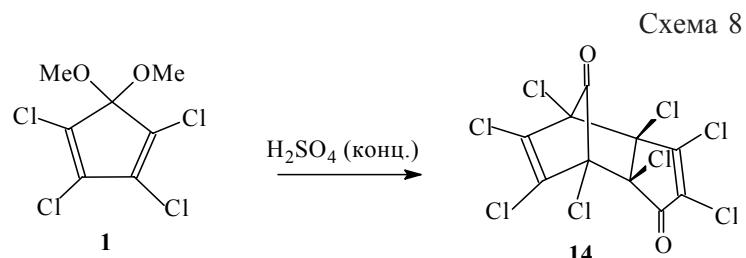
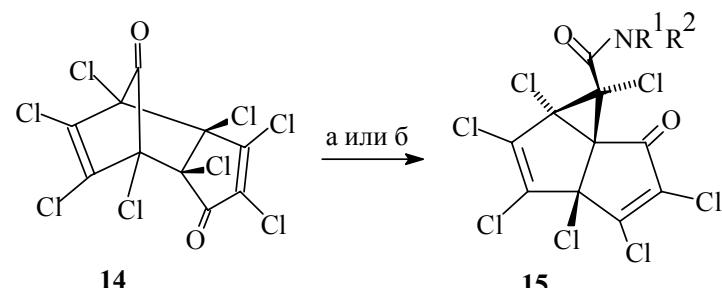
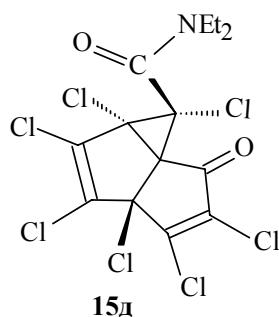


Схема 9



$R^1+R^2=(CH_2CH_2)O$ (**а**), $(CH_2)_4$ (**б**), $R^1=R^2=Pr$ (**в**),
 $R^1+R^2=(CH_2CH_2)_2NMe$ (**г**); Et (**д**), Me (**е**); $R^1=\text{цикло-}C_6H_{11}$,
 $R^2=H$ (**ж**); $R^1=Bn$, $R^2=H$ (**з**); $R^1=Me$, $R^2=H$ (**и**)

а) $R^1R^2NH, C_6H_6, 20^\circ C$; б) $R^1R^2NH \cdot HCl, KOH$ (избыток), $C_6H_6, 20^\circ C$.



ляли по снижению пораженности семидневных проростков семян пшеницы «Воронежская» корневыми гнилями, вызываемыми комплексом патогенных несовершенных грибов (*Helminthosporium*, *Fusarium* и др.). Для испытуемого соединения обнаружена заметная фунгицидная активность. По технической эффективности соединение **15д** в дозе 3 и 5 кг/т семян превосходит разрешенные и широко применяемые препараты «Кольфуго-супер» и «Карбендазим» на 6–10% и 12–24% соответственно [22].

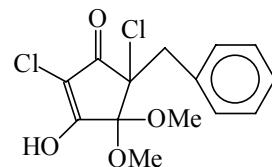
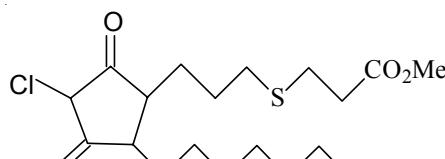
Новые производные циклопентантрионов

На основе соединения **16** были синтезированы 2-стирильденциклопентендионы **17** и **18**, как показано на схеме 10 [23]. Эти соединения рассматриваются нами как близкие аналоги природных антифунгальных циклопентендионов коррусканонов А и В, калитрона, стигмакахамона, метиллуцидона и др.

Соединение **18** протестировано в лаборатории молекулярной иммунологии и фармакологии Института биохимии и генетики УНЦ РАН. Показано, что **18** при добавлении в культу-

туру клеток крови в диапазоне концентраций от 0.1 до 100 мкМ вызывает зависимое от концентрации подавление пролиферативной активности лимфоцитов, причем в диапазоне 1–100 мкМ проявляет цитотоксический эффект, снижая жизнеспособность клеток в культуре [11]. Далее в испытаниях *in vitro* это соединение показало противоопухолевую активность по отношению Т лейкемических клеток Jurkat (ингибирующая концентрация 10^{-4} М).

Другие представители циклопентантрионов представлены соединениями **19** и **20**. Для **19** обнаружена высокая противовоспалительная активность (на уровне и выше активности соединений **7а-г**) [8]. Соединение **20**, в отличие от **7з,и** в опытах по выявлению их влияния на рост и развитие септориоза на листьях пшеницы оказалось стимулирующее влияние, вызывая тем самым ускорение роста гриба на листьях [11].



Sp²-Связанные карбануклеозиды

В настоящее время в терапии вирусных инфекций перспективными являются средства на основе карбануклеозидов (анти-HIV

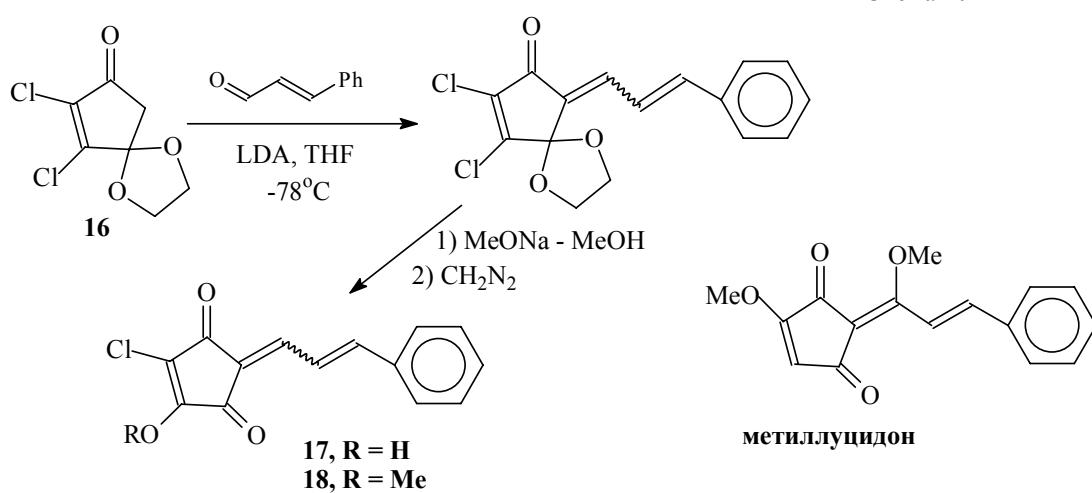


Схема 10

препараты: Carbovir, Abacavir, Entecavir для лечения HSV-инфекций и др.), которые по сравнению с обычными нуклеозидами химически и метаболически более стабильны [24].

Принимая во внимание склонность хлорцикlopентенонов вступать в реакции заме-

щения с различными гетеронуклеофилами, мы запланировали синтез новой серии «*sp*²-связанных» карбануклеозидов [25–26]. Ряд новых аналогов карбануклеозидов **21–24** были получены взаимодействием урацила и его производных с трихлорцикlopентенонами.

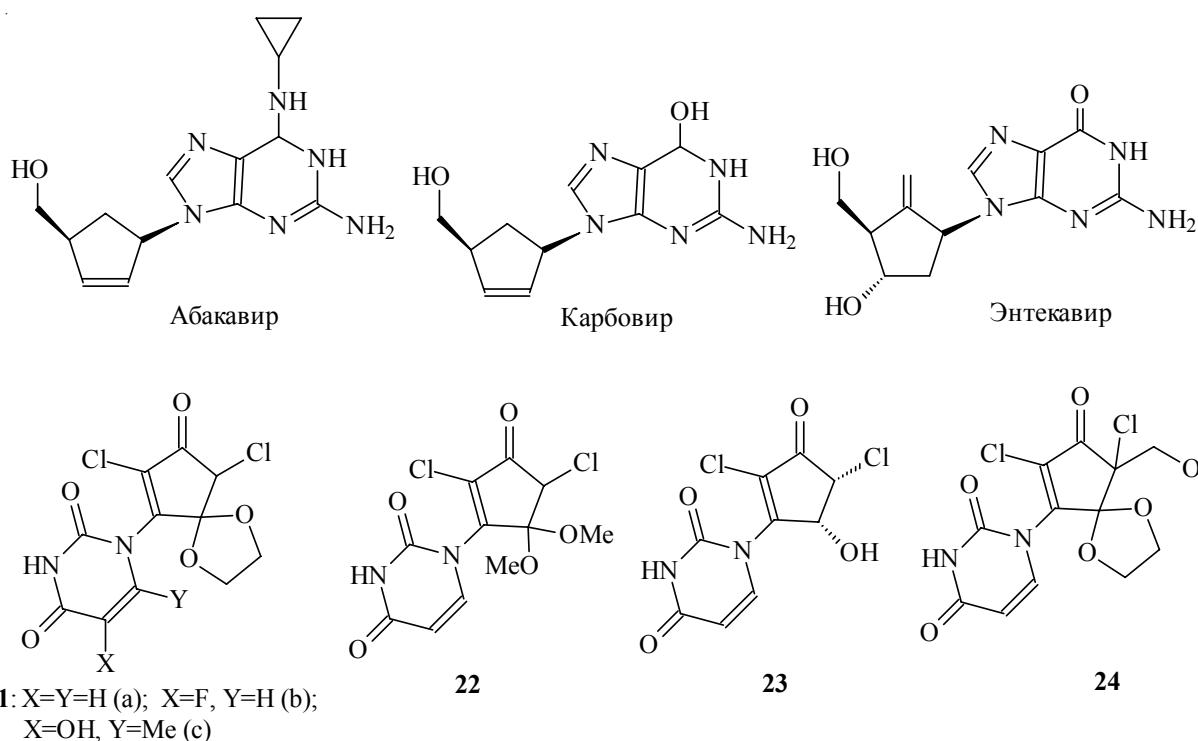
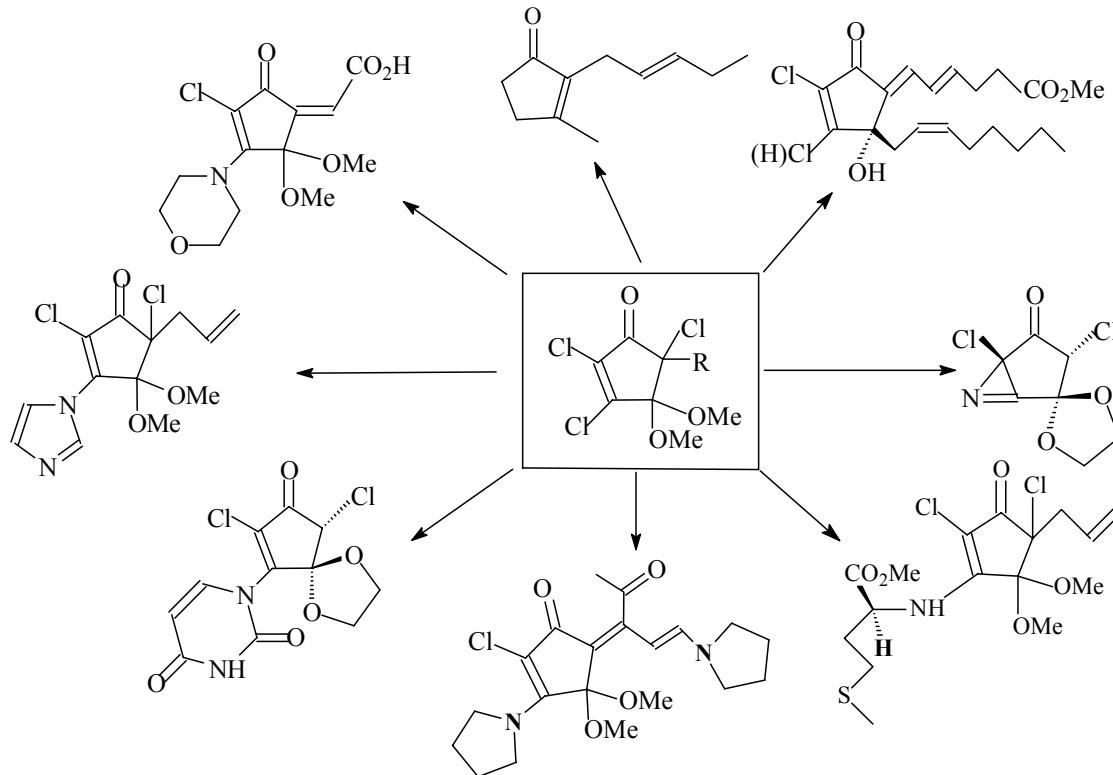


Схема 11





Сотрудники лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов ИОХ УНЦ РАН (в первом ряду слева направо: к.х.н. Ф.Г. Усманова, к.х.н. Н.А. Иванова, д.х.н., зав. лаб. М.С. Мицхахов, д.х.н. Ф.А. Гималова; второй ряд – к.х.н. В.А. Егоров, к.х.н. Э.М. Миннибаева, к.х.н. З.Р. Валиуллина, стажер-исслед. А.Р. Гильмутдинова; третий ряд – к.х.н. С.А. Торосян, к.х.н. Р.Ф. Валеев, к.х.н. А.М. Гимазетдинов, к.х.н. К.С. Кислицина, к.х.н. Н.К. Селезнева)

Для соединения **21а** биотестированием обнаружена противоопухолевая активность в отношении отдельных штаммов лейкемии, рака толстой кишки и рака молочной железы.

Таким образом, в данной статье мы показали one-pot превращения ГХЦПД в новые полигетерофункционализированные хлорцикlopентеноны и их приложение в синтезе разнообразных биоактивных соединений цикlopентенового ряда. Приведенные в обзоре многочисленные примеры превращений хлорцикlopентенонов и производных иллюстрируют динамику «облагораживания» токсичного ГХЦПД и целенаправленное превращение его в фармакологически перспективное «полигетерофункционализированное состояние». В этих подходах атомы хлора ГХЦПД выполняют роль своеобразных активирующих, направляющих и связующих элементов, обеспечивая тем самым эффективность и оригинальность подходов к фи-

зиологически активным природным и синтетическим соединениям.

Эти исследования были начаты в начале 90-х годов в лаборатории академика Г.А. Толстикова, ключевая реакция 5,5-диметокситетрахлорцикlopентадиена с аллилат-анионом разработана д.х.н. С.А. Исмаиловым.

Работы проводились при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №96-03-33247а, №99-03-32915а, №02-03-32594а, №08-03-99012 р_офи (РФФИ-Поволжье) и ГНТП РБ в период 1996–2011 гг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зефиров Н.С., Шестакова Г.Т., Кирпиченок М.А. Химия гексахлорцикlopентадиена и родственных соединений. М.: Изд-во МГУ, 1985. 212 с.
2. Исмаилов С.А. Нуклеофильное замещение в гексахлорцикlopентадиене // Успехи химии. 1988. Т. 57, вып. 1. С. 71–93.

3. Мельников Н.Н., Володкович С.Д., Вольфсон Л.Г., Кукаленко С.С. Реакция диенового синтеза с полигалоидциклопентадиенами // Реакции и методы исследования органических соединений. Т.II. М.: Госхимиздат, 1962. С. 7–230.
4. Khan F.A., Prabhudas B., Dash J. 1,2,3,4-Tetrachloro-5,5-dimethoxy-cyclopenta-1,3-diene: Diels Alder Reactions and Applications of the Products Formed // J. Prakt. Chem. 2000. V. 342, № 5. P. 512–517.
5. Янг М. Современные направления в органическом синтезе. М.: Мир, 1986. С. 84.
6. Ахметвалеев Р.Р., Акбутина Ф.А., Иванова Н.А., Ми�향ов М.С. Новые хлорированные циклопентеноны из гексахлорцикlopентадиена: получение, химические свойства и использование в направленном синтезе // Изв. АН. Сер. хим. 2001. № 9. С. 1417–1435.
7. Ivanova N.A., Kislitsina K.S., Miftakhov M.S. Efficient One-Pot Synthesis of Chlorinated Cyclopentenones from Hexachlorocyclopentadiene // Mend. Comm. 2007. V. 11. P. 306–307.
8. Исмаилов С.А. Гексахлорцикlopентадиен в синтезе циклопентаноидов: автореф. дисс. ... д-ра хим. наук. Уфа, 1992.
9. Толстиков Г.А., Исмаилов С.А., Прищепова Е.В., Зарудий Ф.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Кутлубаева А.Т., Бахтиярова Р.Э. 3-N-Производные 2,5-дихлор-4,4-диметокси-5-аллил-2-цикlopентенона-1, проявляющие противовоспалительную активность // А.С. №1822139 (СССР). 1991.
10. Толстиков Г.А., Исмаилов С.А., Ми�향ов М.С., Прищепова Е.В., Зарудий Ф.А., Давыдов В.А., Чикаева И.Г., Толстикова Т.Г. 3-N-Производные 2,5-дихлор-4,4-диметокси-5-аллил-2-цикlopентенона-1, проявляющие антиагрегационную активность тромбоцитов // А.С. № 1796626 (СССР). 1991.
11. Егоров В.А. Хлорсодержащие кросс – со-пряженные экзоалкилен-цикlopентеноны: автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Уфа, 2008. 24 с.
12. Kitagawa I., Kobayashi M., Yasuzawa T., Son B.W., Yoshihara M., Kyogoku Y. New prostanoids from soft coral // Tetrahedron. 1985. V. 41. P. 995–1005.
13. Ми�향ов М.С., Гилязетдинов Ш.Я., Юсупова З.Ф., Рожнова Н.А., Сайтова М.Ю., Ахметвалеев Р.Р., Акбутина Ф.А., Торосян С.А. Ингибитор вируса табачной мозаики на листьях табака // Пат. 2145166 (Россия). Б.И. 2000. №4.
14. Гилязетдинов Ш.Я., Юсупова З.Ф., Сайтова М.Ю., Зарудий Ф.С., Ахметвалеев Р.Р., Ми�향ов М.С., Акбутина Ф.А., Торосян С.А. Ингибитор вируса табачной мозаики на листьях табака // Пат. 2144767 (Россия). Б.И. 2000. №3.
15. Li X.-C., Ferreira D., Jacob M.R., Zhang Q., Khan S.I., Elsohly H.N., Nagle D.G., Smillie T.J., Khan I.K., Walker L.A. and Clark A.M. Antifungal Cyclopentenediones from Piper coruscans // J. Am. Chem. Soc. 2004. V. 126. P. 6872–6873.
16. Chia Y.-C., Wu J.-B. and Wu Y.-C. Two novel cyclopentenones from Fissistigma oldhamii // Tetrahedron Lett. 2000. P. 2199–2201.
17. Акбутина Ф.А., Юмагулова С.А., Фатыхов А.А., Ми�향ов М.С. Реакции вторичных аминов с 2,3,5-трихлор-4,4-диметокси-5-(2-метилфур-3-ил)цикlopент-2-ен-1-оном и производными // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 6. С. 982–983.
18. Гималова Ф.А., Миннибаева Э.М., Ми�향ов М.С. Новые капто-дативные полигетерофункционализированные циклопентеноны из 4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)-2,3,5-трихлорцикlopент-2-ен-1-она и вторичных аминов // Журн. орг. химии. 2007. Т. 43, вып. 11. С. 1651–1655.
19. Гималова Ф.А. Синтез биологически активных циклопентаноидов и предшественников эпотиленов: автореф. дисс. ... д-ра хим. наук. Уфа, 2007. 50 с.
20. Миннибаева Э.М. Синтез новых биоактивных циклопентаноидов на основе 5-(2-метил-3-фурил)- и 5-алленил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорцикlopент-2-ен-1-онов: автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Уфа, 2008. 20 с.
21. Gimalova F.A., Gavrilov O.A., Golovanov D.G., Mavrodiev V.K., Miftakhov M.S. New substitution-recyclization reaction of a tetrachlorocyclopentadienone dimer with amines // Mend. Comm. 2003. V. 13, № 5. P. 232–233.
22. Гаврилов О.А. Химические превращения димера 2,3,4,5-тетрахлорцикlopентадиенона и его производных: автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Уфа, 2004. 23 с.
23. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Иванова Н.А., Фатыхов А.А., Ми�향ов М.С. Необычное снятие этиленкетальной защиты 2,3-дихлор-4,4-этилендиоксицикlopент-2-ен-1-она в щелочных условиях. Простой синтез аналогов природных циклопентендионов // Изв. РАН Сер. хим. 2009. № 4. С. 821–825.

24. Chu C.K., Jin Y.H., Baker R.O., Huggins J. Antiviral activity of cyclopentenyl nucleosides against orthopox viruses (Smallpox, monkeypox and cowpox) // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. № 13. P. 9–12.
25. Усманова Ф.Г. 2-Хлор- и 2,5-дихлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксицикlopент-2-ен-1-оны: получение и применение в направленном синтезе: автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Уфа, 2007. 23 с.
26. Кислицина К.С. Синтез 4,4-диметокси-2,3,5-трихлор- и 3,4,4-триметокси-2,5-дихлорцикlopент-2-ен-1-онов. Свойства и применение: автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Уфа, 2010. 24 с.



**HIGH-TECH RECYCLING OF ECOLOGICALLY HAZARDOUS
«POLYCHLOROCARBOGEN». FROM HEXACHLOROCYCLOPENTADIENE
INTO BIOACTIVE CYCLOPENTANOIDS**

© G.A. Tolstikov, S.A. Ismailov, F.A. Gimalova, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov

The article summarizes the results of the original trichlorocyclopentenones series from hexachlorocyclopentadiene researches chemistry and aspects of their application.

Key words: hexachlorocyclopentadiene, 5,5-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahlorocyclopentadiene, trichlorocyclopentenons, nucleophylic substitution, cross-conjugate cyclopentendions, bioactive cyclopentanoids.

УДК 547.876

Посвящается 80-летию академика Г.А. Толстикова

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ФТОРИРОВАННЫХ 2-АМИНО-5-ФЕНИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ

© Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, О.Н. Чупахин

Впервые получены фторированные 2-амино-5-фенил-1,3,4-тиадиазины. Изучено их таутомерное строение. Установлено, что в растворах и в твердом состоянии трифторметиларилзамещенные 1,3,4-тиадиазины существуют в форме *4H*-таутомера, а их монофторарильные аналоги представляют собой *6H*-таутомеры.

Ключевые слова: фторированные 2-амино-5-фенил-1,3,4-тиадиазины, строение, таутомерия.

В последние годы возрос интерес к химии 1,3,4-тиадиазинов, что обусловлено проявлением ими и продуктами их превращений широкого спектра биологического действия. Среди их производных найдены вещества с фунгицидной, противовирусной, противо воспалительной, вазодилататорной активностью [1–3]. Помимо этого, 5-замещенные 1,3,4-тиадиазины обладают антиагрегатными [4] свойствами. 2-Амино-N-(1-фенил-2,3-ди алкилпиразол-5-он-4-ил)-*6H*-1,3,4-тиадиазины могут быть использованы в качестве гипометаболитов, анестезирующих и кардиоваскулярных агентов [5].

1,3,4-Тиадиазины включают в себя обширный класс гетероциклических соединений, состоящий как из замещенных моноциклов, так и из разнообразных конденсированных систем на их основе. Присутствие атома серы в кольце 1,3,4-тиадиазинов обусловливает их специфические химические свойства. Например, для них характерны превращения с уменьшением числа атомов гетероциклической структуры, приводящие к получению 1,3-тиадиазолов, пиразолов и т.п. [1–2].

Настоящая работа посвящена синтезу неконденсированных моноциклических 2-амино-1,3,4-тиадиазинов, содержащих фторированные заместители. Наличие разнообразной биологической активности нефторированных аналогов предопределил интерес к созданию фторсодержащих представителей этого класса соединений [1–2], поскольку общеизвестно влияние электроноакцепторных атомов фтора на изменение реакционной способности веществ и их биологического действия. В связи с этим для фторзамещенных 2-амино-1,3,4-тиадиазинов можно ожидать увеличение физиологической активности и/или расширение спектра действия.

Основным методом получения 2-амино-1,3,4-тиадиазинов является взаимодействие α -галогенкетонов с тиосемикарбазидами [2]. Кипячением α -бромацетофенона **1** с фторарилзамещенными тиосемикарбазидами **2a,b** в этаноле нами впервые получены фторсодержащие 1,3,4-тиадиазины **3a,b** (схема 1). Для получения 1,3,4-тиадиазинов **4c,d**, содержащих в фенильном заместителе более акцепторные трифторметильные группы, требуется

ЩЕГОЛЬКОВ Евгений Вадимович – к.х.н., Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, e-mail: schegolkov@ios.uran.ru

БУРГАРТ Янина Валерьевна – д.х.н., Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, e-mail: burgart@ios.uran.ru

САЛОУТИН Виктор Иванович – д.х.н., Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, e-mail: saloutin@ios.uran.ru

ЧУПАХИН Олег Николаевич – акад., Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, e-mail: chupakhin@ios.uran.ru

более жесткие условия проведения реакции. В качестве растворителя подходящим оказался более высоко кипящий *n*-бутиловый спирт, а для полной конверсии реагентов потребовалось более длительное кипячение (схема 1).

1,3,4-Тиадиазиновое ядро молекулы соединений **3a,b, 4c,d** не является ароматической системой за счет присутствия в его кольце атома серы, поэтому продукты **3a,b** и **4c,d** могут существовать в виде трех таутомерных форм – *6H*-1,3,4-тиадиазина **A**, *4H*-1,3,4-тиадиазина **B**, *2H*-1,3,4-тиадиазина **C** (схема 2). По литературным данным для 1,3,4-тиадиазинов более характерной является структура **A** [2].

На основании спектральных данных нами установлено структурное различие гетероциклов **3a,b** и **4c,d** в зависимости от строения фторированной компоненты. Так, спектры ЯМР ¹H монофторарилзамещенных соединений **3a,b** содержат единственный набор сигналов с характерным сдвигом метиленовых протонов $\delta(\text{CH}_2)$ 3.9 м.д., что указывает на их существование в растворах в виде *6H*-1,3,4-тиадиазина **A**. В отличие от этого, спектры трифторметилсодержащих аналогов **4c,d** характеризуются наличием сигналов при $\delta(=\text{CH})$ 6.3 и $\delta(\text{NH}_{\text{цикл}})$ 9.0 м.д., что соответствует форме *4H*-1,3,4-тиадиазина **B**.

Схема 1

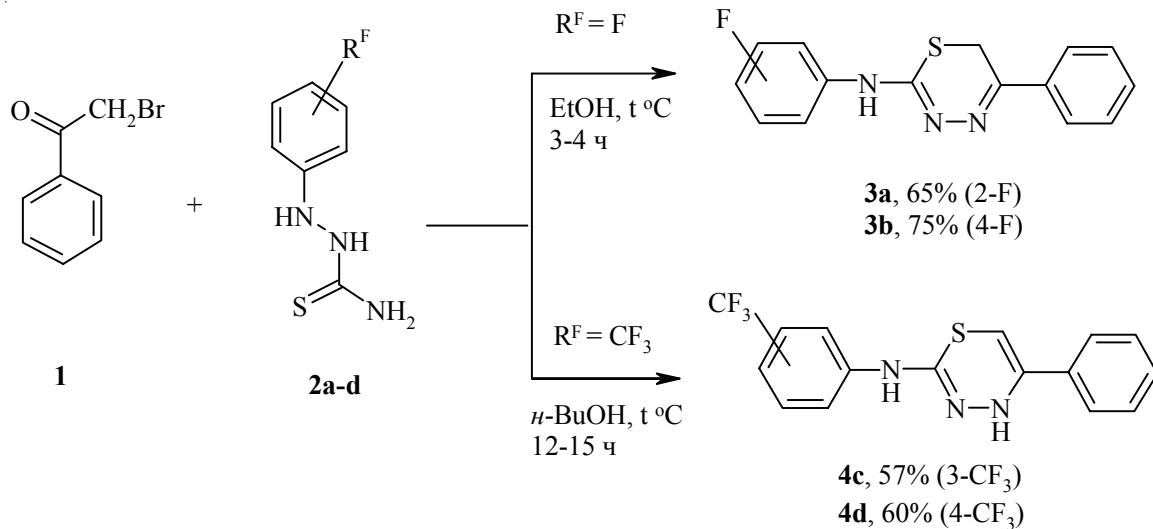
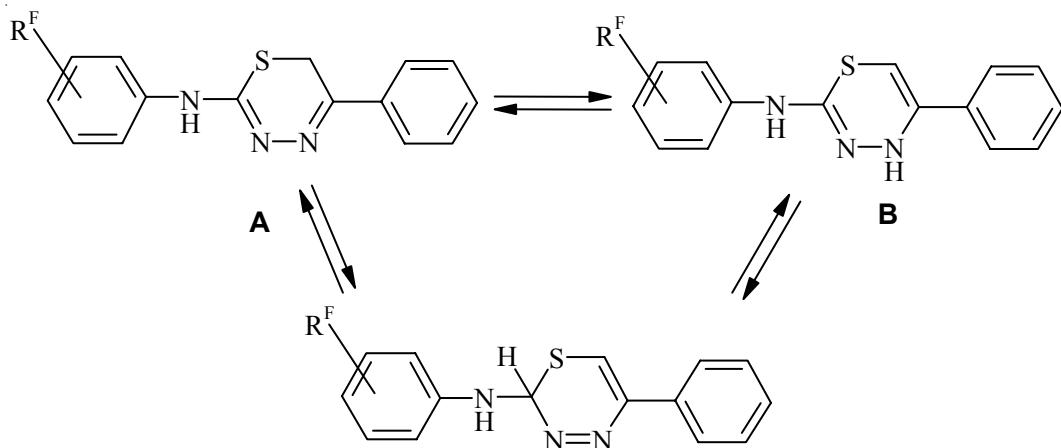


Схема 2



ИК-спектры соединений **3a,b** и **4c,d** также выявили различия. Так, для гетероциклов **4c,d** обнаружена дополнительная высокочастотная полоса поглощения при 3265 cm^{-1} , отвечающая колебаниям второй группы *NH*, что свидетельствует в пользу образования в кристаллах также формы *4H*-*1,3,4*-тиадиазина **B**.

Отличительные особенности в строении соединений **3a,b** и **4c,d** могут быть объяснены различной природой фторированных заместителей. Трифторметильная группа является более акцепторной по сравнению с единственным атомом фтора, что способствует перераспределению электронной плотности в молекуле и образованию устойчивого тautомера **B** для тиадиазинов **4c,d**.

Таким образом, нами впервые синтезированы фторированные 2-амино-*1,3,4*-тиадиазины. Установлено, что строение тиадиазинового кольца зависит от строения фторированной компоненты. Так, 2-амино-N-(2- или 4-фторфенил)-5-фенил-*1,3,4*-тиадиазины **3a,b** существуют в растворах и в твердом виде в форме *6H*-таутомера **A**, тогда как их трифторметилзамещенные аналоги **4c,d** в виде *4H*-таутомера **B**.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на аппарате для определения точки плавления Stuart SMP30. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье «Thermo Nicolet 6700» в интервале $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ с помощью приставки диффузного отражения. Спектры ЯМР измерены на спектрометре Bruker DRX-400 (1H : 400 МГц; относительно SiMe_4 , ^{19}F : 376 МГц, относительно C_6F_6). Элементный анализ выполнен с помощью автоматического анализатора «Perkin Elmer CHN PE 2400».

Фторированные тиосемикарбазиды **2a-d** и α -бромацетофенон **1** являются коммерчески доступными реагентами (фирма Alfa Aesar).

*Общая методика получения 2-амино-5-фенил-*1,3,4*-тиадиазинов **3a,b**, **4c,d**.* Смесь α -бромацетофенона **1** (1 ммоль, 0.2 г) и тио-

семикарбазида **2a,b** (1 ммоль) в этаноле кипятили 3–4 ч (для 1 ммоль тиосемикарбазида **2c,d** в *n*-бутаноле 12–15 ч). Растворитель упаривали. Остаток перекристаллизовывали из этанола.

2-Амино-N-(2-фторфенил)-5-фенил-6H-1,3,4-тиадиазин (3a). Выход 65%. Т. пл. 179–180 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3014, 1614 (*NH*); 1600, 1577, 1562, 1497, 1462, 1447 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$); 1256 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 4.21 (с, 2Н, CH_2), 7.15–7.90 (м, 9Н, C_6H_4 и Ph), 10.85 (ущ.с., 1Н, *NH*). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 42.01 (д.д, F, J 15.2, 8.5 Гц). Найдено (%): C 63.24, H 4.35, N 14.62. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{S}$. Вычислено (%): C 63.14, H 4.24, N 14.73.

2-Амино-N-(4-фторфенил)-5-фенил-6H-1,3,4-тиадиазин (3b). Выход 75%. Т. пл. 171–172 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2898, 1625 (*NH*); 1591, 1572, 1506, 1444, 1429, 1401 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$); 1231 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 3.93 (с, 2Н, CH_2), 7.11–7.84 (м, 9Н, C_6H_4 и Ph), 11.35 (ущ.с., 1Н, *NH*). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 41.94 (с, F). Найдено (%): C 63.21, H 4.30, N 14.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{S}$. Вычислено (%): C 63.14, H 4.24, N 14.73.

2-Амино-N-(3-трифторметилфенил)-5-фенил-4H-1,3,4-тиадиазин (4c). Выход 57%. Т. возг. 150 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3214, 3058, 1617 (*NH*); 1600, 1552, 1494, 1460 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$); 1165–1125 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 6.31 (с, 1Н, =CH), 7.04–7.96 (м, 9Н, C_6H_4 и Ph), 8.50 и 11.62 (оба с, 2Н, 2 NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 101.35 (с, CF_3). Найдено (%): C 57.15, H 3.58, N 12.60. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$. Вычислено (%): C 57.31, H 3.61, N 12.53.

2-Амино-N-(4-трифторметилфенил)-5-фенил-4H-1,3,4-тиадиазин (4d). Выход 60%. Т. возг. 170 °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3265, 3187, 1618 (*NH*); 1597, 1550, 1499, 1415 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$); 1208–1110 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 6.32 (с, 1Н, =CH), 7.29–7.76 (м, 9Н, C_6H_4 и Ph), 9.05 и 12.65 (оба с, 2Н, 2 NH). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 103.32 (с, CF_3). Найдено (%): C 57.21, H 3.60, N 12.70. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$. Вычислено (%): C 57.31, H 3.61, N 12.53.

Работа выполнена при финансовой поддержке УрО РАН (проекты № 12-М-34-2064, 12-П-3-1035, 11-3-НП-505) и Совета по грантам Президента РФ (грант МК-837.2012.3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Smaley R.K. 1,3,4-oxadiazines and 1,3,4-thiadiazines // Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. 1996. Vol. 6. P. 737-781, 1177-1307.

2. Новикова А.П., Перова Н.П., Чупахин О.Н. // Синтез и свойства функционализированных производных 1,3,4-тиадиазинов и их конденсированных систем (Обзор) // Хим. гетероцикл. соед. 1991. С. 1443–1457.

3. Kim H.S., Kurasawa Y. Synthesis of 1,3,4-thiadiazines and 1,3,4-oxadiazines // Heterocycles. 1998. Vol. 49. С. 557–586.

4. 2-Циклоалкиламино-5-тиенил-1,3,4-тиадиазины гидробромиды, обладающие антиагрегатным действием: пат. 2379306 Рос. Федерация. № 2008130297/04; заявл. 22.07.2008; опубл. 20.01.2010. Бюл. № 2. 10 с.

5. Получение замещенных 2-амино-N-(1-фенил-2,3-диалкилпиразол-5-он-4-ил)-6Н-1,3,4-тиадиазинов как анестезирующих, кардиоваскулярных и гипометаболических агентов: международная заявка WO 9724354; заявл. 28.12.1995; опубл. 10.07.1997.

SYNTHESIS AND STRUCTURE OF FLUORINATED 2-AMINO-5-PHENYL-1,3,4-TIADIAZINES

© E.V. Shchegol'kov, Ya.V. Burgart, V.I. Saloutin, O.N. Chupakhin

Fluorinated 2-amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazines have been obtained for the first time, and their tautomeric structure has been studied. Trifluoromethylsubstituted 1,3,4-thiadiazines are found to exist as 4*H*-tautomer in solutions and in solid state, whereas their monofluorinated analogs as 6*H*-tautomer.

Key words: fluorinated 2-amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazines, structure, tautomerism.

УДК 541.124:542.952.6:547.313

Посвящается 80-летию академика Г.А. Толстикова

**НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ
СВЕРХВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ПОЛИЭТИЛЕНА
С УЛУЧШЕННОЙ МОРФОЛОГИЕЙ НА ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ
ПОСТМЕТАЛЛОЦЕНОВЫХ КАТАЛИЗАТОРАХ**

© С.С. Иванчев

Показана возможность использования каталитических систем на основе активированных метилалюмоксаном функционализированных оксиаллильными группами бис(феноксииминных) титангалоидных комплексов для получения сверхвысокомолекулярного полиэтилена с улучшенной морфологией. Осужденлен выбор комплексов, обеспечивающих оптимальную активность катализатора и получение реакторных порошков СВМПЭ, перерабатываемых в ленты или волокна по упрощенной схеме без растворения и плавления полимера со сверхмодульными сверхпрочными свойствами.

Ключевые слова: сверхвысокомолекулярный полиэтилен, самоиммобилизующиеся катализаторы – функционализированные бис(феноксииминные) галоидные комплексы титана, сверхмодульные сверхпрочные нити из СВМПЭ.

По объему производства и широте применения материалы на основе полимеров в последнее десятилетие успешно конкурируют с металлическими и силикатными материалами, долгое время господствовавшими в деятельности и жизни человечества.

Совершенствование представлений о структуре полимеров, разработка новых технологических решений по синтезу новых полимеров и полимерных композиций позволили получить полимерные системы, отличающиеся сверхпрочными и сверхмодульными, особыми оптическими, диэлектрическими и полупроводниковыми и др. свойствами. Эти достижения позволили полимерным материалам стать отличной альтернативой металлическим и силикатным материалам по прочности и перерабатываемости, доступности и возможности использования в качестве материалов с электрическими, диэлектрическими, а в ряде случаев – особыми оптическими свойствами.

В данном кратком сообщении мы попытаемся продемонстрировать на примере полиэтилена – простейшего по структуре и доступного

по сырью и технологии синтеза, – как получать и перерабатывать полимеры, существенно различающиеся по структуре иnanoструктуре и, соответственно, по свойствам, и используемые в различных направлениях деятельности человека – бытовых, инженерных и др.

Производство полиэтилена впервые организовано в конце 30-х гг. прошлого столетия. Первое производство полиэтилена было основано по методу радикальной полимеризации этилена при высоком давлении фирмой Union Carbid. Производство полиэтилена методом каталитической полимеризации на основе разработок Нобелевских лауреатов К. Циглера и Дж. Натта было реализовано в 1957–1958 гг. Производство и потребление полиэтилена в мире развивалось быстрыми темпами и в настоящее время достигло 90 млн тонн/год. Естественно, что такие темпы развития и совершенствования производства полиэтилена обеспечивались широким фронтом научных исследований по разработке новых высокоеффективных катализаторов полимеризации, изучению механизма

ИВАНЧЕВ Сергей Степанович – чл.-корр. РАН, Санкт-Петербургский филиал Института катализа им. Г.К. Борескова, e-mail: Ivanchev@SM2270.spb.edu

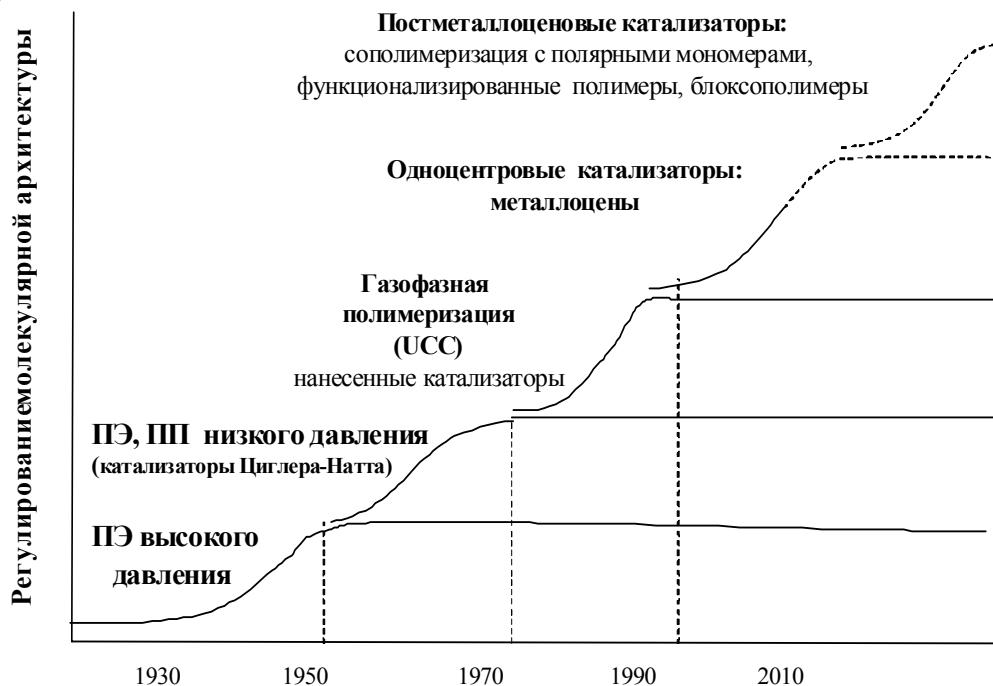


Рис. 1. S-образная кривая уровня производства полиолефинов

полимеризации, совершенствованию технологических решений процесса.

На рис. 1 нами представлена кривая, иллюстрирующая развитие или совершенствование процессов получения полиэтилена как важнейшего типа полиолефинов, определяющиеся достижениями технологии, нашими познаниями в области механизма полимеризации, создания новых, более совершенных катализаторов полимеризации, впервые предложенные в графическом варианте А. Монтанья и Дж. Флойдом [1] и усовершенствованные или использованные в других изданиях [2–3; 5]. Оценка и анализ этих представлений позволили выявить возможности управлять молекулярной архитектурой получаемых полиэтиленов, и соответственно варьировать физико-химические и эксплуатационные свойства получаемых на их основе материалов [3–6].

На рис. 2 нами приведена упрощенная молекулярная структура различных типов полиэтиленов, получаемых современными технологическими решениями: а) ПЭНП (полиэтилен низкой плотности), получаемый полимеризацией при высоком давлении при ис-

пользовании инициирования радикалообразующими инициаторами. Образующийся полимер представляет собой длинноцепочечные макромолекулы с коротко- и длинноцепочечными разветвлениями.

б) ПЭВП (полиэтилен высокой плотности), получаемый каталитической полимеризацией при низком давлении с использованием каталитических систем Циглера-Натта, металлоценовых катализаторов и др. Образующиеся макромолекулы не содержат разветвлений. При молекулярной массе (MM) $< 1 \cdot 10^6$ г/моль – простые полиэтилены (ПЭ), при $MM > 1 \cdot 10^6$ г/моль – СВМПЭ (сверхвысокомолекулярный полиэтилен).

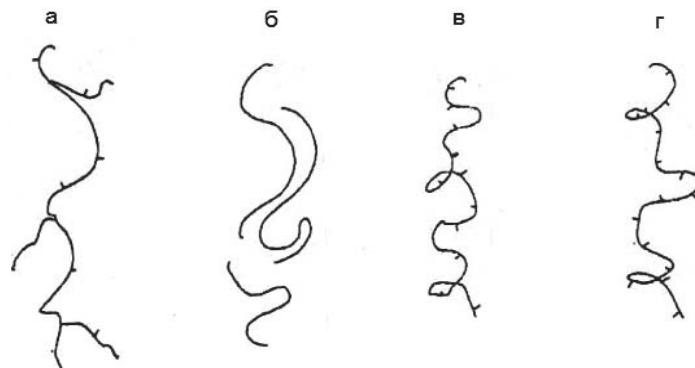


Рис. 2. Молекулярная структура различных типов ПЭ, полученных по различным технологическим приемам [3; 6]

в) ЛПНП (линейный полиэтилен низкой плотности), получаемый катализитической сополимеризацией этилена с добавками малых количеств высших α -олефинов в присутствии различных катализаторов. Полимер представляет собой линейные макромолекулы с короткоцепочечными ответвлениями, регулярность которых может зависеть от молекулярной массы.

г) Полиэтилен, получаемый катализитической полимеризацией этилена (без сомономера) в присутствии специфических катализаторов, например «версипола» (катализаторов на основе бисиминных комплексов Pd, Ni). Механизм полимеризации на таких системах осложняется миграцией растущих цепей на активном центре, что приводит к получению нерегулярных короткоцепочечных разветвлений образующихся макромолекул.

Приведенные структуры а, б, в и г различаются по своим свойствам и имеют собственные, наиболее эффективные направления применения и марочный ассортимент.

Мы видим, что на основе простейшего, наиболее доступного мономера – этилена, – используя современные достижения технологии, можно получать полимеры линейные, разветвленные с короткими и длинными боковыми ответвлениями, отличающиеся по молекулярной массе (ММ) и молекулярно-массовому распределению (ММР). Это позволило пересмотреть наши упрощенные представления о возможностях использования полиэтилена. А с учетом управления его nanoструктурными особенностями можно получать на его основе пластики конструкционного и инженерного назначения [3; 5–6].

В ряду полиэтиленов различной архитектуры особое внимание приобрел СВМПЭ – линейный полиэтилен с ММ выше 10^6 г/моль. Он резко выделяется по свойствам среди других полиэтиленов, обладает особыми прочностными и модульными характеристиками [6–8]. Существенно отличается по своему поведению и свойствам от обычных простых ПЭ (см. рис. 3). Различается их реологическое поведение, методы переработки и, соответственно, возможности применения.

СВМПЭ имеет целый ряд преимуществ, определяющих более широкие возможности его использования в различных областях техники. Эти преимущества:

- Более широкий диапазон рабочих температур эксплуатации (-269...+120°C);
- Высокая механическая прочность;
- Ударопрочность;
- Химическая стойкость;
- Трещино-, износо-, морозостойкость;
- Низкий коэффициент трения;
- Высокие вибродемптирующие свойства;
- Практически мало отличается по доступности и стоимости в сравнении с обычным ПЭ.

Недостатками СВМПЭ можно считать:

- Низкую прочность волокон на сжатие;
- Низкую прочность связей между макроцепями.

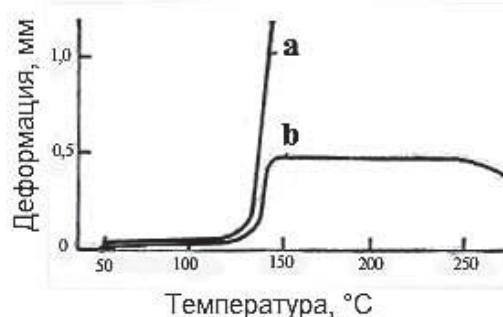


Рис. 3. Термомеханические кривые: а – стандартного ПЭ, б – СВМПЭ

Эти свойства затрудняют использование СВМПЭ и его волокон в армированных полимерных композитах. Существенной проблемой, ограничивающей возможности широкого применения СВМПЭ, является трудность его переработки в такие изделия, как волокна, ленты и пленки. Существующая технология гель-формирования, разработанная фирмой DSM, является трудоемкой и требует сложного аппаратного оформления [9–10]. Отсутствие более простых и доступных способов переработки удорожает и ограничивает расширение объемов использования СВМПЭ.

Сосредоточим внимание на результатах исследований последнего десятилетия по разработке новых технологий получения СВМПЭ

Таблица 1

Сравнение прочностных показателей волокон из различных материалов

Материал	Разрывная длина, км	Разрывная нагрузка, т
СВМПЭ волокна Dyneema, DSM, Spectra, Allied Corp. $\sim\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\sim$	336	54
Аramidные волокна Kevlar (1971, DuPont), Twaron (Akzo) $\left[\text{--NH} \text{--} \text{C}_6\text{H}_4 \text{--NHCO} \text{--} \text{C}_6\text{H}_4 \text{--CO--} \right]_n$	193	31
Углеродные волокна	171	27
Полиамидные волокна	92	15
Стекловолокно	76	12
Стальные канаты	37	6

и возможности более простой его переработки в сверхвысокопрочные и сверхвысокомодульные изделия специального назначения – сверхпрочные канаты, мягкие и жесткие баллистические защитные материалы (бронежилеты, защитные каски), материалы для малоразмерных летательных аппаратов, эндопротезов, материалов для подводной техники и др.

Отметим, что объемы производства СВМПЭ в мире достигли всего 120 тыс. тонн/год. Из них наиболее важным считается производство высокопрочных нитей из СВМПЭ, объем которых достиг почти 12 тыс. тонн/год и увеличивается каждый год на 13–15%. Ведущие производители – фирма DSM (Голландия), Allied Signal (США), Mitsui (Япония).

Возможность и значимость производства сверхпрочных и сверхмодульных полимерных нитей или волокон из СВМПЭ можно видеть в табл. 1, где сопоставлены прочностные показатели волокон из различных материалов (полимерных, углеродных, стеклянных и металлических).

Мы видим, что, несмотря на привычные представления о прочности материалов, по удельной прочности простейший по структуре СВМПЭ оказывается наиболее прочным в исследуемом ряду.

Объяснение результатам, приведенным в табл. 1, следует связывать с особенностями

полимерного состояния и особенностями nanoструктур полимерных систем. Известно, что для полимеров тонкая структура характеризуется не только конфигурацией макромолекулы, но также конформацией макромолекул, определяющей развернутое или свернутое состояние макромолекул, молекулярной упаковкой макромолекул и реализующимися на их основе надмолекулярными образованиями [5]. Эти физические состояния определяют физико-механические и эксплуатационные свойства получаемой полимерной системы. В последнее время часто тонкая структура любого материала в материаловедении связывается с nanoструктурными особенностями материала, в том числе и в случае полимерных материалов [6], и ведется поиск оптимальных nanoструктурных систем, обеспечивающих жесткие условия эксплуатации изделий на их основе, и доступные методы формирования таких систем.

Поиском новых способов получения упрочненных волокон или лент из СВМПЭ велись и ведутся многими научными коллективами. Ф.К. Джейл [11] при изучении единичных монокристаллов показал и обосновал, что монокристалльные маты макроскопических размеров способны легко подвергаться деформированию при температурах ниже температуры плавления. Группой Смита [12–15], а позднее Бакеевым Н.Ф. с сотрудниками [16–

18], была научно обоснована возможность холодного формования СВМПЭ. В результате исследования структуры и свойств, деформируемых при температуре ниже $T_{\text{пп}}$ СВМПЭ образцов, в материалах реализуются условия гомогенизации реакторного порошка (РП) СВМПЭ под давлением с образованием прозрачной пленки, легко разделяемой на ленты, которые в результате ориентационной вытяжки превращаются в высокоориентированные фибриллярные структуры, характеризующиеся высокими модулями упругости и разрывной прочностью. В работах [12–13] было показано, что одним из решающих условий для получения высокоориентированного, высоко прочного материала из СВМПЭ является использование РП с особой морфологией, обеспечивающей возможность формирования оптимальной сетки узлов зацепления. Аналогичные представления были высказаны в работах корейских исследователей [19–21].

Подавляющее большинство исследований по получению СВМПЭ, а также по изучению характеристик и свойств выполнено с использованием мультицентровых нанесенных катализаторов Циглера–Натта [12–15; 16–24]. Несмотря на существенные достижения по разработке и применению моноцентровых катализитических систем непосредственно в технологических разработках [3; 25–27], отражение использования моноцентровых металлоценовых и постметаллоценовых катализаторов в опубликованной литературе встречается в последние годы крайне редко.

Нами впервые было обращено внимание на возможность использования для получения СВМПЭ катализитических систем на основе активированных МАО функционализированных оксиалильными группами в фениле, связанном с иминным азотом, бис-феноксиминных титангалоидных комплексов общей структуры, приведенной на рис. 4.

Особенности этих комплексов и катализаторов на их основе заключаются в том, что они реализуют возможность проведения полимеризации по «живому» механизму, обеспечивая получение сверхвысокомолекулярного полиэтилена. Во–вторых, эти катализичес-

кие системы в начальной стадии действуют как гомогенные катализаторы, которые за счет оксиалильной группы способны входить в состав образующегося полиэтилена и далее действовать как нанесенные на полимер катализаторы.

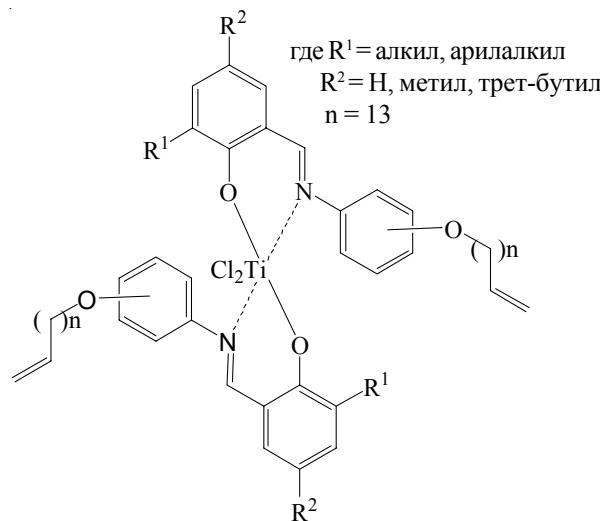


Рис. 4. Общая структура функционализированных оксиалильными группами бис-феноксиминных титангалоидных комплексов, компонентов катализаторов полимеризации, активированных МАО

Особенности механизма полимеризации и доказательство вхождения этих катализаторов в макромолекулы впервые представлены нами в работе [28], синтез комплексов в [29], влияние структурных особенностей комплекса (положение функционализированной группы, заместителей в фенокси-группе) описаны в [30–31].

В табл. 2 нами приведены экспериментальные данные (выборочные) по получению СВМПЭ в зависимости от условий полимеризации (температура, катализатор и его структурные особенности), определяющие активность катализитической системы, выход, ММ, $T_{\text{пп}}$ и кристалличность получаемого СВМПЭ.

В табл. 2 приведены данные по активности изучаемых катализитических систем на основе функционализированных комплексов различного строения. Сопоставление этих данных показывает, что активность катализаторов и ММ образующихся полиэтиленов зависит от строения комплексов – положения

Таблица 2

*Кинетические особенности полимеризации этилена и свойства получаемого СВМПЭ
в зависимости от структуры катализатора и условий полимеризации*

Комплекс	P_3 , МПа	$Ti \cdot 10^{-5}$, г	$T_{\text{пол.}}$, °C	$\tau_{\text{пол.}}$, мин	Выход, г	Активность, $k_{2n}/g_{Ti} \cdot \text{МПа} \cdot \text{ч}$	$M_{\eta} \cdot 10^{-6}$, г/моль	$T_{\text{пл.}}$, °C	Кристалличность, %
I	0.4	2.4	40	60	4.230	441	1.9	141.5	79
I	0.4	4.8	40	60	9.196	319	3.0	142.5	74
II*	0.4	19.0	40	60	12.442	164	6.2	142.9	78
II	0.4	4.8	40	25	4.600	575	2.6	142.2	80
III	0.2	4.8	20	60	2.720	283	1.7	141.1	75
IV**	0.3	21	40	60	21.44	340	5.9	144.5	78
IV**	0.4	21	30	60	32.9	391	4.0	142.9	78
IV**	0.25	19,5	40	60	20.5	420	4.5	142.2	82
V	0.4	2,3	60	60	8,95	973	2.6	142.4	76
VI	0.4	3.1	40	60	8.33	672	4.2	142.7	75
VII	0.4	2.4	40	60	4.63	482	2.7	141.2	81

MAO/Ti = 100

** V толуола = 300 мл

I. $R^1 = tBu$; $R^2 = -OCH_3$; n = 1 параII. $R^1 = \text{кумил}$; $R^2 = -CH_3$; n = 1 параIII. $R^1 = tBu$; $R^2 = tBu$; n = 1 параIV. $R^1 = \text{кумил}$; $R^2 = H$; n = 1 параV. $R^1 = \text{кумил}$; $R^2 = \text{кумил}$; n = 3 параVI. $R^1 = \text{кумил}$; $R^2 = H$; n = 1 метаVII. $R^1 = \text{кумил}$; $R^2 = H$; n = 2 мета

оксиаллильной группы в комплексе и заместителями в фенокси-группе. Более подробно это обсуждается в наших недавно вышедших публикациях [30–31].

Мы видим, что практически все синтезированные и исследуемые нами катализитические системы обеспечивают получение СВМПЭ, причем изменение лигандного окружения комплекса позволяет регулировать величину ММ получаемых СВМПЭ.

Для некоторых образцов, полученных нами СВМПЭ или РП в Институте синтетических полимерных материалов Н.С. Ениколова, в лабораторных условиях были определены прочностные и модульные характеристики полимерных лент, получаемых из них упрощенным методом переработки (ниже температуры плавления без использования растворителей). Полученные результаты сведены в табл. 3. В той же таблице для сравнения приведены характеристики двух марок волокон на основе СВМПЭ, полученных методом гель-формования из растворов, взятых из демонстрационных материалов фирмы DSM.

Мы видим, что образцы реакторных порошков СВМПЭ, полученные нами с использованием новых катализитических систем при использовании упрощенной переработки, дали возможность получить ленты по прочности и модульным характеристикам практически не уступающие образцам фирмы DSM, полученным методом гель-формования из растворов.

На основе полученных нами данных был получен патент РФ № 2459835, опубликованный БИ 27.05.2012, на катализатор и способ получения реакторного порошка сверхвысокомолекулярного полиэтилена для сверхвысокопрочных сверхвысокомодульных изделий методом холодного формования [32]. Результаты по получению РП СВМПЭ с улучшенной морфологией с использованием новых катализитических систем и переработке их в изделия опубликованы в [33].

Рассмотренные выше данные позволяют говорить об успешном решении важной научно-технологической проблемы по разработке научных основ новой технологии получения важнейшего инженерного пластика –

Таблица 3

Физико-механические и прочностные свойства образцов лент из СВМПЭ, переработанных без растворения при температурах ниже $T_{пл}$.

Комплекс	$M\eta \cdot 10^{-6}$, г/моль	$T_{пл.}$, °C	Кристал- личность, %	E, ГПа	σ , ГПа	ε , %	Насыпная плотность, г/см ³
IV	5.9	144.5	78	85	2.5	3.0	0.066
IV	4.0	142.9	78	71.1	2.52	3.8	0.064
IV	4.5	142.2	82	84	2.93	4.1	0.065
Полимерные волокна фирмы DSM (реклам- ные материалы)	Марка SK60	—	89	2,7			
	Марка SK76	—	116	3,6			

Примечание: E – модуль упругости; σ – разрывная прочность; ε – разрывная деформация, после вытяжки пленок.

СВМПЭ и упрощенной переработки его в сверхвысокопрочные и сверхвысокомодульные нити при температурах ниже температуры плавления без использования растворителей. Технология отличается не только возможностью реализации полимеризации этилена с хорошими выходами, но также позволяет получать РП СВМПЭ с улучшенной морфологией и способностью перерабатываться упрощенным методом.

Завершая обсуждение результатов исследований, считаю целесообразным обратить внимание на результаты по изучению возможности синтеза СВМПЭ с улучшенной морфологией, выполненные группой голландских исследователей под руководством Rastogi S., недавно опубликованные в серии работ в журнале *Macromolecules* за 2011–2012 гг. [34–38].

В этих работах использована известная катализическая система на основе активированного МАО перфторированного бис-феноксииминного титангаллоидного комплекса, описанная в работах группы Fujita T. [26]. Структура каталитического комплекса приведена на рис. 5.

В опубликованных группой Rastogi S. работах процесс полимеризации ведется в гомогенных условиях (без нанесения катализатора на носитель). Особое внимание уделяется температурным условиям полимеризации (низкие температуры 0–20°C) и низким концентрациям катализатора, чтобы создать

условия по кристаллизации образующихся макроцепей полимера с минимизацией переплетений макроцепей. Авторы сообщают, что ими получены нити (ленты) из СВМПЭ с особо высокими сверхпрочными и сверхмодульными свойствами [37].

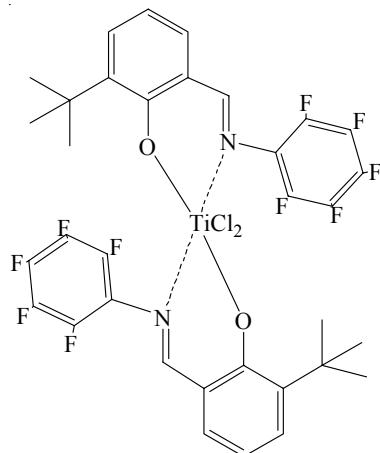


Рис. 5. Структура перфторированного в фенильной группе, связанной с иминным азотом феноксииминного титангаллоидного комплекса, использованного S. Rastogi для получения СВМПЭ

Сопоставляя условия полимеризации (нами используются температуры 40–60°C, повышенное давление этилена и соответственно хорошие выходы РП) при использовании аппаратурных решений супензионной технологии полимеризации, разработанная нами технология представляет большой интерес для промышленной реализации.

Выражаю свою признательность всем участникам разработки синтеза и исследования новых постметаллоценовых катализаторов полимеризации этилена – группе синтетиков, руководимых акад. Толстиковым Г.А. и д.х.н. Олейником И.И. (Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова); сотрудникам СПб филиала Института катализа им. Г.К. Борескова и группе сотрудников Института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова, под руководством чл.-корр. РАН Озерина А.Н.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (коды проектов: 11-03-12016-офи-м-2011 и 11-03-12183-офи-м-2011).

ЛИТЕРАТУРА

1. Montagna A.A., Floyd J.C. // Hydrocarbon Process. 1994. V. 73, № 3. P. 57.
2. Handbook of Polyolefins (2nd Ed.) Ed. Cornelia Vasile, Marcel Dekker, New York, Basel, 2000. P. 41.
3. Иванчев С.С. // Успехи химии. 2007. Т. 76, № 7. Р. 669–690.
4. Иванчев С.С. // Катализ в промышленности 2002. № 6. С. 15–26.
5. Vasile C., Pascu M. // Guide to Polyethylene. Rapra Technology Ltd. 2005. 176 p.
6. Иванчев С.С., Озерин А.Н. // Высокомол. соед. 2006 Б. Т. 48, № 8. С. 1531–1544.
7. Kurtz S.M. The UHMWPE Handbook: Ultra-High Molecular Weight Polyethylene in total Joint Replacement. El series Acad. Press. 2004. 379 p.
8. Stein H.L. Ultra-High Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE) // Engineered Materials Handbook ASM Int. 1999. P. 167–171.
9. Smith P., Lemstra P.J. // Brit. Polym. J. 1980. V. 12, №4. P. 212.
10. Smith P., Lemstra P.J. // US Patent 4344908. 1982 .
11. Джейл Ф.Х. Полимерные монокристаллы. Л.: Химия, 1968, С. 26.
12. Smith P., Chanzy H.D., Rotzinger B.R. // Polymer Commun. 1985. V. 26. P. 258.
13. Smith P., Chanzy H.D., Rotzinger B.R. // J. Mater. Sci. 1987. V. 22. P. 523.
14. US Pat. 4769433, 1988.
15. Smith P., Chanzy H.D., Rotzinger B.R. // Polymer. 1989. V. 30. P. 1814.
16. Константинопольская М.Б., Чвалун С.Н., Селихова В.И., Озерин А.Н., Зубов Ю.А., Бакеев Н.Ф. // Высокомолекулярные соединения. 1985. 27Б. №7. С. 538.
17. Селихова И.В., Зубов Ю.А., Синевич Е.А., Чвалун С.Н., Иванчева Н.И., Смольянова О.В., Иванчев С.С., Бакеев Н.Ф. // Высокомолекулярные соединения. 1992. Т. 34А, № 2. С. 92.
18. Синевич Е.А., Аулов В.А., Бакеев Н.Ф. // Высокомолекулярные соединения. 2008. Т. 50А, № 8. С. 1515.
19. Патент Korejan 19980015409, C08F4/00, 2000-12-15.
20. Joo Y. L., Han O.H., Lee H.-K., Song J.K. // Polymer. 2000. V. 41. P. 1355.
21. Joo Y. K., Zhou H., Lee S-G., Lee H.-K., Song J.-K. // Journ. Applied Polym. Sci. 2005. V. 98. P. 718.
22. Yvankova E.M., Myasnikova L.P., Marikhin V.A., Baulin A.A., Volchek B.Z. // J. Macromol. Sci Pat B, Phys. 2001. B40. 813.
23. Tsobkallo K., Vasilieva V., Khizhnyak S., Pakhomov P., Galitsyn V., Ruhl E., Egorov V., Tchmel A. // Polymer. 2003. V. 44. P. 1613.
24. Uehara H., Uehara A., Kagiake M., Takahashi H., Marakami S., Yamanobe T., Komoto T. // Polymer. 2007. V. 48. P. 4547.
25. Jael S.O., Johnson L.K., Brookhart M. // Chem. Rev. 2000. V. 100. P. 1169.
26. Mitani M., Saito J., Ishii S.-I., Nakayama Y., Makio H., Matsukawa N., Matsui S., Mohri J.-I., Furuyama R., Terao H., Bando H., Tanaka H., Fujita T. // Chem. Rec. 2004. V. 4. P. 137.
27. Domski G.J., Rose J.M., Coates G.W., Bolig A.D., Brookhart M. // Progress Polym. Sci. 2007. V. 32. P. 30.
28. Иванчев С.С., Васильева М.Ю., Иванчева Н.И. и др. // Высокомолекулярные соединения. 2009. 51Б, № 8. С. 1538.
29. Олейник И.И., Олейник И.В., Иванчев С.С., Толстиков Г.А. // ЖОРХ. 2010. Т. 46. С. 751.
30. Иванчева Н.И., Бадаев В.К., Свиридова Е.В. и др. // Журн. прикл. химии. 2011. Т. 84, вып. 1. С.118.
31. Иванчева Н.И., Саниева Д.В., Федоров С.П. и др. // Известия РАН. Серия химич. 2012. № 4. С. 833.

-
32. Пат. № 2459835, опубл. БИЗ 27.05.2012.
33. Озерин А.Н., Иванчев С.С., Чвалун С.Н. и др. // Высокомолекулярные соединения. Сер. А. 2012. Т. 54, № 12. С. 17–31.
34. Talebi S., Duchateau R., Rastogi S., Kaschta J., Peters G.W.M., Lemstra P.J. // Macromolecules. 2010. V. 43. P. 2780.
35. Balzano L., Rastogi S., Peters G. // Macromolecules. 2011. V. 44. P. 2926.
36. Randey A., Champouret Y., Rastogi S. // Macromolecules. 2011. V. 44. P. 4952.
37. Rastogi S., Yao Y., Ronca S., Bos J., van der Eem J. // Macromolecules. 2011. V. 44. P. 5558.
38. IPN WO 2010/079173, C08K 3/14; IPN WO 2010/079174, C08J 5/18.



NEW TECHNOLOGY FOR ULTRAHIGH MOLECULAR POLYETHYLENE WITH AN IMPROVED MORPHOLOGY ON FUNCTIONALIZED POST-METALLOCENE CATALYSTS

© S.S. Ivanchev

The possibility of obtaining the UHMWPE with improved morphology using catalytic systems on the basis of the MAO activated functionalized bis(phenoxy-imine) complexes containing the oxyallyl moiety was shown. The complexes with optimal catalytic activity providing the UHMWPE powder able to convert into tapes and fibers through a simplified procedure avoiding dissolution and melting of polymer with high-modulus and high-strength properties were identified.

Key words: ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE), self-immobilized catalysts – functionalized bis(phenoxy-imine) titanium halide complexes, high-modulus and high-strength UHMWPE fibers.

УДК 547.8

Посвящается 80-летию академика Г.А. Толстикова

СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ АЛЬДЕГИДОВ С МОНОТЕРПЕНОИДАМИ В ПРИСУТСТВИИ МОНТМОРИЛЛОНИТОВЫХ ГЛИН

© О.С. Михальченко, К.П. Волчо, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов

В обзоре рассмотрены реакции монотерпенов и их кислородсодержащих производных с альдегидами в присутствии монтмориллонитовых глин, ведущие к образованию кислородсодержащих гетероциклических соединений. Применение глин в качестве катализаторов этих реакций позволяет синтезировать из доступных исходных веществ в одну препаративную стадию разнообразные оптически активные полициклические соединения. Некоторые из полученных продуктов проявляют выраженную биологическую активность.

Ключевые слова: монотерпены, альдегиды, гетероциклические соединения, глины, оптическая активность.

Введение

Монотерпены и их производные являются возобновляемым и ценным исходным сырьем в органической химии, нередко сочетая в себе уникальное строение, высокую химическую лабильность и оптическую активность. Многие терпеноиды находят применение в фармацевтической и косметической промышленности, в производстве вкусовых добавок, пестицидов и т.д. [1–2], а также в тонком органическом синтезе, в том числе в асимметрическом синтезе сложных оптически активных соединений [3].

В кислых средах терпеноиды, как правило, подвергаются многочисленным превращениям, давая сложные смеси продуктов, что является одним из основных факторов, содержающих широкое использование этих соединений в тонкой органической химии. В тоже время существенная зависимость соотно-

шения образующихся продуктов от типа и характеристик используемого кислотного катализатора в ряде случаев позволяет подобрать условия, благоприятные для образования того или иного целевого соединения, стимулируя поиск новых каталитических систем и условий реакций [4–6]. В качестве кислотных катализаторов превращений терпеноидов использовались разнообразные жидкие бренстедовские и льюисовские кислоты, ионообменные смолы, цеолиты и т.д.

Особое место среди этих катализаторов занимают глины, с одной стороны, недорогие и доступные, а с другой – нередко направляющие превращения терпеноидов по новым путям или с иными соотношениями продуктов, нежели другие кислотные катализаторы. Реакции монотерпеноидов с альдегидами в присутствии глин нередко приводят к образованию новых хиральных кислородсодержащих гетероциклических соединений с различ-

МИХАЛЬЧЕНКО Оксана Станиславовна, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, e-mail: bawos@nioch.nsc.ru

ВОЛЧО Константин Петрович – д.х.н., Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

ТОЛСТИКОВА Татьяна Генриховна – д.б.н., Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, e-mail: tolstiktg@nioch.nsc.ru

САЛАХУТДИНОВ Нариман Фаридович – д.х.н., Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, e-mail: benzol@nioch.nsc.ru

ными типами оставов. Многие из этих продуктов проявляют существенную биологическую активность.

В настоящем обзоре рассмотрены работы по реакциям монотерпеноидов с альдегидами в присутствии кислотных глин, а также представлены данные, полученные при изучении их биологической активности. В начале обзора приведено краткое описание строения монтмориллонитовых глин.

Строение глинистых минералов

Большая часть из важных глинистых минералов построена комбинацией двух основных типов слоев. Первый состоит из сетки тетраэдров $\text{Si}(\text{O},\text{OH})_4$, соединенных между собой в гексагональном мотиве [7]. Второй тип обычно построен из октаэдрических $\text{Al}_2(\text{O},\text{OH})_6$ или $\text{Mg}_3(\text{O},\text{OH})_6$ блоков, соединенных таким образом, что каждый атом кислорода связан с двумя соседними атомами металла. Благодаря аналогичной симметрии и почти идентичным размерам тетраэдрических и октаэдрических сеток, тетраэдрические сетки могут соединяться через вершинные атомы кислорода кремнекислородных тетраэдров с октаэдрическими сетками. Наиболее распространенными являются две комбинации тетраэдрических (Т) и октаэдрических сеток (О) – 1:1 (ТО; хризолит, каолинит) и 2:1 (TOT; монтмориллонит, вермикулит, сапонит и т.д.), последняя имеет наибольшее значение с точки зрения химического использования [8].

Часть катионов Si^{4+} в Т-сетке изоморфно замещается на ионы Al^{3+} , Fe^{3+} и другие, а катионы Al^{3+} в О-сетке – на ионы Mg^{2+} , Fe^{2+} , Li^+ и другие. Замещение катиона на ион меньшей валентности приводит к возникновению отрицательного заряда в слое, что создает условия для появления у глин кислотных свойств. В слоистых силикатах ТOT структуры межслоевой промежуток образуется однотипными поверхностями Т-сеток, которые удерживаются дисперсионными силами кремнекислородных тетраэдров и электростатическими силами, возникающими между отрицательными зарядами противолежащих

слоев и размещенными между ними катионами (в природных глинах это большей частью Na^+ , Ca^{2+}) (рис. 1). В межслоевом пространстве многих слоистых минералов ТOT структуры, таких как монтмориллониты, вермикулиты и др., содержится некоторое количество молекул воды, которая препятствует коллапсу – полному слипанию – слоев. Важной особенностью глин, в основном монтмориллонитов, является способность к набуханию в воде и полярных растворителях, причем величина межслоевого расстояния напрямую зависит от природы растворителя [7].

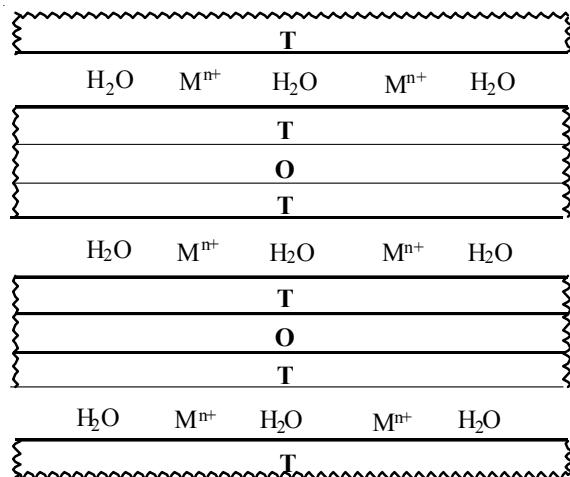


Рис. 1. Строение монтмориллонитовой глины

Осуществлению реакций органических веществ в межслоевом пространстве монтмориллонитов, наиболее часто использующихся в качестве катализаторов, при высоких температурах (выше 200 °C) препятствует дегидратация глины и вызванный этим коллапс слоев. Температурные ограничения, налагаемые коллапсом, могут быть преодолены путем внедрения в межслоевое пространство термически стабильных объемных олигомерных гидроксикатионов (например, ион Кеггина [8] $[\text{Al}_{13}\text{O}_4(\text{OH})_{24}(\text{H}_2\text{O})_{12}]^{7+}$), которые действуют как своеобразные колонны и фиксируют слои на определенном расстоянии, не давая им слипаться при удалении воды. Такой способ фиксирования слоев позволил создать новый тип алюмосиликатных катализаторов – слоистые силикаты с опорами (пилларированные глины) [9–11]. Фиксирование

глинистых минералов повышает верхнюю границу термической стабильности до 550–800 °C и позволяет получать алюмосиликаты регулярной структуры, размеры полостей в которых существенно больше, чем в крупнопористых цеолитах.

Для увеличения каталитической активности глин используют целый ряд методов, включающих обработку минеральными кислотами, термическую обработку, замещение обменных катионов на другие катионы. Кислотная обработка увеличивает активную поверхность слоистых алюмосиликатов, а также количество и льюисовских, и бренстедовских кислотных центров [10; 12].

Глины (особенно монтмориллонитовые) могут выступать в качестве универсальных катализаторов, содержащих льюисовские и бренстедовские кислотные центры разной силы [13]. Изменяя способ обработки и/или модификации глины, можно варьировать силу этих активных центров и соотношение между ними, а пилларирирование глин позволяет получать термостойкие катализаторы с большим межслоевым расстоянием.

Взаимодействие кротонового альдегида с ациклическим монотерпеноидом мирценом

Ациклические монотерпены и их кислородсодержащие производные широко рас-

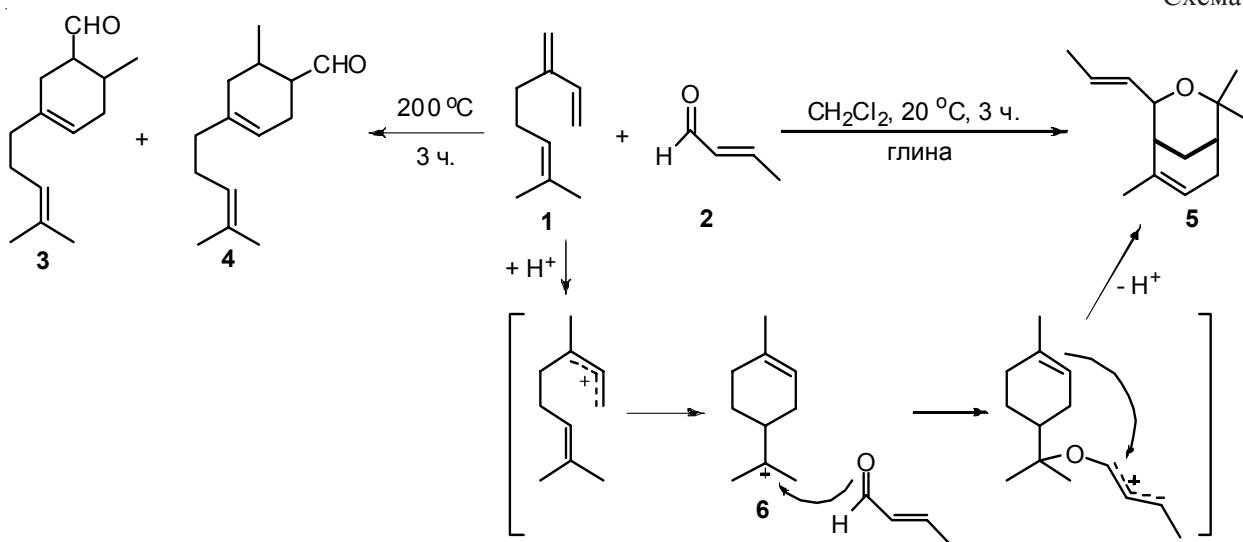
пространены в природе, часть из них получают в промышленных масштабах. Например, мирцен **1** является ценным исходным соединением в синтезе душистых веществ. Известно, что взаимодействие мирцена **1** с кротоновым альдегидом **2** в автоклаве при 200 °C приводит к образованию смеси аддуктов реакции Дильса-Альдера **3** и **4** в соотношении 2 : 3 [14] (схема 1).

Авторами [15–16] было обнаружено, что при использовании в качестве катализатора этой реакции монтмориллонитовой глины взаимодействие протекает не по двойной связи, а по карбонильной группе альдегида **2**, приводя к образованию в качестве основного продукта гетероциклического соединения **5** с 3-оксабицикло[3.3.1] non-6-еновым остовом. Предполагаемый механизм этого превращения включает в себя образование катиона с *пара*-ментановым остовом **6** из ациклического соединения **1**, который далее взаимодействует с альдегидом и приводит к гетероциклическому продукту **5** [15–16].

Взаимодействие альдегидов с моноциклическими монотерпеноидами

Из моноциклических монотерпенов наиболее распространенными в природе являются соединения с *пара*-ментановым остовом. (*R*)-Лимонен (*R*)-**7** является основным компонентом эфирного масла цитрусовых.

Схема 1



Монотерпен **7**, представляющий собой рацемическую смесь (*R*)- и (*S*)-лимоненов, в присутствии монтмориллонитовой глины вступает в реакции с ароматическими (бензальдегидом **8**, 4-гидроксибензальдегидом **9**, 4-метоксибензальдегидом **10**, пентафторбензальдегидом **11**) и алифатическими (крутоно вым **2**, масляным **12**, акриловым **13** и метакриловым **14**) альдегидами (схема 2). Во всех случаях наблюдается образование бициклических продуктов **15–21**, аналогичных соединению **5**, с 3-оксабицикло[3.3.1]нон-6-ено вым остатом (схема 2) [16–17].

Кроме того, использование оптически активных (*R*)- и (*S*)-лимоненов **7** в этих реакциях ведет к образованию оптически активных гетероциклических соединений. Так, реакции (*R*)- и (*S*)-лимоненов **7** с 4-гидроксибензальдегидом **9**, катализируемые монтмориллонитовыми глинами, приводят к оптически активному продукту **16** [18].

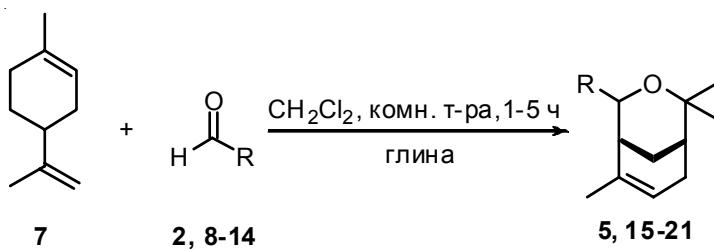
(*R*)-Лимонен (*R*)-**7** и рацемический 1,2,4- trimетил-4-изопропенил-циклогексен **22** реагируют с салициловым альдегидом **23** с об-

разованием тетрациклических соединений **24** и **25** соответственно (схема 3). В данном случае реакция не останавливается на стадии образования бициклических соединений, а происходит взаимодействие катионного центра с гидрокси-группой и образование продуктов, содержащих ксантеновый остат, сочлененный с тетрагидропирановым кольцом [16; 19].

Выход тетрациклического продукта **24**, в случае использования лимонена (*R*)-**7** в качестве исходного соединения, небольшой и составляет 25% [16]. Оказалось [20], что нанесение альдегида **23** в растворителе на глину с последующей отгонкой растворителя, а затем нанесение в растворителе монотерпена **7** и повторная отгонка растворителя позволяют сократить время реакции с 8 ч до 0.5 часа и увеличить выход соединения **24** до 73%.

Терпинолен **26**, являющийся изомером лимонена **7** по положению двойной связи, при взаимодействии с крутоновым альдегидом **2** и бензальдегидом **8** в присутствии глины образует те же бициклические продукты

Схема 2



- | | |
|---------------|--|
| 2, 5 | $R = \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ (33%) |
| 8, 15 | $R = \text{C}_6\text{H}_5$ (35%) |
| 9, 16 | $R = p\text{-OHC}_6\text{H}_4$ (39%) |
| 10, 17 | $R = p\text{-OMeC}_6\text{H}_4$ (38%) |
| 11, 18 | $R = \text{C}_6\text{F}_5$ (26%) |
| 12, 19 | $R = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ (6%) |
| 13, 20 | $R = \text{CH}_2=\text{CH}$ (5%) |
| 14, 21 | $R = \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)$ (5%) |

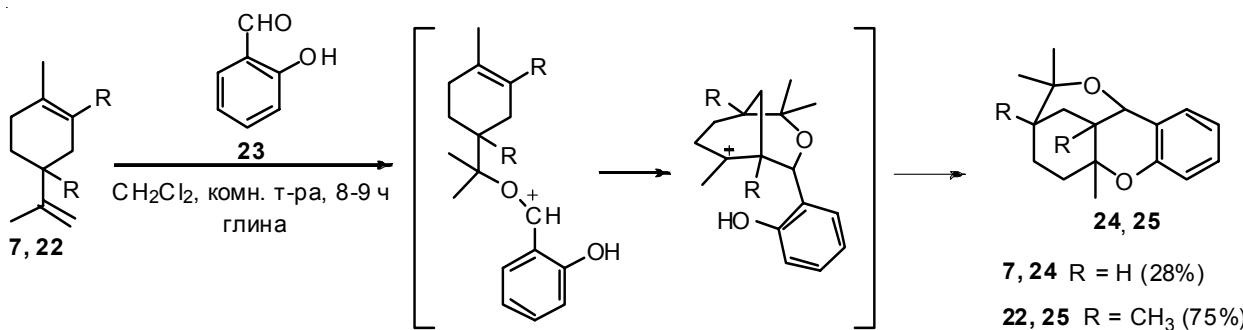


Схема 3

5 и 15 (схема 4), что были получены в реакциях этих альдегидов с монотерпеном **7** [17]. По-видимому, в обоих случаях реакция проходит через карбокатион **6** (схема 1).

6-Гидроксиметиллимонен **27**, взаимодействуя с салициловым альдегидом **23** в присутствии монтмориллонитовой глины, образует трициклический продукт **28** с выходом 34% (схема 5) [16]. Ключевой стадией возможного механизма образования соединения **28** является карбоциклизация в катионе **29**. Интересно, что, в отличие от реакций альдегида **23** с лимоненом **7** (схема 3), в данном случае фенольная гидроксигруппа остается незатронутой.

Другой спирт с *пара*-ментановым остатком, 6-гидроксиметилизолимонен **30**, являющийся изомером 6-гидроксиметиллимонена **27**, в реакции с салициловым альдегидом **23** дает продукт **31** с совершенно иным типом остава (схема 6) [16; 19]. Как предполагают авторы [19], на первой стадии происходит протонирование экзоциклической двойной связи, последующий [1–2] сдвиг водорода приводит к иону **32**, который после отщепления протона дает интермедиат **33**, взаимодействующий с протонированным альдегидом.

При взаимодействии смеси *цис*- и *транс*-1,2-эпоксидов лимонена **34** и **35** (в соотно-

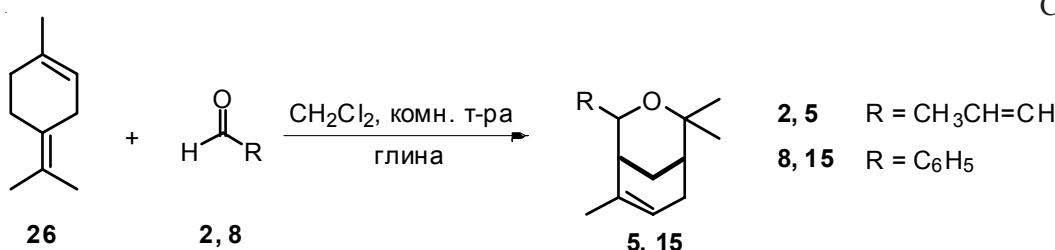


Схема 4

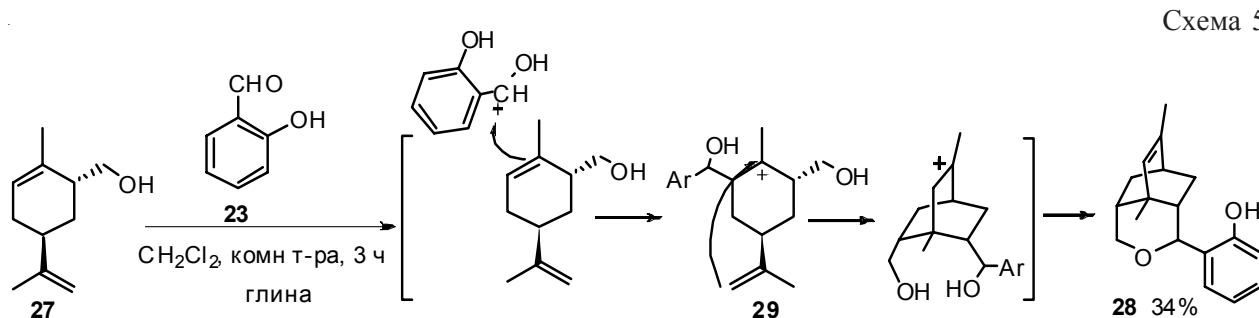


Схема 5

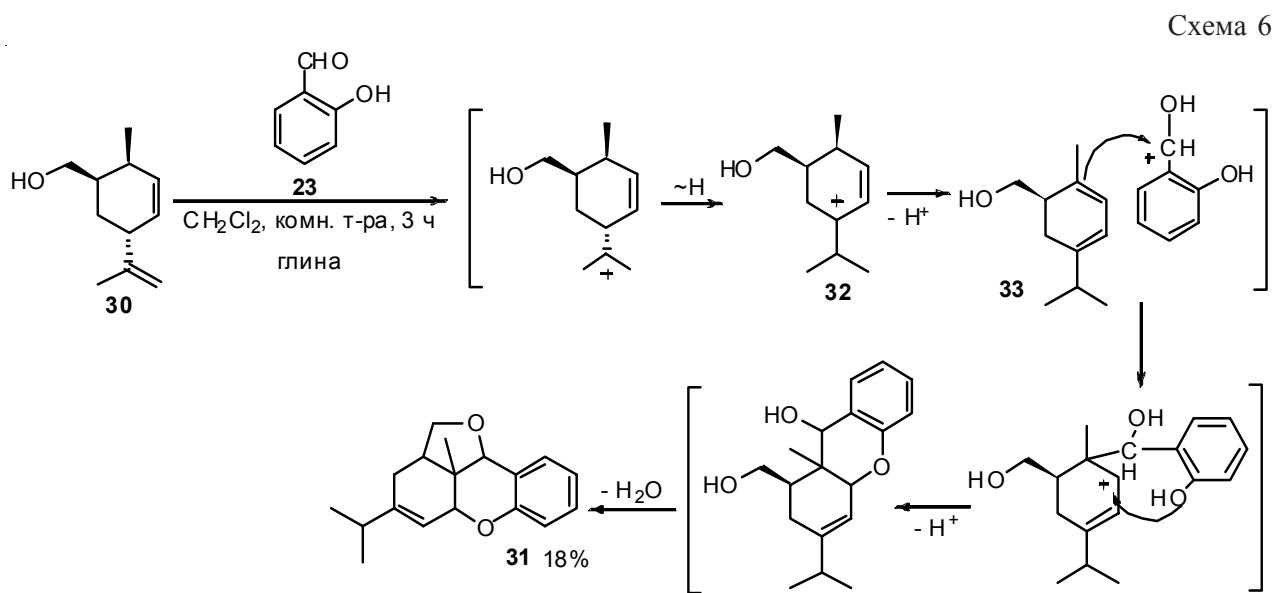


Схема 6

шении 1:1) с метакриловым альдегидом **14** на глине асканит-бентонит при 0°C из реакционной смеси были выделены непрореагировавший *cis*-эпоксид **34**, а также ацеталь **36** и диол **37** (схема 7) [21]. Реакция индивидуального эпоксида **34** с альдегидом **14** привела к образованию кетона **38**, ацетала **39** и диола **37** [21]. В этой реакции ацеталь **39** и диол **37** образуются с меньшим выходом, чем ацеталь **36** и диол **37** из смеси эпоксидов **34** и **35**, что объясняется авторами наличием стерических затруднений в *cis*-изомере **34**.

Пара-мента-6,8-диен-2,3-диол **40** вступает в реакции с кротоновым альдегидом **2**, изованилином **41** и 3,4,5- trimетоксибензальдегидом **42**, содержащими несколько донорных заместителей в ароматическом кольце, в присутствии монтмориллонитовой глины K10, что приводит к широкому ряду гетероциклических соединений **43–49** с различными типами остатков (схема 8) [22].

В качестве основных продуктов во всех случаях образовывались соединения с хроменовым остатком, а распределение побоч-

Схема 7

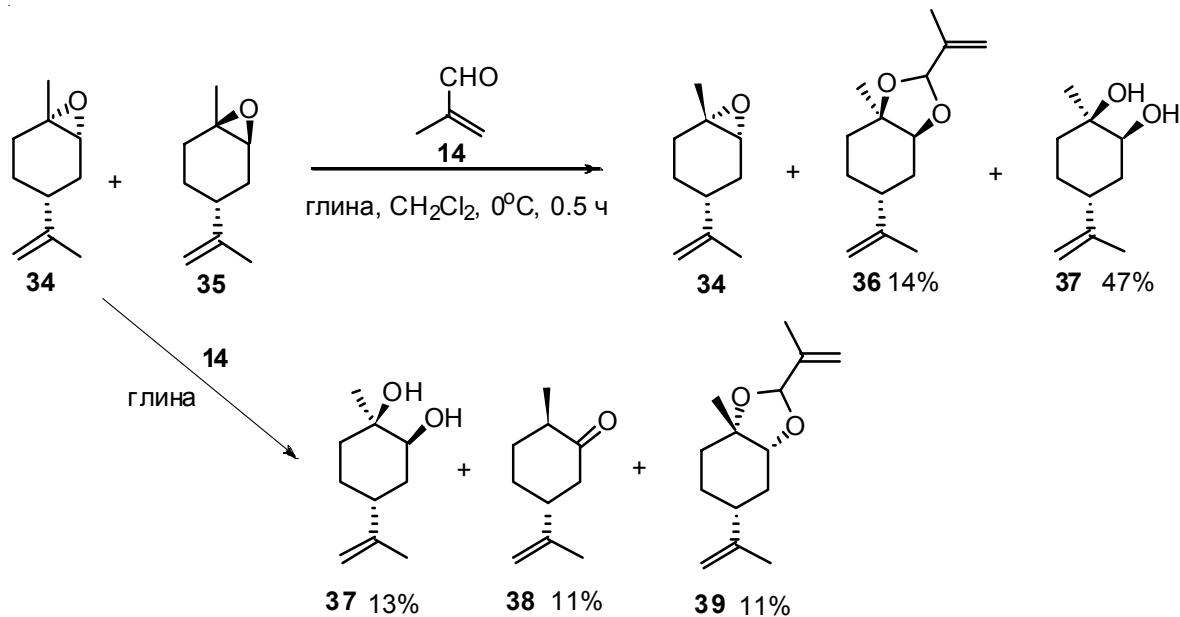
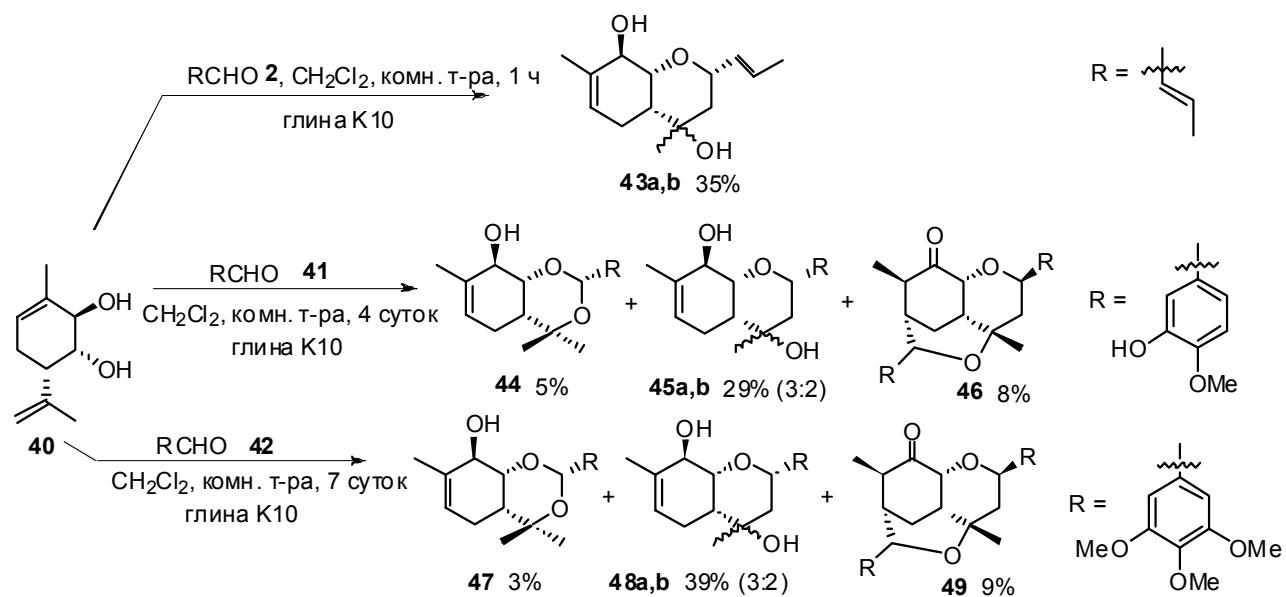


Схема 8



ных продуктов зависело от особенностей строения альдегидов. Авторы предполагают [22], что диастереомерные продукты с хроменовым остовом (**43a,b**, **45a,b** и **48a,b**) образуются в результате взаимодействия протонированного альдегида с эндоциклической двойной связью диола **40**, ведущего к промежуточному карбокатиону **50**. Внутримолекулярная гетероциклизация в этом катионе и приводит к диастереомерным продуктам (схема 9).

Возможный механизм образования продуктов с бензодиоксиновым остовом (44, 47) включает в себя протонирование исходного диола **40** и образование карбокатиона **51**, который взаимодействует с альдегидом, выступающим в роли нуклеофила (схема 9). Образование трициклических продуктов **46** и **49** может включать в себя присоединение протонированного альдегида к двойной связи

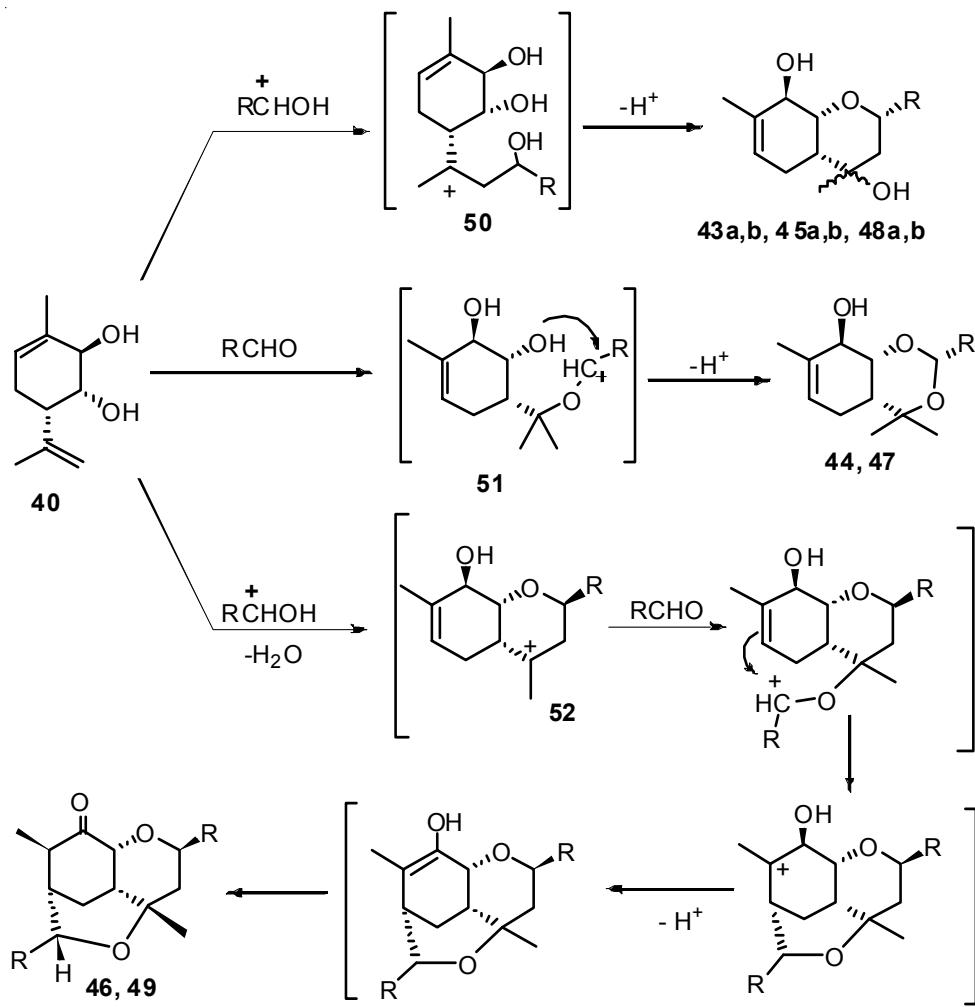
диола **40** и последующую гетероциклизацию [22]. Затем образовавшийся катион **52** взаимодействует со следующей молекулой альдегида. Последующие отщепление протона и таутомеризация приводят к образованию продуктов типа **46** и **49**.

Взаимодействие альдегидов с бициклическими монотерпеноидами

Взаимодействие альдегидов с монотерпеноидами пинанового ряда

Мажорными компонентами смолы хвойных деревьев являются α - и β -пинены **53** и **54**. α -Пинен **53** доступен в виде обоих энантиомеров, тогда как β -пинен **54** в существенных количествах присутствует в природных источниках только в виде одного энантиомера ((-)- β -пинен).

Схема 9



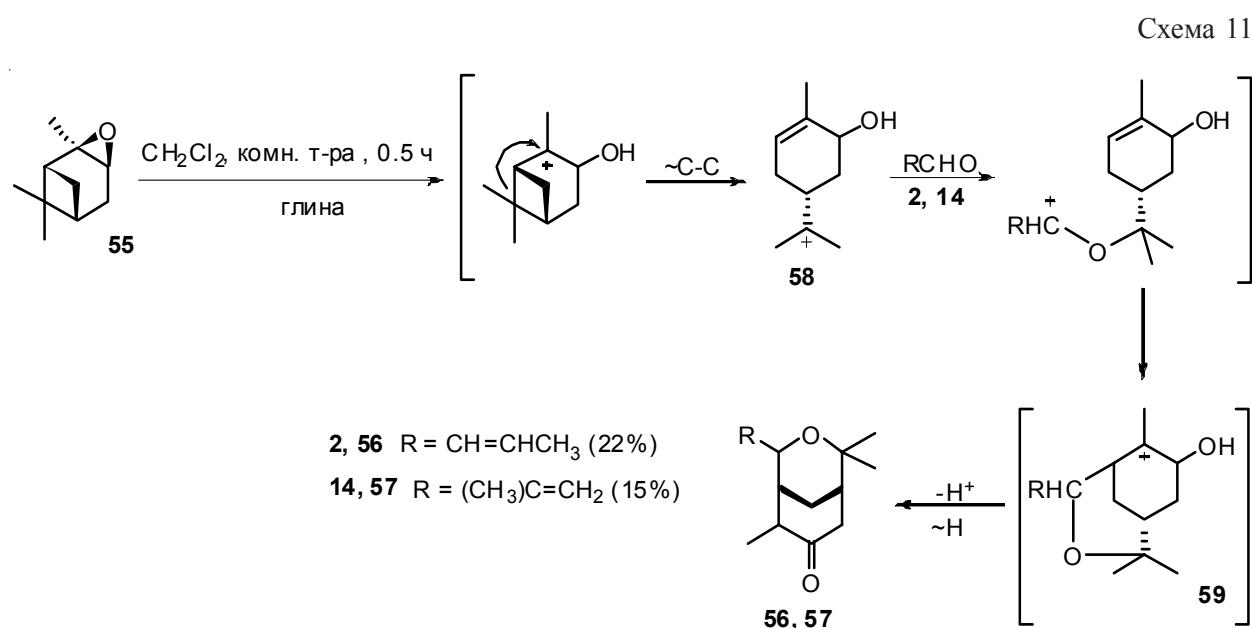
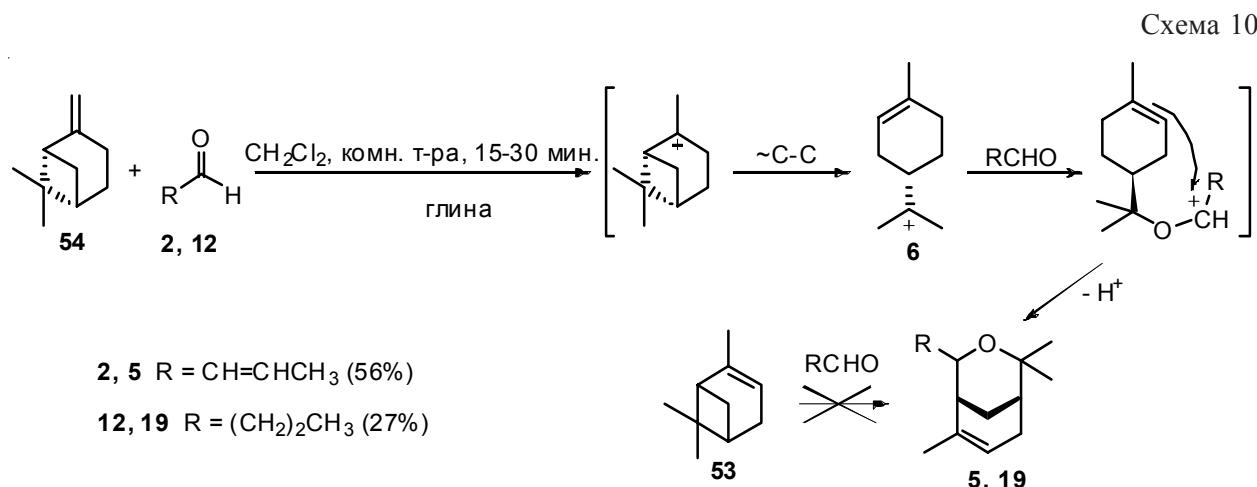
Пинены и их производные в кислых условиях легко перегруппировываются в соединения с *пара*-ментановым остовом, что обуславливает идентичность многих продуктов реакций с альдегидами для этих двух типов монотерпеноидов.

β -Пинен **54** в условиях кислотного гетерогенного катализа взаимодействует с кротоновым **2** и масляным **12** альдегидами, что приводит к соединениям с 3-оксабицикло[3.3.1] non-6-еновым остовом **5** и **19** (схема 10) [23]. Эти же продукты могут быть получены при взаимодействии альдегидов с мирценом **1** (схема 1) или лимоненом **7** (схема 2). Очевидно, во всех этих случаях реакция протекает через один и тот же промежуточный карбокатион **6**.

Интересно, что α -пинен **53**, который при протонировании должен образовывать такой же третичный карбокатион **6**, что и β -пинен **54**, не вступает в реакцию с указанными альдегидами в присутствии глины [23].

В то же время, эпоксид (-)- α -пинена **55** в присутствии монтмориллонитовой глины взаимодействует с кротоновым **2** и метакриловым **14** альдегидами, приводя к продуктам **56** и **57** также с оксабицикло[3.3.1]нонановым остатком, но имеющим кетогруппу (схема 11) [24].

После раскрытия протонированного эпоксидного цикла, очевидно, происходит перегруппировка в катион **58** с *пара*-ментановым остовом [24], который далее может взаимодействовать с альдегидом, приводя к



промежуточному соединению **59**, а затем к бициклическим продуктам **56** и **57**.

Взаимодействие эпоксида **55** с салициловым альдегидом **23** сопровождается глубокой перестройкой пинанового остова, приводящей к соединению **60**, содержащему сочлененные семи-, шести-, пяти- и четырехчленные кольца [24] (схема 12). Предполагаемыми ключевыми интермедиатами в этой реакции являются катион **61** с циклопентановым остовом и альдегид **62**. Несмотря на то, что в ходе реакции затрагиваются все асимметрические центры, имеющиеся в исходной молекуле **55**, превращения протекают стереоселективно с образованием единственного изомера [24].

В результате взаимодействия эпоксида β -пинена **63** и акрилового альдегида **13** в присутствии глины образуется продукт **64** с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом, содержащий альдегидную группу, а также два изомера трициклического спиросоединения **65a,b** (схема 13) [24]. Возможный механизм этих превращений включает в себя раскры-

тие протонированной эпоксидной группы, перегруппировку катиона **66** с пинановым остовом в соответствующий катион с *пара*-ментановым остовом и взаимодействие последнего с молекулой альдегида **13**, ведущее к интермедиату **67**. Далее катион **67** может превращаться в альдегид **64** или взаимодействовать с еще одной молекулой акролеина, давая смесь диастереомерных ацеталей **65a,b**.

(+)-*Транс*-вербенол (+)-**68** при взаимодействии с салициловым альдегидом **23** в присутствии глины вступает в реакцию двойной гетероциклизации, сопровождающейся скелетной перегруппировкой и отщеплением молекулы воды, с образованием тетрациклического продукта **69** [25] (схема 14). Реакции соединения (+)-**68** с кротоновым **2** и метакриловым альдегидом **14** на глине приводят к образованию соединений (+)-**70** и (+)-**71**. Полученные продукты близки по строению к соединениям **5** и **21**, синтезированным при взаимодействии этих альдегидов с лимоненом (схемы 2, 3), но содержат дополнительную двойную связь.

Схема 12

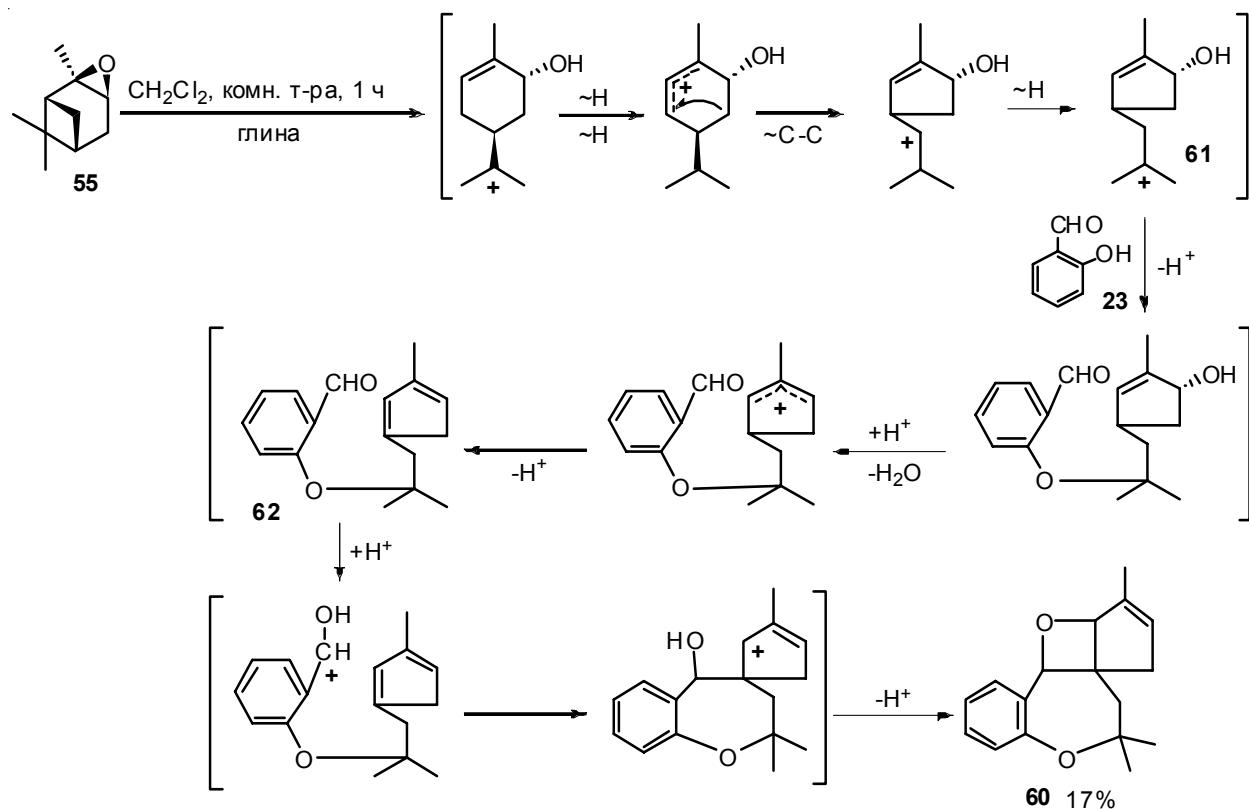


Схема 13

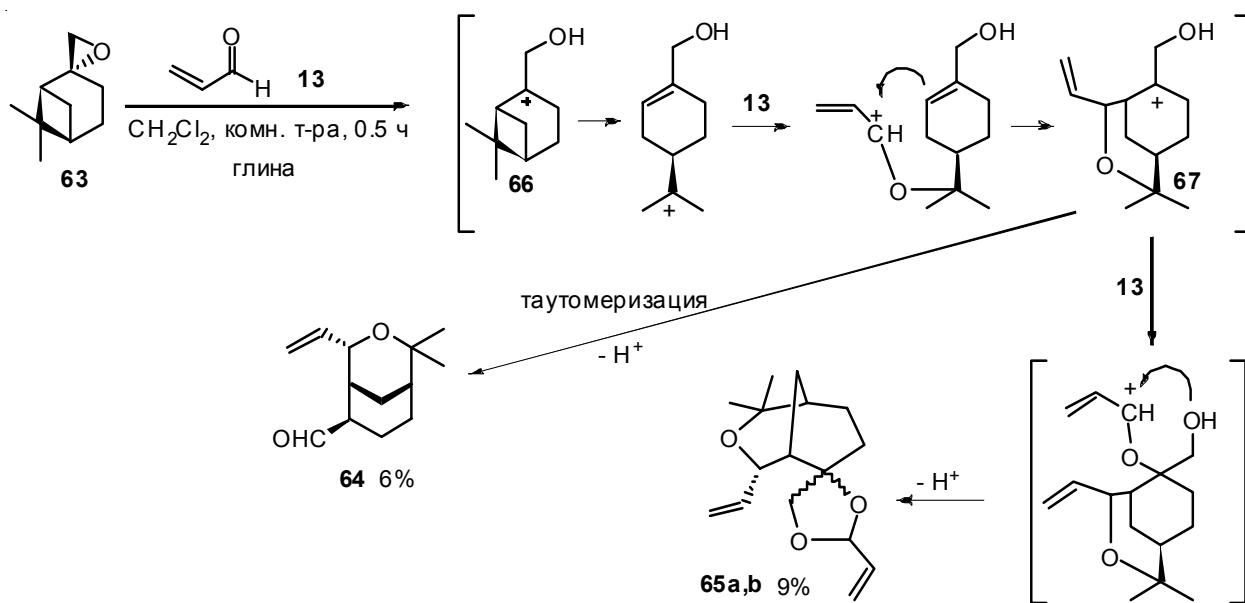
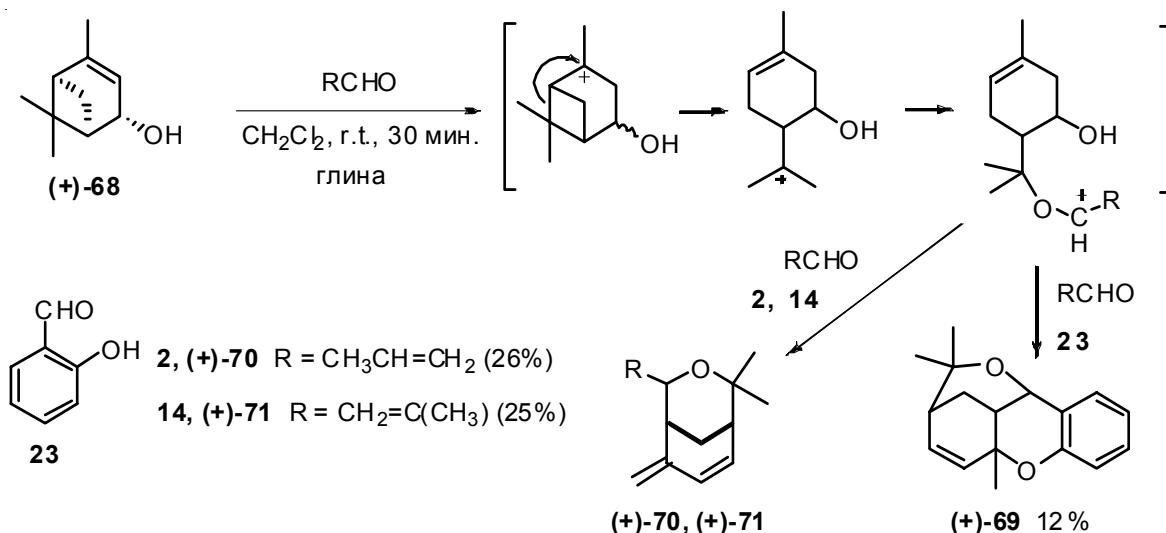


Схема 14



Взаимодействие *цикло*-вербенола (-)-68 с альдегидами 2 и 23 на глине асканит-бентонит привело к образованию соединений (-)-70 и (-)-69 соответственно, являющихся оптическими антиподами гетероциклических соединений, полученных из (+)-*транс*-вербенола (+)-68 [25]. Таким образом, относительное расположение гидрокси-группы в вербеноле 68 не оказывает влияния на направление протекающих превращений.

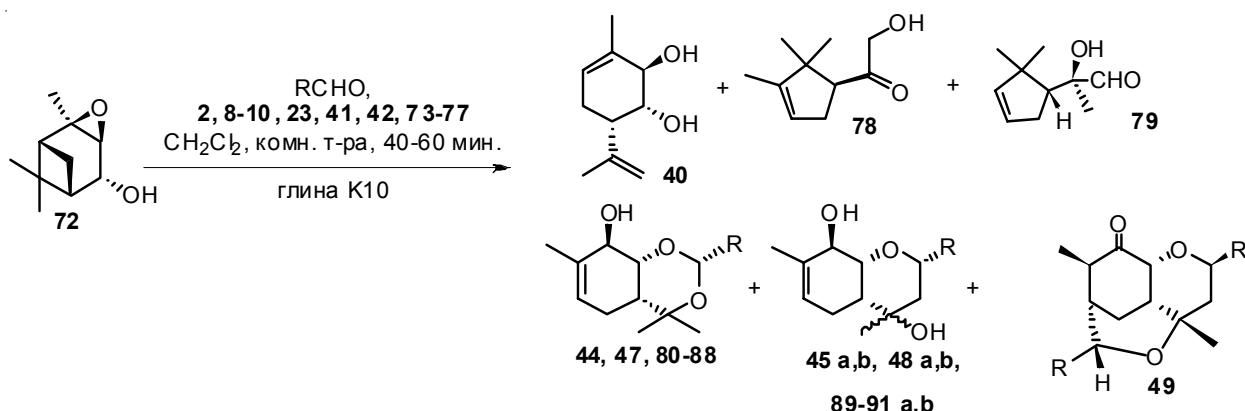
Эпоксид (-)-*цикло*-вербенола 72 в присутствии монтмориллонитовой глины асканит-бентонит вступает в реакции с алифатическим (кротоновым 2) и ароматическими (бензальдегидом 8, 4-гидроксибензальдегидом 9, 4-метоксибензальдегидом 10, салициловым альдегидом 23, изованилином 41, 3,4,5- trimетоксибензальдегидом 42, 4-хлорбензальдегидом 73, 4-бромбензальдегидом 74, 4-фторбензальдегидом 75, 4-нитробензальдегидом

76 и ванилином **77**) альдегидами [22; 25–26]. Существенной особенностью этих реакций является наличие конкуренции между внутримолекулярными превращениями, ведущими к образованию соединений **40**, **78** и **79**, и

межмолекулярными реакциями (схема 15, табл. 1).

Соотношение внутри- и межмолекулярных процессов, а также распределение гетероциклических продуктов определяется стро-

Схема 15



2, 80	$R = \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$	42, 47, 48a,b, 49	$R = 3,4,5,3\text{-OMe-C}_6\text{H}_2$
8, 81, 89a,b	$R = \text{C}_6\text{H}_5$	73, 84	$R = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$
9, 90a,b	$R = 4\text{-OH-C}_6\text{H}_4$	74, 85	$R = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$
10, 82	$R = 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4$	75, 86	$R = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$
23, 83	$R = 2\text{-OH-C}_6\text{H}_4$	76, 87	$R = 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$
41, 44, 45a,b	$R = 3\text{-OH-4-OMe-C}_6\text{H}_3$	77, 88, 91a,b	$R = 4\text{-OH-3-OMe-C}_6\text{H}_3$

Таблица 1

Выходы продуктов реакций эпоксида (-)-цис-вербенола **72**
с различными альдегидами

Альдегид (R)	N	Выход продуктов, %					
		Продукты изомеризации			Продукты межмолекулярной гетероциклизации		
		40	78	79	Диоксинового типа	Хроменового типа	49
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH-}$	2	13	5	–	16 (80)	–	–
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	8	16	7	–	8 (81)	6 (89a,b)	–
$4\text{-OH-C}_6\text{H}_4\text{-}$	9	34	14	–	–	8 (90a,b)	–
$4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4\text{-}$	10	33	7	–	13 (82)	–	–
$2\text{-OH-C}_6\text{H}_4\text{-}$	23	51	–	–	4 (83)	–	–
$3\text{-OH-4-OMe-C}_6\text{H}_3\text{-}$	41	–	15	5	5 (44)	28 (45a,b)	–
$3,4,5,3\text{-OMe-C}_6\text{H}_2\text{-}$	42	10	12	–	6 (47)	25 (48a,b)	–
$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$	73	27	10	4	8 (84)	–	–
$4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-}$	74	45	14	4	6 (85)	–	–
$4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{-}$	75	26	11	2	15 (86)	–	–
$4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	76	34	13	8	5 (87)	–	–
$4\text{-OH-3-OMe-C}_6\text{H}_3\text{-}$	77	28	14	–	10 (88)	25 (91a,b)	–

ением исходного альдегида. Например, при использовании в качестве исходного соединения кротонового альдегида **2** единственным выделенным межмолекулярным продуктом оказалось соединение **80** сベンзодиоксиновым типом остова [25].

Реакция бензальдегида **8** с монотерпеноидом **72** приводит к образованию продуктов **81** и **91a,b** сベンзодиоксиновым и хроменовым типами остовов в сравнимом соотношении [22]. В то же время взаимодействие эпоксида **72** почти со всеми *пара*-замещенными бензальдегидами (**10** и **73-76**) ведет исключительно к соединениям сベンзодиоксиновым остовом. Отметим, что в случае использования альдегидов, содержащих акцепторную группу (-Cl, -Br, -NO₂), наблюдается снижение выхода продуктов межмолекулярной гетероциклизации [26].

Несмотря на то, что реакция эпоксида (-)-*цикло*-вербенола **72** с 4-метоксибензальдегидом **10** приводит к продукту **82** с выходом 13%, в случае 4-диметиламинообензальдегида **92** были обнаружены только следовые количества соответствующего продукта. Таким образом, возможность протекания реакции соединения **72** с *пара*-замещенными бензальдегидами зависит не только от донорно-акцепторных свойств заместителя в *пара*-положении бензальдегида, но и, по-видимому, от особенностей адсорбции этих альдегидов на глине, а также от влияния этих альдегидов на активные центры катализатора [26].

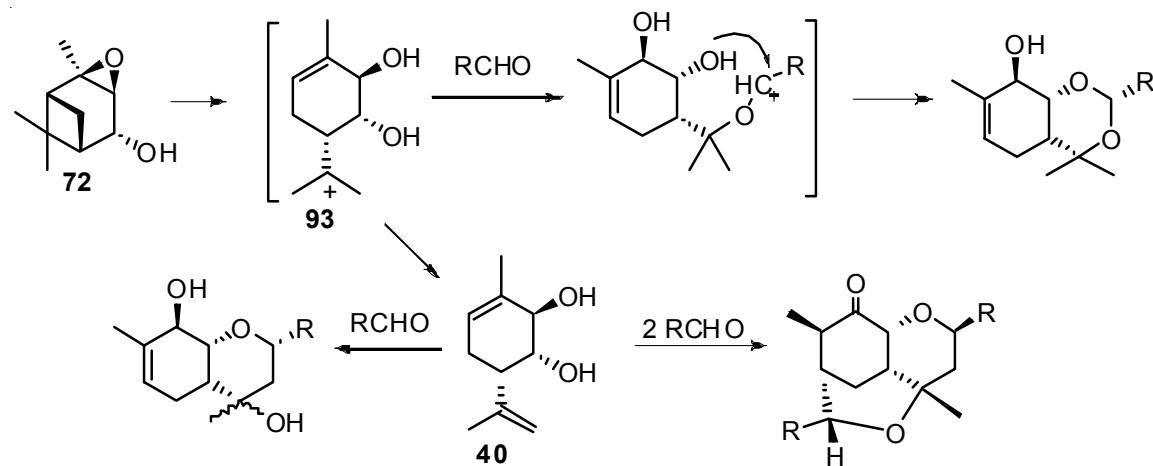
Интересно, что единственным выделенным продуктом межмолекулярной гетероциклизации при взаимодействии эпоксида **72** с *пара*-гидроксибензальдегидом **9** оказались диастереомерные соединения **90a,b** с хроменовым типом остова [22], а в реакции с *ортого*-гидроксибензальдегидом **23** – соединение **83** сベンзодиоксиновым остовом [25].

Взаимодействие эпоксида вербенола **72** с изованилином **41** и ванилином **77** в присутствии глины привело к преимущественному образованию продуктов **45a,b** и **91a,b** соответственно с хроменовым типом остова, в меньших количествах образовывались соединения **44** и **88** сベンзодиоксиновым остовом [22].

В реакции trimetokсибензальдегида **42** с эпоксидом **72** помимо продуктов **47** и **48a,b** было выделено соединение **49**, образующееся, очевидно, при присоединении двух молекул альдегида **42** к терпеноиду **72** [22].

Очевидно, механизмы образования продуктов межмолекулярной гетероциклизации в реакциях эпоксида (-)-*цикло*-вербенола **72** с альдегидами аналогичны подобным превращениям для диола **40**, изображенным на схеме 9, за исключением предварительной стадии перегруппировки эпоксида **72** в катион с *пара*-ментановым остовом **93** или в соединение **40** (схема 16). Необходимо отметить, что реакции ароматических альдегидов с эпоксидом **72** протекают значительно быстрее (реакции занимают менее 1 ч), чем аналогичные превращения с соединением **40**, где для дос-

Схема 16



тижения полной конверсии требуется несколько дней (схема 8).

Реакции эпоксида вербенона **94** с алифатическими альдегидами кротоновым альдегидом **2** и акролеином **13** в присутствии глины ведут к дикетонам с 3-оксабицикло[3.3.1]нон-6-еновым остатом **95** и **96**, находящимися в енольной форме (схема 17) [27], по-видимому, через карбокатион **97**.

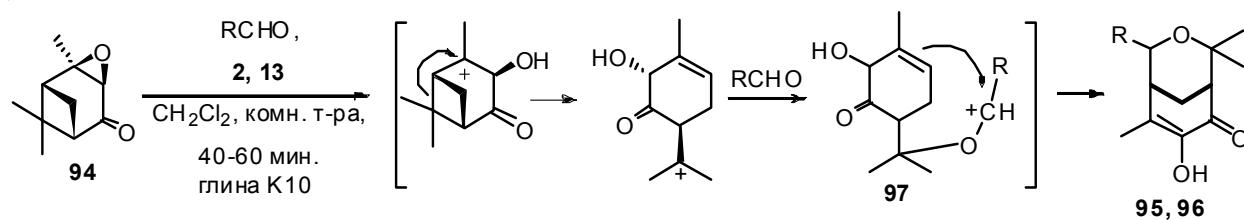
Взаимодействие эпоксида вербенона **94** с салициловым альдегидом **23** на глине приводит к образованию смеси продукта изомеризации кетоспирта **98** и гетероциклического соединения **99** (схема 18) [27]. Интересно, что при взаимодействии терпеноида **94** с салициловым альдегидом **23** не протекает

двойной гетероциклизации с образованием тетрациклических продуктов, как это происходило в случае реакции альдегида **23** с лимоненом **7** (схема 3).

Реакция 4-метоксибензальдегида **10** с эпоксидом вербенона **94** в присутствии глины ведет к образованию смеси таутомерных бициклических продуктов с 3-оксабицикло[3.3.1]нон-6-еновым остатом **100** и **101**, а также соединения **102**, образующегося, очевидно, в результате сокращения цикла в катионе **103** [27].

Обобщая вышеизложенные превращения, можно сделать следующее заключение. Структура катионов, которые могут образовываться из эпоксида вербенона **94**, *транс*- и *цис*-вер-

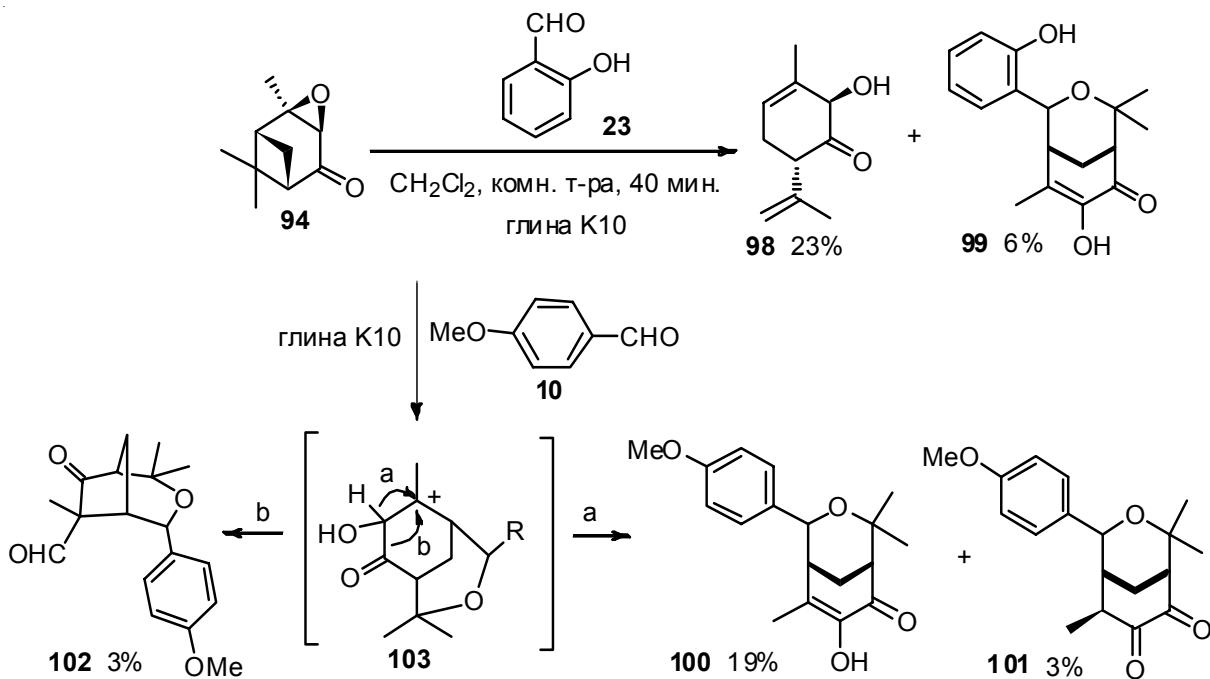
Схема 17



2, 95 R=CH=CH-CH₃ (15%)

13, 96 R=CH=CH₂ (18%)

Схема 18



бенолов **68**, эпоксидов α - и β -пиненов **55** и **63** при взаимодействии их с альдегидами на глине, очень близки к строению катиона **51**, образующегося, как предполагается, из эпоксида *цикло*-вербенола **72** (схема 19). Тем не менее, если в четырех случаях были получены продукты, образующиеся исключительно в результате протекания карбоциклизации на последней стадии реакции, то из эпоксида вербенола **72** – только продукт гетероциклизации. Следовательно, даже относительно небольшие изменения в структуре терпеноида при использовании в качестве катализатора монтмориллонитовой глины могут привести к резкому изменению направления реакции [25].

Взаимодействие альдегидов с монотерпеноидами камфанового ряда

Камfen **104** является ключевым соединением при получении синтетической камфары. Хотя камfen **104** часто встречается в эфирных маслах, как правило, его содержание в них невелико и основным путем его получения являются перегруппировки α - и β -пиненов **53** и **54** в кислых условиях.

Эпоксиды камфена **105a,b** при взаимодействии с ненасыщенными альдегидами (акриловый альдегид **13**, метакриловый альдегид **14** и кротоновый альдегид **2**) в присут-

ствии монтмориллонитовой глины образуют ацетали **106-108** с выходами 11–18%, а также диастереомерные альдегиды **109a,b** (схема 20) [28]. Предполагаемый механизм включает в себя раскрытие протонированного эпоксидного цикла с образованием катиона **110**, который может перегруппировываться в альдегиды **109a,b** или присоединять молекулу альдегида (2, 13 или 14), давая циклические ацетали **106-108** 1,3-диоксоланового ряда.

Аналогичные превращения протекают и при взаимодействии эпоксида α -фенхена **111a,b** с акролеином **13** в присутствии глины, приводящие к образованию в качестве гетероциклического продукта соединения **112**.

Взаимодействие альдегидов с циклопропансодержащими мононтерпеноидами

(+)-3-Карен **113** содержится в больших количествах в сосновом скрипиде, обладает высокой оптической чистотой. Хотя изомерный ему (+)-2-карен **114** также широко распространен в природе, содержание его в эфирных маслах обычно очень мало и выделение (+)-2-карена **114** из них является сложной задачей. Как правило, (+)-2-карен **114** получают изомеризацией (+)-3-карена **113** в присутствии сильных оснований при высо-

Схема 19

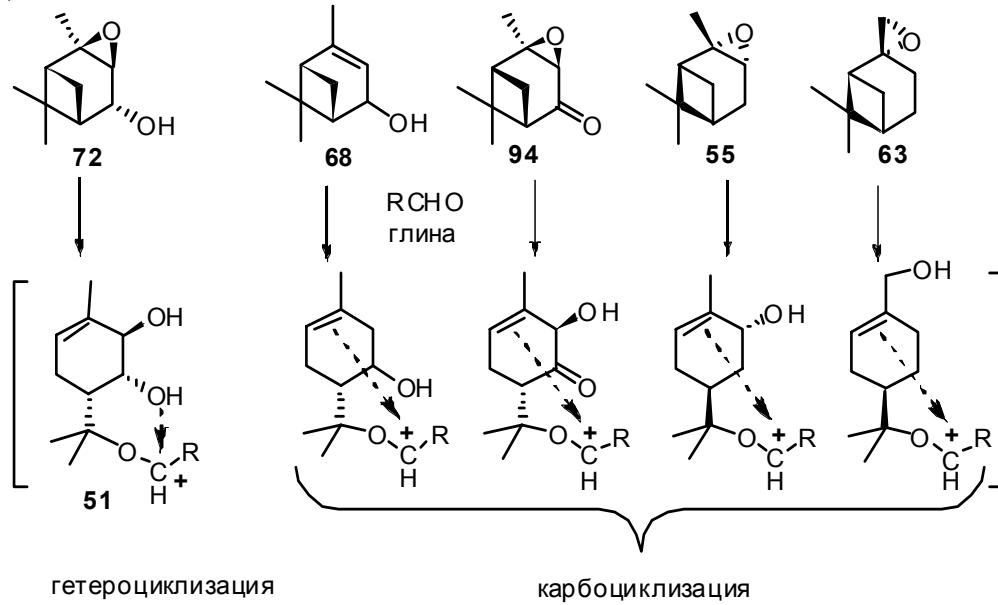
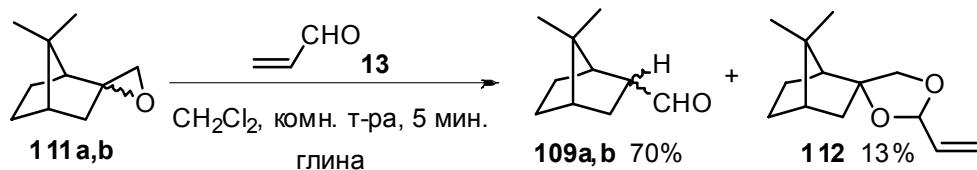
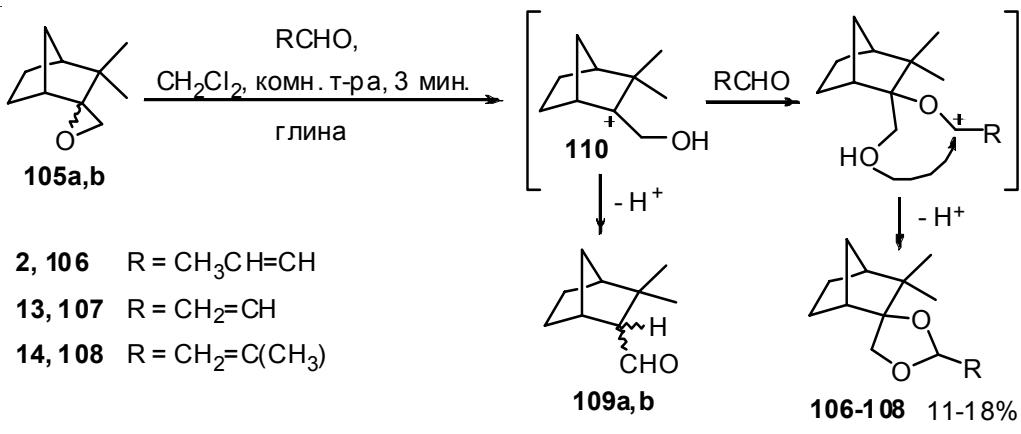


Схема 20



кой температуре: в этих условиях происходит образование равновесной смеси 2- и 3- каренов в соотношении 2 : 3 [29–30]. Дальнейшее выделение индивидуального 2-карена **114** осуществляют разгонкой смеси на ректификационной колонне.

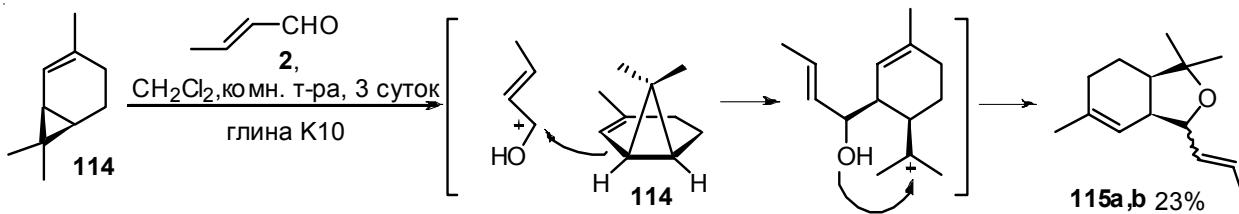
Взаимодействие (+)-2-карена **114** с кротоновым альдегидом **2** в присутствии глины K10 без растворителя в течение трех суток приводит к продуктам межмолекулярного взаимодействия диастереомерным соединениям **115a,b** с бензофурановым остовом в соотношении 1:1 (схема 21) [31].

Предположительный механизм образования соединений **115a,b** включает в себя атаку протонированного альдегида по циклопропановому кольцу **114** с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией.

Отметим, что при взаимодействии терпена **114** с кротоновым альдегидом образуются продукты, соответствующие атаке протонированным альдегидом по циклопропановому кольцу, но не по двойной C=C связи. Неожиданным оказалось и *цис*-сочленение колец в соединениях **115a,b**. Одним из возможных объяснений этого факта может быть предположение, что для образования *цис*-сочлененного продукта при взаимодействии 2-карена **114** и альдегида **2** необходима их адсорбция на близкорасположенных каталитических центрах, например, в межслоевом пространстве глины, что делает невозможной атаку, ведущую к образованию продукта с *транс*-сочленением колец [31].

Реакции терпена **114** с 4-метоксибензальдегидом **10** и ванилином **77** на глине K10 при-

Схема 21



водят к продуктам **116a,b** и **117a,b**, аналогам соединений **115a,b**, и небольшому количеству продуктов **17** и **118** с 3-оксабицикло[3.3.1]нановым остовом (схема 24).

При образовании соединения **17** и **118**, электофильной частицей, очевидно, является карбокатион **6**, образующийся при протонировании **114** по циклопропановому кольцу с последующей изомеризацией в *параментановый* остов, а альдегид в данном случае выступает в качестве нуклеофила (схема 22).

При взаимодействии (+)-3-карена **113** с альдегидами **10** и **77** в присутствии глины K10 были получены те же продукты, что и из (+)-2-карена **114**, но со значительно меньшими выходами (по 3% каждый). Образование соединений **116a,b** из (+)-3-карена **113** без миграции двойной связи невозможно. Так как миграция двойной C=C связи в образовавшемся продукте маловероятна, по-видимому, сначала (+)-3-карен **113** перегруппировывается на глине в (+)-2-карен **114**, который и взаимодействует с альдегидами [31].

Карены **113** и **114** не вступают в реакции с бензальдегидом **8**, салициловым альдегидом **23**, 4-бромбензальдегидом **74** и 4-фторбензальдегидом **75**.

Учитывая, что при взаимодействии обоих каренов **113** и **114** с 4-метокси-бензальдегидом **10** на глине K10 в результате изомеризации (+)-3-карена **113** образуются одни и те же продукты, мы ввели в эту реакцию равно-

весную смесь **113** и **114** в соотношении 2 : 3. В результате мы получили соединения **116a,b** и **17** с выходами 35 и 2% соответственно [31].

Таким образом, использование смеси **113** и **114** позволило не только избежать сложного разделения исходных монотерпенов, но и неожиданно привело к существенному увеличению выхода соединений **116a,b** (с учетом содержания (+)-2-карена **114** в исходной смеси, выход составил 88%). Одним из возможных объяснений этого факта может быть предположение, что в присутствии (+)-3-карена **113** в значительной степени подавляются побочные реакции изомеризации и олигомеризации (+)-2-карена **114**.

Взаимодействие *транс*-эпоксида 3-карена **119** с метакриловым альдегидом **14** в присутствии монтмориллонитовой глины приводит к продукту изомеризации альдегиду **120** с циклопропановым кольцом, ацеталю **121** и диолу **122** [21] (схема 23). Возможный механизм этих превращений включает взаимодействие карбокатиона **123**, получающегося при раскрытии протонированного эпоксида, с альдегидной группой метакрилового альдегида **14**, приводящее к интермедиату **124** и далее ацеталю **121**, гидролиз которого приводит к диолу **122**.

Реакция *цик*-эпоксида 3-карена **125** с альдегидом **14** приводит к другому набору продуктов, включающему в себя альдегид **126**, кетон **127** и ацеталь **128** с раскрывшимся циклопропановым кольцом (схема 24) [21]. Та-

Схема 22

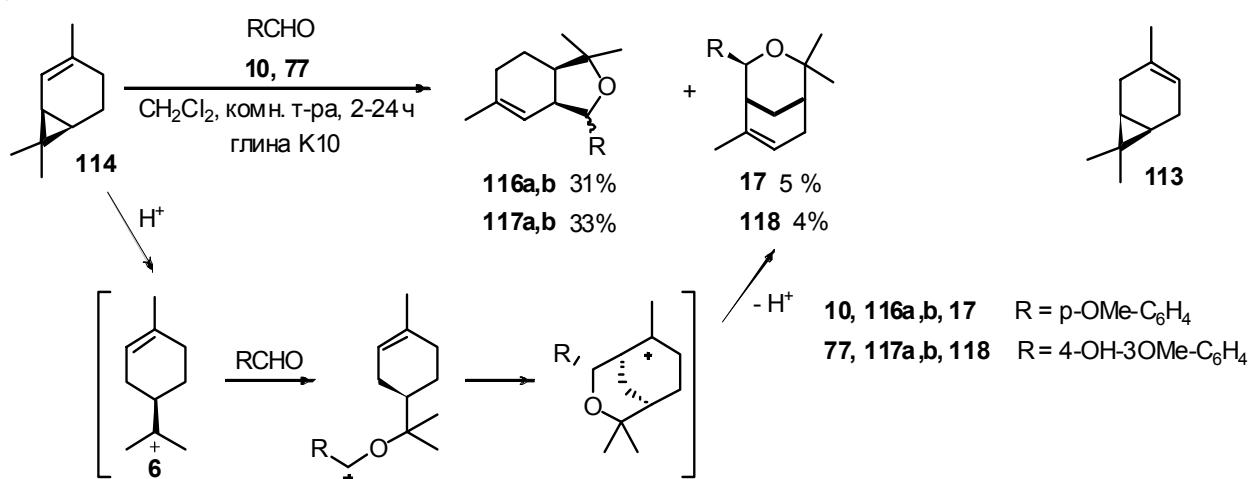


Схема 23

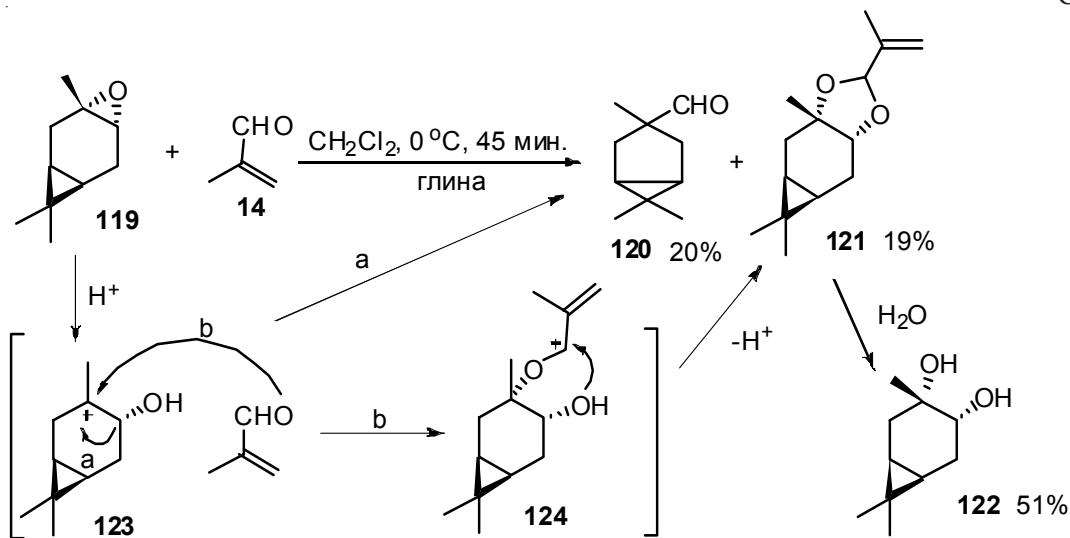
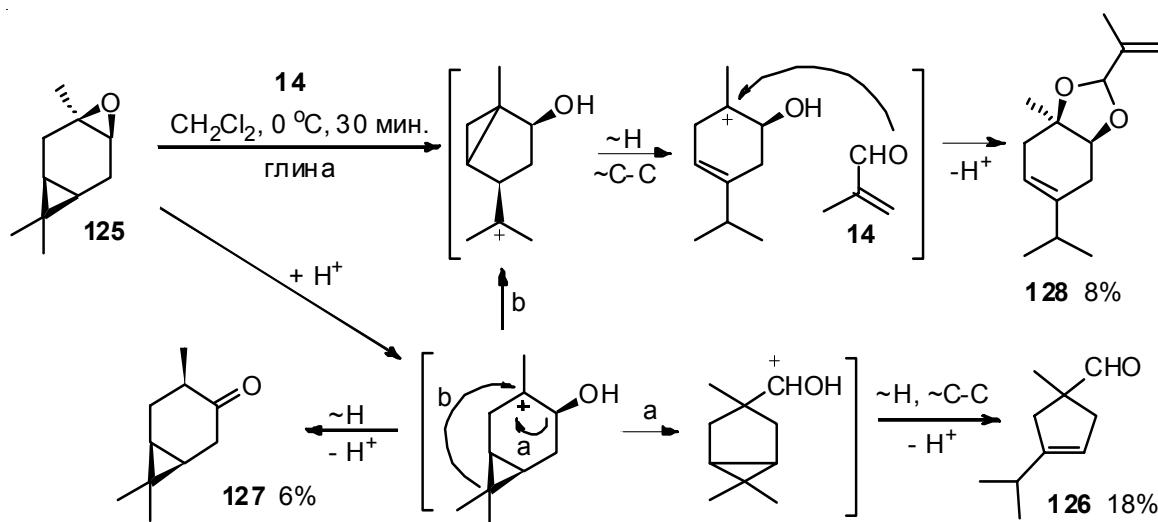


Схема 24



ким образом, относительное пространственное расположение циклопропанового и эпоксидного колец оказывает решающее влияние на направление превращений эпоксидов 119 и 125 в присутствии глины.

Основным продуктом реакции Принса 3-карена 113 с формальдегидом является 4-гидроксиметил-2-карен 129 [32], который, в отличие от 3-карена 113, оказался весьма реакционно-способным при проведении взаимодействия с ароматическими и алифатическими альдегидами.

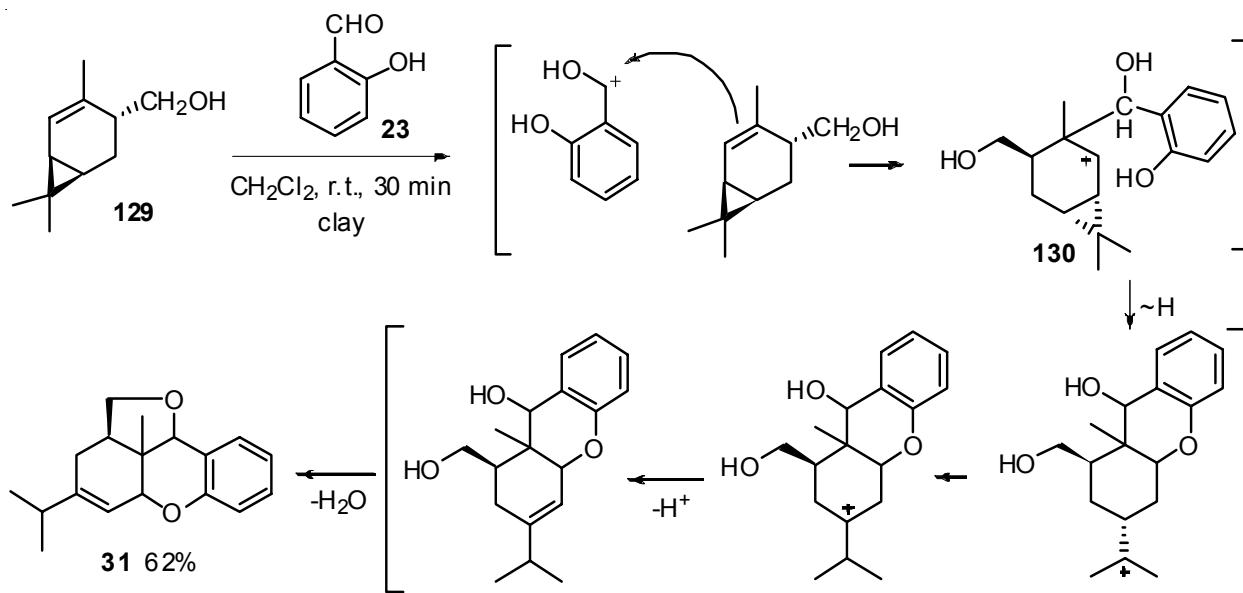
При взаимодействии *транс*-4-гидроксиметил-2-карена 129 с салициловым альдегидом 23 в присутствии монтмориллонитовой

глины с выходом 62% образуется продукт 31 с ксантеновым остовом, соединенным с тетрагидрофурановым кольцом (схема 25) [16]. Это же соединение, но с гораздо меньшим выходом, образуется при взаимодействии гидроксиметилизолимонена 30 с альдегидом 23 (схема 6).

Возможный механизм этого превращения включает в себя атаку протонированным альдегидом по двойной связи гидроксиолефина 129, образование α -циклопропилкарбонильного иона 130 и последующие гетероциклизации, приводящие к продукту 31 [16].

Очевидно, с атаки протонированным альдегидом по двойной связи *транс*-4-гидрокси-

Схема 25



метил-2-карена **129** начинается с реакции соединения **129** с бензальдегидом **8** в присутствии глины, ведущая к образованию изомерных изобензофуранов **131a,b** и спирта **132** с *para*-ментановым остатком (схема 26) [16].

Взаимодействие *транс*-4-гидроксиметил-2-карена **129** с алифатическими альдегидами кротоновым **2**, масляным **12**, акриловым **13**, метакриловым **14**, а также коричным альдегидом **133**, содержащим ароматическое кольцо, в присутствии монтмориллонитовой

глины приводит к широкому кругу продуктов межмолекулярной гетероциклизации, содержащих два и более циклов [33].

В реакции с масляным альдегидом **12** были выделены соединения **134** и **135a,b** с изобензофурановым остатком и, в качестве основного продукта, соединение **136**, являющееся продуктом присоединения двух молекул альдегида **12** к монотерпеноиду **129** (схема 27).

Возможный механизм образования соединений **134** и **135a,b** совпадает с таковым

Схема 26

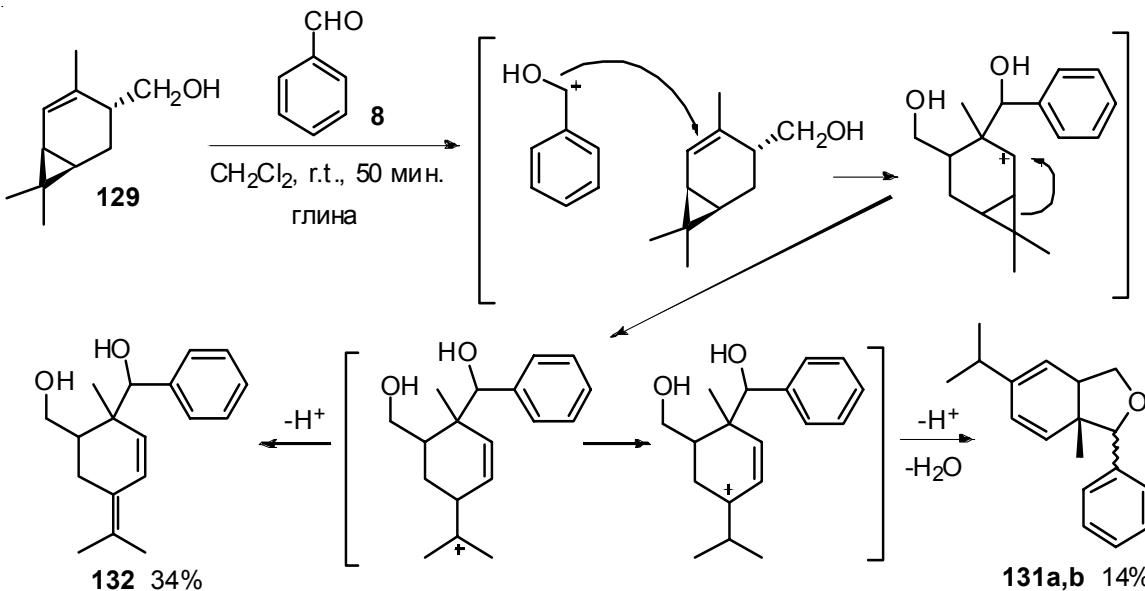
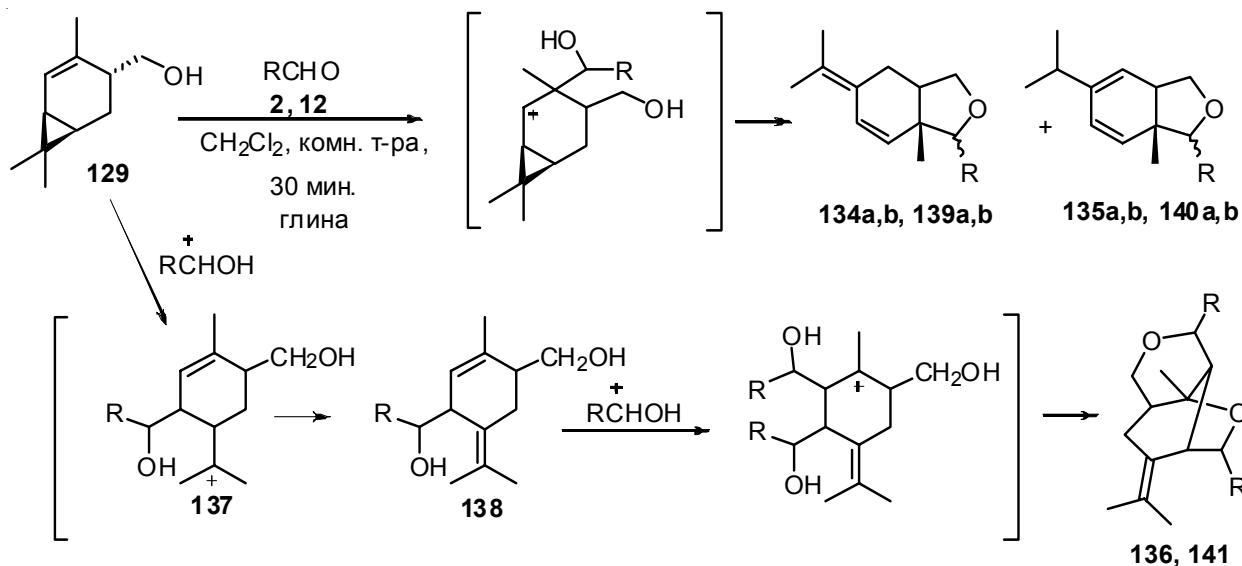


Схема 27



2, 139a,b (30%), 140a,b (12%), 141 (16%) $R = \text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$

12, 134a,b (23%), 135a,b (18%), 136 (51%) $R = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$

для соединений **131a,b** и включает в себя электрофильную атаку протонированным альдегидом по двойной связи гидроксиолефина **129** [33]. Иначе протекают превращения, ведущие к образованию соединения **136**. Очевидно, реакция начинается с атаки протонированным альдегидом по циклопропановому кольцу соединения **129**, а не по двойной связи, как это происходило в вышеописанных превращениях. Образующийся в результате этого взаимодействия катион **137** после отщепления протона превращается в диол **138** с *para*-ментановым остовом; вторая молекула альдегида атакует последний по вторичному атому углерода эндоциклической двойной связи; происходящая за этим внутримолекулярная циклизация приводит к продукту **136** (схема 27) [33]. Немаловажно, что все превращения протекают стереоселективно и наблю-

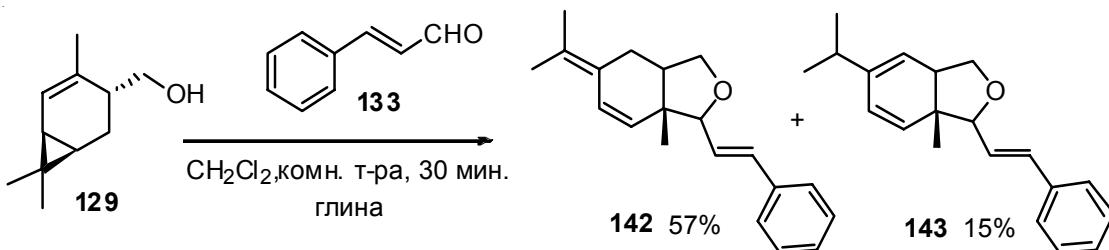
дается образование только одного изомера соединения **141**.

Аналогичные превращения протекали и при взаимодействии *транс*-4-гидроксиметил-2-карбена **129** с кротоновым альдегидом **2** на глине, однако выход трициклического продукта был заметно ниже, чем в случае реакции с альдегидом **12** [33].

При замене метильного заместителя фенильным при переходе от альдегида **2** к кротоновому альдегиду **133** наблюдается образование только изобензофуранов **142** и **143** (схема 28) [33].

Взаимодействие *транс*-4-гидроксиметил-2-карбена **129** с метакриловым альдегидом **14**, являющимся изомером кротонового альдегида **2**, приводит к совершенно иному течению реакции. Наличие метильного заместителя в α -положении альдегида **14**, и, соот-

Схема 28



ветственно, в интермедиате **144** приводит к тому, что наиболее выгодным процессом является взаимодействие катионного центра и терминальной двойной связи, а не раскрытие циклопропанового кольца, как в случае реакции с альдегидом **2** (схема 27). Образовавшийся интермедиат **145** претерпевает дальнейшую гетероциклизацию, протонирование и различные перемещения атомов водорода с образованием трициклических продуктов **146** и **147** (схема 29) [33].

При переходе к акриловому альдегиду **13** из реакционной смеси наряду с диастереомерными изобензофуранами **148a,b** и **149a,b**, продуктов присоединения двух молекул альдегида **150**, было выделено тетрациклическое соединение **151**, являющееся, очевидно, продуктом карбоциклизации в соединении **150**, сопровождающейся присоединением воды (схема 30) [33].

Взаимодействие *транс*-4-(1-гидроксиэтил)-2-карена **152** с салициловым альдегидом

23 в присутствии монтмориллонитовой глины приводит к тетрациклическому соединению **153** (20%), являющемуся аналогом соединения **31** (схема 6), и бициклическому продукту **154** (23%), образующемуся в результате внутримолекулярной гетероциклизации (схема 31) [16].

Введение еще одной метильной группы в монотерпеноид **152** при переходе к соединению **155** приводит к существенному изменению реакционной способности. При взаимодействии соединения **155** с альдегидом **23** в присутствии глины наряду с продуктом **156**, образующимся, по-видимому, аналогично **153**, был также получен продукт **157** с иным расположением метильных групп, что предполагает иной механизм взаимодействия (схема 31) [16].

Очевидно, образование относительно стабильного третичного карбокатиона **158** предопределяет возможность реализации всей цепочки превращений, ключевым про-

Схема 29

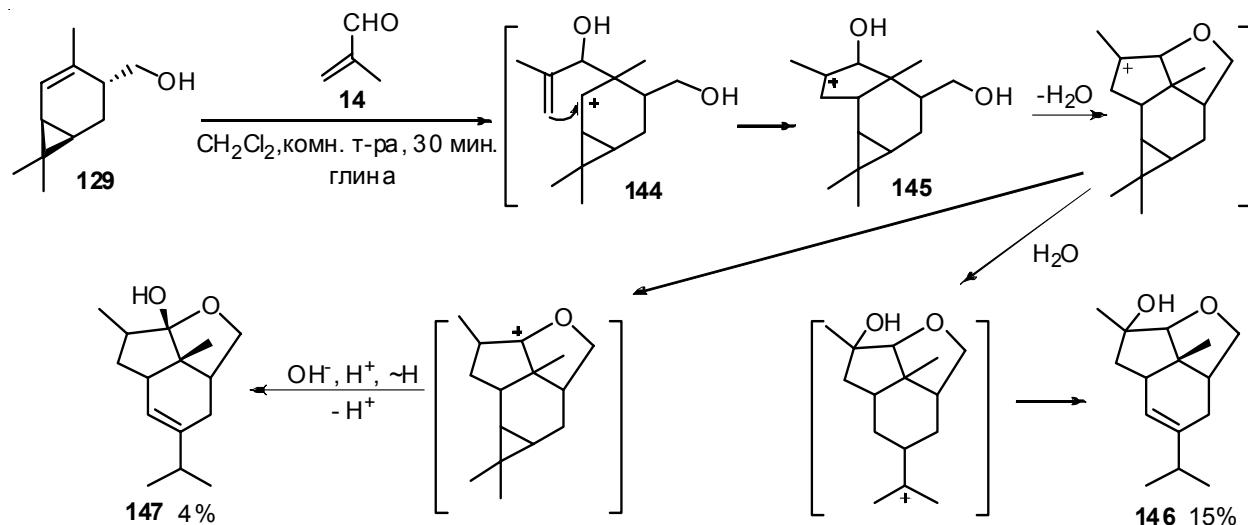
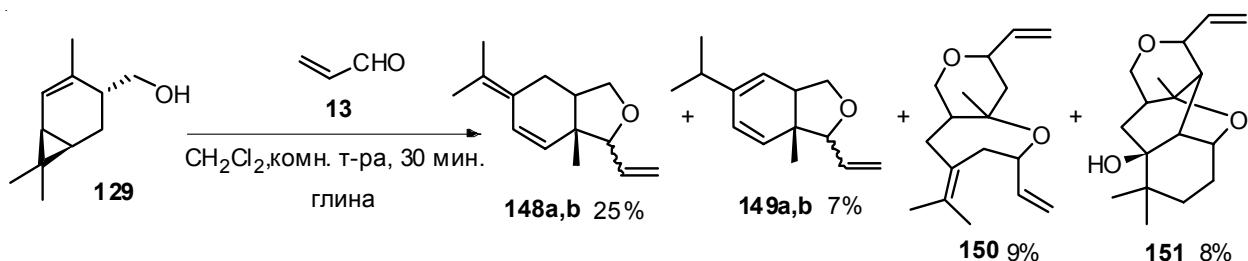


Схема 30



межуточным соединением в которой является альдегид **159**. Внутримолекулярная карбонатизация в соединении **159** и последующая гетероциклизация ведут к образованию соединения **157** [16].

Сабинен **160** – бициклический природный монотерпен, содержащийся в эфирных маслах можжевельников.

Хотя при протонировании двойной связи сабинен **160** может давать относительно

Схема 31

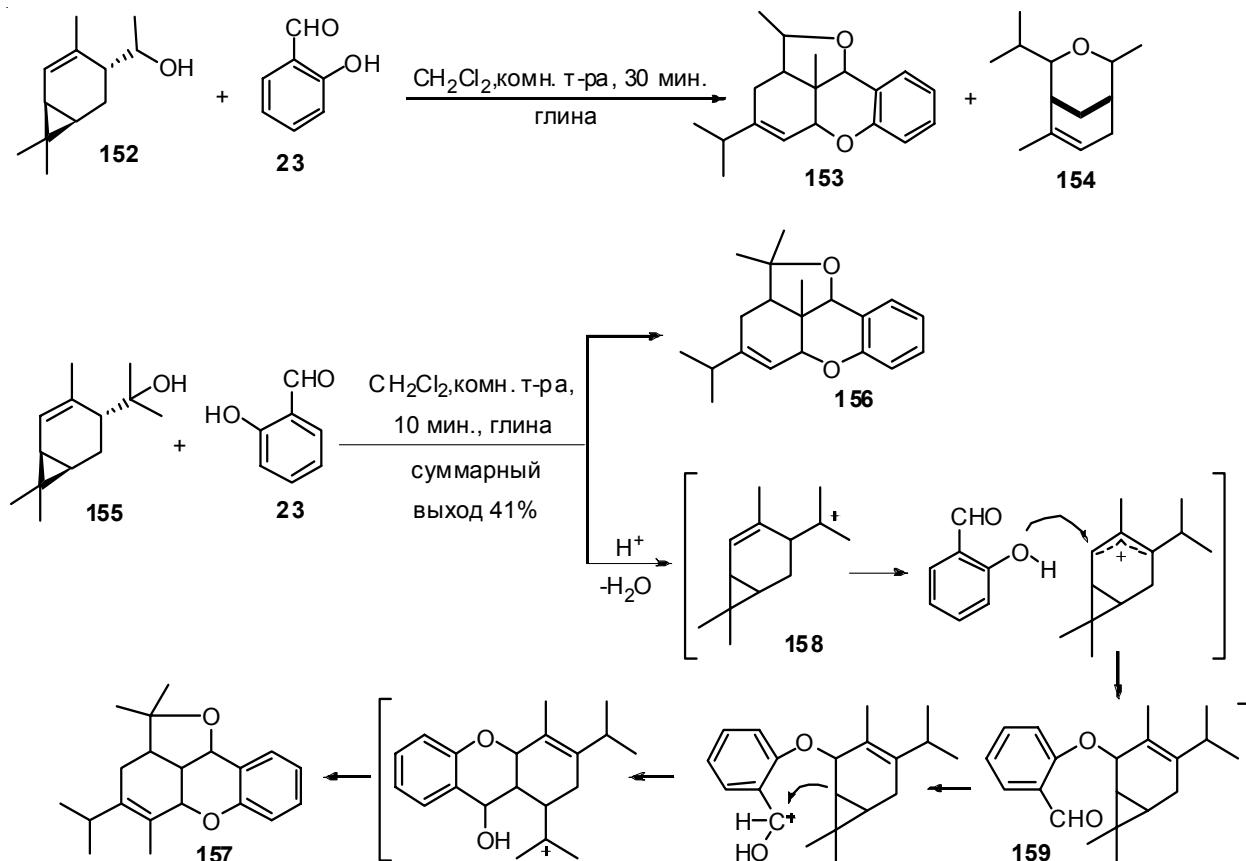
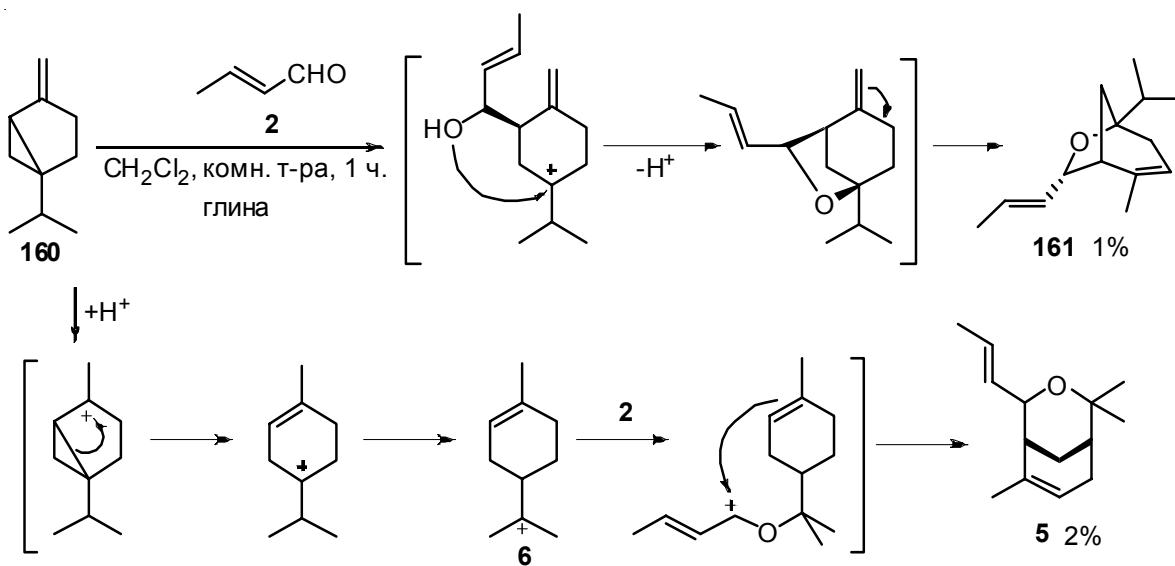


Схема 32



устойчивый α -циклопропилкарбенильный ион, как это происходит при протонировании 2-карена **114** и его производных, сабинен **160**, в отличие от 2-карена **114**, крайне неохотно реагирует с альдегидами в присутствии глины K10. Так, сабинен **160** не вступает в реакции с 4-метоксибензальдегидом **10**, салициловым альдегидом **23**, 4-фторбензальдегидом **75** и ванилином **77**, подвергаясь изомеризации, преимущественно, в соединения с *пара*-ментановым остатком [34]. Гетероциклические продукты **5** и **161** были выделены только в случае реакции с кротоновым альдегидом **2**, но и в этом случае их выход был весьма низок (схема 32).

Очевидно, образование соединения **5** протекает через уже неоднократно упоминавшийся катион **6**, тогда как реакция, ведущая к образованию соединения **161**, может начинаться с атаки протонированным альдегидом по циклопропановому кольцу монотерпена **160** [34].

Биологическая активность

Гетероциклические соединения, образующиеся в результате реакций альдегидов с монотерпеноидами интересны не только с точки зрения расширения возможностей синтетической органической химии, некоторые из них обладают выраженной физиологической активностью, в частности, противопаркинсонической и анальгетической.

Противопаркинсоническая активность

Изучение и лечение нейродегенеративных заболеваний – одно из активно развивающихся направлений в неврологии. Термином «нейродегенеративные заболевания» определяется большая группа заболеваний преимущественно позднего возраста, для которых характерна медленно прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток и одновременно – постепенно нарастающая атрофия соответствующих отделов головного и/или спинного мозга. К наиболее распро-

страненным заболеваниям человека, сопровождающимися вышеуказанными симптомами, относятся болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, Пика.

С 60-х годов XX столетия основу лечения болезни Паркинсона составляет заместительная терапия, представляющая собой применение леводопы в комбинации с ингибитором периферической декарбоксилазы. Противопаркинсоническое действие леводопы обусловлено ее превращением в допамин непосредственно в ЦНС, что приводит к восполнению его дефицита. Однако большая часть поступившей в организм леводопы превращается в дофамин в периферических тканях. Образовавшийся в периферических тканях дофамин, не участвуя в реализации противопаркинсонического эффекта леводопы, способствует возникновению большинства периферических побочных эффектов, дискинезии и волнообразных изменений двигательной активности, автономной дисфункции, нарушений сна, психических (галлюцинации) и когнитивных (снижение памяти) расстройств. Существенную проблему составляют колебания реакции на препарат, заключающиеся во флуктуации двигательных симптомов (синдром «включения-выключение»), а также привыкание – через 3–4 года терапии эффективность леводопы часто снижается, вплоть до полной потери чувствительности, вне зависимости от исходного состояния пациента в начале лечения. Таким образом, серьезные побочные эффекты при терапии болезни Паркинсона препаратами, содержащими леводопу, делают актуальным поиск и создание новых антипаркинсонических средств [35].

Для моделирования экспериментального паркинсонизма *in vivo* широко используется нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП), вызывающий развитие болезни Паркинсона у людей, обезьян, крыс, мышей [36].

В ходе фармакологических исследований производных терпеноидов индукцию паркинсонического синдрома осуществляли путем введения МФТП в дозе 30 мг/кг мышам

самцам. Противопаркинсоническую активность соединения оценивали по развитию олигокинезии по двигательно-ориентированной активности в установке TruScan (США). Изучаемый агент вводили в дозах 20 и 30 мг/кг. В качестве эталона сравнения использовали референс-препарат леводопу, вводимый в дозе 10 мг/кг [35].

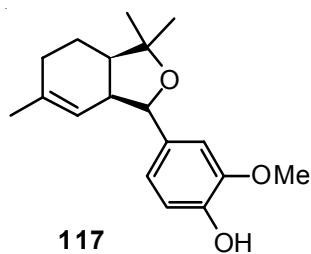


Рис. 2. Структура соединения 117

В результате было обнаружено, что соединение 117 (рис. 2, схема 22), полученное при взаимодействии (+)-2-карена 114 с ванилином 77, проявляет выраженную противопаркинсоническую активность на мышах, характеризующуюся усилением двигательной активности (двигательной активности, пройденной дистанции, скорости движения) животного, а также улучшением общего эмоционального состояния (увеличение количества исследованных отверстий и количества вертикальных вставаний). Кроме того, важным преимуществом соединения 123 является его умеренная токсичность ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) [35].

Аналгетическая активность

Боль является одним из самых важных симптомов, связанных с воспалительными заболеваниями, проблема болей, в том числе хронических, застрагивает большую часть населения, снижая качество жизни людей [37]. Несмотря на большие успехи в понимании природы боли, новые анальгетики и улучшение средств доставки лекарства, проблема эффективного купирования болевого синдрома различной этиологии и особенно болей, связанных с онкологическими заболеваниями, является актуальной и на сегодняшний день [37].

Наиболее распространенными и широко доступными анальгезирующими средствами являются ненаркотические анальгетики и в частности НПВС (нестероидные противовоспалительные средства), к которым относятся ацетилсалicyловая кислота, парацетамол, анальгин и диклофенак натрия [38]. Недостатками ацетилсалicyловой кислоты являются низкое селективное обезболивающее действие и гастротоксичность; парацетамол, в случае регулярного и продолжительного использования, может привести к поражению печени и почек, а анальгин способен вызвать угнетение кроветворения, вплоть до полного агранулоцитоза (уменьшение количества белых кровяных клеток).

Таким образом, крайне актуальным является поиск новых обезболивающих средств и эффективных подходов для купирования болевого синдрома.

Фармакологические исследования по изучению анальгезирующей активности агентов проводили на животных на стандартных экспериментальных моделях болей: модель химического раздражения «уксусные корчи» (животным вводили внутрибрюшинно 0,75% раствор уксусной кислоты), и модель термического раздражения «горячая пластинка», при воспроизведении которой животных помещают на медную пластину, нагретую до 54 °C. В первом случае эффект оценивали по количеству корчей, во втором – по времени нахождения животных на пластинке.

Данные по активности на модели «уксусные корчи» (ED_{50}) и острой токсичности (LD_{50}) известных лекарственных средств приведены в табл. 2.

Соединение 43 с хроменовым остовом (рис. 2), образующееся при взаимодействии *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола 40 с кротоновым альдегидом 2 (схема 8), в тестах с применением экспериментальных моделей боли, показал высокую анальгетическую активность, сопоставимую с препаратом сравнения, в качестве которого использовался диклофенак натрия (табл. 3) [40].

Выгодным отличием соединения 43 от других ненаркотических анальгетиков являет-

Таблица 2

Токсико-фармакологические характеристики известных анальгетических средств

Препарат	ED ₅₀ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	IS ₅₀ (LD ₅₀ /ED ₅₀)
Аспирин [39]	155	1600	10.3
Анальгин [39]	55	3300	60.0
Диклофенак натрия [40]	5	370	74.0

Таблица 3

Анальгетическая активность соединения 43 [40]

Препарат	Доза, мг/кг	«Уксусные корчи» (кол-во)	«Горячая пластина» (сек)
Соединение 43	10	1.0±0.1*	22.0±2.6
Диклофенак натрия	10	0.75±0.41*	33.4±2.3
Контроль		6.8±0.84	31.4±2.2

* P<0.001 относительно контроля.

ся умеренная токсичность (LD₅₀ превышает 1000 мг/кг), кроме того, соединение 43 обладает наибольшим среди этих веществ индексом селективности IS₅₀ = 238 при эффективной дозе 4.2 мг/кг (сравн. с табл. 2) [40].

Фармакологические исследования соединения 91 (рис. 3), полученного при взаимодействии эпоксида вербенола 72 с ванилином 77 (схема 15), обнаружили у него высокую анальгетическую активностью [41].

Экспериментальные данные (табл. 4) показывают, что (-)-энантиомер (-)-91 проявляет высокую анальгетическую активность в teste «уксусные корчи», не уступая по эффективности диклофенаку натрия, однако в teste «горячая пластина» соединение (-)-91 не проявило существенной анальгетической активности. Интересно, что (+)-энантиомер (+)-91, напротив, проявил высокую анальгетическую активность в teste «горячая пластина» и гораздо меньшую в teste «уксусные

корчи». Использование смеси соединений (+)-91/(-)-91 в соотношении 1 : 4, соответствующем соотношению стереоизомеров в коммерчески доступном вербеноне и распространенном в отечественном растительном сырье α-пинене 53, привело к получению агента, сочетающего высокую эффективность в teste «горячая пластина» и несколько меньшую эффективность в teste «уксусные корчи» с широкой ресурсной базой. Кроме того, LD₅₀ соединения 91 составляет более 1000 мг/кг, что говорит о том, что оно является существенно менее токсичным, чем другие ненаркотические анальгетики, такие как аспирин, анальгин и препарат сравнения диклофенак натрия (см. табл. 3) [41].

Эпоксид вербенола 72 при взаимодействии с *пара*-замещенными бензальдегидами (4-хлорбензальдегидом 73, 4-фторбензальдегидом 75 и 4-нитробензальдегидом 76) дает продукты с бензодиоксиновым островом 84, 86

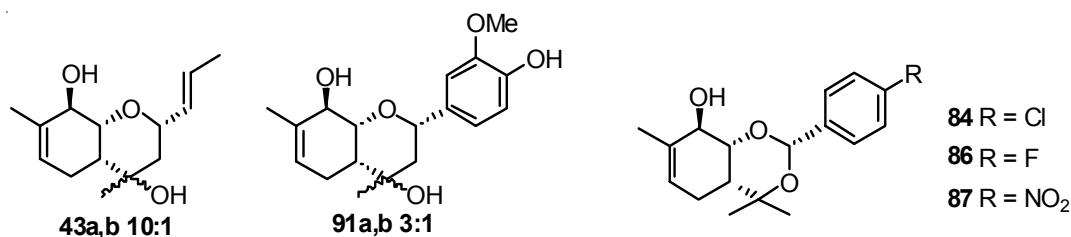


Рис. 3. Структуры соединений 43 a,b, 91 a,b, 84, 86 и 87

Таблица 4

Анальгетическое действие соединения 91 [41]

Препарат (доза, мг/кг)	«Уксусные корчи» (кол-во)	«Горячая пластинка» (сек)
Контроль	13.5±1.6	18.3±1.5
(+)-91	9.1±1.0* (-33%)	28.5±4.3* (+56%)
(-)-91	1.1±0.5* (-92%)	22.3±1.8 (+22%)
Контроль	8.4±0.84	20.4±2.2
Диклофенак натрия	0.75±0.41* (-91%)	33.4±2.3* (+64%)
Контроль	9.1±0.7	19.3±3.8
(-)-91 (8 мг/кг) + (+)-91 (2 мг/кг)	5.7±1.3* (-37%)	32.0±1.8* (+66%)

* P < 0.05 относительно контроля.

и 87 соответственно (схема 34, рис. 2). Фармакологические исследования показали, что данные соединения обладают существенной анальгетической активностью [42].

Действительно, при рассмотрении данных биологических испытаний (табл. 5) видно, что соединения 84, 86 и 87 обладают в дозе 10 мг/кг достоверной анальгетической активностью в тесте «уксусные корчи», при этом наиболее эффективным является соединение 84, однако в тесте «горячая пластинка» активность проявило только соединение 87. Стоит также отметить, что соединение 86 является умеренно токсичным, его LD₅₀ превышает 1000 мг/кг [42].

Заключение

Использование монтмориллонитовых глин для проведения реакций монотерпеноидов с альдегидами оказалось весьма плодотворным. Помимо обычных для кислотных гетерогенных катализаторов преимуществ, таких как отсутствие кислотных стоков, простая обработка реакционной смеси, в ряде случаев возможность регенерации и повторного использования катализатора и т.д., при использовании глин в реакциях терпеноидов

Таблица 5

Анальгетическое действие соединений 84, 86 и 87 [42]

Препарат (доза, мг/кг)	«Уксусные корчи» (кол-во)	«Горячая пластинка» (сек)
Контроль	9.1±0.7	19.3±9.1
86 (10 мг/кг)	5.5±1.1*	19.5±2.1
Контроль	8.4±0.84	20.4±2.2
84 (10 мг/кг)	1.0±0.1*	22.0±2.6
87 (10 мг/кг)	2.87±1.2*	37.5±4.1*

* P < 0.05 относительно контроля.

проявился и ряд других специфических особенностей. Действительно, в случаях использования в качестве исходных соединений полифункциональных веществ, а также в межмолекулярных превращениях большое значение начинают иметь такие факторы, как преимущественное закрепление на поверхности глины определенной конформации исходных или промежуточных соединений, задание определенной взаимной ориентации реагирующих молекул и т.д. В результате нередко превращения терпеноидов на глинах протекают по иным путям, нежели в присутствии традиционных кислотных катализаторов, что позволяет получать из возобновляемого растительного сырья в экологически приемлемых условиях новые интересные продукты, зачастую труднодоступные иными способами синтеза.

Благодаря способности монотерпеноидов разных структурных типов при протонировании перегруппировываться в карбокатионы с *пара*-ментановым остовом, целый ряд одних и тех же гетероциклических соединений может быть получен с использованием различных исходных терпеноидов, предоставляя синтетикам широкие возможности выбора субстратов. В то же время, многие полициклические соединения образуются только из монотерпеноидов определенного строения, имеющих определенное расположение функциональных групп.

Несмотря на то, что в ходе реакций затрагиваются многие, а иногда и все, имеющиеся в терпеноиде асимметрические центры, как правило, превращения протекают стереоселективно. Доступность многих монотерпеноидов в энантиомерно чистом виде позволяет получать оптически активные гетероциклические соединения, нередко в виде обоих энантиомеров.

В целом наиболее сложные многостадийные превращения наблюдаются при проведении реакций кислородсодержащих монотерпеноидов пинанового и каранового рядов с альдегидами, содержащими один или несколько кислородсодержащих заместителей. Именно это направление остается на настоящий момент наименее исследованным, работы в этой области могут позволить синтезировать в одну препаративную стадию новые сложные гетероциклические соединения.

Проведенные в настоящее время исследования физиологической активности гетероциклических соединений, синтезированных при взаимодействии монотерпеноидов с альдегидами, показали высокую перспективность их изучения в качестве ЦНС-активных соединений новых структурных типов, сочетающих высокую активность с низкой токсичностью.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 11-03-00010-а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Monteiro J.L.F., Veloso C.O. // Topics in Catal. 2004. V. 27, № 1–4. P. 169–180.
2. Swift K.A.D. // Topics in Catal. 2004. V. 27, № 1–4. P. 143–155.
3. Liu W. In. Studies in Handbook of Chiral Chemistry, Second Edition. (Ed. Ager, D.) // Taylor&Francis. Boca Raton. 2006. P. 59–74.
4. Ильина И.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. // ЖОрХ. 2008. Т. 44, № 1. Р. 11–31.
5. Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. // Mini Reviews in Organic Chemistry. 2008. V. 5. P. 345–354.
6. Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. Химия ароматических, гетероциклических и природных соединений (НИОХ СО РАН 1958–2008) / под ред. Пармона В.Н. // 2009. С 711–734.
7. McCabe R.W. In Inorganic Materials. (Eds. Bruce D.W., O'Hare, D.) // Wiley&Sons Ltd, Weinheim. 1992. P. 295–351.
8. Campanati M., Vaccari A. In Fine chemicals through heterogeneous catalysis. (Eds. Sheldon R.A., van Bekkum H.) // Wiley-VCH. Weinheim. 2001. P. 61–79.
9. Gil A., Gandia L.M. // Catal. Rev. Sci. Eng. 2000. V. 42, № 1–2. P. 145–212.
10. Busca G. // Chem. Rev. 2007. V. 107, № 11. P. 5366–5410.
11. De Stefanis A., Tomlinson A.A. G. // Catal. Today. 2006. V. 114, № 2. P. 126–141.
12. Ravichandran J., Sivasankar B. // Catal.: Present & Future. 1995. P. 161–166.
13. Fraile J.M., Garcia J.I., Gracia D., Mayoral J.A., Tarnai T., Figueras F. // J. Mol. Catal. A: Chem. 1997. V. 121, № 1. P. 97–102.
14. Kaiser R., Lamparsky D. // Helv. Chim. Acta. 1984. V 67, № 5. 1184–1197.
15. Волчо К.П., Корчагина Д.В., Татарова Л.Е., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А. // ЖОрХ. 1993. Т. 29, № 3. С 646–647.
16. Волчо К.П., Корчагина Д.В., Гатилов Ю.В., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А. // ЖОрХ. 1997. Т. 33, № 5. С. 666–677.
17. Волчо К.П., Татарова Л.Е., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Аульченко И.С., Ионе К.Г., Бархаш В.А. // ЖОрХ. 1994. Т. 30, № 5. С. 641–653.
18. Salakhutdinov N.F., Volcho K.P., Ilina I.V., Korchagina D.V., Tatarova L.E., Barkhash V.A. // Tetrahedron. 1998. V. 54, № 51. P. 15619–15642.
19. Volcho K.P., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F., Barkhash V.A. // Tetrahedron Lett. 1996. V. 37, № 34. P. 6181–6184.

20. Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А. // ЖОрХ. 1999. Т. 35, № 10. С. 1583–1584.
21. Волчо К.П., Татарова Л.Е., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А. // ЖОрХ. 2000. Т. 36, № 1. С. 41–48.
22. Il'ina I.V., Volcho K.P., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F., Mikhalkchenko O.S. // Helv. Chim. Acta 2011. V. 94, № 3. P. 502–513.
23. Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А. // ЖОрХ. 1999. Т. 35, № 10. С. 1583–1584.
24. Ильина И.В., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.А. // ЖОрХ. 2000. Т. 36, № 10. С. 1483–1492.
25. Ilina I.V., Volcho K.P., Korchagina D.V., Barkhash V.A., Salakhutdinov N.F. // Helv. Chim. Acta. 2007. V. 90, № 2. P. 353–368.
26. Ильина И.В., Корчагина Д.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. // ЖОрХ. 2010. Т. 46, № 7. С. 1002–1005.
27. Il'ina I.V., Volcho K.P., Korchagina D.V., Barkhash V.A., Salakhutdinov N.F. // Helv. Chim. Acta. 2006. V. 89, № 3. P. 507–514.
28. Яровая О.И., Корчагина Д.В., Гатилов Ю.В., Бархаш В.А. // ЖОрХ. 2002. Т. 38, № 6. С. 852–854.
29. Acharya S.P., Brown H.C. // J. Am. Chem. Soc. 1967. V. 89, № 8. P. 1925–1932.
30. Рудаков Г.А. Химия и технология камфоры // Лесная промышленность. М., 1976. С. 185.
31. Il'ina I.V., Volcho K.P., Korchagina D.V., Salnikov G.E., Genaev A.M., Karpova E.V., Salakhutdinov N.F. // Helv. Chim. Acta. 2010. V. 93, № 11. P. 2135–2150.
32. Jayaraman M., Srirajan V., Deshmukh A.R. A.S., Bhawal B.M. // Tetrahedron 1996. V. 52, № 10. P. 3741–3756.
33. Ильина И.В., Волчо К.П., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Бархаш В.В. // ЖОрХ. 1999. Т. 35, № 5. С. 699–709.
34. Ильина И.В., Корчагина Д.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. // ЖОрХ. 2010. Т. 46, № 7. С. 1006–1009.
35. Толстикова Т.Г., Павлова А.В., Морозова Е.А., Ильина И.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. 2-Метокси-4[(3aR,7aS)-3,3,6- trimetil-1,3,3a,4,5,7a-гексагидро-2-бензофуран-1-ил]фенол новое средство для лечения болезни Паркинсона. Пат. № 2436782; заявл. 10.06.2010; опубл. 20.12.2011.
36. Аминофф М.Д. Фармакотерапия паркинсонизма и других двигательных нарушений // Базисная и клиническая фармакология. Т.1 / под ред. Катцунга Б.Г. М.: Бином, 2007. С. 539–555.
37. White F.A., Bhangoo S.K., Miller R.J. // 2005. V. 4, № 10. P. 834–844.
38. Melnikova I. // Nature Reviews Drugs Discovery. 2010. V. 9, № 8. P. 589–590.
39. Сюбаев Р.Д., Машковский М.Д., Шварц Г.Я., Покрышкин В.И. // Хим.-фарм. журн. 1986. Т. 20, № 1. С. 33–39.
40. Толстикова Т.Г., Павлова А.В., Морозова Е.А., Ильина И.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. Применение 4,7-диметил-2-(проп-1-енил)-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол в качестве анальгезирующего средства. Пат. № 2418578; заявл. 08.12.2009; опубл. 20.05.2011.
41. Толстикова Т.Г., Павлова А.В., Морозова Е.А., Ильина И.В., Ардашов О.В., Корчагина Д.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. 2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол – новое анальгезирующее средство. Пат. № 2430100; заявл. 24.02.2010; опубл. 27.09.2011.
42. Толстикова Т.Г., Павлова А.В., Морозова Е.А., Ильина И.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. Производные 4,4,7- trimetil-2-фенил-4a,5,8,8a-тетрагидро-4H-бензо[1,3]диоксин-8-ола – в качестве анальгезирующих средств. Пат. № 2409353; заявл. 10.07.2009; опубл. 20.01.2011.

SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS BY INTERACTION OF ALDEHYDES WITH MONOTERPENOIDS IN THE PRESENCE OF MONTMORILLONITE CLAY

© O.S. Mikhalkchenko, K.P. Volcho, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov

Reactions of monoterpenes and their oxygen-containing derivatives with aldehydes leading to the formation of oxygen-containing heterocyclic compounds in the presence of montmorillonite clays are reviewed. The use of clays as the catalysts for these reactions allows the one-pot synthesis of optically active polycyclic compounds from available natural compounds. Some of the products obtained showed pronounced biological activity.

Key words: monoterpenes, aldehydes, heterocyclic compounds, clays, optical activity.

УДК 547.563.4'599

Посвящается 80-летию академика Г.А. Толстикова

ФЕНОЛЬНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ – ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ СТАБИЛИЗАТОРЫ ПОЛИМЕРОВ И МАТЕРИАЛОВ РАЗЛИЧНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

© А.В. Кучин, А.А. Королева, И.В. Федорова, О.А. Шумова, И.Ю. Чукичева

В обзоре изложены достижения в области поиска и изучения антиоксидантов, приведены краткие характеристики научных исследований, выделены приоритетные направления развития исследований, представлены результаты Института химии Коми НЦ УрО РАН по направленному синтезу терпенофенолов и использованию их в качестве стабилизаторов и антиоксидантов широкого спектра назначения.

Ключевые слова: антиоксиданты, стабилизаторы, фармакологическая активность, алкилирование, фенолы, терпеноиды, терпенофенолы.

Для Института химии Коми научного центра УрО РАН антиоксиданты – одна из основных исследовательских тем. Мы следим за движением научных исследований, связанных с познанием природы и свойств и расширением практики применения антиоксидантов, сотрудничаем с рядом авторитетных научных центров, занимающихся этой проблематикой, вносим свой вклад в разработку новых эффективных препаратов этой группы для техники и медицины.

Еще полтора века назад химики начали изучать радикалы. За не столь уж продолжительный срок общепринятое толкование этого фундаментального понятия не раз и существенно менялось, но предметом особого внимания ученых свободные радикалы стали не сразу. Это случилось после того, как была открыта их особая роль в протекании химических реакций. Лидерами изучения цепных процессов стали советский физико-химик Николай Николаевич Семенов и его английский коллега Сирил Норман Хиншелвуд. Их исследования цепных или разветвленных химических реакций предопределили огромной значимости технологический прорыв [1].

Исследования Хиншелвуда и Семенова позволили подойти к решению проблемы

изучения поведения свободных радикалов в живой клетке. Была сформирована свободно-радикальная теория старения и развития возрастных заболеваний (сердечнососудистых, онкологических, нейродегенеративных). Зародилась она уже около сорока лет назад и за прошедшие десятилетия нашла немало весомых подтверждений.

Во всех живых организмах протекают реакции с образованием активированных кислородных метаболитов (O_2^- , 1O_2 , H_2O_2 , HO^\bullet , OCl^- , RO_2^\bullet), среди которых присутствуют свободные радикалы. Неспаренный электрон может быть локализован на атомах углерода, серы, азота [2–3].

Свободные радикалы (СР) накапливаются по многим причинам: загрязненная окружающая среда, электромагнитные и радиационные излучение, плохое питание, стрессы, курение. Все эти факторы стимулируют образование радикалов в органах и тканях человека, являясь причинами различных заболеваний.

Большинство причин образования свободных радикалов неустранимы, задачу свести к минимуму их губительное действие одним из первых поставил академик Николай Маркович Эммануэль.

КУЧИН Александр Васильевич – д.х.н., Институт химии Коми НЦ УрО РАН, e-mail: kuchin-av@chemi.komisc.ru
КОРОЛЕВА Алла Альбертовна – к.х.н., Институт химии Коми НЦ УрО РАН, e-mail: alalkor@inbox.ru
ФЕДОРОВА Ирина Витальевна – к.х.н., Институт химии Коми НЦ УрО РАН, e-mail: fedorova-iv@chemi.komisc.ru
ШУМОВА Ольга Александровна – к.х.н., Институт химии Коми НЦ УрО РАН, e-mail: shumova_85@mail.ru
ЧУКИЧЕВА Ирина Юрьевна – к.х.н., Институт химии Коми НЦ УрО РАН, e-mail: chukicheva-iy@chemi.komisc.ru

Н.М. Эммануэль и его сотрудники обратили внимание на роль антиоксидантов (АО) – ловушек для свободных радикалов в клетке. Ученые детально исследовали на химическом и биохимическом уровне ингибиторы свободно-радикальных окислительных процессов. Под председательством Н.М. Эммануэля была разработана и начала осуществляться государственная программа «Биоантисидант» (1980-е гг.), которая позволила изучить молекулярную природу оксидативных процессов и окислительного стресса; исследовать процессы перекисного окисления липидов; разработать методы количественной оценки активности антиоксидантов. В результате были найдены способы регуляции оксидативных процессов [4–5].

Поиск и изучение новых биоантисидантов является важной проблемой современной физико-химической биологии, имеющей большое практическое значение. Препараты антиоксидантного типа действия составляют новую фармакологическую группу лекарственных средств, обладающих разнообразным спектром биологической активности. Установлена их высокая эффективность в медицинской практике [6].

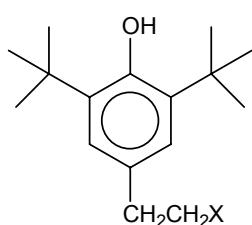
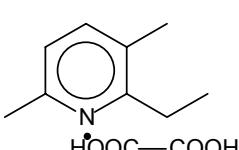
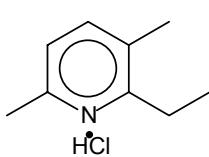
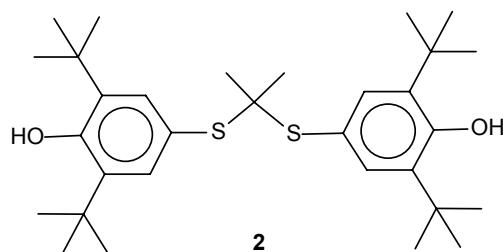
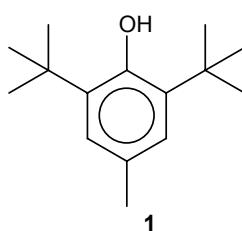
Учитывая значимость экзогенных АО для сохранения здоровья человека, в последнее время активизировались исследования в этом направлении. С одной стороны, проводится тестирование продуктов питания на содержание АО, а с другой – ведется поиск новых природных и синтетических АО. Важнейшим классом экзогенных АО являются низко- и высокомолекулярные фенольные соединения. Поскольку в организме образуются свободные

радикалы, различающиеся по химическим свойствам (жиро-, водорастворимые) и по времени жизни, то для эффективной защиты организма от них необходимо найти соответствующие им антиоксиданты.

Большинство антиоксидантов природного происхождения являются фенольными соединениями (функционально замещенные фенолы и полифенолы, флавоноиды, токоферолы, производные оксикоричных кислот) [7]. Природные антиоксиданты, в основном, используются в профилактических целях. Высокие ингибирующие свойства проявили такие флавоноиды как дигидрокверцетин, кверцетин и рутин [6; 8]. Флавоноиды очень распространены в природе и доступны, но для получения высокоэффективных препаратов на их основе требуется реализация дополнительных технологических процессов.

Из синтетических антиоксидантов наиболее исследован в эксперименте и клинике ионол **1**. Ионол обладает выраженной антиоксидантной активностью и推薦ен для местного применения при ожогах, обморожениях, язвах, при лечении рака мочевого пузыря. Он хорошо всасывается с поверхности кожи, накапливается в богатых липидами тканях и определяется в очаге поражения в концентрациях, достаточных для проявления терапевтического эффекта – 32–86 мг/кг.

Пробукол **2** – синтетический антиоксидант, выпускаемый за рубежом, применяют для снижения уровня холестерина, но в по-



$X = -\text{COOH}, -\text{NH}_2, -\text{OH}, -\text{CONH}_2$

3

4

5

ледние годы его сильно потеснили более эффективные статины.

К синтетическим антирадикальным средствам относится также эмоксипин **3** – ретинопротективное и антиоксидантное средство. Он обладает антигипоксической, ангиопротекторной, антиагрегационной активностью. Первоначально он был предложен для применения в офтальмологической практике, однако впоследствии с успехом стал применяться в лечении других заболеваний: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, нарушения мозгового кровообращения.

Получивший широкую известность в последнее время медицинский препарат мексидол **4** – антиоксидант, церебропротектор, ноотроп, транквилизатор, адаптаген. Применяется при нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, атеросклеротических нарушениях функций мозга, вегетососудистой дистонии, интоксикации нейролептиками, панкреатите, панкреонекрозе, перитоните, воздействии различных экстремальных факторов.

Фенозан **5** – антиоксидант из группы пространственно-затрудненных фенолов (противосудорожный препарат) препятствует окислению липидов клеточных мембран. Оригинальное лечебное средство, помогающее при лечении эpileпсии и больных с умственными отклонениями.

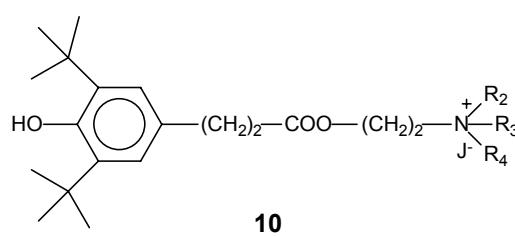
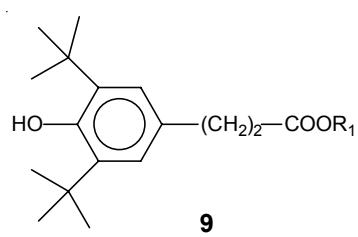
Ионол, эмоксипин, мексидол, фенозан – разработки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля (ИБХФ РАН).

Одним из наиболее перспективных и практически важных направлений в настоящее время является синтез гибридных соединений, которые сочетают антиоксидантную активность с адресной доставкой и способностью к структурным взаимодействиям с биосистемой. К их числу относятся синтезированные в ИБХФ РАН гибридные антиоксиданты – ИХФАНы **9**, **10** [9; 5]. В их структуру включены два фрагмента, обеспечи-

вающие антиоксидантную и антихолинэстеразную активности; кроме этого, они имеют боковой алкильный заместитель с различным содержанием углеродных атомов в алифатической цепи, обуславливающий гидрофобные свойства производных этого ряда. Такие антиоксиданты содержат в своей структуре гидроксиленольный фрагмент и заряженную якорную группировку с липофильным заместителем – «поплавком». Наличие в гибридной молекуле положительно заряженного атома азота позволяет удерживать АО на поверхности клеточных мембран. Для сохранения антиоксидантной активности якорная группировка должна быть отделена от фенольного кольца мостиковым фрагментом. Химический дизайн ИХФАНов, по мнению ряда авторов, позволяет рассматривать их в качестве перспективных препаратов для лечения болезни Альцгеймера [5]. Для подобных соединений обнаружен широкий спектр биологической активности – антимикробная, антивирусная, анальгетическая и др.

Другое важное направление, развивающееся в настоящее время – синтез гибридных соединений на основе гидрофильных био- и синтетических полимеров медицинского назначения и функциональных пространственно-затрудненных фенолов. На этом направлении возможно достижение высокой антиоксидантной активности в широком интервале значений гидрофильно-липофильного баланса.

Введение в состав полимерных цепей функциональных групп, различных по строению и физико-химическим и биологическим свойствам, является основным направлением в создании макромолекулярных лекарственных систем с заданными свойствами. В настоящее время этот подход широко используется при создании имплантатов, швовых материалов, лекарств с пролонгированным действием.



Использование полимеров при создании лекарственных препаратов методом химической модификации полимеров различными низкомолекулярными физиологически активными веществами имеет ряд преимуществ: помимо пролонгированности действия – повышение стабильности низкомолекулярного вещества, снижение его токсичности [10].

Благодаря высокой гидрофильности, макроцепи биополимеров, помимо собственной активности в отношении биологических объектов, могут осуществлять транспорт низкомолекулярных органических молекул ограниченно, либо полностью нерастворимых в воде. Создание гидрофильных транспортных комплексов полимер – гидрофобный низкомолекулярный агент – возможно на базе ковалентных, ионных связей и других механизмов взаимодействия.

Большая доля объема потребления синтетических антиоксидантов принадлежит производству полимерных материалов и резино-технических изделий. Исследования эффективности фенольных стабилизаторов в этих областях промышленности, в частности, в эластомерных композициях, представляют значительный практический интерес.

Среди химических процессов, протекающих в полимерах при их старении, наибольшую роль играет термоокислительная деструкция – превращения полимера под влиянием теплоты и кислорода. Эти процессы можно затормозить введением в полимер стабилизаторов.

В настоящее время диапазон применяемых антиоксидантов очень широк и включает в себя пространственно-затрудненные фенолы, фосфиты и фосфониты, вторичные ароматические амины и тиоэфиры. Многочисленные структурные модификации каждого подкласса являются ключом к получению специфических свойств, имеющих решающее значение для конкретного материала.

Фенольные антиоксиданты (ArOH) взаимодействуют с гидроперекисными радикалами:



По существу, в данной реакции не происходит исчезновение свободной валентно-

сти, а имеет место замена гидроперекисного радикала RO_2^\bullet на феноксильный ArO^\bullet . При этом эффект ингибиции достигается за счет большей стабильности ArO^\bullet , который практически не участвует в реакциях продолжения цепей. Высокая стабильность фенольных радикалов обусловлена делокализацией электронной плотности неспаренного электрона: чем больше степень делокализации, тем стабильнее радикал [11].

Благодаря высокой эффективности антиокислительного действия при высокой термической стойкости, низкой токсичности и дешевизне синтетические замещенные фенолы занимают отдельную нишу среди различных по назначению и химической структуре антиоксидантов. Пространственно-затрудненные фенолы (ионол, фенозаны) – антиоксиданты первого поколения – широко применяются как ингибиторы термоокислительной деструкции полимеров, масел, жиров и ингибиторы окислительных процессов в биологических системах, находят применение, прежде всего, в материалах, контактирующих с человеком. Этот класс фенолов имеет ряд преимуществ: определенная химическая формула; постоянные физико-химические характеристики; повышенная растворимость в углеводородах и почти полная нерастворимость в воде, отсутствие вкуса и запаха, относительно низкая токсичность.

Анализ структуры практически идеальных ингибиторов показывает, что они уже реализованы в наиболее эффективных известных стабилизаторах. Антиокислительная активность последних, по данным кинетических исследований, близка к теоретическому пределу, по крайней мере, в случае стабилизации полиолефинов [12].

Поскольку производные фенолов в качестве ингибиторов используются давно и в разных областях промышленности, вопрос о механизме их действия сравнительно хорошо изучен и описан [12; 13–15].

На сегодняшний день известны и активно применяются разнообразные антиоксиданты-стабилизаторы американского и европейского производства. Практически все ос-

новные и новые виды каучуков выпускаются с применением светлых стабилизаторов преимущественно замещенных фенолов [16]. Для этого класса стабилизаторов практически отсутствует верхняя критическая концентрация, они не проявляют также свойств инициаторов окисления при повышенных температурах и сильнее, чем вторичные амины, пассивируют катализическое действие металлов переменной валентности.

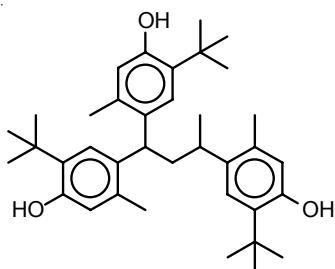
В качестве антиоксидантов применяются преимущественно производные 2,6-ди-трет-бутилфенола. Стабилизаторы серии Anox – высокомолекулярные фенольные антиоксиданты, использующиеся в процессе получения и конечного применения полимеров разнообразного назначения. Lowinox WSPTDS – неокрашенные фенольные антиоксиданты широкого круга эластомеров, полиолефинов и других пластиков. Широко используются такие стабилизаторы полимеров как Irganox 1076, Irganox 1010, Topanol.

В России сегодня существуют два основных производителя синтетических антиоксидантов – Стерлитамакский нефтехимический завод (СНХЗ) и Новочебоксарский «Химпром». СНХЗ специализируется на производстве фенольных антиоксидантов под торговой маркой «Агидол». Они используются на нефтеперерабатывающих предприятиях (присадки), в производстве синтетических каучу-

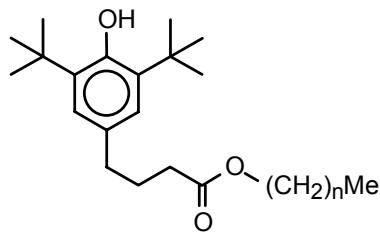
ков, резины, пластмасс, волокон и других полимерных материалов. Доля антиоксидантов составляет более половины от всего объема товарной продукции. «Химпром» выпускает специальные резинохимикаты – «Ацетоналил Н» и «Новантокс» – для индустрии каучуков, шин и РТИ.

Среди антиоксидантов российского производства следует отметить Агидол-1 (Ионол) (зарубежные аналоги – Naugard BHT, Vanlube PCX, CAO-3 Antioxidant, Lowinox, BHT). Ионол – эффективный стабилизатор широкого спектра полимерных материалов, различных видов каучуков, применяется в качестве антиоксиданта в производстве пищевых продуктов (пищевая добавка Е321). Является термостабилизатором полиолефинов, полистирола, термоплавких kleев и покрытий, защищает от окисления смазочные и трансформаторные масла, бензины, различные виды топлив. Ионол используется в качестве исходного соединения для синтеза различных производных пространственно-затрудненных фенолов, многие из которых обладают биологической активностью или находят применение в промышленности.

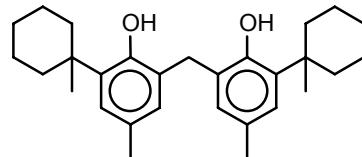
Агидол-2 – неокрашивающий и необесцвечивающий антиоксидант – используется для светлых изделий при стабилизации резин, пластмасс, волокон. Для предотвращения старения каучуков в процессе хранения на



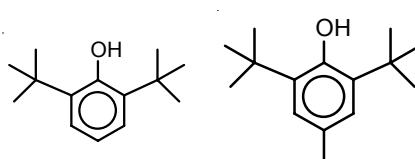
Topanol CA



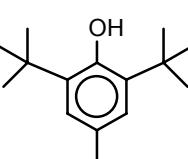
Anox, Irganox 1076



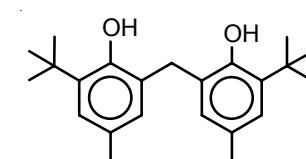
Lowinox WSP



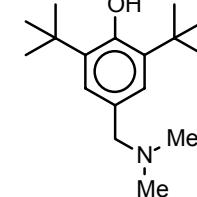
Агидол-0



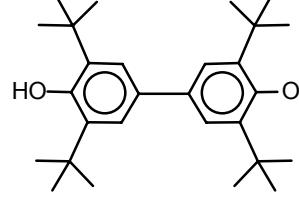
Агидол-1 (Ионол)



Агидол-2



Агидол-3



Агидол-5

стадии синтеза в их состав вводят противостарители. В ассортименте применяемых в шинной и резинотехнической промышленности химикатов-добавок 43% приходится на противостарители. Агидол-3 – ингибитор термополимеризации, позволяет продлить срок хранения топлив до 6 лет.

Актуальными в настоящее время остаются разработка и применение отечественных конкурентоспособных фенольных ингибиторов, которые в силу своего разнообразия представлены тремя основными группами: 1) коксохимические фенолы; 2) растительные фенолы и полифенолы и 3) синтетические ПЗФ – пространственно-затрудненные фенолы.

Эффективность коксохимических фенолов обеспечивают двухатомные фенолы – гидрохинон и пирокатехин, которые способны к образованию хинонов вследствие фенол-хинонных тautомерных превращений. Общим недостатком техногенных фенолов является их высокая растворимость в воде. По этой причине их применение представляет определенную экологическую опасность, поскольку может привести к их реэкстракции в сточные воды данного производства.

Активность каждого антиоксиданта существенно зависит от среды и условий его использования. В разных экспериментальных системах выявляемые антиоксидантные свойства соединений различны, что зависит как от типа окислительных реакций, так и от условий их протекания. Антиоксидантов, обладающих абсолютным защитным действием в условиях развития окислительного стресса, не существует. Антиоксидантные или прооксидантные свойства соединений необходимо рассматривать во взаимосвязи со средой и характером развития радикальных окислительных реакций.

Анализируя направления исследований в области стабилизации свойств полимерных материалов, можно выделить две основные тенденции. Первая относится к области синтетических антиоксидантов – это получение новых более эффективных антиокислителей, но, в отличие от разработок предыдущих лет, особое внимание в своих работах исследова-

тели уделяют повышению экологической безопасности технологии их синтеза. Вторая тенденция – это поиск и исследование антиоксидантов природного происхождения, не уступающих по эффективности синтетическим аналогам. Преимуществом данного направления является доступность и возобновляемость сырьевых ресурсов.

В связи с широким спектром применения фенолов представляется важным и интересным разрабатывать подходы к синтезу замещенных фенолов с использованием эффективных катализаторов.

Разработки Института химии Коми НЦ УрО РАН

Специалистами института разработаны технологичные пути синтеза *ортого*-терпенофенолов с различным структурным типом терпенового заместителя, основанные на высокой *ортого*-селективности процесса алкилирования на органоалюминиевых катализаторах. Показано, что фенолят алюминия является *ортого*-селективным катализатором алкилирования фенолов, в том числе изомерных крезолов и двухатомных фенолов, камфором: реакция проходит в организованной сфере катализатора с образованием *ортого*-изоборниловых фенолов. Установлено, что вероятная причина высокой селективности перегруппировки фенилизоборнилового эфира в присутствии фенолята алюминия основана на tandemной внутримолекулярной перегруппировке типа Кляйзена и Вагнера-Меервейна в организованной сфере алюминия [17–19].

Реакция С-алкилирования фенола **11** камфором **12** проходит через образование фенилизоборнилового эфира **13** с последующей его перегруппировкой (схема 1). Проведение реакции алкилирования при низкой температуре позволяет остановить реакцию на стадии О-алкилирования, и в этом случае возможно селективное получение фенилизоборнилового эфира **13**. Повышение температуры приводит к перегруппировке эфира в алкилфенол **14**.

На примере алкилирования камфором изомерных крезолов и двухатомных фенолов

в присутствии феноксидов или алкооксидов алюминия показано влияние структуры исходного фенола и соотношения реагентов на селективность и состав продуктов реакции [20–21].

При алкилировании изомерных крезолов камфором в присутствии крезолятов алюминия происходит *ортого*-замещение, однако, на стерео-селективность процесса влияет положение метильной группы (схема 2). Алкилирование *мета*- и *пара*-крезолов с образова-

нием 2-изоборнилкрезолов проходит селективно при использовании избытка исходного крезола. Для *ортого*-крезола характерно снижение селективности в этих условиях; 2-мethyl-6-изоборнилфенол селективно образуется при эквимолярном соотношении исходных компонентов (при соотношении *ортого*-крезол: камфор 1:1).

Поскольку 2,6-дизоборнил-4-метилфенол обладает широким спектром фармакологической активности, включающей антиокси-

Схема 1

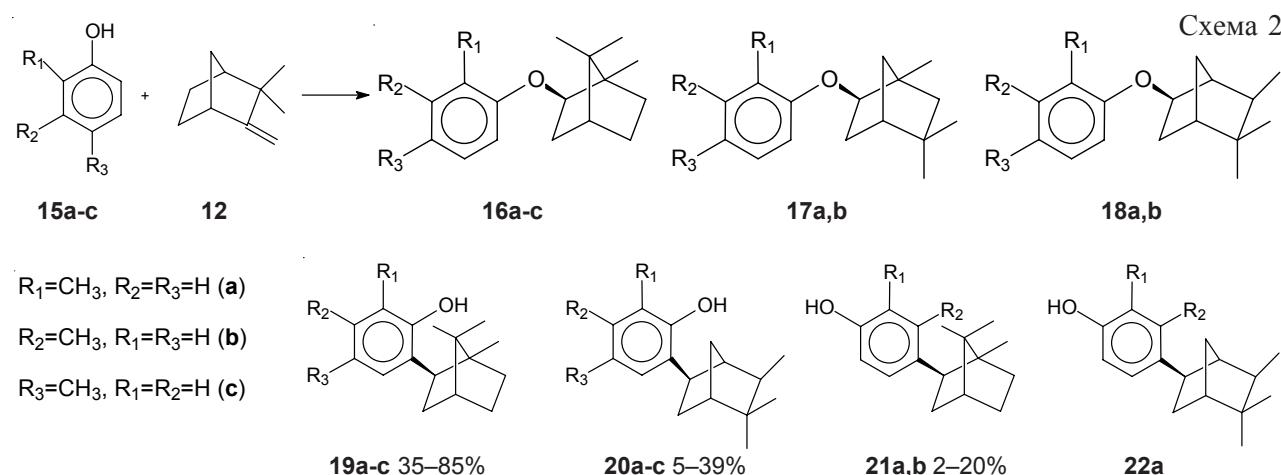
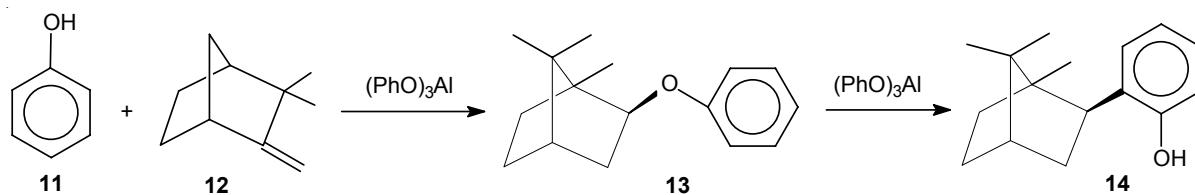
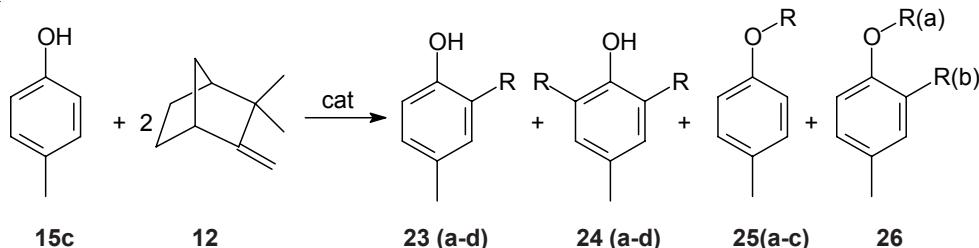


Схема 3



cat= KSF; H_2SO_4 ; цеолит Ц-10; фибан К-1; $(iPrO)_3Al$; AlH_3 ; $AlCl_3$; $(iBu)_2AlH$; $EtAlCl_2$; $LiAlH_4$

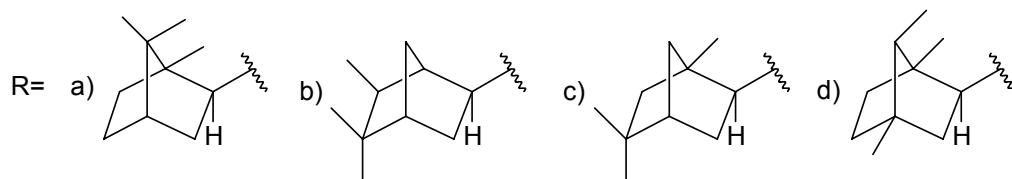
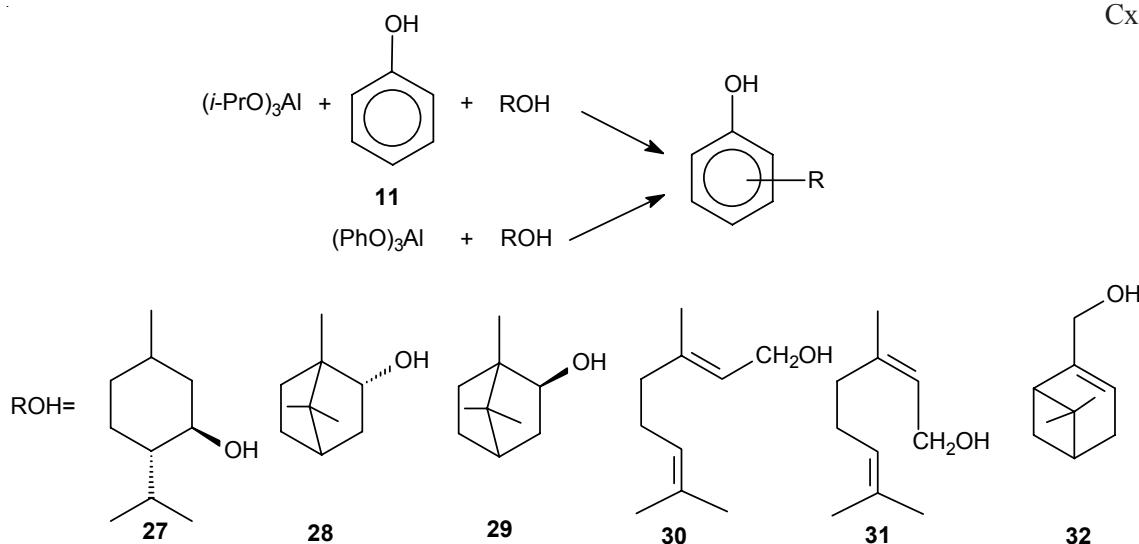


Схема 4



дантное, гемореологическое, антитромбоцитарное, антитромбогенное действие и увеличение мозгового кровотока, проведен цикл исследований по изучению различных кислотных катализаторов (Н-кислот и кислот Льюиса) гомогенного и гетерогенного характера для разработки технологичного метода синтеза **24a**. В качестве катализаторов для алкилирования *n*-крезола **15с** камfenом **12** исследовали: монтмориллонит KSF, цеолит Ц-10, фибан К-1 и серную кислоту; $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$, AlH_3 , AlCl_3 , $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, EtAlCl_2 , LiAlH_4 (схема 3).

В результате этой серии проведенных исследований предложены способ получения изокамфилфенолов с использованием глины монтмориллонит KSF и способ синтеза фенилизоборниловых эфиров в присутствии цеолитов. Однако для синтеза 2,6-диизоборнил-4-метилфенола селективным катализатором является крезолят алюминия.

Взаимодействие фенолов с терпеноальдегидами спиртами – одна из стратегий, обусловленная практической значимостью продуктов реакции и доступностью сырья. Предложена новая реакция феноксида алюминия с терпеноальдегидами спиртами. При исследовании продуктов алкилирования фенола моноциклическим терпеноидом ментолом **27**, бициклическими монотерпеноальдегидами спиртами борнеолом **28** и изоборнеолом **29**, аллильными спиртами (гераниолом **30**, неролом **31**, миртенолом **32**) в присутствии фенолята алюминия

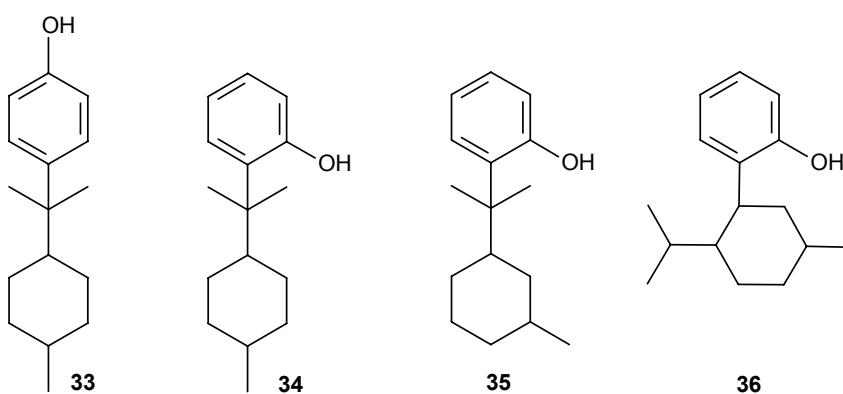
$(\text{PhO})_3\text{Al}$ и изопропилата алюминия $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ были обнаружены некоторые закономерности протекания процесса, которые обусловлены природой аллоксида алюминия, алкилирующего агента и температурой реакционной смеси (схема 4). Реакция в данном случае проходит в координационной сфере алюминия.

Структура спирта оказывает влияние на возможность координации его гидроксильной группы с органоалюминиевым соединением и далее на взаимодействие с ароматическим ядром. Кроме того, от строения спирта зависит и строение карбкатиона, наличие которого также вносит свой вклад в образование продуктов алкилирования.

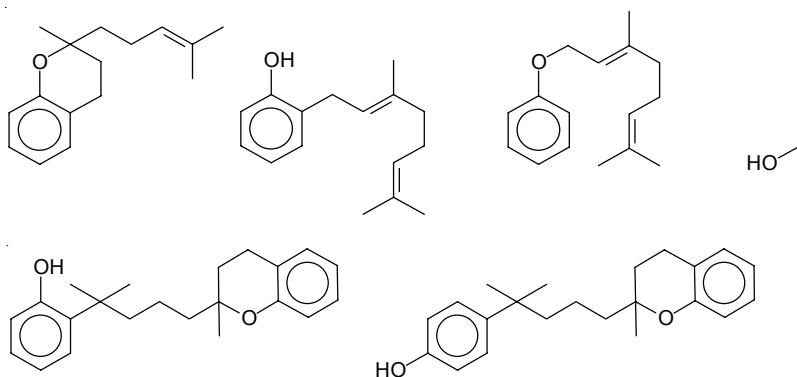
Алкилирование фенолята алюминия, который одновременно является *ортого*-ориентирующим катализатором, ментолом приводит к образованию преимущественно соединений С-алкилирования (**33–36**). Отличительной особенностью является образование *пара*-замещенного фенола **33** с выходом 60%.

В случае взаимодействия фенола с ментолом в присутствии эквимолярных количеств $(i\text{-PrO})_3\text{Al}$ происходит алкилирование фенола *изо*-пропилат-катионом при полном отсутствии продуктов взаимодействия ментола с фенолом.

Предложенный метод позволяет получать аналоги природных терпенофенолов, обладающих биологической активностью [22–26].



Например, при алкилировании фенолята алюминия гераниолом выделены продукты O- и C-алкилирования фенола карбкатионом, образующимся в результате отрыва OH-группы спирта, и продукты внутримолекулярной карбо- и гетероциклизации:



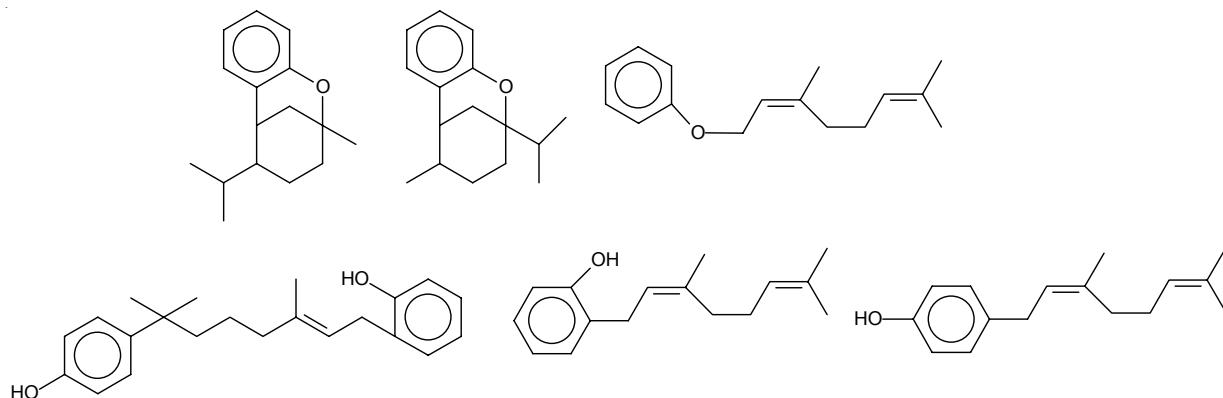
В природе пренилированные ароматические вещества образуются путем атаки пренилфосфатов на *ортто*- или *пара*-положение фенолов [27]. По этому пути, например, синтезируется изопентенилгидрохинон – один из сильнейших антимутагенов, эффективно защищающий животных от мутагенного действия ультрафиолетового излучения. Ароматические соединения, содержащие конденсированные

бензольное и пирановое кольца, повсеместно распространены в природе, так как *ортто*-пренилфенолы способны образовывать гетероциклическую систему бензофурана. К наиболее простым веществам, синтезированным таким способом, относятся прекоцены. В биосинтезе хроманов могут принять участие и более сложные изопреноиды.

Так, 20-звенная углеродная цепь геранилгераниола служит предшественником при построении α -токоферола (витамин E). Большое распространение в природе имеют диарилалканоиды. Наибольшую известность получил

желтый природный краситель – куркумин. Вещества, в которых бензольные кольца разделены двумя атомами углерода, относятся к группе стильтенов. Среди них особый интерес представляет ресвератрол, антиоксидантные свойства которого превосходят в десятки раз токоферол [28].

Исследование алкилирования фенола неролом в присутствии органоалюминиевых соединений показало, что происходит преимущественно *ортто*-замещение ароматического ядра. В ряде случаев нерол претерпевает циклизацию; доля продуктов аллильной перегруппировки, как и в случае с гераниолом, незначительна [26]:



В последние десятилетия значительное внимание уделяется хиральным веществам, которые имеют большое значение для медицины. Именно поэтому исследования хиральных фенольных антиоксидантов в рацемической и энантиомерной форме являются актуальными. Несколько хиральных препаратов широкого спектра действия были разработаны на основе фенольных антиоксидантов, примеры Tazofelone в США и его аналог в Японии [29].

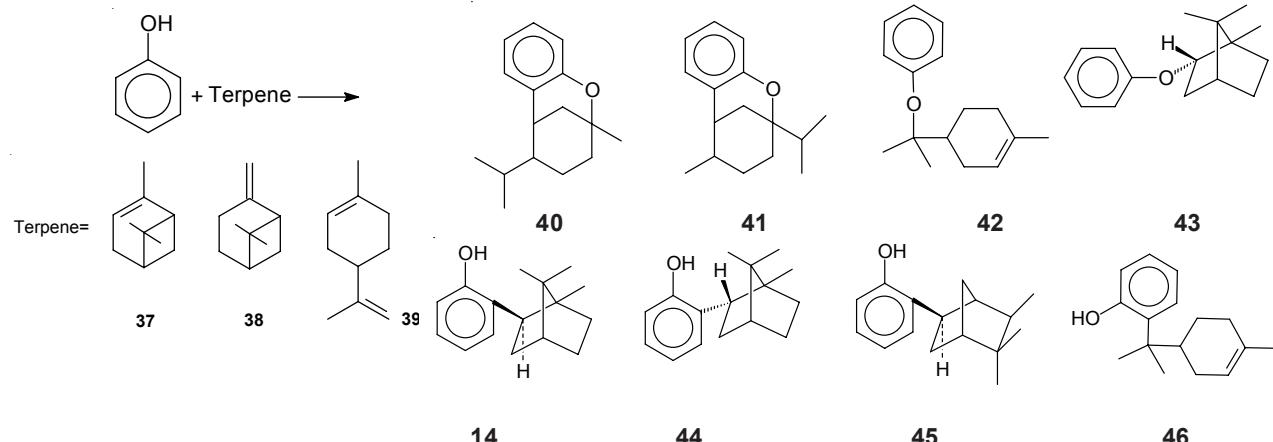
Нами синтезированы индивидуальные хиральные терпенофенолы и показаны диастереомерные эффекты. Показано, что алкилирование фенола избытком оптически активного (-)- β -пинена **37** или (+)- α -пинена **38** в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ является селективным способом получения оптически активных 2-борнилфенола **44** и борнилового эфира фенола **43**. Алкилирование фенолов α - и β -пиненами, дипентеном **39** (лимоненом) в присутствии $(\text{PhO})_3\text{Al}$ является методом направленного синтеза хроманов **40** и **41** (схема 5) [30–32].

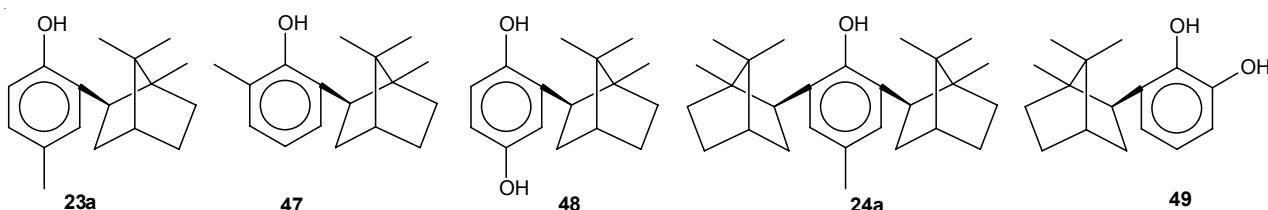
Определена антиоксидантная активность синтезированных нами терпенофенолов и перспективность их использования в качестве антиокислителей и стабилизаторов различного назначения [33]. Проведена оценка эффективности терпенофенолов в качестве стабилизаторов эластомеров на базе Волгоградского государственного технического университета в сравнении с широко применяемыми в настоящее время в резиновой промышленности противостарителями аминного типа: Диафеном ФП (N' -фенил- N' -изопро-

пил- n -фенилендиамин) и Нафтамом 2 (фенил- β -нафтиламин), и противостарителем фенольного типа 2,6-дизопропил-4-метилфенол (Ионол или Бисалкофен БП) [34]. Необходимость замены Нафтама 2 связана с его канцерогенностью, а Диафена ФП и его импортных аналогов с тем, что в процессе эксплуатации изделия они улетучиваются. Кроме того, производство Диафена ФП на ОАО «Азот» (г. Кемерово) закрыто.

Стабилизирующая эффективность терпенофенолов в резиновых смесях на основе каучука общего назначения СКИ-3 исследовалась в сравнении с фенольным противостарителем Ионолом. Испытания образцов в условиях ускоренного старения показали, что значения вязкости всех образцов снизились по сравнению с образцами до старения и находятся на уровне с ионолом. Показатель пеппада вязкости свидетельствует об эффективности исследуемых стабилизаторов: уменьшение этого показателя соответствует увеличению антиокислительной стабильности каучука. Образец резиновой смеси, содержащий 4-метил-2-изоборнилфенол **23a**, в данной серии испытаний показал лучшие физико-механические свойства, что свидетельствует об эффективности стабилизирующего действия фенола **23a**. Температура распада образцов каучука, содержащих терпенофенолы, смещается в область более высоких температур. В присутствии 4-метил-2-изоборнилфенола температура начала распада образцов на 30 °C выше, чем в присутствии ионола.

Схема 5





Наименьшей потерей прочности при разрыве обладают образцы, содержащие 4-метил-2-изоборнилфенол **23а**: прочность на 30% больше применяемого в промышленности Нафтама 2. Эти образцы обладают лучшими показателями изменения относительного удлинения – на 60% меньше по сравнению с упомянутым выше Нафтамом 2. С целью подтверждения того факта, что 4-метил-2-изоборнилфенол **23а** выполняет роль ингибитора термоокислительных процессов в каучуке, проведены термографические испытания.

Полученные орто-терпенофенолы **47**, **48** были испытаны как стабилизаторы синдиотактических полистиролов в Варшавском исследовательском институте промышленной химии. Сравнение проводили с широко используемыми стабилизаторами полимеров Irganox 1076, Irganox 1010, Topanol [35].

Совместно с Ангарским заводом полимеров проведена экспериментальная оценка одно- и двухатомных терпенофенолов в качестве ингибиторов процессов полимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза бензинов и установлена зависимость ингибирующей активности испытанных соединений от их строения [36–37]. Среди испытанных образцов выявлено два соединения: 2,6-диизоборнил-4-метилфенол **24а** и 3-изоборнилпирокатехин **49** со сверхвысокой ингибирующей активностью, превышающей аналогичный показатель их структурных аналогов с третбутильными заместителями – ионола и третбутилпирокатехина. Остальные образцы терпенофенолов существенно уступают по ингибирующей активности.

Ингибирующая активность 2,6-диизоборнил-4-метилфенола **24а** превышает аналогичные показатели ионола при расходах ингибитора к массе перерабатываемого пироконденсата во всем интервале концентраций, при

этом ингибирующая активность известного и синтезированного нами ингибитора прямо пропорциональна расходу фенолов в обоих образцах пироконденсатов. Степень ингибирования 2,6-диизоборнил-4-метилфенола уже при минимальном расходе – 0,01 масс.% составляет ~50%, что значительно выше, чем у ионола, эффективность которого при минимальных расходах в сравнении с предлагаемым ингибитором не просто значительно ниже, а даже отрицательна и во всем интервале концентраций не превышает эффективности терпенофенола.

Нами экспериментально испытан в качестве ингибитора промышленных радикальных процессов (нежелательной термополимеризации) 3-изоборнилпирокатехин **49**. Ингибирующая активность 3-изоборнилпирокатехина, в сравнении с *трет*-бутильным производным пирокатехина, оказалась выше во всей области концентрационной зависимости.

Применение синтезированных нами терпенофенолов в качестве ингибиторов термополимеризации при переработке пироконденсатов позволяет с высокой эффективностью ингибировать нежелательный процесс образования термополимеров, что позволит увеличить межремонтный пробег ректификационных колонн, кипятильников и теплообменников нефтеперерабатывающих производств. Для промышленности это может привести значительный экономический эффект.

Низкая токсичность терпенофенолов (для синтезированных нами терпенофенолов и их производных $LD_{50} \sim 5$ г/кг) обуславливает возможность применения их в качестве пищевых антиоксидантов.

Совместные с Научно-исследовательским институтом фармакологии Сибирского отделения РАМН исследования позволили выявить из серии синтезированных терпено-

фенолов перспективные соединения для создания лекарственных препаратов.

В России сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в качестве причин смертности, составляя более 50% всех смертельных исходов. Причем наблюдается устойчивая тенденция к росту этого показателя. Одним из основных и универсальных механизмов гемореологических расстройств, возникающих при острых нарушениях мозгового и коронарного кровообращения, является оксидантный стресс. Поэтому современным направлением поиска эффективных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний является разработка препаратов, обладающих антиоксидантной и органопротекторной активностью.

Среди низкотоксичных и высокоактивных антиоксидантов из группы терпенофенолов найдена новая лекарственная субстанция – Диборнол® **24а**, обладающая мультитаргетным механизмом действия с нейропротекторной активностью. Соединение **24а** выбрано как наиболее активное, проявляющее антиоксидантную, гемореологическую, эндотелийпротекторную, церебропротекторную активность на моделях патологических состояний: неполной и тотальной ишемии головного мозга, сахарном диабете, преждевременном старении [38–44]. Выраженность отдельных видов активности сопоставима или превосходит используемый в медицинской практике пентоксифиллин, который внесен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в РФ. Завершены доклинические испытания наиболее перспективной субстанции на основе **24а**: исследованы хроническая токсичность и специфические виды токсичности препарата. В результате подготовлен инновационный проект по производству фармакологической субстанции Диборнола, способной конкурировать на мировом фармацевтическом рынке в качестве эффективного и доступного препарата для лечения социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета.

Результаты исследований послужили обоснованием перспективности терпенофе-

нолов при создании новых лекарственных средств. Кроме того, синтезированные нами полусинтетические терпенофенолы в сравнении с используемыми в промышленности антиоксидантами-стабилизаторами более активны, нетоксичны, поэтому спектр их применения может быть самым широким.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семенов Н.Н. О некоторых проблемах химической кинетики и реакционной способности. М.: Изд-во АН СССР, 1958. 686 с.
2. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Оксилитерный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
3. Etsuo Niki. Assessment of Antioxidant Capacity in vitro and in vivo // Free Radical Biology & Medicine. 2010. 49. Р. 503–515.
4. Эмануэль Н.М. Хим. физика. 1982. №1. С. 91.
5. Химическая и биологическая кинетика. Новые горизонты / под ред. Е.Б. Бурлаковой, С.Д. Варфоломеева, Г.Е. Заикова, С.С. Злотского, Д.Л. Рахманкулова и А.Е. Шилова. М.: Химия, 2005. 650 с.
6. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. Томск: Изд. Том. ун-та, 2005. 228 с.
7. Olson J.A. // J. Natur. 1989. 119 Р. 105; Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противокислительные вещества. Л.: Наука, 1985. 232 с.
8. Пат. 2270204 РФ / Гоготов А.Ф., Цветков В.В., Бабкин В.А. Ингибитор термополимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза // Б.И. 2006. № 5.
9. Никифоров Г.А., Белостоцкая И.С., Вольева В.Б., Комиссарова Н.Л., Горбунов Д.Б. Биоантиоксиданты «поплавкового» типа на основе производных 2,6-дитретбутил-фенола // Биоантиоксиданты. Научный вестник мед акад. Тюмень, 2003. С. 50–51.
10. Арефьев Д.В., Белостоцкая И.С., Вольева В.Б., Домнина Н.С., Комиссарова Н.Л., Сергеева О.Ю., Хрусталева Р.С. Ингибитор термополимеризации при переработке жидких продуктов пиролиза // Изв. АН. Сер. хим. 2007. № 4. С. 751.
11. Elmar R. Altwicker. The chemistry of stable phenoxy radicals // Chemical Reviews. 1967. V. 67, № 5. Р. 475–531.

12. Гурвич Я.А., Кумок С.Т., Лопатин В.В., Старикова О.Ф. Фенольные стабилизаторы. Состояние и перспективы // Нефтеперерабатывающая и нефтехимическая промышленность. Вып. № 5. М.: Издво ЦНИИТЭ нефтехим., 1990. 74 с.
13. Ершов В.В., Никифоров П.А., Володькин А.А. Пространственно-затрудненные фенолы. М.: Химия, 1972. 352 с.
14. Пиотровский К.Б., Тарасова З.Н. Старение и стабилизация синтетических каучуков и вулканизатов. М.: Химия, 1980. 264 с.
15. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты: реакционная способность и эффективность. М.: Наука, 1988. 247 с.
16. Фроликова В.Г., Яловая Л.И. Обзор и перспективы развития рынка химикатов-добавок в России и за рубежом // Мир шин. 2006. № 9. С. 35.
17. Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Спирихин Л.В., Борбулевич О.Я., Чураков А.В., Белоконь А.И. Алкилирование фенола камfenом в присутствии фенолята алюминия // Химия и комп. моделир. Бутлеровские сообщения. 2003. № 1. С. 9–13.
18. Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Природные и синтетические терпенофенолы // Рос. хим. журн. 2004. Т.48, №3. С.21.
19. Чукичева И.Ю., Спирихин Л.В., Кучин А.В. Молекулярная tandemная перегруппировка при алкилировании фенола камfenом // ЖОрХ. 2008. Т. 44, № 1. С. 69.
20. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Матвеев Ю.С., Кучин А.В. Катализическое алкилирование пирокатехина камfenом // ЖОХ. 2012. Т. 82, № 6. С. 1130.
21. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Буравлев Е.В., Супоницкий К.Ю., Кучин А.В. Алкилирование резорцина камfenом в присутствии фенолята и изопропилата алюминия // ЖОХ. 2012. Т. 82, № 8. С. 1354.
22. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Алкилирование фенола ментолом с использованием алкоксидов алюминия // ХПС. 2008. №4. С. 363.
23. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Кучин А.В. Новая реакция феноксида алюминия с терпеновыми спиртами // Докл. АН. 2010. Т. 434, № 6. С. 768.
24. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Ягольницкая В.А., Кучин А.В. Некоторые закономерности алкилирования фенола борнеолом и изоборнеолом при действии алкоксидов алюминия // ХПС. 2011. № 1. С. 48.
25. Королева А.А., Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Кучин А.В. Алкилирование фенола миртенолом // ХПС. 2011. № 4. С. 494.
26. Чукичева И.Ю., Королева А.А., Федорова И.В., Кучин А.В. Алкилирование фенола неролом в присутствии органоалюминиевых соединений // ХПС. 2012. № 4. С. 485.
27. Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. Новосибирск: Наука, 2000. 664 с.
28. Frankel E.N., German J.B., Prof J.E. Kinsella, Parks E., Kanner J. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine // Lancet. 1993. 341. P. 454–457.
29. Kato Тю, Ozaki Тю, Tamura K., Suzuki Y., Akima M., Ohi N. Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 1,2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-(aminopropyl) thiazolidinones // J Med Chem. 1998. 41. P. 4309-16.
30. Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Шумова О.А. Алкилирование фенолята алюминия ненасыщенными монотерпенами // Докл. АН. 2011. Т. 437, № 6. С. 776.
31. Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Кучин А.В. Алкилирование 2-нафтола терпенами с использованием алюминийсодержащих соединений. Часть 2. Алкилирование 2-нафтола β-пиненом // Бутлеровские сообщения. 2011. Т.26, №12. С.1.
32. Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Кучин А.В. Алкилирование фенола β-пиненом // ХПС. 2012. № 1. С. 42.
33. Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Федорова И.В., Борисенков М.Ф., Кучин А.В. Антиоксидантные свойства терпенофенолов и их аминометильных производных // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 12. С. 2220.
34. Новаков И.А., Новопольцева О.М., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Соловьевна Ю.Д. Оценка стабилизирующего действия терпенофенольных соединений в процессе старения полизопренового каучука СКИ-3 // Известия Волгоградского государственного технического университета. 2010. № 7. С. 133–137.
35. Ewa Kowalska, Wincenty Skupinski, Tomasz Wozniewski, Zbigniew Wielgosz, Marek Borensztejn. Stabilization of Syndiotactic Polystyrene Obtained in Presence of $CpTiCl_2(OC_6H_4Cl)/MAO$ Catalyst //

Polymers and Polymer Composites. 2003. V. 11, № 2. P. 153.

36. Гоготов А.Ф., Батура И.И., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Левчук А.А., До Тьем Тай, Баранов О.И., Пученин Е.В. Инновации в ингибиравании. Терпенофенолы – новое поколение высокоеффективных ингибиторов полимеризации для процессов переработки жидких продуктов пиролиза // Нефтепереработка и нефтехимия. 2011. № 1. С. 27.

37. Гоготов А.Ф., Чукичева И.Ю., Левчук А.А., Буравлев Е.В., До Тьем Тай, Батура И.И., Кучин А.В. Пространственно затрудненные терпенофенолы в качестве эффективных ингибиторов термополимеризации пиролизных производств // ХРС. 2011. № 4. С. 287.

38. Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Иванов И.С., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Краснов Е.А. Нейропротекторные эффекты диборона и механизмы действия при ишемии головного мозга // Вестн. РАМН. 2009. № 11. С. 12.

39. Жданкина А.А., Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Колосова Н.Г., Фурсова А.Ж., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Логвинов С.В. Морфологические аспекты применения полусинтетического антиоксиданта диборнола при инволюционной центральной хориоретинальной дегенерации у крыс линии OXYS // Бюл. сиб. мед. 2009. № 3. С. 27.

40. Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Краснов Е.А.

Гемореологические эффекты производного орто-изоборнилфенола в условиях ишемии головного мозга у крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 149, № 6. С. 660.

41. Жданкина А.А., Плотников М.Б., Варакута Е.Ю., Иванова И.С., Кон Г.А., Кучина А.В., Чукичева И.Ю., Логвинов С.В. Эффективность применения антиоксидантов группы пространственно затрудненных фенолов при фотодегенерации сетчатки // Бюл. сиб. мед. 2010. 5. С. 32.

42. Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Краснов Е.А. Синтез и биологическая активность производных орто-изоборнилфенола // Хим.-фарм. журн. 2010. Т. 44, № 10. С. 9.

43. Плотников М.Б., Иванов И.С., Смольякова В.И., Чернышева Г.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Краснов Е.А. Антиоксидантная активность производного орто-изоборнилфенола при ишемии головного мозга у крыс // Вопр. биолог., мед. и фарм. химии. 2010. № 5. С. 23.

44. Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Плотников М.Б., Яновская Е.А., Гурто Р.В., Удут В.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Фармакокинетика фенольного антиоксиданта 4-метил-2,6-диизоборнилфенола при внутривенном введении // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т. 74, № 9. С. 20.

PHENOLIC ANTIOXIDANTS – HIGHLY STABILIZING POLYMERS AND MATERIALS FOR DIFFERENT PURPOSES

© A.V. Kutchin, I.V. Fedorova, O.A. Shumova, A.A. Koroleva, I.Yu. Chukicheva

In the review achievements in the field of search and studying of antioxidants are stated, brief characteristics of scientific researches are resulted, priority directions of development of researches are allocated, results of Institute of Chemistry of Komi Science Center on the directed synthesis of terpenophenols and are presented to their use as stabilizers and antioxidants of a wide spectrum of purpose.

Key words: antioxidants, stabilizers, pharmacological activity, alkylation, phenols, terpenoids, terpenophenols.

УДК 547.596.2

Посвящается 80-летию академика Г.А. Толстикова

(+)- δ -КАДИНОЛ: СТРОЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ

© Ю.А. Халилова, И.А. Загреева, Ф.А. Валеев

(+)- δ -Кадинол относится к редко встречающимся сесквитерпеноидам. Сообщаются некоторые природные источники, история установления строения и необычные превращения (+)- δ -кадинола, контролируемые структурой.

Ключевые слова: (+)- δ -кадинол, (-)- δ -кадинол, элеутезиды, торреол, муролен.

В 1999 г. по предложению Генриха Александровича и при тесном с ним взаимодействии мы приступили к изучению сесквитерпенового бициклического спирта (+)- δ -кадинола **1** [1] в плане его использования в синтезах, недавно к тому времени обнаруженных в мягких кораллах элеутезидов **2** – цитотоксических морских дiterпеновых метаболитов [2]. Содержание этих соединений в мягких кораллах, имеющих ограниченный ареал распространения, настолько мало, что не могло обеспечить полномасштабные биологические испытания. Поэтому оригинальность строения и практическая важность элеутезидов стимулировали работы по их химическому синтезу. Уже во второй половине 90-х гг. XX в. были разработаны 2 схемы синтеза элеутеробина и саркодиктиина, основанные на использовании (+)-карвона **3** [3] и (-)- α -фелландрена **4** [4]. Предложенная структура (+)- δ -кадинола как нельзя лучше подходила для вы-

хода к ключевым синтонам для элеутезидов. Являясь сесквитерпеноидом, (+)- δ -кадинол **1** более «продвинут» в направлении элеутезидов, а расщепление двойной связи, находящейся в нужном положении цикла А, в одну стадию открывает возможности для наращивания боковых цепей и их замыкания в 10-членный элеутезидный цикл в соответствии с известной стратегией [3c]. Однако в химическом поведении этого сесквитерпеноида еще оставались некоторые загадки, которые необходимо было разрешить, прежде чем приступить к разработке схемы синтеза элеутезидов (рис. 1).

В природе δ -кадинол существует в обеих энантиомерных формах. Правовращающий (+)- δ -кадинол **1** был выделен в 1922 г. из листьев *Torreya nucifera Sieb at Zucc* (Taxaceae) и получил соответствующее название «торреол»; другое его название – сесквигвайол [5]. Более богатым на названия оказался его ан-

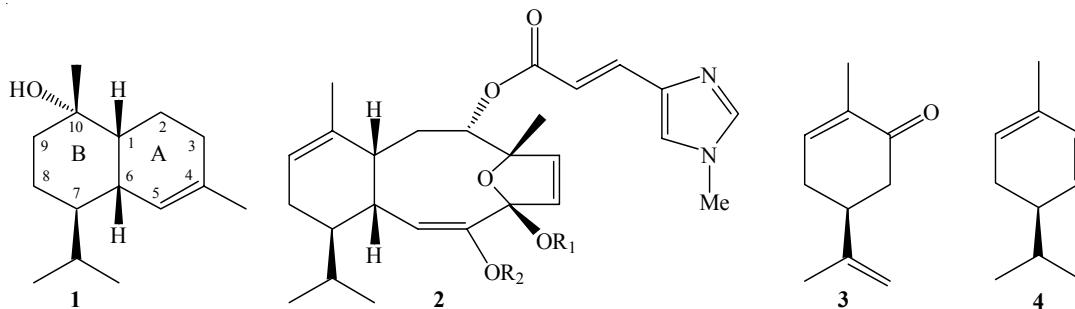


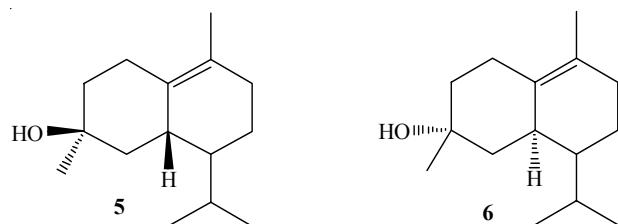
Рис. 1

ХАЛИЛОВА Юлия Александровна, Институт органической химии УНЦ РАН, e-mail: sinvmet@anrb.ru
ЗАГРЕЕВА Ирина Александровна – к.х.н., Институт органической химии УНЦ РАН, e-mail: valeev@anrb.ru
ВАЛЕЕВ Фарид Абдулович – д.х.н., Институт органической химии УНЦ РАН, e-mail: valeev@anrb.ru

типод (-)- δ -кадинол, первое сообщение о котором датируется 1956 г. [1а]. Он назывался албикайолом, пилгеролом, цедреланолом и ламбертоном [5]. По тем временам подобная ситуация вполне объяснима – строение одного и того же соединения, выделяемого из различных источников, устанавливалось в течение длительного времени, и для исключения в последующем путаницы выделенным веществам сразу присваивались названия, соответствующие источнику.

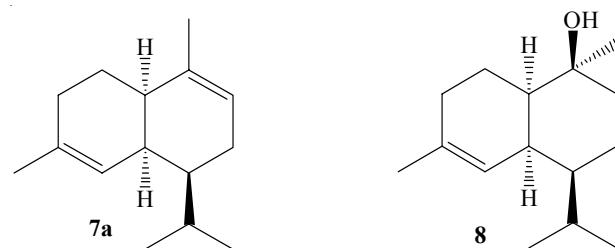
В конце 50-х гг. XX в. (+)- δ -кадинол **1** был обнаружен при анализе тяжелого кедрового масла – продукта промышленной переработки живицы сибирского кедра *Pinus sibirica* Rup. Mayer [1б]. Следует отметить то обстоятельство, что строение веществ в то время устанавливалось путем сравнения идентичности данных ИК-спектрометрии, угла оптического вращения и результатов химических превращений – озонолиза, гидрирования, гидроксилирования, галогенирования двойной связи и др. Так, ИК-спектр выделенного соединения оказался идентичным спектру (-)- δ -кадинола [6], изолированного ранее из эфирного масла можжевельника *Juniperus communis* L., которому приписывалась структура **5** [1а].

Последующее изучение химических и оптических свойств дигидрохлорида, выделенного из кедровой живицы вещества, позволили отнести его к антиподу **6** (-)- δ -кадинола, которому в то время приписывалась структура **5**, что, с другой стороны, согласовывалось со свойствами торреола [7–8] (рис. 2).

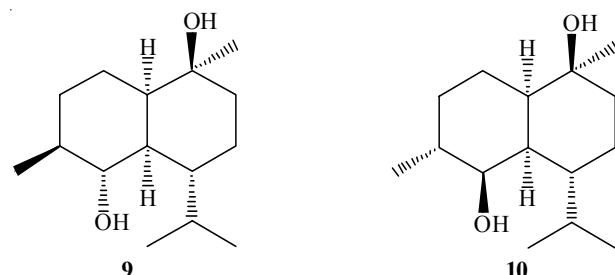


Так, обработка хлористым водородом δ -кадинолов приводит к получению смеси дигидрохлорида муролена и его эпимера – дигидрохлорида кадинена [5]. Этот факт позво-

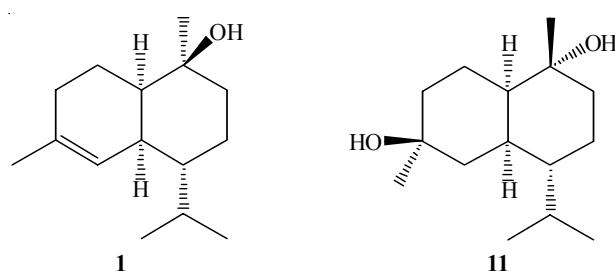
лил сделать вывод о цис-сочленении колец (-)- δ -кадинола. К аналогичному заключению в отношении (+)- δ -кадинола пришли [6] в результате его дегидратации действием KHSO_4 в известный α -муролен **7a** (рис. 3).



Окончательное строение (+)- δ -кадинола установлено после появления к тому времени нового метода РСА. Рентгеноструктурному изучению подверглись диолы **9**, **10**, полученные путем гидроборирования-окисления (+)- δ -кадинола (рис. 4).



Таким образом, было установлено окончательное строение (+)- δ -кадинола **1** как цис-сочлененного декалинового ядра, имеющего третичную β -ориентированную гидроксильную группу в ментеновом цикле и трехзамещенную двойную связь в циклогексеновом фрагменте (рис. 5).



Исследование химического поведения (+)- δ -кадинола позволило установить, что цис-сочлененное строение бициклического ядра контролирует многие его превращения.

Так, еще до установления точного местоположения двойной связи и гидроксильной группы при бромировании продукта гидроборирования-окисления (-)- δ -кадинола, было обнаружено образование кислородного мостика, как тогда еще предполагалось, между C⁴ и C⁹[5]. Позже, аналогично этому превращению, из (+)- δ -кадинола получен 1,6-эпоксид, соединяющий своим эфирным мостиком C⁴ и C¹⁰[6].

При эпоксидировании (+)- δ -кадинола надбензойной кислотой и последующей обработке α - и β -эпоксидов LiAlH₄ получили только диол 11 [6]. Предполагалось, что β -эпоксид в обычных условиях не восстанавливается LiAlH₄ по причине стерического блокирования изопропильной группой и метилом при C¹⁰ (рис. 5).

С целью уточнения некоторых результатов ранних исследований, а также изучения

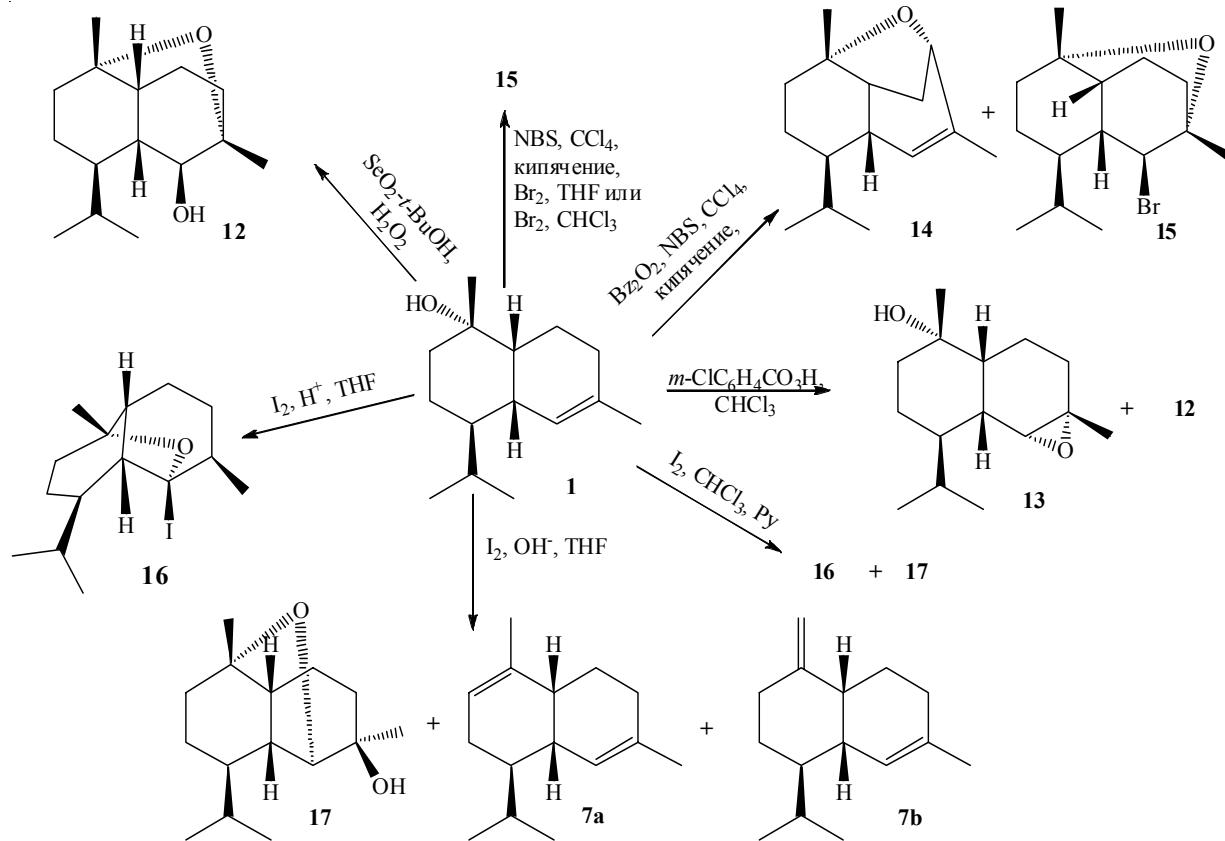
влияния структуры (+)- δ -кадинола 1 на результат превращений двойной связи, мы провели реакции эпоксидирования, бромирования, в т.ч. аллильного, иодирования, гидроборирования-окисления, *виц*-гидроксилирования и некоторые трансформации полученных продуктов [9].

Аллильное окисление (+)- δ -кадинола 1 при действии H₂O₂ в присутствии SeO₂ привело к трициклическому 1,5-эпоксиспирту 12 с выходом 71%. Альтернативных продуктов окисления не было обнаружено.

Эпоксидирование двойной связи (+)- δ -кадинола 1 *m*-хлорнадбензойной кислотой дало два соединения – α -эпимерного оксирана 13 и (в отличие от данных работы [6]) 1,5-эпоксиспирт 12. Из этого следует, что эпоксидирование двойной связи сопровождается перегруппировкой β -эпимерного оксирана в производное пирана – 1,5-эпоксиспирт 12, который инертен по отношению к LiAlH₄ (схема 1).

Аллильное бромирование при действии NBS с инициированием перекисью бензо-

Схема 1



ила привело к образованию 1,4-эпоксида **14** и 1,5-эпоксибромида **15** с выходами 10 и 76% соответственно.

Образование 1,5-эпоксибромида **15**, по всей вероятности, вначале протекает по механизму $Ad_E 2$, а окончательный результат вызван внутримолекулярным нуклеофильным замещением на стадии генерации бромонеогенного катиона (аналогично окислению H_2O_2 - SeO_2). Действительно, использование «красного» NBS или Br_2 приводит к 1,5-эпоксибромиду **15** с выходом 96%. Структура соединения **14** соответствует продукту аллильного бромирования с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением, по физическим и спектральным характеристикам идентичному известному 1,4-эпоксиду.

Аналогично реакции электрофильного бромирования происходит присоединение иода к (+)- δ -кадинолу **1** в присутствии уксусной кислоты, приводящее к образованию 1,5-эпоксиодида **16**, в щелочной же среде образуются три продукта реакции: 1,4-эпоксиспирт **17** в соотношении 1:1 со смесью (+)- α - и (+)- γ -муроленов **7a** и **7b**.

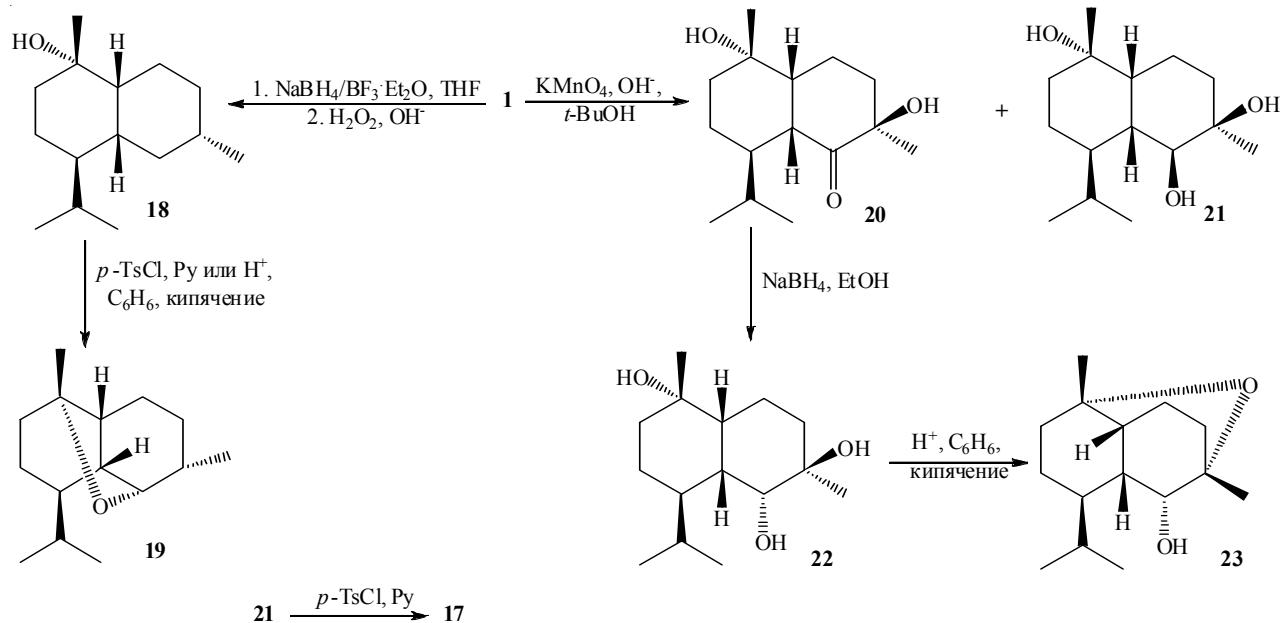
Попытка бромирования (+)- δ -кадинола в аналогичных условиях с целью оценки влияния природы атома галогена, оказалась безуспешной вследствие осмоления реакцион-

ной смеси. В одинаковых условиях галогенирование удалось осуществить при использовании в качестве основания пиридина. В отличие от бромирования, в результате которого образуется 1,5-эпоксибромид **15**, иодирование привело к получению 1,5- и 1,4-эпоксидов **16** и **17** с выходами 48 и 43% соответственно. Этот результат, видимо, объясняется высокой нуклеофильностью атома иода, что в значительной степени нивелирует другие эффекты, приводя к образованию статистически вероятной смеси соединений **16**, **17** (схема 1).

Аналогичная 1,4-эпоксиду **17** трициклическая система, возможно, генерируется и в результате борилирования продукта гидроборирования-окисления. Диол **18**, полученный нами этим путем, в результате тозилирования привел к 1,4-эпоксиду **19**, идентичному полученному ранее.

Таким образом, можно предположить, что функционализация двойной связи (+)- δ -кадинола **1**, сопровождающаяся образованием циклических эфирных интермедиатов, может завершаться внутримолекулярной оксациклизацией. Чтобы проверить, в каких случаях это возможно, мы изучили окисление (+)- δ -кадинола **1** по Вагнеру. Однако в результате реакции с общим выходом 95% выделены только

Схема 2



триол **21** и кетодиол **20** – продукт более глубокого окисления в соотношении 1:3.

Попытка циклизации триола **21** кипячением в бензole в присутствии *p*-TsOH оказалась неудачной, но его тозилирование привело к соединению, идентичному 1,4-эпоксиспирту **17**.

Восстановление карбонильной группы кетодиола **20** NaBH_4 стереоспецифично привело к триолу **22**, диастереомерного соединению **21**. Результат восстановления, по всей вероятности, объясняется как стерическим эффектом, так и хелатным контролем пространственно близко расположенной 5α -гидроксильной группы, что приводит к реализации единственной возможной β -атаки карбонильной группы гидрид-ионом (схема 2).

Таким образом, определяемая структурой (+)- δ -кадинола **1** внутримолекулярная 1,4- и 1,5-оксациклизация является тенденцией, реализующейся в случаях образования β -ориентированных интермедиатов при функционализации двойной связи и аллильного атома C³.

В отношении превращений гидроксильной группы достаточно гладко происходит ее

отщепление действием KHSO_4 и превращение в α -муролен **7a**, но многие исследователи сообщают о трудности ее этерификации [10].

Нами было установлено, что гидроксильная группа со средними выходами может быть блокирована в триметилсилиловый эфир в обычных условиях. А обработкой (+)- δ -кадинола **1** изопропенилацетатом удалось получить и его ацетат. Так, эффективность ацетилирования в значительной степени зависит от качества исходного изопропенилацетата. При использовании коммерческого изопропенилацетата реакция протекает в течение суток с образованием ацетата **24**. Процесс осложняется экзоциклической перегруппировкой двойной связи и образованием побочного изомера **25**.

Обработка соединения **1** свежеприготовленным изопропенилацетатом приводит к получению ацетата **24** за 15 минут с количественным выходом. Для выяснения способности ацетатной группы к гидролизу, миграции или элиминированию ацетат **24** обрабатывали водно-этанольным раствором NaOH . В этих условиях ацетат **24** оставался стабиль-

Схема 3

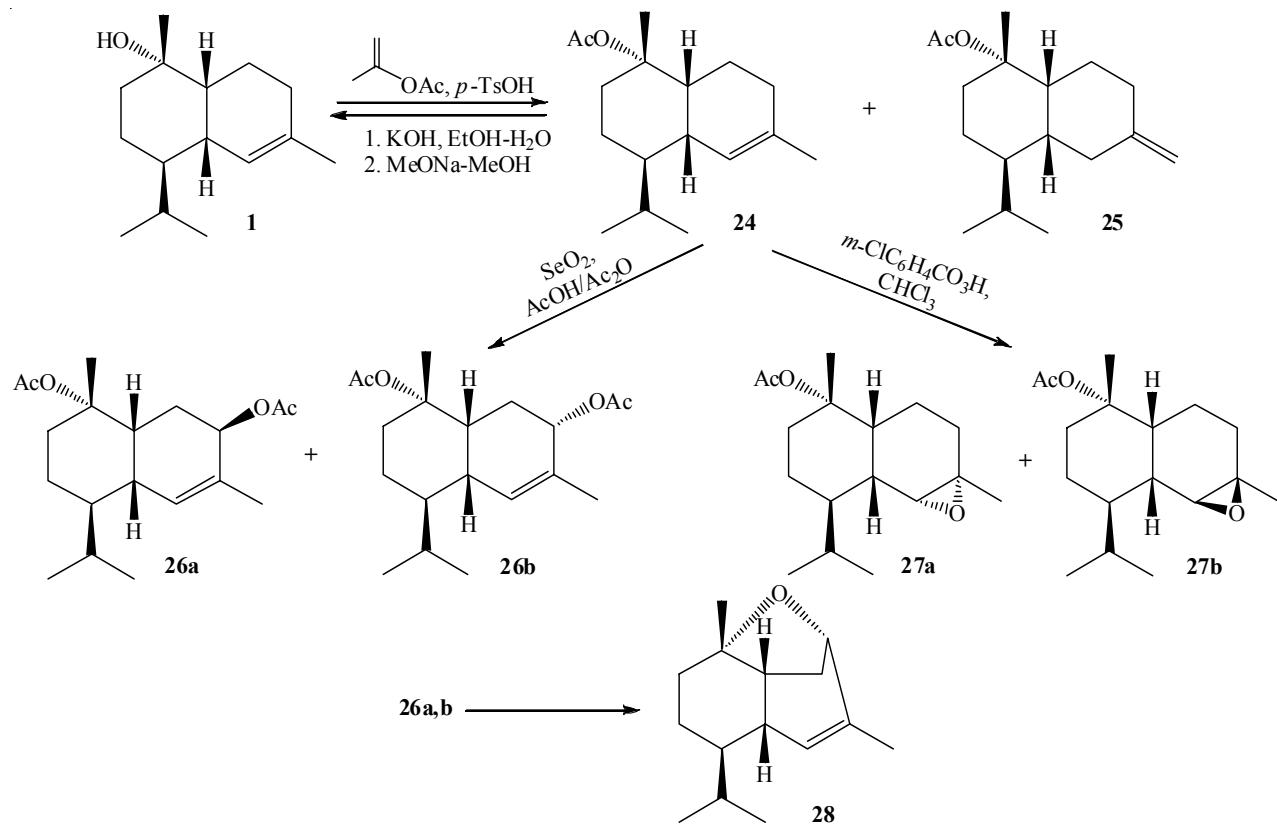
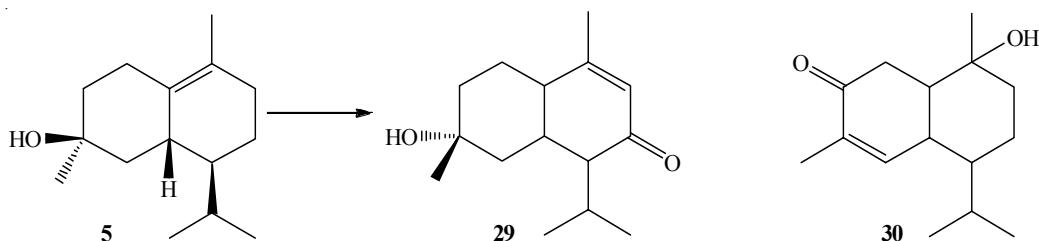


Схема 4



ным в течение нескольких часов, а через 15 часов гидролизовался на 50%, при действии MeONa-MeOH – на 30%. По всей вероятности, в ацетате **24** большой стабилизирующий эффект объясняется не только третичной природой ацетатной группы, но и цис-сочленением колец в (+)- δ -кадиноле.

Аллильное окисление ацетата **24** SeO₂-AcOH/Ac₂O и последующая обработка смеси эпимерных ацетатов и спиртов водно-этанольным раствором NaOH приводят к эпимерной паре гидроксиацетатов **26a,b**. Только при кипячении смеси эпимеров **26a,b** в бензоле в присутствии *p*-TsOH образуется 1,4-эпоксид **28** с выходом 62%.

Эпоксидирование двойной связи действием *m*-хлорнадбензойной кислоты привело к образованию диастереомерных эпоксидов **27a,b**. В обоих случаях продукты внутримолекулярной оксациклизации не обнаружены (схема 3).

Таким образом, эффективное блокирование третичной гидроксильной группы в (+)- δ -кадиноле **1** с помощью изопропенилacetата позволяют избежать протекания побочных внутримолекулярных реакций, наблюдавшихся при функционализации самого (+)- δ -кадинола.

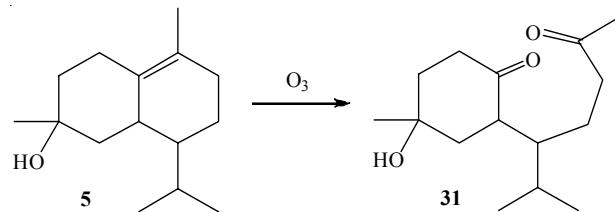
Известно, что аллильное окисление (+)- δ -кадинола **1** по методу Уриссона действием AcOAc-Na₂Cr₂O₇ привело к получению енона **29**.

Сейчас можно уточнить, что на самом деле образовалось соединение **30** (схема 4).

В первом сообщении, посвященном озонированию торреола [(+)- δ -кадинола], сообщалось, что образуется ацетон, что заставило усомниться в идентичности этого соединения (+)- δ -кадинолу **1** [6].

В другой публикации [11] сообщалось, что в соответствии с постулируемой структурой **5** из δ -кадинола в результате озонолиза образуется гидроксициклоактон **31** (схема 5).

Схема 5



Основным доводом в пользу образования продукта **31** была ИК-спектрометрия: интенсивная полоса при 1708 cm^{-1} , относящаяся к кетогруппам, и при 3400 cm^{-1} – к гидроксильной группе. Исходя из современных представлений о строении (+)- δ -кадинола **1**, в результате озонолиза мы получили бициклона новое производное **32**, не содержащее альдегидную группу и представляющее собой продукт озонолитического расщепления – внутримолекулярной альдольной конденсации [12] (схема 6).

С другой стороны, озонолиз бензильного производного продукта аллильного окисления **33** в MeOH привел к образованию производного бицикло[3.2.1]октана, а в CH₂Cl₂ соединению **34** с формальдегидом сохранением декалинового ядра. Объяснить последнее превращение возможно опять же протеканием стадий расщепления и снятия в этих условиях бензильной группы, α -кетальной перегруппировки, альдольной конденсации и образованием C¹-C³-кислородного мостика, следствия цис-сочлененной структуры бициклического ядра (схема 7).

Схема 6

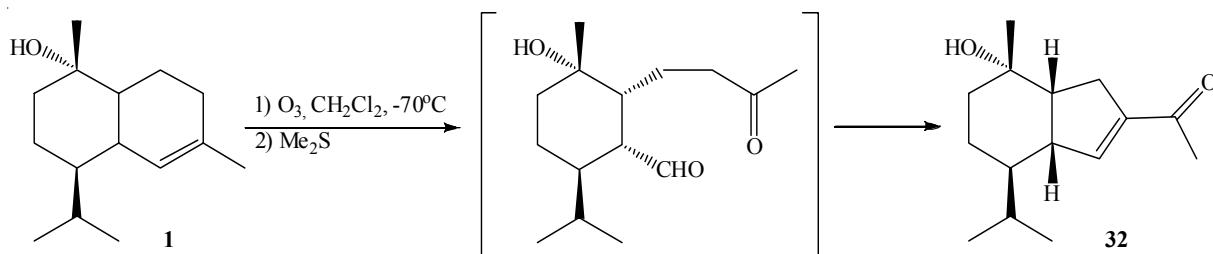
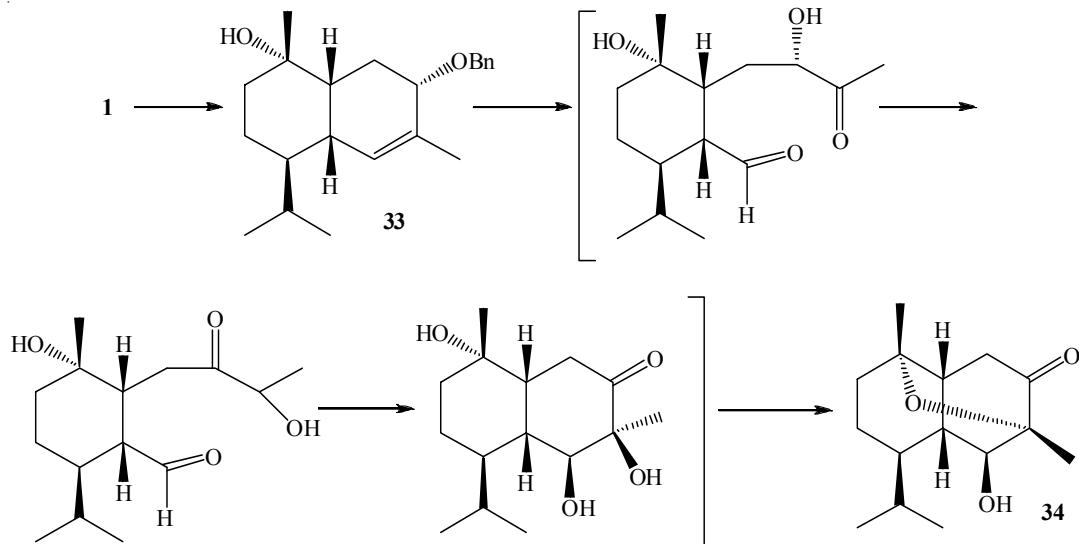


Схема 7



Работы по изучению химических свойств (+)- δ -кадинола послужили основанием для разработки подходов к синтезу элеутезидов [13]. Использование 1,4-эпоксида 14 в синтезе элеутезидов оказалось привлекательно в плане исключения непроизводительных стадий блокирования-деблокирования гидроксильной группы. Поэтому на его основе мы реализовали схему формального синтеза элеутезидов [14].

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ-Поволжье «11-03-97024-р-поволжье_a».

ЛИТЕРАТУРА

1 a) Motl O., Sykora V., Herout V., Sorm F. On terpens. LXXXVI. The structure of two crystalline cadinols// Collection Czechoslov. Chem. Commun. 1958. V. 23. P. 1297–1306; b) Пентегова В.А., Молт О., Героут В. О выделении (+)- δ -кадинола из живицы Pinus

Sibirica R. Mayg и его идентичности с торреолом и сесквигеолом // Доклады АН СССР. 1961. Т.138, № 4. С. 851–852; c) Sakai T., Nishimura K., Chikamatsu H. The composition of the oil obtained from the leaves of torreya and the structure of torreol // J. Am. Chem. Soc. 1963. V. 36, № 10. P. 1261–1264.

2. Lindel T. From D-Arabinose to the Marine Natural Product Eleutherobin // Angew. Chem. Int. Ed. 1998. V. 37, № 6. P. 774–776.

3 a) Nicolaou K.C., Xu J.-Y., Kim S., Ohshima T., Hosokawa S., Pfefferkorn J. Synthesis of the Tricyclic Core of Eleutherobin and Sarcodictyins and Total Synthesis of Sarcodictyin A // J. Am. Chem. Soc. 1997. V. 119, № 46. P. 11353–11354; b) Nicolaou K.C., Ohshima T., Hosokawa S., Delft F. V., Vourloumis D., Xu J., Pfefferkorn J., Kim S. Total Synthesis of Eleutherobin and Eleuthosides A and B // J. Am. Chem. Soc. 1998. V. 120. P. 8674–8680; c) Nicolaou K.C., Xu J.-Y., Kim S., Pfefferkorn J., Ohshima T., Vourloumis D., Hosokawa S. Total Synthesis of Sarcodictyins A and B // J. Am. Chem. Soc. 1998. V. 120. P. 8661–8673.

- 4 а) Chen X-T., Gutteridge C.E., Bhattacharya S.K., Zhou B., Pettus Thomas R.R., Hascall T., Danishefsky S.J. A Convergent Route for Total Synthesis of the Eleuthesides // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998. V. 37, № 1. P. 185–187; б) Chen X-T., Bhattacharya S.K., Zhou B., Gutteridge C.E., Pettus Thomas R.R., Danishefsky S.J. The Total Synthesis of Eleutherobin // *J. Am. Chem. Soc.* 1999. V. 121. P. 6563–6579.
- 5 а) Wang K.-T., Weinstein B. Sesquiterpenoids Minor Constituents of *Pinus parviflora*. On the Relationship between (-)- δ -cadinol, Sesquigoyol, Torreol, and Brown Alga Cadinol // *Experientia*. 1963. V. 15. P. 519–520; б) Westfelt L. (-)-Torreol (« δ -cadinol») // *Acta Chem. Scand.* 1966. V. 20, № 10. P. 2893–2894.
- 6 а) Пентегова В.А., Мотл О., Героут В. О терпенах. СXXVI. Состав нейтральной части живицы Сибирского кедра // *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* 1961. V. 26. P. 1362–1372; б) Дубовенко Ж.В., Пентегова В.А. О стереохимии (+)- δ -кадинола и его производных // Изв. сибирского отделения АН СССР. № 12. Вып. 5. С. 110–114.
- 7 а) Borg-Karlson A-K., Norin T. Conformations of torreol (δ -cadinol), α -cadinol, t-muurolol and t-cadinol // *Tetrahedron*. 1981. V. 37. P. 425–430; б) Borg-Karlson A-K., Norin T., Pilotti A-N., Stefanides T., Soderholm A-C., Wijecoon D. The structure of Murolen Dihydrochloride and its Transformation to cadinene Dihydrochloride // *Acta Chem. Scandinavica*. D 36. 1982. № 2. P. 137–139.
- 8 а) Резвухин А.И., Бабкин В.А., Дубовенко Ж.В. Применение трис(дипивалоилметаната)европия (III) для индуцирования парамагнитных сдвигов в спектрах ПМР при изучении конформации δ -кадинола // ЖОрХ. 1972. Т. 8, № 11. С. 2232–2235; б) Резвухин А.И., Хан В.А., Дубовенко Ж.В. Спектроскопия ЯМР¹³С природных соединений. Исследование конформации сесквитерпенового спирта δ -кадинола // Изв. Академии наук СССР, Сер. хим. 1975. № 6. С. 1310–1314; с) Гатилов Ю.В., Дубовенко Ж.В., Хан В.А. Кристаллическая и молекулярная структура сесквитерпеноидов муролан-4 α , 9 β -диола и муролан- 4 β , 9 β -диола // Жур. структурной химии. 1979. Т. 20, № 3. С. 509–513.
9. Валеев Ф.А., Цыпышева И.П., Кунакова А.М., Краснослободцева О.Ю., Шитикова О.В., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А. Особенности функционализации аллильного фрагмента (+)- δ -кадинола // ЖОрХ. 2004. Т. 40, вып. 3. С. 368–375.
10. Краснослободцева О.Ю., Валеев Ф.А., Шитикова О.В., Толстиков Г.А. Блокирование внутримолекулярных реакций (+)- δ -кадинола // ЖОрХ. 2006. Т. 42, вып. 9. С. 1341–1343.
11. Herout V., Sykora V. The chemistry of cadinene and cadinols // *Tetrahedron*. 1958. V. 4. P. 246–255.
- 12 а) Цыпышева И.П., Кунакова А.М., Спирихин Л.В., Валеев Ф.А., Толстиков Г.А. Озонолитическое вицинальное гидроксилирование 3-бензилокси-производного (+)- δ -кадинола // ЖОрХ. 2001. Т. 37, № 11. С. 1736–1737; б) Кунакова А.М. (+)- δ -Кадинол: свойства, подходы к элеутезидам: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03. Уфа, 2004. 20 с.
- 13 а) Толстиков Г.А., Кунакова А.М., Цыпышева И.П., Валеев Ф.А. (+)- δ -Кадинол как перспективное исходное соединение в синтезе элеутезидов // Известия АН. Сер. хим. 2001. № 9. С. 1618–1620; б) Валеев Ф.А., Цыпышева И.П., Кунакова А.М., Толстиков Г.А. Новый подход к ключевым синтонам, используемым в синтезе элеутезидов // Доклады Академии наук. 2002. Т. 382, №. 6. С. 781–784.
14. Краснослободцева О.Ю., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Валеев Ф.А. Внутримолекулярная оксациклизация как альтернатива использованию защитных групп в синтезе элеутезидных интермедиатов // Башкирский химический журнал. 2007. Т. 14, № 2. С. 74–80.

(+)- δ -CADINOL: STRUCTURE AND FEATURES OF CHEMICAL BEHAVIOR

© Y.A. Khalilova, I.A. Zagreeva, F.A. Valeev

(+)- δ -Cadinol belongs to rare sesquiterpenoids. Some of its natural resources, the history of the structure defining and unusual conversion of (+)- δ -cadinol controlled structure are reported.

Key words: (+)- δ -cadinol, (-)- δ -cadinol, eleuthosides, torreol, murolen.

УДК 547.913.6 + 548.737

Посвящается 80-летию академика Г.А. Толстикова

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЭНТ-БЕЙЕРАНОВОГО ДИТЕРПЕНОИДА ИЗОСТЕВИОЛА С ОКСИМНОЙ И ТИОСЕМИКАРБАЗОННОЙ ГРУППАМИ

© Р.Р. Шарипова, О.А. Лодочникова, И.Ю. Стробыкина,
Р.З. Мусин, Р.В. Честнова, В.Е. Катаев, В.Ф. Миронов

Изучено взаимодействие дитерпеноида изостевиола (16-оксо-энт-бейеран-19-овая кислота), его метилового эфира и 15-оксопроизводного с тиосемикарбазидом. Показано, что 15-оксоизостевиол реагирует с тиосемикарбазидом и гидроксиламином только по группе $C^{16}=O$. Установлено, что 15-оксотиосемикарбазон изостевиола ингибирует рост *M. tuberculosis* (H37R_v, *in vitro*) при минимальной ингибирующей концентрации 20 мкг/мл и образует комплексы с Cu^{2+} состава CuL и (CuL)₂.

Ключевые слова: изостевиол, тиосемикарбазоны, оксимы, дитерпеноиды, энт-бейераны, антитуберкулезная активность.

Продолжая синтез биологически активных дитерпеноидов энт-бейеранового ряда [1–8], в настоящей работе взаимодействием дитерпеноида изостевиола **1** (16-оксо-энт-бейеран-19-овая кислота), его эфира **2** и 15-оксопроизводного **5** с тиосемикарбазидом были получены соответствующие тиосемикарбазоны **3**, **4**, **6** (схема 1). Интерес к тиосемикарбазонам обусловлен тем, что они являются хелатирующими лигандами, способными образовывать координационные соединения с ионами различных металлов, в том числе и с биогенными металлами – микроэлементами Cu^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} . Причем, как правило, координационные соединения проявляют

более высокую биологическую активность, чем исходный тиосемикарбазон [9].

Реакцию кетонов **1**, **2** и **5** с тиосемикарбазидом проводили в разных условиях. При длительном кипячении с тиосемикарбазидом в этаноле в присутствии AcOH аналогично [10] конверсия исходных соединений была крайне низкой (выход тиосемикарбазонов не превышал 5%). Проведение реакции в этаноле при комнатной температуре повысило выход продуктов до 10%. Оптимальным оказалось проведение реакции при комнатной температуре в этаноле в присутствии ацетата натрия и нескольких капель 25%-й серной кислоты. Выходы продуктов **3**, **4**, **6** состави-

ШАРИПОВА Радмила Рафисовна – к.х.н., Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, e-mail: radmila@iopc.ru

ЛОДОЧНИКОВА Ольга Александровна – к.х.н., Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, e-mail: olga@iopc.ru

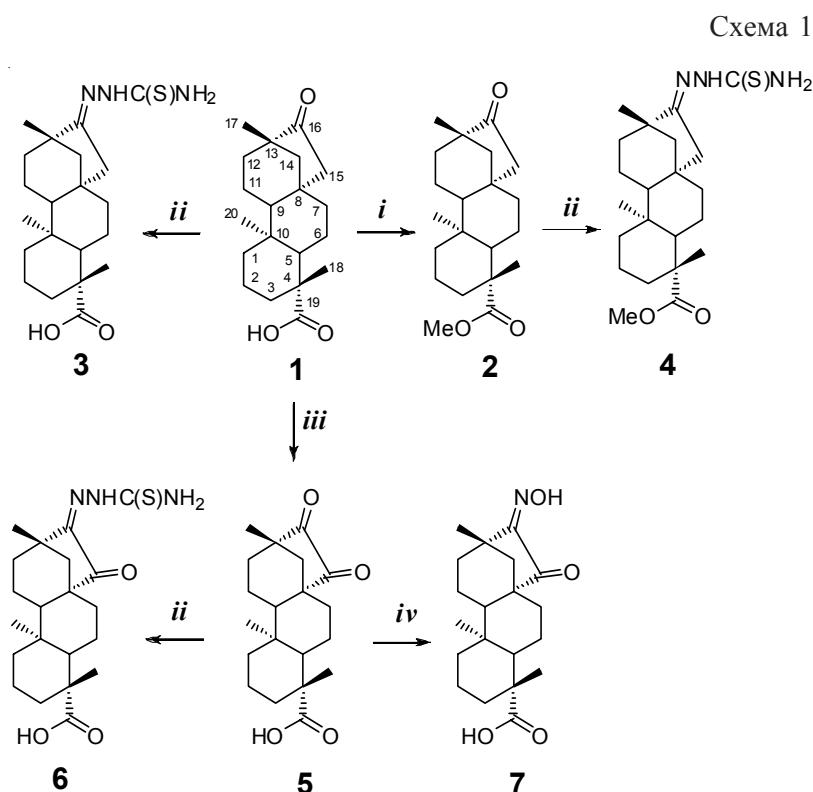
СТРОБЫКИНА Ирина Юрьевна – к.х.н., Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, e-mail: strobykina@iopc.ru

МУСИН Рашид Загитович – к.х.н., Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, e-mail: musin@iopc.ru

ЧЕСТНОВА Регина Валерьевна, Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан, e-mail: kataev@iopc.ru

КАТАЕВ Владимир Евгеньевич – д.х.н., Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, e-mail: kataev@iopc.ru

МИРОНОВ Владимир Федорович – д.х.н., Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, e-mail: mironov@iopc.ru



Реагенты и условия: (i) SOCl_2 , MeOH , reflux, 1 ч; (ii) $\text{NH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, CH_3COONa , 20% H_2SO_4 , EtOH , 20 °C, 24 ч; (iii) SeO_2 , Ac_2O , 120 °C, 10 ч; (iv) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, CH_3COONa , EtOH , 20 °C, 50 ч.

ли 60–80%. На образование тиосемикарбазонов **3** и **4** указывало исчезновение в ИК-спектрах полосы валентных колебаний $\nu(\text{C=O})$ при 1740 cm^{-1} и появление узких интенсивных полос валентных колебаний $\nu(\text{C=N})$ при 1597 cm^{-1} и 1591 cm^{-1} . Выделить полосы поглощения, относящиеся к валентным колебаниям $\nu(\text{C=S})$, не представилось возможным из-за того, что они находились в широкой области 1300–800 cm^{-1} , в которой проявляются валентные колебания $\nu(\text{C-O})$ карбоксильной (соединение **3**) или сложноэфирной (соединение **4**) групп, а также деформационные колебания связей C-H энт-бейеранового каркаса. Кроме того, в ИК-спектрах продуктов наблюдалась широкие полосы поглощения при 3430 cm^{-1} , 3310 cm^{-1} и 3431 cm^{-1} , 3242 cm^{-1} , относящиеся к симметричным и несимметричным валентным колебаниям аминогруппы, а также полосы 3151 cm^{-1} и 3166 cm^{-1} , соответствующие валентным колебаниям группы $=\text{N}-\text{NH}-$. Наличие в ИК-спектрах тиосемикарбазонов **3** и **4** полос поглощения $\nu(\text{NH})$

при 3150 cm^{-1} и 3166 cm^{-1} соответственно, свидетельствует об их существовании в кристаллическом состоянии в тионной форме. В спектре ЯМР ^1H продуктов гидразонный протон соединения **3** резонирует при 9.55 м.д., а гидразонный протон соединения **4** – при 8.21 м.д. Протоны аминогруппы соединения **3** проявляются в спектре ЯМР ^1H как дублет дублетов при 6.11–7.19 м.д. с константой $^3J_{AB} = 4.34$ Гц, в то время как в спектре соединения **4** они присутствуют в виде уширенных синглетов при 6.23 м.д. и 7.17 м.д. Это свидетельствует о заторможенном вращении вокруг связи $(\text{S})\text{C}-\text{NH}_2$. Характеристичный для изостевиола **1** дублет дублетов при 2.6 м.д., соответствующий резонансу протона $\text{C}^{15}\text{H}_\alpha$ [11], в спектрах тиосемикарбазонов **3** и **4** сдвинут в слабое поле до значений 2.81 м.д. и 2.73 м.д. соответственно, что обусловлено заменой связи $\text{C}^{16}=\text{O}$ на связь $\text{C}^{16}=\text{N}$.

На следующем этапе работы представлялось интересным синтезировать производные изостевиола с двумя хелатирующими группами – оксимными или тиосемикарбазонными. С этой целью метиленовый фрагмент C^{15}H_2 изостевиола **1** был окислен диоксидом селена до оксигруппы аналогично [12] и образавшийся 15-оксоизостевиол **5** был вовлечен в реакцию с тиосемикарбазидом. Наличие в ИК-спектре продукта полос поглощения аминного атома азота $\nu_{\text{асим}}(\text{NH})$ и $\nu_{\text{сим}}(\text{NH})$ при 3430 cm^{-1} и 3232 cm^{-1} , полосы поглощения гидразонного азота азота $\nu(\text{NH})$ при 3151 cm^{-1} и $\nu(\text{C=N})$ при 1602 cm^{-1} свидетельствовало об образовании тиосемикарбазона. К нашему удивлению, масс-спектр MALDI-TOF продукта реакции содержал сигналы с m/z 405 [$\text{M}]^+$ и 833 [$2\text{M}+\text{Na}]^+$, что однозначно свидетельствовало об образовании исключительно продукта монозамещения **6**. Его молекуляр-

ная структура представлена на рис. 1. В спектре ЯМР ^1H 15-оксо-16-тиосемикарбазона изостевиола **6** имеются два синглета при 6.42 м.д. и 7.43 м.д., соответствующих резонансу протонов аминогруппы, и синглет при 12.61 м.д., соответствующий резонансу протона гидразонной группы. Сильный слабопольный сдвиг этого протона указывает на его участие в водородной связи. Магнитная неэквивалентность протонов аминогруппы свидетельствует о заторможенном вращении вокруг связи $(\text{S})\text{C}-\text{NH}_2$. Отметим, что при переходе в полярный DMSO-d_6 протоны аминного азота резонируют уже в более слабопольной области при 8.31 м.д. и 8.80 м.д., а вот положение сигнала гидразидного протона практически не меняется, что свидетельствует о внутримолекулярном характере водородной связи, в которой он участвует. На рис. 1 видно, что стерическое влияние группы C^{17}H_3 , однозначно обуславливает реализацию *E*-изомера относительно связи $\text{C}^{16}=\text{N}$, что способствует образованию внутримолекулярной водородной связи $>\text{C}^{15}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}^2<$.

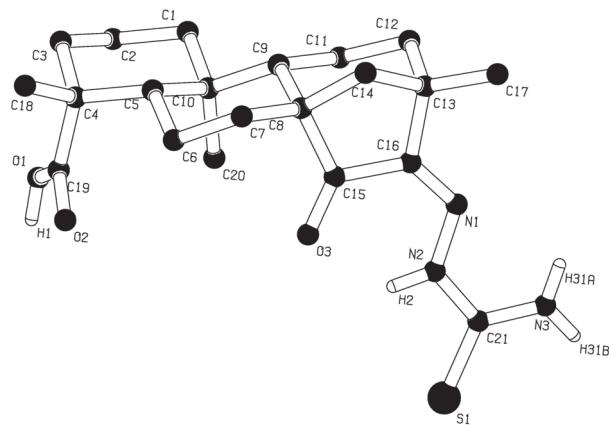


Рис. 1. Молекулярная структура тиосемикарбазона **6** по данным РСА. Атомы водорода показаны выборочно

Проведенная далее реакция изостевиола **1** с солянокислым гидроксиламином также привела исключительно к продукту монозамещения **7**. Его молекулярная структура представлена на рис. 2. Отметим, что в отличие от тиосемикарбазона **6** и описанных ранее 14-бензилимино- и 16-оксиминопроизводных изостевиола [13], в 15-оксо-16-оксиминоизостевиоле **7** реализуется *Z*-ориентация

относительно связи $\text{C}^{16}=\text{N}$. В ИК-спектре 15- α -кетоксима **7** в области проявления полос валентных колебаний карбонильных групп вместо трех полос в дикетоне изостевиола наблюдаются только две: $\nu(\text{C=O})$ при 1690 cm^{-1} и 1749 cm^{-1} . Причем $\nu(\text{C=O})$ при 1690 cm^{-1} имеет гораздо большую интенсивность, вероятно, за счет совмещения с полосой $\nu(\text{C=N})$, которая в оксимах изостевиола и его метилового эфира проявлялась при 1670 cm^{-1} и 1690 cm^{-1} соответственно [13]. В ИК-спектре имеются также широкие характеристические полосы валентных колебаний OH групп при 3108 cm^{-1} , 3258 cm^{-1} . Наличие в спектре ^1H ЯМР соединения **7** только одного сигнала протона оксимной группы в области слабых полей $\sim 11.87 \text{ м.д.}$ свидетельствует о том, что в растворе DMSO-d_6 реализуется лишь один изомер относительно связи $\text{C}=\text{N}$, стабилизированный межмолекулярной водородной связью.

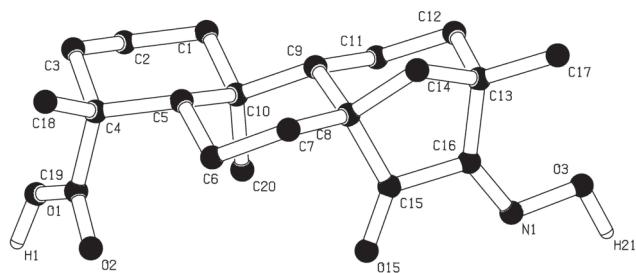


Рис. 2. Молекулярная структура оксима **7** по данным РСА. Атомы водорода показаны выборочно

Из рассмотрения рис. 1 и 2 можно предположить, что причиной течения реакции дикетона **5** с тиосемикарбазидом и гидроксиламином только по оксогруппе $\text{C}^{16}=\text{O}$ является стерическое экранирование атома C^{15} углеводородного каркаса с *re*-стороны метильной группой C^{20}H_3 , препятствующее образованию промежуточного аминокарбинола.

Далее мы изучили способность тиосемикарбазона **6** образовывать комплексы с биогенными металлами и ингибировать рост *Micobacterium Tuberculosis*. Методами УФ- и ЭПР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии MALDI TOF было установлено, что тиосемикарбазон **6** в растворе метанола образует комплексы с $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, которые име-

ют состав CuL и (CuL)₂. Выделить комплексы в кристаллическом виде не удалось.

Изучение антитуберкулезной активности тиосемикарбазона **6** в отношении штамма H37Rv *in vitro* показало, что он является туберкулостатиком умеренной активности. Значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) этого производного изостевиола, равное 20 мкг/мл, в два раза меньше значения МИК, установленного для изостевиола **1** (50 мкг/мл [1]). Можно предположить, что увеличение активности связано с введением в молекулу изостевиола еще одного (наряду с карбоксильной группой) координационного центра, а именно α -окситиосемикарбазонного фрагмента. Эти координационные центры, вероятно, конкурируют с сидерофарами *M. Tuberculosis* [14] в связывании и транспорте катионов Cu²⁺ и Fe²⁺, что и является причиной туберкулостатической активности соединения **6**.

Экспериментальная часть. ИК-спектры записаны на Фурье спектрометре Vector-22 фирмы Bruker в интервале 400–4000 см⁻¹. Образцы исследовали в виде суспензии в вазелиновом масле. Масс-спектры матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI) получены на времяпролетном масс-спектрометре Finnigan MALDI TOF Dynamo (США). Спектры ЯМР ¹H получены на приборах Bruker Avance-600 и Bruker MSL-400. Рентгеноструктурное исследование проведено в отделении рентгеноструктурных исследований Центра коллективного пользования Спектрального аналитического центра на базе лаборатории дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук. Монокристаллы соединения **6** получали кристаллизацией из смеси метанола и трихлорметана, а **7** – из трихлорметана. Рентгенодифракционный эксперимент кристаллов проводили на дифрактометре «SMART Apex II» (графитовый монохроматор $\lambda(\text{Mo-K}_\alpha)=0.71073 \text{ \AA}$, температура 293 К. Изостевиол **1** синтезировали по методике [15] из подсластителя Sweta

(Stevian Biotechnology Corp.), метиловый эфир изостевиола **2** синтезировали по методике [16]; 15-оксопроизводное изостевиола **5** получали по методике [12]. Константы соединений соответствовали литературным. Исследование антитуберкулезной активности проводили в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Общая методика получения тиосемикарбазонов 0.5 ммоль изостевиола и 1 ммоль тиосемикарбазида растворили в 15 мл этанола, добавили несколько капель 20% H₂SO₄ и ацетат натрия на кончике скальпеля. Оставили при комнатной температуре на 24 часа, добавили 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровали, несколько раз промыли горячей водой, сушили на воздухе.

16-Тиосемикарбазоно-энт-бейран-19-овая кислота (3). Выход 61 %. Т. пл. 276–278°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3436 (NH_{2ac}), 3310 (NH_{2sim}), 3179 (NH), 1690 (C¹⁹=O), 1597 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.73 с (3H, C²⁰H₃), 0.87 с (3H, C¹⁷H₃), 1.12 с (3H, C¹⁸H₃), 1.16 – 1.88 м (14H, скелет энт-бейрана), 2.01 д (1H, C³H_{3KB}, *J* 13.3), 2.43 дд (1H, C¹⁵H₆, *J* 21.8, 3.3), 7.36 с (1H, NH₂), 7.96 с (1H, NH₂), 10.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.88 с (3H, C²⁰H₃), 1.07 с (3H, C¹⁷H₃), 1.23 с (3H, C¹⁸H₃), 1.24 – 1.89 м (14H, скелет энт-бейрана), 2.20 д (1H, C³H_{3KB}, *J* 15.7), 2.81 дд (1H, C¹⁵H₆, *J* 2.7, 20.8), 6.11 д (1H, NH₂, *J* 4.1), 7.18 д (1H, NH₂, *J* 4.8), 9.55 с (1H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 391 [M]⁺, 413 [M+Na]⁺. C₂₁H₃₃N₃O₂S.

Метил 16-тиосемикарбазоно-энт-бейран-19-оат (4). Выход 65 %. Т.пл. 210–212°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3436 (NH_{2ac}), 3258 (NH_{2sim}), 3149 (NH), 1723 (C¹⁹=O), 1590 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.70 с (3H, C²⁰H₃), 1.06 с (3H, C¹⁷H₃), 1.17 с (3H, C¹⁸H₃), 1.26 – 1.89 м (14H, скелет энт-бейрана), 2.17 д (1H, C³H_{3KB}, *J* 13.3), 2.72 дд (1H, C¹⁵H₆, *J* 20, 2.3), 3.67 с (3H, OCH₃), 6.31 с (1H, NH₂), 7.17 с (1H, NH₂), 8.22 с (1H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 405 [M]⁺. C₂₂H₃₅N₃O₂S.

15-Оксо-16-тиосемикарбазоно-энт-бейеран-19-овая кислота (6). Выход 78%. Т.пл. 268–270°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3430 (NH_{2ac.}), 3232 (NH_{2сим.}), 3151 (NH), 1692 (C¹⁹=O), 1602, 1569 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (J , Гц): 0.74 с (3H, C²⁰H₃), 1.16 с (3H, C¹⁷H₃), 1.28 с (3H, C¹⁸H₃), 2.19 д (1H, C³H_{3кв}, J 13.2), 2.32 – 2.38 м (1H), 6.42 с (1H (NH₂), 7.43 с (1H, NH₂), 12.62 с (1H, NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 405 [M]⁺, 833 [2M+Na]⁺. Вычислено, %: C 62.19; H 7.72; N 10.36; S 7.90. C₂₁H₃₁N₃O₃S. Найдено, % : C 62.12; H 7.79; N 10.46; S 8.32.

15-Оксо-16-гидроксиламино-энт-бейеран-19-овая кислота (7). 0.14 г (0.4 ммоль) дикетона изостевиола, 0.3 г (4.3 ммоль) гидроксиламина солянокислого, 0.6 г (8.5 ммоль) ацетата натрия растворили в водном этаноле (26 мл спирта, 37 мл воды). Выдерживали при комнатной температуре 50 часов. Разбавили водой. Выпавший порошкообразный осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Получили 0.13 г (89 %) продукта, т.пл. 239–241 °C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3258, 3108 (OH), 1742 (C¹⁵=O), 1690 (C¹⁹=O), 899 (N-O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.д. (J , Гц): 0.57 с (3H, C²⁰H₃), 1.13 с (3H, C¹⁷H₃), 1.33 с (3H, C¹⁸H₃), 2.01 д (1H, C³H_{3кв}, J 13.2), 2.20 – 2.28 м (1H), 11.87 с (1H, N-OH). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 348 [M+H]⁺. Вычислено, %: C 69.12; H 8.42; N 4.03. C₂₀H₂₉NO₄. Найдено, %: C 69.49; H 8.72; N 3.68.

Экспериментальная биологическая часть. Антитуберкулезная активность тиосемикарбазона 6 была изучена на приборе BACTEC MGIT 960 (США). Использовалась питательная среда Мидлбрук 7 H9 с обогаительной добавкой BACTEC MGIT OADC (олеиновая кислота, альбумин, декстроза и катализы). Опыты проводили методом серийных разбавлений на штамме *M. tuberculosis* H37R_v. Культуру лабораторного штамма взвешивали на торсионных весах и навеску в количестве 10 мг помещали в фарфоровую ступку, тщательно растирали и готовили суспензию культуры по бактериальному стандарту мутности 100 млн микробных тел в миллилитре

(10 единиц). Полученную суспензию в количестве 0.1 мл засевали в пробирки, содержащие питательную среду и 5.0 мл раствора исследуемого соединения (для каждого разведения) и инкубировали в термостате прибора при температуре 37°C. Наличие роста микробактерий прибор регистрировал ежедневно в течение 11 сут. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли как наименьшую концентрацию, при которой рост *M. Tuberculosis* задерживался на сутки больше по сравнению с изониазидом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаев В.Е., Милицина О.И., Стробыкина И.Ю., Ковыляева Г.И., Мусин Р.З., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Зуева М.Н., Мордовской Г.Г., Толстиков А.Г. Синтез и противотуберкулезная активность диэфиров на основе изостевиола и дикарбоновых кислот // Хим.-фарм. журн. 2006. Т. 40, № 8. С. 95–97.
2. Корочкина М.Г., Шарипова Р.Р., Стробыкина И.Ю., Ланцова А.Д., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Зобов В.В., Катаев В.Е., Миронов В.Ф. Синтез и антимикробная активность производных дитерпеноида изостевиола и гликозида стевиолбиозида, содержащих ониевый атом азота // Хим.-фарм. журнал. 2010. Т. 44, № 11. С. 21–24.
3. Шарипова Р.Р., Стробыкина И.Ю., Мордовской Г.Г., Честнова Р.В., Миронов В.Ф., Катаев В.Е. Антитуберкулезная активность гликозидов растения *Stevia rebaudiana* и гибридных соединений стевиолбиозида с гидразидами пиридинкарбоновых кислот // Хим. природ. соед. 2010. Т. 46, № 6. С. 767–770.
4. Гарифуллин Б.Ф., Стробыкина И.Ю., Мордовской Г.Г., Миронов В.Ф., Катаев В.Е. Синтез и антитуберкулезная активность производных дитерпеноида изостевиола с азинным, гидразидным и гидразонным фрагментами // Хим. природ. соед. 2011. Т. 47, № 1. С. 51–54.
5. Андреева О.В., Шарипова Р.Р., Стробыкина И.Ю., Лодочникова О.А., Добринин А.Б., Бабаев В.М., Честнова Р.В., Миронов В.Ф., Катаев В.Е. Гибридные соединения дитерпеноида энт-бейеранового ряда изостевиола с гидразидами пиридинкарбоновых кислот. Синтез, строение и антитуберкулезная активность // Журнал общ. химии. 2011. Т. 81, вып. 8. С. 1298–1305.

6. Катаев В.Е., Стробыкина И.Ю., Андреева О.В., Гарифуллин Б.Ф., Шарипова Р.Р., Миронов В.Ф., Честнова Р.В. Синтез и антитуберкулезная активность производных гликозида растения *Stevia rebaudiana* стевиолбиозида и дитерпеноида изостевиола с гидразонными, гидразидными и пиридиноильными фрагментами // Биоорганическая химия. 2011. Т. 37, № 4. С. 542–551.
7. Khaybullin R.N., Strobykina I.Yu., Gubskaya V.P., Fazleeva G.M., Latypov Sh.K., Kataev V.E. New malonate macrocycle bearing two isosteviol moieties and its adduct with fullerene C₆₀ // Mendeleev Comm. 2011. Vol. 21, № 3. P. 134–136.
8. Корочкина М.Г., Бабаев В.М., Стробыкина И.Ю., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Катаев В.Е. Синтез и антимикробная активность некоторых бискватернизованных аммонийных производных дитерпеноида изостевиола // Хим. природ. соед. 2011. Т. 47, № 6. С. 802–804.
9. Rodriguez-Arguelles M.C., Touron-Touceda P., Cao R., Garcia-Deibe A.M., Pelagatti P., Pelizzi C., Zani F. Complexes of 2-acetyl-γ-butyrolactone and 2-furancarbaldehyde thiosemicarbazones: antibacterial and antifungal activity // J. Inorg. Biochem. 2009. V. 103, № 1. P. 35–42.
10. Горяев М., Плива И. Методы исследования эфирных масел. Алма-Ата: Изд-во Академии наук Казахской ССР, 1962. 752 с.
11. Korochkina M., Fontanella M., Casnati A., Arduini A., Sansone F., Ungaro R., Latypov Sh., Kataev V., Alfonsov V. Synthesis and spectroscopic studies of isosteviol-calix[4]arene and -calix[6]arene conjugates // Tetrahedron. 2005. V. 61, № 23. P. 5457–5463.
12. Ковыляева Г.И., Шарипова Р.Р., Стробыкина И.Ю., Милицина О.И., Мусин Р.З., Бескровный Д.В., Губайдуллин А.Т., Альфонсов В.А., Катаев В.Е. Взаимодействие дитерпеноида изостевиола с диоксидом селена // Журнал общ. химии. 2009. Т. 79, вып. 12. С. 2037–2040.
13. Альфонсов В.А., Андреева О.В., Бакалейник Г.И., Бескровный Д.В., Губайдуллин А.Т., Катаев В.Е., Ковыляева Г.И., Коновалов А.И., Корочкина М.Г., Литвинов И.А., Милицина О.И., Стробыкина И.Ю. Химия и структура дитерпеновых соединений кауранового ряда. Сообщение VIII. Азометины изостевиола // Журнал общ. химии. 2003. Т. 73, вып. 8. С. 1330–1335.
14. Vergne A.F., Walz A.J., Miller M.J. Iron chelators from mycobacteria (1954–1999) and potential therapeutic applications // Nat. Prod. Rep. 2000. V. 17, № 1. P. 99–116.
15. Хайбуллин Р.Н., Стробыкина И.Ю., Катаев В.Е., Лодочникова О.А., Губайдуллин А.Т., Мусин Р.З. Новый метод получения дитерпеноида 16(S)-дигидростевиола // Журнал общ. химии. 2009. Т. 79, вып. 5. С. 795–799.
16. Альфонсов В.А., Бакалейник Г.А., Катаев В.Е., Ковыляева Г.И., Коновалов А.И., Стробыкина И.Ю., Андреева О.В., Корочкина М.Г. Хлорангидрид изостевиола // Журнал общ. химии. 2000. Т. 70, вып. 8. С. 1406.

NOVEL DERIVATIVES OF ENT-BEYERAN DITERPENOID ISOSTEVIOl WITH OXIME AND THIOSEMICARBAZONE MOIETIES

© R.R. Sharipova, I.Yu. Strobykina, O.A. Lodochnikova,
R.Z Musin, R.V. Chestnova, V.E. Kataev, V.F. Mironov

Interaction of diterpenoid isosteviol (16-oxo-*ent*-beyeran-19-oic acid), methyl ester of isosteviol and 15-oxoisosteviol with the thiosemicarbazide has been studied. It is shown that 15-oxoisosteviol reacts with thiosemicarbazide and hydroxylamine only by means of the C¹⁶=O group. 15-oxoisosteviol is established to inhibit the in vitro growth of *Mycobacterium tuberculosis* (H37R_V) at MIC value 20μg/ml and to form complexes with Cu²⁺.

Key words: isosteviol, thiosemicarbazons, oximes, diterpenoids, ent-beyeranes, antituberculosis activity.

УДК 638.12

Посвящается 80-летию академика Г.А. Толстикова

НЕИЗВЕСТНЫЕ ФУНКЦИИ «МАТОЧНОГО ВЕЩЕСТВА» В ГНЕЗДЕ ПЧЕЛ

© Г.Ю. Ишмуратов, Н.М. Ишмуратова, М.П. Яковлева,
К.А. Тамбовцев, Г.А. Толстиков

Впервые для синтетически полученного многофункционального феромона пчелиной матки – 9-оксо-2E-деценовой кислоты – выявлены ранее неизвестные значительные свойства в гнезде пчел – фармакологические (противоварроатозное действие, антибактериальная и фунгицидная активность при европейском и американском гнильцах) и пищевого аттрактанта.

Ключевые слова: маточное вещество медоносных пчел *Apis mellifera*, 9-оксо-2E-деценовая кислота, фармакологическая и фунгицидная активность в гнезде пчел, пищевой аттрактант.

Медоносная пчела *Apis mellifera* L. является представителем общественных насекомых, коммуникационные системы у которых особенно сложны. Человека всегда поражала четкая организованность жизни медоносных пчел, сотрудничество особей, их взаимопомощь, обмен информацией, необыкновенный порядок в гнезде, где, кажется, все до мелочей продумано, и все члены сообщества руководствуются понятными только им одним законами. Взаимоотношения членов этого загадочного мира насекомых долгое время оставались тайной. В настоящее время в определенной степени расшифрован сложный язык медоносных пчел: запахов, жестов, движений и звуков. Исключительно важную роль в их жизни играет химический язык – запах. Химические сигналы хорошо воспринимаются ими на свету и в полной темноте улья, вблизи и на значительном расстоянии, сохраняются и действуют дальше других сигналов. Запахи несут ценнейшую информацию, которая необходима для сохранения жизни пчел, определяют различ-

ные формы их поведения и взаимоотношения. Уникальная роль химического языка животных, в первую очередь насекомых, для их внутривидового взаимодействия была показана в середине XX столетия благодаря успехам и возможностям микроаналитической химии и химии природных соединений, а вещества, выделяемые для этого общения, были названы феромонами. Для ряда насекомых, в том числе и для медоносной пчелы, известны феромоны самого различного действия: половые, следовые, агрегационные, тревоги, метчики территории и др. В большинстве случаев феромоны выделяются специализированными железами, расположенными в различных частях тела насекомого. Наиболее важными в жизнедеятельности медоносных пчел оказались вещества, выделяемые мандибулярными железами матки. Пахучее «маточное вещество», выделяемое этими железами и разносимое пчелами по всему гнезду – как раз то самое организующее начало, которое придает слаженность действиям пчелиной семьи [1].

ИШМУРАТОВ Гумер Юсупович – д.х.н., Институт органической химии УНЦ РАН,
e-mail: insect@anrb.ru

ИШМУРАТОВА Наиля Мавлэтзяновна – д.с.-х.н., Институт органической химии УНЦ РАН,
e-mail: insect@anrb.ru

ЯКОВЛЕВА Марина Петровна – д.х.н., Институт органической химии УНЦ РАН, e-mail: insect@anrb.ru

ТАМБОВЦЕВ Константин Александрович – к.с.-х.н., Бирская государственная социально-педагогическая академия, e-mail: insect@anrb.ru

ТОЛСТИКОВ Генрих Александрович – акад., Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, e-mail: gtolstik@nioch.nsc.ru

В последующих исследованиях выяснилось, что «маточное вещество» пчелиной матки является феромоном с множеством функций [1]. Во-первых, оно привлекает рабочих пчел к матке. Во-вторых, привлеченные им рабочие пчелы облизывают тело матки, поглощая активные вещества, которые подавляют развитие яичников у рабочих пчел. В результате этого только матка во всем улье оказывается способна откладывать оплодотворенные яйца. В-третьих, маточное вещество подавляет у обитателей улья рефлекс, побуждающий их строить маточные ячейки для выкармливания будущей матки. В-четвертых, маточное вещество привлекает самцов к матке во время ее брачных полетов; в-пятых, стимулирует скопление и способствует миграции роевых пчел.

В данной статье нами демонстрируются ранее неизвестные функции «маточного вещества» медоносных пчел.

Ранее в опытах на белых мышах и крысах нами были выявлены значительные фармакологические свойства полного синтетического аналога маточного вещества медоносных пчел – 9-оксо-2E-деценовой кислоты (9-ОДК): антибактериальные (на инфекциях, вызванных золотистым стафилококком, протеем, кишечной и синегнойной палочками), противовоспалительные (на моделях формалинового, белкового и лидокаинового воспалений), как ускорителя заживления лоскутных ран и термических ожогов, антидота и иммуномодулятора [2–3]. На базе полученных данных была выдвинута гипотеза о возможности выполнения маткой лечебной функции, кроме уже хорошо известных.

В опытах 2002 г. 6 пчелиным семьям, больным американским гнильцом, скормили трехкратно с интервалом в 3 суток по 0,5 л 50%-го сахарного сиропа, содержащего 2 мл разработанного нами препарата ТОС-3, основу которого составляет синтетическая 9-оксо-2E-деценовая кислота (9-ОДК) [4]. Через 3 суток все обработанные семьи начали активно отстраивать вошину, а через 10 суток исчезли признаки поражения открытого расплода. В дальнейшем во всех семьях замени-

ли маток на молодых, удалили соты, на которых ранее был большой расплод, семьи пересадили в продезинфицированные ульи. Степень поражения расплода фиксировали с помощью цифровой фотосъемки, определяя число больных личинок на один расплодный сот.

Летом 2003 г. аналогичные эксперименты были продолжены. Для этого 15 пчелиных семей, заболевших европейским гнильцом, разделили на 3 группы. Была поставлена цель – вылечить больных пчел без применения антибиотиков и полного перегона их на вошину. До лечебной обработки перегон семей на вошину был невозможен, так как они ее не отстраивали. Больных пчел первой группы подкармливали однократно 2 мл препарата ТОС-3 в 100 мл 50%-го сахарного сиропа; второй группы – двукратно; третьей – трехкратно с интервалом 5 суток.

Данные о лечебных мероприятиях представлены в табл. 1. Эффект от применения феромонного препарата ТОС-3 наблюдался уже после однократной подкормки. Двукратная обработка препаратом ТОС-3 снижала степень поражения личинок в 5,6 раза с высокой степенью достоверности ($P > 0,99$). Пчелиные семьи после лечебных обработок начинали активно отстраивать соты – от 3 до 8 (в среднем 4,8).

Через 3–10 суток после обработки степень поражения расплода на свежеотстроенных сотах сначала резко снижалась, а затем признаки болезни исчезли. Соты с больным расплодом постепенно по одному убирали из гнезд, давая взамен рамки с вошиной. Полностью пчелиные гнезда не обновляли, то есть в ульях оставались прошлогодние соты. Через месяц после начала обработки во всех семьях отсутствовали признаки болезни расплода. Так как в пчелиных гнездах находились инфицированные соты, то можно говорить об увеличении устойчивости пчел к заболеванию под воздействием препарата.

Мы также провели опыты по воздействию разработанного нами препарата Апимил на основе 9-ОДК и компонентов железы Насонова (гераниола, цитраля, гераниевой кислоты) на клещей варроа [5]. Для опытов

Таблица 1

Зависимость степени поражения расплода от кратности обработок феромонным препаратом TOC-3

Число обработок	Статистические показатели	Степень поражения расплода, личинок на один расплодный сот			
		До обработки	Время с момента начала обработки, сутки		
			5	10	15
1	M±m	33,40±1,81 12,09	22,80±2,69	19,20±1,66**	16,60±1,50**
	C _v		26,39	19,28	20,25
	t _d		3,27	5,80	7,15
2	M±m	29,40±2,16 16,42	16,80±1,24	10,20±1,46***	5,20±1,36***
	C _v		16,52	32,07	58,33
	t _d		5,06	7,36	9,49
3	M±m	31,20±2,35 16,87	8,80±1,07***	2,60±0,81***	—
	C _v		27,13	69,87	—
	t _d		8,67	11,49	—

** – P > 0,99; *** – P > 0,999.

Таблица 2

Зависимость степени заклещеванности до и после применения препарата «Апимила»

Группа	Степень заклещенности, % M±m			
	04.06.2001 г.	22.09.2001 г.	01.06.2006 г.	11.10.2006 г.
Контроль	8,54±0,18	17,3±0,53	5,73±0,22	9,02±0,15
Опыт	7,57±0,11	11,9±0,26	5,89±0,17	6,51±0,06

отобрали 2 группы по 5 пчелиных семей в каждой. Для определения степени заклещеванности до и после применения препарата «Апимила» использовали метод «эфир-диагностики» варроатоза [6].

Данные по степени заклещенности до и после применения Апимила представлены в табл. 2. В конце опыта после обработки семей пчел Апимилом заклещенность в контрольной группе составляла (17,3±0,53)% (2001 г.); (9,02±0,15)% (2006 г.); в подопытной группе – (11,9±0,26)% (2001 г.); (6,51±0,06)% (2006 г.), что на 31,2% (2001 г.) и на 27,8% (2006 г.) меньше, чем в контроле. Разница по степени заклещенности была статистически достоверной (P > 0,95).

Данный эффект, во-первых, можно объяснить дезориентацией клещей под действием имеющихся в Апимиле компонентов феромона железы Насонова, в результате чего они временно теряют способность распознавать внутриульевых пчел в качестве своего идеального хозяина [7]. При этом часть клещей переходит

с ульевых на летных пчел и погибает во время летной деятельности пчел-сборщиц. Кроме того, по нашему мнению, снижение числа клещей варроа зависит от дополнительно внесенного в семью пчел феромона матки при обработке Апимилом, так как в опытах В.И. Масленниковой [8] с одно- и двухлетними матками в пораженных клещом семьях пчел обнаружено снижение численности выплода паразитов в семьях с однолетними матками за счет увеличения времени линьки дейтонимф, обусловленного повышенным выделением маточного вещества. Данный способ борьбы с варроатозом может войти в комплекс лечебных мероприятий.

По результатам проведенных биологических испытаний феромонные композиции на основе 9-ОДК впервые демонстрируют высокую фармакологическую активность синтетического феромона матки на медоносных пчелах [9]: противоварроатное действие, антибактериальную и фунгицидную активность по отношению к болезням расплода –

европейскому и американскому гнильцам. Кроме того, они подтверждают нашу гипотезу о том, что царица улья выполняет кроме многочисленных, уже хорошо известных функций и лечебную, которая, в свою очередь, прямо коррелируется с содержанием в ней 9-ОДК и, в конечном счете, качеством матки, что напрямую согласуется с тезисом классиков пчеловодства «плохая матка – слабая (подверженная болезням) семья». Известно, что в пчелиной семье пчелы свиты слизывают с тела матки маточное вещество, распространяя его среди других особей, и таким образом регулируются многие процессы жизнедеятельности и поведение пчел. Наши опыты свидетельствуют о том, что при этом происходит распределение обладающей целым комплексом фармакологических свойств 9-ОДК, что, несомненно, способствует оздоровлению пчелиной семьи.

Известно [10], что пищевые атTRACTАНты, привлекающие животных, в том числе и насекомых, к объектам питания, определяя вкус и запах растительной пищи, являются для насекомых-фитофагов «опознавательными знаками», указывающими на пригодность определенных видов растений в качестве пищи. К тому же, насекомые охотнее используют в качестве корма и даже лучше и быстрее усваивают пищу, содержащие эти атTRACTАНты. Кроме того, известно [1], что для медоносных пчел основными пищевыми атTRACTАНтами предпочтаемых ими растений чаще всего являются глюкозиды, флавоноиды и терпены. К последним относят и компоненты

пахучей железы Насонова: гераниол, нерол, гераналь, нераль, гераниевую и неролиевую кислоты и фарнезол.

Ранее [11] нами с целью нормализации пищеварительного процесса (улучшения состояния задних кишок), увеличения сохранности пчел и повышения выхода товарного меда была разработана и апробирована феромонная композиция Аписил на основе двух синтетически полученных компонентов мандибулярной железы пчелиной матки: 9-оксо-2Е-деценовой кислоты (9-ОДК) и ее 9-гидрокси-аналога. При скармливании Аписила в составе 50%-го сахарного сиропа нами были также отмечены ее свойства как пищевого атTRACTАНта – более охотное потребление и лучшая усвояемость.

Целью данной работы явилось доказательство нашего предположения о том, что «маточное вещество» медоносных пчел, кроме уже известных многочисленных функций в пчелином гнезде, может выполнять роль пищевого атTRACTАНта. С этой целью в качестве источника «маточного вещества» был взят феромонный препарат ТОС-3.

В качестве критерии пищевого атTRACTАНтного действия 9-ОДК рассматривались объемы потребленных воды и 50%-го сахарного сиропа, содержащих добавку либо 0,2 мл ТОС-3 (0,6 мг 9-ОДК) или тот же объем 96%-го этилового спирта (контроль) на 1 л раствора.

Опыты проводились весной 2011 г. в Благовещенском районе Республики Башкортостан на пчелах среднерусской породы. Были подобраны две группы пчелиных семей-аналогов

Таблица 3

Влияние феромонного препарата ТОС-3 на потребление воды и сахарного сиропа

Группа пчелиных семей	Показатель	Объем потребленной воды (или сиропа), мл/сутки	Разность, мл (%)
Опытная (1)	M	149,00 ± 6,40	115 (338)
	td, P	16,34 ***	–
Контроль (1)	M	34 ± 2,92	–
Опытная (2)	M	694,00 ± 31,40	416 (150)
	td, P	10,81 ***	–
Контроль (2)	M	278 ± 22,23	–

*** – P > 0,999.

(по 5 семей в каждой), одинаковых по силе, количеству расплода и кормовых запасов. В каждый улей первой группы устанавливали две кормушки с 1 л сиропа – опытную (1) и контрольную (1). Аналогично в ульи второй группы помещали по две внутриульевые поилки с 1 л воды – опытную (2) и контрольную (2). Количество потребленной воды (или сиропа) определяли, сливая остатки в мерный цилиндр.

Влияние феромонного препарата ТОС-3 на потребление воды и сахарного сиропа представлено в табл. 3 ($M \pm m$, $n=5$).

Согласно данным таблицы, внесение добавки феромонного препарата ТОС-3 положительно влияет на объем и скорость потребления воды и сахарного сиропа (на 338 и 150% соответственно).

Итак, представленные результаты доказывают нашу гипотезу о дополнительной функции «маточного вещества» как пищевого атTRACTанта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирханов Д.В., Ишмуратова Н.М., Яковleva M.P., Ишмуратов Г.Ю., Толстиков Г.А. Феромоны медоносных пчел // Башкирский химический журнал. 2004. Т. 11. № 3. С. 5–18.
2. Ишмуратов Г.Ю., Ишмуратова Н.М., Толстиков Г.А., Исмагилова А.Ф., Шарипов А.А. Новое о «маточном веществе» медоносных пчел // Вестник РАСХН. 2003. № 4. С. 81–82.
3. Ишмуратов Г.Ю., Ишмуратова Н.М., Толстиков Г.А., Исмагилова А.Ф., Белов А.А. Антидотные свойства компонентов маточного вещества и маточного молочка // Вестник РАСХН. 2007. № 2. С. 84–85.
4. Тамбовцев К.А., Ишмуратова Н.М., Яковлева М.П., Ишмуратов Г.Ю. Феромонный противопороевой препарат ТОС-3 в пчеловодстве // Вестник Башкирского университета. 2011. Т. 16, № 4. С. 1191–1197.
5. Маннапов А.Г., Ишмуратов Г.Ю., Харисов Р.Я., Ишмуратова Н.М., Амирханов Д.В., Тамбовцев К.А., Шафиков И.В., Ситдикова Э.А., Халилова А.З., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А., Яцынин В.Г., Ишмуратов И.Н. Препарат «Апимили» для привлечения и поимки пчелиных роев: патент РФ № 2146868; опубл. в БИ № 9 от 27.03.00.
6. Бородачев А.В., Бурмистров А.Н., Касьянов А.И. и др. Методы проведения научно-исследовательских работ в пчеловодстве. Рыбное, 2002. 154 с.
7. Hoppe H., Ritter W. The influence of the nasonov pheromone on the recognition of house bees and foragers by Varroa jacobsoni // Apidologie. 1988. Т. 19, № 2. Р. 165–172.
8. Масленникова В.И. Структурные элементы популяции клещей Varroa jacobsoni Oudemans, их возвратная репродуктивная активность и механизм адаптации к изменениям биотических и абиотических факторов в гнезде пчел Apis mellifera L.: автореф. дис... д-ра биол. наук. М., 2002.
9. Ишмуратов Г.Ю., Ишмуратова Н.М., Тамбовцев К.А., Толстиков Г.А. Неизвестная функция матки в гнезде пчел // Вестник РАСХН. 2012. № 1. С. 72–74.
10. Пчеловодство / Редкол.: Г.Д.Билаш, А.Н.Бурмистров, В.Г. Гребцова и др. М.: Сов. энциклопедия, 1991. 511 с.
11. Ишмуратова Н.М., Гиниятуллин М.Г., Ишмуратов Г.Ю. Феромонная композиция Аписил // Пчеловодство. 2005. № 4. С. 19.

UNKNOWN FUNCTIONS OF «QUEEN SUBSTANCE» IN THE BEES NEST

© G.Y. Ishmuratov, N.M. Ishmuratova, M.P. Yakovleva, K.A. Tambovtsev, G.A. Tolstikov

For the first time in synthetically derived multifunctional pheromone of queen bee 9-oxo-2E-decenoic acid there have been revealed previously unknown significant properties in the bees nest, pharmacological ones (anti-varroatosis action, anti-bacterial and fungicidal activity at European and American brood diseases) and that of a food attractant.

Key words: «queen substance», 9-oxo-2E-decenoic acid, pharmacological and fungicidal activity, the foods attractant.

**НЕУТОМИМЫЙ ТАЛАНТ ВЫДАЮЩЕГОСЯ
ХИМИКА-ОРГАНИКА И ОРГАНИЗАТОРА НАУКИ –
АКАДЕМИКА ГЕНРИХА АЛЕКСАНДРОВИЧА ТОЛСТИКОВА**

Начало моего служения науке относится к шестидесятым годам XX столетия, когда после окончания в 1960 г. кафедры им. профессора Николая Николаевича Ворожцова Московского химико-технологического института им. Д.И. Менделеева я был распределен во вновь созданный Новосибирский институт органической химии Сибирского отделения АН СССР, директором-организатором которого был чл.-корр. АН СССР Николай Николаевич Ворожцов-младший. В 1966 г. я защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Получение и некоторые превращения тетрафторпроизводных фталевой и терефталевой кислот». Моим научным руководителем был академик Н.Н. Ворожцов-мл., незадолго до моей защиты избранный в действительные члены АН СССР. Вторым научным руководителем был кандидат химических наук Георгий Густавович Якобсон. Интересно, что моя защита кандидатской и защита докторской Г.Г. Якобсоном состоялись на Объединенном ученом совете по химическим наукам СО АН СССР с интервалом в один день. Причем защита кандидатской, материалы которой входили в докторскую диссертацию, должна была состояться непременно раньше докторской защиты.

Второй, значительно больший по продолжительности и научным результатам период моей научной деятельности связан с именем Генриха Александровича Толстикова. В конце 1960-х – начале 1970-х гг. вновь формировался Башкирский филиал АН СССР и был возрожден Институт химии БФАН СССР под руководством чл.-корр. АН СССР Сагида Рауфовича Рафикова. Будучи в командировке в Уфе (НИИНефтехим) в конце 1969 г., я встретился с зам. директора Института химии БФАН СССР, зав. лабораторией мономеров, молодым доктором химических наук

Г.А. Толстиковым. В результате состоявшейся беседы Генрих Александрович предложил мне переехать в Уфу, поменяв квартиру на уфимскую. Так, в феврале 1970 г. я вместе с семьей оказался в Уфе и переводом был зачислен в лабораторию мономеров Института химии БФАН СССР на должность старшего научного сотрудника с последующим прохождением по конкурсу.



На первомайской демонстрации, середина 1970-х гг.

Генрих Александрович предложил мне заняться реакцией озонирования ненасыщенных соединений. В те годы интенсивно развивалось новое направление в органическом синтезе – олигомеризация и полимеризация сопряженных диенов с использованием металлокомплексных катализаторов. Стали промышленно доступными многие циклические и ациклические диены, полиены, каучуки. Генрих Александрович с сотрудниками активно работали в этом перспективном направлении. Озонолиз представлялся Генриху Александровичу не только надежным традиционным методом установления местоположения кратной связи в молекуле полиненасыщенного соединения, но и мощным современным синтетическим методом функционализации алканов [1].

В 1970-х гг. Генрих Александрович активно сотрудничал с химическими предприятиями Башкирии (Уфы, Стерлитамака, Салавата). Вместе с ним регулярно посещали заводы Башкирии сотрудники лаборатории мономеров, заведующие полимерными лабораториями. На заводе СКИ в Стерлитамаке были инициативные руководители, благодаря которым в действующее промышленное производство синтетического полизопренового каучука внедрялись многие новейшие процессы, включая полимеризацию изопрена на новых пожаробезопасных катализаторах с получением высокомолекулярных регулярных как *цис*-полимеров (различных новых марок синтетических каучуков), так и *транс*-1,4-полизопрена (синтетической гуттаперчи, широко востребованной в медицине и технике). Было освоено производство циклических ди- и тримеров изопрена и бутадиена – продуктов термической, а затем и каталитической олигомеризации сопряженных диенов.

В институте Генрих Александрович поддерживал и развивал исследования металлокомплексного катализа и его применения в органическом и металлоорганическом синтезе. Были синтезированы и стали препартивно-доступными разнообразные циклические и ациклические олигомеры и соолигомеры 1,3-диенов регио- и стереорегулярной структуры. Стал востребован и интенсивно развивался озонолиз олефинов и полиенов. Был разработан метод контролируемого (термин был предложен Генрихом Александровичем) озонолиза алkenов, синтезированы индивидуальные стереоизомерные поликарбоновые кислоты и их производные, кислород- и азотсодержащие гетероциклические соединения [2–3].

Особую значимость метод контролируемого озонолиза приобрел применительно к парциальному озонолизу циклических и ациклических полиенов регулярной структуры, а также природных терпеноидов [4]. Оказалось,

что при высоком сродстве к π -электронам двойной связи электрофильного озона этот удивительный, экологически безупречный реагент весьма чувствителен к стерическим факторам кратной связи и ее геометрии. Установлено, что озон селективно расщепляет одну из двойных связей в полиене, а при наличии (*Z*)- и (*E*)-связей предпочтительно атакует двойные связи (*E*)-конфигурации, тогда как из ди- и тризамещенных связей в циклических соолигомерах бутадиена и изопрена преимущественно реагирует с более замещенными кратными связями [5].

Эти сведения о реакционной способности озона послужили основой разработки метода синтеза α,ω -бифункциональных ненасыщенных соединений определенной (*Z*)-либо (*E*)-конфигурации, которая задавалась структурой исходного соединения. Данный универсальный подход к бифункциональным стереорегулярным блок-сintonам стал широко востребован в синтезе феромонов насекомых, ювеноидов, простагландинов и других низкомолекулярных биорегуляторов [6].

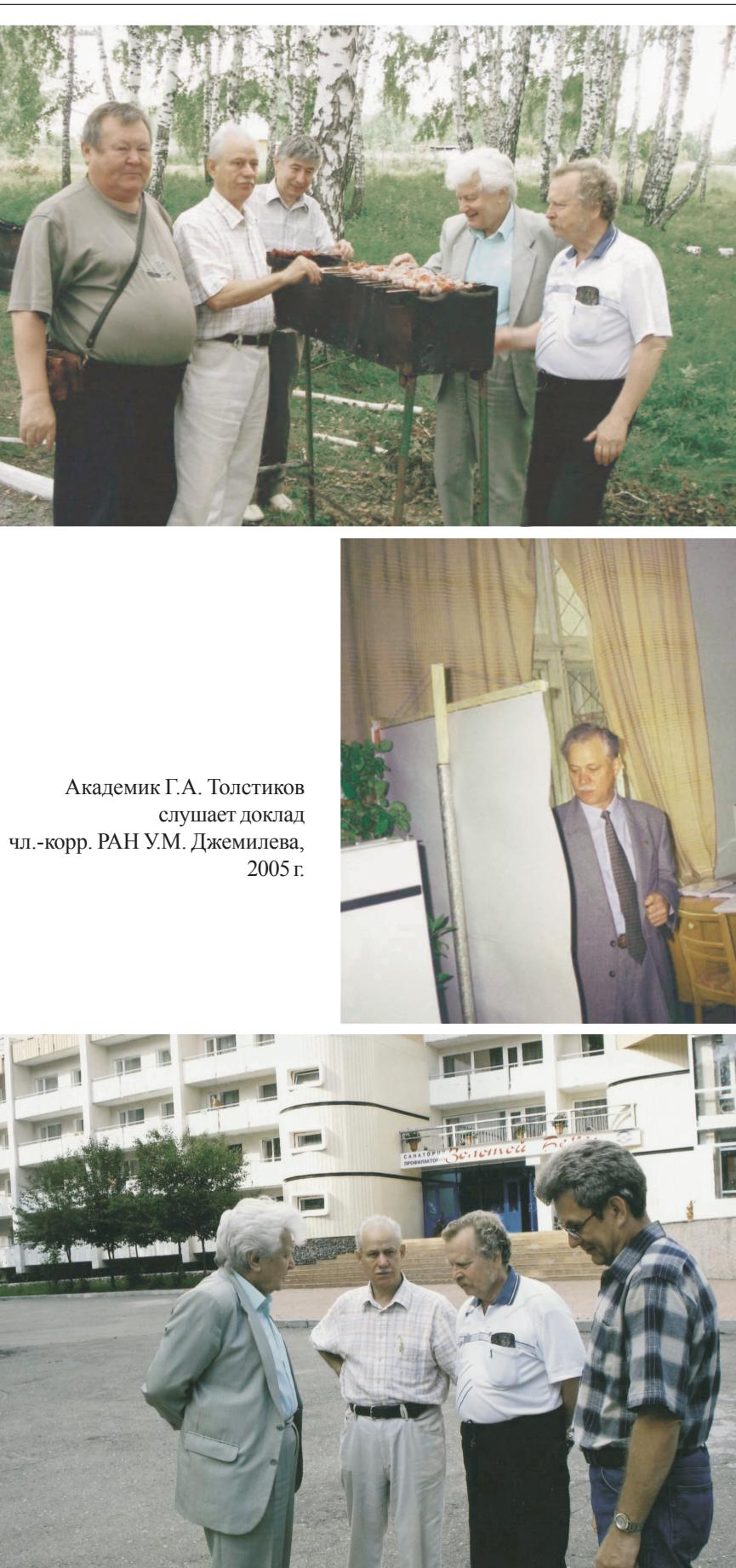
Высокоэффективным проявил себя метод парциального (дозированного) озонолиза в окислительном расщеплении каучуков, гуттаперчи и бутадиенового каучука. Были получены труднодоступные α,ω -бифункциональные 1,4-(*Z*)- и 1,4-(*E*)-полиненасыщенные олигомеры изопрена и бутадиена [7].



Лаборатория мономеров на природе, лето 1975 г.



Приготовление шашлыка
в новосибирском Академгородке, 2008 г.



Наставления на будущее,
2008 г.

При этом путем высоковакуумной ректификации триметилсилиловых эфиров или ацетатов полученных α,ω -гликолов были выделены индивидуальные блок-синтоны изопреноидной или ацетогениновой структуры исключительно (*Z*)- (из озонолиза изопренового и бутадиенового каучуков) либо (*E*)-конфигурации (из озонолиза гуттаперчи) с числом изопреновых (или бутадиеновых) звеньев от 1 до 5 [8]. Несомненно, что при возможности получить более глубокий вакуум, чем доступный нам в то время (10^{-3} мм рт.ст.), можно было выделить индивидуальные олигомеры с большим числом ненасыщенных звеньев. Полученные нами α,ω -бифункциональные (*Z*)-полиизопреноиды с числом изопреновых звеньев 2 и 3 были применены в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского АН СССР при разработке синтеза полипренолов [9].

Результаты по контролируемому озонолизу алканов легли в основу моей докторской диссертации, представленной на Специализированном совете при Новосибирском институте органической химии СО СССР и защищенной в 1980 г. Научным консультантом диссертации «Контролируемый озонолиз олефинов как основа стереоспецифического синтеза би- и полифункциональных алифатических и гетероциклических соединений» был академик Генрих Александрович Толстиков.

С завершением докторской диссертации и ее представлением к защите моя группа была выделена в лабораторию «Синтеза биологически активных веществ». Исследования по контролируемому озонолизу алканов активно продолжались. В период 1974–1998 гг. было защищено 20 кандидатских диссертаций, 4 докторских (1993 г.–Г.Ю. Ишмуратовым, 1994 г.–О.С. Куковинец, 2002 г.–В.Р. Ахметовой, 2003 г.–Р.А. Зайнуллиным).

К исследованиям по применению озонолиза в химии дитерпеноидов был проявлен живой интерес в Институте химии Академии наук Молдавской ССР. Профессор Влад Павел Федорович пригласил меня приехать и рассказать на институтском семинаре о возможностях озонолиза в химии природных

соединений. Генрих Александрович одобрил инициативу руководства академического института Молдавии к сотрудничеству. В настоящее время в Институте химии АН Молдовы широко используется метод озонолиза в химии природных сескви- и дитерпеноидов.

В химии токоферолов (витамина Е) и экдистероидов (гормонов линьки насекомых) ряд интересных и важных результатов был достигнут благодаря использованию метода контролируемого озонолиза алканов, основоположником которого был академик Толстиков Генрих Александрович. В Институте органической химии Уфимского научного центра РАН во всех синтетических лабораториях активно применяется метод контролируемого озонолиза в химии природных и синтетических низкомолекулярных биорегуляторов.

В Институте нефтехимии и катализа РАН, в лаборатории органического синтеза также продолжаются исследования по озонолизу алканов. Был найден метод озонолиза мало-реакционноспособных к электрофильному озону полифторолефинов путем озонирования в фторхлоралканах (фреон-113). Эти исследования проводились по гранту Международного научного фонда в 1994–1995 гг.

Отмечая 80-летний юбилей Генриха Александровича, благодарные ученики желают ему здоровья, бодрости и творческой активности, так свойственной нашему неутомимому гениальному учителю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Одиноков В.Н., Толстиков Г.А. Озонолиз – современный метод в химии олефинов // Успехи химии. 1981. Т.50, № 7. С. 1207–1251.
2. Одиноков В.Н., Галеева Р.И., Толстиков Г.А. Озонолиз алканов и изучение реакций полифункциональных соединений. I. Диастереоизомерные 1,2,3,4-пентан-тетракарбоновые кислоты // Журнал органической химии. 1973. Т.9, № 4. С. 666–671.
3. Одиноков В.Н., Куковинец О.С., Толстиков Г.А. Азотсодержащие гетероциклические соединения на основе производных 3,5-дiformил-цис-1,2-циклопентандикарбоновой кислоты // Журнал органической химии. 1976. Т.12, № 11. С. 2445–2452.

4. Odinokov V.N., Akhunova V.R., Galeeva R.I., Dzhemilev U.M., Tolstikov G.A., Moiseenkov A.M., Semenovski A.W. A new route to stereospecific synthesis of terpenoid 1,5-polyenes via isoprene cyclooligomers // Tetrahedron Letters. 1977. №7. P. 657–660.
5. Одиноков В.Н., Бакеева Р.С., Галеева Р.И., Ахунова В.Р., Мухтаров Я.Г., Толстиков Г.А., Халилов Л.М., Панасенко А.А. Озонолиз алканов и изучение реакций полифункциональных соединений. XVII. Селективный озонолиз циклических олигомеров и соолигомеров 1,3-диенов, содержащих двойные связи различной конфигурации и степени замещенности // Журнал органической химии. 1979. Т.15, № 10. С. 2017–2024.
6. Одиноков В.Н. α,ω -Дикарбонильные 1,5-ненасыщенные изопреноиды с (Z)- и (E)- Δ -связями в синтезе низкомолекулярных биорегуляторов // Известия АН Сер. химическая. 1999. № 11. С. 2040–2051.
7. Одиноков В.Н., Игнатюк В.К., Толстиков Г.А., Монаков Ю.Б., Берг А.А., Шакирова А.М., Рафиков С.Р., Берлин А.А. Синтез цис-1,4-олигодиен- α,ω -гликолов озонолизом цис-1,4-полидиенов // Изв. АН СССР. Серия химическая. 1976. № 7. С. 1552–1559.
8. Толстиков Г.А., Одиноков В.Н., Игнатюк В.К., Семеновский А.В., Моисеенков А.М. Новый подход к синтезу бифункциональных цис-1,5-полипренолов // Доклады АН СССР. 1977. Т. 236, № 4. С. 901–904.
9. Григорьева Н.Я., Пинскер О.А., Одиноков В.Н., Толстиков Г.А., Моисеенков А.М. Синтез рацемических октапренола ω ttcccsOH и нонапренола ω ttccccsOH // Известия АН СССР. Сер. химическая. 1987. № 7. С. 1546–1552.

*В.Н. ОДИНОКОВ,
доктор химических наук*

**СОЗДАНИЕ АКАДЕМИКОМ Г.А. ТОЛСТИКОВЫМ
ОТДЕЛА ХИМИИ ПРИРОДНЫХ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
В НОВОСИБИРСКОМ ИНСТИТУТЕ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ СО РАН**

Генрих Александрович Толстиков, безусловно, относится к той категории людей-созидателей, работа и жизнь которых обязательно сопровождаются созданием новых, прорывных и плодотворных структур. Такова ситуация была и в Новосибирском институте органической химии СО РАН, куда в 1993 г. Генрих Александрович приехал работать по приглашению директора института академика В.А. Коптюга. С приходом в институт Г.А. Толстикова «пришла» и новая для института тематика – химия биологически активных соединений, медицинская химия. Развитие этого направления привело к формированию, по предложению Генриха Александровича, отдела химии природных и биологически активных соединений НИОХ СО РАН, который был создан постановлением Президиума СО РАН № 192 от 03.06.2002 г. Ведущим направлением отдела, научным руководителем которого стал академик Г.А. Толстиков, стала разработка научных основ создания биологически активных препаратов медицинского и сельскохозяйственного назначения, химия и технология соединений растительного и животного происхождения, медицинская химия. Отдел включает в себя: лабораторию лесохимии и природных биологически-активных соединений, лабораторию медицинской химии, лабораторию фармакологических исследований, а также специальную группу советника РАН, которая занимается исследованием синтеза катализаторов полимеризации олефинов, о которых речь пойдет ниже. В создании данной структуры обращают на себя внимание два факта. Первый: отдел был создан постановлением Президиума СО РАН, что свидетельствует о внимании президиума к данной тематике и признании важности этого направления. Второй:

благодаря прозорливости Г.А. Толстикова было создано подразделение, объединяющее в своей структуре и химиков-синтетиков, и фармакологов, что привело к синергетическому эффекту в деле создания новых инновационных, фармакологически перспективных агентов. Синергизм в работе высококвалифицированных специалистов и позитивный настрой основателя отдела способствовали высокой научной эффективности исследований в данной области. За 10 лет существования отдела было защищено 5 докторских и более 30 кандидатских диссертаций, опубликовано более 10 монографий, 35 обзоров, более 350 статей в российских и международных журналах, получено более 50 патентов.

Основная особенность работ по медицинской химии созданного отдела – опора на доступные растительные метаболиты. Это направление создания медицинских препаратов является одним из главных мировых трендов. Достаточно отметить, что половина новых медицинских препаратов, внедренных в медицинскую практику за последние 20 лет, в той или иной мере связаны с природными соединениями, включая растительные метаболиты.

В лаборатории лесохимии и природных биологически активных соединений развиваются фитохимические исследования представителей флоры Сибири и Алтая, поставлены работы (в том числе совместно с лабораторией фармакологических исследований) по созданию соединений-лидеров в самых «горячих» и востребованных терапевтических областях – онкозаболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания ЦНС, особо опасные инфекции. По всем указанным направлениям обнаружены новые агенты, показавшие великолепную, часто пре-

восходящую все имеющиеся аналоги активность. Все соединения-лидеры обеспечены сырьевой базой, подготовлены технологические регламенты масштабирования процесса синтеза субстанций, они подготовлены к прохождению полноценной доклинической аprobации, а часть из них уже находится на стадии доклинических исследований.

Немаловажным направлением лаборатории является создание современных инновационных, экологически дружелюбных пестицидов на принципах «зеленой химии». Так, применение разработанного в отделе препарата «Биус» при полевых испытаниях на полях Новосибирской области привело к увеличению урожайности яровой пшеницы на 15 ц/га, а картофеля на 85 ц/га.

Лаборатория медицинской химии занимается выделением из растений и изучением химических трансформаций алкалоидов, кумаринов, лабдановых дитерпеноидов, лупановых тритерпеноидов и сесквитерпеновых лактонов с целью синтеза соединений, потенциально значимых для медицины.

В лаборатории активно развиваются исследования по изучению химических превращений метаболитов кедра сибирского – ламбертиановой и изопимаровой кислот. На основе ламбертиановой кислоты выполнен синтез некоторых природных метаболитов, в частности дитерпеноида пинусолида (минорный метаболит хвои *Pinus sibirica* и *Pinus koraensis*). Развернуты исследования в области химии лупановых тритерпеноидов. Разработан перспективный противовирусный агент «Бетулавир» – ингибитор репродукции ВИЧ-1, вирусов гриппа и герпеса простого типа.

Синтезированы конъюгаты лабданоидов и тритерпеноидов, запатентованные в качестве противовоспалительных, противосудорожных и антиаритмических агентов.

Сотрудники лаборатории медицинской химии работают в приоритетных направлениях в области каталитических превращений функционально-замещенных низкомолекулярных растительных метаболитов. Выполнен обширный цикл исследований, позволивших получить новые данные о реакционной спо-

собности соединений терпеноидного, алкалоидного и кумаринового рядов; исследования по разработке каталитических методов селективной функционализации растительных алкалоидов, терпеноидов и кумаринов (Pd-катализируемые превращения, катализируемая золотом циклоизомеризация). Разработанные в лаборатории катализированные соединения переходных металлов трансформации алкалоидов, фуранолабданоидов, тритерпеноидов, кумаринов и метиленлактонов растительных дитерпеноидов представили новые возможности создания перспективных агентов селективного действия.

Приоритетным научным направлением лаборатории фармакологических исследований является токсико-фармакологическое исследование растительных метаболитов и их синтетических производных с целью создания оригинальных лекарственных препаратов. Лаборатория оснащена современным оборудованием, позволяющим не только выполнять фундаментальные исследования, но и в оптимальные сроки проводить практические в полном объеме доклинические испытания перспективных препаратов.

За последнее время с использованием 60 экспериментальных моделей были исследованы фармакологические свойства более 1000 новых соединений и выявлены перспективные для медицины опиоидные анальгетики, антидепрессанты, ноотропы и анксиолитики, антиконвульсанты, миорелаксанты, гепатопротекторы и корректоры токсических эффектов цитостатиков, антигипертензивные, антиаритмические, противоизвестенные и противовоспалительные, антигиперхолестеринемические агенты, антиоксиданты; средства для МР-томографии; разработаны наноаэрозольные формы нерастворимых в воде лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные, гипотензивные, стимуляторы ЦНС).

Открыт и изучен эффект клатрирования фармаконов углеводсодержащими растительными метаболитами, на основе которого разработан новый общий подход к созданию на-нолекарств, обеспечивающий направленную

доставку, существенное снижение дозы фармакона в составе клатрата, уменьшение побочных эффектов и усиление плейотропных свойств фармакона.

Подготовлены для клинической апробации препараты: «Бетамид» – полифункциональный корректор токсических эффектов цитостатиков; «РНК-азин» – противовирусный, «Диол» – антипаркинсонический, «Бисульфамин» – нестeroидный противовоспалительный, «Глицидин» – антигипертензивный и антиаритмический, «Метилан» – противоизвенный.

Широта химических интересов академика Г.А. Толстикова никогда не сводилась к какому-либо одному, пусть даже большому, разделу органической химии. Это обстоятельство проявилось и в научной тематике созданного им отдела. В 1999 г. академиком Г.А. Толстиковым и чл.-корр. С.С. Иванчевым была поставлена задача проведения в НИОХ СО РАН и Санкт-Петербургском филиале ИК СО РАН исследований, направленных на создание новых катализитических систем полимеризации олефинов с учетом необходимости создания катализаторов, способных к полимеризации при повышенной температуре. После создания отдела эта тема стала развиваться в новом подразделении.

Была исследована структурная модификация наиболее перспективных бисарилимино-пиридиновых комплексов дихлорида железа(II), бисарилиминоаценафтеноевых комплексов дибромида никеля(II) и бисфеноксииминых комплексов дихлорида титана(IV) и проведены испытания полученных катализаторов.

Так, для феноксииминых комплексов дихлорида титана(IV) установлено, что полиэтилены, получающиеся на катализитических системах на основе способных к самоиммобилизации комплексов и их полимеризованных форм, характеризуются очень высокими молекулярными массами ($2-6 \times 10^6$ а.е.м.), хорошей морфологией частиц при отсутствии их налипания на стенки реактора и обладают способностью образовывать сверхвысоко-

прочное и сверхвысокомодульное волокно методом холодного формования при 40–70°C. Эти результаты свидетельствуют об открывающейся перспективе управления не только молекулярной структурой образующихся полимеров, но и супрамолекулярным строением иnanoструктурой полимерных систем.

Под руководством академика Г.А. Толстикова синтезированы новые биядерные комплексы с тетрадентатными бис(феноксиимиными) лигандами $L_2(MCl_2)_2$. Варьирование структуры лигандов позволило выявить комплексы с беспрецедентно высокой активностью, достигающей значения $140\,000$ кг_{Г3}/(моль_{кат.}·ч·бар). Полученные результаты показывают, что биядерные комплексы позволяют получать с очень высокой эффективностью высоко- и сверхвысокомолекулярный линейный полиэтилен, характеризующийся повышенной температурой плавления по механизму «живой» полимеризации даже при температуре 70°C.

В результате работ по синтезу и исследованию новых катализаторов полимеризации этилена были найдены патенточистые катализитические системы на основе новых комплексов дихлорида железа(II), дибромида никеля(II) и дихлорида титана(IV), пригодные для использования в условиях, имеющихся в России производств полиэтилена.

Все исследования отдела проводятся в тесном сотрудничестве с несколькими десятками биологических и химических институтов РАН и СО РАН, ведущими научными учреждениями РАМН, СО РАМН, Минздравсоцразвития, кафедрами медицинских вузов и медицинских факультетов страны.

Накопленный научный потенциал и опыт созданного академиком Г.А. Толстиковым отдела, его приборное оснащение и широкая сеть контактов позволяет уже сейчас превратить его в крупное объединение специалистов, работающих в области медицинской химии и фармакологии – Сибирский центр по разработке новых лекарственных препаратов и отечественных препаратов-дженериков.

*Н.Ф. САЛАХУТДИНОВ,
доктор химических наук*

ЭТО БЫЛО НЕДАВНО, ЭТО БЫЛО ДАВНО ...

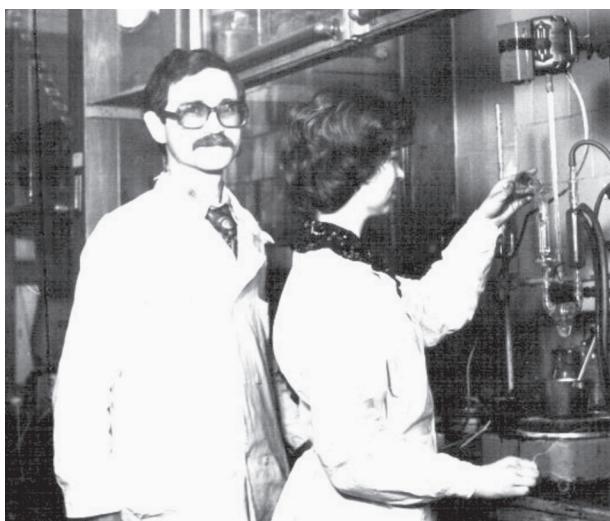
Нашему поколению химиков-органиков, работающих в Уфе, повезло по-крупному. До приезда Генриха Александровича Толстикова в Уфе были попытки основать школы органического синтеза в Башкирском госуниверситете и в Уфимском нефтяном институте. В целом они были связаны с проблемами нефтехимии. Мне довелось принять активное участие в создании и развитии школы Генриха Александровича. У каждого участника своя судьба и свои научные направления, но всех нас объединяет школа Генриха Александровича. Ему удалось собрать такую команду, которая широко охватывала проблемы органического синтеза, но основным направлением является синтез биологически активных соединений.



Демонстрация на площади Ленина, 7 ноября 1977 г.

Сорок лет тому назад (1972 г.), после службы в Советской Армии, я зашел в Институт химии БФАН СССР навестить своих однокурсников, поступивших на работу после окончания химфака БГУ. В то время работа в академическом институте считалась большой удачей. Поэтому я был очень рад, когда мне предложили поступить на работу в институт на должность старшего лаборанта в лабораторию

сопряженных реакций. Это предложение поступило от бывшего материально ответственного этой лаборатории Янгуразова Айрата Хасановича, который стал инженером отдела снабжения. Генрих Александрович был в это время заместителем директора института и всегда проводил собеседование с вновь поступавшими на работу. Первый вопрос звучал так: «Почему хочешь работать в институте?». Я ответил, что у меня есть мечта поработать в настоящей химической лаборатории. Он улыбнулся и сказал, что мечты сбываются, если сильно захотеть. Затем начал расспрашивать об учебе в университете и чему меня там обучили. Я достаточно подробно рассказал о дипломной работе и преддипломной практике, которую я прошел в Уфимском филиале ВНИИХСЗР. Потом он пригласил Берту Моисеевну Лерман и познакомил нас. Берта Моисеевна в это время занималась исследованиями в области каркасных соединений. В течение года я с большим удовольствием получал производные адамантана и гетераадамантанов. Большинство вновь полученных соединений были использованы в лабораториях отдела полимеров в качестве мономеров и стабилизаторов полимеров. Через год, после отпуска (дело было в начале сентября), я был вызван к Генриху Александровичу, который спросил меня, почему я не сдаю экзамены в аспирантуру. Я был удивлен, поскольку услышал предложение поступить в аспирантуру впервые. Оказалось, что летом, когда я был на сельхозработах в Мишкинском районе, меня включили в список поступающих в аспирантуру к Генриху Александровичу. Узнав об этом только в начале сентября 1973 г., я зашел в отдел аспирантуры к С.А. Халфину и объяснил свое опоздание. Быстро получил экзаменационный лист и начал сдавать вступительные экзамены. Сдал успешно все экзамены и стал аспирантом Генриха Александровича.



Так начинались работы по синтезу пиретроидов (Ф.З. Галин и Н.Е. Юлмухаметова (Бородулина)), 1981 г.

В это время внимание химиков-органиков привлекло направление органической химии, связанное с синтезом напряженных каркасных соединений. Генрих Александрович решил расширить класс каркасных соединений и наметил мне план работы в области синтеза соединений типа «птичьей клетки». Публикаций по этому направлению было немного. Нам удалось внести существенный

вклад в эту область органической химии. Наши публикации цитируются в ведущих научных журналах и монографиях. Так завершилась моя химическая юность.

Потом, после защиты кандидатской диссертации, несколько лет занимался прикладными исследованиями, связанными с проблемами наших химических и нефтехимических предприятий. В марте 1981 г. Генрих Александрович передал мне письмо, тогда еще чл.-корр. АН СССР Олега Матвеевича Нефедова о включении меня в состав рабочей группы по разработке технологии производства пиретроидов. О том, как нам удалось это сделать, было много публикаций в периодической печати.

Самое главное, что в 1985 г. была запущена опытно-промышленная установка по производству пиретроидов на Киевском заводе «РИАП» мощностью 10 т/год. Спустя 4 года на Волгоградском химическом заводе было организовано производство перметрина мощностью 200 т/год. Потом началась «перестройка», которая закончилась развалом СССР и разрушением промышленности, в том числе химической. Но это уже другая история.

Ф.З. ГАЛИН,
доктор химических наук

ЕСТЬ ВСТРЕЧИ, ДАННЫЕ СУДЬБОЙ

Думаю, не ошибусь, если выскажу мнение, что каждому человеку с возрастом свойственно возвращаться, хотя бы в мыслях, к своему прошлому для объективной оценки жизненных событий и людей, сыгравших определяющую роль в его становлении. И в этом, естественно, я не исключение, так как в канун своего 70-летия попытался в сжатой форме описать свои жизненные коллизии, и в результате этого появилась небольшая книжка моих воспоминаний. А в процессе подготовки этого издания мне посчастливилось еще раз пообщаться со своим учителем, академиком Генрихом Александровичем Толстиковым. И в который раз я опять окунулся в море толстиковского обаяния и снова, как в свои молодые годы, восхищался многогранной личностью нашего Учителя! И не удивительно, что это общение с Генрихом Александровичем дало для меня такой эмоциональный всплеск, что я буквально в течение нескольких дней написал Генриху Александровичу лирическое посвящение, которое и привожу с некоторым волнением на суд читателей журнала.

*Есть встречи, данные судьбой,
Тогда я их не понял смысла,
В прощальный жизненный прибой
Открылись мне их суть и числа.
Хватило б пальцев на руке
Мне сосчитать все те мгновения,
Когда на жизненной реке
Совпали наши устремленья.
А память об одной из встреч,
Возможно, самой главной в жизни,
Мне светит тысячами свеч,
Ее мне не забыть до тризны.
А тот, кто встретился со мною,
Теперь учитель, мой кумир,
Библейскому подобно Ною,
В химический направил мир.*

*Открыл мне Кляйзена искания,
Что сделал тот и что не смог,
Теперь наука, а не мания
Вела на новый мне порог.*

*А в штурме этого порога
Он с нами первый на волнах,
До торжествующего рога
Ни разу не сказал мне – ах.*

*Его все вдохновляет слово,
Безумно рад я – он со мной,
Я в прошлое погружаюсь снова,
И вновь клубится формул рой.*

*Хоть впереди еще пороги,
Но вместе с ним мы их пройдем,
Его вы не призывайте боги,
Мы на земле всегда при нем!*

Единственное, что меня успокаивает, это теплая реакция самого Генриха Александровича, когда я познакомил его с этим лирическим творением. Здесь я осознанно не затрагиваю основополагающих химических аспектов деятельности Генриха Александровича в нашей республике, но то, что он внес в постановку и развитие современной химической науки в Башкортостане, заслуживает масштабного энциклопедического исследования и, несомненно, его личный вклад, на мой взгляд, является беспрецедентным. В подтверждение этого я приведу только один пример, свидетельствующий о сказанном. Так, из шести действительных членов Академии наук Республики Башкортостан по химическим наукам четверо, а из шести член-корреспондентов трое являются его учениками. Причем из этих действительных членов АН РБ один возглавляет Президиум УНЦ РАН, другая – вице-президент, а третий – академик-секретарь отделения химико-технологических наук нашей академии, четвертый – ректор нашего классического университета БашГУ. Повто-



Академик Г.А. Толстиков с коллективом кафедры химии Башкирского государственного аграрного университета, 2002 г.

рюсь, что я затронул итоги только одного небольшого направления деятельности Генриха Александровича, но в целом, на мой взгляд, говоря образно, «ее аршином не измерить». Поэтому считаю необходимой ее серьезную научную систематизацию и обобщение его грандиозной и подвижнической работы и ее впечатляющих итогов.

Что же касается моего научного творчества, то моему переходу на докторский уровень я, безусловно, обязан Генриху Александровичу, так как только при его поддержке удалось сформулировать для кафедры, которой я тогда руководил, оригинальную научную тематику и обеспечить выполнение целого ряда докторских и кандидатских диссертаций. Эти детали нашего научного сотрудничества я подробно осветил в своей вышеупомянутой книге «Лирика химика Абдрахманова», и поэтому хочу еще раз вернуться к лирической стороне влияния личности Генриха Александровича на меня. Когда по просьбе Генриха Александровича я перевелся из аграрного университета в ИОХ УНЦ РАН заместителем директора и, проработав несколько месяцев, должен был рас прощаться с ним ввиду его отъезда в Новосибирск. Времена были переломными и, понимая всю сложность будущего нашего института в связи с этой ситуацией, я

впервые очень остро ощутил всю значимость Генриха Александровича для нашего химического академического сообщества и одновременно с этим у меня в душе окончательно созрело понимание о Генрихе Александровиче как о своем истинном учителе, что я и постарался выразить следующими строфами:

*Учителя мои, учителя.
Вы – Боги детства, смертные сегодня.
Спасибо вам за время букваря,
До Судного со мной останьтесь дни.*

*Учителя мои, учителя.
Вы разные, обличьем и привычкой,
Но в душах наших тучные поля,
Взрастили вы учительскою ручкой.*

*А сколько вложено в нас сил
В надежде нашего прозренья,
Но искры ваши я хранил
В душе, как средство от забвенья.*

*Забвения своих корней,
И материнской доброй ласки,
Соловьиных юных дней,
И чуда бабушкиной сказки.*

*Умение держать удар,
Людей оценивать поступком,
Прощения счастливый дар
Впитал тогда я мела стуком.*

*На наших долгожданных встречах
Все длится первый ваш урок.
И наши беды вы на плечах
Несете жизненный весь срок.
Учителя мои, учителя.
Прошу я искренне прощенья,
Что нам порой важней дела,
Чем радость теплого общенья.
Прошу вас, не судите строго,
Мы так же нежно любим вас,
Для нас со школьного порога
Душевный ваш огонь не гас.
Познанья связаны мы счастьем,
Оно еще в душе у нас.
Да будем мы сильны участьем
И добрым взглядом ваших глаз.*

А перед отъездом семьи Генриха Александровича я пришел к ним домой и подарил ему это мое творение. Мне было очень приятно видеть, что оно растрогало Генриха Александровича, и он искренне и тепло, как может только он, поблагодарив меня, сказал, что будет хранить его вместе с самыми цennыми своими документами. Я понимаю, что

о таком многогранном прекрасном человеке можно написать очень и очень много, но все равно этого будет недостаточно. Даже если коснуться только его семьи, то какие положительные эмоции она у всех нас вызывает – обаятельнейшая и умнейшая Лора Федоровна, при всей своей скромности – надежнейшая опора и тыл Генриха Александровича, его одаренные дети: профессор Татьяна Генриховна и дважды член-корреспондент – РАН и Академии художеств – Александр Генрихович, а внук Генриха Александровича, Слава, уже кандидат химических наук и, безусловно, это только начало в его научной карьере. И опять же у Генриха Александровича все идет по нарастающей, как говорится, молодое поколение не отдыхает. Безусловно, в этом кратком посвящении очень трудно выразить все свои теплые мысли и объять хотя бы словами все грандиозные свершения нашего учителя, но, может быть, в нашем коллективном посвящении удастся хотя бы в далеком приближении воздать должное нашему прекрасному учителю – академику Генриху Александровичу Толстикову! Многих и многих лет ему жизни!

*И.Б. АБДРАХМАНОВ,
доктор химических наук*