

УДК 661.719.2

DOI: 10.31040/2222-8349-2023-0-3-109-118

**К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА Г.А. ТОЛСТИКОВА:
ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ХИМИИ СЕРООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В УФЕ**

21 января 2023 года исполнилось 90 лет Генриху Александровичу Толстикову – выдающемуся ученому в области органического синтеза и металлокомплексного катализа.

Среди уфимских химиков имя Генриха Александровича Толстикова ассоциируется с гениальным ученым, который создал крупную научную школу в г. Уфе, получившую признание в тонком и промышленном органическом синтезе, в области металлокомплексного катализа, химии природных и биологически активных соединений, а также фармакологически активных соединений (медицинской химии).

В 60-х гг. прошлого столетия, когда директором Института химии Башкирского филиала АН СССР (ИХ БФАН СССР) был назначен член-корр. РАН С.Р. Рафиков, в Уфе появился молодой и энергичный химик Г.А. Толстиков. Он стал заведующим лабораторией мономеров и заместителем директора ИХ БФАН СССР. За короткий период С.Р. Рафиков и Г.А. Толстиков организовали в институте уникальную творчески-продуктивную систему для проведения исследований. Институт работал как слаженный механизм. К примеру, ученые активно занимались научной деятельностью – изучением химических реакций и процессов, разработкой новых реагентов, материалов и биологически активных веществ, а хозяйственные службы института обеспечивали бесперебойную работу

в лабораториях: осуществляли ежедневную доставку растворителей в каждую лабораторную комнату, оперативно производили ремонт оборудования на месте или в стенах института. Особенно полезными были стеклодувная мастерская и отдел КИП, где с помощью подручных средств создавались уникальные установки для проведения специфических исследований. В институте была богатейшая библиотека, где можно было изучить как новейшие достижения химии, так и 100-летней давности, а на семинарах регулярно обсуждались статьи, отправляемые в печать, проводились конкурсы научных работ и конференции.

Оснащение передовым оборудованием, импортной посудой чешских и голландских производителей, арсеналом отечественных и импортных реактивов и растворителями способствовало росту и становлению ученых в институте химии БФАН СССР. Этот системный подход привел к быстрому развитию школы академика РАН СССР Г.А. Толстикова. Яркими учениками научной школы Г.А. Толстикова в тонком органическом синтезе уникальных молекул-биорегуляторов для медицины, сельского и лесного хозяйства были В.Н. Одинокоев, М.С. Мифтахов, Ф.З. Галин, в области металлокомплексного катализа – У.М. Джемилев, а в области алюмоорганических соединений – В.П. Юрьев и А.В. Кучин. Важнейшие исследования в области высо-

комолекулярных соединений курировал С.Р. Рафиков, а Г.А. Толстиков принимал активное участие в развитии этого направления. Эти исследования ассоциируются с такими учеными института, как Ю.Б. Монаков, Ю.А. Сангалов и Г.В. Леплянин, а в области физико-химических исследований – это Ю.Е. Никитин, В.П. Казаков, В.И. Хвостенко, В.Д. Комиссаров, А.А. Поздеева, Н.М. Поздеев, И.Ц. Ляст (создатель прибора для определения серы в нефтепродуктах РПСМ-5М). Передовые позиции руководства института создали предпосылки к проведению высококвалифицированных спектральных исследований, где на тот момент ведущими специалистами в ЯМР анализах стали Л.В. Спирихин, Л.М. Халилов, а в масс-спектрометрии В.А. Мазунов, В.С. Шмаков, И.И. Фурлей.

Удивительным образом Г.А. Толстиков руководил разными направлениями в химии – была развернута первая в нашей стране программа исследований по применению металлокомплексного катализа и металлоорганических реагентов в тонком и крупнотоннажном органическом синтезе, позволившая открыть новые реакции и предложить перспективные методы синтеза органических соединений различных классов. Как результат, созданы общие принципы подбора металлокомплексных катализаторов олигомеризации олефинов и диенов, разработаны методы синтеза линейных и циклических полиенов, полициклических и каркасных соединений, азот-, кислород- и серосодержащих гетероциклов. При координации Г.А. Толстикова уфимской школы разработаны высокоэффективные катализаторы стереорегулярной полимеризации диенов, применен контролируемый озонлиз алкенов как научной основы для развития исследований по полному синтезу феромонов, простагландинов и пиретроидов. Совместно с уфимскими химиками Г.А. Толстиков разрабатывал лекарственные препараты на основе тритерпенов (Л.А. Балтина, О.Б. Казакова).

Академику Г.А. Толстикovu принадлежит также первенство в разработке многих современных промышленных технологий, в частности – первой в стране технологии получения синтетической гуттаперчи, медицинского полимерного клея, экологически чистых безвредных удобрений-пестицидов, включая перитроиды. Благодаря фундаментальным работам в институте созданы важные в животноводстве препараты. Организовано первое отечественное производство ветеринарных простагландинов

(М.С. Мифтахов), аттрактантов медоносных пчел (Г.Ю. Ишмуратов).

Однако вследствие сложной политической ситуации в стране в 90-е гг. прошлого столетия академик РАН Г.А. Толстиков переехал из Уфы в Новосибирск.

Химия органических соединений серы.

Традиции уфимских химиков в области химии сероорганических соединений, Г.А. Толстиков привнес прежде всего металлокомплексный катализ. В институте с 60-х гг. прошлого века уже существовала мощная группа ученых, которая на протяжении нескольких лет устанавливала состав серосодержащих компонентов нефти различных углеводородных бассейнов СССР. В результате был создан атлас и справочники нефтяных соединений серы. Наряду с установлением структуры и физико-химических характеристик сероорганических соединений, коллективом института во главе со специалистом нефтехимии Н.К. Ляпиной были разработаны методы серочистки нефти. Конденсация кетонов по *CN*-кислотным центрам и меркаптанами в щелочной среде была предложена как способ демеркаптанизации газоконденсатов и нефтей [Улендеева А.Д., Баева Л.А., Парфенова М.А., Валиуллин О.Р., Ляпина Н.К. Использование ацетофеноновой фракции в химическом методе демеркаптанизации углеводородного сырья и для регенерации сернисто-щелочных растворов // Нефтехимия. 2001. Т. 41. № 1. С. 61–64; Улендеева А.Д., Ляпина Н.К., Баева Л.А. Меркаптаны нефти и газоконденсатов. Уфа: ГУП ИНХП РБ, 2014, 115 с.]. Образующиеся при хемосорбции меркаптанов моно- и поли γ -кетосульфиды в виде смеси концентратов (n-октан-ДМФА; этиленгликоль; H₂O-ДМФА) эффективно абсорбируют SO₂, селективно экстрагируют Pd, Pt, Ag из азотнокислых растворов со степенью извлечения 99.99%, проявляют свойства ингибиторов сероводородной и бактерицидной коррозии, обладают медико-биологическими свойствами.

В то же время Г.А. Толстикова организованы исследования в области органической химии. Так, в научной группе к.х.н. Н.Н. Навицкой, где изучалась стереоспецифичность реакций олефинов с двухлористой серой SCl₂, разработаны синтезы изомерных линейных и циклических дихлорсульфидов (Р.Г. Кантюкова) в виде жидких (*цис*) и твердых (*транс*) аддуктов как перспективных синтонов биологически активных веществ (схема 1).

Схема 1

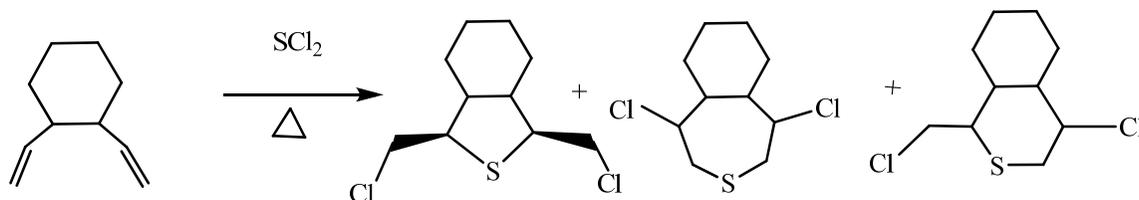
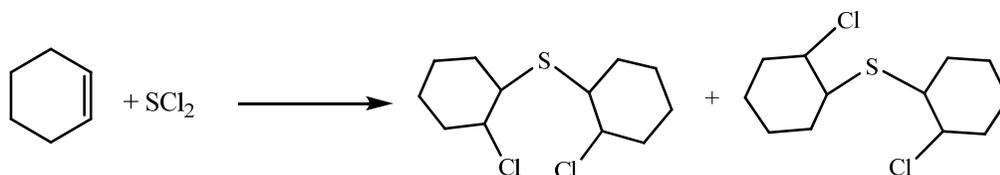
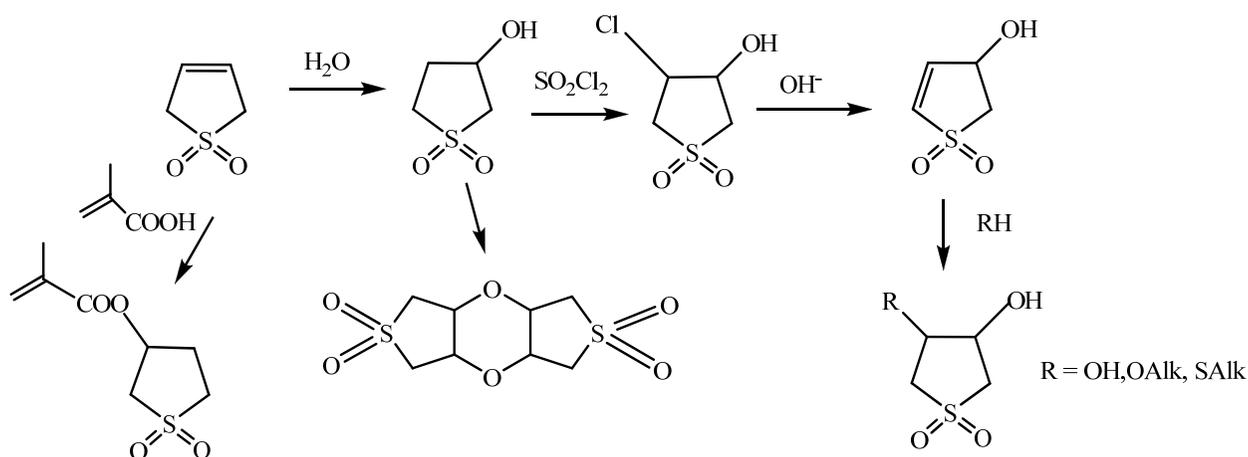


Схема 2



Sulfolene methacrylate

Оригинальными на тот момент были разработки новых производных сульфолана и 2-сульфолена с антифлогистической активностью, полученные исходя из промышленно-доступного 3-сульфолена (Б.В. Флехтер) (схема 2).

Данная исследовательская группа синтезировала различные производные сульфолана с уникальными противовоспалительными свойствами, в том числе осуществив этерификацию метакриловой кислоты сульфоленом-3 (схема 2). Исследования фармакологических свойств и механизма действия *in vivo* проводились в научной группе Д.Н. Лазаревой из Башкирского мединститута (ныне БГМУ) [Давыдова В.А., Лазарева Д.Н., Толстикова Г.А., Новицкая Н.Н., Флехтер Б.В. Противовоспалительная активность некоторых производных сульфоланов // Фармакология и токсикология. 1979. № 42(3). С. 261–265]. Специфичность самой молекулы сульфолена – это антибактериальное продолжительное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроор-

ганизмов. Что касается производных сульфолена, то для них отмечается противовоспалительная активность. Механизм фармакологического действия, очевидно, связан с нарушением синтеза дигидрофолевой кислоты, которая участвует в синтезе пиримидинов и пуринов.

Разработанная молекула «метакрилато-сульфолана» (схема 2) впоследствии стала использоваться как противовоспалительная добавка в медицинский клей «Сульфакрилат». Химики научной группы высокомолекулярных соединений (Г.В. Леплянин) при координации этих работ Г.А. Толстикова, была разработана рецептура этого клея, состоящая из производных метакриловой кислоты как мономеров со свойствами пластификатора и противовоспалительного агента. В 90-х гг. прошлого столетия было организовано производство хирургического клея «Сульфакрилат» на научно-внедренческом предприятии «Пласт» при институте. Ввиду востребованности клеевой композиции, исследования по усовершенствованию его состава были

продолжены. Заявлены изобретения от патенто-обладателей уже из других городов: Толстиков А.Г., Толстиков Г.А., Воробьева А.И., Марченко В.Т., Кривошапкин А.Л. Медицинский клей. Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН. Патент RU 2156140, дата приоритета 17.11.1999, дата опубликования 20.09.2000; Леплянин Г.В., Леплянина Е.Г. (г. Москва) Клей медицинский и способ его приготовления. Патент RU 2468824, дата приоритета 11.08.2011, дата опубликования 10.12.2012.

Уникальная молекула сульфолана активно изучалась химиками под руководством Ю.Е. Никитина (1970–1980 гг.) в качестве экстрагента различных органических и неорганических веществ, как лиганда для комплексообразования металлов, а также в электрохимии в качестве добавки к электролитам. В настоящее время сотрудники из УФИХ УФИЦ РАН под руководством д.х.н. В.С. Колосничина продолжают изучение свойств молекулы сульфолана в рамках научных работ по созданию высокоемких Li-S аккумуляторов.

Оригинальные исследования по синтезу и трансформациям циклических сульфидов проводились в группе Б.М. Лерман (1979 г.). Были

установлены перегруппировки тиабциклических и тиакаркарсных соединений, а также разработана реакция тиалактонизации. Например, перегруппировка галоидпроизводных тетратиадамантана в протоадамантан под действием тиоугольной кислоты и меркаптанов в присутствии NaOH (схема 3).

Разработана эффективная схема перегруппировки триметил тетратиадамантана в триметил тетратиапротоадамантан (схема 4).

Позднее Г.А. Толстиков в своих мемуарах вспоминал научные результаты сотрудников группы Б.М. Лерман, а именно – оригинальные реакции внутри- и межмолекулярной гетероциклизации пространственно затрудненных диенов с двухлористой серой (Комиссарова Н.Г.) [Толстиков Г.А. Наполнение души. Академик Г.А. Толстиков. Уфа: Гилем. 2016, 464 с.] (схема 5).

В 70-х гг. под руководством Г.А. Толстикова инициированы исследования реакций присоединения S-нуклеофилов – тиолов и сероводорода к олефинам в присутствии кислот Льюиса – EtAlCl₂ и AlBr₃ (Ф.Я. Канзафаров). Так, бутadiен в зависимости от реагента дает смесь сульфидов с преимущественным образованием аддуктов 1,4-присоединения (схема 6).

Схема 3

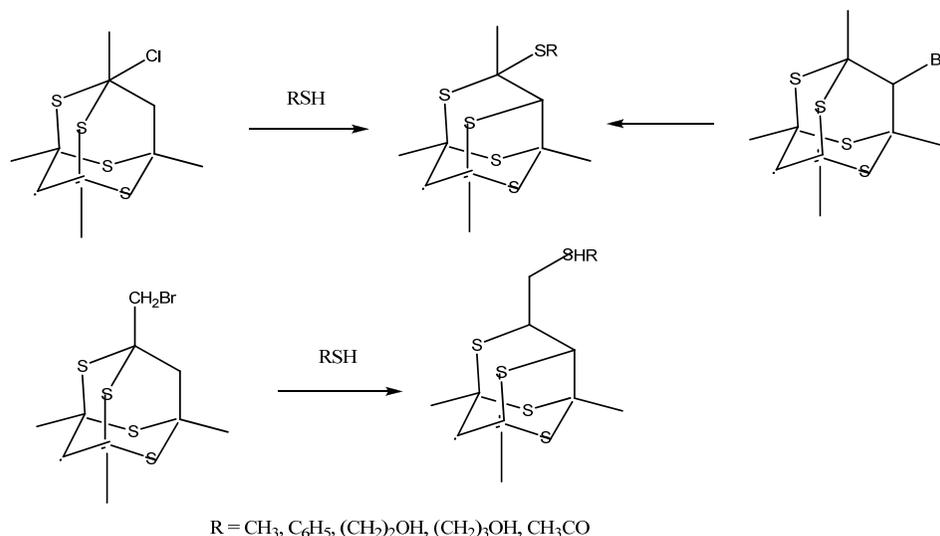
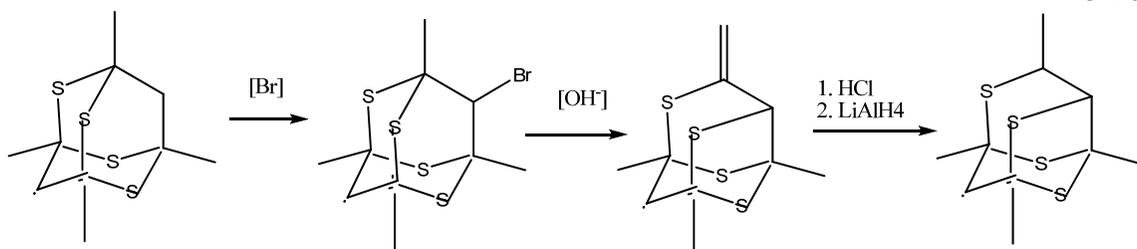


Схема 4



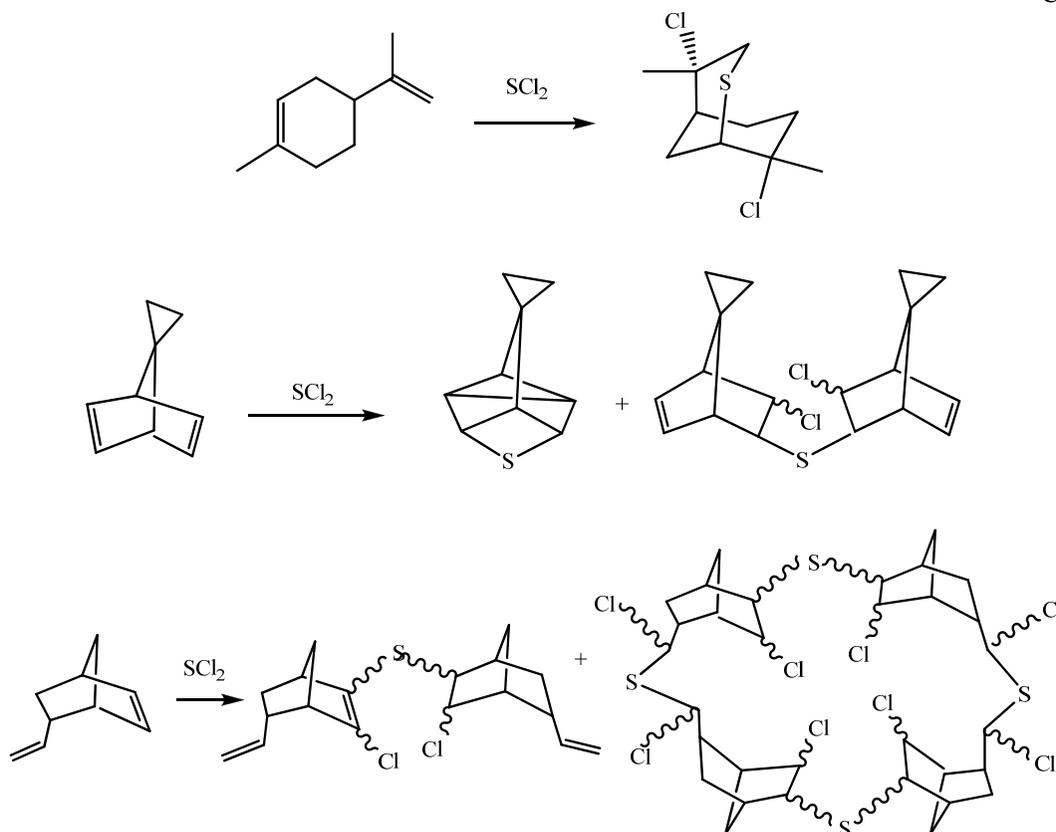
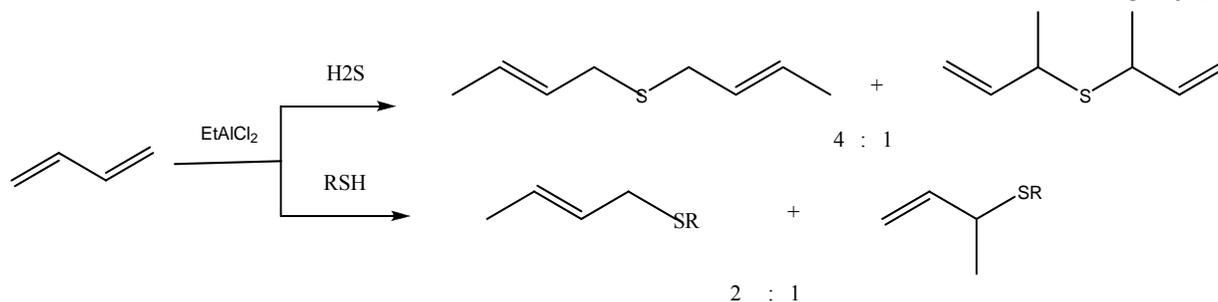


Схема 6



В случае норборнадиена в присутствии EtAlCl_2 образуются мезо-(твердый) и d,l-(жидкий) изомерные сульфиды, а в присутствии AlBr_3 – только твердый мезо-изомер (схема 7).

Реакция норборнадиена с меркаптанами в присутствии EtAlCl_2 дает исключительно экзонортрициclosульфид (схема 8).

Полученные сульфиды и их окисленные производные – сульфоксиды являются экстрагентами редких (уран) и благородных (золото, серебро) металлов.

Творческий тандем Г.А. Толстикова и У.М. Джемилева привел к развитию перспективного научного направления – металлокомплексный катализ в химии органических соединений серы (Р.В. Кунакова). Так, в конце 70-х гг. XX в. разработаны Pd-катализируемые методы тело-

меризации и гетероциклизации диенов и ацетиленов; получены практически важные сульфиды и сульфоксиды (схема 9).

Металлокомплексный катализ реакций бутадиена с уникальной молекулой сульфолена привел к разработкам способов 2,5-функционализации субстрата через его винилирование (схема 10).

Под действием SO_2 и комплексного катализатора на основе $[\text{Pd}]$ бутадиен подвергается гетероциклизации в 2,5-дивинил сульфолан (схема 11).

Реакции с элементарной серой под действием металлокомплексных катализаторов приводят к образованию замещенных тиофенов и других тиогетероциклов по схемам (схема 12).

Схема 7

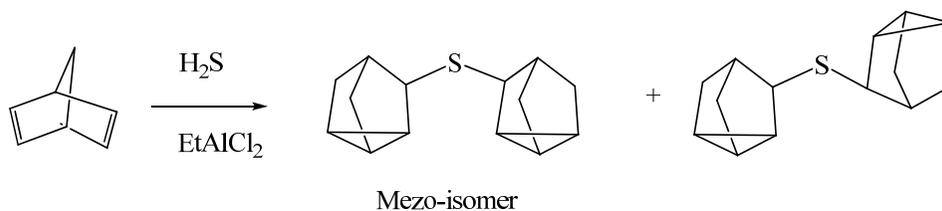


Схема 8

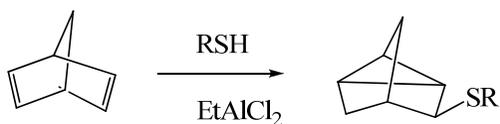


Схема 9

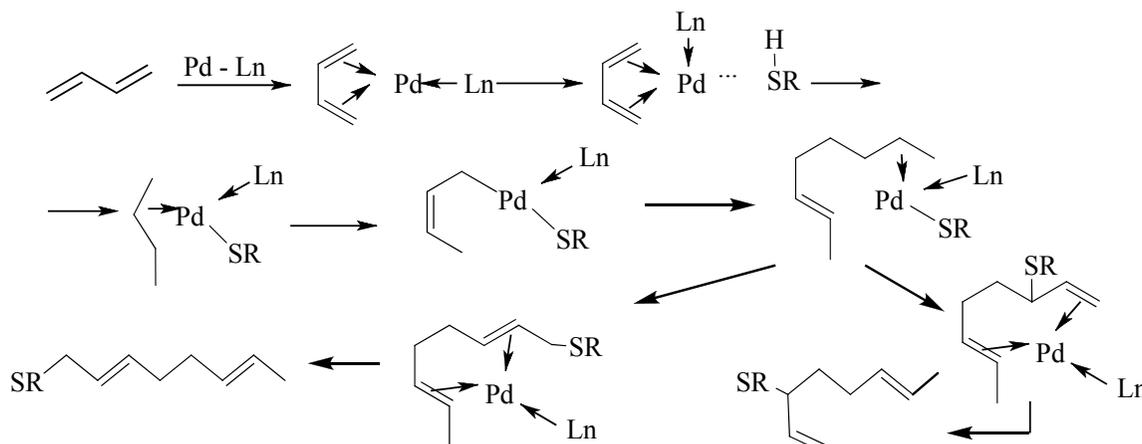


Схема 10

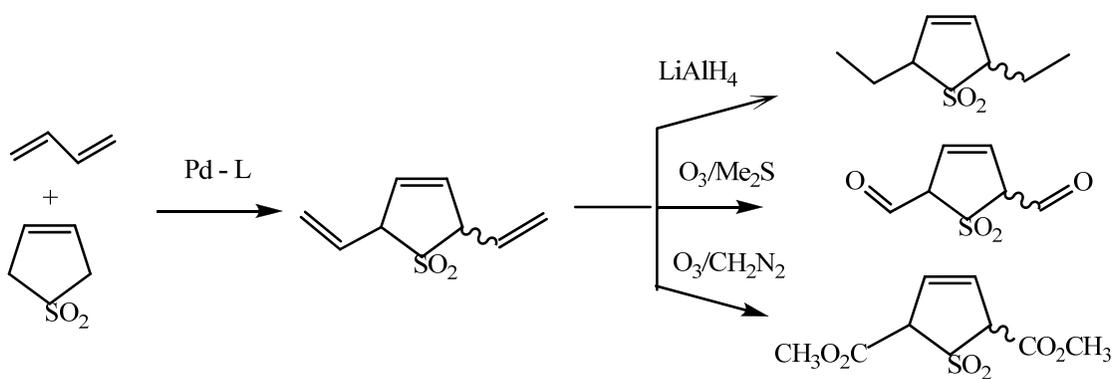


Схема 11

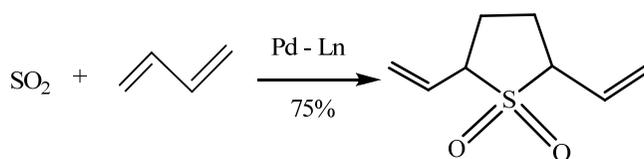


Схема 12

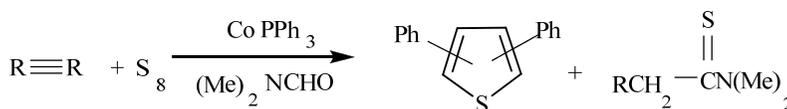
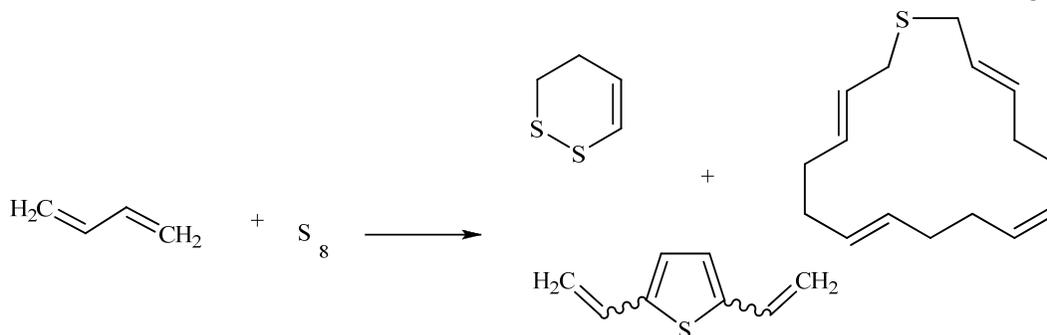


Схема 13

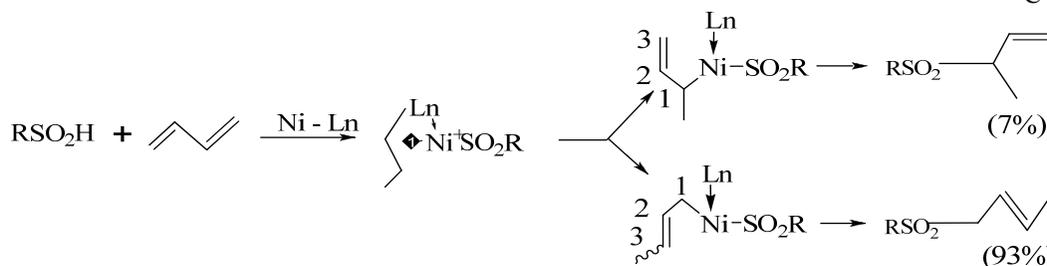


Схема 14

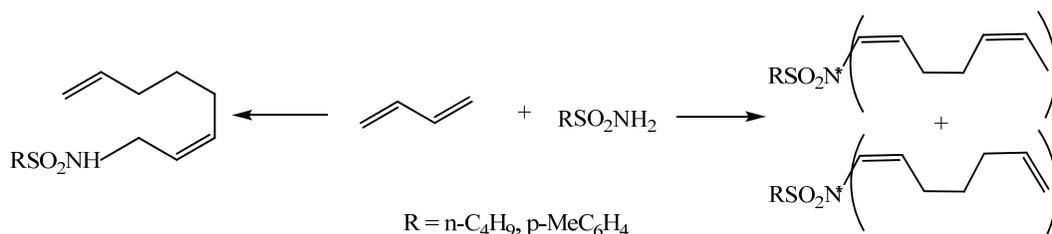
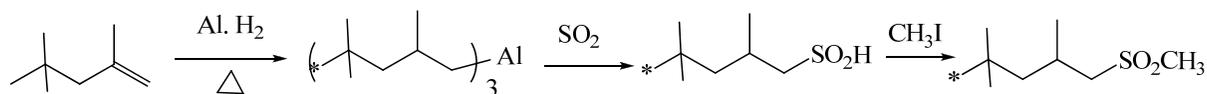


Схема 15

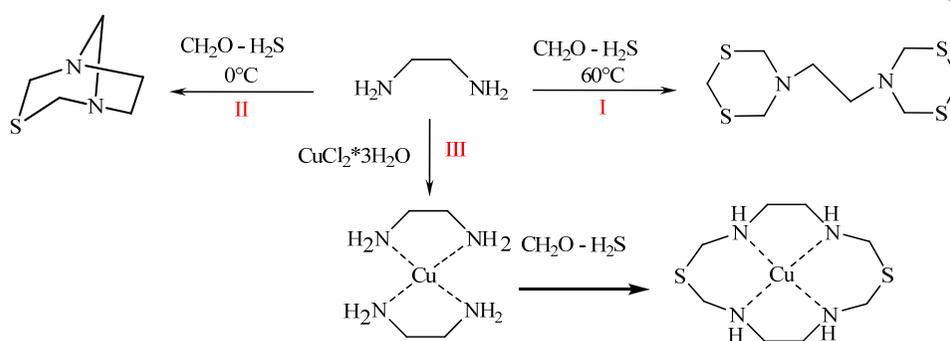
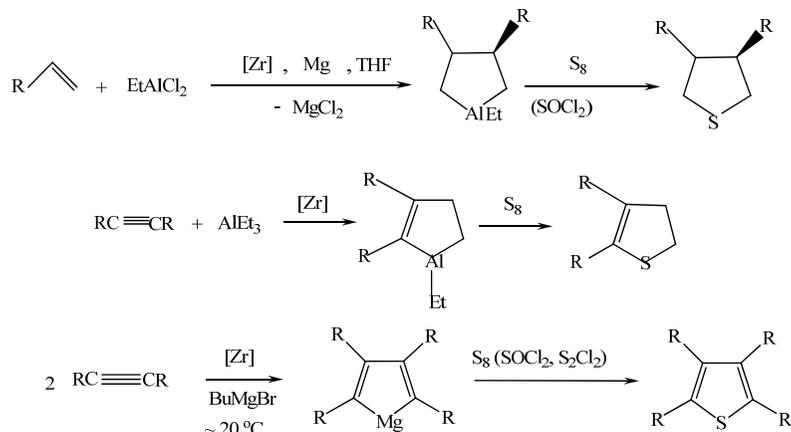


Синтез сульфоносов реализуется взаимодействием бутадиена с сульфиновыми кислотами с образованием изомерных продуктов (схема 13).

Реакция бутадиена с сульфидами дает моно- и диоктадиенилсульфамиды (схема 14).

В научной группе А.В. Кучина были разработаны по синтезу сульфиновых кислот через алюмоорганические интермедиаты. Так, терминальные алкены функционализируются одnoreакторным способом через промежуточный триалкилалюминий с последующим действием на него диоксидом серы (Р.А. Нурушев, 1987 г.) (схема 15).

Благодаря металлокомплексному катализу исходя из алкенов и алкинов через алюмациклопентаны были разработаны одnoreакторные синтезы циклических сульфидов – замещенных тиофана, дигидротиофена и тиофена (А.Г. Ибрагимов, 1989 г.). В последствии реакция циклометаллирования ненасыщенных соединений в присутствии π -комплексов $[\text{Zr}]$ получила имя реакции Джемилева [<http://bashenc.online.ru/articles/83133/>; В.Р. Mundy, M.G. Eller, F.G. Favaloro. Name reactions and reagents in organic synthesis. Hoboken, 2005] (схема 16).



Немаловажной разработкой химиков из лаборатории Ю.Е. Никитина была реакция тиометилирования кетонов под действием формальдегида и гидросульфида калия (В.И. Дронов) [Дронов В.И., Нигматуллин Р.Ф., Халилов Л.М., Никитин Ю.Е. Реакция тиоалкилирования. VI. Конденсация кетонов с гидросульфидом калия и формальдегидом. // ЖОрХ. 1980. Т. 16. Вып. 7. С. 1392–1396.]. Дело в том, что данная реакция получила дальнейшее развитие в ИНК УФИЦ РАН, возможности которой успешно реализуются с участием как карбонильных СН-кислот, так и NH-, OH-, SeH, PH-, SiH-, OO-H и ароматических СН-кислот.

На примере аминов найдены закономерности циклотиометилирования системами «CH₂O – H₂S» и «CH₂O – RSH» для селективного конструирования от пяти- до восьмичленных тиазациклов и макрогетероциклов (Г.Р. Хабибуллина). Например, для 1,2-этилендиамина в зависимости от условий обнаружены три направления реакции N-циклотиометилирования: **I** – локально-направленная гетероциклизация по терминальным аминогруппам (60 °С); **II** – внутримолекулярная гетероциклизация (0 °С); **III** – межмолекулярная гетероциклизация (темплатный синтез) (схема 17).

На данный момент в ИНК разработаны ранее не описанные каталитические мультикомпонентные реакции тиометилирования с образованием моно-, поли- и макрогетероциклических соединений (В.Р. Ахметова), которые показали антиоксидантную, противовоспалительную и гепатопротекторную активность. Ниже представлены некоторые из них (Н.С. Ахмадиев).

I. Трехкомпонентное C(sp²)-тиометилирование в синтезе сульфанилпиразолонов (схема 18).

II. Четырехкомпонентная реакция «C-тиометилирование-гетероциклизация» (схема 19).

III. Мультикомпонентное циклотиометилирование или двухстадийная межмолекулярная гетероциклизация в синтезе NH₂-, CN-замещенных макрогетероциклов (схема 20).

Реакция тиометилирования оказалась востребованной с точки зрения концепций зеленой химии, которая проходит в условиях катализа, в режиме мультикомпонентного или одnoreакторного (*one-pot*) процесса в воде или водно-спиртовой среде без образования вредоносных побочных продуктов. [Р.В. Кунакова, В.Р. Ахметова. Металлокомплексный катализ и мультикомпонентные реакции в химии органических соединений серы. Уфа: Гилем, 2015. 248 с.]

Схема 18

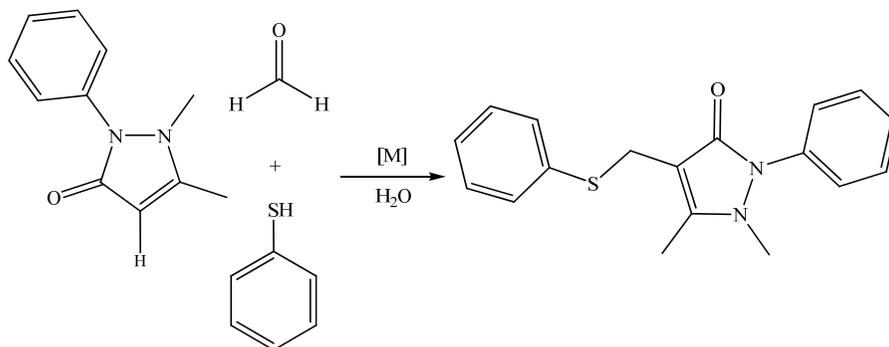
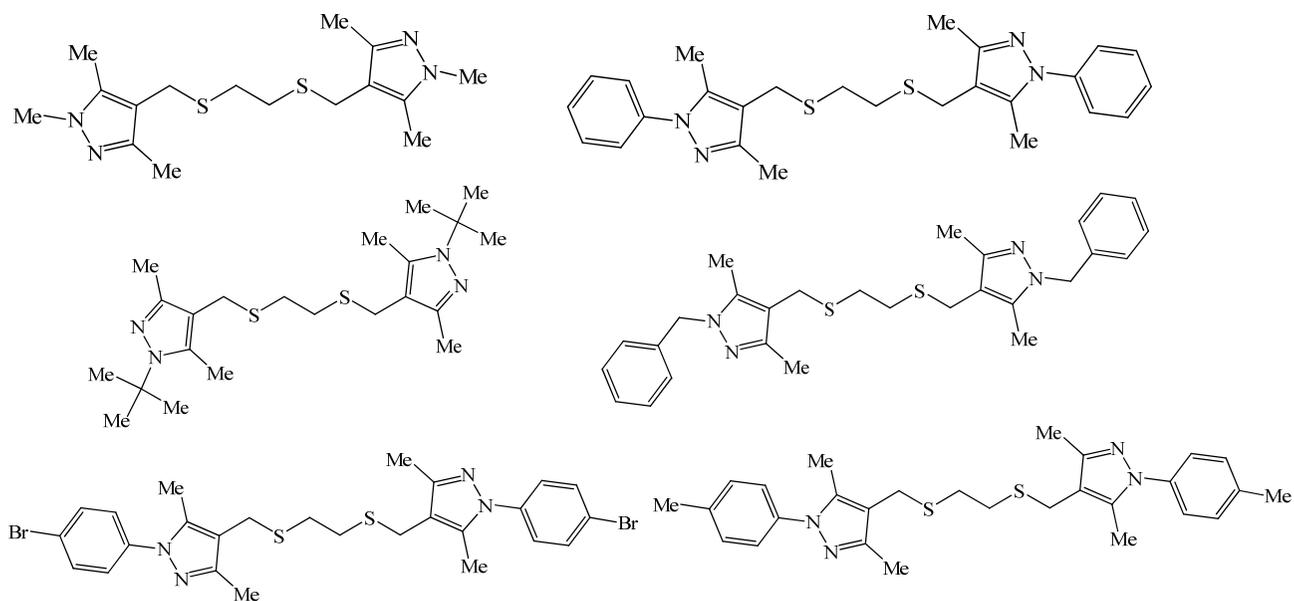
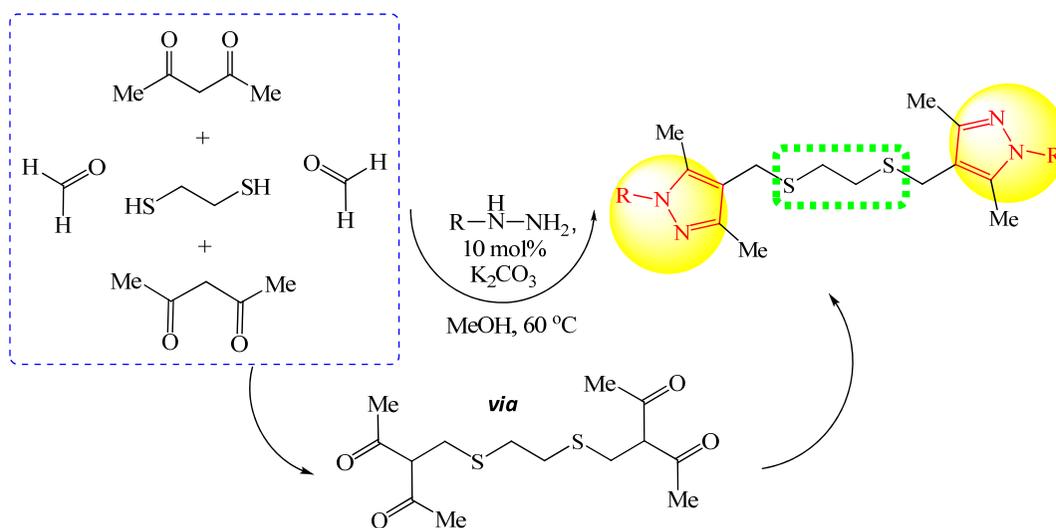
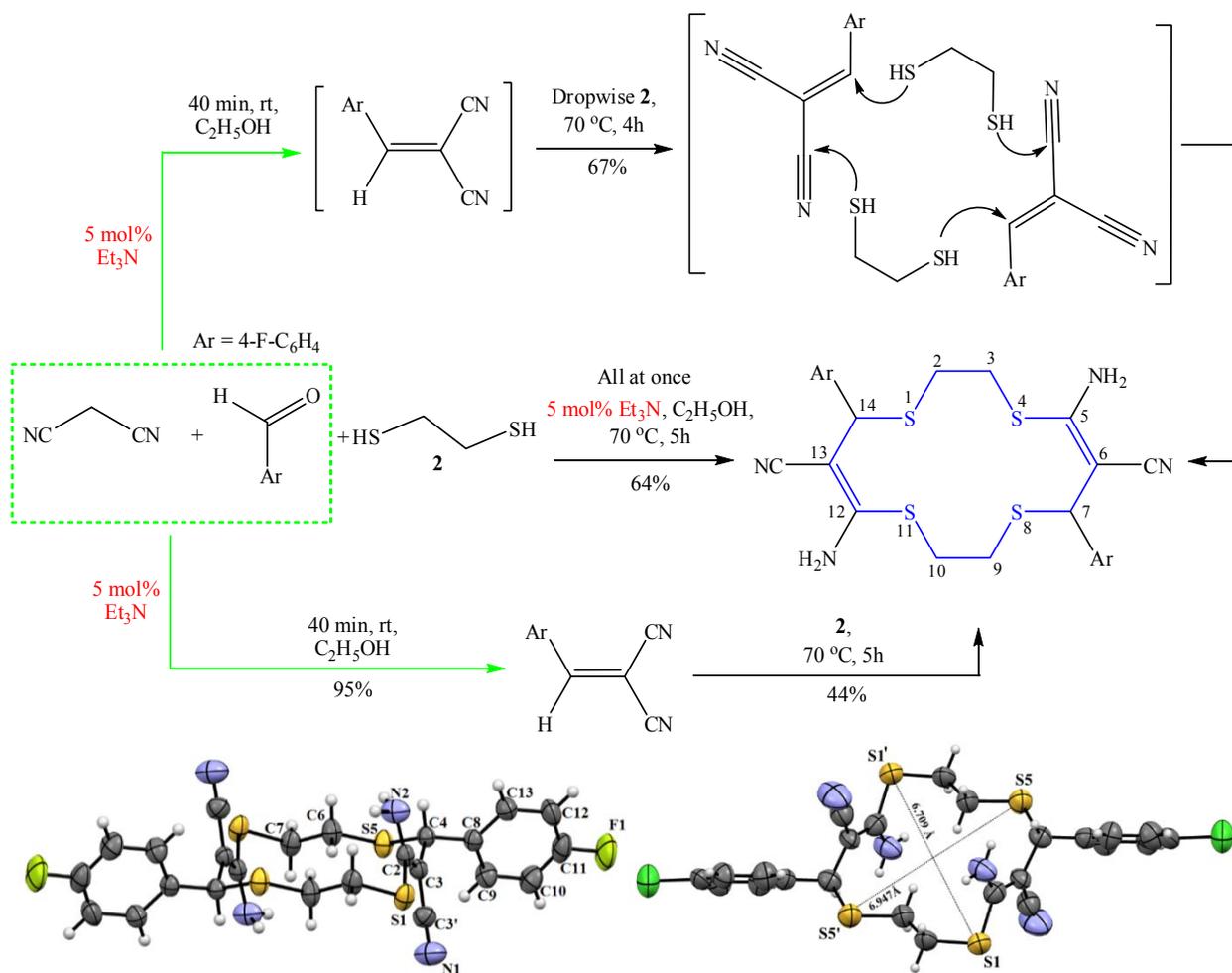


Схема 19





Награды

Мемориальная доска на зданиях Уфимского института химии УФИЦ РАН (г. Уфа) и Института органической химии СО РАН (г. Новосибирск)

- Орден «Знак Почета» (1975)
- Заслуженный деятель науки и техники БАССР (1975)
- Орден Дружбы народов (1983)
- Государственная премия СССР (1990)
- Демидовская премия – химия (1995)
- Орден почета (1999) – за большой вклад в развитие отечественной науки, подготовку высококвалифицированных кадров и в связи с 275-летием Российской академии наук
- Премия им. А.Н. Несмеянова (1999), совместно с Г.Ю. Ишмуратовым, А.В. Кучиным за работу «Алюминийорганический синтез»
- Государственная премия Российской Федерации в области науки и техники (2003) за

работу «Металлокомплексный катализ в органическом и металлоорганическом синтезе»

• Орден «За заслуги перед Отечеством IV степени (2009)

Академик Г.А. Толстикова – создатель крупной химической школы в Уфе, в которой подготовлено более 15 докторов и свыше ста кандидатов наук. Он автор и соавтор около 1500 публикаций, в том числе 10 монографий.

Благодарности. Автор выражает благодарность за предоставление литературных источников старшему библиотекарю УФИХ УФИЦ РАН Черновой Ирине Геннадиевне.

Работа выполнена в рамках проектной части Государственного задания (FMRS-2022-0079).

В.Р. АХМЕТОВА, д.х.н..