

УДК 544,47

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЗОПОРИСТЫХ СТРУКТУР МСМ-41 И МСМ-48 В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А.С. Торозова¹, Э.М. Сульман¹, П. Мяки-Арвела², К. П. Волчо³,
Н. Ф. Салахутдинов³, Д. Ю. Мурзин²

¹Тверской государственный технический университет
Кафедра биотехнологии и химии

²Университет Або Академи, Турку, Финляндия

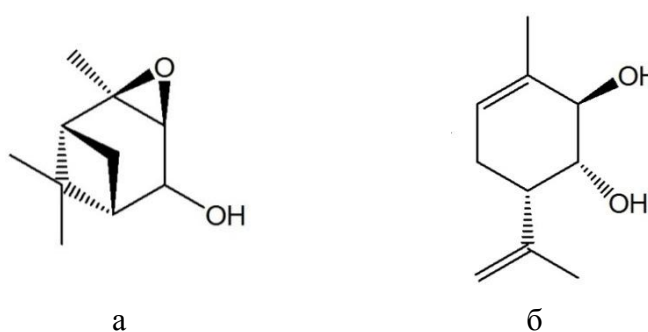
³Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения РАН, Новосибирск

Вербенон относится к органическим соединениям растительного происхождения, обнаружен в сосне обыкновенной (*Pinus sylvestris*), а также может быть синтезирован путем окисления α -пинена. Интересный продукт, который может быть получен из вербенона, – (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол. Данный диол обладает высокой противосудорожной активностью. Наиболее эффективный путь синтеза диола включает в себя три стадии: окисление вербенона до эпоксида вербенона, восстановление эпоксида вербенона и последующая изомеризация полученного эпоксида вербенола, которая проходит аналогично изомеризации оксида α -пинена. Изучена завершающая стадия данного синтеза, высокая селективность 58% по целевому продукту была получена в изомеризации оксида вербенола при полной конверсии субстрата, в качестве растворителя использовался N,N-диметилацетамид, температура составляла 140 °С.

Ключевые слова: эпоксид вербенола, цеолиты, изомеризация.

Углеводороды монотерпенового ряда широко распространены в природе и могут быть получены из отходов деревоперерабатывающей промышленности для дальнейшего использования в фармацевтике, в производстве вкусовых и ароматических добавок [1]. К наиболее интересным типам природных соединений относятся кислородсодержащие вещества с пара-ментановым остовом. Например, в случае (+)-периллилового спирта была обнаружена значительная противораковая активность на ряде опухолей [2]. Новые биологически активные вещества с противосудорожным действием и обезболивающим эффектом могут быть синтезированы из эпоксида вербенола, который, в свою очередь, в несколько стадий может быть синтезирован из вербенона или α -пинена, компонентов эфирных масел хвойных деревьев.

Людей, страдающих болезнью Паркинсона, традиционно лечат препаратами, хотя и обладающими явным противосудорожным действием, но содержащими леводопу (L-диоксифенилаланин), соединение, которое в достаточно сильной степени вызывает побочные эффекты, такие препараты не могут применяться в течение длительного времени. Один из продуктов изомеризации эпоксида вербенола, транс-диол (3-метил-6-(1-метилэтенил) циклогекс-3-ен-1,2-диол), сочетает в себе низкую токсичность и высокую активность в лечении болезни Паркинсона [3]. Следует отметить, что селективный синтез данного соединения весьма сложен, но, несомненно, представляет научный и практический интерес. Исходное вещество и целевой продукт приведены на рисунке 1. Эпоксид вербенола, стартовое вещество изучаемой реакции, может быть получен из дешевого сырья, что является преимуществом данного субстрата.



Р и с . 1. а) эпоксид вербенола, б) (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол

(1R,2R,6S)-диол может быть синтезирован из карвона [4], но наиболее эффективный путь синтеза диола с высокой стереоселективностью включает в себя три стадии: окисление вербенона перекисью водорода в среде щелочь–метанол до эпоксида вербенона, восстановление эпоксида вербенона с использованием LiAlH_4 [5; 6] и последующая изомеризация полученного эпоксида вербенола, которая проходит аналогично изомеризации оксида α -пинена.

Последняя стадия характеризуется низкой селективностью, так как образуются побочные продукты со структурой циклопентана, такие, как гидроксипентанон и оксетан, а также продукты смолообразования.

Целевой продукт, диол, с правильной конфигурацией всех трех асимметричных центров был получен из оксида вербенола с применением кислотной глины K10 в качестве катализатора при 25 °С в дихлорэтане с выходом 44–47 % [5; 6]. Было обнаружено, что

использование монтмориллонитовой глины, содержащей Co^{2+} приводит к небольшому увеличению селективности по целевому продукту [7]. Надо отметить, что глина была в большом избытке по отношению к субстрату и не могла быть регенерирована для последующего применения.

В изомеризации эпоксида вербенола находят применение также гомогенные кислотные катализаторы, которые, к сожалению, не дают возможности изменения селективности процесса. Например, при изомеризации с бромидом цинка $ZnBr_2$ основным продуктом будет кетоспирт 2 (рис. 2) [8], а в присутствии серной кислоты образуется сложная смесь продуктов [7]. Перегруппировка эпоксида вербенола в сверхкритической среде CO_2 /изопропанол приводит предпочтительно к образованию структуры 2 [9]. Практически неразделимая смесь компонента 1 и частично гидрированных производных в соотношении 2 : 3 получена с катализатором Sr_2TiCl [10].

Таким образом, хотя изомеризация эпоксида вербенола хорошо изучена, еще не проведено систематических исследований синтеза компонента 1 на цеолитах. Но следует отметить, что высокий выход был получен на модифицированных цеолитах типа Beta с соотношением $SiO_2/Al_2O_3 = 300$ и MCM-41 [11].

Нами изучена реакция изомеризации эпоксида вербенола (синтезирован в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН) на цеолитах типа MCM-41 и MCM-48. Условия проведения процесса подобраны на основании результатов, полученных для изомеризации α -пинена, схожего по структуре субстрата [12].

Экспериментальная часть

Эпоксид вербенола был синтезирован в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова с чистотой 87.5% (метод ЯМР). Эксперименты по изомеризации проводились в четырехгорлой стеклянной колбе объемом 250 мл, безводный диметилацетамид ($\geq 99.5\%$) использовался в качестве растворителя. Для осуществления реакции в среде инертного газа температура поддерживалась $140^\circ C$, скорость перемешивания – 390 оборотов в минуту. В колбу загружали катализатор (размер частиц цеолитов менее 90 мкм) и выдерживали его в течение 30 мин при температуре $250^\circ C$. Далее вносили растворитель объемом 90 мл и при достижении температуры $140^\circ C$ – эпоксид вербенола (10 мл раствора). С этого момента начинался отсчет времени эксперимента. Пробы отбирали через определенные промежутки времени, а затем фильтровали для газовой хроматографии и масс-спектрометрии, чтобы избежать попадания частиц катализатора в колонку хроматографа.

Каталитическое тестирование проводили в течение 3 ч, используя 75 мг катализатора, начальная концентрация эпоксида вербенола составляла 0.016 моль/л.

Для определения кислотности поверхности катализаторов использовался прибор инфракрасной Фурье-спектроскопии ATI Mattson. В качестве молекулы-зонда использовался пиридин (Sigma-Aldrich, ≥ 99.5). Чтобы получить распределение слабых, средних и сильных брэнстедовских и льюисовских кислотных центров при десорбции пиридина, исследование проводилось соответственно при определенных температурах: 250°C, 350°C и 450°C.

Результаты и обсуждение

В реакции изомеризации эпоксида вербенола были исследованы цеолиты Al-MCM-41-F-16 ($\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 16$), Al-MCM-48-35 ($\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 = 35$) и H-Si-MCM-41. Из соотношений $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ следует, что катализатор Al-MCM-41 обладает большей кислотностью.

Целевым продуктом реакции является диол (рис. 1). В случае катализатора Al-MCM-41-F-16 происходит полное превращение эпоксида вербенола, но с образованием побочных продуктов. Возможно, в данном случае целевой продукт синтезировался также из побочного соединения реакции изомеризации, оксетана. Кинетические данные представлены на рис. 2, 3 и в таблице.

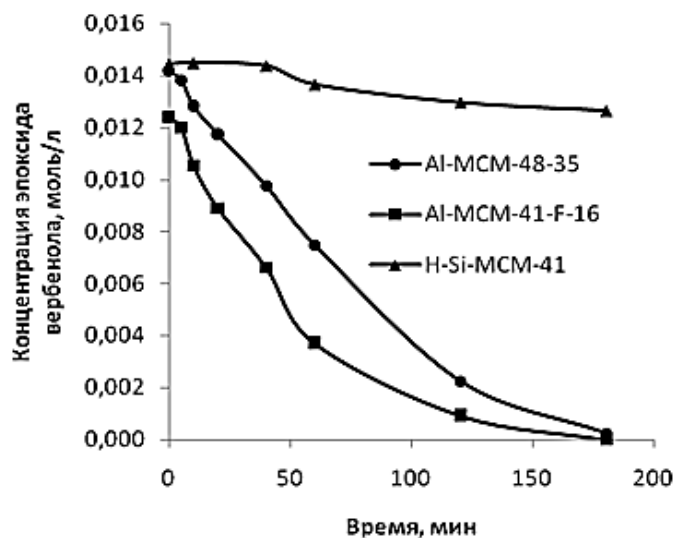
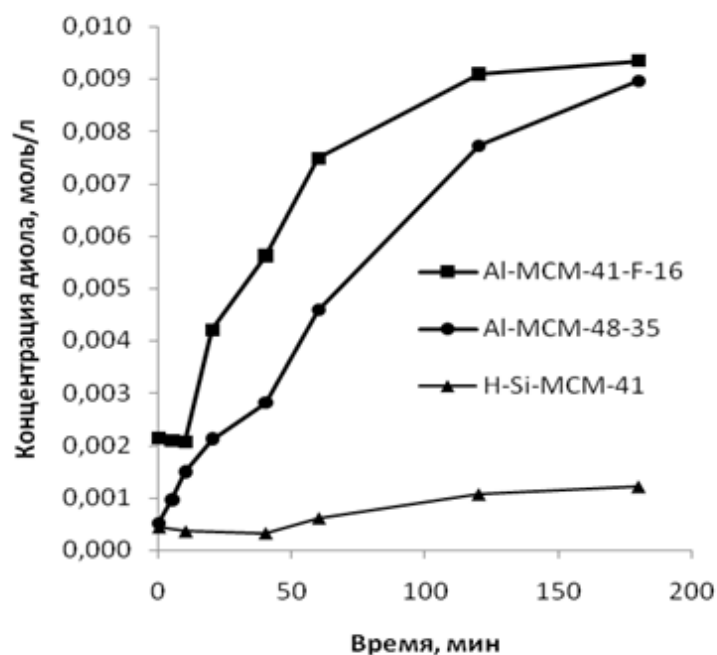


Рис. 2. Зависимость концентрации эпоксида вербенола от времени для исследованных катализаторов



Р и с . 3 . Зависимость концентрации целевого продукта диола от времени для исследованных катализаторов

Т а б л и ц а
Начальная скорость реакции, конверсия и селективность по целевому продукту для исследованных катализаторов

Катализатор	Начальная скорость, моль/л в мин на г катализатора	Конверсия (после 3 ч), %	Селективность, %
H-Si-MCM-41	0.005	21	37
Al-MCM-48-35	0.006	98	57
Al-MCM-41-F-16	0.011	100	58

Из графиков зависимости концентраций исходного вещества (эпоксида вербенола) и целевого продукта (диола) от времени видно, что наиболее кислотный катализатор Al-MCM-41-F-16 обеспечивает самую высокую скорость конверсии. Это подтверждено расчетами (см. таблицу.). Катализатор H-Si-MCM-41 не обладает достаточной кислотностью для осуществления изучаемой реакции, конверсия составила 21% с селективностью по диолу 37%.

Изучены цеолиты типа MCM-41 и MCM-48 в реакции изомеризации эпоксида вербенола. Очевидно, что высокая концентрация слабых и средних кислотных центров определяет образование диола. На катализаторе Al-MCM-41-F-16 конверсия

эпоксида вербенола составила 100% с селективностью 57% по целевому продукту. В дальнейшем предполагается провести исследование цеолитов, модифицированных металлами.

Список литературы

1. Monteiro J.L.F., Veloso C.O. // *Topics in Catalysis*, 2004, V. 27, P. 169–180.
2. Wang G., Tang W., Bidigare R.R. // *Natural products. Drug discovery and therapeutic medicine*. Eds. Zhang L, Demain A.L, Totowa: Humana Press, 2005, P. 201.
3. Ardashov O. V., Pavlova A.V., Il'ina I.V., Morozova E.A., Korchagina D.V., Karpova E.V., Volcho, K.P., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. V. 54 (11). P. 3866–3874.
4. Hee Jin Kim, Liang Su, Heejung Jung, and Sangho Koo. // *Organic letters*, 2011. V. 13. No. 10. P. 2682–2685.
5. Ilina I. V., Volcho K. P., Korchagina D. V., Barkhash V. A., Salakhutdinov N. F. // *Helvetica chimica acta*. 2007. V. 90. P. 353–368.
6. Ardashov O.V., Il'ina I.V., Korchagina D.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. // *Mendeleev Commun*. 2007. V. 17. P. 303–305.
7. Ilina I. V., Kurbakova S.Yu., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. // *Chemistry for sustainable development*, 2010. V. 18. P. 377–380.
8. H. Amri, M.M. El Gaied, M. Hirsi // *J. Soc. Chim. Tunis*. 1983. V. 10. P. 25.
9. Volcho K.P., Illina I. V., Salakhutdinov N.F., Anikeev V. I. // *ARKIVOC*. 2011. P. 134–140.
10. Stekrova M., Kumar N., Mäki-Arvela P., Aho A., Linden J., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Murzin D.Yu. // *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*. 2013. V. 110. Is. 2, P. 449–458.
11. Stekrova M., Kumar N., Aho A., Sinev I., Grünert W., Dahl J., Roinee J., Arzumanov S.S., Mäki-Arvela P., Murzina D. Yu. // *Applied Catalysis A: General*. 2014. V. 470. P. 162–176.

MCM-41 AND MCM-48 FOR THE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE WITH ANTI-PARKINSON ACTIVITY

A. S. Torozova¹, E.M. Sulman¹, P. Mäki-Arvela², K. P. Volcho³,
N.F. Salakhutdinov³, D.Yu. Murzin²

¹Tver state technical university

Department of biotechnology and chemistry

²Åbo Akademi University, Turku/ Åbo, Finland

³N.N. Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russia

This paper presents the results of a study of the verbenol epoxide isomerisation on zeolites MCM-41 and MCM-48. The target product is trans - diol ((1R, 2R, 6S) -3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl) cyclohex-3-ene-1,2-diol) having a high anticonvulsant activity.

Keywords: *zeolites, isomerisation, verbenol oxide, anticonvulsant activity.*

Об авторах:

ТОРОЗОВА Александра Сергеевна – магистр по направлению химическая технология и биотехнология, аспирант, Тверской государственный технический университет, e-mail: Torozova@gmail.com

СУЛЬМАН Эсфирь Михайловна – доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой биотехнологии и химии Тверской государственный технический университет, ТвГТУ, e-mail: sulman@online.tver.ru

МЯКИ-АРВЕЛА Пяви – кандидат химических наук, доцент, Або Академи

ВОЛЧО Константин Петрович – доктор химических наук, старший научный сотрудник, НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

САЛАХУТДИНОВ Нариман Фаридович – доктор химических наук, профессор, НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

МУРЗИН Дмитрий Юрьевич – доктор химических наук, профессор, Або Академи, e-mail: dmitry.murzin@abo.fi