

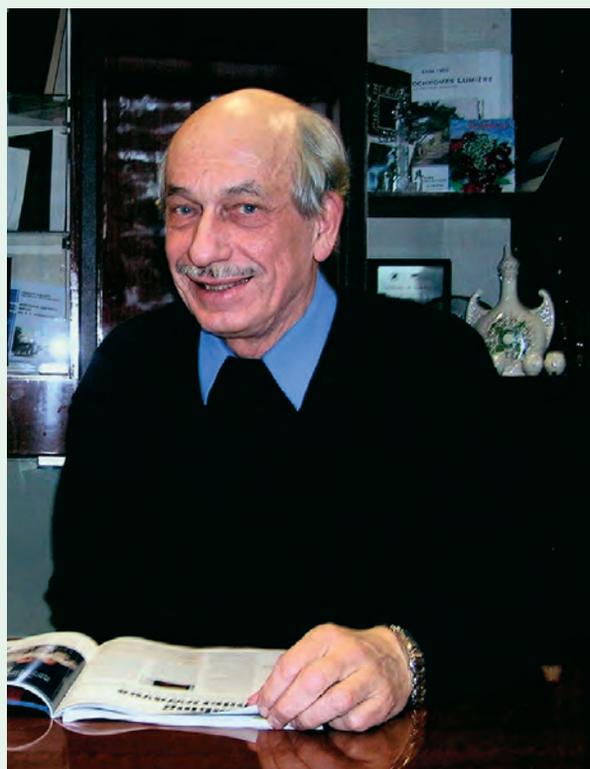
Химия жизни

О своих открытиях и дальнейших научных планах рассказывает **Борис Александрович Трофимов**, удостоенный Государственной премии РФ за определяющий вклад в разработку новых методологий тонкого органического синтеза для создания инновационных лекарственных средств и современных материалов, в том числе специального назначения.

– Борис Александрович, Вы – автор более 500 изобретений, какое из них для Вас самое дорогое и значимое?

– Точнее не автор, а соавтор. Изобретателей-одиночек сейчас осталось очень мало. Это нечто реликтовое. В науке сегодня работают, как правило, коллективно и любой сколько-нибудь серьезный научный результат – это обычно плод объединенных усилий специалистов разного профиля. Практически значимые идеи возникают чаще всего на стыке наук, поэтому и большинство наших изобретений носят междисциплинарный характер, являются результатом усилий моих ближайших учеников, сотрудников и коллег из смежных наук и технологий.

Какое из наших изобретений является для меня самым дорогим и значимым? Ответить на этот вопрос трудно, как вероятно, нелегко отцу большого семейства назвать любимое чадо. Тем более, что в данном случае отношение к тем или иным изобретениям, естественно, менялось со временем. Не все изобретения, казавшиеся важными и значимыми 20 или даже 40 лет назад, сейчас воспринимаются с тем же энтузиазмом. И, наоборот, некоторые, тогда на первый взгляд рядовые находки оказываются сейчас некими необработанными самородками. Естественно, мне более близки наши изобретения последних лет,



Борис Александрович Трофимов, директор Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, доктор химических наук, профессор, академик РАН. Лауреат премии имени А.М. Бутлерова, Государственной премии РФ.

как наиболее отвечающие потребностям современности, и все-таки несколько изобретений, на мой взгляд, являются действительно ключевыми, базовыми, давшими старт новым направлениям в химической науке и химической тех-

нологии и ставшими своего рода инкубатором новых идей и, следовательно, новых изобретений. Это, прежде всего, синтез пирролов из кетонов и ацетиленов, прямой бесхлорный синтез фосфорорганических соединений из элементного

фосфора и того же ацетилен и его производных, синтез дивинилхалькогенидов (например, дивинилсульфидов, дивинилселенидов, дивинилтеллуридов) непосредственно из элементарных халькогенов или их простейших соединений, таких, как сероводород, опять-таки с помощью ацетилен или его производных. К таким же базовым изобретениям я бы отнес способ получения «якорных» эпоксидов типа «Винилокса», на основе которых получены десятки новых марок эпоксидных смол со специальными техническими характеристиками.

– **Синтез пирролов из кетонов и ацетилен назван Вашим именем – реакцией Трофимова и вошел во многие справочники, в том числе и в химико-технологическую энциклопедию США. Расскажите, пожалуйста, подробнее про реакцию и ее применение.**

– На сегодня описаны десятки синтезов пирролов, однако, либо для них требуются дорогие и сложные исходные вещества, либо они включают несколько реакций (химики называют их многостадийными), либо выходы пирролов невелики, либо эти синтезы недостаточно универсальны, т.е. позволяют получать лишь ограниченное число производных пиррола. Наша реакция (см. схему), открытая в начале 1970-х годов (совместно с м.н.с. А.И. Михалевой, сегодня – профессором), требует для синтеза пирролов только кетоны – один из самых доступных и дешевых классов органических соединений, гидроксилламин и аце-

тилен – еще более дешевые промышленные продукты.

Например, всем известный ацетон (простейший кетон), взаимодействуя с гидроксилламином и ацетиленом в присутствии очень доступной суперосновной каталитической системы, состоящей из гидроксида калия и диметилсульфоксида (применяется в медицине), при небольшом нагревании образует альфа-метилпиррол и его N-винильное производное. Кстати, N-винилпирролы до открытия нашей реакции оставались вообще неизвестным, хотя и очень перспективным классом пиррольных соединений.

Пиррол и его производные – фундаментальные структуры важнейших жизнеобеспечивающих систем – хлорофилла, гемоглобина, природных антибиотиков, феромонов насекомых, многих лекарственных препаратов. Наш синтез пирролов сейчас находит все большее применение для получения лекарственных средств, биосенсоров, светочувствительных металлокомплексов для диагностики и терапии онкологических заболеваний, молекулярных систем для искусственного фотосинтеза, а также материалов для новых технологий (органических полупроводников, электро- и фотохромных материалов, оптоэлектронных устройств). На основе открытой нами реакции разработана первая в мире технология получения синтетического индола из циклогексанона и ацетилен. Проектируется опытно-промышленное

производство индола мощностью 200 тонн в год. Наша технология позволяет одновременно получать тетрагидроиндол (сейчас 1 грамм этого соединения стоит более 200 евро), его винильное производное и N-винилиндол – ценные продукты для синтеза лекарственных препаратов и уникальные мономеры, производство которых нигде в мире еще не налажено.

Индол находит широкое применение в синтезе лекарственных препаратов и важных биологически активных соединений, управляющих жизнедеятельностью теплокровных. Индол – основной структурный элемент таких важных для живой природы соединений, как триптофан (незаменимая аминокислота), серотонин (один из основных нейромедиаторов, «гормон счастья»), мелатонин (гормон, управляющий суточным ритмом человека). Его структура входит в состав других гормонов и галлюциногенов. Хорошо известны такие индольные лекарственные средства, как индопан, индометацин (противовоспалительные, жаропонижающие и анальгезирующие средства), резерпин (транквилизатор), стрихнин (стимулятор нервной системы). Находит широкое применение в практике индольный стимулятор роста растений – гетероауксин (β-индолилуксусная кислота).

– **Почему все-таки Ваше внимание ученого-химика привлек ацетилен?**

– Действительно, нами разработаны и развиты научные принципы оригинальных методов органического и элементоорганического синтеза на основе ацетилен. Ацетилен – простейший высокоэнергетический углеводород, обязательный продукт газо-, угле- и нефтепереработки, фундаментальный «кирпичик» органической материи. Астрономы обнаружили его даже в межзвездном пространстве. Он традиционно ис-

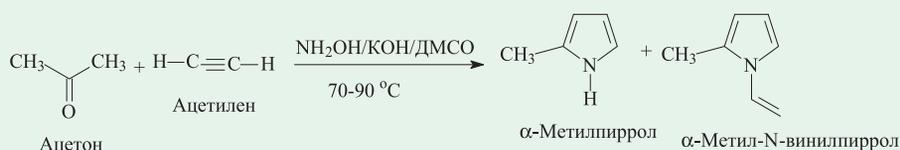


Схема. Синтез α-метилпиррола и α-метил-N-винилпиррола из ацетона и ацетилен.

пользовался и используется в промышленном и тонком органическом синтезе как исходное сырье. В XX веке на его основе получали все основные химические продукты. Сейчас он вытеснен пока еще более дешевыми нефтяными этиленом и пропиленом. Однако в связи с неуклонным удорожанием нефти и газа предсказывается его возврат в химическую промышленность в ближайшем будущем, так как его можно производить и из угля, которого человечеству хватит еще на сотни лет. В тонком органическом синтезе, направленном на получение сложных наукоемких молекул – биологически активных веществ, витаминов, лекарств и агропрепаратов, а также высокотехнологичных материалов, ацетилен только укрепляет свои позиции год от года, так как он обеспечивает кратчайшие и простейшие пути к веществам заданной структуры.

В начале 1960-х годов, когда создавалось Сибирское отделение АН СССР, член-корреспондент АН СССР Михаил Федорович Шостаковский, ближайший ученик выдающегося русского химика-органика академика Алексея Евграфовича Фаворского, перенес в Иркутский институт органической химии СО АН СССР тематику и традиции школы своего великого учителя. Так в Восточной Сибири появилась и стала быстро развиваться новая молодая ветвь школы академика Фаворского, научные интересы которого особо фокусировались на химии ацетилена и тонком органическом синтезе. При этом основное внимание всегда уделялось получению и модификации биологически активных веществ – терпеноидов, стероидов, алкалоидов, сахаров. Позже за результативное развитие научного наследия академика Фаворского Президиум РАН присвоил нашему институту имя этого выдающегося основателя химии

ацетилена. Я и мои ученики гордимся тем, что принадлежим к его школе.

– Вы создали методологии тонкого органического синтеза, куда входят различные химические соединения: лекарственные препараты, красители, химические добавки, пестициды, ПАВ, синтетические ферменты. Какие лекарственные препараты, полученные методом тонкого органического синтеза, Вы можете отметить?

– Точнее, мы принципиально дополнили методологию тонкого органического синтеза. Мы открыли ряд новых реакций и обосновали новые методологические принципы, например, применение суперосновных каталитических сред, реагентов и катализаторов. В результате появились ранее неизвестные возможности для получения полезных веществ. Мы, как и другие химики-синтетики, открываем новые законы образования химических связей, чтобы направленно и наиболее просто конструировать нужные людям высокотехнологичные материалы, инновационные вещества и лекарства, без которых невозможна сегодняшняя цивилизация. Неслучайно, недавняя Нобелевская премия по химии присуждена за методы образования углерод-углеродной связи путем замещения атомов – чаще всего галогенов – в присутствии благородных металлов. Наши методы базируются на другом типе реакций – реакциях присоединения, которые ускоряются природными ионами (натрия, калия, гидроксид-анион) или просто квантами света, поэтому, как правило, они не дают отходов, т.е. в наибольшей степени отвечают принципам зеленой химии, являются экологичными, энерго- и ресурсосберегающими (атом-экономными, как сейчас говорят химики).

Все это в полной мере относится и к новому типу реакций,

открытому и развитому моими коллегами академиками В.Н. Чарушиным и О.Н. Чупахиным, лауреатами той же Государственной премии. Их реакции – это замещение водорода в ароматическом или гетероароматическом кольце. Выделяющийся водород не загрязняет окружающую среду и может быть использован в качестве самого «чистого» энергоносителя и химического реагента. Эта новая химия позволила моим друзьям и коллегам завершить работы по регистрации и внедрению в медицинскую практику нового противоопухолевого препарата «Лизомустина», который сейчас успешно применяется в клиниках. Ими разработаны новые промышленные способы синтеза антибактериальных фторхинолоновых антибиотиков («Пефлоксацина» и «Левифлоксацина»). Недавно завершены доклинические испытания созданного ими оригинального противовирусного препарата «Триазавирина», способного защищать нас (на 90%) от ряда опасных вирусных инфекций, например, гриппа, вызываемого вирусами H5N1 и H1N1.

В нашем институте на базе N-винилимидазола, получаемого прямым винилированием одного из жизненно важных гетероциклов имидазола ацетиленом, разработан высокоэффективный антидот окиси углерода «Ацизол», эффективно защищающий человека от отравления этим коварным газом и другими продуктами горения. «Ацизол» включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств РФ. Его выпуск налажен фармацевтической фирмой «МАКИЗ Фарма» и контролируется фирмой ЗАО «Ацизол» (Москва). Сейчас, когда во всем мире все больше пожаров, это лекарство становится особо актуальным. В последние годы у «Ацизола» выявили еще целый ряд ценных лекарственных

ных свойств: он оказался не только уникальным антигипоксантом, но и активным гепатопротектором на уровне лучших известных препаратов, а также антиаритмическим средством. Он позволяет вылечивать особо упорные и опасные пневмонии и... даже снимает похмельный синдром.

Разработанный в институте высокоэффективный антисептик «Анавидин» выпускается сейчас специально созданной под него фирмой на установке мощностью 100 тонн в год. Динамично развивающаяся российская фармацевтическая компания «Фармасинтез» через несколько месяцев обещает вывести на рынок новый противотуберкулезный препарат «Перхлозон», активный против резистентных микобактерий. Этот оригинальный брендовый препарат «Перхлозон» разрабатывался в нашем институте в течение нескольких десятилетий (начиная с первого синтеза этой молекулы в лаборатории проф. Г.Г. Скворцовой) и, конечно, тоже является продуктом тонкого органического синтеза. Добавлю, что за последние десятилетия в фармацевтическую практику не введено ни одного противотуберкулезного препарата, способного сколь-нибудь эффективно противостоять новым агрессивным штаммам туберкулезных бактерий.

– Борис Александрович, в Вашем институте разработаны новые экологические методы синтеза органических соединений фосфора и халькогенов. Какие лекарства изобретены на их основе?

– Синтез лекарств, но чаще всего их прекурсоров (соединений-предшественников) и молекул – кандидатов в лекарства – важное направление фундаментальных исследований нашего института. Точнее, прикладное ответвление этих исследований. А главная наша цель – разработка новых методологий синтеза сложных ор-

ганических молекул вообще и выявление связи между строением синтезированных соединений и их полезными свойствами с тем, чтобы еще более направленно и экономично синтезировать то, что особенно нужно в настоящее время людям. А людям нужны не только лекарства. Прежде всего – здоровье. И лучше, чтобы человек был здоров без лекарств. Для этого нужно меньше загрязнять среду обитания, поскольку многие сегодняшние болезни – результат нашего безумного и даже преступного отношения к природе. Разработанные нами методы синтеза фосфор- и халькогенорганических соединений экологически более чистые, чем существующие, например, наша бесхлорная технология получения фосфорорганических соединений. А это значит – меньше вредного воздействия на здоровье человека, ему меньше требуется лекарств. Хотя, например, на основе нашего дивинилсульфида (продукт присоединения сероводорода к ацетилену) созданы высокоэффективные гемосорбенты для гемодиализа, которые используются в клинической практике. Первый оригинальный отечественный пестицид «Виндидат», созданный в нашем институте на основе ацетилена и соединений серы, выпускался в СССР на пилотной установке и до сих пор используется для защиты помещений и в пищевой промышленности.

– Какие лекарственные препараты, полученные методом функционализации гетероциклов, уже запущены в производство? Расскажите о них, пожалуйста.

– Функционализация гетероциклов уже давно является хорошо отработанным традиционным приемом в синтезе самых разнообразных лекарств. Это относится в полной мере и к лекарствам, синтезированным моими коллега-

ми академиками О.Н. Чупахиным и В.Н. Чарушиным, а также к лекарствам, синтезированным в нашем институте. Например, препарат «Ацизол», о котором мы уже говорили, представляет собой широко распространенный в природе гетероцикл, функционализированный винильной группой прямой реакцией с ацетиленом. Новый противотуберкулезный препарат «Перхлозон», созданный совместно нашим институтом, институтом фтизиопульмонологии (Санкт-Петербург) и компанией «Фармасинтез», – это тоже очень распространенный гетероцикл (пиридин), в который введена через двойную связь тиосемикарбазидная функция. Между прочим, пиридины можно легко получить в одну стадию из ацетилена и простейших азотсодержащих соединений – аммиака, аминов, гидроксилamina и др. Кстати, мы разработали удобный и простой метод получения пиридинов как раз из гидроксилamina, ацетилена и кетонов. Реакция проходит в водно-щелочной среде, при этом не требуется катализировать реакцию тяжелыми или благородными металлами, что обычно для таких синтезов.

Новая группа функционализированных пирролов, содержащих ароматические и гетероароматические заместители с различными функциональными группами, легко получаемых по нашей реакции, оказалась еще одним перспективным классом противотуберкулезных препаратов. На этот класс сейчас обратили внимание многие химики-синтетики, связанные с фармацевтическими фирмами. Итальянские ученые уже нашли несколько препаратов-лидеров. Некоторые из них, видимо, уже скоро появятся на аптечных полках. Мы также работаем сейчас в этом направлении с фармацевтической компанией «Фармасинтез».

Пирролы с несколькими бензольными заместителями и функциональными группами, которые также можно получать из кетонов и ацетилена через кетоксимы, сокращая традиционные синтезы на несколько сложных и трудоемких стадий, являются основой одного из самых продаваемых в настоящее время препаратов – аторвастатина, известного под торговым названием «Липримар». Это известный гиполипидемик, т.е. препарат, снижающий содержание холестерина в крови.

Недавно мы с д.х.н. Л.Н. Собениной открыли новый простой путь введения самых разнообразных функций в пирролы и индолы, используя ацетиленовые кетоны, кислоты или их эфиры. Функционализированный ацетиленовый заместитель вводится в пиррольное или индольное кольцо при контакте реагентов на активных поверхностях, например при растирании на оксиде алюминия при комнатной температуре на воздухе. До сих пор такие реакции (их называют кросс-сочетанием) обычно проводят в присутствии палладиевых катализаторов и ряда вспомогательных реагентов в инертной атмосфере при нагревании. Как я уже упоминал, разработка реакций кросс-сочетания ацетиленов с галогенаренами на палладиевых катализаторах была отмечена Нобелевской премией (Р. Хек, Е. Негиши, А. Судзуки, 2010). Интересно, что другая Нобелевская премия присуждена за реакции на активных поверхностях (Г. Эртль, 2007).

Многие современные лекарства относятся к классу функционализированных имидазолов. Поэтому направленное введение нужных функциональных групп в имидазольное кольцо всегда остается актуальной задачей синтетиков и фармацевтов. Химия ацетилена и здесь пришла нам на помощь. В нашей лаборатории уже в те-

чение ряда лет систематически разрабатывается оригинальная, общая и эффективная стратегия функционализации имидазолов через цвиттер-ионные интермедиаты – аддукты имидазолов с цианацетиленами. Эта стратегия позволяет упростить синтезы некоторых известных лекарств или их прекурсоров, а также синтезировать новые перспективные лекарственные препараты.

– За какое открытие Вы получили премию А.М. Бутлерова?

Эту премию мы получили с моей ученицей д.х.н. А.Г. Малькиной за цикл работ по синтезу функционализированных иминодигидрофуранов – ключевых структурных элементов и аналогов аскорбиновой и пеницилловой кислот, природных сердечных гликозидов и некоторых синтетических препаратов, обладающих противораковой, противоязвенной, противоаллергической и анти-ВИЧ-активностью. Производные иминодигидрофуранов находят применение как нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики.

Мы разработали простые и оригинальные методы синтеза таких соединений на основе цианацетиленовых спиртов, которые, в свою очередь, стали доступными благодаря нашим систематическим исследованиям. Сегодня они вошли в химию ацетилена и тонкий органический синтез на его основе как удобные универсальные реагенты. Кстати, академик А.Е. Фаворский, к школе которого мы принадлежим, был ближайшим учеником А.М. Бутлерова. Бутлеров и поручил своему аспиранту Фаворскому развивать ацетиленовую тематику. Таким образом, правильнее говорить, что наша химия ацетилена – это развитие традиций, подходов и методов классической русской школы Бутлерова – Фаворского.

– Борис Александрович, хочется спросить о международном сотрудничестве – есть ли совместные проекты по выпуску лекарств?

– Мы сотрудничали и сотрудничаем со многими зарубежными университетами и фирмами США, Англии, Германии, Франции, Испании, Нидерландов, Канады, Португалии, Китая, Южной Кореи, Тайваня. Однако это сотрудничество направлено главным образом на создание материалов для современных технологий, в том числе наноструктурированных – органических полупроводников, химических источников тока, высокочувствительных сенсоров, электрохромных материалов для тонкопленочных гибких дисплеев, полевых транзисторов и т.п. Международные фармацевтические фирмы предпочитают вести переговоры о покупке наших патентов или лицензий на лекарственные препараты (вести с нами совместные проекты им мешает «неповоротливость» нашей бюрократии). До недавнего времени академический институт не имел права продавать готовые разработки. Сейчас как будто в этом направлении что-то проясняется, но все еще много непонятного.

Мы участвуем в международном проекте Европейского экономического сообщества по созданию нового цинк-полимерного аккумулятора на ионных жидкостях. Кроме нас, в проекте принимают участие научные коллективы университетов и фирм Англии, Франции, Испании, Канады, Португалии, Голландии. Аккумулятор предназначен для электромобилей, т.е. в конечном счете для оздоровления окружающей среды и, следовательно, человечества. Он напрямую не связан с синтезом лекарств, но направлен на снижение их потребления. А это, по-моему, не менее важно,

чем лечить людей, задыхающихся в ядовитых выхлопах автомобилей, самолетов, теплоходов и тепловозов.

Пока еще мало кто задумывается над тем, что при сжигании 1 тонны углерода расходуется еще около 3 тонн кислорода, который не успевает восполняться из-за хищнической вырубке лесов. Мы все больше превращаем планету в искусственную газовую камеру, особенно это относится к мегаполисам.

– Какие работы своих учеников Вы можете отметить?

– Мне повезло в жизни. У меня много учеников, причем хороших и способных. Среди них – 26 профессоров и докторов наук, более 70 кандидатов наук. Особенно радуют молодые и талантливые, которые сегодня окружают меня. Это молодой доктор наук Елена Юрьевна Шмидт – мы с ней недавно открыли новую фундаментальную реакцию присоединения кетонов к ацетиленам в присутствии супероснований (эта реакция имеет все шансы в будущем тоже стать именной). Это молодой доктор наук Андрей Викторович Иванов, год назад защитивший докторскую диссертацию в 30 лет (сейчас, возможно, самый молодой доктор в Сибирском отделении РАН). Он уже один из моих заместителей по науке, занимается инновациями и молодежной

политикой. Среди моих молодых учеников и защитившая докторскую диссертацию в этом году и уже получившая утверждение – Олеся Александровна Шемякина, ей 32. Один из самых молодых моих учеников, Александр Викторович Артемьев, сейчас проводит прорывные исследования по синтезу селенофосфорорганических соединений при консультации проф. Н.К. Гусаровой. Мы надеемся, что он станет доктором наук лет в 27–28. Так что, есть кому развивать нашу химию дальше.

– Борис Александрович, как Вам удается совмещать научную и административную работу?

– О, это очень легко! Когда у тебя есть надежные опытные заместители, проверенные годами «смутного времени» и лихолетья, когда у тебя есть высококвалифицированные помощники – референты, секретари, ученые секретари, понимающие тебя с полуслова, в совершенстве владеющие несколькими языками, которые с компьютером на «ты» и печатают со скоростью звука, а главное – очень грамотно (что сейчас большая редкость). А именно такие у меня заместители и помощники. С ними я отрываю не так много времени от науки, как мне пришлось бы это делать без них. Благодаря им я каждый день имею возможность

бывать в лаборатории и вникать в детали почти каждого важного эксперимента. Для меня день потерян, если я не поговорю с сотрудниками о делах прямо у вытяжного шкафа.

А если совсем серьезно, то совмещать научную и административную работу сейчас становится все труднее и труднее. Бюрократический террор усиливается с каждым днем. Количество документов – анкет, запросов, отчетов, справок и т.д. и т.п., изобретаются новые, все более изощренные и усложненные формы, которые нужно было исполнить уже вчера или даже позавчера, – нарастает экспоненциально. На самом деле, все это очень грустно и серьезно. Это заставляет специалистов, часто очень высокого уровня, заниматься совершенно никчемной работой (это все равно что забивать гвозди микроскопом). Такой объем документов ни один чиновничий аппарат, даже такой чудовищный, как наш, просто не в состоянии переработать. Если не остановится этот всероссийский бумажный потоп, то вскоре остановится – утонет – вся наша наука.

Все-таки хотелось бы закончить наш разговор на оптимистической ноте. Уверен, что бумажный потоп все-таки остановится, ведь прекратился даже всемирный потоп. ●

Беседовала Мария Морозова