

УДК 54.055; 54.056; 54.057; 54.03; 54-79; 54.057

DOI: 10.15372/ChUR2019194

Физическая активация процессов экстракции и органического синтеза

Н. А. ПАНКРУШИНА¹, О. И. ЛОМОВСКИЙ², Т. П. ШАХТШНЕЙДЕР²¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск (Россия)

E-mail: pankrush@nioch.nsc.ru

²Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск (Россия)

Аннотация

Рассмотрено влияние различных способов физического воздействия на протекание процессов экстракции и органического синтеза. Обобщены результаты работ авторов и продемонстрировано, что по сравнению с традиционными процессами методы механохимической, ультразвуковой и микроволновой активации обеспечивают увеличение выхода целевых продуктов, снижение объемов используемых растворителей, а также временных и энергетических затрат для получения целевых продуктов

Ключевые слова: механохимическая, микроволновая и ультразвуковая активация, экстракция, органический синтез

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЭКСТРАКЦИИ И СИНТЕЗА В ФОРМАТЕ “ЗЕЛеноЙ” ХИМИИ

Для стимулирования химических процессов требуется подвод энергии. Как правило, для преодоления барьеров активации в осуществлении химических реакций применяется нагрев, однако в последние годы все чаще используются другие способы интенсификации химических процессов. Среди наиболее успешных “зеленых” стратегий нужно выделить процессы без использования растворителя в реакционной среде и предполагающие альтернативные способы подвода энергии для активации процессов, такие как механическая обработка в высокоскоростных мельницах различного типа [1–4], микроволновая [5–7], ультразвуковая энергия [8–10] и совместное их применение [11].

В последние годы все больше внимания уделяется требованиям “зеленой” химии, направленным на содействие экологическому и устойчивому росту производства, причем упор дела-

ется на эффективность использования ресурсов и энергосбережения, на разработку циклической экономики [12].

Традиционные методы экстракции, такие как мацерация, перколяция, ферментация, в настоящее время уступают место передовым способам повышения эффективности экстракции и селективности выделения биологически активных соединений для удовлетворения растущего спроса на рынке. Передовые технологии используют различные подходы, например, микроволновое и ультразвуковое облучение реагирующих компонентов и сред, применение давления и сверхкритических жидкостей, электрических полей, ферментов. Инновационные методы извлечения позволяют получить конечные экстракты, избирательно богатые целевыми соединениями, без образования артефактов, и часто отличаются простотой, быстротой, экологичностью по сравнению с традиционными методами извлечения [13].

В последние несколько десятилетий механохимия стала мощным инструментом, обеспечи-

вающим при малых энергозатратах экологически безопасные химические синтезы. Механохимия не только продемонстрировала альтернативы традиционным синтезам в растворах, но и доказала свою успешность в увеличении реакционной способности сырья и возможности “разблокировать” в сложных растительных системах новые соединения, недоступные при обычных методах выделения. Одна из стратегий удовлетворения потребностей в более экологичных синтетических методах предполагает радикальное сведение к минимуму или полный отказ от использования растворителей на всех синтетических маршрутах, от лабораторных установок до крупномасштабного производства. В этом отношении механохимические методы открывают большие перспективы благодаря разработке синтетических путей к сложным молекулам без применения растворителей или с минимальным их использованием [14]. Особые преимущества твердофазные механохимические способы имеют при получении антиоксидантов, неустойчивых в жидких средах [15].

Принципы “зеленой” химии предполагают изменения в традиционном химическом синтезе. Прежде всего, это использование менее токсичных исходных материалов и растворителей, повышение эффективности синтетических методов, сокращение этапов синтеза и минимизация отходов. В этом контексте химический синтез становится частью усилий, направленных на устойчивое развитие общества. Микроволновой синтез в короткое время произвел революцию в химическом синтезе, поскольку обеспечивает чистый синтез с преимуществом повышенных скоростей реакций, более высоких выходов, большей селективности и экономичности процесса [16].

Цель настоящей статьи – исследование влияния различных способов физического воздействия на протекание процессов экстракции и органического синтеза для создания новых “зеленых” технологий получения практически значимых веществ и материалов и обобщения результатов, полученных авторами.

МЕХАНОХИМИЧЕСКАЯ ЭКСТРАКЦИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

В настоящее время многие биологически активные вещества (БАВ) получают из природного сырья растительного или животного происхождения. Несмотря на большое количество высокоэффективных синтетических лекарственных препаратов, лекарственные растения продолжают

лидировать в производстве лечебных средств. Каждый третий лекарственный препарат из имеющихся в арсенале современной медицины – продукт растительного происхождения. Вследствие сложности химического строения природных веществ их синтез часто оказывается слишком трудоемким и экономически невыгодным, поэтому экстракция до сих пор остается обычной технологией извлечения БАВ из растительного сырья. Традиционные методы экстракции очень продолжительны по времени и трудозатратны, требуют большого расхода токсичных органических растворителей, кислот и щелочей и создают отходы производства, загрязняющие окружающую среду. Низкое содержание БАВ в растительном сырье и трудоемкость их извлечения осложняют производство лекарственных субстанций, а использование больших объемов растворителей порождает экологические проблемы и снижает безопасность производства.

Эффективность экстрагирования повышается при увеличении дисперсности сырья. Механическая обработка растительного сырья – это, прежде всего, измельчение. Само по себе измельчение сырья до размеров частиц, меньших, чем размер клеток растительной ткани, предполагает увеличение выхода, так как облегчается доступ растворителя к БАВ внутри клетки. Однако одновременно может расти выход балластных веществ и усложняться состав экстракта, поскольку будут экстрагироваться ранее труднодоступные для растворителя вещества.

Нами предложено использовать твердофазный механохимический метод получения препаратов, который заключается в механической обработке порошковых смесей растительного сырья и твердых веществ различной химической природы [17]. Предполагается, что в ходе такой обработки клетки растительного сырья разрушаются, БАВ перемещается по частице сырья, контактирует с твердой фазой, которая соответствует химической природе БАВ, селективно переходит на твердую фазу и затем может быть легко выделено, сконцентрировано и высушено. Обработка производится в мельницах-активаторах планетарного и роликового типов [18]. Высокая эффективность механохимической технологии позволяет использовать растительное сырье с низкой концентрацией БАВ, перерабатывать которое существующими методами экономически невыгодно: крупномасштабные отходы сельскохозяйственного производства и пищевой индустрии [19].

Одним из объектов нашего исследования было лекарственное растение *Aconitum septentrionale* Koelle (борец северный), чьи корни содержат дитерпеновый алкалоид лаппаконитин, который обладает высокой физиологической активностью. На его основе создан препарат антиаритмического действия с коммерческим названием “Аллапинин” [20]. Промышленный способ получения этого препарата – многостадийная жидкостная экстракция. Разработан способ извлечения лаппаконитина из корней борца северного с использованием твердофазного механохимического метода. Преимущества нового способа очевидны – резкое упрощение схемы выделения целевого продукта и увеличение выхода, сокращение расхода растворителей, времени, энергозатрат, отсутствие вредных кислотно-основных сбросов. По данным высокоэффективной жидкостной хроматографии, содержание лаппаконитина в первичном экстракте, полученном по традиционной технологии, не превышает 20 %, тогда как экстракт реакционной массы после механохимической обработки содержит 73 % лаппаконитина. Очевидно, что выделить целевой продукт из такого концентрата гораздо проще.

Успешное применение метода механохимической твердофазной экстракции также продемонстрировано при выделении из корней барбариса сибирского алкалоида берберина, обладающего гепатопротекторными свойствами (препарат

“Берберина бисульфат”), из шелухи бобов какао – алкалоида теобромина, активного компонента серии кардиостимулирующих препаратов, а также из корней девясила высокого – суммы сесквитерпеновых лактонов, для которых характерно антигельминтное действие (препарат “Теленин”). Выходы БАВ, полученных методом механохимической твердофазной экстракции, в 1.5–2 раза выше, чем таковые при традиционном способе получения (табл. 1) [21].

Растения рода *Sophora* семейства Fabaceae широко распространены на территории Восточной Сибири, Китая и Тибета и издавна используются в качестве лекарственных растений в народной и традиционной медицине. Лекарственное действие *Sophora flavescens* Soland. (софоры желтоватой) обусловлено содержащимися в растении БАВ: хинолизидиновыми алкалоидами, флавоноидами и сапонинами [22]. Показано, что механохимическая обработка корней софоры желтоватой совместно с адсорбентом повышает выход целевых низкомолекулярных БАВ (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что максимальный выход экстрагируемых веществ получен при традиционном способе экстракции корней, однако именно алкалоиды таким образом экстрагируются плохо. Существенное увеличение выхода алкалоидов достигается в случае механохимической обработки сырья совместно с твердым адсорбентом. При обработке хлороформом полученной механоактивированной реакционной массы в первую очередь элюируются (вымываются) алкалоиды, а более полярные вещества остаются на сорбенте. Таким способом достигается не только повышение выхода алкалоидов, но и высокая селективность их выделения.

Нами исследована возможность выделения низкомолекулярных БАВ в солевой водорастворимой форме с использованием твердофазных механохимических превращений природных макромолекул с основными классами реагентов –

ТАБЛИЦА 1

Выходы целевых продуктов после обычной и механохимической экстракции, % от сырья [21]

Целевой продукт	Экстракция	
	Обычная	Механохимическая
Лаппаконитин	0.3	1.3
Берберин	0.8	2.0
Теобромин	0.5	1.3
Сесквитерпеновые лактоны	2.0	5.0

ТАБЛИЦА 2

Влияние механохимической обработки на выделение алкалоидов из корней *Sophora flavescens*

Условия выделения	Выход экстракта, % от сырья	Содержание алкалоидов, % в экстракте	Выход суммы алкалоидов, % от сырья
Обычная экстракция	15.60	2.56	0.40
Предварительная механическая обработка, десорбция дихлорэтаном	1.28	36.72	0.57
Механохимическая обработка с сорбентом, десорбция хлороформом	3.40	67.65	2.30

щелочами, кислотами. Основной компонент в сумме алкалоидов софоры желтоватой – матрицин [23]. Корни софоры желтоватой подвергали механохимической обработке совместно с кислотами с целью получить водорастворимую форму основного алкалоида матрицина. Наилучший результат был достигнут при измельчении корней с янтарной кислотой.

МИКРОВОЛНОВАЯ ЭКСТРАКЦИЯ

Микроволновая экстракция (МВЭ) привлекает все большее внимание как альтернатива экстракции вторичных метаболитов растений. В отличие от обычной экстракции твердого сырья жидкостью МВЭ способствует значительному сокращению времени экстракции, поскольку микроволновой нагрев растворителя происходит быстро. В этом случае температурный градиент может быть сведен к минимуму, а скорость передачи тепла значительно увеличена. Кроме того, применение МВЭ позволяет существенно сократить расход растворителей и энергии и увеличить эффективность экстракции [24].

В процессе микроволнового нагрева разрушаются слабые водородные связи за счет активированного вращения диполей молекул. Микроволновое излучение действует непосредственно на молекулы воды внутри растительной клетки *in situ*, за счет чего температура внутри клетки быстро растет. Давление, возникающее в результате испарения воды в клетке во время микроволновой активации, приводит к разрыву клеточных мембран и клеточных стенок и образованию каналов – протоков. В результате облегчается диффузия растворенных БАВ из клетки и проникновение растворителя в клетку, что повышает эффективность экстракции [25].

Исследованы процессы выделения БАВ из природного сырья при микроволновом воздействии, и изучены условия МВЭ алкалоидов корней *Sophora flavescens* Soland. При этом показана зависимость выхода суммы алкалоидов от условий МВЭ: подаваемой мощности, времени активации, температуры и используемого растворителя. В условиях микроволновой активации в течение 20 мин при мощности 200 Вт температуру варьировали в пределах 50–70 °С. Максимальный выход экстракта корней составил 12.6 %, суммы алкалоидов – 0.5 %, экстракта травы – 16.0 %, суммы алкалоидов травы – 1.0 % при 70 °С. Результаты анализа методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) сумм алкалоидов,

полученных в разных режимах МВЭ, показывают, что содержание матрицина составляет 65–84 %. Методом ГХ-МС в суммах алкалоидов кроме основного алкалоида матрицина идентифицированы минорные алкалоиды: цитизин, софаранол, софорамин, софоридин, каулофиллин, анагирин, термопсин, 5,6-дидегидроспартеин-2-он и изо-софорамин [26].

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЭКСТРАКЦИЯ

Одним из перспективных направлений создания новых процессов химических и смежных технологий является использование энергии ультразвуковых (УЗ) колебаний высокой интенсивности. Ультразвук представляет собой упругие колебания с частотой выше 15–20 кГц. Высокая эффективность переработки растительного сырья с их использованием обусловлена уникальностью свойств УЗ-колебаний, а именно способностью создавать локальные разрывы в жидких и жидкодисперсных средах, формировать так называемые кавитационные пузырьки, обеспечивать введение в обрабатываемые среды больших энергий (до 500 Вт/см²) и создавать высокие локальные давления. Ультразвуковые волны могут ускорять химические реакции за счет эмульгирования жидких компонентов, диспергирования твердых компонентов и катализаторов, эрозии их поверхности, дегазации, предотвращения осаждения или коагуляции продуктов, интенсивного перемешивания и т. д. В настоящее время доказано, что процесс экстракции целесообразно осуществлять в поле мощного УЗ, когда в среде протекают активные кавитационные процессы, приводящие к эрозии и диспергированию растительного сырья за счет пульсации и схлопывания кавитационных пузырьков, в том числе и благодаря действию силы Бьеркнеса, когда взаимодействующий с двумя твердыми поверхностями кавитационный пузырек под действием равнодействующей силы движется в глубину каверны (щели), в которой и схлопывается [27]. При этом важно отметить, что использование УЗ по сравнению с другими методами экстракции не только значительно ускоряет процесс выделения основного выделяемого компонента из растительного сырья, но и увеличивает выход побочных продуктов [28, 29].

Нами использован метод УЗ-экстракции для выделения сумм алкалоидов из различных вегетативных органов софоры желтоватой. Изучено влияние времени и мощности УЗ-воздействия

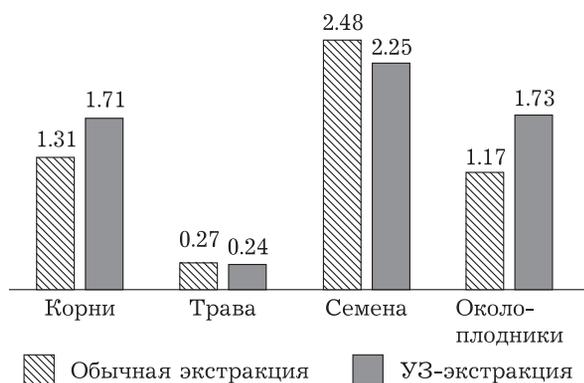


Рис. 1. Сравнение выходов сумм алкалоидов вегетативных органов софоры желтоватой после обычной и ультразвуковой (УЗ) экстракции, % [30].

на выходы сумм алкалоидов. Оптимальные условия УЗ-активации экстракционного процесса с использованием этилового спирта следующие: мощность воздействия 60 Вт/см², время активации 6 мин. Для УЗ-экстракции корней и околоплодников софоры желтоватой в этих условиях выход алкалоидов существенно превышал выход при обычной экстракции, для травы – был сопоставим, а для семян оказался несколько ниже. Возможно, для диспергирования семян необходима большая мощность УЗ-воздействия (рис. 1).

При этом во всех случаях сокращение времени экстракции является неоспоримым преимуществом УЗ-экстракции. Выход суммы алкалоидов из околоплодников в случае УЗ-экстракции после 6 мин составил 1.7 %, а в случае традиционной экстракции – 1.2 % за 24 ч. Методом ГХ-МС идентифицированы алкалоиды, содержащиеся в корнях, траве, семенах и околоплодниках софоры желтоватой [30].

МЕХАНОХИМИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Химическая реакция может быть вызвана механическим воздействием на твердый реагент или смесь реагентов. При механическом воздействии в твердом теле формируется поле напряжений. Когда время механического воздействия и формирования поля напряжений и его релаксации меньше, чем скорость химической реакции, энергия запасается в твердом теле в виде дефектов. В этом случае имеют дело с механической активацией. Когда реакция протекает быстро, непосредственно в ходе механической обработки, такие процессы называют механохимическими [31].

Синтетические преимущества механохимии очевидны: отказ от растворителей придает реакциям экологичность и исключает отходы. Реакции проводятся при умеренных температурах, требующих меньшего потребления энергии, чем их аналоги в растворе. Эти факторы особенно важны в промышленности. Отсутствие растворителей также означает, что ограничения растворимости реагента и сольволиза могут быть обойдены, благодаря чему становится доступным ряд альтернативных исходных материалов, и стоимость проведения процессов часто снижается. Не вызывает сомнений, что механохимия может обеспечить селективность, а также синтез веществ и материалов, которые трудно или даже невозможно получить в растворе [32–34].

Основная роль механических воздействий сводится к принудительному переносу реагирующих частиц и обеспечению их контакта, хотя свой вклад в протекание реакций вносят и другие механизмы. Наиболее вероятны два механизма протекания механохимических реакций: 1) под действием механических напряжений происходит перемешивание на молекулярном уровне и 2) продукт образуется на поверхности макроскопических реагирующих частиц. Проведение механохимических реакций в мельницах-активаторах включает три основные стадии: измельчение материала, необходимое для обеспечения оптимального размера частиц; смешение реагентов, необходимое для максимального контакта между частицами; собственно реакцию. В современных мельницах-активаторах протекают все три стадии, хотя для их осуществления требуются разные уровни подводимой энергии [31, 35].

Особый интерес представляют реакции, в которых не используется растворитель – “solvent-free reactions”. В некоторых случаях органический синтез может быть осуществлен без использования какого-либо растворителя, вплоть до стадии выделения продукта [36]. Некоторые твердофазные органические реакции происходят более эффективно и более избирательно, чем их аналоги в растворе. В литературе приведены обзоры различных механохимических органических реакций без использования растворителей, включая каталитические реакции, реакции конденсации, нуклеофильного присоединения, каскадные реакции, реакции Дильса-Альдера, окисление, восстановление, галогенирование, амингалогенирование и т. д. Механохимические подходы применяются для синтеза каликсаренов, ротаксанов и каркасных

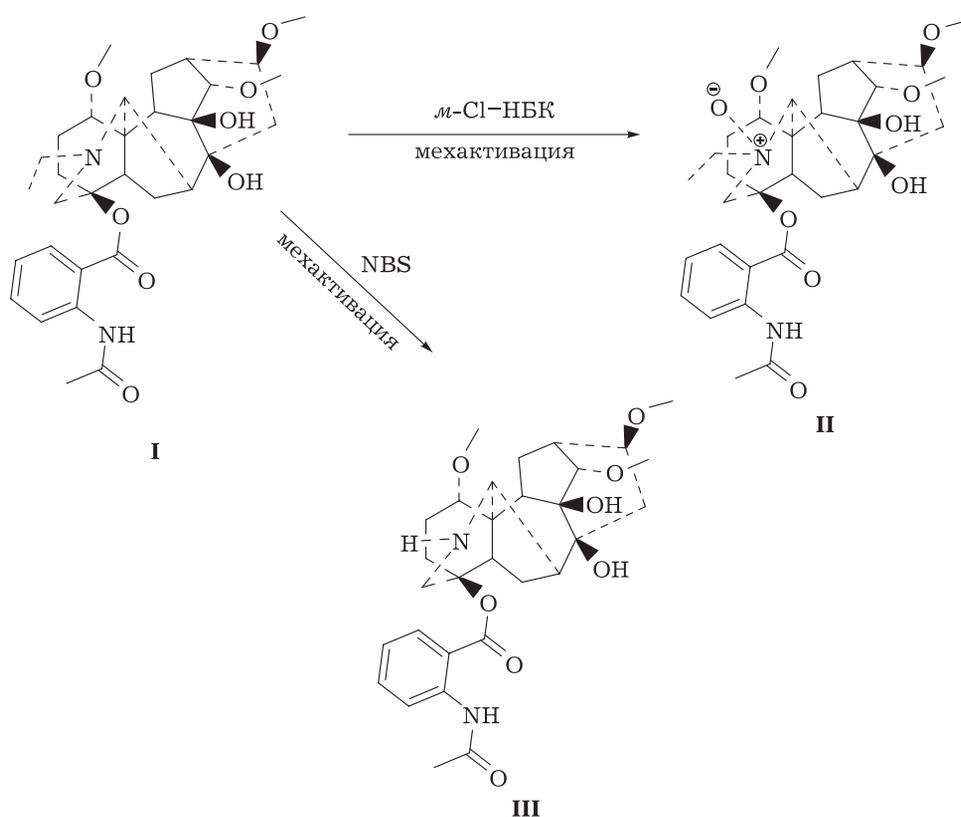


Рис. 2. Схема механохимического синтеза N-оксида лаппаконитина (II) и N-деэтиллаппаконитина (III) [43].

соединений, асимметричного синтеза, а также для превращения биологически активных соединений [37–39].

Лаппаконитин (I) – алкалоид, экстрагируемый из корней борца северного, обладает антиаритмической активностью и понижает артериальное давление [40]. Однако применение лекарственного препарата на основе лаппаконитина должно быть строго дозировано из-за его высокой токсичности и побочных эффектов [41]. С целью улучшения фармацевтических свойств лаппаконитина нами были синтезированы его производные: N-оксид лаппаконитина (II) и N-деэтиллаппаконитин (III), обладающие меньшей токсичностью и сохранившие физиологическую активность [42]. Для исключения хлорсодержащих растворителей из процедуры растворного синтеза исследовались твердофазные реакции окисления лаппаконитина под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-Cl-НБК) и реакции деэтилирования под действием N-бромсукцинимид (NBS) без участия растворителя в условиях механической активации. Схема синтеза соединений II и III приведена на рис. 2.

Механохимический синтез проводили с использованием вибрационной мельницы SPEX-8000 (CertiPrep Inc., США) в течение 30 мин, при

этом наблюдалось повышение температуры и слипание реакционной массы. Для достижения лучшего перемешивания и предотвращения слипания к реакционной смеси добавляли α -Al₂O₃ в качестве “разрыхлителя”. Выход продуктов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) после обработки реакционной смеси. N-оксид лаппаконитина II был синтезирован с выходом 64 %.

Показано, что при механохимической активации смеси твердых реагентов лаппаконитина I и NBS происходит N-деэтирование лаппаконитина с образованием N-деэтиллаппаконитина III. Изучено влияние продолжительности механической активации и добавления твердого сорбента на выход целевого продукта. Максимальный выход N-деэтиллаппаконитина, по данным ВЭЖХ, составил 47–50 % при механической активации смеси реагентов в течение 20 мин [43].

Задача улучшения терапевтических свойств лекарственных средств достаточно актуальна, так как при длительном употреблении лекарств часто возникают побочные эффекты. Пироксикам (IV) является известным нестероидным противовоспалительным лекарственным средством, принадлежащим к классу соединений N-гетероциклической карбоксамидной серии.

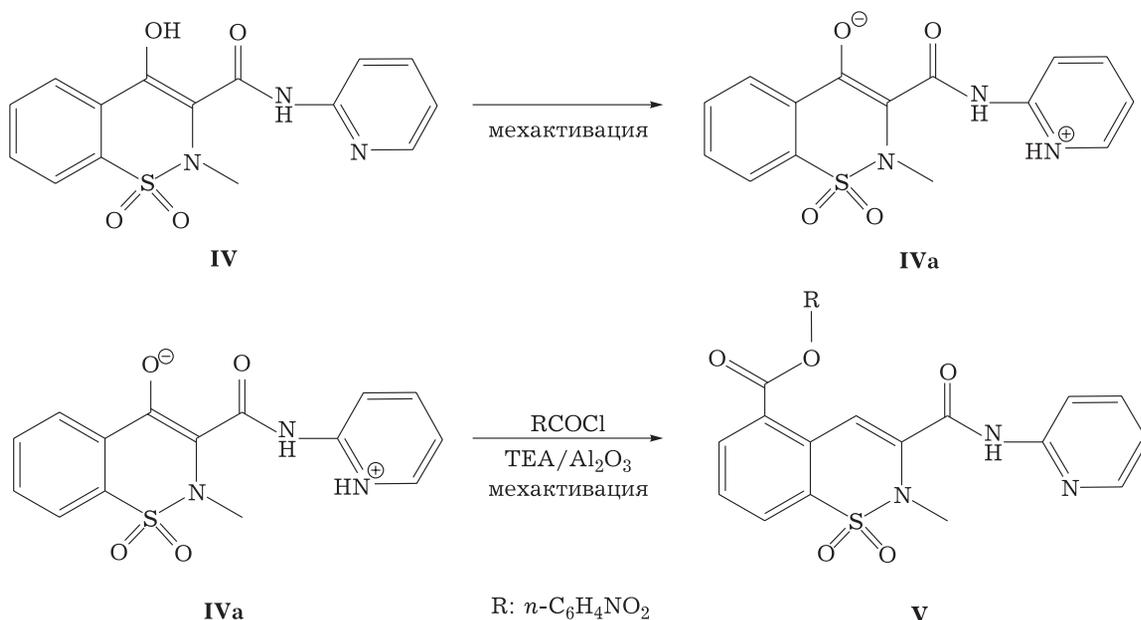


Рис. 3. Схема механохимического ацилирования пироксикама (IV) [47].

Однако продолжительное его употребление может привести к изъязвлению стенок желудка. Как сообщалось в литературе, некоторые ацилированные производные пироксикама обладают улучшенными терапевтическими свойствами, сохраняя противовоспалительную активность [44]. Механохимическое ацилирование пироксикама бензойным, фталевым и малеиновым ангидридами не привело к успеху. По этой причине были выбраны более активные твердые ацилирующие агенты: 3,5-динитробензоилхлорид и *n*-нитробензоилхлорид. Ацилпроизводные пироксикама получали по реакции, приведенной на рис. 3. Пироксикам подвергали предварительной механической обработке для перевода его в более активную для химических взаимодействий цвиттер-ионную форму (IVa) [45, 46].

В результате проведенных исследований показана возможность механохимического ацилирования пироксикама. При совместной механоактивации пироксикама и *n*-нитробензоилхлорида в присутствии триэтиламина (ТЕА), нанесенного на Al_2O_3 , получен *n*-нитробензоат пироксикама (V) [47].

МИКРОВОЛНОВАЯ АКТИВАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Микроволновая (МВ) химия в последние десятилетия становится перспективным методом, позволяющим исключить использование токсичных растворителей и реагентов, а также снизить энергопотребление технологий органи-

ческого синтеза. Эффективность быстрого МВ-нагрева, состоящая в резком сокращении времени реакции (от дней и часов до минут и секунд), — лишь одно из многих преимуществ.

Микроволновое излучение — электромагнитное излучение в диапазоне частот от 0.3 до 300 ГГц. Все современные специализированные МВ-реакторы для химического синтеза работают на частоте 2.45 ГГц (что соответствует длине волны 12.24 см), чтобы избежать помех на частотах телекоммуникационных и сотовых телефонов. Явление “микроволнового диэлектрического нагрева” зависит от способности конкретного вещества (реагента или растворителя) поглощать МВ-энергию и преобразовывать ее в тепло [48].

В настоящее время использование способности некоторых жидкостей и твердых тел преобразовывать МВ-энергию в тепло позволяет тем самым управлять химическими реакциями. Режим преобразования энергии *in situ* привлекателен для химиков, поскольку его величина зависит от диэлектрических свойств молекул. Это открывает возможность в некоторой степени контролировать свойства материала и добиваться селективности реакции. Органические реакции в отсутствие растворителя и в водных растворах все больше привлекают интерес химиков, особенно с точки зрения “зеленой” химии [49]. Применение МВ-активации в таких реакциях — один из самых удобных и эффективных способов [50]. В одном из первых сообщений описано получение имидов без использования растворителя

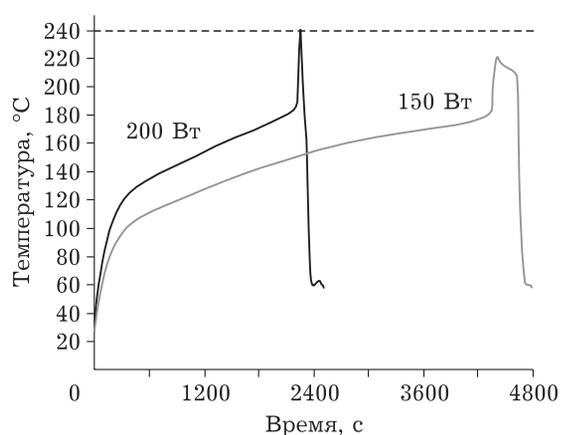


Рис. 4. Зависимость скорости нагрева глицерина от мощности микроволнового излучения [52].

под действием МВ-излучения в бытовой МВ-печи как более экологичный способ [51].

Нами тщательно исследован процесс взаимодействия фталевого ангидрида с глицином под действием МВ-активации для понимания характера воздействия МВ-излучения на ход реакции. Используемое оборудование обеспечивало непрерывную регистрацию по времени температуры образца, избыточного давления в реакционной ампуле и динамики изменения МВ-мощности при достижении и поддержании заданных значений температуры.

Определена зависимость скорости нагрева отдельно фталевого ангидрида и отдельно глицина от мощности МВ-излучения. Установлено, что

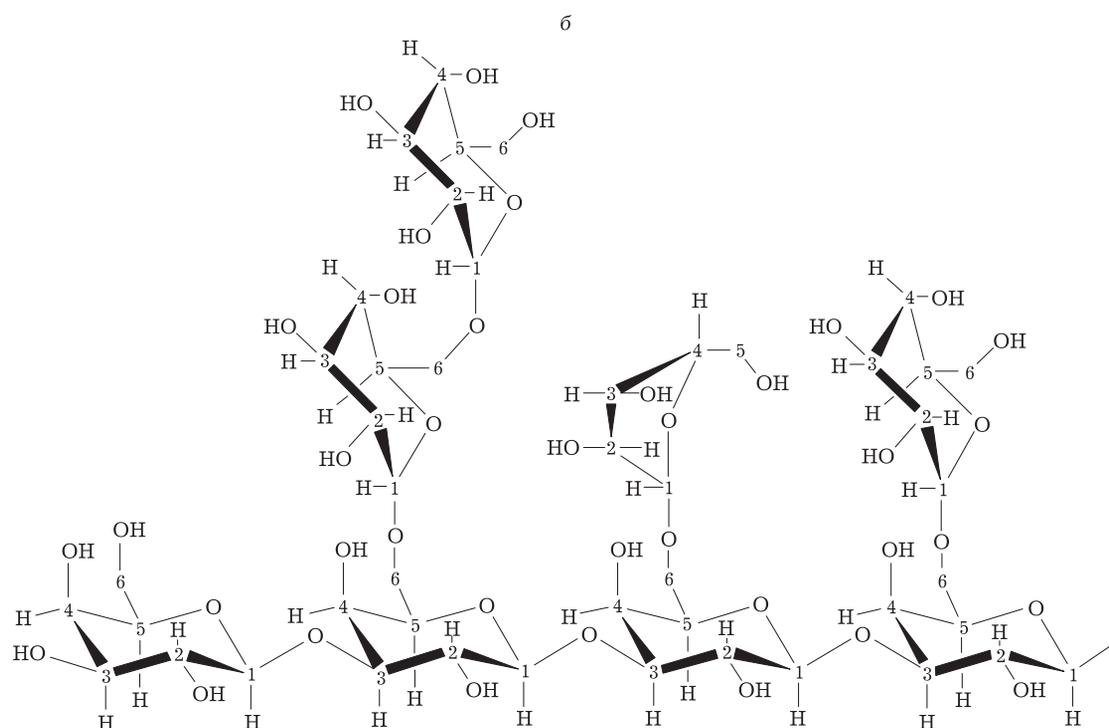
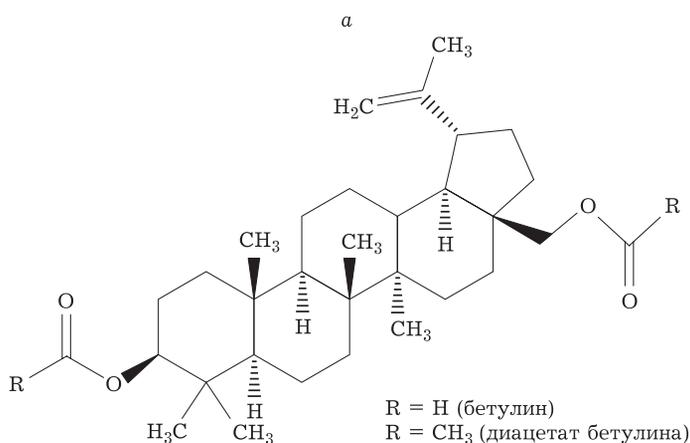


Рис. 5. Молекулярные структуры бетулина, диацетата бетулина (a) и фрагмент структуры арабиногалактана (б) [58].

эффективность МВ-нагрева резко возрастает при плавлении исследуемых веществ. Это хорошо видно на кривых зависимости динамики нагрева от мощности МВ-излучения, где точка перегиба соответствует появлению фазы расплава [52] (рис. 4).

Для эквимольной смеси реагентов активное поглощение МВ-энергии начинается с появления расплава фталевого ангидрида. Синтез фталимида глицина под действием МВ-активации протекает в двухступенчатом режиме: сначала реакционная смесь выдерживается 5 мин при температуре расплава фталевого ангидрида и затем дополнительно выдерживается 5 мин при температуре плавления глицина. В этих условиях, при температуре в интервале 200–240 °С, мощности 200 Вт за 10 мин получен фталимид глицина с выходом 90 % [53]. Таким образом, разработан метод синтеза фталимидов при МВ-активации без использования растворителя, установлены граничные условия синтеза и показан общий характер условий реакции получения фталимидов.

Одной из важнейших проблем современной медицины является остановка кровотечений, возникающих во время хирургических операций и при травматических повреждениях органов. Особое внимание уделяется местным гемостатическим средствам, которые эффективно действуют в локальных зонах. Получение монокарбоксицеллюлозы для использования в медицинской практике в качестве гемостатического средства, способного рассасываться в тканях живого организма, проводят путем окисления целлюлозы оксидами азота – диоксидом азота (NO_2) или тетраоксидом диазота (N_2O_4) в газовой

фазе и в среде органических растворителей. Окисленная целлюлоза с содержанием карбоксильных групп 12–25 % пригодна для использования в качестве биоразлагаемых гемостатических средств [54]. Основные недостатки известных в настоящее время способов – длительность процесса (до 70 ч) и низкое содержание карбоксильных групп в продукте [55]. Разработан способ получения гемостатического материала на основе окисленной целлюлозы под действием NO_2 с использованием МВ-излучения. Окисление целлюлозы (ткани, порошка) проводили раствором NO_2 в гексане при воздействии МВ-излучения с постоянной мощностью 20–200 Вт при температуре 30–50 °С в течение 2–5 ч. Достигнутая степень окисления целлюлозы составила 19.0 % [56].

Микроволновая обработка может быть использована для активации гетерогенных реакций в водной среде. Диацетат бетулина (ДАБ), сложный эфир уксусной кислоты и бетулина, обладает разнообразной биологической активностью [57]. Однако плохая растворимость ДАБ в воде значительно снижает его биологическую доступность и ограничивает его применение. Механохимическим способом были получены композиты водорастворимого полисахарида арабиногалактана (АГ) с ДАБ (рис. 5) с более высокой растворимостью и высокой противоопухолевой активностью против клеток А549 аденокарциномы легких, хотя процедура приготовления комплекса ДАБ–АГ в растворе занимала длительное время [58].

С целью усовершенствования метода приготовления комплекса ДАБ–АГ, уменьшения продолжительности процесса и повышения выхода

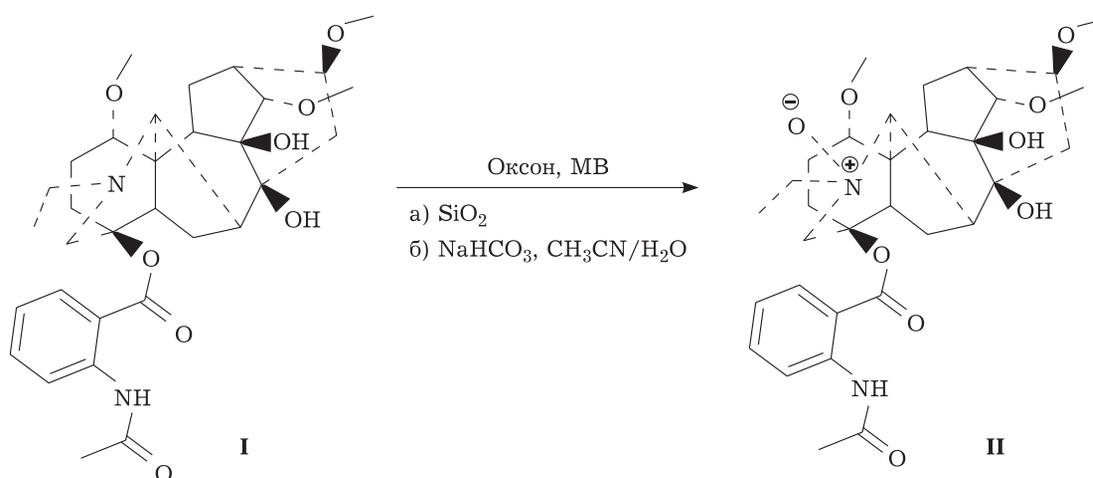


Рис. 6. Схема реакции окисления лаптаконитина (I) оксоном под действием МВ-облучения без растворителя (а) и в водной среде (б) [61].

продукта исследовано влияние МВ-облучения на свойства АГ и ДАБ и их взаимодействие в водной суспензии.

В условиях МВ-облучения время реакции уменьшается с нескольких часов до нескольких минут по сравнению с традиционным синтезом. Наблюдалось изменение размера и морфологии поверхности кристаллов ДАБ при МВ-нагревании. По-видимому, МВ-воздействие способствует растворению ДАБ в воде, что может содействовать высокоскоростному синтезу надмолекулярного комплекса. Комплекс ДАБ-АГ, выделенный из водного раствора, нагретого МВ-излучением, в виде тонкой пленки, проявлял противоопухолевую активность в отношении клеток асцитной карциномы Эрлиха [59].

Развивая способы синтеза производных лаппаконитина [43] в формате “зеленой” химии, мы использовали МВ-активацию как альтернативный метод проведения реакции. В качестве окислителя был выбран оксон ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) как высокоактивный, нетоксичный реагент, растворимый в воде, органических растворителях и водно-органических смесях. Взаимодействие лаппаконитина (I) с оксоном под действием МВ-облучения проводили как без растворителя, так и в растворителе (воде). Реакцию осуществляли в условиях, аналогичных указанным в работе [60]. N-оксид лаппаконитина (II) получен с выходом, близким к количественному [61]. Схема реакции представлена на рис. 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущий интерес к “зеленой” химии привел к разработке многочисленных экологических методологий выделения БАВ из природных источников и синтеза органических молекул, представляющих практический интерес. Среди “зеленых” методологий, привлекающих внимание, методы физической активации процессов экстракции и синтеза занимают ключевую позицию. Механохимия, микроволновая химия и применение ультразвука становятся перспективными методами, позволяющими увеличить выход целевых продуктов, значительно снизить или исключить объемы используемых растворителей, уменьшить энергозатраты и себестоимость производимой продукции.

Разработан механохимический способ извлечения БАВ из растительного сырья. Продемон-

стрированы преимущества нового способа – резкое упрощение схемы выделения целевых продуктов и увеличение выхода, сокращение расхода растворителей, времени, энергозатрат, отсутствие вредных кислотно-основных сбросов. Показана эффективность использования микроволновой и ультразвуковой активации экстракционных процессов при извлечении алкалоидов из растений.

Представлены примеры механохимического и микроволнового органического синтеза производных природных и синтетических физиологически активных соединений, а также супрамолекулярного комплекса диацетата бетулина с арабиногалактаном. Продемонстрирована широкая вариабельность условий синтеза – как в растворе, так и без использования растворителя.

Авторы благодарят ЦКП “ВТАН” НГУ за предоставление оборудования для исследований и выражают благодарность А. Н. Михееву за вклад в написание обзора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Aslam M. Sh., Ahmad M. S., Atanassova M. S., Ahmad M. A. Mechanochemical-assisted extraction method on medicinal plants: A brief review // *Adv. Environ. Biol.* 2017. Vol. 11, No. 2. P. 84–90.
- 2 Wu K., Ju T., Deng Y., Xi J. Mechanochemical assisted extraction: A novel, efficient, eco-friendly technology. Review // *Trends Food Sci. Tech.* 2017. Vol. 66. P. 166–175.
- 3 Shuling Wang, Rui Zhang, Xiaoyu Song, Mengmeng Wei, Tian Xie, and Jun Cao. Mechanochemical-assisted extraction of active alkaloids from plant with solid acids // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2018. Vol. 7, No. 1. P. 197–207.
- 4 Lomovsky O. I., Lomovskiy I. O., Orlov D. V. Mechanochemical solid acid/base reactions for obtaining biologically active preparations and extracting plant materials // *Green Chem. Lett. Rev.* 2017. Vol. 10, No. 4. P. 171–185.
- 5 Llompарт M., Celeiro M., Dagnac T. Microwave-assisted extraction of pharmaceuticals, personal care products and industrial contaminants in the environment // *TrAC – Trends in Analytical Chemistry.* 2019. Vol. 116. P. 136–150.
- 6 Li Hong, Zhao Zhenyu, Xiouras Christos, Stefanidis Georgios D., Li Xingang, Gao Xin. Fundamentals and applications of microwave heating to chemicals separation processes // *Renew. Sust. Energ. Rev.* 2019. Vol. 114. 109316.
- 7 Chaturvedi A. K. Extraction of nutraceuticals from plants by microwave assisted extraction // *Sys. Rev. Pharm.* 2018. Vol. 9, No. 1. P. 31–35.
- 8 Teng Xiuxiu, Zhang Min, Devahastin Sakamon. New developments on ultrasound-assisted processing and flavor detection of spices: A review // *Ultrason. Sonochem.* 2019. Vol. 55. P. 297–307.
- 9 Chemat F., Rombaut N., Sicaire A.-G., Meullemiestre A., Fabiano-Tixier A.-S., Abert-Via M. Ultrasound assisted extraction of food and natural products. Mechanisms, techniques, combinations, protocols and applications. A review // *Ultrason. Sonochem.* 2017. Vol. 34. P. 540–560.

- 10 Albero B., Tadeo J. L., Perez R. A. Ultrasound-assisted extraction of organic contaminants // *TrAC*. 2019. Vol. 118. P. 739–750.
- 11 Vinatoru M., Mason T. J., Calinescu I. Ultrasonically assisted extraction (UAE) and microwave assisted extraction (MAE) of functional compounds from plant materials // *TrAC*. 2017. Vol. 97. P. 159–178.
- 12 Zuin V. G., Segatto M. L., Ramin L. Z. Plants as resources for organic molecules: Facing the green and sustainable future today // *Curr. Opin. Green Sustain*. 2018. Vol. 9. P. 1–7.
- 13 Belwal T., Ezzat Sh. M., Rastrelli L., Bhatt I. D., Daglia M., Baldi A., Devkota H. P., Orhan I. E., Patra J. K., Das G., Anandharamakrishnan C., Gomez-Gomez L., Nabavi S. F., Nabavi S. M., Atanasov, A. G. A critical analysis of extraction techniques used for botanicals: Trends, priorities, industrial uses and optimization strategies // *TrAC*. 2018. Vol. 100. P. 82–102. doi.org/10.1016/j.trac.2017.12.018.
- 14 Tana D., Garcia F. Main group mechanochemistry: from curiosity to established protocols // *Chem. Soc. Rev*. 2019. Vol. 48. P. 2274–2292.
- 15 Lomovsky O. I., Lomovsky I. O. Chapter 13. Mechanochemically Assisted Extraction / *Contemporary Food Engineering Series. Enhancing Extraction Processes in the Food Industry*, N. Lebovka, E. Vorobiev, F. Chemat (Eds.). Boca Raton, London, NY: CRS Press, Taylor & Francis Group, 2012. P. 361–398.
- 16 Grewal A. S., Kumar K., Redhu S., Bhardwaj Sh. Microwave assisted synthesis: a green chemistry approach // *Int. Res. J. Pharm. App. Sci*. 2013. Vol. 3, No. 5. P. 278–285.
- 17 Пат. RU 2176919 C2. 2001.
- 18 Lomovsky O., Bychkov A., Lomovsky I. Chapter 2. Mechanical Pretreatment / *Biomass Fractionation Technologies for a Lignocellulosic Feedstock Based Biorefinery*. S. I. Mussatto (Ed.). Elsevier, 2016. P. 23–55.
- 19 Bychkov A. L., Ryabchikova E. I., Korolev K. G., Lomovsky O. I. Ultrastructural changes of cell walls under intense mechanical treatment of selective plant raw material // *Biomass Bioener*. 2012. Vol. 47. P. 260–267.
- 20 Юнусов М. С. Антиаритмики на основе дитерпеновых алкалоидов // *Изв. АН. Сер. хим*. 2011. Т. 4. С. 620–624.
- 21 Pankrushina N., Lomovsky O., Boldyrev V. The new “green” methodology for isolation of natural products from medicinal plants utilizing a mechanochemical approach // *Planta Med*. 2007. Vol. 73, No. 9. P. 931.
- 22 Huang J., Xu H. Matrine: Bioactivities and Structural Modifications // *Curr. Top. Med. Chem*. 2016. Vol. 16, No. 28. P. 3365–3378.
- 23 Санданов Д. В., Панкрушина Н. А. Содержание алкалоидов в различных частях *Sophora flavescens* // *Хим. природ. соед*. 2011. Т. 4. С. 585–586.
- 24 Desai M., Parikh J., Parikh P. A. Extraction of natural products using microwaves as a heat source // *Sep. Purif. Rev*. 2010. Vol. 39, No. 1–2. P. 1–32.
- 25 Veggi P. C., Martinez J., M. Meireles A. A. Chapter 2. Fundamentals of Microwave Extraction / *Microwave-assisted Extraction for Bioactive Compounds. Theory and Practice*. Boston MA: Springer, 2013. 238 p.
- 26 Pankrushina N., Eroshenko Yu., Salnikova O., Mikheev A. The microwave assisted extraction of alkaloids from *Sophora flavescens* roots // *Book of abstracts 4th Annual Russian-Korean Conference “Current issues of natural products chemistry and biotechnology”*, Novosibirsk, Russia, 18–21 September 2012, P. 51.
- 27 Chen D., Sharma S. K., Mudhoo A. *Handbook on Applications of Ultrasound: Sonochemistry for Sustainability*. Boca Raton: CRC Press, 2011. 739 p.
- 28 Medina-Torres N., Ayora-Talavera T., Espinosa-Andrews H., Sanchez-Contreras A., Pacheco N. Ultrasound assisted extraction for the recovery of phenolic compounds from vegetable sources. A review // *Agronomy*. 2017. Vol. 7, No. 3. P. 47–65.
- 29 Chuyen H. V., Nguyen M. H., Roach P. D., Golding J. B., Parks S. E. Microwave assisted extraction and ultrasound assisted extraction for recovering carotenoids from Gac peel and their effects on antioxidant capacity of the extracts // *Food Sci. Nutr*. 2018. Vol. 6. P. 189–196.
- 30 Pankrushina N., Korotkih M., Mikheev A. Mechanochemical, microwave, ultrasound assisted isolation of natural alkaloids // *Book of Abstracts Int. Conf. “MedChem-2015”*, Novosibirsk, Russia, 5–10 July 2015, P. 244.
- 31 Boldyrev V. V. Reactivity of solids and new technologies / *Reactivity of Solids. Past, Present and Future*. (IUPAC Series. Chemistry for 21st Century). Cambridge, Mass.: Blackwell Science, 1996. P. 267–285.
- 32 Wang G.-W. Mechanochemical organic synthesis // *Chem. Soc. Rev*. 2013. Vol. 42. P. 7668–7700.
- 33 Achar T. K., Bose A., Mal P. Mechanochemical synthesis of small organic molecules // *Beilstein J. Org. Chem*. 2017. Vol. 13. P. 1907–1931.
- 34 Ould M’hamed M. Ball milling for heterocyclic compounds synthesis in green chemistry: A review // *Synth. Commun*. 2015. Vol. 45, No. 22. P. 2511–2528.
- 35 Дубинская А. М. Превращения органических веществ под действием механических напряжений // *Успехи химии*. 1999. Т. 68, № 8. С. 708–724.
- 36 Tanaka K., Toda F. Solvent-free organic synthesis // *Chem. Rev*. 2000. Vol. 100, No. 3. P. 1025–1074.
- 37 Friscic T. Supramolecular concepts and new techniques in mechanochemistry: Cocrystals, cages, rotaxanes, open metal-organic frameworks // *Chem. Soc. Rev*. 2012. Vol. 41. P. 3493–3510.
- 38 Tan D., Friscic, T. Mechanochemistry for organic chemists: An update // *Eur. J. Org. Chem*. 2018. Vol. 2018, No. 1. P. 18–33.
- 39 Leonardi M., Villacampa, M., Menendez J. C. Multicomponent mechanochemical synthesis // *Chem. Sci*. 2018. Vol. 9, No. 8. P. 2042–2064.
- 40 Машковский М. Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, 2010. 1216 с.
- 41 Соколов С. Ф., Джахангиров Ф. Н. Антиаритмический препарат аллапинин: обзор результатов клинического изучения // *Кардиология*. 2002. Т. 42, № 7. С. 96–102.
- 42 Толстикова Т. Г., Воевода Т. В., Долгих М. П. Психотропные свойства алкалоида лаппаконитина и его некоторых производных // *Экспер. и клин. фармакол*. 2001. Т. 64, № 4. С. 7–9.
- 43 Панкрушина Н. А., Никитина И. А., Черняк Е. И., Болдырев В. В. Механохимический синтез производных природного алкалоида лаппаконитина // *Химия уст. разв*. 2007. № 2–1. С. 149–155.
- 44 US Pat. No. 4309427, 1982.
- 45 Shakhtshneider T. P. Phase transformations and stabilization of metastable states of molecular crystals under mechanical activation // *Solid State Ion*. 1997. Vol. 101–103. P. 851–856.
- 46 Sheth A. R., Lubach J. W., Munson E. J., Muller F. X., Grant D. J. W. Mechanochromism of piroxicam accompanied by intermolecular proton transfer probed by spectroscopic methods and solid-phase changes // *J. Am. Chem. Soc*. 2005. Vol. 127. P. 6641–6651.
- 47 Pankrushina N., Nikitina I., Chernjak E., Myz C., Shakhtshneider T., Boldyrev V. Solvent-free mechanochemical modification of lappaconitine and piroxicam // *Mater. Manuf. Process*. 2008. Vol. 23. P. 561–565.
- 48 Kappe C. O., Stadler A., Dallinger D. *Microwaves in organic and medicinal chemistry*, 2nd Ed. John Wiley & Sons, 2012. 683 p.

- 49 Leadbeater N. E. (Ed.) *Microwave heating as a tool for sustainable chemistry*. Boca Raton, London, NY: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2011. 278 p.
- 50 Loupy A. Solvent-free microwave organic synthesis as an efficient procedure for green chemistry // *C. R. Chimie*. 2004. Vol. 7. P. 103–112.
- 51 Borah H. N., Boruah R. C., Sandhu J. S. Microwave-induced one-pot synthesis of N-carboxyalkyl maleimides and phthalimides // *J. Chem. Res. (S)*. 1998. Vol. 5. P. 272–273.
- 52 Михеев А. Н., Макотченко В. Г., Панкрушина Н. А., Коротких М. О., Аржанников А. В., Тхумм М. К. А. Особенности химических реакций в отсутствие растворителей при микроволновом воздействии // *Химия уст. разв.* 2011. Т. 19, № 6. С. 669–677.
- 53 Tumanov N. A., Pankrushina N. A., Nefedov A. A., Boldyreva E. V. Nanoporous solvate of N,N-phthaloyl-glycine // *J. Struct. Chem.* 2012. Vol. 53, No. 3. P. 606–609.
- 54 Cheng W., He J., Wu Y., So C. Preparation and characterization of oxidized regenerated cellulose film for hemostasis and the effect of blood on its surface // *Cellulose*. 2013. Vol. 20. P. 2547–2558.
- 55 Wu Y. D., He J. M., Huang Y. D., Wang F. W., Tang F. Oxidation of Regenerated cellulose with nitrogen dioxide/carbon tetrachloride // *Fiber. Polym.* 2012. Vol. 13, No. 5. P. 576–581.
- 56 Пат. RU 2563279 C1, 2015.
- 57 WO Pat. No. 2013117137 A1, 2013.
- 58 Shakhtshneider T. P., Mikhailenko M. A., Kuznetsova S. A., Malyar Yu. N., Zamai A. S., Boldyrev V. V. New derivatives of betulin esters with arabinogalactan as highly potent anticancer agents // *Nat. Prod. Res.* 2016. Vol. 30. P. 382–1387.
- 59 Malyar Y. N., Mikhailenko M. A., Pankrushina N. A., Mikheev A. N., Eltsov I. V., Kuznetsova S. A., Kichkailo A. S., Shakhtshneider T. P. Microwave-assisted synthesis and antitumor activity of the supramolecular complexes of betulin diacetate with arabinogalactan // *Chem. Pap.* 2018. Vol. 72, No. 5. P. 1257–1263.
- 60 Hussain H., Green I. R., Ahmed I. Journey describing applications of oxone in synthetic chemistry // *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113. P. 3329–3371.
- 61 Pankrushina N. A., Rakhmetali K. B. Synthesis of lappaconitine N-oxide under microwave activation // *Chem. Heterocycl. Comp.* 2016. Vol. 52, No. 11. P. 970–972.