

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКИЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ Д. И. МЕНДЕЛЕЕВА

*УСПЕХИ*  
*В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ*  
*ТЕХНОЛОГИИ*

**Том XXXIII**

**№ 7**

Москва  
2019

УДК 66.01-52  
ББК 24. 35  
У78

Рецензент:  
Российский химико-технологический университет  
имени Д. И. Менделеева

**Успехи в химии и химической технологии:** сб. науч. тр. Том XXXIII,  
У78 № 7 (217). – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2019. – 67 с.

В сборник вошли статьи по актуальным вопросам в области теоретической и экспериментальной химии.

Материалы сборника представлены для широкого обсуждения на XV Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «УССТ-2019», XXXIII Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2019», ряде международных и российских конференций, симпозиумов и конкурсов, а также на интернет-сайтах.

Сборник представляет интерес для научно-технических работников, преподавателей, аспирантов и студентов химико-технологических вузов.

УДК 66.01-52  
ББК 24. 35

# Содержание

## Технология органических веществ

Бухаркина Т.В., Вержичинская С.В., Зинченко В.В., Федюшкина А.Г.

**СТРОЕНИЕ И ВЗАИМНОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ  
ПЕРЕМЕННОЙ ВАЛЕНТНОСТИ В РЕАКЦИЯХ ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ  
ТОЛУОЛА В ПРОТОННОМ РАСТВОРИТЕЛЕ ..... 6**

Яковлев Д.А., Анпенова Е.П., Перевалов В.П.

**СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ТРИАЗОЛПРОИЗВОДНЫХ ХИНОКСАЛИНА ..... 9**

Бухаркина Т.В., Вержичинская С.В., Зинченко В.В., Федюшкина А.Г.

**СТРОЕНИЕ И ВЗАИМНОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ  
ПЕРЕМЕННОЙ ВАЛЕНТНОСТИ В РЕАКЦИЯХ ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ  
ЭТИЛБЕНЗОЛА В АПРОТОННОМ РАСТВОРИТЕЛЕ ..... 12**

Бухаркина Т.В., Вержичинская С.В., Зинченко В.В., Ефимова Т.А.

**МЕТОДЫ АНАЛИЗА ОРГАНИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ  
ОКИСЛЕНИИ ЭТИЛБЕНЗОЛА ..... 15**

Бахарева А.А., Зубенко А.Д., Федорова О.А.

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ ХЕЛАТОРОВ ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ..... 18**

Пашанова А.В., Зубенко А.Д., Федорова О.А.

**РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ БИОГЕННЫХ КАТИОНОВ  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  И  $\text{Zn}^{2+}$  ..... 21**

Яльцева П.А., Токарев С.Д., Федорова О.А.

**СИНТЕЗ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ РУТЕНИЯ (II) С  
ПРОИЗВОДНЫМИ 1Н-ИМИДАЗО[4,5-*F*][1,10]ФЕНАНТРОЛИНА..... 24**

Устимова М.А., Федорова О.А.

**СИНТЕЗ НОВЫХ МОНОСТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ  
ПЛЕНОК ЛЕНГМЮРА-БЛОДЖЕТТ ..... 27**

Черникова П.А., Шепель Н.Э., Федорова О.А.

**ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ  
МОНОСТИРИЛОВОГО КРАСИТЕЛЯ С ДВУХЦЕПОЧЕЧНОЙ ДНК ..... 30**

Колосков С.А., Мирошников В.С., Перевалов В.П.

**СИНТЕЗ ОЛИГОМЕРНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ЭПОКСИДНОЙ СМОЛЫ . 33**

Пешина Т.С., Баландина Е.С., Мирошников В.С., В.П. Перевалов

**СИНТЕЗ ФОТОХРОМНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ  
СПИРОПИРАНА ИНДОЛИНОВОГО РЯДА ..... 36**

Короткова М.С., Мирошников В.С., Перевалов В.П.

**СИНТЕЗ НОВОГО ФОТОХРОМНОГО СОЕДИНЕНИЯ ИНДОЛИНОВОГО РЯДА .... 38**

Ефимова А.С., Кутасевич А.В., Митянов В.С.

|                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-НЕЗАМЕЩЁННЫХ N-ОКСИДОВ ИМИДАЗОЛОВ С АЛЬДЕГИДАМИ И НИТРИЛАМИ .....</b> | <b>40</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

Подрезова А.Г., Кутасевич А.В., Митянов В.С.

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| <b>СИНТЕЗ НОВЫХ N-ОКСИДОВ ОКСАЗОЛОВ.....</b> | <b>42</b> |
|----------------------------------------------|-----------|

Гуськова Е.О., Сайфутярова А.Э., Гулакова Е.Н.

|                                                     |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| <b>СИНТЕЗ НОВЫХ БИС(СТИРИЛАЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ).....</b> | <b>44</b> |
|-----------------------------------------------------|-----------|

Сайфутярова А.Э., Рустамова Д.А., Гулакова Е.Н.

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ВИНИЛВЕРАТРОЛА.....</b> | <b>47</b> |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|

Красноперова П.С., Никитина П.А., Федорова О.А.

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМЕНА .....</b> | <b>50</b> |
|-------------------------------------------------------------|-----------|

Лебедева А.А., Никитина П.А., Бормотов Н.И., Шишкина Л.Н., Перевалов В.П.

|                                                                                                                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ГИДРОКСИ-2-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)ИМИДАЗОЛА, ПОТЕНЦИАЛЬНО ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ОСПОВАКЦИНЫ .....</b> | <b>53</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

### **Технология химико-фармацевтических средств**

Захарова М.С., Захарычев В.В., Второва Т.И., Марцынкевич А.М.

|                                                                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЛАМИНА В РЫБНОЙ МУКЕ МЕТОДОМ ИОН-ПАРНОЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ.....</b> | <b>57</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

Козлова М.И., Кузенков А.В.

|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ПОЛУЧЕНИЕ ПИРИДИНСОДЕРЖАЩИХ ИЗОКСАЗОЛИНОВ.....</b> | <b>60</b> |
|-------------------------------------------------------|-----------|

Орлова А.С., Цаплин Г.В., Попков С.В.

|                                                                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>СИНТЕЗ 5-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ТИОНА И ЕГО S-АЛКИЛ ПРОИЗВОДНЫХ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ .....</b> | <b>63</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

## **Технология органических веществ**

УДК 544.14; 546.732; 546.733; 542.97

Бухаркина Т.В., Вержичинская С.В., Зинченко В.В., Федюшкина А.Г.

## СТРОЕНИЕ И ВЗАИМНОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ ПЕРЕМЕННОЙ ВАЛЕНТНОСТИ В РЕАКЦИЯХ ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ ТОЛУОЛА В ПРОТОННОМ РАСТВОРИТЕЛЕ

**Бухаркина Татьяна Владимировна**, д.х.н., профессор, заведующий кафедры химической технологии углеродных материалов,

**Вержичинская Светлана Владимировна**, к.х.н., доцент кафедры химической технологии углеродных материалов,

**Зинченко Вероника Владимировна**, аспирант 1-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов, e-mail: maruna90@bk.ru

**Федюшкина Анна Генриховна**, магистрант 1-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов;

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия  
125480, Москва, Миусская пл., д. 9

*Предложена теоретическая модель взаимного превращения комплексов кобальта в реакциях жидкофазного окисления алкилароматических углеводородов кислородом воздуха в протонном растворителе на примере окисления модельного углеводорода, толуола, в уксусной кислоте. Предложена конфигурация образующихся комплексов кобальта на основе теоретических представлений.*

**Ключевые слова:** жидкофазное окисление, толуол, протонный растворитель, комплексы кобальта, катализатор

## STRUCTURE AND MUTUAL CONVERSION OF COMPLEXES TRANSITION METALS IN THE REACTIONS OF LIQUID-PHASE OXIDATION OF TOLUENE IN A PROTIC SOLVENT

Bukharkina T.V., Verzhichinskaya S.V., Zinchenko V.V., Fedyushkina A.G.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*A theoretical model for mutual transformation of cobalt complexes in liquid-phase oxidation reactions of alkylaromatic hydrocarbons with oxygen in air in a protic solvent using the example of oxidation of a model hydrocarbon, toluene, in acetic acid is proposed. The configuration of the formed cobalt complexes based on theoretical concepts is proposed.*

**Keywords:** liquid-phase oxidation, toluene, protic solvent, cobalt complexes, catalyst

На сегодняшний день жидкофазное окисление алкилароматических углеводородов является перспективным процессом переработки доступной природной сырьевой базы с получением карбоновых кислот в качестве конечного продукта. Одним из наиболее интересных и развивающихся направлений является процесс с участием металлов переменной валентности (МПВ) в качестве катализаторов, позволяющих проводить окисление при более низких температурах и управлять селективностью и скоростью реакции.

Однако существующие до настоящего момента представления о механизме каталитического окисления не дают полного представления о превращениях координационных соединений в реакционной смеси. Выбрав модельный углеводород с изученной кинетикой некаталитического окисления, можно предположить хронологический набор стадий видоизменения координационной составляющей рассматриваемого процесса, что позволит создать более общую и полную кинетическую модель жидкофазного окисления алкилароматических углеводородов. В качестве модельного соединения выбран толуол (Т), поскольку данное вещество имеет один метильный заместитель, поэтому рассматриваемый процесс не будет осложнен путями образования побочных

продуктов от иных заместителей бензольного кольца ввиду их отсутствия в предложенном варианте соединения, что, в свою очередь, упростит моделирование процесса.

При моделировании указанного процесса также стоит учитывать состав реакционной среды, особое внимание следует уделить таким составляющим, как растворитель и промотор, поскольку данные вещества могут изменять электронное строение реагентов и, как следствие, реакционную способность взаимодействующих частиц. Жидкофазное окисление проводят как в протонном, так и в апротонном растворителе, то есть в окисляемом углеводороде, в данной работе будет рассмотрен первый вариант процесса. Добавление промотора в систему позволяет усилить действие используемого катализатора на основе МПВ, что увеличивает степень конверсии окисляемого вещества. В рассматриваемой модели выбран  $\text{Br}^-$  в качестве промотора, высокая активность которого подтверждена в работе [1].

Для теоретической модели жидкофазного окисления в протонном растворителе в качестве окисляемого субстрата выбран Т, катализатором служит диацетатотетрааквакобальт (II), сокатализатором –  $\text{KBr}$ , растворителем является

уксусная кислота (УК), поскольку обладает хорошей растворяющей способностью в указанной системе.

На основе литературных данных [2] доказано, что исходная соль-катализатор имеет октаэдрическое строение, поскольку для координационных соединений, в которых центральным атомом является атом кобальта в низшем валентном состоянии, в окружении лигандов относительно небольшого размера, например,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{AcO}^-$ , наиболее характерно координационное число, равное 6, и октаэдрическая конфигурация. При этом

в присутствии  $\text{KBr}$  наблюдается образование бромидных комплексов различного состава, но более вероятным считается образование монобромидного комплекса исходного катализатора путем замещения молекулы воды, лиганда диацетатотетрааквакобальта (II), на  $\text{Br}^-$ -ион [3], поскольку молекула воды менее полярна, по сравнению с ацетатным лигандом комплекса, что может являться причиной более легкого отщепления от центрального атома координационного соединения (рис. 1).

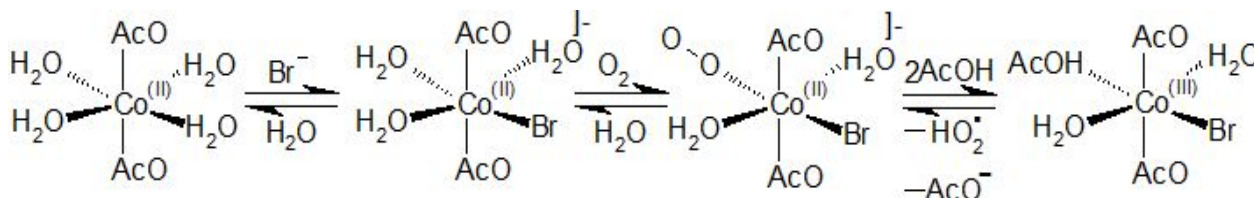


Рис.1. Схема образования каталитически активной формы кобальта (III)

Также вероятна реорганизация сольватной оболочки комплекса, поскольку во внутреннюю сферу вводится отрицательно заряженный ион, смещающий электронную плотность комплекса.

До момента подачи газа-окислителя в реакционную систему в ней находится еще один компонент, окисляемый Т, но доказано [3], что координация углеводорода и бромидного комплекса не протекает ввиду наличия отрицательно заряженных лигандов ( $\text{AcO}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ) в составе последнего.

Исходя из рассуждений, представленных выше, до начала окисления в реакционной смеси находятся растворенные исходный и кобальт-бромидный координационные соединения и несвязанный с ними окисляемый углеводород. Стоит отметить, что соотношение комплексов неравнозначно, поскольку большая часть диацетатотетрааквакобальта (II) переходит в монобромидный комплекс, который используется в дальнейшем построении модели в качестве превалирующего варианта.

Известно, что в процессе реакции появляется каталитически активная форма МПВ, то есть образованный монобромидный комплекс претерпевает изменения под действием окисляющего агента. При этом атака молекулой кислорода может протекать как образование мостиковой связи через  $\text{Br}^-$ , так и напрямую на центральный атом координационного соединения. Наиболее вероятна прямая оксигенация комплекса молекулой кислорода [3], причем  $\text{O}_2$  атакует с наименее «закрытой» ацетат-ионами стороны, облегчая тем самым свое проникновение в координационную сферу рассматриваемого комплекса (рис. 1).

При прямой атаке окисляющим агентом важным аспектом процесса является цис-транс-изомерия образующегося оксигенированного монобромидного комплекса. Известно, что  $\text{Br}^-$  в составе рассматриваемых соединений обладает свойствами  $\pi$ -донора [3]; свойства выбранного окислителя противоположны: молекула кислорода является  $\pi$ -

акцептором. Стабилизация образующегося комплекса возможна при сочетании указанных свойств, при этом наиболее сильный стабилизирующий эффект достигается за счет перераспределения электронной плотности транс-замещенного комплекса [3].

Таким образом, атакующий окисляющий агент замещает молекулу воды в транс-положении по отношению к  $\text{Br}^-$ -лиганду, стабилизируя электронную плотность образующегося комплекса. В структуре оксигенированного бромидного комплекса присутствует фрагмент, подобный пероксид-иону, протонирование концевых атомов кислорода которого под действием протонного растворителя (УК) приводит к образованию каталитически активного комплекса кобальта (рис. 1).

Образующийся активный комплекс кобальта (III) может претерпевать дальнейшие изменения по нескольким путям (рис. 2).

Первое возможное направление (путь 1, рис. 2) дальнейшего видоизменения активного комплекса кобальта (III) заключается в связывании данного комплекса в неактивные формы путем обменной реакции с иными бромидными комплексами кобальта (II), находящимися в реакционной системе, и образованием биядерных мостиковых координационных соединений. Биядерные комплексы менее реакционноспособны, так как в их структуре наблюдается процесс внутрисферного обмена электрона между центральными атомами [3]. В таком виде представлена частичная дезактивация катализатора, наблюдаемая на практике.

Вторым направлением (путь 2, рис. 2) является окисление  $\text{Br}^-$ , протекающее как внутренний перенос электрона (ЕТ) от лиганда активного комплекса кобальта (III) к центральному атому соединения. Далее возможно протекание радикальной атаки комплекса на  $\alpha$ -С-Н связь окисляемого субстрата (НТ) с образованием бромоводорода [3].

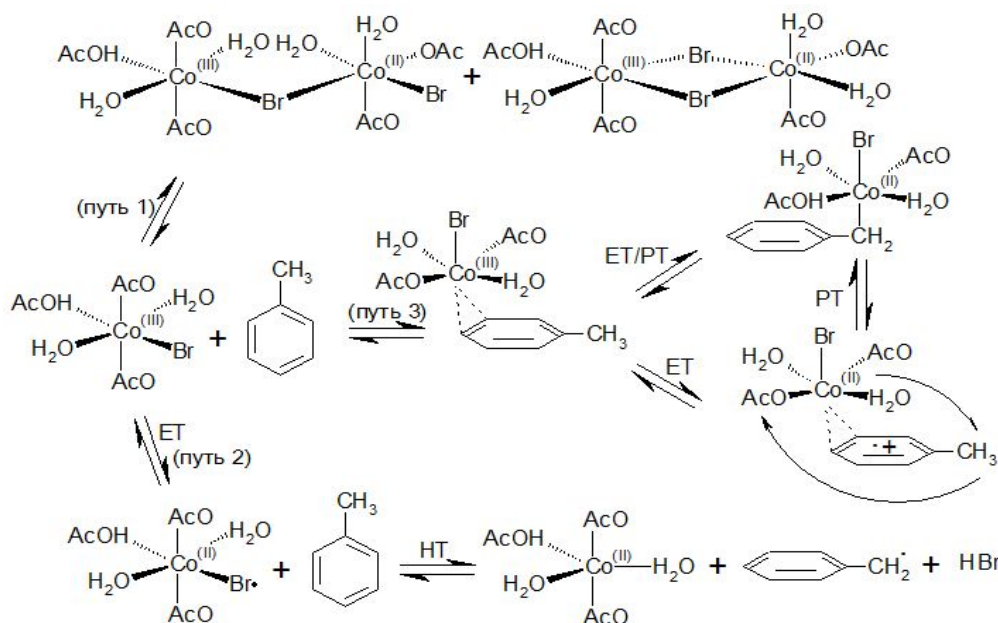
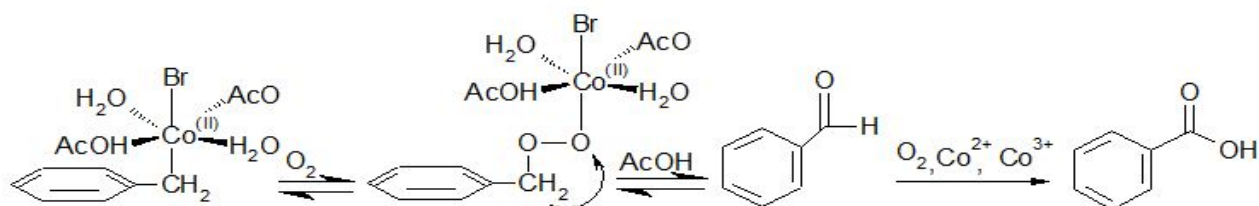


Рис.2. Схема превращений комплекса кобальта (III)

Третьим и основным направлением (путь 3, рис. 2) считается непосредственное взаимодействие с Т. Комплекс кобальта (III) встраивается в форме  $\eta^2$ -лиганда [3]. Возможно образование трех структур в зависимости от того, какие атомы бензольного кольца связываются с центральным атомом комплекса. Наиболее вероятно образование координационного соединения, в котором алкилароматическое соединение присоединяется как  $\eta^2$ -3,4-лиганд, поскольку данное положение обеспечивает наименьшее экранирующее воздействие от метильного заместителя модельного углеводорода. Также отмечается значительное перераспределение электронной плотности данной структуры, вследствие частичного электронного переноса на ион  $\text{Co}^{3+}$  суммарный заряд всех атомов углеводорода становится положительным. Наблюдается отклонение бензольного кольца от

перпендикулярности к оси, проходящей через связь центрального атома комплекса и Br-лиганда, что может свидетельствовать о промежуточном состоянии между  $sp^3$  и  $sp^2$  атомов углерода [3], связанных с центральным атомом комплекса кобальта (III). Далее образующаяся форма претерпевает совместный протонно-электронный перенос (ЕТ/РТ), в процессе которого происходит атака ацетат-иона на атом водорода при  $\alpha$ -С-Н связи с изменением электронной плотности относительно бензольного кольца и дальнейшим переносом электрона.

Возможен распад нового комплекса с органическим лигандом под действием окислителя и протонного растворителя, УК, с образованием промежуточного продукта, альдегида, окисляющихся до конечного – карбоновой кислоты (рис. 3).

Рис.3. Схема превращения образовавшегося комплекса с органическим  $\eta^2$ -3,4-лигандом Т

Таким образом, представлена теоретическая модель жидкофазного окисления толуола кислородом воздуха в уксусной кислоте, катализируемого диацетатотетрааквакобальтом (II) с добавлением KBr в качестве промотора. Разработанная модель не противоречит основным закономерностям протекания процесса жидкофазного каталитического окисления алкилароматических углеводородов, поэтому на ее основе можно построить аналогичные теоретические модели для других представителей рассматриваемого класса органических соединений.

### Список литературы

1. Седяров В. А. Окисление толуола и дурола с металл-бромидным катализатором в растворителях : Автореф. дис. канд. хим. наук. — М., 1970. — 25 с.
2. Гринвуд Н., Эршо А. Химия элементов в 2 томах. Т. 1 и 2 : пер. с англ. Михайлова В. А., Савинкиной В. Е. и др. — М.: Бинум. Лаборатория знаний, 2008. — Т. 1 666 с., Т. 2 606 с.
3. Красников С. В. Синтез и свойства циклоалкил-, N-, O-, S-функционализированных арен- и циклогексанкарбоновых кислот: дисс. на соиск. учен. степ. док. хим. наук. — Ярославль, 2011. — 280 с.



УДК 547.791.6

Яковлев Д.А., Анпенова Е.П., Перевалов В.П.

## СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ТРИАЗОЛПРОИЗВОДНЫХ ХИНОКСАЛИНА

**Пере́валов Валерий Павлович** д.х.н., Профессор кафедры ТТОС и ХК РХТУ им. Д.И.Менделеева, Россия, Москва**Анпенова Елена Петровна** к.х.н., доцент кафедры ТТОС и ХК РХТУ им. Д.И.Менделеева, \* e-mail: [star78@inbox.ru](mailto:star78@inbox.ru)**Яковлев Денис Анатольевич** студент I-го курса магистратуры кафедры ТТОС и ХК РХТУ им. Д.И.Менделеева, Россия, МоскваРоссийский химико-технологический университет им.Д.И.Менделеева, Москва, Россия  
125047, Москва, Миусская площадь, дом 9

Путем замещения атома хлора на остатки глицина и l-валина в молекуле 3,5-динитро-4-хлорбензойной кислоты получены динитропроизводные, которые восстановлены хлоридом олова (II) и цинком в кислой среде. Синтезированы и охарактеризованы спектральными данными триазолпроизводные ряда хиноксалина: 5-оксо-5,6-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[1,5,4-de]хиноксалин-8-карбоновая кислота и 5-оксо-4-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[1,5,4-de]хиноксалин-8-карбоновая кислота

**Ключевые слова:** хиноксалин, триазол, аминокислоты, циклизация

## THE SYNTHESIS OF CERTAIN TRIAZOLE DERIVATIVES OF QUINOXALINE

Yakovlev Denis Anatolievich, Anpenova Elena Petrovna, Perevalov Valery Pavlovich

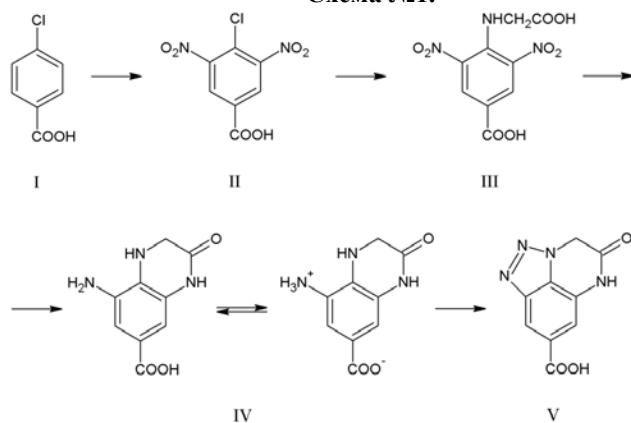
D.I.Mendelev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia.

By substitution of a chlorine atom with glycine and l-valine residues in the 3,5-dinitro-4-chlorobenzoic acid molecule, dinitro derivatives have been obtained, which are reduced by tin (II) chloride and zinc in an acidic medium. The triazole derivatives of the quinoxaline series were synthesized and characterized by spectral data: 5-oxo-5,6-dihydro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5,4-de]quinoxaline-8-carboxylic acid and 5-oxo-4-(propan-2-yl)-5,6-dihydro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5,4-de]quinoxaline-8-carboxylic acid.

**Keywords:** quinoxaline, triazole, amino acid, cyclization

Гетероциклические соединения, в частности соединения триазольного ряда, имеют практическое применение в качестве различных препаратов в фармацевтической области, так как являются биологически активными. Для получения ряда гетероциклических соединений производных хиноксалина была проведена реакция нитрования 4-хлорбензойной кислоты (I), которую проводили при температуре 140°C нитратом калия в среде серной кислоты. В ИК-спектре полученной 3,5-динитро-4-хлорбензойной кислоты (II) наблюдаются полосы валентных колебаний при 1550 см<sup>-1</sup> и 1350 см<sup>-1</sup>, характерные для валентных колебаний NO<sub>2</sub> – группы и 1700 см<sup>-1</sup> для C=O – группы.

Схема №1.



Нуклеофильное замещение атома хлора в 3,5-динитро-4-хлорбензойной кислоте на остаток глицина проводили в среде этилового спирта при кипении в присутствии карбоната натрия. В ИК-спектре 4-карбоксиметиламино-3,5-динитробензойной кислоты (III) наблюдаются полосы валентных колебаний при 3440 см<sup>-1</sup> (NH), 1630 см<sup>-1</sup> и 1801 см<sup>-1</sup> (C=O), 1550 см<sup>-1</sup> и 1360 см<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

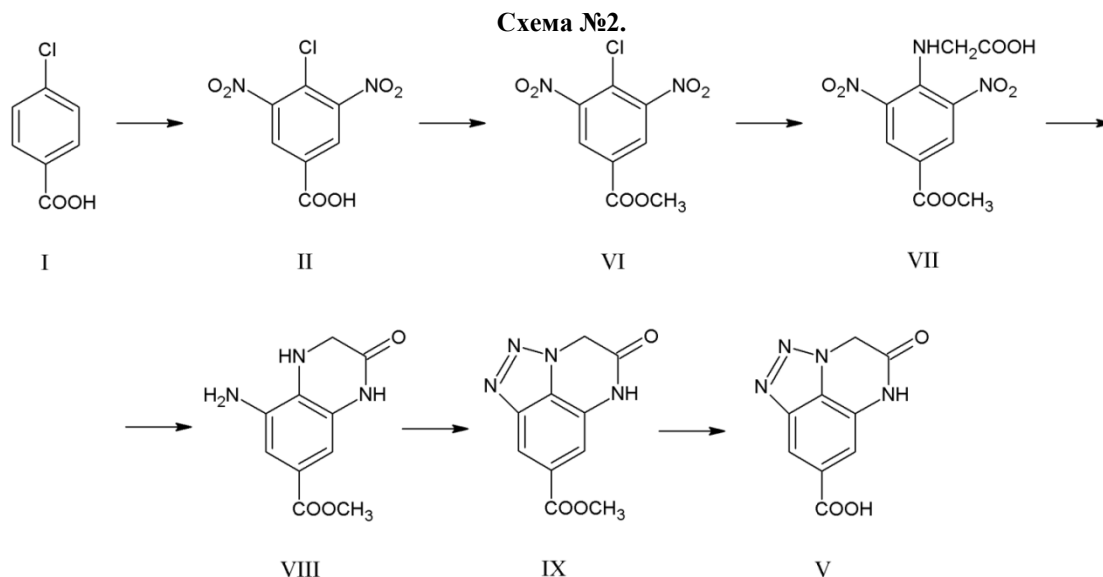
При восстановлении соединения III хлоридом олова в кислой среде происходит циклизация по механизму N-ацилирования с образованием 8-амино-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоновой кислоты (IV). В ИК-спектре соединения IV наблюдаются полосы валентных колебаний при 3440 см<sup>-1</sup> и 3410 см<sup>-1</sup> (NH), 1630 см<sup>-1</sup> (COO<sup>-</sup>), 1713 см<sup>-1</sup> (C=O), 3287 см<sup>-1</sup> и 3333 см<sup>-1</sup> (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>). Полосы валентных колебаний при 1550 см<sup>-1</sup> и 1360 см<sup>-1</sup>, характерные для нитрогрупп, отсутствуют. В масс-спектре наблюдается пик молекулярного иона m/z: 207 [M]<sup>+</sup>.

Последующим диазотированием соединения IV была получена 5-оксо-5,6-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[1,5,4-de]хиноксалин-8-карбоновая кислота (V). В 1H ЯМР спектре (DMSO) присутствуют сигналы при 3,85 м.д. (CH<sub>2</sub>), при 8,65 м.д. (с.2H) и при 9,15 м.д. (NH). В масс-спектре наблюдается пик молекулярного иона m/z: 218 [M]<sup>+</sup>.

Присутствие в соединении IV свободной карбоксильной группы способствует

образованию внутренней соли, что вызывает затруднение выделения продукта. Посредством этерификации был получен метиловый эфир 3,5-динитро-4-хлорбензойной кислоты VI. Реакцию этерификации проводили барботируя газообразный HCl через кипящий раствор соединения III в среде

метилового спирта. В ИК-спектре полученного метилового эфира 3,5-динитро-4-хлорбензойной кислоты (VI) присутствуют полосы валентных колебаний при  $1535\text{ см}^{-1}$  и  $1350\text{ см}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ) и  $1728\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ).



При замещении атома хлора в метиловом эфире 3,5-динитро-4-хлорбензойной кислоты на остаток глицина был получен метиловый эфир 4-карбоксиметиламино-3,5-динитробензойной кислоты. В ИК-спектре соединения VII присутствуют полосы валентных колебаний в области  $3440\text{ см}^{-1}$  (NH),  $1543\text{ см}^{-1}$  и  $1357\text{ см}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ),  $1720\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ).

Восстановление соединения VII проводили порошком цинка в среде соляной кислоты. В ИК-спектре полученного метилового эфира 8-амино-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоновой кислоты (VIII) присутствуют полосы валентных колебаний при  $3441\text{ см}^{-1}$  и  $3410\text{ см}^{-1}$  (NH),  $1800\text{ см}^{-1}$  и  $1710\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ),  $3297\text{ см}^{-1}$  и  $3335\text{ см}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

Путем диазотирования соединения VIII нитритом натрия в среде соляной кислоты получен метиловый эфир 5-оксо-5,6-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5,4-де]хиноксалин-8-карбоновой кислоты (IX). В ИК-спектре соединения IX наблюдаются полосы валентных колебаний в области  $3332\text{ см}^{-1}$  (NH),  $1620\text{ см}^{-1}$  и  $1726\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ). В масс-спектре наблюдается пик молекулярного иона  $m/z$ : 232  $[\text{M}]^{++}$ .

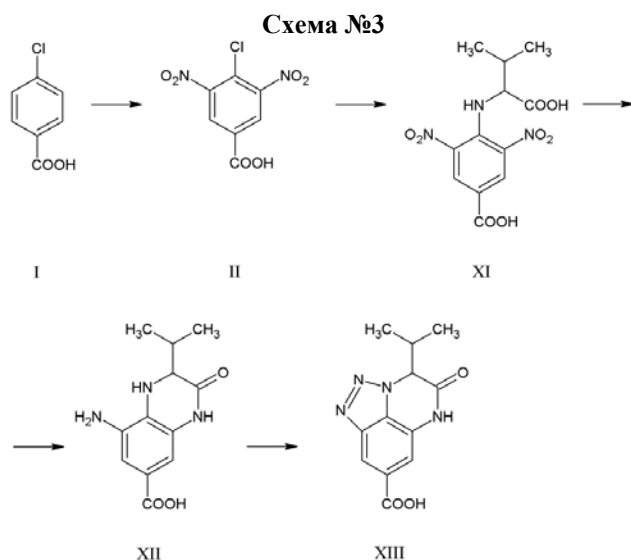
Для снятия защиты с карбоксильной группы был проведен щелочной гидролиз соединения IX при температуре кипения. В ИК-спектре полученной 5-оксо-5,6-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5,4-де]хиноксалин-8-карбоновой кислоты (V) присутствуют полосы валентных колебаний при  $1640\text{ см}^{-1}$  и  $1709\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ),  $3302\text{ см}^{-1}$  (NH). В масс-спектре наблюдается пик молекулярного иона  $m/z$ : 218  $[\text{M}]^{++}$ .

В качестве нуклеофильного агента для реакции замещения хлора в 3,5-динитро-4-хлорбензойной кислоте (II) был выбран L-валин. Реакцию проводили в среде этанола при температуре

кипения. В ИК-спектре 4-[(1-карбокси-2-метилпропил)амино]-3,5-динитробензойной кислоты (XI) идентифицированы полосы валентных колебаний при  $3410\text{ см}^{-1}$  (NH),  $1743\text{ см}^{-1}$  и  $1712\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ),  $1357\text{ см}^{-1}$  и  $1519\text{ см}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).

При восстановлении соединения XI цинком в соляной кислоте образуется 8-амино-3-оксо-2-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоновая кислота (XII). В ИК-спектре соединения XII наблюдаются полосы валентных колебаний при  $3410\text{ см}^{-1}$  (NH),  $1712\text{ см}^{-1}$  и  $1620\text{ см}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ),  $3363\text{ см}^{-1}$  и  $3155\text{ см}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ). Полосы валентных колебаний при  $1357\text{ см}^{-1}$  и  $1519\text{ см}^{-1}$ , характерные для нитрогрупп, отсутствуют. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре (хлороформ) присутствуют сигналы при 1,25 м.д. ( $\text{CH}_3$ ), при 2,63 м.д. (CH), при 10,50 м.д. ( $\text{COOH}$ ), при 4,30 (CH в гетероцикле), при 8,10 м.д. и 8,82 м.д. (CH), при 5,21 ( $\text{NH}_2$ ) и при 9,16 м.д. (NH). В масс-спектре наблюдается пик молекулярного иона  $m/z$ : 249  $[\text{M}]^{++}$ .

Последующим диазотированием соединения XII была получена 5-оксо-4-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5,4-де]хиноксалин-8-карбоновая кислота (XIII). В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре (хлороформ) присутствуют сигналы при 1,15 м.д. ( $\text{CH}_3$ ), при 2,40 м.д. (CH), при 4,05 (CH в гетероцикле), при 8,86 м.д. (с.2Н) и при 9,18 м.д. (NH).



По результатам проведенного исследования были изучены и оптимизированы варианты циклизации производных 3,5-динитро-4-хлорбензойной кислоты при восстановлении солями цинка и олова в кислой среде. Доказано предположительное использование

солей олова в качестве восстановителя при наличии в структуре соединения свободной карбоксильной группы. Исследовано влияние природы остатка аминокислоты на возможность циклизации при использовании упомянутых выше систем восстановителей.

#### Литература

1. Ю. Ю. Моржерин, Ю. А. Розин, В. А. Бакулев. Химия гетероциклических соединений, 612 (2001)
2. Е. Ф. Данкова, В. А. Бакулев, Д. П. Крутько. Химия гетероцикл. соединений, 775 (1991)
3. Soleymani, R. Synthesis of Novel Aryl Quinoxaline Derivatives by New Catalytic Methods / R. Soleymani, N. Niakan, Shohretayeb, S. Hakimi // Orient. J. Chem. – 2012. – Vol. 28, Is. 1. – P. 687-701
4. Ghosh, P. Green and selective protocol for synthesis of quinoxalines / P. Ghosh, A. Mandal // Adv. Appl. Sci. Res. – 2011. – Vol. 2 Is. 1. – P. 255-260

УДК 544.14; 546.732; 546.733; 542.97

Бухаркина Т.В., Вержичинская С.В., Зинченко В.В., Федюшкина А.Г.

## СТРОЕНИЕ И ВЗАИМНОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ МЕТАЛЛОВ ПЕРЕМЕННОЙ ВАЛЕНТНОСТИ В РЕАКЦИЯХ ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЭТИЛБЕНЗОЛА В АПРОТОННОМ РАСТВОРИТЕЛЕ

**Бухаркина Татьяна Владимировна**, д.х.н., профессор, заведующий кафедры химической технологии углеродных материалов,**Вержичинская Светлана Владимировна**, к.х.н., доцент кафедры химической технологии углеродных материалов,**Зинченко Вероника Владимировна**, аспирант 1-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов, e-mail: maruna90@bk.ru**Федюшкина Анна Генриховна**, магистрант 1-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов;Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия  
125480, Москва, Миусская пл., д. 9

*Предложена теоретическая модель взаимных структурных изменений комплексов кобальта в реакциях жидкофазного окисления алкилзамещенных ароматических углеводородов молекулярным кислородом в апротонном растворителе на примере окисления модельного углеводорода, этилбензола. Рассмотрена конфигурация образующихся комплексов кобальта путем анализа теоретических представлений и экспериментальных наблюдений.*

**Ключевые слова:** жидкофазное окисление, этилбензол, апротонный растворитель, комплексы кобальта, катализатор

## STRUCTURE AND MUTUAL CONVERSION OF COMPLEXES TRANSITION METALS IN THE REACTIONS OF LIQUID-PHASE OXIDATION OF ETHYL BENZENE IN AN APROTIC SOLVENT

Bukharkina T.V., Verzhichinskaya S.V., Zinchenko V.V., Fedyushkina A.G.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*A theoretical model for mutual structural changes of cobalt complexes in liquid-phase oxidation reactions of alkyl-substituted aromatic hydrocarbons with molecular oxygen in an aprotic solvent using the example of oxidation of a model hydrocarbon, ethylbenzene, is proposed. The configuration of the formed cobalt complexes by analyzing the theoretical concepts and experimental observations is reviewed.*

**Keywords:** liquid-phase oxidation, ethylbenzene, aprotic solvent, cobalt complexes, catalyst

Жидкофазное окисление алкилзамещенных ароматических углеводородов является значимым процессом переработки природной базы сырья с получением ценного продукта – карбоновых кислот. На сегодняшний день одним из наиболее бурно развивающихся направлений считается процесс окисления, катализируемый комплексами металлов переменной валентности (МПВ), поскольку наличие катализатора в реакционной массе повышает эффективность и скорость процесса.

Существующая до настоящего времени информация о механизме каталитического окисления в большей степени направлена на процесс, протекающий в протонном растворителе, например, в уксусной кислоте. Однако не менее важным является окисление в апротонной среде, так как позволяет проводить процесс до глубоких конверсий исходного углеводорода вследствие технологически возможной рециркуляции окисляемого субстрата. Поскольку фундаментальные представления о механизме данного процесса практически отсутствуют, необходимо рассмотреть именно указанный вариант окисления.

В основу создания теоретической модели было положено экспериментальное окисление этилбензола (ЭБ) молекулярным кислородом. Выбор ЭБ в качестве модельного соединения обусловлен наличием реагирующих в одних и тех же условиях связей С–С и С–Н при  $\alpha$ -атоме углерода относительно ароматического кольца в отличие от метилзамещенных ароматических углеводородов. Катализатором для окисляемой системы выбран стеарат кобальта (II), поскольку стеараты обладают большей растворимостью в органической среде по сравнению с ацетатами, то есть более эффективны при окислении ЭБ в апротонной среде, в роли которой выступает окисляемый субстрат.

Основываясь на литературных данных [1], предполагается, что исходный комплекс стеарата кобальта (II) имеет октаэдрическое строение. Доказательством данной конфигурации является наличие яркой розово-фиолетовой окраски реакционной массы в момент загрузки и растворения катализатора, характерной для комплексов кобальта (II) октаэдрического строения. Затем окраска массы сменяется на синюю [2], характерную для комплексов кобальта (II) тетраэдрической конфигурации. Описанные

изменения цвета протекают до момента подачи газа-окислителя, при нагревании реакционной массы в инертной атмосфере. В источнике [3] доказано, что взаимодействие между окисляемым ЭБ и координационной составляющей отсутствует,

поэтому изменение окраски системы и конфигурации комплекса (рис. 1) может являться следствием нагревания реакционной смеси до температуры процесса (120 °С для ЭБ).

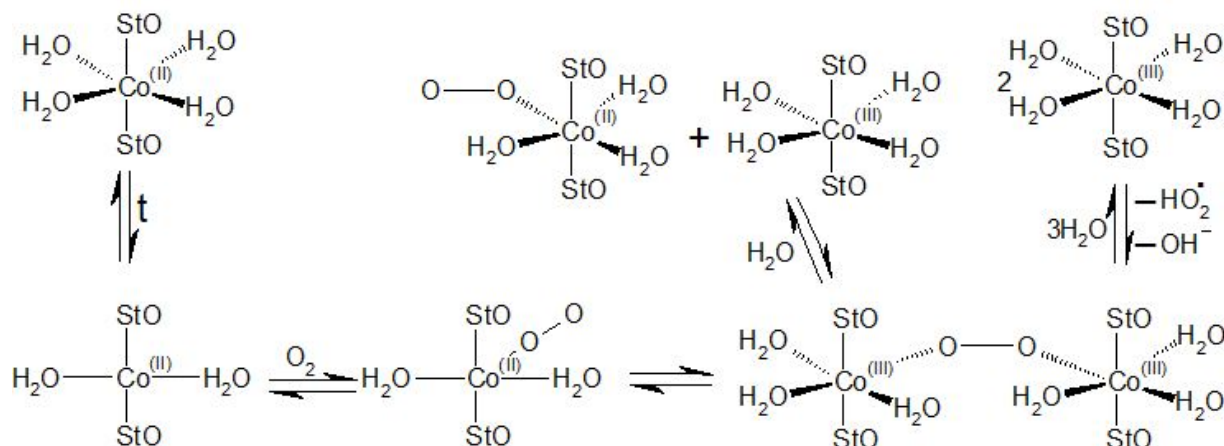


Рис.1. Схема образования каталитически активной формы кобальта (III)

Стоит отметить, что при отборе аналитической пробы из реактора в данный момент наблюдается обратная ситуация: изменение синей окраски пробы на бледно-розовую [4], что может происходить вследствие понижения температуры изъятый реакционной массы и, следовательно, восстановления октаэдрического строения комплекса стеарата кобальта (II), что, в свою очередь, подтверждает изменение конфигурации комплекса при нагревании.

Известно, что в процессе окисления появляется каталитически активная форма МПВ, то есть становится очевидным, что находящийся в реакционной массе комплекс претерпевает изменения под действием молекулярного кислорода, подаваемого в реактор. В источнике [5] указывается, что тетраэдрические комплексы кобальта (II) способны к легкой оксигенации кислородом, при этом изначально вероятно образование двухъядерного пероксо-соединения кобальта (III), которое затем распадается с образованием активной формы катализатора (рис. 1). Исходя из рассуждений, представленных выше, первая стадия реакции заключается в координации тетраэдрическим комплексом кобальта (II) молекулы кислорода и образовании оксигенированного соединения, реагирующего с избытком комплексов МПВ для превращения в биядерное соединение. В литературном источнике [5] отмечено, что центральные атомы двухъядерного пероксо-комплекса эквивалентны, а единственный неспаренный электрон распределяется поровну между ними, поэтому состояние окисления атомов кобальта не определимо целым числом. Данное явление обычно проявляется в многоядерных комплексах симметричного строения. Второй стадией является распад биядерного комплекса и выход активного комплекса кобальта (III) в объем реакционной массы.

Описанные стадии имеют экспериментальное обоснование при анализе изменения цветовой окраски реакционной смеси [2]. При подаче

газа-окислителя в нагретую до требуемой температуры процесса реакционную массу в начальный момент времени наблюдаются синесерые, серые и серо-зеленые оттенки, что является возможным подтверждением образования неустойчивого биядерного пероксо-комплекса. Отобранная в данный момент аналитическая проба изменяет окраску на зелено-изумрудную, характерную для октаэдрических комплексов кобальта (III), то есть неустойчивый биядерный комплекс легко распадается на каталитически активную форму МПВ. Такой же изумрудно-зеленый цвет вплоть до насыщенного изумрудного характерен для реакционной массы при глубоком окислении ЭБ, что подтверждает переход исходной соли-катализатора из низшего валентного состояния в высшее. Проба, отбираемая в данный момент, не изменяет окраску и остается зелено-изумрудного цвета, что доказывает устойчивое к обратному переходу состояние вновь образованных октаэдрических комплексов кобальта (III).

Известно [3], что активный комплекс кобальта (III) претерпевает дальнейшие изменения по единственному пути, взаимодействуя с окисляемым углеводородом. Результатом данной стадии является образование неустойчивого комплекса, в котором координационное соединение кобальта (III) встраивается как  $\eta^2$ -3,4-лиганд по отношению к ЭБ и заместителю в нем [3]. Далее происходит совместный протонно-электронный перенос (ЕТ/РТ) с изменением электронной плотности бензольного кольца и дальнейшим переносом электрона. Однако эксперимент по окислению *n*-ксилола в присутствии ацетилацетоната кобальта (III) показывает, что взаимодействие кобальта (III) с окисляемым субстратом без подачи окислителя в систему не протекает, поэтому описанная стадия маловероятна.

Можно предположить иной путь образования комплекса с органическим лигандом, представляющим из себя взаимодействие оксигенированного комплекса кобальта (II) с ЭБ (рис. 2). Данный путь учитывает не только наличие

окислителя, но и субстрата, что не противоречит описанному лабораторному эксперименту с ацетилацетонатом кобальта (III).

Далее возможен распад образованного комплекса под действием окислителя, приводящий к

образованию не только промежуточного продукта, кетона, окисляющегося цепным путем до карбоновой кислоты, но и спиртовых и перекисных радикалов (рис. 3), участвующих в продолжении окислительной цепи.

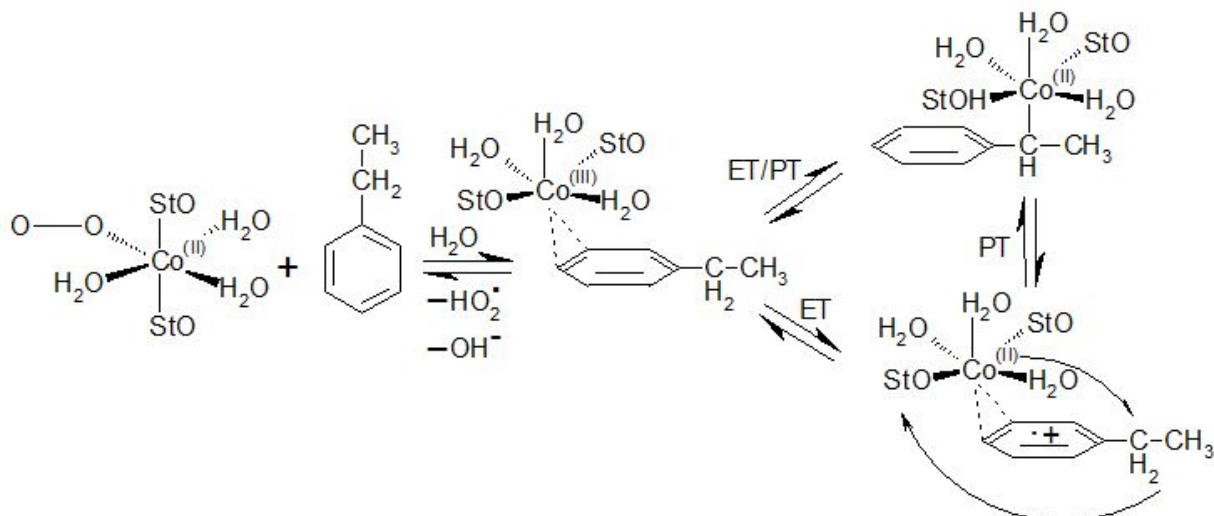


Рис.2. Схема образования комплекса с органическим  $\eta^2$ -3,4-лигандом ЭБ

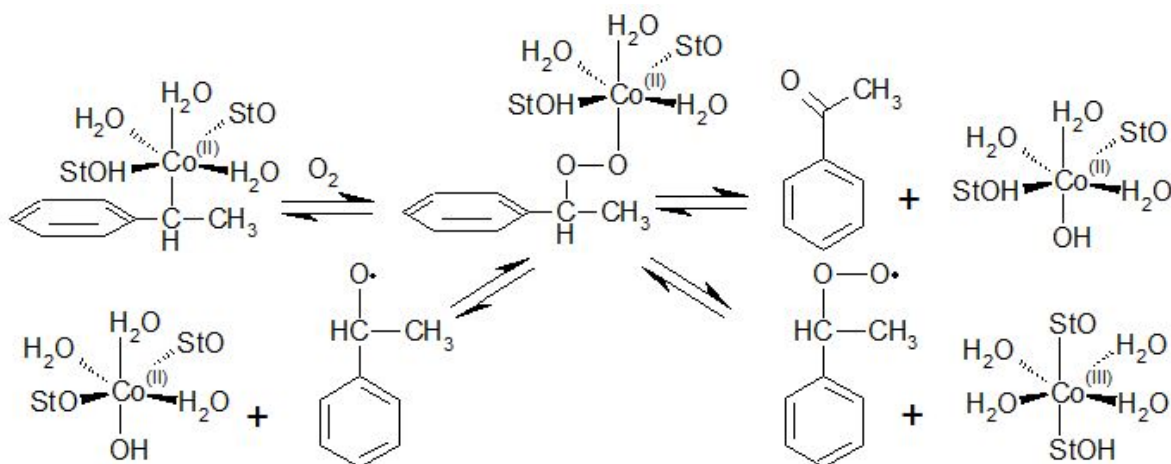


Рис.3. Схема превращений образовавшегося комплекса с органическим  $\eta^2$ -3,4-лигандом ЭБ

Таким образом, в рассмотренной модели заложена общая фундаментальная база информации, позволяющая дать объяснение превращениям координационных соединений в процессе жидкофазного окисления алкилароматических углеводородов молекулярным кислородом в апротонной среде. Данная теоретическая модель является подтверждением рассуждений, заложенных в основу литературного источника [6], что в свою очередь показывает правильное направление как теоретического, так и кинетического моделирования рассматриваемого процесса.

#### Список литературы

1. Гринвуд Н., Эршо А. Химия элементов в 2 томах. Т. 1 и 2 : пер. с англ. Михайлова В. А., Савинкиной В. Е. и др. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2008. — Т. 1 666 с., Т. 2 606 с.
2. Дубко А. И., Зинченко В. В., Мельник К. Е. и др. Определение концентрации валентных форм кобальтового катализатора в процессе жидкофазного окисления алкилароматических углеводородов с

помощью видеозаписи // Успехи в химии и химической технологии. — 2018. — Т. 32, №. 5. — С. 120-122.

3. Красников С. В. Синтез и свойства циклоалкил-, N-, O-, S-функционализированных арен- и циклогексанкарбоновых кислот: дисс. на соиск. учен. степ. док. хим. наук. — Ярославль, 2011. — 280 с.

4. Дубко А. И., Зинченко В. В., Лавринов А. А. и др. Программное определение концентрации валентных форм кобальтового катализатора в процессе жидкофазного окисления алкилароматических углеводородов // Успехи в химии и химической технологии. — 2018. — Т. 32, №. 5. — С. 82-84.

5. Коттон Ф., Уилкинсон Дж. Современная неорганическая химия. Т. 1, 2 и 3 : пер. с англ. Чуранова С. С. под ред. Астахова К. В. — М.: Мир, 1969. — Т. 1 224 с., Т. 2 496 с., Т. 3 592 с.

6. Вержичинская С. В., Макаров М. Е., Шуляка С. Е. Жидкофазное окисление этилбензола кислородом воздуха в присутствии стеаратов кобальта или марганца // Успехи химии и химической технологии. — 2008. — Т. XXII, №. 6 (86). — С. 57-62.



УДК 54.062

Бухаркина Т.В., Вержичинская С.В., Зинченко В.В., Ефимова Т.А.

## МЕТОДЫ АНАЛИЗА ОРГАНИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ОКИСЛЕНИИ ЭТИЛБЕНЗОЛА

**Бухаркина Татьяна Владимировна**, д.х.н., профессор, заведующий кафедры углеродных материалов РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва, e-mail: tvb\_53@mail.ru;

**Вержичинская Светлана Владимировна**, к.х.н., доцент кафедры углеродных материалов РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва, e-mail: lelleo@rambler.ru;

**Зинченко Вероника Владимировна**, аспирант 1-го года обучения кафедры углеродных материалов РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва, e-mail: maruna90@bk.ru;

**Ефимова Татьяна Алексеевна**, магистрант 1-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов;

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия  
125480, Москва, Миусская пл., д. 9

Предложены расчетные и экспериментальные методы определения концентрации одного из промежуточных продуктов каталитического жидкофазного окисления ароматических углеводородов - ГП, позволяющие сократить время анализа проб на примере модельного раствора ГП ЭБ.

**Ключевые слова:** жидкофазное окисление, этилбензол, кобальтовый катализатор, индукционный период, электрохимические методы анализа, титриметрия, сцинтиллятор

## METHODS OF ANALYSIS OF ORGANIC PEROXIDE COMPOUNDS IN OXIDIZATION OF ETHYLBENZENE

Bukharkina T.V., Verzhichinskaya S.V., Zinchenko V.V., Efimova T.A.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*Calculated and experimental methods for determining the concentration of one of the intermediate products of the catalytic liquid-phase oxidation of aromatic hydrocarbons — hydroperoxide are proposed, which make it possible to reduce the time of sample analysis using the example of a model solution of ethylbenzene hydroperoxide.*

**Keywords:** liquid-phase oxidation, ethylbenzene, cobalt catalyst, induction period, electrochemical analysis methods, titrimetry, scintillator

В настоящее время одним из перспективных способов переработки такого важного и разнообразного вида сырья как углеводороды с получением ряда кислородсодержащих веществ является их жидкофазное каталитическое окисление. Для многих исходных реагентов процесс протекает по одинаковой схеме, с образованием промежуточного продукта - гидропероксида. В ходе многочисленных экспериментов было выявлено, что по изменению концентрации ГП можно не только судить об индукционном периоде, но он оказывает основное влияние на протекание процесса в целом на всех его этапах. Поэтому очень важно знать его точную концентрацию, но, к сожалению, анализ органических пероксидов ввиду ряда причин весьма затруднителен. Для определения концентраций ГП необходим самый точный метод анализа, так как в оксидах содержится крайне малое количество гидропероксида. Кондуктометрический метод анализа соответствует данному требованию, так как его точность составляет  $10^{-5}$  моль/л.

Так, разработанная в литературе [1] методика, по которой аналитическая проба состоит из 2 мл раствора ГПЭБ в этилбензоле, 2 мл иодида калия, 5 мл уксусной кислоты и 10 мл изопропанола и

термостатируется при 30°C в течение 2,5 часов, позволяет адекватно и с удовлетворительной точностью определять концентрацию ГП в углеводородах. Как было указано в источнике [1] и проверено экспериментально, после 2,5 часов концентрация ГП не изменяется, т.е. это время можно считать минимальным для подготовки проб, но 2,5 часа выдерживания в термостате – это все равно достаточно долго, поэтому были предприняты попытки модификации данного метода анализа.

Для усовершенствования методики с целью более быстрого определения концентрации и расчёта истинного значения были проведены эксперименты с различным временем изотермической выдержки проб. Для этого были проанализированы параллельные пробы, приготовленные по методике, разработанной в литературе [1], выдержанные в термостате при температуре 30°C. Время выдержки подбиралось таким образом, чтобы разбить промежуток от 0 до 230 минут на примерно равные периоды. В результате получилась графическая зависимость (рис.1а), которая позволяет определять концентрацию, если пробы выдерживались менее, чем 2,5 часа. Удовлетворительные результаты можно получить при выдержке около часа, когда

полнота протекания реакции составляет приблизительно 40%. И тогда по предложенным формулам можно рассчитать истинное значение концентрации.

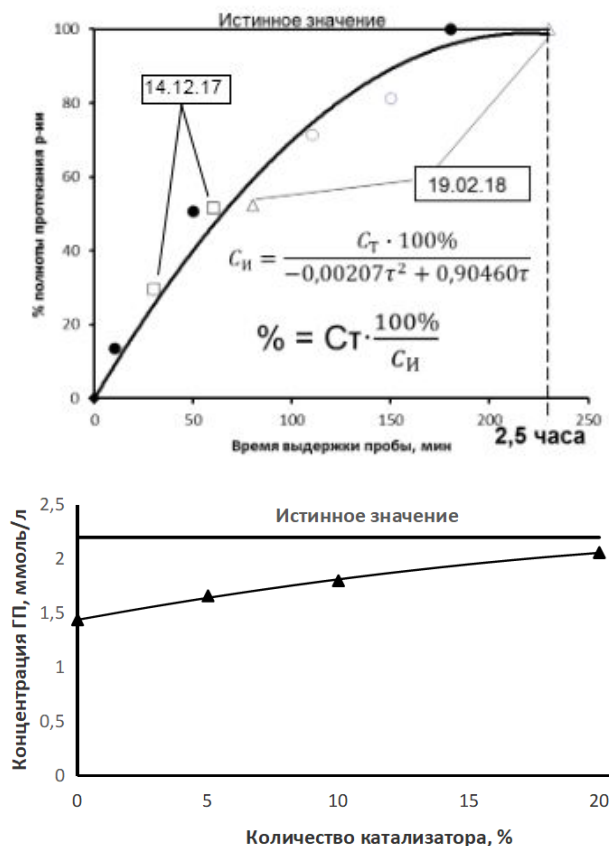


Рис.1. Зависимость полноты протекания реакции в % от времени выдержки проб (а) и зависимость концентрации ГПЭБ от количества катализатора (б)

Полученный график можно использовать для анализа концентрации ГП в текущий момент времени перед началом эксперимента, т.н. условный «экспресс анализ».

Очевидными внешними факторами, такими как температура изотермической выдержки, гомогенизатор в виде изопропилового спирта [1] не удастся сократить время реакции ГП с Г до приемлемого значения, все равно оно остается достаточно большим. Поэтому необходимо искать принципиально иной способ, например, применение межфазных катализаторов. Суть метода, в котором используются четвертичные аммониевые или фосфониевые соли в качестве катализаторов, заключается в следующем: имеются две несмешивающиеся фазы, одна из фаз (обычно водная) содержит источник соли, в данном случае KI, которая, как предполагается, будет выполнять функцию основания или нуклеофила. Вторая, органическая фаза содержит субстрат (ГПЭБ), который, как предполагается, будет реагировать с солью. Поскольку фаза, содержащая соль, не растворяется в субстратсодержащей фазе, в отсутствие межфазного явления не наблюдается никакой реакции или как в данном случае реакция идет крайне медленно. К смеси добавляется межфазный катализатор. Обычно это галогенид или

бисульфат четвертичного аммония или фосфония, в котором катион является липофильным. Липофильный катион обладает способностью растворяться как в водной, так и в органической фазах. Находясь в контакте с источником соли, растворенным в воде, он обменивает анионы с избытком аниона в растворе соли.

Для проверки предложенного способа был выбран катализатор на основе тетрабутиламмонийгидросульфата, как более распространенный и доступный [2]. Но, как видно из графической зависимости, представленной на рис. 1б, применение даже такого весомого количества катализатора, как 20% от количества анализируемой ГП, не позволяет приблизиться к истинной концентрации.

Таким образом, в качестве методики анализа для определения концентраций пероксида в среде углеводорода можно использовать модифицированную методику [1] с сокращенным временем анализа.

Однако для поточного анализа кондуктометрическая методика неудобна, так как суммарно занимает длительное время: подготовка 8 проб по 2,5 часа каждая, кроме того кондуктометрический метод анализа основан на определении суммарной электропроводности системы, что затруднит определения содержание ГПЭБ в смеси с продуктами окисления этилбензола, количество которых изменяется во времени. Поэтому для анализа проб реакционной массы, содержащей ГПЭБ целесообразно использовать потенциометрическую методику с применением хлорселективного электрода, хотя ее точность составляет  $10^{-4}$  моль/л, что сопоставимо с концентрациями ГПЭБ в ходе окисления этилбензола [3].

При потенциометрическом методе анализа используется изотермическая выдержка при комнатной температуре в течение 7 дней при температуре в лаборатории, которая колеблется от 15 до 20 °С в зависимости от сезона. Однако вследствие колебаний температуры во время выдержки проб для анализа реакция может протекать медленнее и тогда время выдержки, например, в зимний период или в межсезонье, должно быть не 7 дней, а 10 или 15. Кондуктометрический метода анализа позволил определить температурные границы изотермической выдержки проб, путем построения графика температурной зависимости полноты протекания реакции от температуры реакции (рис. 2).

При температуре выше 30 °С начинает испаряться гомогенизатор изопропанол, что завышает результаты анализа, поэтому температуру можно только понижать, но не ниже 10-12 °С, когда реакция практически не протекает. Из рис. 2 отчетливо видно, что если в лаборатории температура воздуха меньше 15°С, то проводить анализ нельзя, потому что тогда наблюдается серьезная погрешность результатов.



Из вышесказанного следует, что кондуктометрическая и потенциометрическая методики могут считаться равнозначными, но пригодными для разных целей. Для поточного анализа используется потенциометрическая методика, а для условного «экспресс анализа» – кондуктометрическая, – которая позволяет достаточно быстро определить концентрацию ГП в углеводородах. Примером такового может служить анализ ЛАБа.

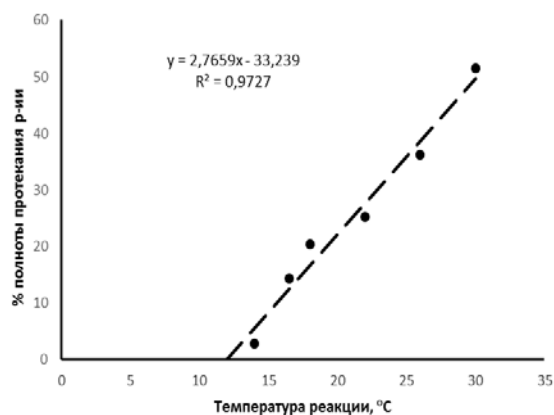


Рис. 2. Зависимость % полноты протекания реакции от температуры реакции

Найденные условия: методика приготовления проб, температура и время выдержки – 30°C и 2,5 часа соответственно, были применены к смесям углеводородов, состоящих из 14 компонентов, представляющих собой смесь линейных алкилбензолов (ЛАБ), которые находят применение в качестве базовых растворителей для создания жидких органических сцинтилляторов большого объема. Поглощение света ЛАБом зависит от основных компонентов ЛАБа, а также содержащихся в нем органических примесей, в частности, ГП, которые находятся в крайне малых количествах, даже при очистке углеводородов на  $Al_2O_3$  и выдержке под Аг. Предложенная методика с удовлетворительной точностью позволяет определять суммарное количество ГП независимо от их строения, что возможно может являться недостатком, если необходимо определять индивидуальные концентрации. Потенциометрия этого недостатка также не лишена.

В завершении, стоит отметить, что если использовать график зависимости накопления ГП в процессе хранения углеводорода (рис. 3), то можно не использовать условный метод «экспресс анализ».

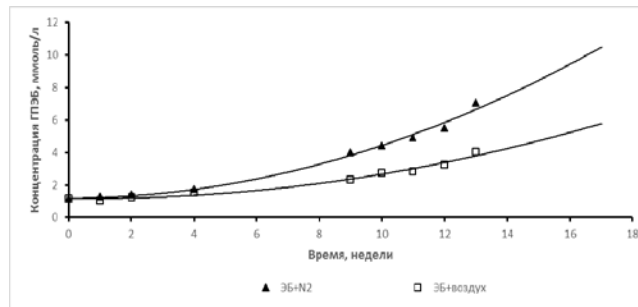


Рис. 3. Зависимость накопления ГП ЭБ от времени

Полученные данные показали, что, невзирая на отсутствие кислорода в «азотной подушке», в результате процессов радикального распада и цепного некаталитического окисления углеводорода накапливается большее количество ГП, чем от локального акта взаимодействия углеводорода с кислородом из «воздушной подушки». И количество ГП, которое образуется в ходе некаталитического окисления уже не зависит от наличия или отсутствия кислорода в «газовой подушке» над поверхностью углеводорода. Поэтому использование «азотной подушки» необходимо только на начальных этапах хранения ЭБ. При хранении более месяца следует применять методы очистки углеводородов от ГП при работе с ними.

Таким образом, несмотря на то, что органические пероксиды достаточно сложно анализировать по двум причинам: во-первых, концентрация их в углеводородах мала, а во-вторых, из-за низкой скорости гетерофазной реакции при их анализе, предложены два метода количественного обнаружения ГП в углеводородах с удовлетворительной точностью.

### Список литературы

1. Логвиненко Д.Г., Вержичинская С.В. Кондуктометрический анализ органических пероксидных соединений при окислении этилбензола // Успехи в химии и химической технологии. сб. научн. трудов. М.: РХТУ им. Д.И.Менделеева. Т. XXXI. №12. 2017. с. 63-65.
2. Юфит С.С. Механизм межфазного катализа. М.: Наука, 1984. 264 с.
3. Караджев М.А. Потенциометрическое титрование как метод инструментального анализа продуктов окисления алкилароматических соединений. Выпускная квалификационная работа бакалавра.

УДК 547-304.9

Бахарева А.А., Зубенко А.Д., Федорова О.А.

## РАЗРАБОТКА НОВЫХ ХЕЛАТОРОВ ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

**Бахарева Анна Алексеевна**, обучающаяся кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей факультета нефтегазохимии и полимерных материалов, e-mail: [annbakhareva@yandex.ru](mailto:annbakhareva@yandex.ru);

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

125047, Миусская площадь, д. 9

**Зубенко Анастасия Дмитриевна**, к.х.н., научный сотрудник Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28

**Федорова Ольга Анатольевна**, д.х.н., профессор Российского химико-технологического университета им. Д.И.

Менделеева, заведующий лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем Института

элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова

*В данной статье рассматривается синтез новых макроциклических и ациклических комплексонов для радиофармпрепаратов, содержащих в своем составе жесткие пиридиновые фрагменты. Также приведены результаты исследования комплексообразования полученных хелаторов с медью и висмутом.*

**Ключевые слова:** радиофармпрепарат, хелатор, азакраун-соединение, макроцикл, ациклический лиганд.

## DEVELOPMENT OF NEW CHELATORS FOR RADIOPHARMACEUTICALS

Bakhareva A.A.<sup>1-2</sup>, Zubenko A.D.<sup>1</sup>, Fedorova O.A.<sup>1-2</sup>

<sup>1</sup>A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>2</sup>D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*This article discusses the synthesis of new macrocyclic and acyclic chelators for radiopharmaceuticals containing rigid pyridine fragments. The results of the study of the obtained copper and bismuth chelators are also given.*

**Keywords:** radiopharmaceutical, chelator, azacrown compound, macrocycle, acyclic ligand.

Радиофармацевтические препараты, применяемые для лечения и диагностики онкологических заболеваний, представляют собой средства, которые в готовой для использования форме содержат один или несколько радионуклидов. Также важным компонентом является хелатор, необходимый для связывания катиона в устойчивый комплекс. Большое внимание последнее время привлекают изотопы висмута-213 и меди-62, 64, 67, благодаря высокой терапевтической эффективности и возможности тераностики. В качестве хелаторов широкое распространение получили макроциклические комплексоны, такие как ДОТА (1,4,7,10-тетраазамакрододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота), и ациклические – производные ДТПА (диэтилентриаминпентауксусная кислота). Однако каждый из типов имеет определенные недостатки. Так, ДОТА характеризуется медленной кинетикой комплексообразования, а комплексы ДТПА кинетически лабильны. Все это ограничивает их практическое применение. Целью данной работы является разработка оптимальных макроциклических и ациклических хелаторов, подходящих для использования в качестве компонентов радиофармпрепаратов с висмутом и медью. Предложенная нами идея заключается во введении в структуру комплекса жестких фрагментов, что способствует увеличению скорости образования комплекса и повышает его устойчивость.

В данной работе рассмотрен синтез хелаторов на основе макроциклических соединений (Схема 1).

Так, изначально необходимо было получить макроциклы **4** и **5**. Для этого из 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты получали соответствующий диэфир **1** последовательным кипячением в тионилхлориде и метаноле [1]. С целью получения макроциклов различного размера к нему прибавляли триэтилентетраамин и тетраэтиленпентаамин. Синтез проводили в метаноле при комнатной температуре. Данные реакции относятся к реакциям макроциклизации.

Для того чтобы макроцикл мог прочно связывать катион радиоактивного металла, необходимо наличие в его составе хелатирующих групп. Нами были выбраны пиколиновые группы, как наиболее эффективные. Для их введения был использован метил-6-(хлорметил)пиколинат **3**, полученный из диметилового эфира **1** [2], которым алкилировали макроциклы **4** и **5**. Реакции проводили при кипячении в ацетонитриле в присутствии в качестве основания карбоната калия. Далее из производных **6** и **7** получали 2 типа комплексонов – макроциклические и ациклические, используя разные условия гидролиза. При щелочном гидролизе макроциклов в присутствии расчетного количества NaOH были получены их пиколиновые производные **8** и **9**. Реакция проводилась в метаноле при комнатной температуре, поскольку в таких условиях не затрагиваются амидные группы. Кислотный гидролиз проводили при кипячении в 0,1М соляной кислоте, что приводило к разрушению макроциклов и образованию ациклических производных **10** и **11**.

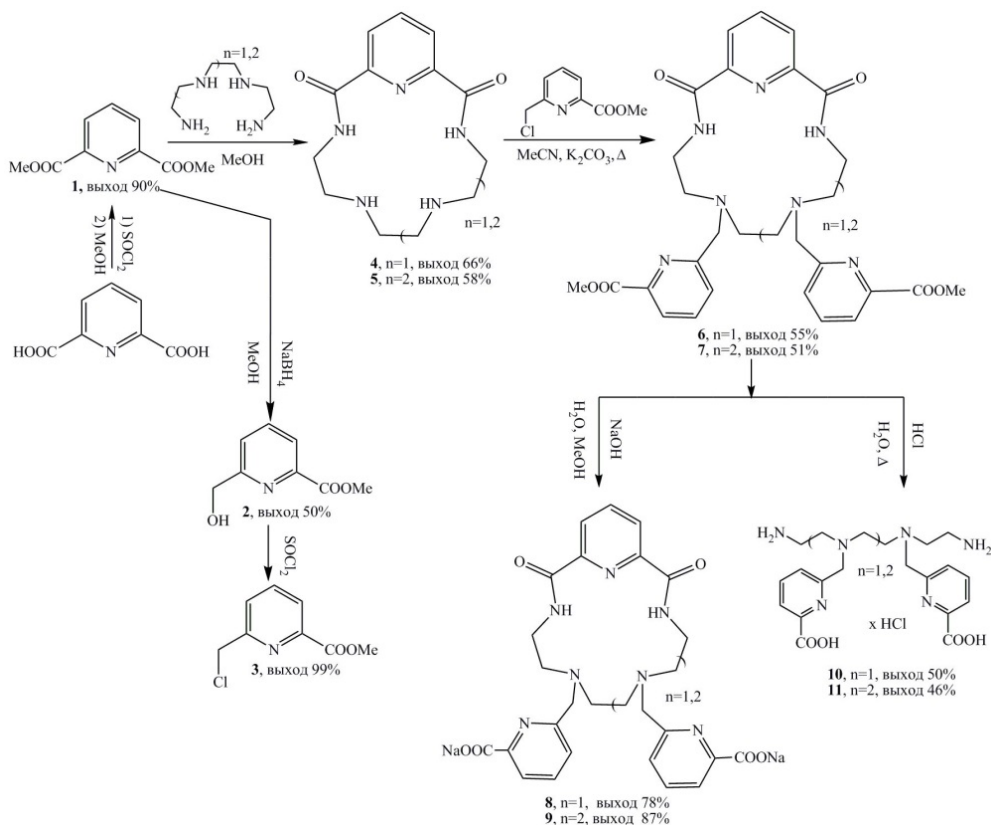
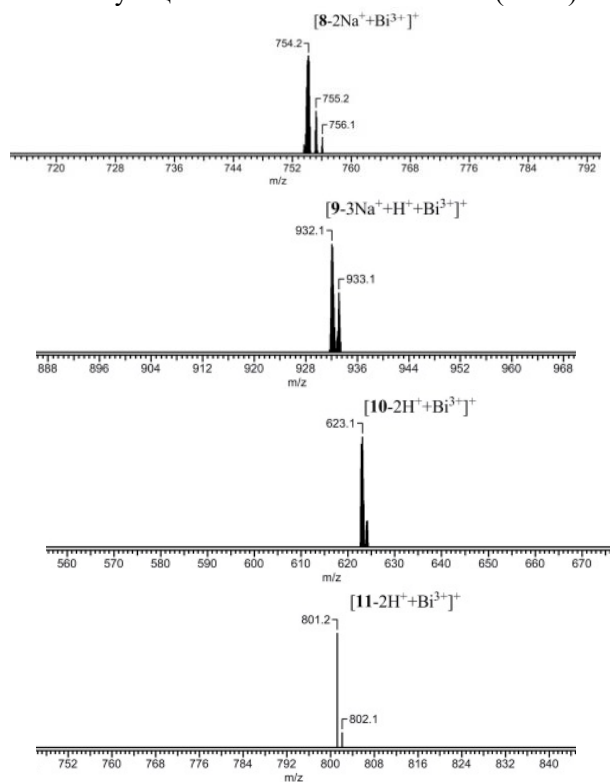


Схема 1. Синтез комплексов

Для изучения комплексообразования полученных лигандов **8-11** с катионами висмута и меди использовали методы масс-спектрометрии, ЯМР-, ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Образование целевых комплексов **8-11** с  $\text{Bi}^{3+}$  было доказано с помощью масс-спектрометрии. Во всех случаях в спектрах наблюдались сигналы, соответствующие комплексам состава 1:1 (Рис.1).

Рисунок 1. Масс-спектры комплекса лигандов **8-11** с  $\text{Bi}^{3+}$  в воде

Методом ЯМР-спектроскопии было подтверждено формирование комплексов ациклических и макроциклических лигандов с  $\text{Bi}^{3+}$ . В спектрах комплексов происходят значительные изменения по сравнению с исходными лигандами. В ЯМР-спектре комплекса  $\text{Bi}^{3+}$  с макроциклом **8** (Рис. 2) наблюдаются сдвиги в сильное поле сигналов ароматических протонов. Это может быть связано с их экранированием диамидопиридиновым фрагментом макроцикла. В связи с этим можно предположить, что катион висмута расположен над полостью макроцикла. В алифатической области происходит расщепление сигналов протонов метиленовых групп, что может говорить о формировании жесткой структуры при связывании катиона. В ЯМР-спектре комплекса  $\text{Bi}^{3+}$  с макроциклом **9** (Рис. 2) отсутствуют сдвиги в сильные поля ароматических протонов. Вероятно, благодаря большему размеру макроцикла катион висмута находится в полости, что объясняет отсутствие экранирования пиколинатных групп. Алифатические протоны расщепляются и смещаются в слабое поле по сравнению с исходным лигандом, что свидетельствует об участии в координации всех гетероатомов макроцикла.

В случае комплекса **10** сигналы ароматических протонов смещаются в слабое поле, а алифатические уширяются. Для лиганда **11** картина немного иная — геминальные протоны алифатической цепочки становятся магнитно неэквивалентными и проявляются в виде отдельных сигналов. Протоны пиколинатных групп аналогично смещаются в слабое поле (Рис. 3).

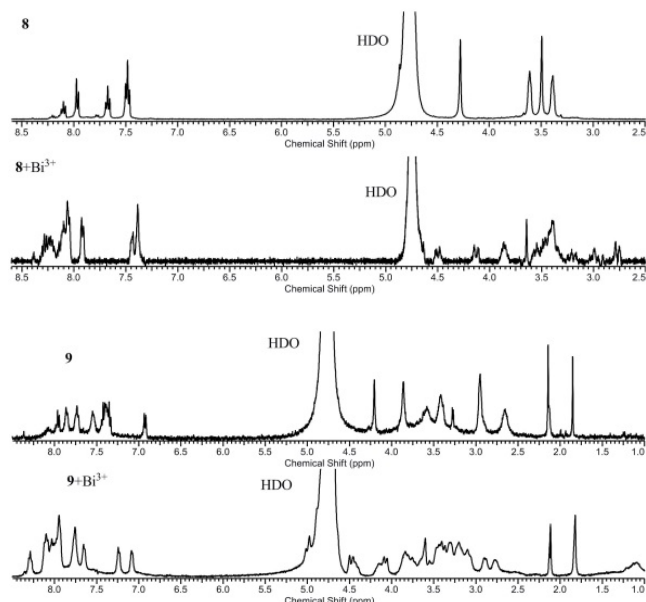


Рисунок 2.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектры свободных макроциклических лигандов 8, 9 и их комплексов с  $\text{Bi}^{3+}$

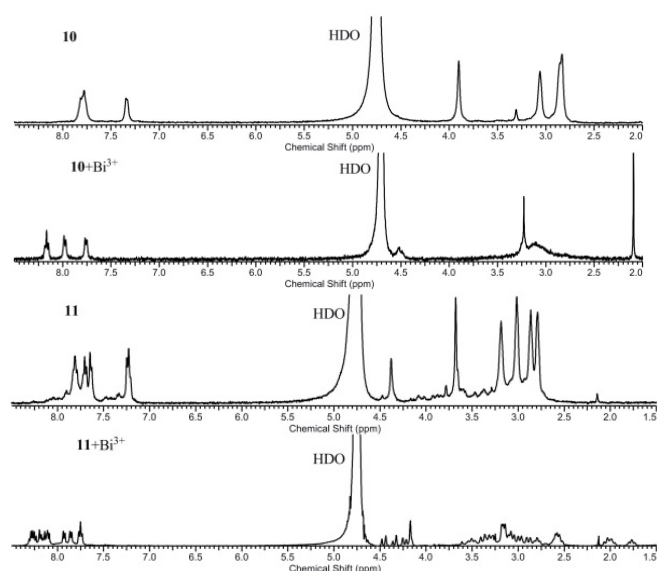


Рисунок 3.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектры свободных ациклических лигандов 10, 11 и их комплексов с  $\text{Bi}^{3+}$

Образование комплексов лигандов 8-11 с  $\text{Cu}^{2+}$  было выявлено с помощью масс-спектрометрии и подтверждено с помощью ИК-спектроскопии. Кроме того, комплекс макроцикла 9 с  $\text{Cu}^{2+}$  был выделен в форме монокристалла, который был исследован методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 4).

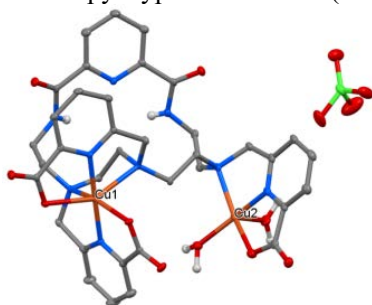


Рисунок 4. PCA комплекса  $[\text{Cu}_2\cdot 9]\text{ClO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Полученные результаты показали, что данный лиганд образует комплекс состава  $[\text{Cu}_2\cdot 9]\text{ClO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

Один из катионов меди связывается лигандом за счет двух соседних пиколинатных групп и двух аминогрупп макроцикла, формируя шесть связей, две из которых ионные. Геометрию данного комплекса можно охарактеризовать как искаженную октаэдрическую (длины связей 1.932 Å–2.362 Å). При этом с атомами азота пиридина связи самые короткие, а с аминогруппами самые длинные. Второй катион меди координируется оставшейся пиколинатной группой и соединенной с ней аминогруппой. Координационную сферу завершают две молекулы воды. В результате комплекс принимает квадратно-пирамидальную геометрию (длины связей 1.903–2.200 Å). Формирование данного комплекса было также обнаружено в масс-спектре (Рис. 5).

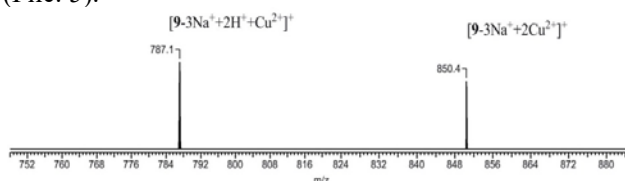


Рисунок 5. Масс-спектр комплекса  $\text{Cu}^{2+}\cdot 9$  и  $(\text{Cu}^{2+})_2\cdot 9$  в воде

В результате работы был выполнен синтез макроциклических и ациклических комплексов различного размера, содержащих две или три пиколинатные хелатирующие группы. С помощью ряда физико-химических методов установлено, что все полученные лиганды способны образовывать комплексы с катионами висмута и меди в воде. Дальнейшее изучение их устойчивости позволит выявить наиболее эффективный хелатор. Разработка новых радиофармпрепаратов в настоящее время является крайне актуальной задачей, поэтому полученные комплексы представляют большой интерес для определения перспективности их применения в качестве компонентов радиофармпрепаратов.

*Синтез и исследования выполнены при финансовой поддержке гранта РФФ № 16-13-10226, подтверждение структуры полученных соединений проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИХЭОС РАН.*

#### Список литературы

1. Мутасова А.Д., Ощепков М.С., Федорова О.А. Пиридинсодержащие краун-соединения и способы их получения // Успехи в химии и химической технологии. - 2013. - №4. – Стр. 125-129.
2. Gracia S., Arrachart G., Marie C., Chapron S., Miguiditchian M., Pellet-Rostaing S. Separation of Am(III) by solvent extraction using water-soluble H4tpaen derivatives // Tetrahedron. – 2015. – Vol. 71. – P. 5321-5336.

УДК 547.898

Пашанова А.В., Зубенко А.Д., Федорова О.А.

РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ БИОГЕННЫХ КАТИОНОВ  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  И  $\text{Zn}^{2+}$ 

**Пашанова Анна Вячеславовна**, обучающаяся Высшего химического колледжа Российской академии наук Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва, Миусская пл., д.9, e-mail: 1404an99@mail.ru;

**Зубенко Анастасия Дмитриевна**, к.х.н., научный сотрудник Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Россия, Москва, ул. Вавилова, д.28;

**Федорова Ольга Анатольевна**, д.х.н., профессор Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, заведующая лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова.

*В данной работе проведен синтез 15- и 18-членных бензоазакраун-эфиров. По реакции N-алкилирования в их структуры введены различные по природе хелатирующие группы: карбоксильные, пиридинные и пиколиновые. Исследование комплексообразования бензоазакраун-эфиров с катионами  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  было проведено методом потенциометрического титрования, ЯМР-спектроскопии, а также рентгеноструктурного анализа.*

**Ключевые слова:** бензоазакраун-эфиры, рецепторы, комплексообразование, хемосенсоры.

DEVELOPMENT OF RECEPTORS FOR BIOGENIC CATIONS  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  AND  $\text{Zn}^{2+}$ 

Pashanova A.V.<sup>1,2</sup>, Zubenko A.D.<sup>1</sup>, Fedorova O.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>2</sup>D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*In this work the synthesis of 15- and 18-membered benzoazacrown ethers was carried out. By the reaction of N-alkylation various chelating groups are introduced into their structures: carboxyl, pyridine and picolinate. The study of the complex formation of benzoazacrown ethers with  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  cations was performed by the method of potentiometric titration, NMR spectroscopy and x-ray analysis.*

**Keywords:** benzoazacrown ethers, receptors, complex formation, chemosensors.

Химические сенсоры являются неотъемлемой частью нашей жизни. С их помощью определяют состав почвы, продуктов питания, проводят экологический мониторинг и медицинскую диагностику. Принцип их функционирования основан на использовании фотоактивных органических молекул, в которых хромофорный фрагмент, обеспечивающий появление аналитического сигнала, связан с рецепторной группировкой, ответственной за связывание с определяемым веществом.

В качестве определяемых катионов нами были выбраны  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$ , которые относятся к биогенным элементам, играющим решающую роль в жизнедеятельности. Изменением концентрации кальция управляют многие физиологические процессы, генерируются нервные импульсы, открываются и закрываются ионные каналы [1]. Содержание  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  в организме мало, поэтому их относят к микроэлементам.  $\text{Zn}^{2+}$  является важным каталитическим или структурным элементом многих белков и принимает участие в протекании различных биохимических процессов [2]. Катионы  $\text{Cu}^{2+}$  являются компонентами многих ферментов, принимает участие в метаболизме, а также в образовании соединительной и костной ткани. Визуализация этих катионов и измерение их концентрации является одной из важнейших биологических задач.

Одними из важных характеристик работы хемосенсоров являются скорость образования комплекса с катионами металлов, а также их устойчивость. Поэтому идея, предложенная в данной работе, заключается в создании азакраун-эфиров, содержащих структурно жесткий фрагмент, который ограничивает стерическую подвижность макроцикла, способствуя быстрому связыванию катиона металла. Кроме того, для увеличения устойчивости образующихся комплексов необходимо наличие дополнительных координирующих групп. Разнообразие размера макроциклической полости и природы хелатирующих групп позволит оценить влияние тех или иных факторов на комплексообразующую способность полученных соединений, а также установить возможную селективность по отношению к определенным катионам металлов. Таким образом, целью данной работы является изучение зависимости комплексообразующих свойств бензоазакраун-соединений с катионами  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  в зависимости от размера макроцикла и типа хелатирующих групп.

По реакции макроциклизации между диэтиловым эфиром 1,2-фенилендиоксидэтановой кислоты и соответствующими диаминами (1,5-диамино-3-оксапентаном и 1,8-диамино-3,6-оксаоктаном) были получены амидные краун-эфиры, которые далее восстанавливали комплексом борана с ТГФ с количественным выходом [3].



Для создания более эффективных рецепторов, способных образовывать прочные комплексы и проявлять селективность к тем или иным катионам, необходимо введение дополнительных координирующих групп. В основном для улучшения комплексообразующих свойств вводят карбоксильные группы, которые обеспечивают более прочное связывание катиона за счет кулоновских сил. В бензоазакраун-эфиры **1** и **2** карбоксильные группы вводились по реакции N-алкилирования третбутиловым эфиром бромуксусной кислоты в ацетонитриле при кипячении в присутствии карбоната калия в качестве основания с последующим гидролизом третбутильных групп кипячением в воде.

Пиридинные группы в качестве хелатирующих также представляют интерес, поскольку содержат более мягкие гетероциклические атомы азота и хорошо координируют катионы тяжелых металлов, а также могут проявлять к ним селективность. Производные **5** и **6** с пиридинными группами

получали по реакции N-алкилирования 1-хлорметилпиридином при кипячении в ацетонитриле в присутствии основания.

Пиколинатные группы содержат в своем составе как жесткие донорные атомы кислорода, так и мягкие гетероциклические, способные действовать одновременно при координации катиона металла, поэтому особенности их комплексообразующих свойств представляют большой интерес. N-Алкилирование бензоазакраун-соединений метиловым эфиром хлорметилпиридин-2-карбоновой кислоты проводили в условиях, аналогичных синтезу карбоксильных и пиридинных производных, затем сложноэфирные группы гидролизали в щелочной среде (Схема 1).

Для определения устойчивости образуемых комплексов и состава частиц в водных растворах был использован метод потенциометрического титрования (Таблица 1).

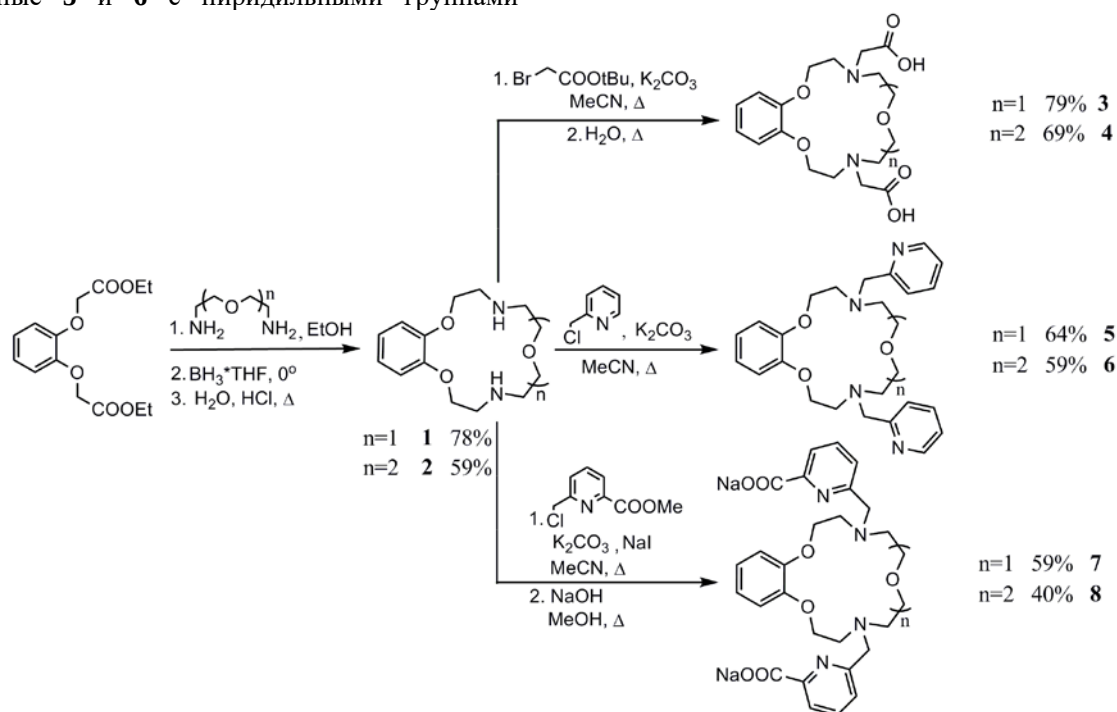


Схема 1. Синтез бензоазакраун-соединений.

Таблица 1. Константы протонирования и устойчивости комплексов **3-8** (25 °С, 0.1 М KNO<sub>3</sub>).

| Катион           | Частица            | log K    |          |          |         |          |          |
|------------------|--------------------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|
|                  |                    | 3        | 4        | 5        | 6       | 7        | 8        |
| H <sup>+</sup>   | HL                 | 8.31     | 8.25     | 7.74(7)  | 7.64(8) | 10.25(4) | 8.42(9)  |
|                  | H <sub>2</sub> L   | 15.62    | 15.51    | 13.76(8) | 13.3(1) | 17.20(6) | 14.8(1)  |
|                  | H <sub>3</sub> L   | 18.08    | 18.54    | -        | -       | 21.04(7) | 18.6(1)  |
|                  | H <sub>4</sub> L   | -        | -        | -        | -       | 22.9(1)  | 22.2(1)  |
| Ca <sup>2+</sup> | CaL                | 6.43(7)  | 7.5(1)   | *        | *       | *        | *        |
| Cu <sup>2+</sup> | CuL                | 16.4(7)  | 13.92(3) | 13.2(4)  | 11.0(1) | 11.28(4) | 14.8(3)  |
|                  | CuH <sub>1</sub> L | -        | -        | 5.9(4)   | -       | -        | 5.5(4)   |
|                  | CuH <sub>2</sub> L | -        | -        | -5.1(4)  | -       | -        | -        |
|                  | CuHL               | -        | 16.83(5) | -        | 17.4(3) | 19.99(7) | 20.1(3)  |
|                  | CuH <sub>2</sub> L | -        | -        | -        | -       | 23.29(9) | -        |
| Zn <sup>2+</sup> | ZnL                | 10.55(4) | 8.25(3)  | 10.76(8) | 7.2(2)  | 9.74(5)  | 11.1(1)  |
|                  | ZnHL               | -        | -        | 14.8(1)  | 13.1(2) | 17.34(5) | 16.75(3) |
|                  | ZnH <sub>1</sub> L | -        | -        | 3.0(1)   | -1.2(3) | -        | 2.2(2)   |

\*комплексообразование не исследовалось

Лиганды **5-8** имеют несколько центров координации протона, включая ароматические и алифатические атомы азота, а также карбоксилатные группы. Соединения **5** и **6** содержат как amino-, так и пиридилные группы, таким образом каждый лиганд имеет четыре основных центра, но только две константы протонирования были определены. Поскольку лиганды **5** и **6** показывают относительно высокие значения первой и второй констант протонирования, можно предположить, что протонируются алифатические атомы азота, т.к. они являются наиболее основными. Соединения **7** и **8** имеют по шесть основных центров. Первая и вторая константы связаны с протонированием макроциклических атомов азота, а третья и четвертая – карбоксилатных групп. Значения первой и второй констант протонирования **7** и **8** значительно выше аналогичных значений для **5** и **6**, вероятно, за счет взаимодействия пиколилатных групп с протонированной аминогруппой макроцикла.

Изучение комплексообразования лигандов **5-8** с катионами  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  показало, что все макроциклы образуют комплексы состава ML. Среди изученных катионов металлов все краун-соединения образуют наиболее прочные комплексы с  $\text{Cu}^{2+}$ , причем в случае лигандов **3-6** значения констант показывают большую устойчивость комплексов с макроциклами меньшего размера, а в случае соединений **7** и **8** – наоборот. Во всех случаях были показано образование протонированных и/или гидроксидных форм комплексов.

Для полученных производных бензоазакраун-эфиров была исследована структура комплексов с катионами металлов методом рентгеноструктурного анализа. Установлено, что в комплексе  $5 \cdot \text{Zn}^{2+}$  катион располагается внутри полости, координируясь со всеми гетероатомами макроцикла и хелатирующими группами, расположенными над и под его плоскостью (Рисунок 1), что объясняет высокую прочность комплекса  $5 \cdot \text{Zn}^{2+}$ .

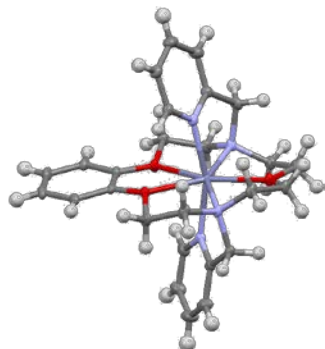


Рисунок 1. Рентгеноструктурный анализ комплекса бензоазакраун-соединения **5** с катионом  $\text{Zn}^{2+}$ .

Для больших по размеру 18-членных лигандов **6** и **8** с катионом  $\text{Cu}^{2+}$  появляется возможность образовывать биядерные комплексы (Рисунок 2), однако константа их устойчивости низкая,

поскольку не была определена методом потенциометрического титрования.

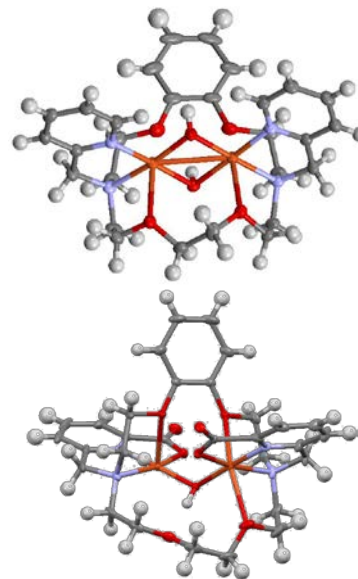


Рисунок 2. Рентгеноструктурный анализ комплексов бензоазакраун-соединений **6** и **8** с катионом  $\text{Cu}^{2+}$ .

В результате исследования комплексообразования бензоазакраун-эфиров с катионами  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  методом потенциометрического титрования было показано, что все лиганды способны образовывать устойчивые комплексы с катионами изученных металлов в водных растворах. Наиболее прочный комплекс образует 15-членный макроцикл с карбоксилатными группами с катионом  $\text{Cu}^{2+}$ . В дальнейшем планируется создание конъюгатов на основе полученных рецепторных молекул с нафталимидными красителями и изучение их оптических свойств для выявления наиболее эффективного сенсора, работающего в биологических средах.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ 075-02-2018-779, подтверждение структуры полученных соединений проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИХЭОС РАН.*

### Список литературы

1. Campbell A. K. Calcium as an Intracellular Regulator // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 1990. – V. 49. – P. 51-56.
2. Choi D. W. Zinc and brain injury // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1998. – V. 21. – P. 347-75.
3. Зубенко А.Д., Пашанова А.В., Федорова О.А. Синтез новых бензодиазакраун-эфиров с различным типом хелатирующих групп // *Успехи в химии и химической технологии* – 2018. – Т. 32(5). – С. 88-90.



УДК 547.1+544.2

Яльцева П.А., Токарев С.Д., Федорова О.А.

СИНТЕЗ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ РУТЕНИЯ (II) С ПРОИЗВОДНЫМИ 1Н-ИМИДАЗО[4,5-*f*][1,10]ФЕНАНТРОЛИНА**Яльцева Полина Алексеевна**, студентка 4 курса кафедры химии нефти и органического катализа, e-mail: yal-polina@yandex.ru;**Токарев Сергей Дмитриевич**, аспирант 4 года обучения кафедры химии нефти и органического катализа;**Федорова Ольга Анатольевна**, д.х.н., с.н.с. кафедры химии нефти и органического катализа

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ, д.1, стр.3

В представленной работе были получены новые полипиридиновые комплексы Ru(II), содержащие производные 1Н-имидазо[4,5-*f*][1,10]фенантролина. Методами стационарной и разрешенной во времени флуоресцентной спектроскопии были исследованы процессы излучательной релаксации возбужденных состояний комплексов при температурах 293 К и 77 К, рассчитаны времена жизни и квантовые выходы люминесценции. Показано, что при 77 К в комплексах наблюдаются долгоживущие триплетные состояния с временами жизни миллисекундного диапазона, что превышает аналогичные значения для других полипиридиновых комплексов Ru (II) на 2 порядка.

**Ключевые слова:** 1Н-имидазо[4,5-*f*][1,10]фенантролин, рутений (II), время жизни люминесценции, оптические свойства.

SYNTHESIS AND PHOTOPHYSICAL PROPERTIES OF RUTHENIUM (II) COMPLEXES CONTAINING 1H-IMIDAZO[4,5-*f*][1,10]PHENANTHROLINE DERIVATIVES

Yaltseva P.A., Tokarev S.D., Fedorova O.A.

Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 119992, Moscow, Russia

In the present study new Ru(II) complexes containing 1H-imidazo[4,5-*f*][1,10]phenanthroline derivatives were synthesized. Radiative deactivation processes of excited states were investigated by steady state and time resolved fluorescence spectroscopy at 293 K and 77 K, luminescence lifetimes and quantum yields were calculated. Investigation at 77 K demonstrates triplet excited states with long lifetimes in the over millisecond range.

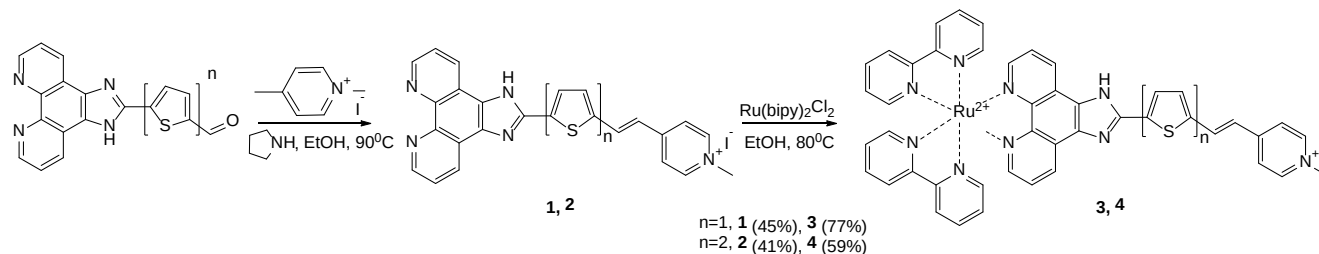
**Keywords:** 1H-imidazo[4,5-*f*][1,10]phenanthroline, ruthenium (II) complexes, luminescence lifetime, optical properties.

Полипиридиновые комплексы рутения (II) характеризуются поглощением в видимой области и долгоживущими триплетными состояниями с временами жизни более микросекунды [1-2]. Из долгоживущих триплетных состояний возможен эффективный перенос электрона в зону проводимости полупроводника, что делает возможным использование полипиридиновых комплексов рутения для фотосенсибилизации полупроводниковых оксидов металлов. Также известно [3], что комплексы рутения(II) с производным 1Н-имидазо[4,5-*f*][1,10]фенантролина

применялись для фотосенсибилизации SnO<sub>2</sub> и In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и создания газовых сенсоров, работающих без нагревания, при облучении синим светодиодом.

Соединения 1,2 получали конденсацией соответствующих альдегидов и 1,4-диметилпиридиний йодида, основываясь на методике, приведенной в статьях [4,5]. Синтез целевых комплексов 3,4 проводили по методике [6], модифицированной для данных соединений: в инертной атмосфере аргона при 80°C, без доступа света, в качестве растворителя использовали этанол (схема 1).

Схема 1



Электронный переход для комплексов 3,4 (рисунок 1) наблюдается в видимой части спектра. В длинноволновом диапазоне на 476-490 нм предположительно происходит наложение полосы MLCT (metal to ligand charge transfer), характерной для полипиридиновых комплексов рутения (II) и полосы внутрелигандного перехода в 1 и 2. В спектре поглощения также присутствует характеристическая полоса на 287 нм,

соответствующая внутрелигандным переходам в бипиридиновых лигандах. Полосы на 324 нм для 3 и на 366 нм для 4 соответствуют внутрелигандным переходам в лигандах 1 и 2. В спектре люминесценции соединений 3,4 при комнатной температуре наблюдаются широкие полосы с максимумами 670 нм и 685 нм соответственно (рисунок 1). Комплексы характеризуются низкими

квантовыми выходами люминесценции при комнатной температуре (таблица 1).

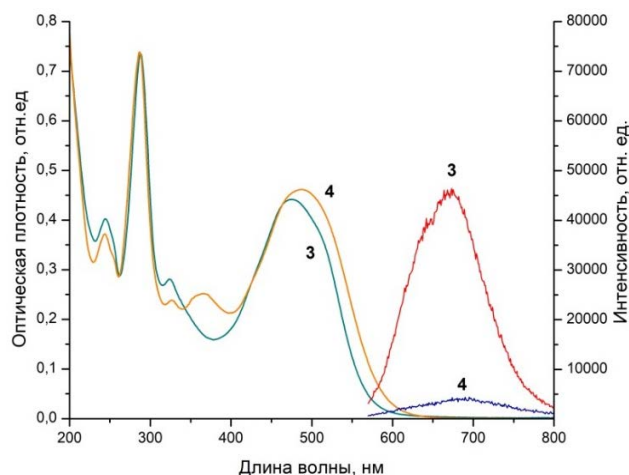


Рисунок 1. Спектры поглощения и испускания комплексов 3,4 в метаноле при 293 К,  $10^{-5}$  М

Таблица 1. Спектроскопические данные соединений 3,4

| Соединение | T, К | $\lambda_{\text{ex}}$ , нм | max $\lambda_{\text{em}}$ , нм | $\Phi$ , доли |
|------------|------|----------------------------|--------------------------------|---------------|
| 3          | 293  | 560                        | 670                            | 0,0095        |
|            | 77   | 455                        | 600, 630; 530, 500             | -             |
| 4          | 293  | 560                        | 685                            | 0,0019        |
|            | 77   | 455                        | 650                            | -             |

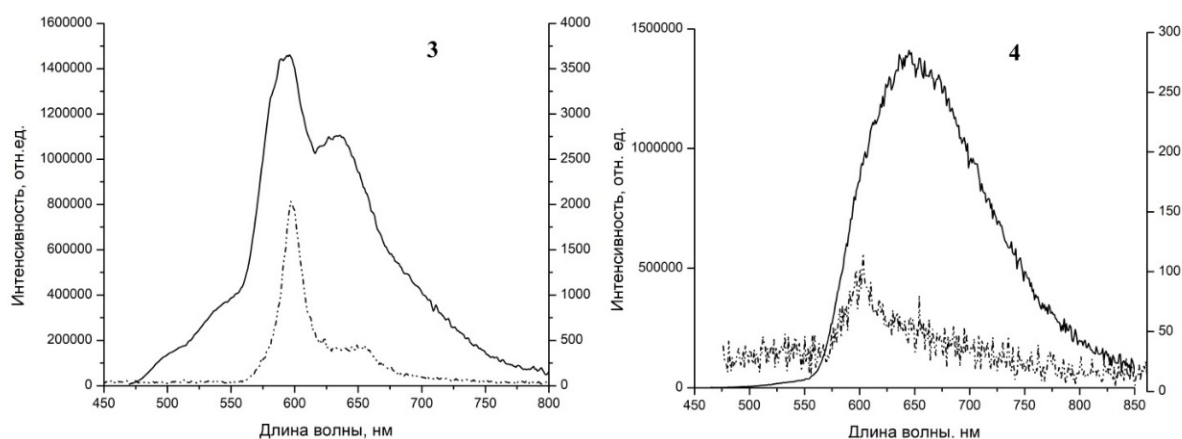


Рисунок 2. Спектр люминесценции комплексов 3-4 (сплошная линия) и спектр фосфоресценции с задержкой в 0,1 мс после импульса возбуждающего излучения (пунктирная линия) при 77 К в МеОН,  $\lambda_{\text{возб.}}=455$  нм.

Таким образом, при возбуждении в максимумы длинноволновых полос поглощения комплексов 3 и 4 в их стационарных спектрах испускания наблюдаются два излучающих состояния: долгоживущая компонента, наблюдаемая после задержки 0.1 мс и компонента, полностью затухающая за время, меньшее, чем 0.1 мс. Процесс затухания данных компонент испускания был изучен методом времяз разрешенной флуоресцентной спектроскопии.

При комнатной температуре кинетику затухания люминесценции измеряли на длине волны максимумов спектров испускания (таблица 2). Комплекс 3 демонстрирует две компоненты затухания: 0.38 нс (16%) 2 нс (84%). Аналогично для комплекса 4 были обнаружены времена жизни 0.24 нс (16%) и 1.23 нс (84%). При 77 К на длине волны 500 нм для комплекса 3 наблюдается моноэкспоненциальная зависимость с коротким

При понижении температуры до 77 К интенсивность люминесценции соединений 3,4 увеличивается. При 77 К полоса испускания комплекса 3 с максимумами на 600, 630 нм имеет выраженную колебательную структуру, характерную для MLCT полипиридиновых комплексов рутения [7], также в спектре наблюдается «плечо» на 500-530 нм, предположительно относящееся к другому типу излучения. В спектре фосфоресценции с задержкой после возбуждающего импульса излучения лампы прибора в 0.1 мс присутствует узкая полоса с максимумами 597 и 630 нм и, в отличие от спектра без задержки, плечо на 530 нм не наблюдается. Из полученных спектральных данных для соединения 3 можно утверждать, что полосы на 600, 630 нм относятся к процессу фосфоресценции и предположительно релаксации  $^3\text{MLCT}$  состояния, а полосы на 500-530 нм к процессу флуоресценции.

В случае комплекса 4 на длине волны максимума поглощения преимущественно возбуждается короткоживущая составляющая излучения, на это указывает резкое падение интенсивности испускания в спектре (рис 3.) после задержки в 0.1 мс.

временем жизни 0.32 нс. Это подтверждает предположение о том, что плечо на 500 нм в спектре испускания при 77 К соответствует излучательной релаксации возбужденного состояния в результате флуоресценции.

Таблица 2. Параметры кинетики затухания люминесценции комплексов 3,4

| Комплекс | T, К | $\lambda_{\text{ex}}$ , нм | $\lambda_{\text{m}}$ , нм | $\tau$ , нс |
|----------|------|----------------------------|---------------------------|-------------|
| 3        | 293  | 455                        | 600                       | 0.38; 2.00  |
|          | 77   | 455                        | 500                       | 0.32        |
| 4        | 293  | 455                        | 650                       | 0.24; 1.23  |
|          | 77   | 562                        | 585                       | 1.70        |

В режиме съемки кинетики с задержкой в 0.1 мс после импульса возбуждения были измерены долгие времена жизни триплетных состояний. Для соединений 3,4 (рисунок 3) зависимость аппроксимируется двумя экспонентами, наибольшие компоненты составили – 2.92 мс и 1.12 мс соответственно (см. таблица 3).

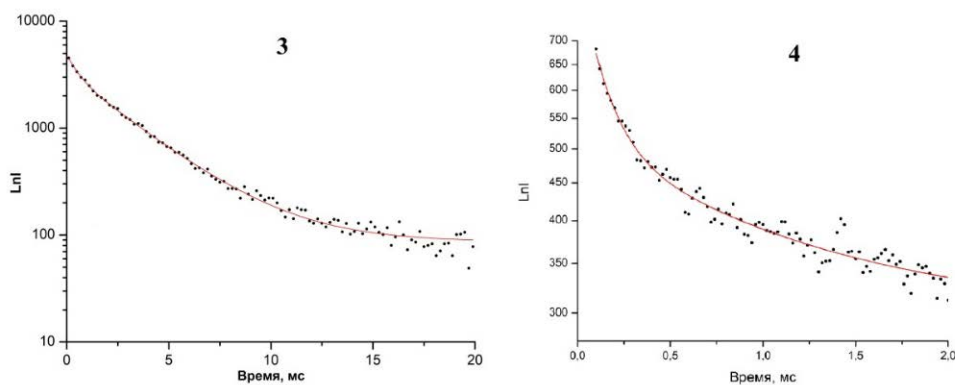


Рисунок 3. Кинетика затухания фосфоресценции комплекса 3 на 597 нм и 4 на 585 нм,  $\lambda_{\text{возб}}=455$  нм,  $T=77$  К, задержка 0.1 мс

Таблица 3. Параметры затухания фосфоресценции комплексов 3,4 при 77 К, задержке в 0.1 мс после импульса возбуждающего излучения,  $\lambda_{\text{возб}}=455$  нм.

| Комплекс | $\lambda_m$ , нм | $\tau_m$ , мс |
|----------|------------------|---------------|
| 3        | 597              | 2.92; 0.51    |
| 4        | 585              | 1.12; 0.13    |

Таким образом, было показано, что для комплексов 3 и 4 возбуждение в длинноволновую полосу поглощения приводит к появлению двух излучающих возбужденных состояний различной природы с временами жизни нано- и миллисекундного диапазонов. Долгоживущие компоненты затухания люминесценции, отнесенные к испусканию из триплетных возбужденных состояний, демонстрируют времена жизни, превышающие аналогичные для других полипиридиновых комплексов на 2 порядка величины. Для комплекса 4 процесс поглощения, приводящий к появлению флуоресценции, является значительно более вероятным через переход на  $^3\text{MLCT}$ , что отражается в очень слабой фосфоресценции даже при температуре 77 К. В результате перекрывания полос MLCT и внутрилигандных переходов в спектре поглощения невозможно селективное возбуждение долгоживущего  $^3\text{MLCT}$  состояния, как следствие полученные комплексы не являются перспективными с точки зрения фотосенсибилизации полупроводниковых материалов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-33-00715).

#### Список литературы:

1. Pedras B., Batista R.M.F., Tormo L., Costa S.P.G., Raposo M.M.M., Orellana G., Capelo J.L., Loderio C. Synthesis, characterization, photophysical studies and interaction with DNA of a new family of Ru(II) furyl- and thienyl-imidazo-phenanthroline polypyridyl complexes. // Inorg. Chem. Acta. 2012. V. 381. P. 95-103.
2. Zeng L., Chen Y., Liu J., Huang H., Guan R., Ji L., Chao H. Ruthenium(II) complexes with 2-phenylimidazo[4,5-f][1,10]phenanthroline derivatives that strongly combat cisplatin-resistant tumor cells. // Sci. Rep. 2016. V. 6. P. 19449.
3. Rumyantseva M., Nasriddinov A., Vladimirova S., Tokarev S., Fedorova O., Krylov I., Drozdov K., Baranchikov A., Gaskov A. Photosensitive Organic-Inorganic Hybrid Materials for Room Temperature Gas Sensor Applications. // Nanomaterials. 2018. V. 8. P. 671.
4. Пахова Е.В., Луковская Е.В., Бобылева А.А., Моисеева А.А. Синтез и свойства производного имидазофенантролина с фрагментами метилпиридиния и тиофена // Успехи в химии и химической технологии. 2016. Т. 30. № 1. С. 34-36.
5. Zhang X., Li L.L., Liu Y. Fluorescent detection and imaging of  $\text{Hg}^{2+}$  using a novel phenanthroline derivative based single- and two-photon excitation // Mater. Sci. Eng., C. 2016. V. 59. P. 916-923.
6. Li Z., Yang H., Zhang A., Luo H., Wanga K. pH effects on optical and DNA binding properties of a thiophene-containing ruthenium(II) complex. // Inorg. Chim. Acta. 2011. V. 370. P. 132-140.
7. Campagna S., Puntoriero F., Nastasi F., Bergamini G., Balzani V. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Ruthenium. // Top Curr. Chem. 2007. V. 280 P. 117-214.

УДК 547.82

Устимова М.А., Федорова О.А.

## СИНТЕЗ НОВЫХ МОНОСТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛЕНОК ЛЕНГМЮРА-БЛОДЖЕТТ

**Устимова Мария Алексеевна**, инженер-исследователь, аспирант лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем № 107 ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова, Россия, Москва, e-mail: ustimova.maria@yandex.ru;

**Федорова Ольга Анатольевна**, д.х.н., профессор РХТУ им. Д.И. Менделеева, заведующий лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, Россия, Москва  
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия  
119991, ул. Вавилова д. 28

В данной работе были подобраны оптимальные условия синтеза заряженных моностириловых красителей. Также были получены их производные, содержащие липофильный фрагмент, что позволяет использование таких соединений в качестве амфифильных молекул в пленках Ленгмюра-Блоджетт. Структуры всех полученных соединений были подтверждены методами масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии.

**Ключевые слова:** стиримовые красители, бисстириловые красители, ДНК, пленки Ленгмюра-Блоджетт.

## SYNTHESIS OF NEW MONOSTYRIL DYES FOR PRODUCING LANGMUIR-BLODGETT FILMS

Ustimova M.A.<sup>1</sup>, Fedorova O.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS, Moscow, Russia.

<sup>2</sup>D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia,

Optimal synthesis conditions for charged monostiril dyes were selected. Monostiril dyes and its derivatives with lipophilic moieties were obtained. Such derivatives allow their use as amphiphilic molecules in Langmuir-Blodgett films.

**Key words:** styryl dyes, bis(styryl) dyes, DNA, Langmuir-Blodgett films.

Стириловые красители один из наиболее широко используемых классов красителей. Они обладают рядом положительных свойств: интенсивная флуоресценция, высокая фотостабильность (в сравнении с классическими цианиновыми красителями), покрытие спектра от УФ до ближней ИК-области [1]. Как известно из литературы структуры стиримовых красителей способны взаимодействовать с молекулой ДНК, при этом такое комплексообразование сопровождается интенсивным разгоранием флуоресценции красителя [2]. В данной работе мы предлагаем систему на

основе пленок Ленгмюра-Блоджетт для аналитического детектирования ДНК в растворах. Структура заряженного стиримового красителя, содержащего полиалифатический фрагмент, является амфифильной и может служить основой для получения монослоев в технологии Ленгмюра-Блоджетт [3]. При помещении таких монослоев на водный раствор, флуоресценция красителя будет слабой. Но если в растворе будут присутствовать молекулы ДНК, ожидается интенсивное разгорание флуоресценции, поскольку краситель будет связывать ДНК.

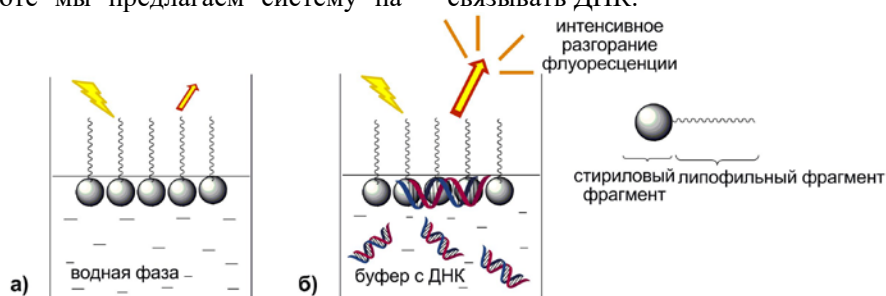


Схема 1

Целью настоящей работы являлось получение новых заряженных моностириловых красителей, содержащих липофильный фрагмент, что позволяет использование таких соединений в качестве амфифильных молекул в пленках Ленгмюра-Блоджетт. Для проведения оптических исследований взаимодействия данных моностириловых структур с молекулой дц-ДНК в водных растворах необходим синтез производных, не содержащих полиалифатические структуры.

Объектом исследования были выбраны хромофоры, где донором энергии является метоксигруппа, а акцептором – кватернизованный азот.

Также была предложена структура моностирила, содержащая дополнительный гетероциклический фрагмент, с помощью которого возможно дополнительное связывание стиримов с ДНК (Схема 2).

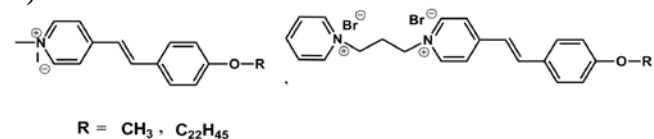


Схема 2

Для получения красителя, содержащего в своей структуре липофильный хвост (5), была осуществлена следующая схема синтеза (Схема 3).

На первой стадии проводилась реакция нуклеофильного замещения между соединениями (1) и (2). Реакция протекала в ДХМ в присутствии пиридина при комнатной температуре в течение двух дней. Выход реакции составил 80%. Следующей стадией синтеза являлось получение 4-(докозилокси)бензальдегида (4), для этого была проведена реакция алкилирования 4-гидроксibenзальдегида соединением (3) в ДМФА в присутствии карбоната калия при 80 °С в течение недели. Полупродукт (4) был выделен с выходом 93%. На последней стадии проводилась реакция конденсации между иодидом 1,4-диметилпиридиния и соединением (4) при нагревании реакционной массы до 80 °С в течение 30 минут в этаноле, где в качестве основания использовался пиперидин. После перекристаллизации выход конечного продукта составил 72%.

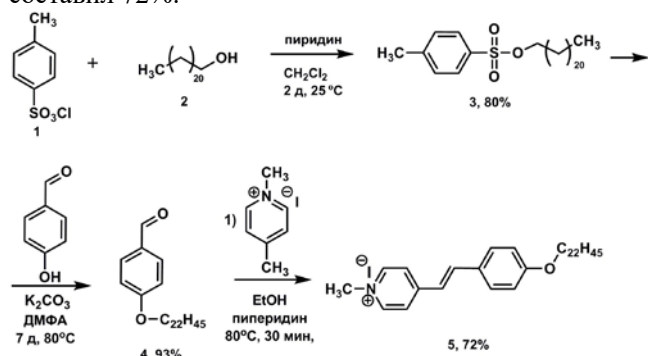


Схема 3

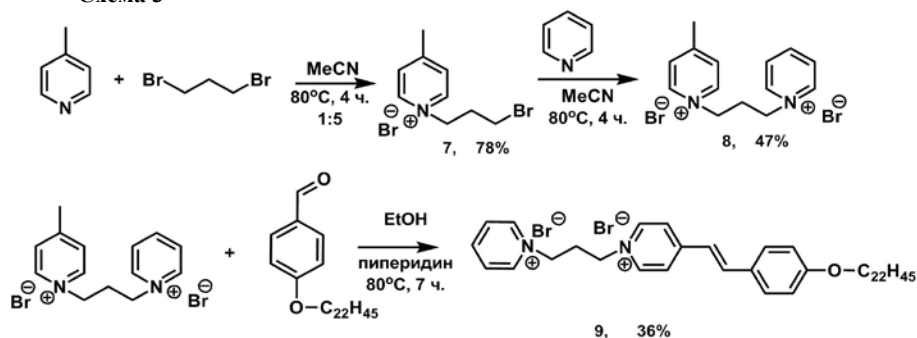


Схема 5

Получение производного соединения (9), не содержащего липофильные фрагмент, осуществлялось несколько иным способом. На первой стадии с помощью реакции конденсации между *n*-метоксибензальдегидом и 4-пикалином в растворе ДМФА был получен моностирил (10), в качестве основания использовался *трет*-бутилат калия. Далее проводилась реакция кватернизации моностирила (10). Выход конечного продукта (11) на последней стадии составил 23% (Схема 6).

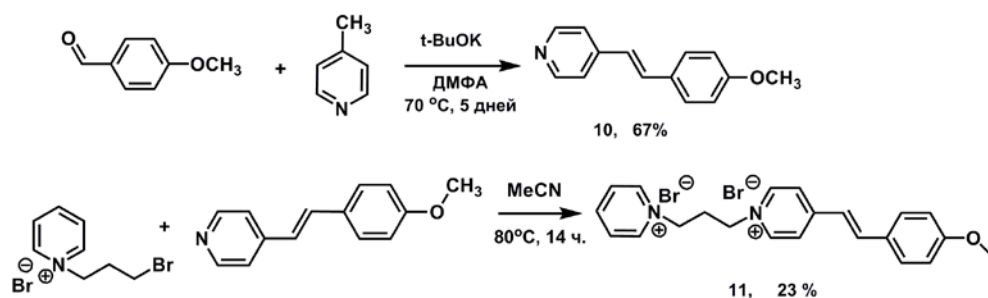


Схема 6

Для получения производного моностирила (5), не содержащего липофильный фрагмент, проводилась конденсация 4-метоксибензальдегида с иодидом 1,4-диметилпиридиния в присутствии пиперидина (Схема 4). Продукт был выделен перекристаллизацией из метанола в виде соли иодида с выходом 68%.

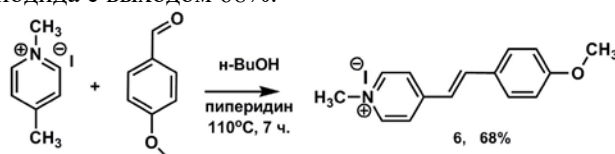
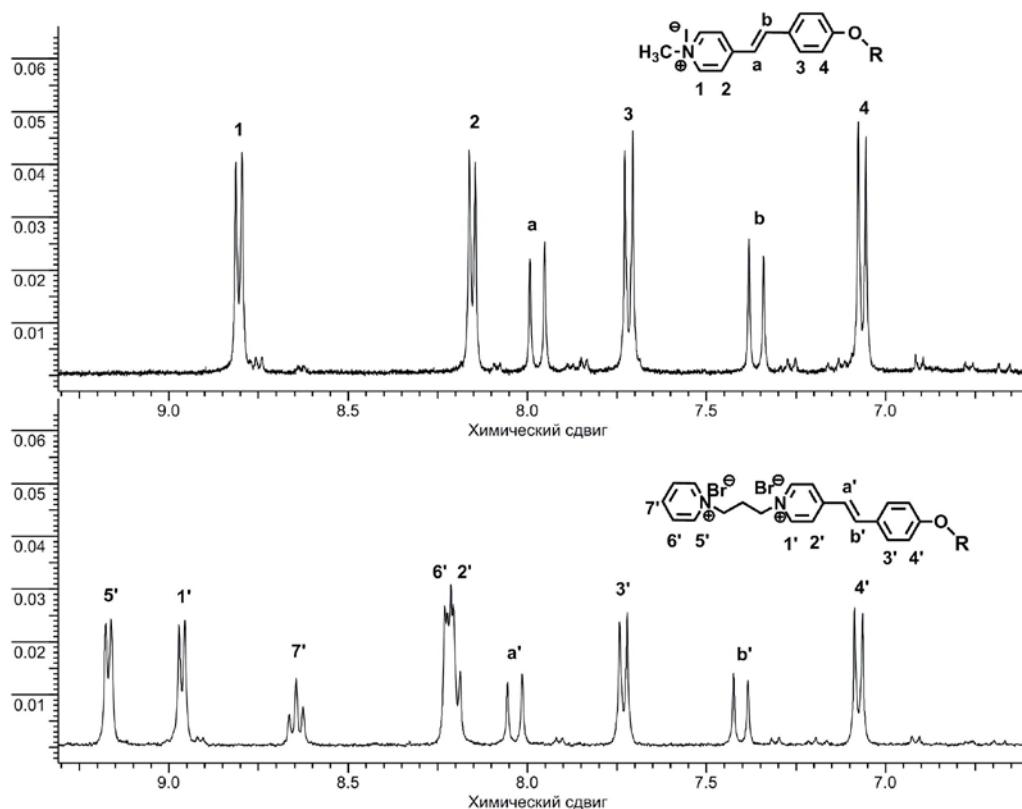


Схема 4

Первой стадией синтеза моностирила, содержащего дополнительный гетероциклический фрагмент, являлась реакция кватернизации 4-пикolina 1,3-дibромпропаном. Для получения преимущественно продукта монокватернизации использовался пятикратный избыток дибромид. Выход соединения (7) после перекристаллизации из ацетона составил 78%. Далее полупродукт (7) вводили в реакцию кватернизации пиридина в ацетонитриле при 80 °С. Заключительной стадией была реакция получения стиролового фрагмента реакцией конденсации. Как и в предыдущих методиках, реакция проводилась при кипячении в этаноле, в качестве основания использовался пиперидин. Конечный продукт был выделен с выходом 36% (Схема 5).

Структуры всех полученных соединений были подтверждены методами масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии. Как видно из ЯМР спектров (Рис.1), продукты были выделены преимущественно в виде транс-изомеров (константа спин-спиновой взаимодействия сигналов а, b, а', b' =16,2 Гц). Поскольку при облучении раствора красителя он может переходить в форму цис-изомера, в спектре ЯМР на уровне шума также можно наблюдать сигналы цис-формы.



Рис.1. Ароматическая часть ЯМР-спектров соединений в DMSO-d<sub>6</sub>

С полученными соединениями далее будут проводиться оптические исследования (спектрофотометрия, флуориметрия, спектроскопия кругового дихроизма) на предмет связывания с ДНК. Также для соединений, содержащих липофильный фрагмент, будет осуществлен подбор условий для получения плёнок Ленгмюра-Блоджетт.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант №19-03-00535), съёмка спектров ЯМР проведена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

#### Список литературы

1. Deligeorgiev T. et al. Styryl dyes—synthesis and applications during the last 15 years //Coloration Technology. – 2010. – Vol. 126. – P. 55-80.
2. Lebedeva A. Y. et al. Novel 18-crown-6-ether containing mono-and bisstyryl dyes derived from pyridine moiety as fluorescent dyes for non-covalent interaction with DNA //Dyes and Pigments. – 2018. – Vol. 157. – P. 80-92.
3. Selektor S. L. et al. Cation-Controlled Excimer Packing in Langmuir–Blodgett Films of Hemicyanine Amphiphilic Chromoionophores //Langmuir. – 2016. – Vol. 32. – P. 637-643.

УДК 547.83 + 535.37 + 535.34 + 577.336 + 577.323.23

Черникова П.А., Шепель Н.Э., Федорова О.А.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ МОНОСТИРИЛОВОГО КРАСИТЕЛЯ С ДВУХЦЕПОЧЕЧНОЙ ДНК

**Черникова Полина Андреевна**, студентка 5 курса МФТИ (ГУ), Россия, Москва, инженер-исследователь лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем №107 ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, e-mail: xitom210197@gmail.com;

**Шепель Николай Эдуардович**, к.х.н., с.н.с. лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем №107 ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова;

**Федорова Ольга Анатольевна**, д.х.н., профессор РХТУ им. Д.И. Менделеева, заведующий Лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова.  
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия 119991, Москва, ул. Вавилова д. 28  
Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия 125047, Москва, Миусская площадь, д. 9

В данной работе изучено связывание красителя транс-4-[4-(метокси)стирил]-1-метилпиридиния йодида с двухцепочечной ДНК тимуса теленка в водном буферном растворе методами абсорбционной и эмиссионной спектроскопии с применением спектрофотометрического и спектрофлуориметрического титрования. Полученные данные были проанализированы с помощью уравнений МакГи и фон Хиппеля. Получены значения констант ассоциации. Измерены квантовые выходы флуоресценции свободного как лиганда, так и его ассоциата с молекулой ДНК

**Ключевые слова:** моностириловые красители, ДНК, образование комплекса, оптическая спектроскопия, метод Скэтчарда, константа связывания, квантовые выходы флуоресценции.

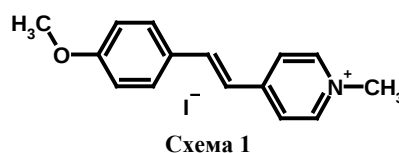
## STUDY OF SPECTRAL AND COMPLEXATION PROPERTIES OF MONOSTYRYL DYE WITH DOUBLE-STRANDED DNA

Chernikova P. A.<sup>3</sup>, Shepel N. E.<sup>1</sup>, Fedorova O. A.<sup>1-2</sup><sup>1</sup> A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS, Moscow, Russia.<sup>2</sup> D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia.<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia.

In this work, double-stranded calf thymus DNA binding with trans-4-[4-(Methoxy) styryl] -1- methylpyridinium iodide in a water-based buffer solution was studied by means of spectrophotometric and spectrofluorometric titration methods. The study of binding characteristics of the dye to DNA had lead to association constants determination using the equations of McGhee and von Hippel. DNA-ligand association constant was calculated, fluorescence quantum yields of free and associated ligand were measured.

**Key words:** mono(styryl) dyes, DNA, complex formation, optical spectroscopy, method Scatchard, constant of binding, quantum yields of fluorescence.

Некоторые органические красители могут образовывать различные типы ассоциатов, связываясь с биополимерной ДНК, что приводит к изменению в спектрах поглощения и флуоресценции исследуемого красителя из-за влияния на его структуры и электронные состояния [1]. Одной из наиболее широко используемых и важных групп функциональных красителей являются стирильные красители, применяемые в качестве флуоресцентных зондов в биомедицинских исследованиях. Красители, интеркалированные в нити ДНК или связанные с ее маленькой или большой бороздкой, показывают изменения интенсивности флуоресценции и формирование агрегатов в зависимости от условий [2].



Для изучения связывания красителя транс-4-[4-(метокси)стирил]-1-метилпиридиния йодида (Схема 1) с двухцепочечной ДНК тимуса теленка в буферном растворе (водный фосфатный буфер с pH=7) были проведены исследования с использованием методов оптической спектроскопии и спектрофотометрического титрования. При увеличении концентрации ДНК в растворе с постоянной концентрации красителя в спектрах поглощения наблюдается bathochromic shift длинноволновой полосы поглощения (ДПП) производного стирила, понижение её



интенсивности при низкой концентрации ДНК и её повышении в избытке ДНК (Рис.1а). Чёткая изобестическая точка наблюдается на протяжении практически всего титрования и исчезает только при большом избытке ДНК. Данный факт может свидетельствовать об образовании только одного типа комплекса.

В случае спектрофлуориметрического титрования моностирилового красителя при добавлении небольших аликвот ДНК наблюдается увеличение интенсивности полос испускания, происходит разгорание флуоресценции в 2 раза

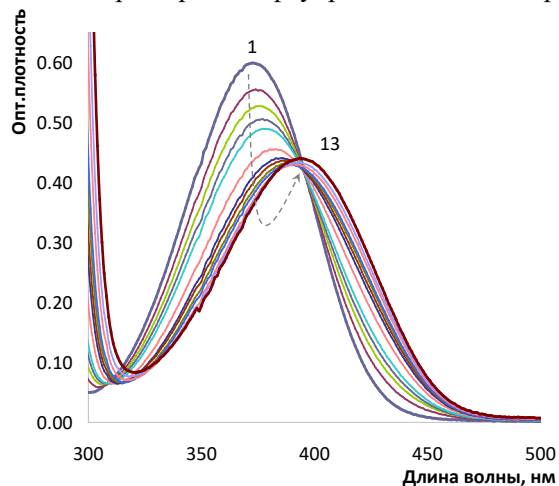


Рис.1а. Спектры поглощения красителя и его комплекса при различной концентрации ДНК: 0 – (1),  $2.8 \cdot 10^{-3}$  [моль/(л·пар осн.)] – (13),  $C_{\text{лиг}} = 2.3 \cdot 10^{-5}$  моль/л, растворитель – водный фосфатный буфер с pH=7.0.

Одним из способов представления экспериментальных данных для описания связывания лиганда с дц-ДНК является метод Скетчарда. По полученным данным из спектров поглощения и флуоресценции этот метод позволяет рассчитать (формула 1) и построить линейную

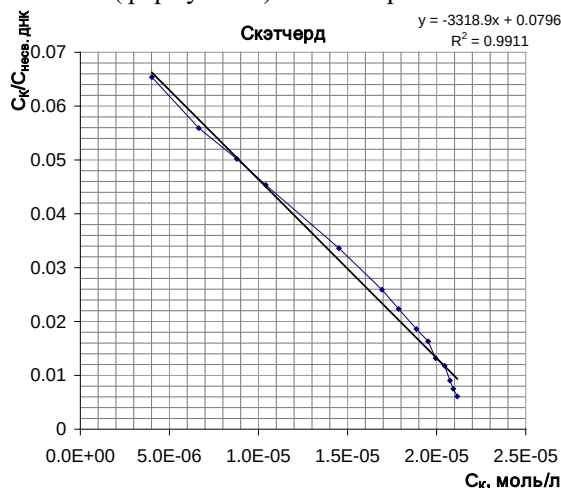


Рис.2а. График Скетчарда, полученный из расчётных концентраций связанного красителя и несвязанной молекулы ДНК по данным изменения спектра поглощения.

Также существует усовершенствованный метод, созданный МакГи и фон Хиппелем, который является развитием подхода Скетчарда для тех случаев, когда лиганд может занимать более чем одно место связывания, так называемый "метод исключения влияния соседа" [3]. В результате

( $C_{\text{днк}}/C_{\text{лиг}} < 100$ ), при дальнейшем увеличении концентрации ДНК наблюдается тушение флуоресценции (Рис.1б). Положение максимума флуоресценции не изменялась в ходе флуориметрического титрования. Данные позволяют предположить, что указанный краситель связывается с дц-ДНК. Различие в интенсивностях при недостатке и избытке ДНК могут быть связаны с различными моделями связывания (внешнее связывание, интеркаляция или укладывание в бороздку).

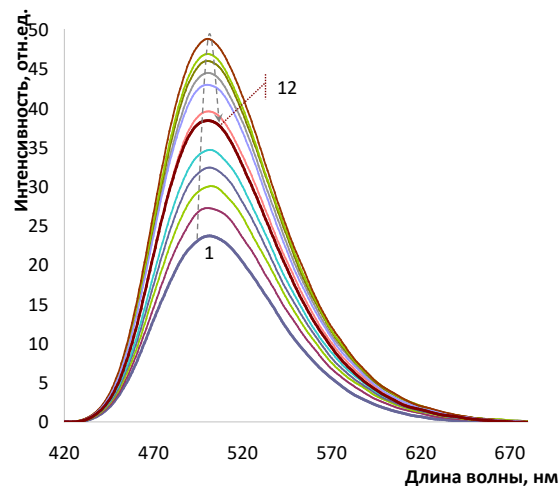


Рис.1б. Спектры флуоресценции красителя и его комплекса при различной концентрации ДНК: 0 – (1),  $2.8 \cdot 10^{-3}$  [моль/(л·пар осн.)] – (12),  $C_{\text{лиг}} = 2.3 \cdot 10^{-5}$  моль/л, растворитель – водный фосфатный буфер с pH=7.0,  $\lambda_{\text{возб.}} = 394$  нм.

зависимость  $C_K/C_{\text{своб. ДНК}}$  (где  $C_K$  – концентрация комплекса или связанного лиганда) от  $C_K$ , которая носит название «изотерма адсорбции», и определить численно константу связывания  $K_b$  по коэффициенту наклона прямой (Рис.2а).

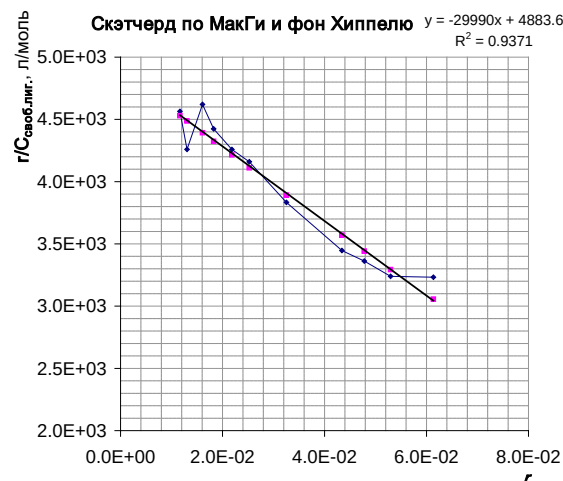


Рис.2б. График Скетчарда, построенный исходя из принципа исключения соседа МакГи и фон Хиппеля по данным изменения спектра поглощения.

использования метода были рассчитаны (уравнения 1-4) величины  $g_i$  и  $g_i/C_{\text{своб.лиг.}i}$ , значения которых построены в виде графика Скетчарда (Рис.2б). Определено более точное значение  $K$  и дополнительный параметр  $n$  – количество сайтов связывания лиганда, где  $C_{\text{днк } i}$  – суммарная

концентрация ДНК в растворе в  $i$ -ой точке, моль/(л·пар оснований);  $C_{K_i}$  – концентрация комплекса в конкретной точке титрования, моль/л;  $C_{\text{лиг.}}$  – концентрация лиганда (постоянна в ходе титрования), моль/л;  $C_{\text{своб.лиг.}i}$  – концентрация свободного лиганда в  $i$ -ой точке, моль/л;  $A_{\text{лиг.}}$ ,  $A_{\text{комп.}}$  и  $A_i$  – оптические плотности соответственно свободного лиганда, комплекса и раствора в  $i$ -ой точке титрования на длине волны с максимальными изменениями (373 нм).

$$C_{K_i} = C_{\text{лиг.}} \cdot \frac{A_{\text{лиг.}} - A_i}{A_{\text{лиг.}} - A_{\text{комп.}}} \quad (1)$$

$$C_{\text{своб.лиг.}i} = C_{\text{лиг.}} - C_{K_i} \quad (2)$$

$$r_i = \frac{C_{K_i}}{C_{\text{ДНК}_i}} \quad (3)$$

$$\frac{r_i}{C_{\text{своб.лиг.}i}} = K \cdot (1 - n \cdot r) \cdot \left( \frac{1 - n \cdot r}{1 - (n-1) \cdot r} \right)^{n-1} \quad (4)$$

Поскольку при образовании комплекса «лиганд-ДНК» вклад возможного образования второго типа связывания минимален по сравнению с первым, то мы приняли, что лиганд занимает конкретный тип реакционного центра матрицы ДНК. А также предположили по кривой титрования, что происходит некооперативное связывание, для которого произвели расчет по соответствующей формуле (параметр кооперативности близок к 1). Расчет константы связывания и количества мест связывания по принципу МакГи и фон Хиппеля был произведен посредством программы «Origin»: для поглощения –  $K=4.9 \cdot 10^3 \text{ М}^{-1}$ ,  $n=3.74$ , для флуоресценции –  $K=2.36 \cdot 10^3 \text{ М}^{-1}$ . По количеству мест связывания было установлено, что на каждом реакционном центре дц-ДНК может быть связано  $n>1$  молекул лиганда.

Для количественной оценки эффективности использования световой энергии в процессе данной фотохимической реакции был произведен расчет квантовых выходов флуоресценции. Квантовые выходы флуоресценции определяли в кювете с длиной оптического пути 1 см в насыщенных растворах при температуре  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ , флуоресцентный отклик наблюдали под углом  $90^\circ$  к возбуждающему свету. Искомое значение рассчитывали по формуле:

$$\varphi = \frac{S}{S_R} \times \frac{\varphi_R(1-10^{-A_R})}{(1-10^{-A})} \times \frac{n^2}{n_R^2}, \text{ где}$$

$A$ ,  $A_R$  – оптическая плотность анализируемого раствора и стандарта на длине волны возбуждения,  $S$  и  $S_R$  – площадь под кривой спектра флуоресценции анализируемого раствора и стандарта,  $n$  и  $n_R$  –

показатели преломления растворителей исследуемого образца и стандарта.

В качестве стандарта использовались: бисульфат хинина ( $\varphi_{\text{фл}}=0.55$ ) для красителя и кумарин-6 ( $\varphi_{\text{фл}}=0.78$ ) для комплекса стирилового красителя с ДНК. Квантовый выход флуоресценции красителя в водном буфере составил  $\varphi_{\text{фл}}=0.012$ , комплекса красителя с дц-ДНК –  $\varphi_{\text{фл}}=0.023$ . Связывание красителя с молекулой ДНК приводит к увеличению квантового выхода первого примерно в 2 раза, что может быть объяснено затруднением вращения вокруг одинарных связей и, как следствие, уменьшение вклада данного процесса безызлучательной релаксации возбужденного состояния связанного лиганда. Однако абсолютное значение квантового выхода флуоресценции комплекса невелико, и большая часть поглощенной энергии расходуется также на иные безызлучательные процессы. Также в случае комплекса можно ожидать увеличение вклада процесса переноса возбуждения от молекулы красителя на молекулу ДНК.

Таким образом, в данной работе на основании результатов оптической спектроскопии было показано образование ассоциата молекулы красителя с молекулой ДНК, произведён расчёт константы связывания, оценено количество мест связывания, рассчитаны квантовые выходы флуоресценции свободного красителя и в составе комплекса.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ 19-73-20187, подтверждение структуры красителя произведено при помощи ЯМР спектроскопии при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования и строения молекул ИХЭОС РАН.*

### Список литературы

1. Yutaka Kawabe, Sho Kato. Spectroscopic study of cyanine dyes interacting with the biopolymer DNA // Dyes and Pigments - J. Elsevier. - (2012). – Vol. 95. – P. 614-618.
2. Todor Deligeorgiev, Aleksey Vasilev, Stefka Kaloyanova, Juan J Vaquero. Styryl dyes – synthesis and applications during the last 15 years // Society of Dyers and Colourists, Color. Technol - J. Coloration Technology. - 2010. – P. 55–80.
3. James D. McGhee, Peter H. von Hippel. Theoretical Aspects of DNA-Protein Interactions: Co-operative and Non-co-operative Binding of Large Ligands to a One-dimensional Homogeneous Lattice // J. Mol. Biol. - (1974). - Vol. 86. – P. 469-489.

УДК 547-32

Колосков С.А., Мирошников В.С., Перевалов В.П.

## СИНТЕЗ ОЛИГОМЕРНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ЭПОКСИДНОЙ СМОЛЫ

**Колосков Сергей Анатольевич**, аспирант 1 года обучения факультета нефтегазохимии и полимерных материалов, e-mail: [koloss200@mail.ru](mailto:koloss200@mail.ru);

**Мирошников Владимир Сергеевич**, к.х.н., доцент кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20.

**Перевалов Валерий Павлович**, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия.

*Синтез новых олигомерных красителей актуален, поскольку разработка красителей, обеспечивающих окрашивание полимерных материалов в массе, позволяет расширить ассортимент продукции на основе поливинилхлорида. В результате работы были синтезированы красители способные реагировать с эпоксидными группами с образованием олигомерных красителей, а также новые олигомерные красители на основе эпоксидной смолы.*

**Ключевые слова:** олигомерные красители, модификация азокрасителей.

## THE SYNTHESIS OF OLIGOMERIC DYES BASED ON EPOXY RESIN

Koloskov S.A., Miroshnikov V.S., Perevalov V.P.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*The synthesis of new oligomeric dyes is relevant, since the development of dyes that provide dyeing of polymeric materials in bulk allows us to expand the range of products based on polyvinylchloride. As a result of the work, dyes capable of reacting to epoxy groups with the formation of oligomeric dyes and also new oligomeric dyes based on epoxy resin were synthesized.*

**Keywords:** oligomeric dyes, modification of azo dyes.

В связи с широким распространением полимерных материалов в современном мире, к красителям, предназначенным для их окраски, предъявляются все более жесткие требования. В настоящее время для окрашивания в массе полимерных термопластических материалов применяют органические пигменты и некоторые красители, молекулы которых не несут заряд, что, например, характерно для известных кислотных, основных или катионных красителей. Недостатками при использовании пигментов являются определенное ограничение цветовой гаммы, необходимость строго соблюдения их дисперсного состава и размера частиц и использование специальных добавок для равномерного распределения пигмента в массе полимера. Красители растворяются в полимере, но должны иметь в молекуле достаточно большой фрагмент, который удерживает краситель в массе полимерного материала и определяет его миграционную устойчивость в процессе эксплуатации. Так же такие красители должны обладать высокой светостойкостью, термостойкостью и, по возможности, улучшать потребительские свойства полимерных материалов [1]. Красители, содержащие в своем составе олигомерные группировки,

отвечают всем этим требованиям. Они отличаются дешевизной производства, простотой синтеза и способностью придавать окрашиваемому материалу дополнительную прочность [2, 3].

В литературе [2] приведен способ получения олигомерных красителей на основе эпоксидных смол. Возможность присоединения хромофорной системы к эпоксидной смоле обеспечивается реакционной способностью эпоксидной группы. Известно несколько функциональных групп способных к реакции с эпоксидными группами. Одной из них является карбоксильная группа, которая реагирует с эпоксидной группой с образованием эфиров [4].

В работе [2] при использовании желтого азокрасителя (а), на основе фенилметилпиразолона и антралиновой кислоты имеющий в своем составе карбоксильную группу (рис. 1), приведен синтез олигомерного красителя желтого цвета на основе эпоксидной смолы. О-положение карбоксильной группы обеспечивает полноту реакции красителя с эпоксидной смолой. Для расширения цветовой палитры олигомерных красителей, были синтезированы красные олигомерные красители на

основе модифицированных азокрасителей, содержащих карбоксильную группу в бензольном ядре в орто-положении к азогруппе. В качестве исходных хромофорных фрагментов использовались: пигмент красный Ж (b) и пигмент

алый (c) (рис. 1). Выбор данных хромофорных систем обусловлен высокими показателями светостойкости, достаточной термостойкости и подходящей окраской.

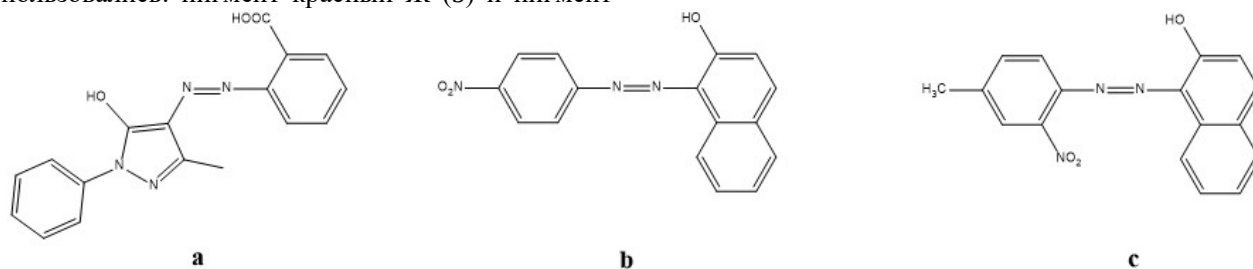


Рис. 1. Азокраситель, на основе фенилметилпиразолонa (a) и исходные азокрасители, пигмент красный Ж (b) и пигмент алый (c).

Синтез аналога пигмента красного Ж (7) осуществляли по схеме 1.

о-Толуидин (1) нитровали нитрующей смесью при охлаждении. В полученном 4-нитро-2-аминотолуоле (2) защищали аминогруппу ацилированием уксусным ангидридом. 4-Нитро-2-ацетаминотолуол (3) окисляли перманганатом калия в кислой среде. Полученную 4-нитро-2-

ацетаминобензойную кислоту (4) подвергали кислотному гидролизу в этаноле. Далее 4-нитро-2-аминобензойную кислоту (5) диазотировали нитритом натрия в кислой среде и сочетали с  $\beta$ -нафтолом с получением 2-((2-гидроксинафтол-1)-дiazенил)-4-нитробензойной кислоты (7).

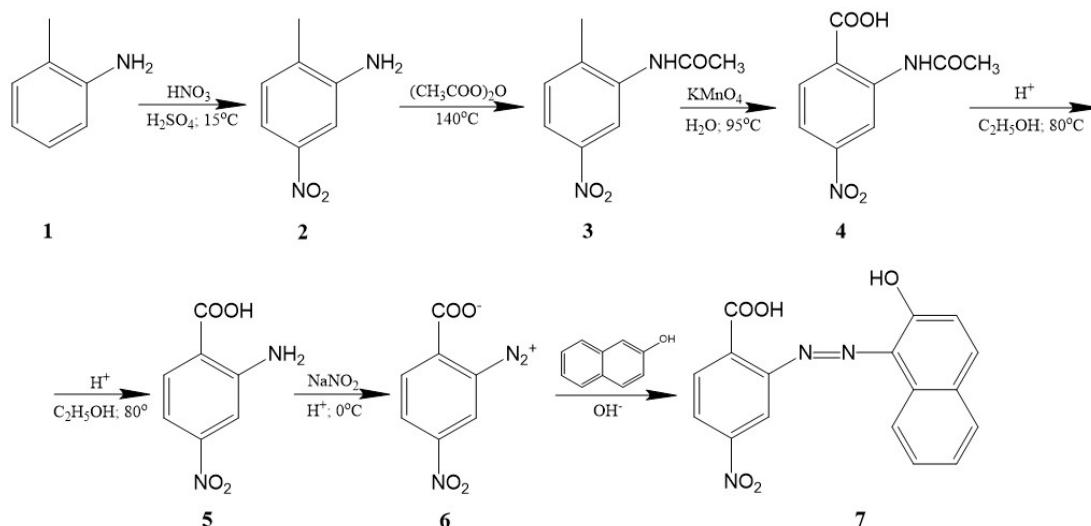


Схема 1. Синтез модифицированного пигмента красного Ж.

Синтез аналога пигмента алого (13) осуществляли по схеме 2.

Аминогруппу 2-амино-5-метилбензойной кислоты (8) защищали ацилированием уксусным ангидридом. Полученный 2-ацетамид-5-метилбензойной (9) кислоты нитровали азотной кислотой в уксусной кислоте при охлаждении. 2-Ацетамид-5-метил-3-нитробензойную кислоту (10) подвергали кислотному гидролизу в среде этанола при кипячении. Полученную 2-амино-5-метил-3-

нитробензойную кислоту диазотировали нитритом натрия в кислой среде и сочетали с  $\beta$ -нафтолом с получением 2-((2-гидроксинафтол-1)-5-метил-3-нитробензойной кислоты (13).

Полученные красители (7, 13) использовали для получения олигомерных красителей реакцией с олигоэпоксифиром (14) в присутствии триэтиламина при нагревании в среде инертного газа (схема 3).

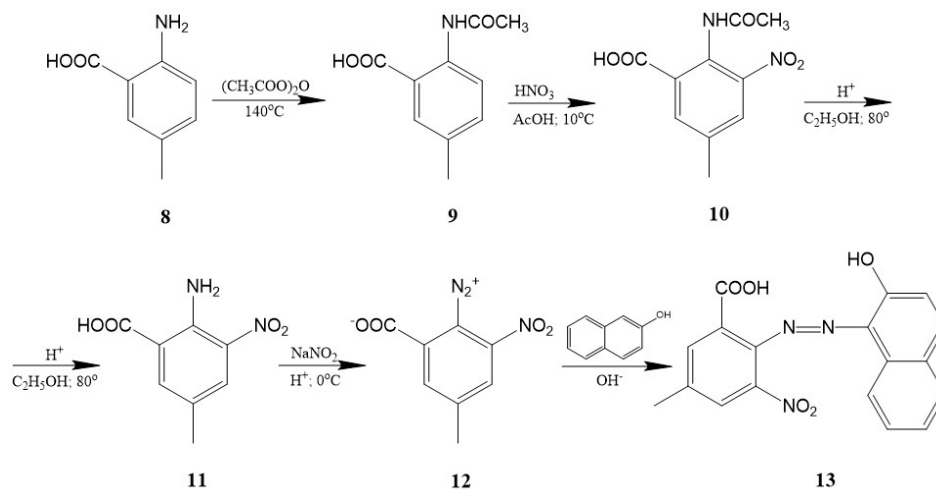


Схема 2. Синтез модифицированного пигмента алого.

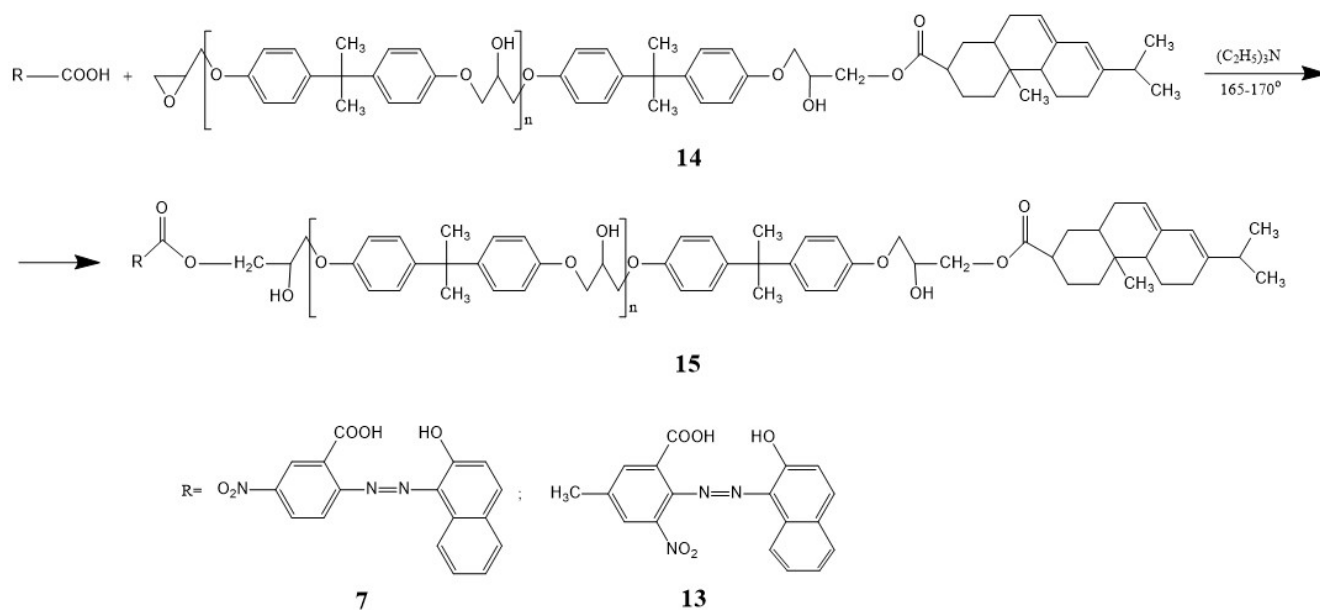


Схема 3. Синтез олигомерных красителей.

В результате работы были получены два олигомерных красителя красно-желтого и алого цвета. Показана возможность получения олигомерных красителей из азокрасителей, содержащих карбоксильную группу в бензольном ядре в орто-положении к азогруппе.

#### Список литературы

1. Барашков Н. Н. Структурно-окрашенные полимеры и материалы на их основе. – Москва: – Химия, 1987. – с. 80.
2. Хромов А. В. Синтез и изучение свойств красителей, содержащих олигомерные группировки: дис.... канд. хим. наук – Москва: Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научный центр НИОПИК», 2007. – с. 103-107.
3. Кербер М. Л., Виноградов В. М., Головкин Г. С. и др. Полимерные композиционные материалы: структура, свойства, технология. – СПб: – Профессия, 2008. – с. 42-47.
4. Пакен А. М. Эпоксидные соединения и эпоксидные смолы. – Ленинград: – Госхимиздат, 1962. – с. 51-55.

УДК547.814.1

Пешина Т.С., Баландина Е.С., Мирошников В.С., В.П. Перевалов

## СИНТЕЗ ФОТОХРОМНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ СПИРОПИРАНА ИНДОЛИНОВОГО РЯДА

**Пешина Татьяна Сергеевна**, обучающаяся 1 курса аспирантуры факультета нефтегазохимии и полимерных материалов; e-mail: entegra-x@mail.ru;**Баландина Екатерина Сергеевна**, обучающаяся 4 курса бакалавриата факультета нефтегазохимии и полимерных материалов; e-mail: nescchka@inbox.ru;**Мирошников Владимир Сергеевич**, к.х.н., доцент кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей; e-mail: star78@inbox.ru;**Перевалов Валерий Павлович**, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей; e-mail: pvp@muctr.ru;

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия, 125047, Москва, Миусская площадь, д. 9

*Целью данной работы является синтез ранее неопisanного производного спиропирана индолинового ряда на основе фенилгидразина, содержащего фенилсульфамидную группу, и 7-гидрокси-4-метил-8-формилкумарина.***Ключевые слова:** фотохромные системы, спиропираны, 4-гидразино-N-фенилбензолсульфонамид, гидроксиформилкумарины.

## SYNTHESIS OF PHOTOCHROMIC COMPOUNDBASED ON SPIROPYRAN OF INDOLINE SERIES FOR POLYMERS

Peshina T.S., Balandina E. S., Miroshnikov V.S., Perevalov V.P.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

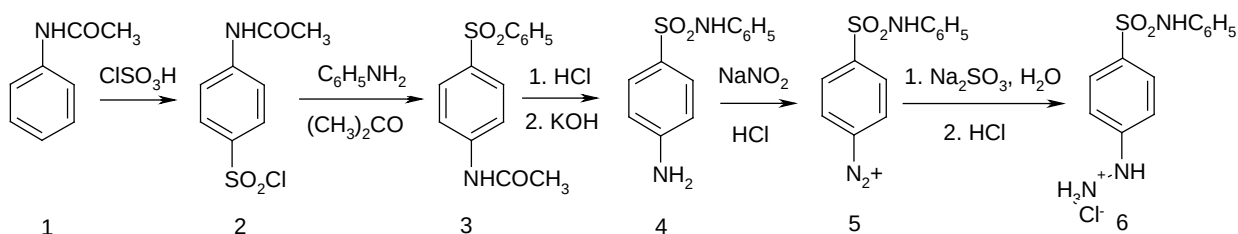
*The aim of this work was the synthesis of new derivative of spiropyran of indoline series based on 4-hydrazino-N-phenylbenzenesulfonamide and 7-hydroxy-4-methyl-8-formylcoumarin.***Keyword:** photochromic systems, spiropyrans, 4-hydrazino-N-phenylbenzenesulfonamide, hydroxyformylcoumarins.

Производные спиропирана представляют наиболее перспективный класс органических фотохромных соединений. Структурные превращения спиропиранов под действием температуры, электромагнитного излучения или механической силы позволяют применять их, например, в качестве механоактивных сенсоров в полимерных материалах [1], а также в качестве составной части полимерных систем доставки лекарств [2].

*1. Синтез соли индолия:*

Сульфированием ацетанилида **1** хлорсульфоновой кислотой был получен 4-ацетамидобензолсульфонилхлорид **2**. При взаимодействии сульфохлорида **2** с анилином в ацетоне был получен 4-ацетамидо-N-

фенилбензолсульфонамид **3** [3]. Для снятия защиты с аминогруппы был выбран метод кислотного гидролиза. В результате был синтезирован 4-амино-N-фенилбензолсульфонамид **4с** выходом 77%. Строение соединений **2-4** доказано с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии электронного удара. Затем 4-амино-N-фенилбензолсульфонамид **4** был продизотирован обратными методом - прибавлением щелочного раствора соединения и нитрита натрия **13** к 34%-ной соляной кислоте. Диазосоединение **5** было сразу использовано для дальнейшего восстановления сульфитом натрия до гидрохлорида гидразина **6** (Схема 1). Строение соединения **6** подтверждено по данным масс-спектрометрии.

Схема 1. Синтез гидрохлорида 4-гидразино-N-фенилбензолсульфонамида **6**.



5-N-Фенилсульфонамидо-2,3,3-триметил-3H-индол **7** был получен из соединения **6** внутримолекулярной конденсацией по методу Фишера при взаимодействии с метилизопропилкетон в ледяной уксусной кислоте [1]. Далее при нагревании индола **7** с йодистым гексилем был синтезирован йодид индолия **8** с выходом 57% (Схема 2). Строение соединений **7** и **8** доказано по данным масс-спектрометрии электронного удара. 2.Синтез гидроксиформилкумарина:

7-Гидрокси-4-метилкумарин **11** был получен по методу Пехмана из резорцина **9**. Затем для получения формильного производного **12** соединение **11** было проформилировано по методу Даффа уротропином в ледяной уксусной кислоте с добавлением соляной кислоты (Схема 3) [4].

## 2.Синтез спиропирана:

Спиропиран **13** был синтезирован из индолиевой соли **8** и гидроксиформилкумарина **12** с использованием пиперидина в среде этанола в качестве растворителя (Схема 4). Основание требовалось для образования *in-situ* 2-метилиндолина (основания Фишера) из соли индолия. В синтезе спиропиранов использование солей индолия более выгодно по сравнению с непосредственным использованием соответствующих оснований Фишера, так как соли индолия не только устойчивы к воздействию воздуха и влаги, но и как твердые вещества более удобны в применении. Строение новогоспиропирана **13** доказано по данным <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии электронного удара.

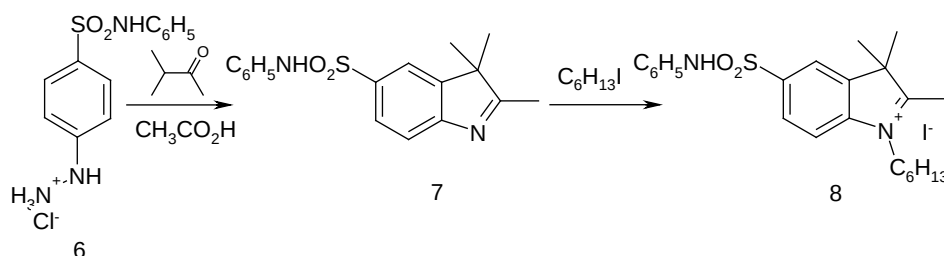


Схема 2. Синтез йодида 5-N-фенилсульфонамидо-1-гексил-2,3,3-триметил-3H-индолия **8**.

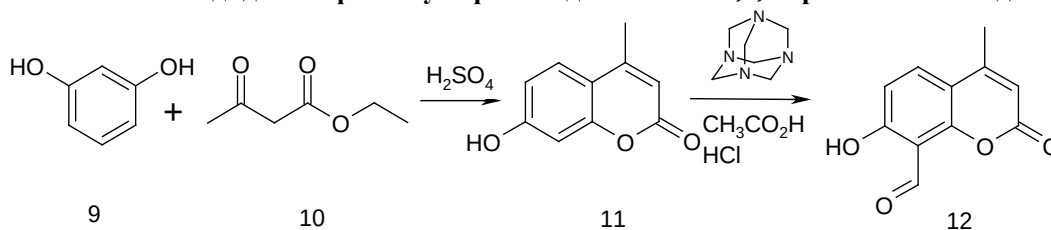


Схема 3. Синтез 7-гидрокси-4-метил-8-формилкумарина **12**.

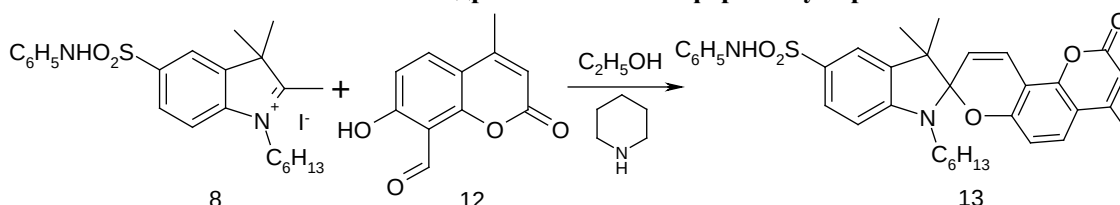


Схема 4. Синтез 1'-гексил-3',3',8-триметил-5'-N-фенилсульфонамидоспиро(индолин-2,2'-[2H,6H]пирано[6,5-f]-бензопиран-2-она) **13**.

## Список литературы

1. M. Schulz-Senft, P. J. Gates, F. D. Sonnichsen. Diversely halogenated spiropyrans: Useful synthetic building blocks for a versatile class of molecular switches // Dyes and Pigments.-2017. - Vol. 136.- P. 292-301.
2. L. Beauté, N. McClenaghan, S. Lecommandoux. Photo-triggered polymer nanomedicines: From molecular mechanisms to therapeutic applications // Adv. Drug Del. Rev. - 2019.-Vol. 138. - P. 148-166.

3. Hui-Zhen Zhang, Ponmani Jeyakkumar, Kannekanti Vijaya Kumar. Synthesis of novel sulfonamide azoles via C-N cleavage of sulfonamides by azole ring and relational antimicrobial study // NewJ.Chem.-2015. - Vol. 39.- P. 5776.
4. Bender R., Kanne D., Frarier J. D., Rapport H. Synthesis and derivitization of 8-acetylpsoralens. Acetyl migration during Claisen Rearrangement // J. Org. Chem. - 1983. - V. 48, № 16. - P. 2709-2719.

УДК 547.816.8

Короткова М.С., Мирошников В.С., Перевалов В.П.

## СИНТЕЗ НОВОГО ФОТОХРОМНОГО СОЕДИНЕНИЯ ИНДОЛИНОВОГО РЯДА

**Короткова Мария Сергеевна**, студент 1 курса магистратуры факультета нефтегазохимии и полимерных материалов; e-mail: maria.lime.1996@gmail.com;

**Мирошников Владимир Сергеевич**, к.х.н., доцент кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей; e-mail: star78@inbox.ru;

**Перевалов Валерий Павлович**, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей; e-mail: rvp@muctr.ru;

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва;  
Россия, 125047, Москва, Миусская площадь, д.9.

*Целью настоящей работы было получение фотохромного спиропирана индолинового ряда на основе 7-гидрокси-8-формилкумарин-3-карбоновой кислоты. Благодаря наличию карбоксильной группы и фотохромным свойствам полученный спиропиран можно быть использован в качестве УФ стабилизатора полимерных материалов.*

**Ключевые слова:** спиропиран, основание Фишера, кумаринкарбоновая кислота, фотохромизм.

## THE SYNTHESIS OF A NEW PHOTOCHROMIC COMPOUND OF AN INDOLINE SERIES

Korotkova M.S., Miroshnikov V.S., Perevalov V.P.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*The aim of the work was obtaining of a photochromic spiropyran of the indoline series based on 7-hydroxy-8-formylcoumarin-3-carboxylic acid. Due to the presence of carboxyl group and photochromic properties of this spiropyran can be used as UV stabilizes for polymeric materials.*

**Keywords:** spiropyran, Fisher's base, coumarin carboxylic acid, photochromism.

Фотохромизм – это обратимое фотоиндуцированное изменение цвета, основанное на внутримолекулярных перегруппировках, возникающих при облучении [1]. Среди большого числа классов органических фотохромов следует выделить спиропираны. Они обладают высоким квантовым выходом фотохромной реакции и многократной воспроизводимостью фотохромного цикла. Мероцианиновая и спиропирановая формы имеют различные физические и химические

свойства, а также обладают высоким цветовым контрастом. Вышеперечисленными свойствами можно управлять путем изменения пирановой и хроменовой части молекулы. Это обуславливает широкие возможности для применения хромофоров такого типа. Поэтому в настоящее время популярна разработка новых фотохромных систем и модификация уже существующих.

Синтез 2-метил-2,3-диметил-1-этил-индолинина 6 приведен на схеме 1.

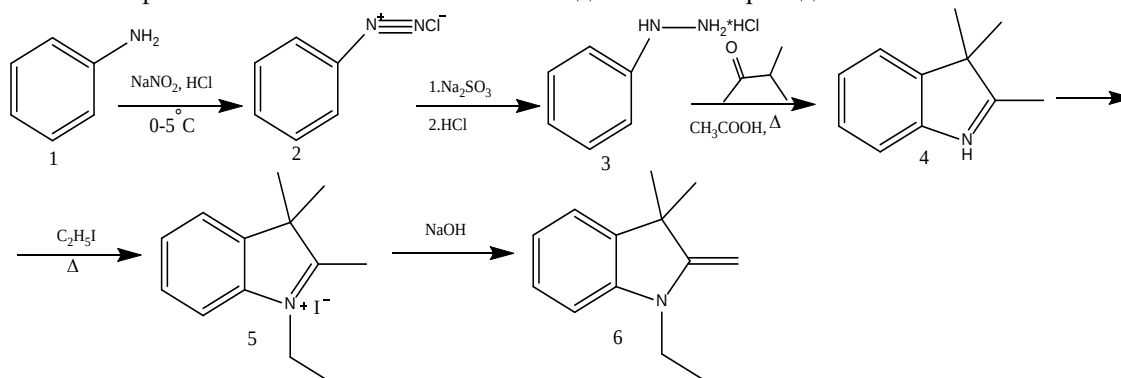


Схема 1. Синтез 2-метил-2,3-диметил-1-этил-индолинина.

Гидрохлорид фенилгидразина 3 с выходом 74% получали диазотированием анилина 1 в соляной кислоте с дальнейшим восстановлением полученного диазосоединения 2 сульфитом натрия. Продукт выделяли добавлением соляной кислоты.

Следующим этапом данной работы было получение 2,3,3-триметил-индолина 4 конденсацией гидрохлорида фенилгидразина 3 с метилизопропилкетонем в среде уксусной кислоты. Продукт выделяли экстракцией диэтиловым эфиром.

Дальнейшим взаимодействием соединения 4 с йодэтаном при кипении был получен йодид 2,3,3-триметил-1-этил-индолина 5.

Для получения основания Фишера 6 соединение 5 обрабатывали 30%-ным раствором гидроксида натрия с последующей экстракцией диэтиловым эфиром. Выход 2-метил-2,3-диметил-1-этил-индолинина 6 составил 21%.

Синтез 7-гидрокси-8-формилкумарин-3-карбоновой кислоты 11 представлен на схеме 2.

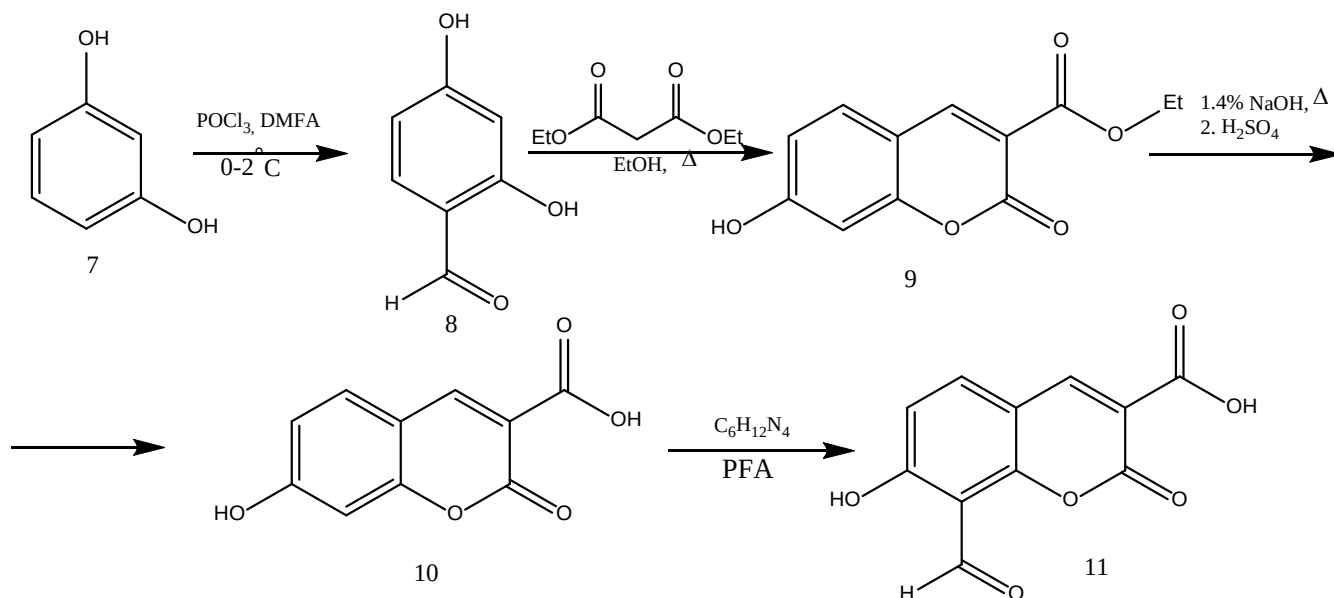


Схема 2. Синтез 7-гидрокси-8-формилкумарин-3-карбоновой кислоты.

Резорциловый альдегид 8 получали формилированием резорцина 7 по Вильсмайеру-Хааку. Последующей конденсацией 8 с малоновым эфиром в этаноле в присутствии каталитических количеств пиперидина был получен этиловый эфир 7-гидроксикумарин-3-карбоновой кислоты 9. В дальнейшем проводили его гидролиз 4%-ным раствором щелочи с получением соединения 10 7-Гидрокси-8-формилкумарин-3-карбоновую кислоту получали формилированием по Даффу уротропином

в полифосфорной кислоте с выходом 22%. Выход соединений, полученных по реакции Даффа, обычно составляет 10-40%. Однако особенность данного метода в том, что карбонильная группа вступает в орто-положение по отношению к гидроксильной группе [2].

Синтез 2,3-дигидро-7'-карбокси-1-этил-3,3-диметилспиро(2,2'-2'-Н-пирано[6,5-f]хроменон-6')индола (12) приведен на схеме 3.

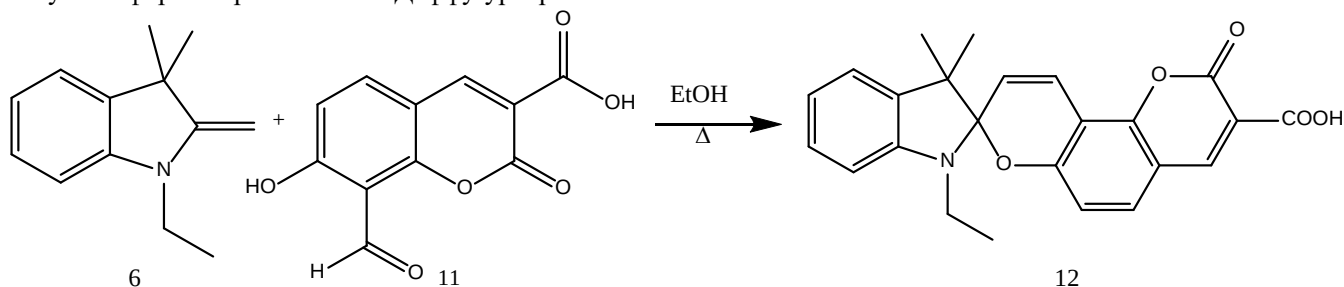


Схема 3. Синтез 2,3-дигидро-7'-карбокси-1-этил-3,3-диметилспиро(2,2'-2'-Н-пирано[6,5-f]хроменон-6')индола

Завершающей стадией данной работы был синтез спиропирана 12, который получили конденсацией соединений 6 и 11 в абсолютном этаноле. Выход полученного соединения составил 58%. Строение было подтверждено данными масс-спектрометрии электронного удара.

#### Список литературы

1. Барачевский В.А. Фотохромизм и его применение.—М.: Химия.—1977.— 216 с.
2. Общая органическая химия/Под ред. Д. Бартон и В. Д. Оллиса. Т. 2. Кислородсодержащие соединения./Под ред. Дж. Ф. Стоддарта,—Пер. с англ./Под ред. Н. К. Кочеткова и А. И. Усова. — М.: Химия. 1982. — 856 с., ил.

УДК 547

Ефимова А.С., Кутасевич А.В., Митянов В.С.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-НЕЗАМЕЩЁННЫХ N-ОКСИДОВ ИМИДАЗОЛОВ С АЛЬДЕГИДАМИ И НИТРИЛАМИ

**Ефимова Анна Сергеевна**, студентка 3 курса факультета бакалавриата нефтегазохимии и полимерных материалов; e-mail: annkramskaya@gmail.com;**Кутасевич Антон Викторович**, аспирант кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей; e-mail: kutasevich@muctr.ru**Митянов Виталий Сергеевич**, к.х.н., ассистент кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей; e-mail: mityanovvs@yandex.ru

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия  
125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20*Исследована реакция 2-незамещённых N-оксидов имидазола с альдегидами и СН-кислотами, содержащими нитрильную группу, показано что продуктами этой реакции являются производные (1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден)ацетонитрила. Условия реакции были оптимизированы с использованием ВЭЖХ.***Ключевые слова:** N-оксиды имидазола, многокомпонентная реакция, дипольное циклоприсоединение

## REACTION OF 2-UNSUBSTITUTED IMIDAZOLE N-OXIDES WITH ALDEHYDES AND NITRILES

Efimova A.S., Kutasevich A.V., Mityanov V.S

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*The reaction of 2-unsubstituted N-oxides of imidazole with aldehydes and CH-acids containing a nitrile group has been investigated; it was shown that the products of this reaction are (1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene) acetonitrile. Reaction conditions were optimized using HPLC.***Keywords:** Imidazole N-oxides, multicomponent reaction, dipolar cycloaddition. (1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene)acetonitrile

N-оксиды 2-незамещённых имидазолов обладают уникальным профилем реакционной способности, поэтому находят своё применение в катализе, в качестве ценных билдинг-блоков для синтеза различных гетероциклических соединений [1-5]. Кроме того, производные имидазола проявляют разнообразную биологическую активность [6], вследствие этого синтез новых производных имидазола имеет большое значение.

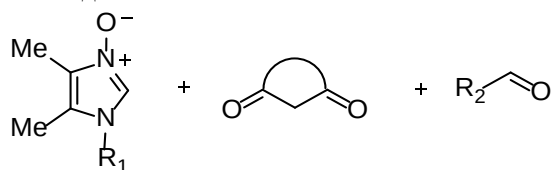


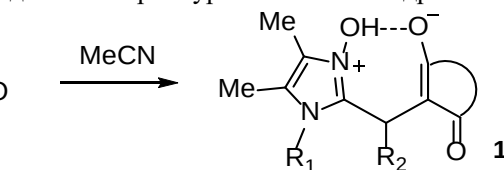
Схема 1. Трёхкомпонентная конденсация 2-незамещённых N-оксидов имидазолов с альдегидами и СН-кислотами

В продолжении этих исследований, было обнаружено, что если в данную реакцию в качестве СН-кислоты ввести малондинитрил, этиловый эфир цианоуксусной кислоты, либо 2-((4-хлорфенил)-сульфонилацетонитрил, то вместо ожидаемого продукта трёхкомпонентной конденсации, образуются соединения строения 2, не содержащее альдегидного фрагмента. Их строение было подтверждено методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии (схема 2).

Предполагается, что реакция начинается с образования продукта конденсации альдегида с СН-

кислотой, который вступает в [3+2] - дипольное циклоприсоединение с N-оксидом. Образующийся в результате нестабильный циклоаддукт подвергается циклораспаду с элиминированием молекулы альдегида (схема 3). В литературе описан похожий механизм для взаимодействия N-оксида имидазола с перфторпропиленом [7].

С помощью ВЭЖХ был проанализирован ход реакции на примере N-оксида 1-бензил-4,5-диметилимидазола с этилцианацетатом и 4-метоксибензальдегидом в различных растворителях и при добавлении разных количеств альдегида. Удалось установить, что в реакционной массе



остаётся значительное количество исходного альдегида, что свидетельствует о его каталитической функции. Найдены оптимальные условия синтеза

соединений **2**: нагревание в N,N-диметилформамиде в течении 4 часов при 100°C, в этих условиях выход конечного продукта составляет 96%.

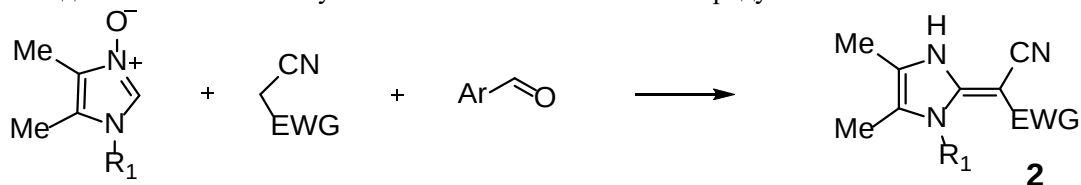


Схема 2. Взаимодействие 2-незамещенных N-оксидов с альдегидами и нитрилами

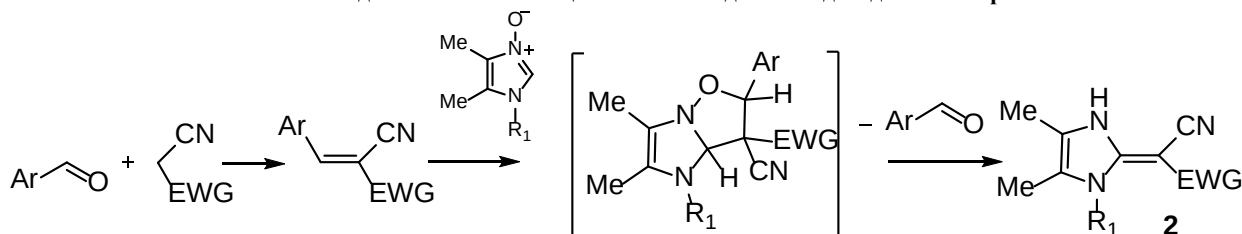


Схема 3. Предполагаемый механизм

Отметим, что если в реакцию с N-оксидом 1-бензил-4,5-диметилимидазола вводить продукт конденсации цианацетата с циклогексаноном, то соответствующее производное имидазола так же образуется (схема 4). Кроме того, если проводить реакцию без добавления альдегида и использовать в качестве растворителя бутанон, для некоторых N-

оксидов наблюдается образование продуктов **2** с высокими выходами.

2-((4-хлорфенил)-сульфилацетонитрил, используемый в качестве СН-кислоты был получен в результате алкилирования тиафенола 2-хлорацетонитрилом, с последующим окислением (схема 5).

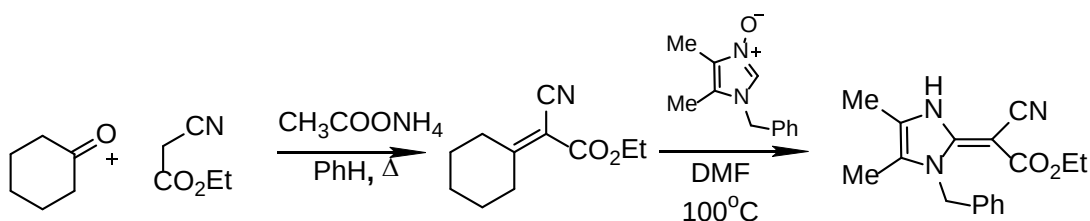


Схема 4. Синтез необходимого продукта с использованием циклогексанола

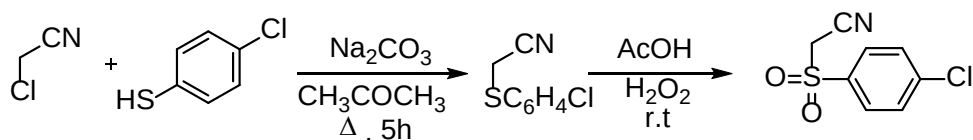


Схема 5. Получение 2-((4-хлорфенил)-сульфилацетонитрила

Используемые N-оксиды были получены аналогично методикам, ранее описанным в литературе [4].

#### Список литературы

1. Mloston, G.; Heimgartner, H. Recent Progress in the Chemistry of 2-Unsubstituted 1H-Imidazole 3-Oxides// Curr. Org. Chem. – 2016. Vol.20. №13. – P. 1359.
2. Sandtorv, A. H.; Törnroos, W.; Bjørsvik, H. Stille Cross-Coupling for the Functionalization of the Imidazole Backbone: Revisit, Improvement, and Applications of the Method // European J. Org. Chem. - 2015, Vol.2015. №16.- P. 3506-3512.
3. Campeau, L.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.; Villemure, E.; Sun, H.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M.;

Fagnou, K. J.// Am. Chem. Soc. – 2009. Vol.131. №9. – P. 3291-3306.

4. Mityanov, V. S.; Kutasevich, A. V.; Krayushkin, M. M.; Lichitsky, B. V.; Dudinov, A. A.; Komogortsev, A. N.; Koldaeva, T. Y.; Perevalov, V. P. // Tetrahedron.- 2017. Vol.73. №47.- P. 6669-6675.
5. Mloston, G.; Celeda, M.; Prakash, S. G. K.; Olah, G.; Heimgartner, H. Helv.// Chim. Acta.- 2000, Vol.83. №4.- P. 728-738.

6. . Boiani, M.; Cerecetto, H.; Gerpe, A.; Denicola, A.; Montero, D.; Escario, A.// Arch Pharm.- 2004. Vol.337. №5. – P. 259-270.
7. Loska, R.; Małosza, M. Simple method for the introduction of tetrafluoroethyl substituents into nitrogen heterocycles // Mendeleev Communications. – 2006. Vol. 16. № 3.- P. 161–163.

УДК 547.787.1

Подрезова А.Г., Кутасевич А.В., Митянов В.С.

## СИНТЕЗ НОВЫХ N-ОКСИДОВ ОКСАЗОЛОВ

**Подрезова Александра Геннадьевна**, студентка 3 курса бакалавриата факультета нефтегазохимии и полимерных материалов; e-mail: alexandra.podrezova@mail.ru

**Кутасевич Антон Викторович**, аспирант кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей; e-mail: kutasevich@muctr.ru

**Митянов Виталий Сергеевич**, к.х.н., ассистент кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей; e-mail: mityanovvs@yandex.ru

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

*В работе был получен ряд новых N-оксидов оксазолов на основе 2,6-дизамещенных ароматических альдегидов.*

**Ключевые слова:** оксазолы, N-оксиды оксазолов, перегруппировка.

## SYNTHESIS OF NEW OXAZOLE N-OXIDES

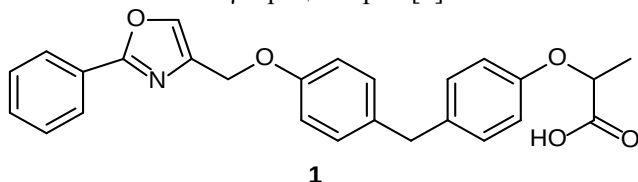
Podrezova A.G., Kutasevich A.V., Mityanov V.S.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*Research considers obtaining a number of new oxazole N-oxides and studying the synthetic potential of the reaction of their rearrangement under the influence of phosphorus oxychloride, thionyl chloride and acetic anhydride.*

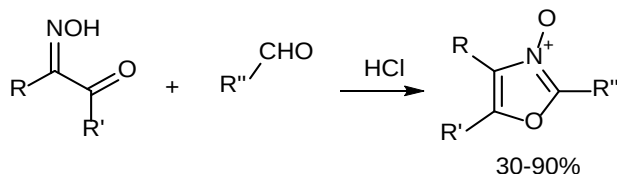
**Keywords:** oxazoles, oxazole N-oxides, rearrangement.

N-оксиды оксазолов вызывают большой интерес в связи с широкими возможностями по их использованию в качестве «билдинг-блоков» в синтезе разнообразных биологически активных соединений [1,2]. В частности, фрагмент оксазола входит в состав соединения **1** являющейся агонистом PPAR $\alpha/\gamma$  – рецепторов [3].



Основным методом синтеза N-оксидов оксазолов является конденсация монооксидов  $\alpha$ -дикетонов с альдегидами в присутствии хлороводорода в ледяной уксусной кислоте или этилацетате [4]. Как правило процесс проводят, пропуская сильный ток сухого хлороводорода через реакционную массу. Нами было показано, что реакция может быть проведена с тем же успехом в коммерчески доступном растворе 4M HCl в диоксане.

Следует отметить, что целевые продукты образуются и выделяются в виде стабильных гидрохлоридов без использования колоночной хроматографии.



R = Me, n-Pr, n-Bu, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Ph, Ac

R' = Me, Et, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

R'' = Ph, 4-Tol, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 9-anthracenyl, 2-OMe-1-naphtyl, 2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

**Схема 1. Конденсация монооксидов  $\alpha$ -дикетонов с альдегидами**

Несмотря на то что этот метод синтеза известен давно, синтетический потенциал N-оксидов оксазолов систематически не исследовался. Наибольший интерес представляют реакции N-оксидов 4-метилоксазолов с POCl<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub> или Ac<sub>2</sub>O в результате которых образуются 4-хлорметил или 4-ацетоксиметилоксазолы соответственно.

Механизм данной реакции достоверно не установлен, что связано в первую очередь с недостатком экспериментальных данных. Так, в литературе нет примеров перегруппировки N-оксидов оксазолов, содержащих в 4 положении оксазольного кольца заместители отличные от метильной группы.

Одна из предложенных схем протекания процесса [5] включает образование кратной связи между оксазольным кольцом и ароматическим заместителем во втором положении.

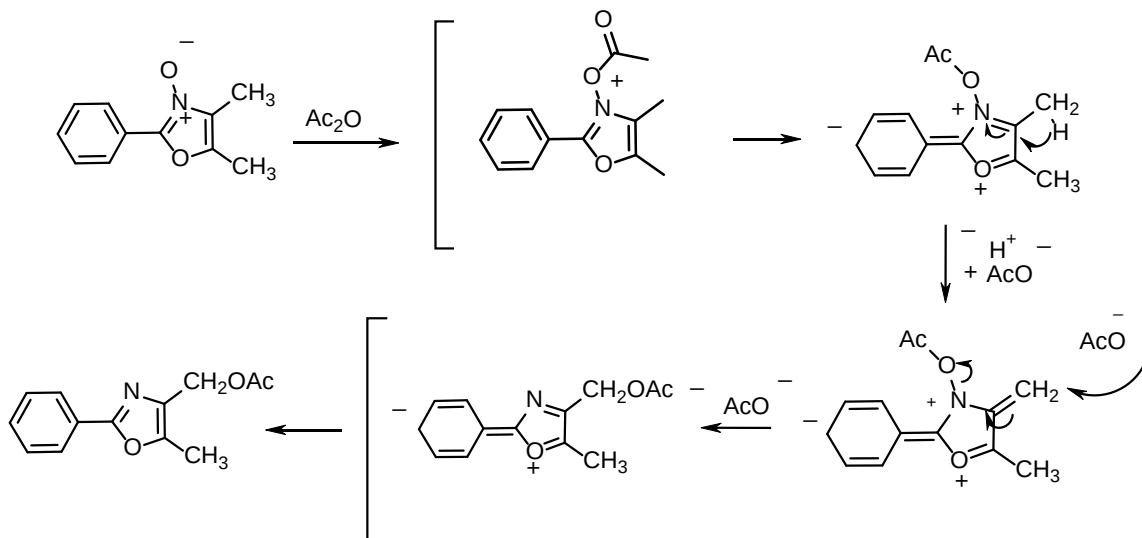


Схема 2. Предполагаемый механизм перегруппировки

В случае реализации данного механизма успешное протекание процесса должно главным образом зависеть от возможности сопряжения оксазольного и бензольного колец, что сильно зависит от наличия и природы заместителей в положениях 2 и 6 арильного заместителя.

Для систематического исследования перегруппировки в данной работе нами был синтезирован ряд новых *N*-оксидов оксазолов, содержащих различные заместители в 4 положении оксазольного кольца, а также производные на основе 2,6-дизамещенных бензальдегидов.

Исходные монооксиды  $\alpha$ -дикетонных были получены нитрозированием соответствующих карбонильных соединений.

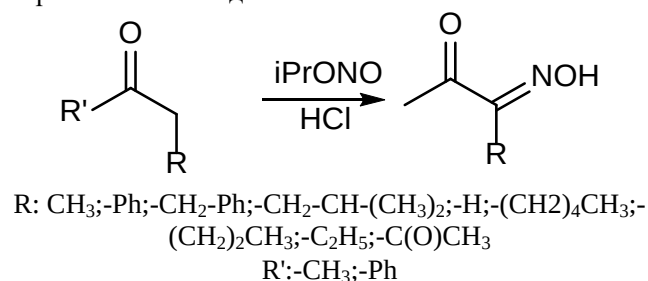


Схема 3. Нитрозирование карбонильных соединений

Строение всех полученных соединений было подтверждено данными <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

### Библиографический список

1. He S., Li K., Lin B., Hu Z., Xiao J., Hu X., Wang A.Q., Xu X., Ferrer M., Southall N., Zheng W., Aubé J., Schoenen F.J., Marugan J.J., Liang T.J., Frankowski K.J.// J Med Chem. – 2017. Vol. 60. № 14. – P. 6364-6383
2. Zhang, H.; Yan, P. F.; Zhang, G. L. Preparation of 2-(1-Chloroalkyl)-4, 5-dimethyloxazoles and (E)-2-Alkenyl-4, 5-dimethyloxazoles // Synthesis (Stuttg). – 2006. Vol. 11. – P. 1763-1766.
3. L. Piemontese, C. Cerchia, A. Laghezza, P. Ziccardi, S. Sblano, P. Tortorella, V. Iacobazzi, V. Infantino, P. Convertini, F. D. Piaz, A. Lupo, V. Colantuoni, A. Lavecchia, F. Loiodice// Eur. J. Med. Chem. – 2017. Vol.127 - P. 379-397.
4. Goto Y., Yamazaki M., Hamana M. Studies on azole compounds. III. Reactions of oxazole N-oxides with phosphoryl chloride and acetic anhydride// Chem. Pharm. Bull., - 1971. Vol. 19. №10. - P. 2050—2057.
5. Turchi I.J., Dewar M.J.S. Chemistry of oxazoles// Chemical Reviews, - 1975, Vol. 75. №4. - P. 428 – 430.





Бисстириловое производное дипиридина 19 не удалось получить, используя данный метод. Поэтому получение целевого продукта 19 проводили трехстадийно. На первом этапе осуществляли метилирование 2-метилпиридина 16 по известной методике [4]. Далее 17 конденсировали с альдегидом 3 в присутствии пирролидина и на последней стадии диметилировали соединение 18 нагреванием в диметиланилине (схема 3). Бисстириловое производное 2,3,3-триметилиндолина 21 было получено методом конденсации реагентов в основных условиях, в присутствии метилата натрия.

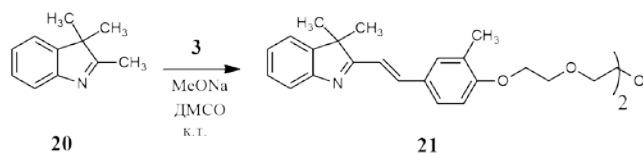


Схема 4. Синтез соединения 21

Выходы, полученных в ходе представленных на схемах 2-4 реакций моно- и бис-стирилгетероциклов, приведены в таблице 1.

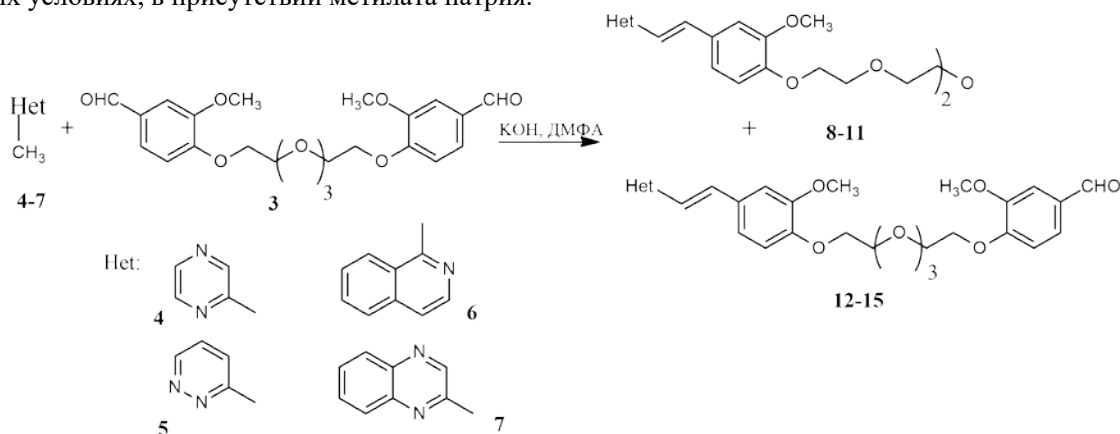


Схема 2. Общий принцип получения бисстирилов 8-15

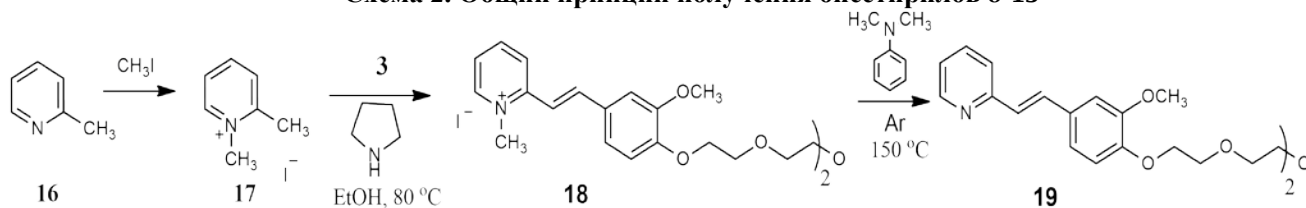


Схема 3. Синтез соединения 19

Таблица 1. Выходы моно- и бис-стирилгетероциклов

| Гетероцикл | Биспродукт | Выход(%) | Монопродукт | Выход (%) |
|------------|------------|----------|-------------|-----------|
| 4          | 8          | 6        | 12          | 27        |
| 5          | 9          | -        | 13          | -         |
| 6          | 10         | 15       | 14          | 20        |
| 7          | 11         | 30       | 15          | 15        |
| 16         | 19         | 23       | -           | -         |
| 20         | 21         | 45       | -           | -         |

Как видно из данных табл.1, продукты 9 и 13 выделены не были.

#### Экспериментальная часть

(3-бромпропокси)-3-метоксибензальдегид (3)

Смесь ванилина 1 (5.00 г, 32.9 ммоль), 1,11-дихлор-3,6,9-триоксаундекан 2 (2.54 г, 11.0 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.03 г, 21.9 ммоль) и ДМФА (25мл) перемешивали в течение 54 часов при температуре 800С. Реакционную массу охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали хлористым метилом. Органическую фракцию упаривали, а затем его очищали методом колоночной хроматографии, элюент: гексан- этилацетат, 1-1. Получено 2.19 г (выход 43%). Температура плавления 45-470С.

Общая методика для соединений 8-15

К раствору бисальдегида 3 и гетероцикла в ДМФА добавляли гидроксид калия. После перемешивания при комнатной температуре в течение определенного времени добавляли воду и экстрагировали хлороформом (4x10 мл). Органический экстракт упаривали, остаток чистили методом колоночной хроматографии на силикагеле.

2,2'-(1E,1'E)-2,2'-(4,4'-(2,2'-(2,2'-оксибис(этан-2,1-диил) бис(окси)) бис (этан-2,1-диил))бис(окси)бис(3-метокси-4,1-фенилен))бис(этен-2,1-диил) дипиразин(8)

По общей методке из бисальдегида 3 (300 мг, 0.65 ммоль) и 2-метилпиридина (122 мг, 1.30 ммоль) в 2 мл ДМФА и гидроксида калия (146 мг, 2.60 ммоль). Очистка методом колоночной

хроматографии на SiO<sub>2</sub> смесью этилацетат- метанол (1-1). Получено 0.019 мг (выход 6%);

Одновременно в реакции было получено 0.080 г (Е)-3-метокси-4-(2-(2-(2-(2-метокси-4-(2-(2-метокси-4-(2-метокси-4-(2-метокси-4-фенил)винил)фенокси)этокси)этокси)этокси)бензальдегид (12) (выход 27%).

1,1'-((1Е,1'Е)-((((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этен-2,1-диил))бис(окси))бис(3-метокси-4,1-фенил))бис(этен-2,1-дил))дизохинолин (10)

К раствору бисальдегида 3 (0.30 г, 0.65 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавили 1-метилизохинлин 6 (0.28 г, 1.95 ммоль) и КОН (0,15 г, 2.59 ммоль). Реакция шла при перемешивании и комнатной температуре в течение 25 часов. После реакцию массу разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой упарили в вакууме. Разделяли смесь при помощи флеш-хроматографа (на силикагеле, элюент - этилацетат). Получено 0.052 г продукта 10 (выход 15%). Температура плавления 70-72°C.

Одновременно было получено 0.054 г (выход 20%) продукта 14. (Е)-4-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(изохинолин-1-ил)винил)-2-метоксифенокси)этокси)этокси)этокси)этокси)-3-метоксибензальдегид (14)

2,2'-((1Е,1'Е)-2,2'-(4,4'-(2,2'-(2,2'-оксибис(этан-2,1-диил)бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(3-метокси-4,1-фенил)бис(этен-2,1-диил)дихинокалин (11)

К раствору бисальдегида 3 (0.39 г, 0.85 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавили 2-метилхинокалин 7 (0.24 г, 1.70 ммоль) и КОН (0,19 г, 3.4 ммоль). Реакция шла при перемешивании и комнатной температуре в течение 22 часов. После реакцию массу экстрагировали четыреххлористым углеродом и водой. Органический слой упарили в вакууме. Разделили смесь при помощи флеш-хроматографа (на силикагеле, элюент - этилацетат). Получено 0.079 г продукта 11 (выход 30%).

Одновременно в реакции было получено 0.038 г (выход 15%) продукта 15 (Е)-3-метокси-4-(2-(2-(2-(2-(2-(2-метокси-4-(2-(хинокалин-2-ил)винил)фенокси)этокси)этокси)этокси)этокси)бензальдегид (15)

2,2'-((1Е,1'Е)-((((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(3-метокси-4,1-фенил)бис(этен-2,1-диил))бис(1-метилпирдин-1-иум) (18)

К раствору бисальдегида 3 (0.18 г, 0.25 ммоль) и 1,2-диметилпиридин 17 (0.10 г, 0.51 ммоль) в 10 мл этанола добавляли пирролин (0.05 мл). Реакционную массу выдерживали при перемешивании при 80°C в течение 10 часов, затем охлаждали и растворитель упаривали в вакууме. К

остатку добавляли этилацетат и декантировали для удаления непрореагировавшего альдегида 3. Получено 0.23 г (выход 70%).

2,2'-((1Е,1'Е)-((((оксибис(этен-2,1-диил))бис(окси))бис(этен-2,1-диил))бис(окси))бис(3-метокси-4,1-фенил)бис(этен-2,1-диил))дипиридин (19)

Полученное соединение 18 (0.225 г, 0.35 ммоль) диметилировали с диметиланилином (4.660 г, 38.5 ммоль), продувая аргоном, в течение 3 часов при 150°C. Продукт выделяли при помощи флеш-хроматографии. Получено 0.052 г (выход 23%).

2,2'-((1Е,1'Е)-((((оксибис(этен-2,1-диил))бис(окси))бис(этен-2,1-диил))бис(окси))бис(3-метил-4,1-фенил)бис(этен-2,1-диил))бис(3,3-диметил-3Н-индол) (21)

К раствору бисальдегида 3 (0.200 г, 0.43 ммоль) в 2 мл ДМСО добавляем триметилиндол 20 (0.137 г, 0.86 ммоль) и метилат натрия (0.046 г, 0.86 ммоль). После 72 часов перемешивания при комнатной температуре добавили воду (5 мл), выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из гептана. Получено 0.276 г (выход 45%). Температура плавления 36-38°C.

#### Заключение

Таким образом, предложены пути синтеза и получены неописанные ранее стироловые производные азагетероциклов.

*Работа выполнена при поддержке РНФ (грант №19-43-04127). Установление структуры соединений проведено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИХЭОС РАН.*

#### Список литературы

1. Shindy H. A. Synthesis of different classes of six membered heterocyclic cyanine dyes //Revue roumaine de chimie. – 2014. – Vol. 59. – №. 2. – P. 117-123.
2. Chernikova E. Y. et al. Multistep assembling via intermolecular interaction between (bis) styryl dye and cucurbit [7] uril: Spectral effects and host sliding motion // Dyes and Pigments. – 2016. – Vol. 131. – P. 206-214.
3. Bahner C. T. et al. Di- and tri-methoxystyryl derivatives of heterocyclic nitrogen compounds //Arzneimittel-Forschung. – 1981. – Vol. 31. – №. 3. – P. 404-406.
4. Cesaretti A. et al. A cationic naphthyl derivative defies the non-equilibrated excited rotamers principle //Physical Chemistry Chemical Physics. – 2017. – Vol. 19. – №. 7. – P. 5262-5272.

УДК 547.779.1

Сайфутярова А.Э., Рустамова Д.А., Гулакова Е.Н.

## СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ВИНИЛВЕРАТРОЛА

**Сайфутярова Алина Эдуардовна**, аспирант 2 года обучения факультета нефтегазохимии и полимерных материалов, e-mail: baykova.alina@gmail.com;**Рустамова Дина Афизовна**, бакалавр 4 курса факультета нефтегазохимии и полимерных материалов; Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия 125047, Москва, Миусская площадь, д. 9.**Гулакова Елена Николаевна**, к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН;

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН), Москва, Россия 119991, ГСП-1, Москва, 119334, ул. Вавилова, 28.

*В настоящей работе синтезированы впервые два производных 4-винилвератрола 6 и 7. Все соединения охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.***Ключевые слова:** бензотиазол, стирильные красители, конденсация альдольного типа.

## SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC DERIVATIVES OF 4-VINYLVÉRATROL

Saifutyarova A.E., Rustamova D.A., Gulakova E.N.\*

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

\*A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences

*In this work, for the first time, two derivatives of 4-vinylveratrol 6 and 7 were synthesized. All compounds are characterized by NMR spectroscopy and mass spectrometry.***Keywords:** benzothiazole, styryl dyes, aldol type condensation.

## Введение

Одной из актуальных проблем в медицине является разработка подходов к созданию «умных» лекарственных препаратов, способных изменять свою активность под действием внешних факторов, распознавать и воздействовать на больные органы. Регулирование активности терапевтических препаратов позволило бы уменьшить побочные эффекты, обеспечить точную доставку в нужный орган. В этой связи является привлекательной идеей использование молекулярных переключателей на основе гетероароматических соединений для управления процессами в биомолекулах.

Ранее мы обнаружили [1-3], что облучение светом гетероциклических производных 4-винилвератрола, в зависимости от природы гетероциклического заместителя и условий фотолиза, может приводить к протеканию трех типов фотохимических реакций, а именно E-Z-изомеризации, [2+2]-фотоциклоприсоединению и реакции фотоциклизации с образованием поликонденсированных гетероароматических катионов (схема 1).

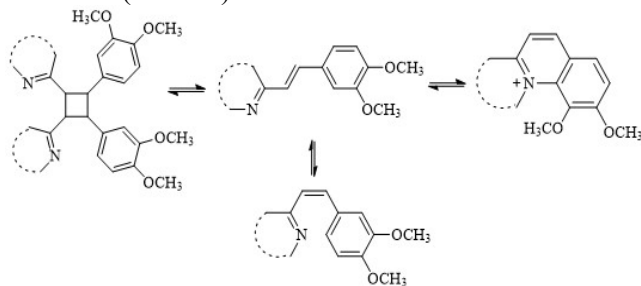


Схема 1. Реакция фотоциклизации

В данной работе представлялось интересным получение новых гетероциклических производных 4-винилвератрола, замещенных при двойной C=C связи, на основе 2-метилбензотиазола (Рис.1).

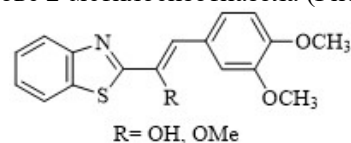


Рис. 1

## Результаты и обсуждение

Представленная работа является частью исследований фотохимических трансформаций стирильных красителей - гетероциклических производных 4-винилвератрола, проводящихся в лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН.

В данной статье представлен синтез новых потенциально биологически активных соединений на основе 4-винилвератрола.

На первом этапе были получены прекурсоры 3 и 4 (схема 2). Выбор в качестве гетероциклической компоненты целевых стирильных красителей бензотиазола обусловлен его хорошо известными физиологически-активными свойствами [4,5].

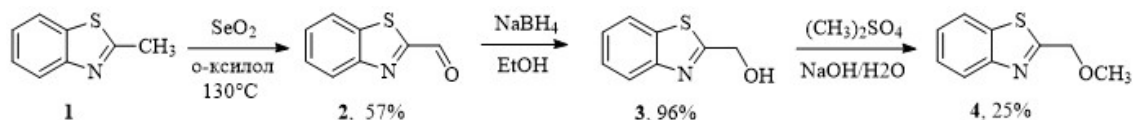


Схема 2. Получение соединений 3 и 4

Окисление 2-метилбензотиазола (1) до бензотиазол-2-карбальдегида (2) с последующим его восстановлением до спирта 3 осуществляли по известным методикам. Метилирование 3 проводили с использованием в качестве метилирующего агента диметилсульфата.

На следующем этапе нашей работы была проведена конденсация 3 с вератровым альдегидом (5) в основных условиях (схема 3).

Согласно данным ЯМР-спектроскопии, целевой продукт был выделен в виде смеси 6а и его кето-формы 6б в соотношении 1:1.

Далее было осуществлено несколько попыток получить метоксизамещенный стирилбензотиазол 7, используя различные условия проведения конденсации реагентов. Однако, единственно возможным способом его получения оказалась конденсация реагентов 4 и 6 в этаноле в присутствии пирролидина (схема 4).

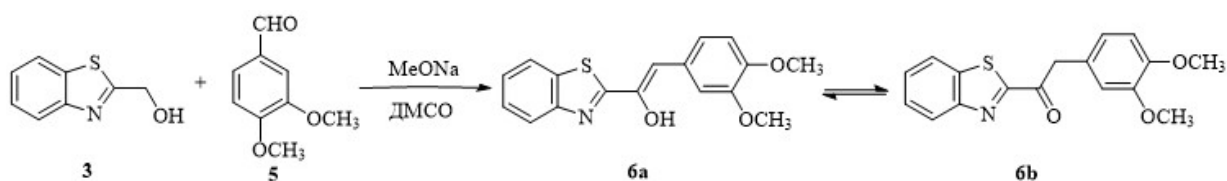


Схема 3. Получение соединения 6

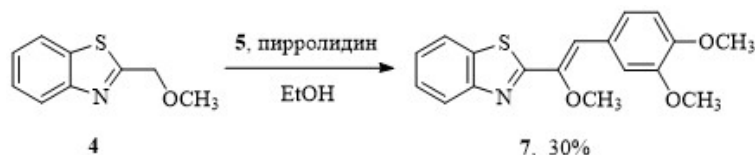


Схема 4. Получение соединения 7

Все полученные в работе соединения охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии.

#### Экспериментальная часть

##### Бензо[d]тиазол-2-карбальдегид (2):

К раствору 2-метилбензо[d]тиазола (1) (1.50 г, 10.05 ммоль) в *o*-ксилоле (10 мл), нагретому до 130°C, добавляли диоксид селена (1.44 г, 12.97 ммоль). Реакцию проводили при 130°C в течение 15 часов. Затем неорганический осадок из реакционной массы отфильтровывали, а маточник упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – бензол:метилен, 4:1. Получили 0.93 г 2. Выход 57%;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ м.д., J Гц): 7.57-7.65 (м, 2H, H-5, H-6), 8.01-8.03 (д, 1H, H-4, 3J=8.0), 8.24-8.26 (д, 1H, H-7, 3J=8.0), 10.18 (с, 1H, CHO).

##### Бензо[d]тиазол-2-илметанол (3):

К суспензии борогидрида натрия (0.25 г, 6.84 ммоль) в абсолютном этаноле (3 мл), охлажденной до 0°C, прикапывали раствор 2 (0.56 г, 3.42 ммоль) в абсолютном этаноле (8 мл). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2.5 часов. Затем в полученную смесь добавляли сухой ацетон (4.5 мл) и перемешивали 30 минут. Далее к реакционной массе приливали концентрированную бромоводородную кислоту до pH=5 и упаривали растворитель при пониженном давлении. Осадок разбавляли серным эфиром (5 мл), и экстрагировали 40% гидроксидом натрия с pH=12 (8×25 мл). Органический экстракт упаривали при пониженном давлении. Получили 0.56 г 3. Выход 96%;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ м.д., J Гц): 5.10 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.38-7.42 (т, 1H, H-5), 7.48-7.51 (т, 1H, H-6), 7.89-7.91 (д, 1H, H-4, 3J = 8.0), 7.99-8.01 (д, 1H, H-7, 3J = 8.0).

##### 2-(метоксиметил)-бензо[d]тиазол (4):

К раствору 3 (0.10 г, 0.60 ммоль) и гидроксида натрия (0.04 г, 0.97 ммоль) в воде (3 мл) добавляли диметилсульфат (0.09 г, 0.79 ммоль) при 0°C. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем реакционную массу разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (7×10 мл). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – этилацетат:бензол, 1:10. Органический экстракт упаривали при пониженном давлении. Получили 0.03 г 4. Выход 25%;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ м.д., J Гц): 3.55 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.88 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.38-7.42 (т, 1H, H-5), 7.47-7.51 (т, 1H, H-6), 7.90-7.92 (д, 1H, H-4, 3J = 8.0), 8.00-8.02 (д, 1H, H-7, 3J = 8.0).

##### 1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)этанол (6а) и 1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)этан-1-он (6б):

К раствору 3 (0.12 г, 0.74 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли вератровый альдегид (5) (0.12 г, 0.74 ммоль) и метилат натрия (0.04 г, 0.74 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 7 дней. Затем реакционную массу очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – петролейный эфир:этилацетат, 4:1. Органический экстракт упаривали при пониженном давлении. Получили 0.03 г 6. Выход 14%;

<sup>13</sup>C ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ: 13.62, 19.97, 54.89, 55.07, 59.69, 75.74, 76.05, 76.31, 76.57, 110.69, 110.93, 111.29, 118.92, 119.87, 121.89, 122.60, 122.63, 124.80, 125.83, 133.30, 134.14, 135.03, 135.17, 148.76, 148.99, 153.14, 153.45, 170.11, 171.47, 175.54;

**1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)этанол (6a):**

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ м.д., J Гц): 3.62 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.18-5.19 (д, 1H, H-b', 3J = 6.0), 6.78-6.80 (д, 1H, H-5, 3J = 12.0), 6.96 (с, 1H, H-2), 6.95-6.97 (д, 1H, H-6, 3J = 12.0), 7.39-7.42 (т, 2H, H-12, H-13), 7.92-7.93 (д, 1H, H-14, 3J = 6.0), 7.97-7.98 (д, 1H, H-11, 3J = 6.0);

**1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)этан-1-он (6b):**

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ м.д., J Гц): 3.70 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.01-5.02 (д, 2H, H-b, 3J = 6.0), 6.84-6.85 (д, 1H, H-5', 3J = 6.0), 6.89-6.90 (д, 1H, H-6', 3J = 6.0), 7.05 (с, 1H, H-2'), 7.47-7.49 (д, 1H, H-14', 3J = 12.0), 7.50-7.51 (д, 2H, H-11', 3J = 6.0), 8.00-8.03 (т, 2H, H-12', H-13').

**2-2-(3,4-диметоксифенил)-1-метоксивинилбензо[d]тиазол (7):**

К раствору **4** (0.05 г, 0.27 ммоль) в метиловом спирте (5 мл) добавляли по каплям пирролидин (0.08 г, 0.27 ммоль). Далее добавляли вератровый альдегид (**5**) (0.05 г, 0.27 ммоль). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 7 дней. Затем реакционную массу очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – петролейный эфир:этилацетат, 4:1. Органический экстракт упаривали при пониженном давлении. Получили 0.03 г **7**. Выход 30%;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ м.д., J Гц): 3.51 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.84 (с, 1H, H-b), 6.90-6.92 (д, 1H, H-5, 3J = 8.0), 6.97-6.99 (д, 1H, H-6, 3J = 8.0), 7.01 (с, 1H, H-2), 7.43 (т, 1H, H-12), 7.51 (т, 1H, H-13), 7.95-7.97 (д, 1H, H-11, 3J = 8.0), 8.05-8.07 (д, 1H, H-14, 3J = 8.0).

## Заключение

Таким образом, предложены пути синтеза получения производных 4-винилвератрола с донорными заместителями при двойной C=C связи.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант №19-43-04127). Установление структуры соединений проведено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

## Список литературы

1. Fedorova O. A. et al. A photochemical electrocyclization of the benzothiazolyphenylethenes involving a CN bond formation //Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2008. – Vol. 196. – №. 2-3. – P. 239-245.
2. Gulakova E. N. et al. Regiospecific C–N Photocyclization of 2-Styrylquinolines //The Journal of organic chemistry. – 2014. – Vol. 79. – №. 12. – P. 5533-5537.
3. Aliyev T. M. et al. Regiospecific Photocyclization of Mono-and Bis-Styryl-Substituted N-Heterocycles: A Synthesis of DNA-Binding Benzo [c] quinolizinium Derivatives //The Journal of organic chemistry. – 2016. – Т. 81. – №. 19. – С. 9075-9085.
4. Condurso C. et al. Influence of drying technologies on the aroma of Sicilian red garlic //LWT. – 2019.
5. Zakaria Z. A. et al. Antinociception of petroleum ether fraction derived from crude methanol extract of Melastoma malabathricum leaves and its possible mechanisms of action in animal models //BMC complementary and alternative medicine. – 2016. – Т. 16. – №. 1. – С. 488.

УДК 547.814.1

Красноперова П.С., Никитина П.А., Федорова О.А.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМЕНА

Красноперова Полина Сергеевна, обучающийся 1 курса магистратуры факультета нефтегазохимии и полимерных материалов РХТУ им. Д.И. Менделеева

Никитина Полина Андреевна, к.х.н., научный сотрудник ИНЭОС РАН, ведущий инженер кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И. Менделеева E-mail: [polinandrevna@yandex.ru](mailto:polinandrevna@yandex.ru);

Федорова Ольга Анатольевна, д.х.н., профессор, профессор кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И. Менделеева, заведующий лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

125047, Москва, Миусская пл., 9

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН), Москва, Россия

119991, Москва, ул. Вавилова, 28

Разработаны две схемы синтеза производного 2,2-дифенил-2H-хромена. Выбран оптимальный синтетический подход для получения целевого хромена. В качестве потенциального интеркалятора ДНК получено новое фотохромное соединение, содержащее фрагмент хроменовой структуры.

Ключевые слова: хромен, О-алкилирование, окисление по Байеру-Виллигеру, гидролиз, перегруппировка

## DEVELOPMENT OF SYNTHETIC METHODS FOR CHROMENE DERIVATIVES

Krasnoperova P.S., Nikitina P.A., Fedorova O.A.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

Two schemes have been developed for the synthesis of the 2,2-diphenyl-2H-chromene derivative. An optimal synthetic approach has been chosen to obtain the desired chromene. A new photochromic compound containing a fragment of chromene structure has been synthesized as a potential DNA intercalator.

Key words: chromene, O-alkylation, Baeyer-Villiger oxidation, hydrolysis, rearrangement

В настоящее время является актуальным изучение взаимодействия ДНК с органическими молекулами, способными встраиваться (интеркалировать) между двумя комплементарными парами оснований. Этот процесс приводит к раскручиванию молекулы ДНК, что вызывает мутации и изменение ее функций. Особый интерес при этом вызывают фотоуправляемые реагенты для связывания ДНК.

Целью настоящего исследования является получение фотохромного соединения на основе хромена, молекула которого в закрытой форме благодаря структурным особенностям не взаимодействует с ДНК, однако при облучении происходит фотохромный переход в открытую плоскую сопряженную мероцианиновую форму, способную к координации с ДНК, например, раковых клеток (Схема 1) [1].

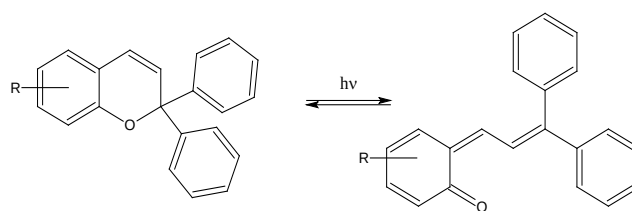


Схема 1. Фотохромный переход между закрытой и открытой формами производных хромена.

Для получения хромена 1 были разработаны две схемы получения (Схема 2). Исходными веществами для осуществления процесса являются ацетованилон 2 и ванилин 3. Первой стадией синтеза является О-алкилирование, затем последовательно в две стадии вводится гидроксильная группа: окисление по Байеру-Виллигеру соединений 4 и 5 с получением сложных эфиров 6 и 7 и их гидролиз с образованием фенола 8. Далее происходит перегруппировка полученного соединения в целевой хромен 1.

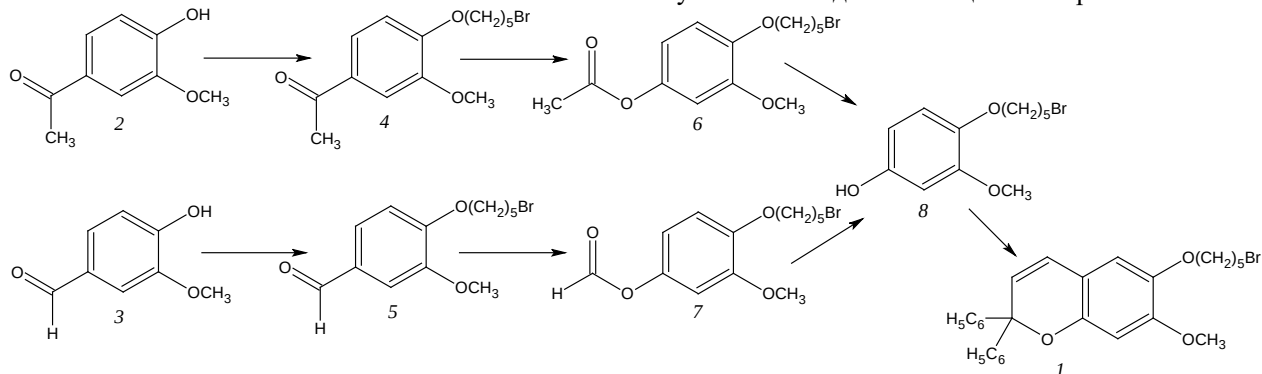


Схема 2. Схемы получения хромена 1 из ацетованилона 2 и ванилина 3.

О-Алкилирование осуществлялось при поташом при кипении в ацетонитриле (Схема 3) [2]. Выходы представлены в Таблице 1.



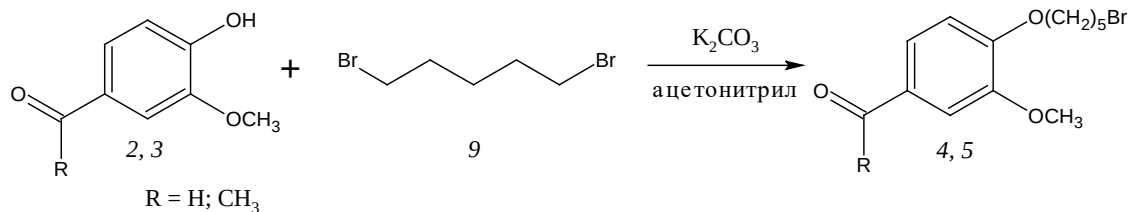


Схема 3. О-алкилирование ацетованилона 2 и ванилина 3.

Таблица 1. Выходы производных 4, 5.

| № | R               | Выход, % |
|---|-----------------|----------|
| 4 | CH <sub>3</sub> | 65       |
| 5 | H               | 83       |

Следующей стадией синтеза является окисление (перегруппировка) по Байеру-Виллигеру, заключающееся в обработке кетонов надкислотами. Данная реакция широко используется для получения сложных эфиров по механизму «внедрения» атома кислорода по связи C–C(O). Взаимодействие соединений 4 и 5 осуществлялось с *m*-хлорнадбензойной кислотой как в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (*n*-ТСК), так и без нее (Схема 4) по известным методикам [3–4]. Выходы полученных продуктов представлены в Таблице 2.

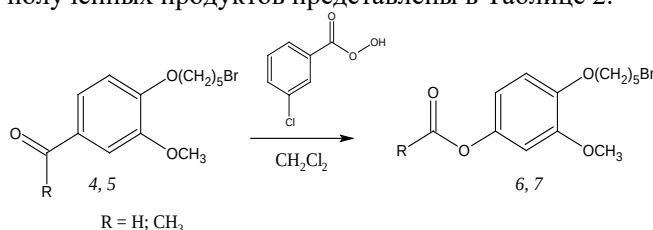


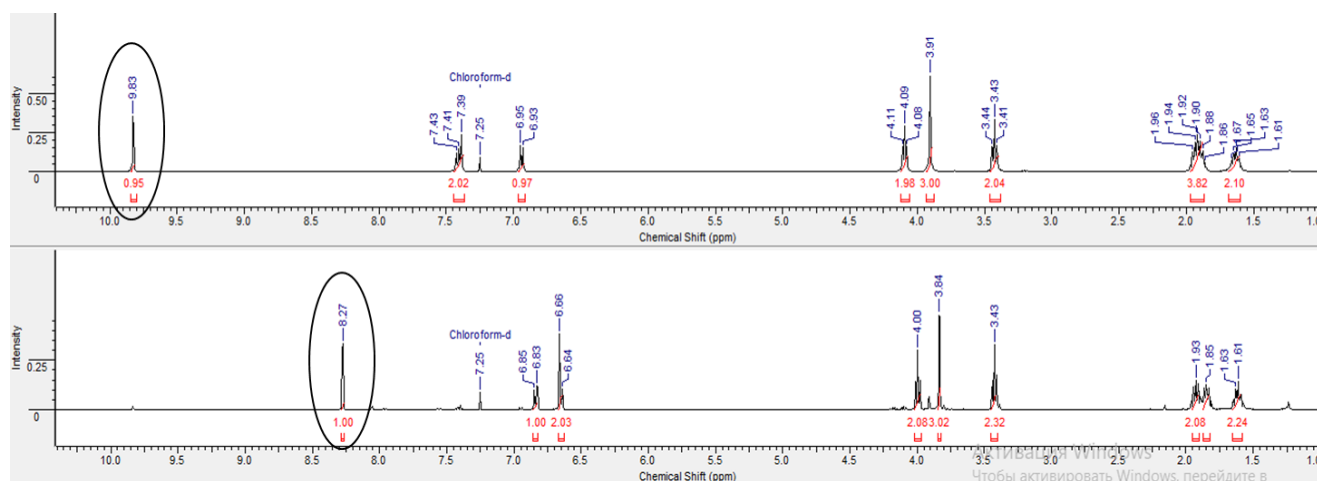
Схема 4. Окисление по Байеру-Виллигеру соединений 4 и 5.

Таблица 2. Выходы сложных эфиров 6, 7.

| № | R               | <i>n</i> -ТСК | Выход, % |
|---|-----------------|---------------|----------|
| 6 | CH <sub>3</sub> | +             | 16       |
|   |                 | -             | 49       |
| 7 | H               | +             | 21       |
|   |                 | -             | 82       |

В связи с образованием побочных продуктов и трудностями в очистке полученных сложных эфиров в случае опытов в присутствии *n*-толуолсульфокислоты, а также меньшими выходами целевых соединений оптимальными являются условия проведения окисления без нее.

Выводы о структуре продуктов были сделаны на основании сдвига протонов эфирной группы по сравнению с исходными соединениями. Например, в случае соединения 5 протон альдегидной группы характеризуется химическим сдвигом 9,83 м.д., в то время как протону эфирной группы соединения 7 соответствует сигнал с химическим сдвигом 8,27 м.д. (Рисунок 1).

Рисунок 1. <sup>1</sup>H ЯМР спектр соединения 5 (верхний) и соединения 7 (нижний).

Следующим этапом в получении целевого хромена является гидролиз сложных эфиров. При проведении реакции с щелочью в метаноле [4] при пониженной температуре как из эфира 6, так и из эфира 7 помимо целевого продукта 8 наблюдалось образование побочного 8а (Схема 5), в котором гидролизу подвергался и атом брома. При

проведении реакции в воде [5] в результате реакции также образовывалось два вещества. Однако при кислотном гидролизе замена брома на гидроксильную группу не происходила, и в результате был выделен фенол 8. Условия и выходы реакций представлены в таблице 3.

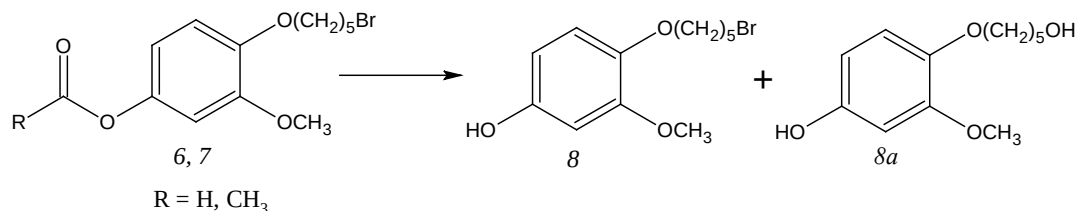


Схема 4. Гидролиз сложных эфиров 6 и 7.

Таблица 3. Выходы фенолов 8 и 8a.

| Условия реакции                   | Исходное соединение | Выход 8, % | Выход 8a, % |
|-----------------------------------|---------------------|------------|-------------|
| 24% NaOH, CH <sub>3</sub> OH, 0°C | 6                   | 6          | 14          |
|                                   | 7                   | 16         | 18          |
| 30% NaOH, H <sub>2</sub> O, 50°C  | 7                   | 7          | 6           |
| 7% HCl, 70-75°C                   | 7                   | 74         | 0           |

В связи с большими трудностями в очистке и меньшими выходами целевых продуктов по сравнению со схемой из ванилина было решено не проводить кислотный гидролиз сложного эфира 6.

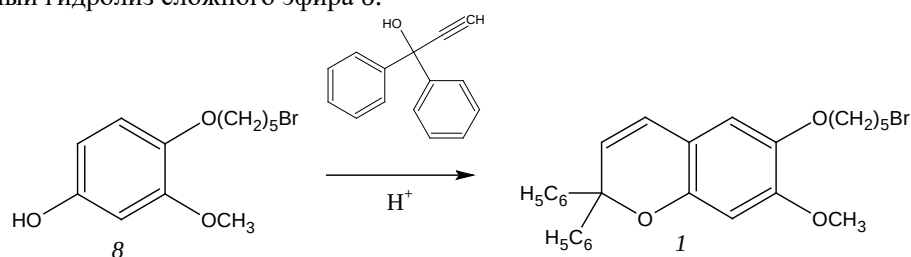


Схема 5. Взаимодействие фенола 8 с дифенилпропаргильовым спиртом.

На <sup>1</sup>H ЯМР спектре выделенного продукта наблюдаются сигналы, характерные для открытой мероцианиновой формы целевого хромена (см. Схему 1), в виде двух дублетов с химическими сдвигами 9.56 и 6.63 м.д. и константой спин-спинового взаимодействия  $J=8.0$ .

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 17-73-30036.

### Список литературы

1. Paramonov S.V., Lokshin V, Fedorova O.A. Spiropyran, chromene or spirooxazine ligands: insights into mutual relations between complexing and photochromic properties. // J. of Photochem. and Photobiol. C: Photochem. Rev. 2011. V.12. №3. P. 209-236.
2. Thomas Malig, Zhichao Xiao, S.R. Wayne Chen, Thomas G. Back. Suppression of store overload-induced

Одним из способов получения хроменов является взаимодействие фенолов с дифенилпропаргильовым спиртом в присутствии кислоты. Данная реакция последовательно протекает через О-алкилирование, псевдо Клайзеновскую перегруппировку (3,3'-сигматропную перегруппировку) с последующей енолизацией, 1,5-сигматропный сдвиг атома водорода и электроциклизацию.

Взаимодействие фенола 8 и дифенилпропаргильового спирта проводили в толуоле при нагревании (Схема 5).

calcium release by hydroxylated metabolites of carvedilol. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2016. V.26. P.149-153.

3. Парамонов С.В. Синтез и свойства фотохромных бензо- и нафтопиранов, содержащих центры координации с катионами металлов, аминокислотами и ДНК: дис. канд. хим. наук: 02.00.03, 02.00.04. Москва, 2010. С. 179.

4. N. Senthilkumar, Y. S. Somannavar, Shankar B. Reddy, Brajesh Kumar Sinha, G. K. A. S. S. Narayan, Ramesh Dandala, Kaga Mukkanti. Synthesis of active metabolites of carvedilol, an antihypertensive drug. // Synth. Comm. 2011. V. 41. P. 268-276.

5. Wada F., Arata R., Goto T., Kikukawa K., Matsuda T. New Application of Crown Ethers. III. Synthesis of 4'-Hydroxybenzocrown Ethers and Their Bis(benzocrown ether)s Linked by Poly(oxyethylene) Chain // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980. V. 53. P. 2061-2963.

УДК 547.781.1

Лебедева А.А., Никитина П.А., Бормотов Н.И., Шишкина Л.Н., Перевалов В.П.

# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ГИДРОКСИ-2-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)ИМИДАЗОЛА, ПОТЕНЦИАЛЬНО ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ОСПОВАКЦИНЫ

Лебедева Алёна Андреевна, обучающийся 1 курса магистратуры факультета нефтегазохимии и полимерных материалов РХТУ им. Д.И. Менделеева

Никитина Полина Андреевна, к.х.н., н.с. лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН, ведущий инженер кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И.

Менделеева E-mail: polinandrevna@yandex.ru

Бормотов Николай Иванович, к.б.н., заведующий лабораторией химических препаратов отдела профилактики и лечения особо опасных инфекций ГНЦ ВБ «Вектор»

Шишкина Лариса Николаевна, д.б.н., заведующая отделом профилактики и лечения особо опасных инфекций ГНЦ ВБ «Вектор»

Перевалов Валерий Павлович, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И. Менделеева

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

125047, Москва, Миусская пл., 9

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН), Москва, Россия

119991, Москва, ул. Вавилова, 28

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия,

630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово

*В продолжение нашего поиска молекул, обладающих противовирусной активностью в отношении вируса осповакцины, был синтезирован ряд новых производных 1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)имидазола, содержащих различные заместители в 2-гидроксифенильном фрагменте.*

*Ключевые слова:* 1-гидроксиимидазолы, вирус осповакцины, противовирусная активность, цитотоксичность

## SYNTHESIS OF 1-HYDROXY-2-(2-HYDROXYPHENYL)IMIDAZOLE DERIVATIVES POTENTIALLY POSSESSING ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST VACCINIA VIRUS

Lebedeva A.A.<sup>1</sup>, Nikitina P.A.<sup>1,2</sup>, Bormotov N.I.<sup>3</sup>, Shishikina L.N.<sup>3</sup>, Perevalov V.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Science, Moscow, Russia

<sup>3</sup> State Research Centre of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo, Novosibirsk Region

*As a continuation of our search for small molecules possessing antiviral activity against Vaccinia virus, a series of 1-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)imidazole derivatives with various substituents in 2-hydroxyphenyl moiety was synthesized.*

*Key words:* 1-hydroxyimidazoles, Vaccinia virus, antiviral activity, cytotoxicity

Натуральная оспа была полностью искоренена в результате проводимой Всемирной организацией здравоохранения в 1966-1980 гг Программы по ликвидации оспы. Тем не менее, остаётся опасность использования этого вируса в качестве биологического оружия [1,2]. Также периодически встречаются случаи заболевания родственными инфекциями, такими, как коровья оспа [3], оспа обезьян [4] и др. Это обуславливает необходимость поиска противовирусных препаратов, обладающих

активностью как в отношении вируса натуральной оспы, так и других патогенных для человека ортопоксвирусов.

Ранее [5] было установлено, что среди производных 2-(2-гидроксифенил)имидазола A-D (Схема 1) наиболее перспективную противовирусную активность в отношении вируса осповакцины проявляют производные 1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)имидазола A.

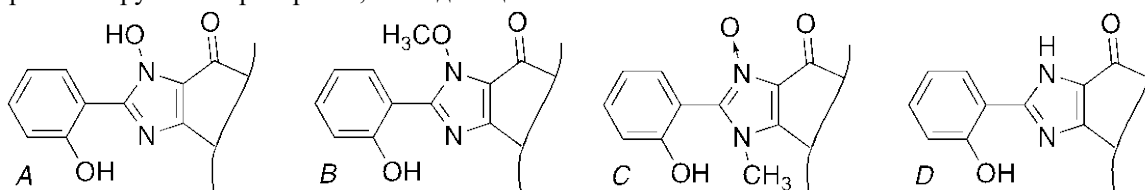


Схема 3. Структуры производных имидазола, ранее исследованные на наличие противовирусной активности против вируса осповакцины [5]

Для дальнейшей модификации были выбраны структуры **1a** и **2a** (Схема 2).

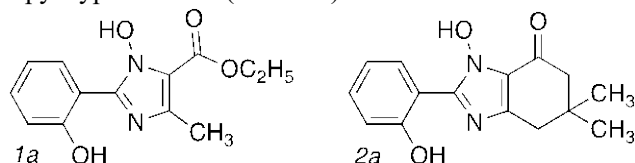
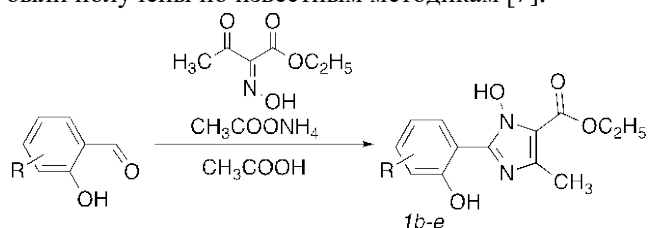


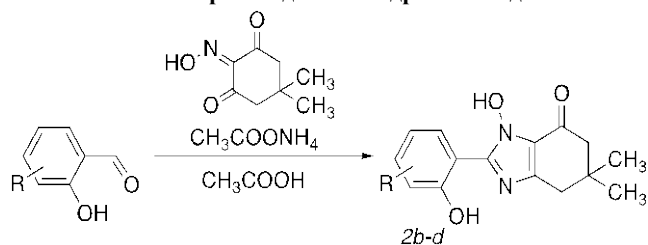
Схема 4. Структуры 1-гидроксиимидазолов, выбранные для дальнейшей модификации.

Наиболее распространённым и удобным способом получения 1-гидроксиимидазолов является конденсация исходных альдегидов с оксимами и ацетатом аммония [6]. Используя в качестве исходных альдегидов различные производные салицилового альдегида, можно разнообразить ряд производных **1** и **2** введением в ароматическое кольцо в положении 2 имидазола различные заместители. Новые производные 1-гидроксиимидазола **1b-e** и **2b-d** были получены исходя из резорцилового альдегида ( $R = 4\text{-OH}$ ), 5-нитро- ( $R = 5\text{-NO}_2$ ), 5-метокси- ( $R = 5\text{-OCH}_3$ ) и 3-метоксисалицилового ( $R = 3\text{-OCH}_3$ ) альдегидов, соответственно (Схемы 3 и 4). Исходные оксими были получены по известным методикам [7].



$R = 4\text{-OH}; 5\text{-NO}_2; 5\text{-OCH}_3; 3\text{-OCH}_3$

Схема 5. Синтез производных 1-гидроксиимидазола **1b-e**.



$R = 4\text{-OH}; 5\text{-NO}_2; 5\text{-OCH}_3; 3\text{-OCH}_3$

Схема 6. Синтез производных 1-гидроксиимидазола **2b-d**.

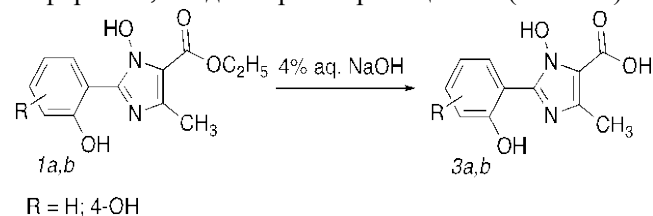
Конденсацию проводили в ледяной уксусной кислоте при длительной (несколько суток) выдержке

при 40-50°C. Повышение температуры реакции приводит к осмолению реакционной массы. Умеренные выходы (Таблица 1) объясняются присутствием электронодонорной гидроксигруппы в орто-положении к реагирующей альдегидной группе. Все полученные новые производные 1-гидроксиимидазола были полностью охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа.

Таблица 1. Выходы 1-гидроксиимидазолов **1a-e**, **2a-d**.

| №  | R                  | Выход, % | Примечание |
|----|--------------------|----------|------------|
| 1a | H                  | 20       | [8]        |
| 1b | 4-OH               | 14       |            |
| 1c | 5-NO <sub>2</sub>  | 22       |            |
| 1d | 5-OCH <sub>3</sub> | 30       |            |
| 1e | 3-OCH <sub>3</sub> | 40       |            |
| 2a | H                  | 50       | [8]        |
| 2b | 5-NO <sub>2</sub>  | 54       |            |
| 2c | 5-OCH <sub>3</sub> | 57       |            |
| 2d | 3-OCH <sub>3</sub> | 33       |            |

Также с целью замены этоксикарбонильной группы в положении 5 имидазольного цикла на карбоксигруппу было проведено омыление сложных эфиров **1a,b** водным раствором щёлочи (Схема 5).



$R = \text{H}; 4\text{-OH}$

Схема 7. Синтез производных 1-гидроксиимидазола **3a,b**.

Таблица 2. Выходы 1-гидроксиимидазолов **1a-e**, **2a-d**.

| №  | R    | Выход, % |
|----|------|----------|
| 3a | H    | 45       |
| 3b | 4-OH | 20       |

Впервые полученные производные 1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-4-метилимидазол-5-карбоновых кислот **3a,b** были полностью охарактеризованы данными физико-химических методов анализа.

1-Гидроксиимидазолы **1b-d**, **3a** были исследованы на наличие активности против вируса осповакцины в культуре клеток Vero (Таблица 3).

Таблица 3. Противовирусная активность 1-гидроксиимидазолов **1a-d**, **2a**, **3a** в отношении вируса осповакцины (штамм Копенгаген) в культуре клеток Vero.

| Соединение                           | TC <sub>50</sub> ,<br>мкг/мл | IC <sub>50</sub> ,<br>мкг/мл | SI<br>(TC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub> ) | Примечание |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|------------|
| 1a                                   | 478.33±27.15                 | 4.07±0.13                    | 118.53±10.38                                | [5]        |
| 1b                                   | 90                           | 18.887                       | 4.77                                        |            |
| 1c                                   | 1.473                        | 6.856                        | --                                          |            |
| 1d                                   | 34.425                       | 26.185                       | 1.31                                        |            |
| 2a                                   | 203.00±15.54                 | 1.29±0.09                    | 158.73±11.58                                | [5]        |
| 3a                                   | >100                         | Н.а.                         | --                                          |            |
| Цидофовир<br>(препарат<br>сравнения) | 275.72±2.04                  | 10.03±0.63                   | 27.60±1.56                                  | [5]        |

Примечание к таблице: TC<sub>50</sub> – 50%-я токсическая концентрация препарата, при которой разрушается 50% клеток неинфицированного монослоя; IC<sub>50</sub> – 50%-я ингибирующая вирус концентрация препарата, при которой сохраняется 50% клеток инфицированного монослоя; SI – индекс селективности препарата, отношение TC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>; Н.а. – нет активности.

Предварительные результаты показали, что введение в 2-гидроксифенильный заместитель дополнительной гидроксигруппы (1b) или метоксигруппы (1d) приводит к уменьшению вирусингибирующей активности. Наличие в молекуле нитрогруппы (1c) вызывает увеличение цитотоксичности соединений. Производное имидазолкарбоновой кислоты 3a не токсично, но и не проявляет ингибирующей активности.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-33-00442 и в рамках государственного задания № 7/19 ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор».*

#### Список литературы

- Henderson D. A., Inglesby T. V., Bartlett J. G., Ascher M. S., Eitzen E., Jahrling P. B., Hauer J., Layton M., McDade J., Osterholm M.T., O'Toole T., Parker G., Perl T., Russell P.K., Tonat K. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management // JAMA. 1999. Vol. 281. № 22. P. 2127–2137.
- Anderson P.D., Bokor G. Bioterrorism: pathogens as weapons // J. Pharm. Pract. 2012. Vol. 25. № 5. P. 521–529.
- Favier A.L., Flusin O., Lepreux S., Fleury H., Labre`ze C., Georges A., Crance J.M., Boralevi F. Necrotic ulcerated lesion in a young boy caused by cowpox virus infection // Case Rep. Dermatol. 2011. Vol. 3. P. 186–194.
- Reed K.D., Melski J.W., Graham M.B., Regnery R.L., Sotir M.J., Wegner M.V., Kazmierczak J.J., Stratman E.J., Li Y., Fairley M.D., Swain G.R., Olson V.A., Sargent E.K., Kehl S.C., Frace M.A., Kline R., Foldy S.L., Davis J.P., Damon I.K. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 4. P. 342–350.
- Никитина П.А., Бормотов Н.И., Шишкина Л.Н., Тихонов А.Я., Перевалов В.П. Синтез и противовирусная активность в отношении вируса осповакцины 1-гидроксигруппы 1-гидроксифенил)имидазолов // Изв. АН. Сер. хим. 2019. №3. С. 634–637.
- Никитина П.А., Перевалов В.П. Методы синтеза и физико-химические свойства 1-гидроксиимидазолов, имидазол-3-оксидов и их бензоаннелированных аналогов // ХГС. 2017. Т. 53. №2. С. 123–149.
- Nikitina P.A., Kuz'mina L.G., Perevalov V.P., Tkach I.I. Synthesis and study of prototropic tautomerism of 2-(3-chromenyl)-1-hydroxyimidazoles // Tetrahedron. 2013. Vol. 69. № 15. P. 3249–3256.
- Nikitina P.A., Peregudov A.S., Koldaeva T.Yu., Kuz'mina L.G., Adiulin E.I., Tkach I.I., Perevalov V.P. Synthesis and study of prototropic tautomerism of 2-(2-hydroxyphenyl)-1-hydroxyimidazoles // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. № 33. P. 5217–5228.

## **Технология химико-фармацевтических средств**

УДК 543.544.5

Захарова М.С., Захарычев В.В., Второва Т.И., Марцынкевич А.М.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЛАМИНА В РЫБНОЙ МУКЕ МЕТОДОМ ИОН-ПАРНОЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

**Захарова Мария Сергеевна**, студентка 4 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: maria.za96@mail.ru;

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия  
125047, Москва, Миусская пл., д. 9

**Захарычев Владимир Владимирович**, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии органического синтеза, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

**Второва Татьяна Игоревна**, токсиколог испытательной референс-лаборатории, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный центр безопасности продукции водного промысла и аквакультуры», Москва, Россия

**Марцынкевич Андрей Михайлович**, заместитель заведующего испытательной референс-лабораторией, ФГБУ «Национальный центр безопасности продукции водного промысла и аквакультуры», Москва, Россия

*Разработана методика количественного определения меламина в рыбной муке методом ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. Установлены расширенная неопределенность метода, предел обнаружения и предел количественного определения меламина в рыбной муке.*

**Ключевые слова:** меламина, анализ, рыбная мука, ион-парная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография.

## DETERMINATION OF MELAMINE IN FISHMEAL BY ION-PAIR HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Zakharova M.S., Zakharychev V.V., Vtorova T.I.\*, Martsynkevich A.M.\*

D.Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

\*Federal State Budgetary Establishment «National Centre for Safety of Aquatic Fisheries Products and Aquaculture», Moscow, Russia

*Ion-pair high-performance liquid chromatography method with UV detection for quantitative determination of melamine in fishmeal was developed. Expanded uncertainty, limit of detection and limit of quantitation for the method were assessed.*

**Key words:** melamine, analysis, fishmeal, ion-pair chromatography, high-performance liquid chromatography.

### Введение

Меламина представляет собой соединение, богатое азотом, поэтому его добавляли в продукты питания и животные корма для имитации повышенного содержания белка, анализируемого методами Къельдаля или Дюма [1]. В продукты питания меламина также может поступать из меламинасодержащей тары. При употреблении контаминированных продуктов у людей и животных могут образовываться камни в почках [2], что может привести к летальному исходу. Наиболее известен «Китайский молочный скандал» 2008 г., связанный с обнаружением меламина в детских молочных смесях. Поэтому возникает необходимость контроля содержания меламина в продуктах питания и кормах.

В странах Евросоюза в кормах для животных максимальные допустимый уровень содержания меламина составляет 2,5 мг/кг [3,4]. В Российской Федерации наличие меламина в молоке и молочных продуктах не допускается (менее 1 мг/кг) [5], в

кормах его содержание не нормируется. Однако при экспорте продукции в страны ЕС и Китай требуется лабораторное подтверждение отсутствия примесей меламина.

В настоящее время в Российской Федерации существуют только одни методические указания для определения меламина в молочных продуктах [3]. При экспорте рыбной муки также необходимы сертификаты анализов, среди показателей в которых указывается содержание меламина. Метод ВЭЖХ-УФ/ДМД для молока может использоваться только как скрининговый; для того, чтобы сделать его подтверждающим требуется тщательная валидация на интересующей матрице [1].

Меламина представляет собой высоко-полярное соединение, из-за чего он плохо удерживается на колонке в условиях обращенно-фазовой хроматографии. Ранее мы провели исследование возможности количественного определения меламина в рыбной муке с использованием ацетатного буфера 20 mM CH<sub>3</sub>COONa pH 5,5 [7], в котором выяснили, что сигналы меламина



интерферируют с сигналами матрицы, поэтому требуется твердофазная очистка образца, что значительно усложняет анализ.

В настоящей работе была оценена возможность определения меламина в рыбной муке с использованием ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

### Экспериментальная часть

Навеску 1,00 г рыбной муки помещали в центрифужную пробирку вместимостью 15 см<sup>3</sup>, добавляли 5 см<sup>3</sup> смеси ацетонитрил—вода (1:1), смесь встряхивали в течение 15 мин при максимальной интенсивности встряхивателя, центрифугировали при 4000 об./мин при 20°C. Полученный экстракт фильтровали через мембранный ПТФЭ фильтр с размером пор 0,45 мкм и вводили в хроматографическую систему.

Исследования проводили с помощью жидкостного хроматографа Rigol L-3000 при длине волны 240 нм в режиме изократического элюирования. Для хроматографического разделения использовали колонку Phenomenex LUNA 5u C18 5 мкм 250×2 мм с размером частиц 5 мкм. Подвижную фазу готовили, растворяя 0,01 моль лимонной кислоты и 0,01 моль октансульфоната натрия в 1 л деионизированной воды, значение рН раствора 3,2. Температура колонки 40°C, объем вводимой пробы

20 мкл, объемная скорость потока подвижной фазы 0,4 мл/мин.

### Обсуждение результатов

Существующие методические указания МУК 4.1.2420-08 [6] рекомендуют определять меламина в молоке и молочных продуктах методом обращено-фазовой ВЭЖХ в изократическом режиме с использованием в качестве подвижной фазы 0,01 М раствора ацетата натрия, однако, как показали наши исследования, использование как полярных (ацетатный буфер, рис. 1 А,Б), так и неполярных (ацетонитрил, рис. 1 В,Г) подвижных фаз не позволяет провести эффективное разделение меламина и матрицы.

Мы решили провести анализ меламина в рыбной муке методом ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии. В такой системе удастся эффективно отделить сигналы аналита (рис. 2 А—В). После построения калибровочной кривой (рис. 2 Г) мы провели анализ 20 образцов рыбной муки с добавкой 2 мг/кг меламина.

На основании полученных данных мы рассчитали расширенную неопределенность определения меламина при коэффициенте охвата  $k=2$  [8], а также предел обнаружения и предел количественного определения из соотношения сигнал: шум  $S/N$ , равным соответственно 3 и 10.

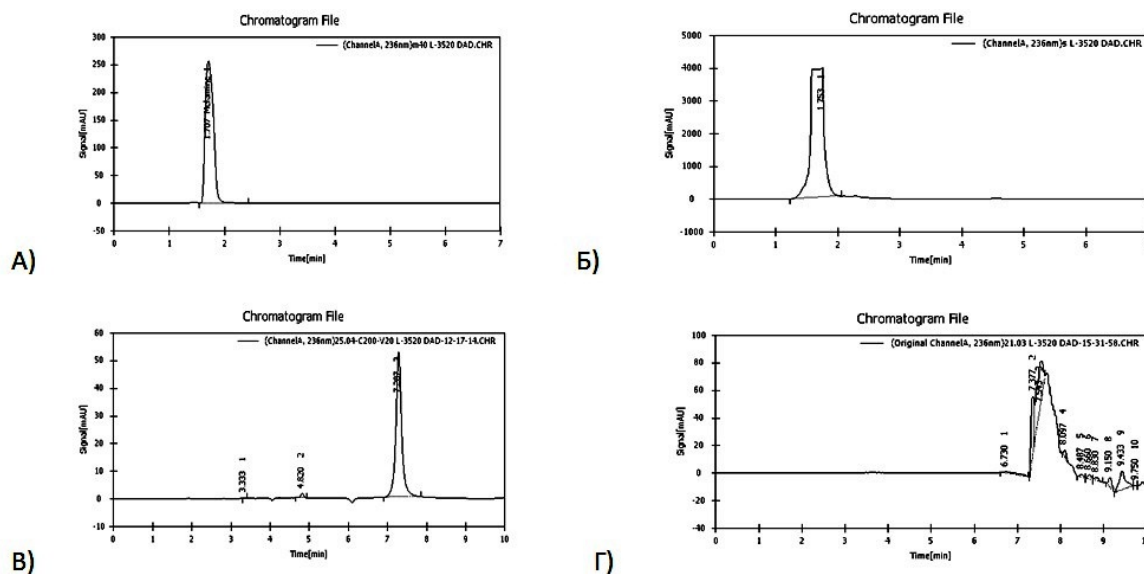


Рис. 1. Хроматограммы меламина (А) и матрицы (Б) в ацетонитриле; хроматограммы меламина (В) и матрицы (Г) в ацетатном буфере.

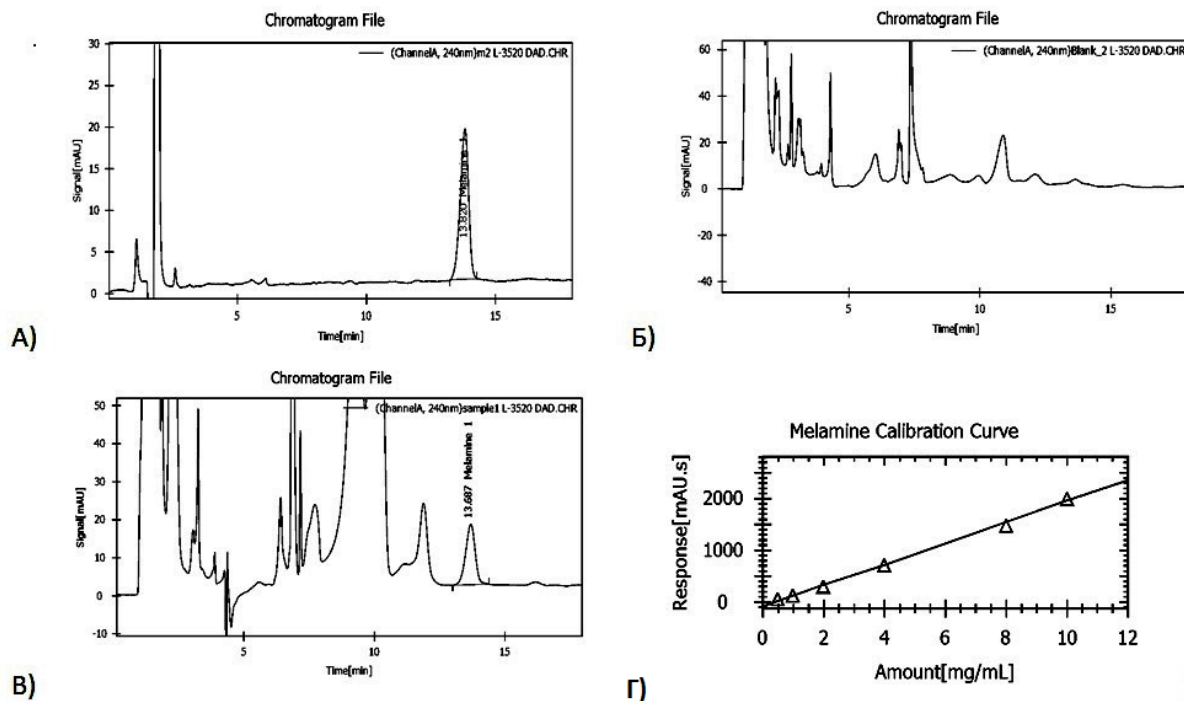


Рис. 2. Хроматограммы меламина (А) и матрицы (Б) методом ион-парной хроматографии; хроматограмма образца рыбной муки с содержанием меламина 2 мг/кг (В); калибровочная кривая (Г).

Предела обнаружения (LOD) меламина составил 1,4 мг/кг, предел количественного определения (LOQ) – 4,5 мг/кг, значение расширенной неопределенности для концентрации меламина в рыбной муке 2 мг/кг при коэффициенте охвата  $k=2$  – 10%.

### Заключение

Разработанный метод ион-парной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием позволяет определять количественное содержание меламина в рыбной муке без дополнительной очистки экстракта. Значения установленного предела обнаружения и предела количественного определения метода приемлемы для анализа образцов с содержанием меламина ниже максимально допустимого уровня.

### Список литературы.

1. Toxicological and health aspects of melamine and cyanuric acid: report of a WHO expert meeting in collaboration with FAO supported by Health Canada, Ottawa, Canada, 1—4 December 2008. Geneva: World Health Organization Press, 2009. 67 pp.
2. Skinner C.G., Thomas J.D., Osterloh J.D. Melamine toxicity // Med. Toxicol. March 2010, Vol. 6, Is. 1, P. 50–55.

3. Commission Regulation (EU) No 107/2013 of 5 February 2013 amending Annex I to Directive 2002/32/EC of European Parliament and of the Council as regards maximum levels of melamine in canned pet food.

4. Commission Regulation (EU) No 574/2011 of 16 June 2011 amending Annex I to Directive 2002/32/EC of the European Parliament and of the Council as regards maximum levels of nitrite, melamine and carry-over of certain coccidiostats and histomonostats and consolidating Annexes I and II thereto.

5. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013).

6. Определение меламина в молоке и молочных продуктах: Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 17 с.

7. Мухамбетказина Е.С., Захарычев В.В., Марцынкевич А.М. Валидация методики определения меламина в рыбной муке методом высокочувствительной жидкостной хроматографии // Успехи в химии и химической технологии. 2018. Серия XXXII. Т. 5. С. 49—51.

8. ГОСТ 34100.3-2017. Неопределенность измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения.

УДК 547.786.5

Козлова М.И., Кузенков А.В.

## ПОЛУЧЕНИЕ ПИРИДИНСОДЕРЖАЩИХ ИЗОКСАЗОЛИНОВ

**Козлова Мария Ивановна**, обучающийся кафедры химии и технологии органического синтеза, e-mail: [kmi1007@mail.ru](mailto:kmi1007@mail.ru) ;

**Кузенков Александр Владимирович**, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии органического синтеза; Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20

В данной работе представлен синтез 3-арил-5-(пирид-4-ил)-изоксазолинов и 3-(пирид-3-ил)-изоксазолинов. Реакции ведутся методом 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилоксидов хлорангидридов арилгидроксамовых кислот к 4-винилпиридину и нитрилоксида гидрохлорида N-гидроксипиридин-3-карбоксимидоилхлорида к различным алкенам.

**Ключевые слова:** изоксазолин, пиридин, 4-винилпиридин, 1,3-дипольное циклоприсоединение, нитрилоксид, биологическая активность

## THE PREPARATION OF PYRIDINE-CONTAINING ISOXAZOLINES

Kozlova M.I., Kuzenkov A.V.

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

In this paper we presented the synthesis of substituted isoxazolines with pyridine-cycle. The reaction is carried out by 1,3-dipolar cycloaddition of corresponding nitrile oxides to various alkenes.

**Keywords:** isoxazoline, pyridine, 4-vinylpyridine, 1,3-dipolar cycloaddition, nitrile oxide, biological activity

В настоящее время важной проблемой сельскохозяйственной отрасли является защита культур от паразитирующих грибов, которые могут поражать не только растения и животных, но и вызывать смертельно опасные заболевания у человека.

С начала 70-х гг. проблема появления резистентных штаммов грибов обострилась в связи с активным использованием системных фунгицидов, и, на данный момент, все еще остается актуальной в виду того, что к используемым препаратам рано или поздно возникает резистентность.

За последние несколько лет были обнаружены изоксазолины с различной биологической активностью [1,2]. В частности, известны арилзамещенные изоксазолины, которые проявляют

противогрибковую и антибактериальную активность [3].

С другой стороны, известно, что производные пиридина обладают фунгицидными свойствами [4]. Таким образом, можно предположить, что изоксазолины, которые содержат в своей структуре изоксазолиновый и пиридиновый циклы, будут обладать фунгицидной активностью.

Существует много вариантов синтеза замещенных изоксазолинов. Наиболее удобным и распространенным из них является реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилоксидов к алкену.

На рисунке 1 изображена реализованная схема синтеза 3-арил-5-(пирид-4-ил)-изоксазолинов:

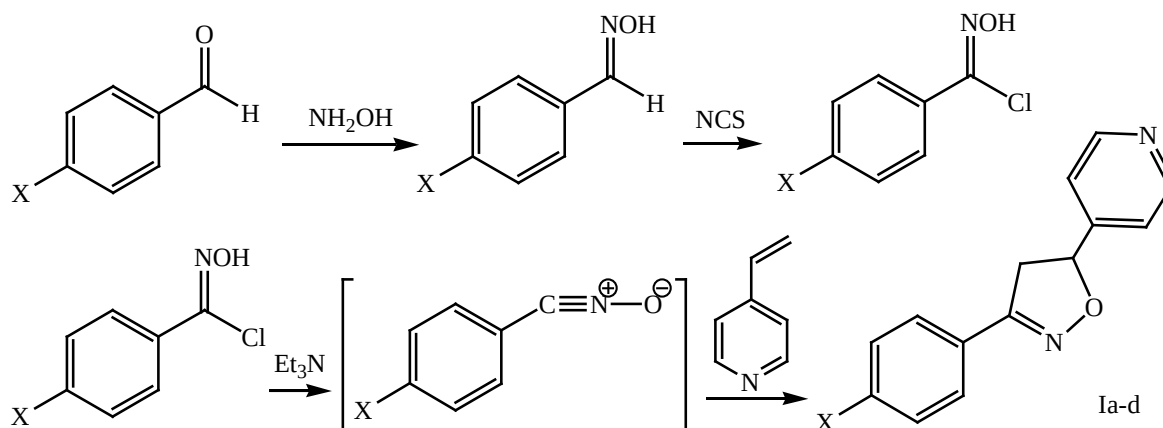


Схема 1. Схема синтеза 3-арил-5-(пирид-4-ил)-изоксазолинов

Известно несколько способов получения арилоксимов [5,6]. 4-метилбензальдоксим был синтезирован двумя способами. При взаимодействии

4-метилбензальдегида с небольшим избытком гидроксиламингидрохлорида и ацетатом натрия в изопропиловом спирте был получен 4-

метилбензальдоксим с выходом 68%. Также путем взаимодействия 4-метилбензальдегида и небольшого избытка гидроксилангидрохлорида в присутствии гидроксида натрия в водном этаноле был синтезирован 4-метилбензальдоксим с выходом 73%. Для синтеза других оксимов был выбран второй способ, имеющий ряд преимуществ: более высокий выход, отсутствие кипячения, доступность и дешевизна реагентов. Выходы реакций колебались от 65 до 90%. Отметим, что реакция является экзотермической. В связи с этим требуется поддержание некоторого температурного интервала, чтобы предотвратить образование побочных продуктов. При этом получение *n*-метил- и *n*-трифторметилзамещенных бензальдоксимов проходило при 25-30°C, а образование *n*-бром- и *n*-хлорзамещенных бензальдоксимов проходило при более высокой температуре: 65-70°C и 70-75°C соответственно. Такая разница температур вызвана тем, что исходные *n*-бром- и *n*-хлорзамещенные бензальдегиды являются твердыми веществами и выпадают в осадок при более низкой температуре. Хлорангидриды арилгидроксамовых кислот были синтезированы по известной методике [6]. Полученные ранее оксими обрабатывались *N*-хлорсукцинимидом в DMF с выходами конечных продуктов от 71 до 89%.

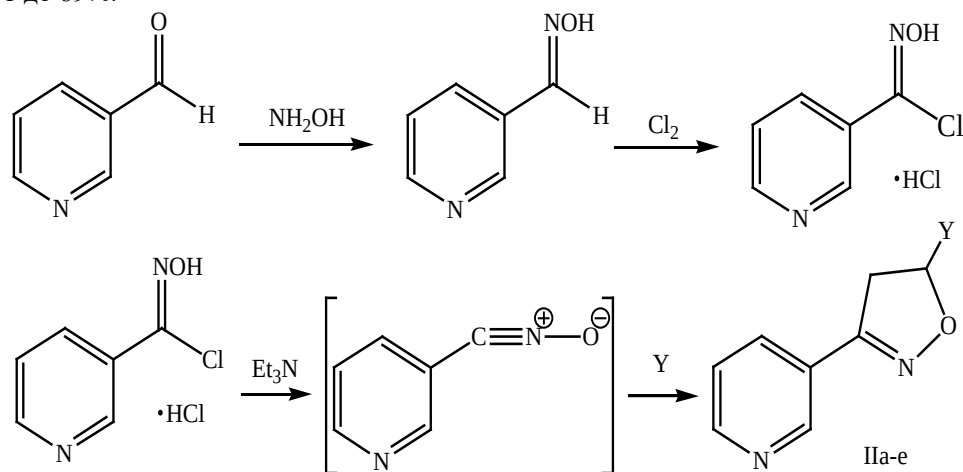


Схема 2. Схема синтеза 3-(пирид-3-ил)-изоксазолинов

Для получения пиридин-3-карбоксальдегидоксима мы воспользовались известной методикой [7]. Оксим был синтезирован путем взаимодействия пиридин-3-карбальдегида с солянокислым гидроксилангидридом в метаноле с выходом 93%. Гидрохлорид *N*-гидроксипиридин-3-карбоксимидоилхлорида был также синтезирован по известной методике [7]. Было использовано прямое хлорирование исходного оксима газообразным хлором в метаноле при 0°C с выходом 66%. Изоксазолины Па-е были синтезированы путем взаимодействия гидрохлорида *N*-гидроксипиридин-3-карбоксимидоилхлорида и различных алкенов в присутствии триэтиламина в этаноле. Так как здесь также может быть образован димер пиридинового фрагмента, для минимизации образования побочного продукта в этом случае порционно был добавлен Et<sub>3</sub>N к смеси алкена и гидрохлорида

Дальнейшая обработка хлорангидридов триэтиламина в присутствии 4-винилпиридина привела к образованию соответствующих изоксазолинов Ia-d. Для минимизации образования димера нитрилоксида, гидроксимоилхлориды добавляли порциями к смеси алкена и триэтиламина. Оптимальным оказалось проведение реакции при комнатной температуре с 1,5 экв. Et<sub>3</sub>N.

Для выделения конечных продуктов реакций было использовано несколько методов очистки. Очистка Ia проводилась методом перекристаллизации из 80% раствора этанола в воде. Остальные изоксазолины Ib-d были очищены с помощью флэш-хроматографии, так как очистка методом перекристаллизации оказалась неэффективной. Выходы продуктов реакции представлены в таблице 1.

Таблица 1. Выходы продуктов реакции для схемы 1

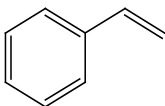
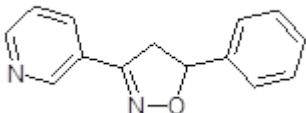
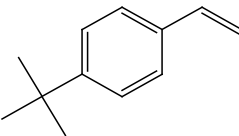
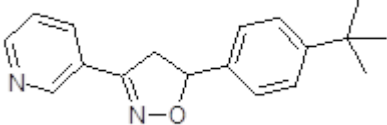
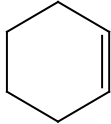
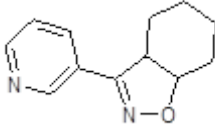
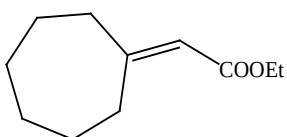
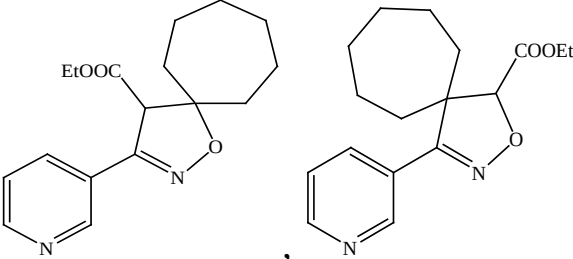
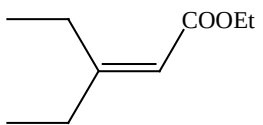
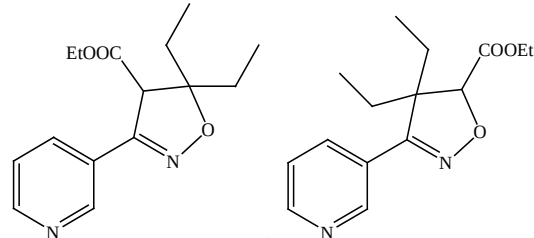
| № | Соединение | X                 | Выход, % |
|---|------------|-------------------|----------|
| 1 | Ia         | CH <sub>3</sub> - | 56       |
| 2 | Ib         | Cl-               | 38       |
| 3 | Ic         | Br-               | 42       |
| 4 | Id         | CF <sub>3</sub> - | 75       |

На рисунке 2 изображена реализованная схема синтеза 3-(пирид-3-ил)-изоксазолинов:

хлорангидрида. Рациональным являлось количество Et<sub>3</sub>N в 2 экв. избытке для того, чтобы связать две молекулы хлороводорода. Для уменьшения возможности образования побочных продуктов и увеличения выхода целевых соединений Па-с, процесс добавления триэтиламина проводился при 0-5°C. Процесс добавления триэтиламина для синтеза соединений Pd-f проводился при комнатной температуре.

Для выделения конечных продуктов реакций было использовано несколько методов очистки. Очистка конечных продуктов Па,b методом колоночной хроматографии оказалась наиболее эффективной, а для очистки соединений Пс-е использовался метод флэш-хроматографии. Соединения Pd,e были получены в виде смеси изомеров в соотношениях 4:1 и 3:1 соответственно. Выходы продуктов реакции представлены в таблице 2.

Таблица 2. Выходы продуктов реакции для схемы 2

| Соединение | У                                                                                  | Продукт                                                                             | Выход, % |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| IIa        |   |   | 36       |
| IIb        |   |   | 35       |
| IIc        |   |    | 33       |
| IIId       |   |   | 18       |
| IIe        |  |  | 19       |

Контроль за ходом всех реакций и очистки проводился методом ТСХ.

Строение полученных веществ Ia-d и IIa-e было подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$  – спектроскопии. Таким образом, была исследована реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения на примере образования 3-арил-5-(пиридин-4-ил)-изоксазолинов и 3-(пиридин-3-ил)-изоксазолинов, найдены оптимальные условия для их синтеза. В результате работы получено 11 неописанных ранее соединений.

#### Список литературы

1. Ковганко В. Н., Ковганко Н. Н., Слабко И. Н. Синтез новых 3-фторарил-2-изоксазолинов, обладающих антимикробактериальными свойствами // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2016. — № 2. — С. 55–58.
2. Синтез этил-5-арил-5-трифторметил-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоксилатов, обладающих свойствами регуляторов роста растений /

А. Л. Сиган и др. // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2019. — № 1. — С. 99–103.

3. Synthesis and antimicrobial studies of some new halogenated isoxazoline derivatives / Kendre M. M. et al. // International J. of Pharmaceutical Sciences and Research. — 2013. — Vol 4(3). — P. 1183-1185.

4. Мельников Н.Н. Пестициды: химия, технология, применение. — М.: Химия, 1987. — 711 с.

5. Synthesis and anti-inflammatory activity of aromatic glucosinolates / Quan V. Vo et al. // J. Bioorg. Med. Chem. — 2013. — Vol. 21 — P. 5945-5954.

6. Kou-Chang Liu, Becky R. Shelton, Robert K. Howe A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors) // J. Org. Chem. — 1980. — V. 45. — №19. — P. 3916-3918.

7. Марцынкевич А. М., Захарычев В. В., Шаранина Н. И. Синтез N,N-дизамещенных (Z)-О-метилникотинамидоксимов // Известия академии наук. Сер. Хим. — 2011. — № 3. — С. 510.

УДК 66.095.39: 547.792'497.1'292

Орлова А.С., Цаплин Г.В., Попков С.В.

**СИНТЕЗ 5-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ТИОНА И ЕГО S-АЛКИЛ ПРОИЗВОДНЫХ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

**Орлова Анастасия Сергеевна**, студентка 4 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия

**Цаплин Григорий Валерьевич**, аспирант, ассистент кафедры химии и технологии органического синтеза, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия, e-mail: tsaplingv@muctr.ru

125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20

м.н.с., Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

**Попков Сергей Владимирович**, к. х. н., доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия

*Исследованы методы получения 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона в присутствии различных водоотнимающих агентов, а также получены его S-алкилированные производные с потенциальными фунгицидными свойствами.*

**Ключевые слова:** алкилирование, 1,3,4-тиадиазол-2-тион, 1,2,4-триазол, фунгициды

**SYNTHESIS OF 5-(1,2,4-TRIAZOL-1-ILMETHYL)-1,3,4-THIADIAZOLE-2-THIONE AND ITS S-ALKYL DERIVATIVES WITH POTENTIAL FUNGICIDAL ACTIVITY**

Orlova Anastasiya Sergeevna, Tsaplin Grigory Valer'evich\*, Popkov Sergey Vladimirovich

D. Mendeleyev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

\* N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

*Synthetic methods of obtaining 5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3,4-thiadiazole-2-thione were studied using various dehydration agents. Then S-alkylsulphanyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3,4-thiadiazole with potential fungicidal activity were synthesized.*

**Key words:** alkylation, fungicides, 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole-2-thione

На рынке современных фунгицидных препаратов широко представлен класс азольных фунгицидов, которые нашли широкое применение не только в качестве средств защиты растений, но и в качестве антимикотиков, необходимых для лечения грибковых заболеваний человека. В частности, сравнительно недавно вышли на рынок агрохимических и лекарственных препаратов производные 1,2,4-триазола, например, *бромуконазол*, *вориконазол* (Рис.1) [1,2]. Механизм действия данных препаратов основан на блокировке цитохромов Р450, отвечающих за стадию С14 – деметилирования ланостерина, при синтезе эргостерина. Эргостерин является необходимым компонентом клеточной мембраны грибов непосредственно регулирующий ее проницаемость,

а как следствие и необходимым условием для питания клетки гриба. Также на рынке широко распространены антибиотики содержащие в своем составе 1,3,4-тиадиазольный фрагмент, непосредственно отвечающий за активность или за продолжительность действия препарата (*этазол*). Мы ожидали, что сочетание двух данных гетероциклических систем позволит контролировать фунгицидную активность, продолжительность действия и липофильность целевых соединений, за счет их модификаций по экзоциклическому атому серы 1,3,4-тиадиазол-2-тиолов. Первоочередность исследований в данной области обусловлена возникновением устойчивых к современным препаратам грибов.

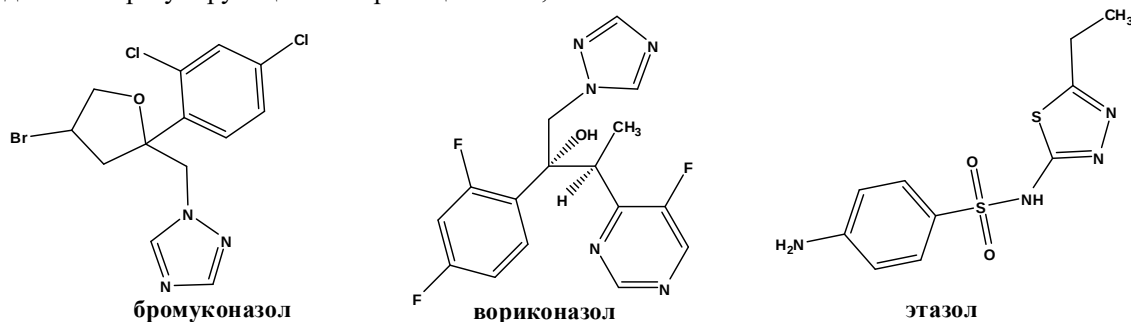


Рис. 1. Препараты для лечения грибковых и бактериальных заболеваний

Исходный 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразид **1** получали по известной методике [3,4]. Основным методом является взаимодействие соответствующих сложных эфиров с гидразин гидратом в этаноле при кипячении. Полученный 2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетгидразид **1** вводили в реакцию с сероуглеродом в присутствии гидроксида калия в абсолютном этаноле на холоду по методике, описанной в литературе [5], при выдерживании в течение 2 ч. Стоит заметить, что мы впервые описали физико-химические свойства полученной калиевой соли 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил) гидразинкарбодитионовой кислоты **2**, которая была получена с выходом 78 %.

Циклоконденсацию калиевой соли 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил) гидразинкарбодитионовой кислоты **2** (после высушивания в пистолете Фишера над  $P_2O_5$  при  $110^\circ C$ ) проводили под действием серной кислоты на холоду в течение 4 ч. Далее реакционную массу подщелачивали 25% раствором аммиака до pH=5-6, осадок 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона **3** отфильтровывали, получали соединение **3** с выходом 40% (Таблица 1, Таблица 2). Стоит заметить, что если увеличить время реакции до 12 ч., аналогично статье [5], то наблюдается значительное снижение выхода, предположительно, из-за окисления продукта концентрированной серной кислотой.

Также были проведены попытки циклоконденсации калиевой соли 2-(1H-1,2,4-триазол-1-илацетил) гидразинкарбодитионовой кислоты **2** под действием таких известных водоотнимающих агентов, как полифосфорная кислота и оксихлорид фосфора (V). Но, несмотря на длительное кипячение в оксихлориде фосфора (V) (24 ч.) и нагревание в полифосфорной кислоте при  $110^\circ C$  (24 ч.), целевой продукт по данным ТСХ обнаружен не был (Рис. 2). Исходный 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тион **3** был введен в реакцию с различными  $\beta$ -бромфенолами в присутствии оснований различной силы в тетрагидрофуране при кипячении. Исходя из экспериментальных данных (Таблица 3), очевидно, что необходимо наличие сильного основания *трет*-бутилата калия, использование которого приводит к увеличению выхода до 76%, что было показано на примере 2-метил-4-хлорфеноксиэтилбромида (Рис. 3., Таблица 3, Таблица 4). Наиболее близким аналогом являются описанные в статье [6] реакции S-алкилирования бензимидазол-1-илметил-1,3,4-тиадиазол-2-тионов алкилгалогенидами в присутствии сильного основания гидроксида натрия. Использование слабых оснований приводит к значительному снижению выхода реакции.

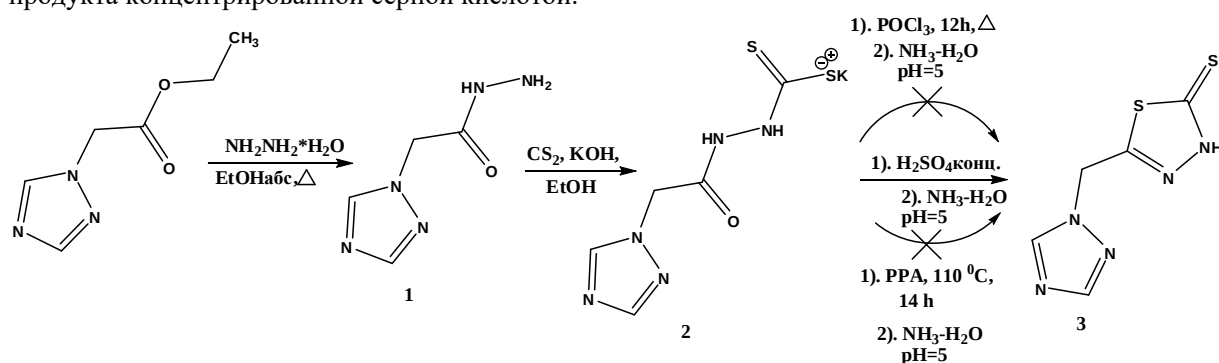


Рис. 2. Синтез 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона

Таблица 1. Выход и физико-химические свойства полученных соединений **1**, **2**, **3**

| Соединение | Выход, %               | Т пл., $^\circ C$                |
|------------|------------------------|----------------------------------|
| <b>1</b>   | 70 (ср. с лит. [4] 90) | 118-119 (ср. с лит. [4] 119-120) |
| <b>2</b>   | 78                     | 189-191                          |
| <b>3</b>   | 40 (ср. с лит. [5] 60) | 178-180 (ср. с лит. [5] 180-182) |

Таблица 2. ЯМР-спектры полученных соединений **1**, **2**, **3**

| Соединение | Данные ЯМР-спектроскопии, ( $\delta$ , м.д.; J, Гц, в $d_6$ -DMSO)                                                                                                                                                                        |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>   | $^1H$ ЯМР спектр: 4,85 с (2H, $CH_2$ ), 7,97 с (1H, $C^5H_{Trz}$ ), 8,51 с (1H, $C^3H_{Trz}$ ), 9,46 с (1H, NH)                                                                                                                           |
| <b>2</b>   | $^{13}C$ ЯМР спектр: 43,48 ( $CH_2$ ), 151,52 ( $C^3Trz$ , $C^5Trz$ ), 159,81 (C=S), 101,91 (C=S),                                                                                                                                        |
| <b>3</b>   | $^1H$ ЯМР спектр: 3,70 уш. с (1H, NH), 5,70 с (2H, $CH_2$ ), 8,09 с (1H, $C^5H_{Trz}$ ), 8,69 с (1H, $C^3H_{Trz}$ )<br>$^{13}C$ ЯМР спектр: 47,08 ( $CH_2$ ), 145,02 ( $C^3Trz$ ), 145,28 ( $C^5TDA$ ), 152,26 ( $C^5Trz$ ), 178,47 (C=O) |

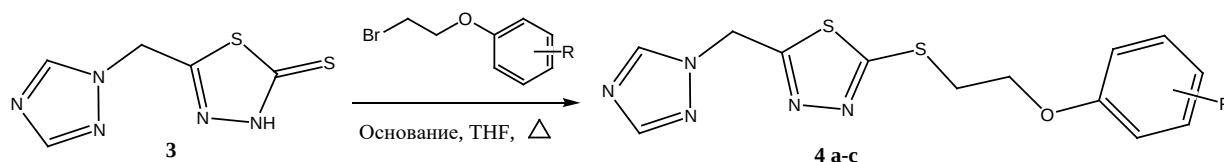


Рис. 3. Алкилирование 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона  $\beta$ -бромфенолами

| Соединение | R                       | Основание        | Выход, % |
|------------|-------------------------|------------------|----------|
| <b>4 a</b> | 2,4-Cl                  | NEt <sub>3</sub> | 15       |
| <b>4 b</b> | 2-CH <sub>3</sub> -4-Cl | NEt <sub>3</sub> | 16       |
| <b>4 b</b> | 2-CH <sub>3</sub> -4-Cl | tBuOK            | 76       |
| <b>4 c</b> | 3,4-Cl                  | tBuOK            | 56       |

Таблица 4. <sup>1</sup>H ЯМР-спектры алкилированных соединений **4 a**, **4 b**, **4 c**

| Соединение | R                       | Данные <sup>1</sup> H ЯМР-спектроскопии, ( $\delta$ , м.д.; J, Гц, в <i>d</i> <sub>6</sub> -DMSO)                                                                                                                                                                                                           |
|------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4 a</b> | 2,4-Cl                  | 3,71 т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S, J=6,0), 4,39 т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S, J=6,0), 7,20 м (1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,33 м (2H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,02 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>Trz</sub> ), 8,67 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>Trz</sub> )                                |
| <b>4 b</b> | 2-CH <sub>3</sub> -4-Cl | 2,73 с (3H, CH <sub>3</sub> Ar), 3,75т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S, J=5,6), 4,31 т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S, J=5,6), 6,93 м (1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,23м (2H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,05 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>Trz</sub> ), 8,60 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>Trz</sub> ) |
| <b>4 c</b> | 3,4-Cl                  | 3,68 т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S, J=5,9), 4,34 т (2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S, J=5,9), 6,94м (1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,26 м (1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7,48 м (1H, CH <sub>Ar</sub> ), 8,08 с (1H, C <sup>5</sup> H <sub>Trz</sub> ), 8,73 с (1H, C <sup>3</sup> H <sub>Trz</sub> ) |

Реакции алкилирования 5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-тиона **3** можно сравнить с S-алкилированием N<sup>4</sup>-замещенных 5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тионов, которые также алкилировали  $\beta$ -бромфенолами в присутствии оснований различной силы с выходом от 63 до 89%[7]. К сожалению, алкилирование соединения **3**, в отличие от описанных в патенте, протекает с высокими выходами только при использовании сильного основания *трет*-бутилата калия. Соединения **4 a**, **4 b**, **4 c** являются близкими по строению и липофильности к соединениям, описанным в патенте [7], что позволяет предполагать наличие у них высокой фунгицидной активности.

#### Список литературы

1. Aguila R., Montero Gei F., Robles M., Male O. Once-weekly oral doses of fluconazole 150 mg in the treatment of tinea pedis// Clin. Experim. Dermat. - 1992.-Vol.17, №6.-P. 402-406.
2. Worthington P. A. Synthesis of 1, 2, 4-triazole compounds related to the fungicides flutriafol and hexaconazole// Pest. Manag. Sci. - 1991.-Vol.31, №4.-P. 457-498.
3. Leonardi A., Nardi D., Veronese M. Derivati nitrofuranci ad antibatterica nota VII – Sintesi ed attivita antimicrobica dell'1-imidazolilacetilidrazone e 1,2,4-triazolilacetilidrazone della 5-nitro-2-furalaldeide// Boll. Chim. Farm. – 1975. – No.114. – P. 70-72.
4. Попков С.В., Алексеенко А.Л., Тихомиров Д.С. Синтез, строение и фунгицидная активность замещенных N<sup>2</sup>-фенилалкилиден-2-(азол-1-ил)ацетгидразидов// Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2007 – Т. 50, В. 6. – С. 98-101.
5. Yu G. P., Bi W. Z., Si G. D., Yang Y. X., Aisa H. A., Xu L. Z. Synthesis and QSAR studies on 1-[(5-substituted-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl) methyl]-1H-1, 2, 4-triazole as antifungal agents// Struct. Chem. - 2009.-Vol.20, №4.-P. 569-576.
6. Ramla M. M., Omar M. A., El-Khamry A. M. M., El-Diwani H. I. Synthesis and antitumor activity of 1-substituted-2-methyl-5-nitrobenzimidazoles// Bioorg. Med. Chem. - 2006.-Vol.14, № 21.-P. 7324-7332.
7. Цалпин Г.В., Попков С.В., Алексеенко А.Л., Никишин Г.И., Терентьев А.О., Кузнецова М.А., Рогожин А.Н., Сметанина Т.И. N<sup>4</sup>-Замещенные 3-алкилсульфанил-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазолы, способ их получения, фунгицидные и рострегуляторные композиции на их основе.// Пат. РФ № 2668212. 2018. Бюл. №27



**Российский химико-  
технологический  
университет  
имени Д.И. Менделеева**



**При поддержке**

**Российского химического  
общества им. Д. И. Менделеева**



**ООО «БИНАКОР-ХТ»**



Научное издание

**УСПЕХИ В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

**Том XXXIII**

**№ 7 (217)**

Компьютерная верстка: Зверева О.В.  
Текст репродуцирован с оригиналов авторов

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева  
Студенческое трансферное агентство разработок и технологий (С.Т.А.Р.Т)

Адрес университета: 125047, г. Москва,

Миусская пл., д. 9