

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

УСПЕХИ
В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ
ТЕХНОЛОГИИ

Том XXXII

№ 5

Москва
2018

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 XXXII,
У78 № 5 (201). – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2018. – 124 с.

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

Материалы сборника представлены для широкого обсуждения на XIV Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «УССТ-2018», XXXII Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2018», 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

ISSN 1506-2017

© Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева, 2018

Содержание

ТЕХНОЛОГИЯ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Белякова Ю.Ю., Виликотский А.Е., Радулов П.С., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О.

**СИНТЕЗ МОСТИКОВЫХ 1,2,4-ТРИОКСОЛАНОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 8**

Бревнова Б.О. Комарицких М.Ю., Захарычев В.В.

**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЕССОТОКСИНА В
МОЛЛЮСКАХ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ
ХРОМАТОГРАФИИ – ТАНДЕМНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ 11**

Бревнова Б.О., Комарицких М.Ю., Захарычев В.В.

**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТОКСИНОВ
ГРУППЫ ОКАДАЙКОВОЙ КИСЛОТЫ И АЗАСПИРАЦИДОВ В МОЛЛЮСКАХ
МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ –
ТАНДЕМНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ..... 14**

Будников А.С., Павельев С.А., Крылов И.Б., Терентьев А.О.

**ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ АЛКЕНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ N-
ОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ 17**

Василькова О.В., Шарипов М.Ю., Карпов И.Д., Колмогорцева В.В., Мышакин М.Д.,
Терентьев А.О.

**МАРГАНЕЦ – ЭФФЕКТИВНЫЙ КАТАЛИЗАТОР В РЕАКЦИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО
СОЧЕТАНИЯ 20**

Виликотский А.Е., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О.

**СИНТЕЗ СТАБИЛЬНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ ИЗ ТРИКЕТОНОВ И
ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА 23**

Горлов Е.С., Виль В.А., Терентьев А.О.

**ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ПЕРОКСИДАМИ..... 26**

Екимова М.В., Виль В.А., Терентьев А.О.

**СИНТЕЗ В-ГИДРОПЕРОКСИ-В-ПЕРОКСОЛАКТОНОВ ИЗ В-КЕТОЭФИРОВ И
ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА 29**

Зеленцова М.В., Моисеев С.К.

СИНТЕЗ АРИЛ-21,21,21-ТРИФТОРТЕВИНОЛОВ..... 32

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

РАЗРАБОТКА КОМПОНЕНТОВ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПИРИДИНСОДЕРЖАЩИХ АЗАКРАУН-СОЕДИНЕНИЙ 35

Карелина П.А., Колосова О.Ю., Лозинский В.И.

ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК ГЛИЦИНА НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРИОГЕЛЕЙ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА..... 38

Корнеева К.О., Виль В.А., Терентьев А.О.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ C(SРЗ)-Н ФРАГМЕНТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕРОКСИДОВ..... 41

Лопатьева Е. Р., Крылов И. Б., Терентьев А. О.

СН-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В БЕЗМЕТАЛЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ 44

Матвеева О.К., Никишин Г.И., Битюков О.В., Капустина Н.И., Сокова Л.Л., Терентьев А.О.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ АЛЬДЕГИДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ЦЕРИЙ(IV) АММОНИЙ НИТРАТА..... 46

Мухамбетказина Е.С., Захарычев В.В., Марцынкевич А.М.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ АНАЛИЗА МЕЛАМИНА В РЫБНОЙ МУКЕ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ 49

Паршин В.Д., Мулина О.М., Терентьев А.О.

ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ ВИНИЛСУЛЬФОНОВ ИЗ АЛКЕНОВ И СУЛЬФОНИЛ ГИДРАЗИДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ КI..... 52

Пиргач Д.А., Мулина О.М., Терентьев А.О.

ПРОЦЕССЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО C-S КРОСС-СОЧЕТАНИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ СОЛЯМИ МЕТАЛЛОВ ПЕРЕМЕННОЙ ВАЛЕНТНОСТИ 54

Романова Ю.Е., Виль В.А., Терентьев А.О.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ 57

Трифиленкова А.А., Попков С.В.

ПОЛУЧЕНИЕ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОЛИЛМЕТИЛ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОГЕКСАНДИОЛА..... 60

ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Амирханов И.Р., Калеева Е.С., Санчы Д.М, Гладышева А.А., Кочановская А.А.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТАВА ПРОДУКТОВ ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИИ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ¹H-ЯМР..... 64

Грачев А.И., Черникова Е.Ю., Лебедева А.Ю., Федоров Ю.В.

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОТОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СТИРИЛОВОГО КРАСИТЕЛЯ В КОМПЛЕКСЕ С КУКУРБИТУРИЛАМИ..... 67

Грачев А.И., Устимова М.А., Черникова Е.Ю., Федоров Ю.В.

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ СТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ АЗАДИТИАКРАУН-ЭФИРА 70

Чернышев Д.О., Дубровский В.С., Варламова Е.В., Сучков Ю.П., Староверов Д.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НА ДЕГИДРАТАЦИЮ МЕТИЛЛАКТАТА ДОБАВОК КОБАЛЬТА И НИКЕЛЯ К МАГНИЙ-БАРИЕВОМУ ПИРОФОСФАТУМУ КАТАЛИЗАТОРУ 73

Захарко М.А., Панченко П.А., Фёдорова О.А.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ СПЕЙСЕРНОЙ ГРУППЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕНОСА ЭНЕРГИИ В КОНЬЮГАТАХ БАКТЕРИОХЛОРИНА И НАФТАЛИМИДА 76

Захарова А.М., Никитина П.А., Колдаева Т.Ю., Перевалов В.П.

СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА 1-ГИДРОКСИ-2-(3-КУМАРИЛ)ИМИДАЗОЛОВ 79

Дубко А.И., Зинченко В.В., Лавринов А.А., Горяинова Ю.А., Калачаров И.М.

ПРОГРАММНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ВАЛЕНТНЫХ ФОРМ КОБАЛЬТОВОГО КАТАЛИЗАТОРА В ПРОЦЕССЕ ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ АЛКИЛАРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ..... 82

Золотарева М.С., Суханова М.А., Дягилева А.И., Луганский А.И.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОЧИСТКИ ДИЗЕЛЬНОЙ ФРАКЦИИ НА АЛЮМОСИЛИКАТНОМ СОРБЕНТЕ 85

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

СИНТЕЗ НОВЫХ БЕНЗОДИАЗАКРАУН-ЭФИРОВ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ХЕЛАТИРУЮЩИХ ГРУПП..... 88

Игнатов П.А., Захарко М.А., Панченко П.А., Фёдорова О.А.

СИНТЕЗ FRET-ПАРЫ НАФТАЛИМИД-ФЛУОРЕСЦЕИН И ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ПЕРЕНОСА ЭНЕРГИИ В СИСТЕМЕ 91

Князев Д.С., Дубровский В.С., Чернышев Д.О., Варламова Е.В., Сучков Ю.П.

ИССЛЕДОВАНИЕ СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЕГИДРАТАЦИЕЙ БУТИЛЛАКТАТА..... 94

Красноперова П.С., Басанова Е.И., Никитина П.А.

РЕАКЦИЯ 5-АЦЕТИЛ-1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛОВ С БЕНЗАЛЬДЕГИДАМИ..... 97

Меньщикова А.А., Филатова Е.В., Варламова Е.В., Сучков Ю.П.

ПЛАСТИФИКАТОРЫ НА ОСНОВЕ ЭФИРОВ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ: ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СВОЙСТВ..... 100

Михеева Н.А., Анпёнова Е.П., Перевалов В.П.

СИНТЕЗ ХИНОКСАЛИНПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ 2,4-ДИНИТРОХЛОРБЕНЗОЛА 103

Гаврилов Ю.В., Москвичев С.С.

ОКИСЛЕНИЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА 106

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

СИНТЕЗ УФ-АБСОРБЕРОВ НА ОСНОВЕ 2-ГИДРОКСИФЕНИЛ-2Н-БЕНЗОТРИАЗОЛА 109

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

СИНТЕЗ ФОТОХРОМНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОКСАЛИНА..... 112

Склизкова А.А., Мирошников В.С.

СИНТЕЗ НОВОГО ФОТОХРОМНОГО СОЕДИНЕНИЯ КУМАРИНОВОГО РЯДА..... 115

Токарев С.Д., Сотникова Ю.А., Дьяченко Н.В., Федорова О.А.

**КОМПЛЕКСЫ RU (II) С ПРОИЗВОДНЫМИ 1Н-ИМИДАЗО[4,5-
F][1,10]ФЕНАНТРОЛИНА: СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 117**

Дубко А.И., Зинченко В.В., Мельник К.Е., Горяинова Ю.А., Калачаров И.М.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ВАЛЕНТНЫХ ФОРМ КОБАЛЬТОВОГО КАТАЛИЗАТОРА В ПРОЦЕССЕ ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ АЛКИЛАРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ С ПОМОЩЬЮ ВИДЕОЗАПИСИ..... 120

ТЕХНОЛОГИЯ ХИМИКО- ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

УДК 547.39

Белякова Ю.Ю., Виликотский А.Е., Радулов П.С., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О.

СИНТЕЗ МОСТИКОВЫХ 1,2,4-ТРИОКСОЛАНОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**Белякова Юлия Юрьевна**, магистрантка 2 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: beljulka@inbox.ru;**Виликотский Анатолий Евгеньевич**, студент 4 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов;Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047, Миусская пл., 9, Москва, Россия
Радулов Петр Сергеевич, аспирант, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия**Ярёмченко Иван Андреевич**, к.х.н., с.н.с. Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия**Терентьев Александр Олегович**, д.х.н., член-корр. РАН, профессор РАН, заведующий лабораторией института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия*Разработан селективный метод синтеза циклических пероксидов из карбонильных соединений и пероксида водорода.***Ключевые слова:** кетон, дикетон, пероксид водорода, пероксидирование, циклический пероксид, карбонильное соединение.**SYNTHESIS OF BRIDGES 1,2,4-TRIOXOLANES AND STUDY OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY**

Belyakova Yulia Yur'evna, Vilikotskiy Anatoliy Evgen'evich*, Radulov Peter Sergeevich*, Yaremenko Ivan Andreevich*, Terent'ev Alexander Olegovich*

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 125047, Miusskaya sq., 9, Moscow, Russia.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991, Leninsky prosp., 47, Moscow, Russia

*Selective method for the synthesis of cyclic peroxides from carbonyl compounds and hydrogen peroxide was developed.***Keywords:** ketone, diketone, hydrogen peroxide, peroxidation, cyclic peroxide, carbonyl compound.

Природные, полусинтетические и синтетические пероксиды обладают широким спектром биологической активности, а именно антипаразитарной, фунгицидной, рост регуляторной, противовирусной, противоопухолевой. Из всего разнообразия циклических органических пероксидов наибольший интерес в области разработки новых лекарственных препаратов представляют озониды [1-3].

Открытия в химии циклических органических пероксидов были удостоены Нобелевскими премиями.

В 1982 году Бенгт Самуэльсон, Суне Бергстрём и Джон Роберт Вейн получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за «открытия, касающиеся простагландинов и связанных с ними биологически активных веществ» (схема 1). Открытие простагландинов является одним из наиболее значимых событий в медицине, так как оно дало возможность управлять тонкими биохимическими процессами на клеточном уровне.

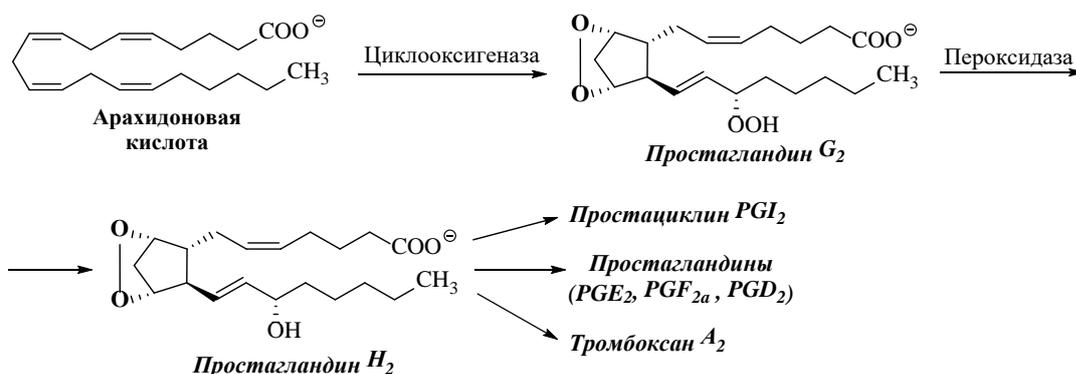


Схема 1. Циклооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты

В 2015 году китайскому ученому Ю Ю Ту была вручена Нобелевская премия за открытие природного циклического пероксида Артемизинина, обладающего противомаларийным действием [4].

Открытие Артемизинина послужило мощным импульсом в области разработки биологически активных соединений на основе органических пероксидов [5,6].

Ряд полусинтетических аналогов Артемизинина, таких как Дигидроартемизинин, Артеметр, Артесунат, а также синтетический циклический органический пероксид Артеролан на сегодняшний день применяются в качестве действующего вещества в современных лекарственных препаратах для лечения малярии (рис.1) [7,8]. Также разрабатываются противомаларийные препараты следующего поколения, содержащие в своем составе

полностью синтетический пероксид Артефеномел (рис.1) [9,10].

Известные способы получения пероксидов, содержащих озонидный цикл в своем составе, основаны на использовании озона, который является сильным окислителем, высококоррозионным соединением и дорогостоящим реагентом. Проведение реакций с использованием озона требует специального оборудования и низких температур. Сборка 1,2,4-триоксоланового (озонидного) цикла осуществляется двумя традиционными способами: озонлизом алкенов по методу Криге (схема 2) и кросс-озонлизом О-алкоксимов с кетонами по методу Грисбаума (схема 3) [11,12].

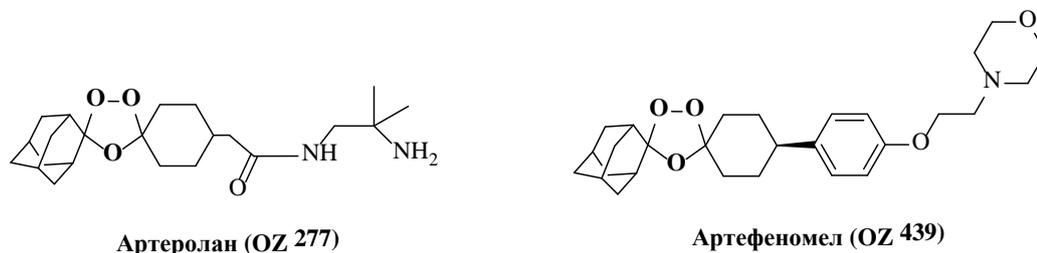
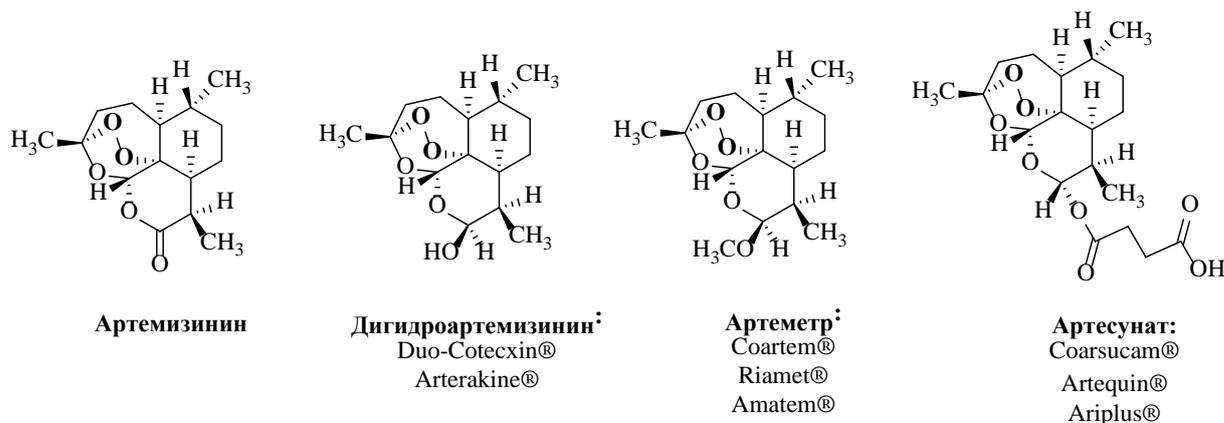


Рисунок 1. Лекарственные препараты на основе циклических органических пероксидов

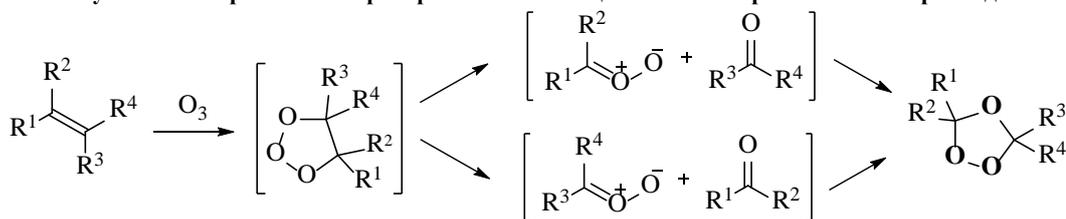


Схема 2. Озонлиз алкенов по Криге

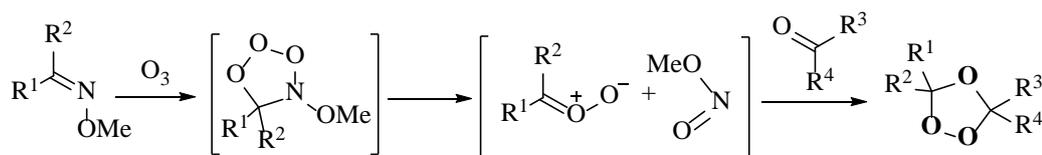


Схема 3. Кросс-озонлиз О-алкильных оксимов с кетонами по Грисбауму

Несмотря на простоту взаимодействия нуклеофила H_2O_2 с карбонильным атомом углерода, селективный синтез пероксидов из дикетонов, как правило, представляет собой трудновыполнимую задачу. Причиной этому является образование как сложной смеси пероксидов, так и продуктов их перегруппировок.

Однако нам удалось разработать удобный и простой метод синтеза 1,2,4-триоксоланов (озонидов) из 1,5-дикетонов и пероксида водорода и подобрать ключ к управлению селективностью в

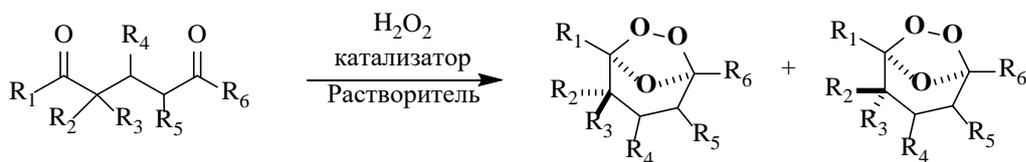


Схема 4. Синтез озонидов без озона

реакции пероксидирования 1,5-дикетонов. Нами было обнаружено, что селективный синтез стереоизомеров озонидов можно осуществлять на основе кислотно-катализируемой реакции 1,5-дикетонов с эфирным раствором пероксида водорода (схема 4) [13,14].

Синтезированные 1,2,4-триоксоланы обладают широким спектром биологической активности, а именно противомаларийной, антишистосомной, противораковой и фунгицидной.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-73-10364).

Список литературы

- Ingram K., Yaremenko I.A., Krylov I.B., Hofer L., Terent'ev A.O., Keiser J. Identification of antischistosomal leads by evaluating peroxides of β -dicarbonyl compounds and their heteroanalogs: bridged 1,2,4,5-tetraoxanes and aliphatic peroxides, and β,δ -triketones: tricyclic monoperoxides // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55. № 20. – P. 8700–8711.
- Yaremenko I.A., Syroeshkin M.A., Levitsky D.O., Fleury F., Terent'ev A.O. Cyclic peroxides as promising anticancer agents: in vitro cytotoxicity study of synthetic ozonides and tetraoxanes on human prostate cancer cell lines // *Medicinal Chemistry Research.* – 2017. – Vol. 26. № 1. – P. 170–179.
- Coghi P., Yaremenko I.A., Prommana P., Radulov P.S., Syroeshkin M.A., Wu Y.J., Gao J.Y., Gordillo-Martinez F.M., Mok S., Wong V. K.W., Uthaiyibull C., Terent'ev A.O. Novel peroxides as promising anticancer agents with unexpected depressed antimalarial activity // *ChemMedChem.* – 2018, DOI: 10.1002/cmdc.201700804. *Very important paper. Front cover.*
- Yang L., Yang C., Li C., Zhao Q., Liu L., Fang X., Chen X.Y. Recent advances in biosynthesis of bioactive compounds in traditional Chinese medicinal plants // *Science Bulletin.* – 2016. – Vol. 6. № 1. – P. 3–17.
- Liu C.X. Discovery and Development of Artemisinin and Related Compounds // *Chinese Herbal Medicines* – 2017. – Vol.9 № 2. – P. 101–114.
- Li Y. Qinghaosu (artemisinin): Chemistry and pharmacology // *Acta Pharmacologica Sinica.* – 2012. – №33. – P. 1141–1146
- Lin A.J., Klayman D.L., Milhous W.K. Antimalarial Activity of New Water-Soluble Dihydroartemisinin Derivatives // *J. Med. Chem.* – 1987. – Vol. 30. – P. 2147–2150.
- Lin A.J., Miller R.E. Antimalarial Activity of New Dihydroartemisinin Derivatives // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 764–770.
- Phyo A.P., Jittamala P., Nosten F.H., Pukrittayakamee S., Imwong M., White N.J., Duparc S. Antimalarial activity of artefenomel (OZ439), a novel synthetic antimalarial endoperoxide, in patients with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria: an open-label phase 2 trial // *The Lancet Infectious Diseases.* – 2016. – Vol.16. № 1. – P. 61–69.
- Mossallam S.F., Amer E.I., El-Faham M.H. Efficacy of Synriam™, a new antimalarial combination of OZ277 and piperazine, against different developmental stages of *Schistosoma mansoni* // *Acta Tropica.* – 2015. – Vol.143. – P. 36–46.
- Criegee R. Ozone. Chemistry and Technology. // *Adv. Chem. Ser.* – 1959. – Vol. 21. – P. 133.
- Griesbaum K., Bikem Ö., Huh T.S, Dong Y. Ozonolyses of O-methyloximes // *Liebigs Annalen.* – 1995. – №8. – P. 1571–1574.
- Gomes G.P., Yaremenko I.A., Radulov P.S., Novikov R.A., Chernyshev V.V., Korlyukov A.A., Nikishin G.I., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Stereoelectronic Control in the Ozone-Free Synthesis of Ozonides // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – Vol. 56. – P. 4955–4959.
- Yaremenko I.A., Gomes G.P., Radulov P.S., Belyakova Y.Yu., Vilikotskiy A.E., Vil' V.A., Korlyukov A.A., Nikishin G.I., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Ozone-free synthesis of ozonides: Assembling bicyclic structures from 1,5-diketones and hydrogen peroxide // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol.83. – P. 4402–4426.

УДК 543.(544+51)

Бревнова Б.О. Комарицких М.Ю., Захарычев В.В.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЕССОТОКСИНА В МОЛЛЮСКАХ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ – ТАНДЕМНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Бревнова Бажена Олеговна, студентка 5 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: starodubczewa.ej@yandex.ru;

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

Комарицких Михаил Юрьевич, токсиколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный центр безопасности продукции водного промысла и аквакультуры», Москва, Россия

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

Проведена валидация методики определения ессотоксина в моллюсках методом ВЭЖХ-МС/МС в соответствии с критериями Решения Комиссии 657/2002/ЕС. Проведены исследования специфичности, линейности, воспроизводимости, правильности, прецизионности, повторяемости, найдены значения предела решения, способности обнаружения и расширенной неопределенности измерений.

Ключевые слова: биотоксины, ессотоксины, валидация, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия.

VALIDATION OF THE QUANTITATIVE HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY—TANDEM MASS SPECTROMETRY METHOD FOR YESSOTOXIN DETERMINATION IN MOLLUSCS

Brevnova B.O., Komaritskikh M.Yu.*, Zakharychev V.V.

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

The quantitative HPLC-MS/MS method for yessotoxin determination in molluscs was validated using the Commission Decision 657/2002/EC as guideline. Specificity, linearity, reproducibility, trueness, precision, repeatability, decision limits, detection capabilities, and expanded uncertainties in measurements were estimated.

Key words: biotoxins, yessotoxins, validation, high-performance liquid chromatography, mass spectrometry.

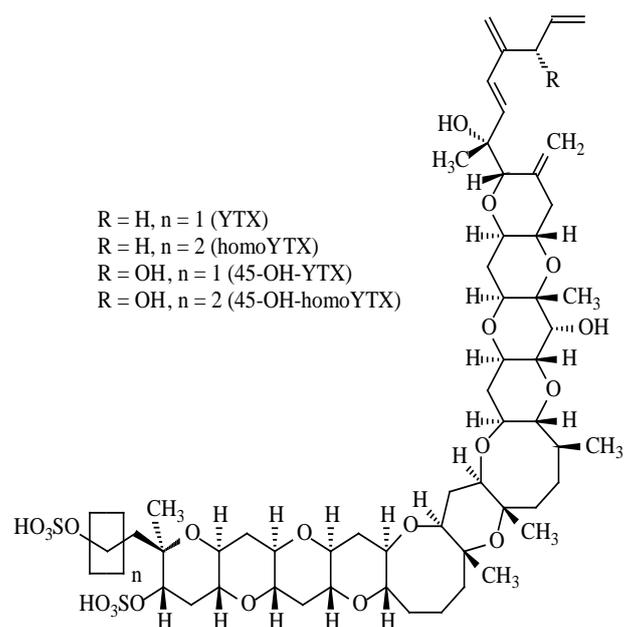
Введение

Ессотоксины представляют собой липофильные полициклические токсины, близкие по строению к сигуатоксинам. Их впервые выделили из пищеварительного аппарата гребешка приморского *Ratunopecten yessoensis*. Ессотоксины синтезируются динофлагеллятами [Gonyaulax spinifera](#) и *Lingolodinium polyedrum*, и при благоприятных условиях для их размножения эти токсины могут накапливаться в съедобных тканях гребешков, устриц и мидий. Не смотря на то, что до настоящего времени неизвестно их токсическое действие на человека, они ядовиты для мышей при внутрибрюшинном введении [1]. Поэтому ряд стран, включая страны Европейского Союза, Японию и Новую Зеландию, установили максимально допустимый уровень (MRL) содержания для суммы ессотоксина (УТХ), гомоессотоксина (homoУТХ), 45-гидроксиессотоксина (45-ОН-УТХ) и 45-

гидроксигомоессотоксина (45-ОН-homoУТХ) 1 мг эквивалентов ессотоксина на килограмм мяса моллюсков [2]. Поскольку в настоящее время коммерчески доступны только УТХ и homoУТХ, гармонизированная в ЕС Стандартная операционная процедура для определения липофильных биотоксинов в моллюсках [3] предполагает возможным считать факторы отклика для аналогичных токсинов одинаковыми и использовать УТХ для непрямой количественной оценки содержания hУТХ, 45-ОН-УТХ и 45-ОН-homoУТХ. Предлагается использовать те же условия детектирования с регистрацией ионных переходов в режиме мониторинга множественных реакций для «гомологичных» или «гидроксильированных» ионов схожих токсинов.

Экспериментальная часть

Взвешивали 1 г мяса моллюска в центрифужную пробирку. При проведении валидационных исследований перед экстракцией к навеске добавляли 1 мл стандартного раствора токсина в метаноле (с концентрацией 0,5, 1, 1,5 мкг/мл УТХ) и тщательно перемешивали. Добавляли 4,5 мл метанола, гомогенизировали на вортексе в течение 3 мин, центрифугировали 10 мин при 20°C при 4000 об./мин. Надосадочную жидкость переносили в колбу на 10 мл, экстракцию повторяли, экстракты объединяли, доводили объем до 10 мл метанолом. Полученный экстракт фильтровали через мембранный ПТФЭ фильтр с размером пор 0,45 мкм и вводили в хроматографическую систему.



Исследование проводили с помощью жидкостного хромато-масс спектрометра с тройным квадруполом Bruker EVOQ Qube на колонке с обращенно-фазовым сорбентом Acclaim 120 C18 (Thermo Fisher Scientific, США) 50×2,1 мм, 3 мкм и градиентным элюированием. Фаза А представляет собой 5 мМ формиата аммония и 13,3 мМ муравьиной кислоты в воде, фаза В — 90% ацетонитрила, 10% метанола с 5 мМ формиата аммония и 13,3 мМ муравьиной кислоты; режим элюирования: 0 мин 10% фазы В, 4—6 мин 80% фазы В, 6,5—9 мин 10% фазы В; температура колонки 40°C, объем вводимой пробы 20 мкл, объемная скорость потока подвижной фазы 0,3 мл/мин.

Детектирование проводили в условиях ионизации электроспреем при напряжении на капилляре 3000 В при отрицательной ионизации. Температура конуса составляла 200°C, температура нагревателя осушающего газа — 300°C. Энергию соударений оптимизировали для каждого токсина. Для этого в режиме мониторинга множественных реакций мы подобрали по два перехода фрагментации для каждого токсина с наиболее интенсивными сигналами, а также оптимизировали

значения энергии соударений (СЕ), соответствующие каждому переходу, изменяя их от 10 до 70 В с шагом 5 В. Для детектирования УТХ использовали переходы (m/z) 1141,5 > 1061,3 (СЕ 30 В) и 1141,5 > 855,5 (60 В), для hУТХ — 1155,5 > 1075,5 (30 В) и 1155,5 > 869,5 (60 В). Интенсивности сигналов вторых переходов (подтверждающих) составили 25% интенсивностей сигналов первых переходов (для количественного определения) для обоих токсинов.

Обсуждение результатов

В соответствии с Решением Комиссии 657/2002/ЕС [4] для УТХ проведены исследования специфичности, линейности, воспроизводимости, правильности, прецизионности, повторяемости (σ_r), найдены значения предела решения $CC\alpha$ и способности обнаружения $CC\beta$ (табл. 1). Правильность должна укладываться в пределы от 80 до 110 %, воспроизводимость не должна превышать значения, рассчитанного по уравнению по уравнению Хорвитца [4] (16 % для 1000 мкг/кг).

Для определения специфичности исследовалось 20 холостых проб моллюсков. На хроматограммах отсутствовали пики, интерферирующие с пиками аналитов.

Линейность калибровочной зависимости определяли, строя график зависимости для 6-ти уровней калибровки, измеряя площади пиков аналита на хроматограммах матричных градуировочных растворов с концентрациями 12,5, 25, 50, 100, 150, 200 мкг/мл УТХ, что соответствует содержанию аналита в матрице 0.125, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2 максимально допустимых уровня. Все зависимости в исследованных диапазонах были линейными с коэффициентами корреляции (R^2) 0,998 для УТХ и 0,999 для homoYTX.

Для УТХ были рассчитаны значения предела решения ($CC\alpha$, табл. 1) для вероятности ошибки $\alpha = 5\%$ по ГОСТ Р ИСО 11843-2-2007 [5] по уравнению 1:

$$CC\alpha = MRL + U_{\alpha} \frac{SE(y)}{m} \sqrt{\frac{1}{K} + \frac{1}{IJ} + \frac{MRL^2}{dx^2}}, \quad (1)$$

где MRL – максимально допустимый уровень;
 U_{α} – одностороннее обратное t-распределение Стьюдента для ошибки α или β ;
 $SE(y)$ – стандартная ошибка для y (y – отклик);
 m – наклон линии регрессии;
 K – число вколов на образец;
 I – количество уровней калибровки;
 J – количество образцов на уровень;
 dx^2 – квадрат разности между уровнем добавки и средним значением x (x – уровень добавки).

Рассчитаны значения предела количественного определения ($CC\beta$, табл. 1) для вероятности ошибки $\alpha = 5\%$ по ГОСТ Р ИСО 11843-2-2007 [5] по уравнению 2:

$$CC\beta = MRL + (U_{1\beta} + U_{1\alpha}) \frac{SE(y)}{m} \sqrt{\frac{1}{K} + \frac{1}{IJ} + \frac{MRL^2}{dx^2}}, \quad (2)$$

Было рассчитано значение расширенной неопределенности для 1000 мкг/кг УТХ, соответствующего максимальному остаточному уровню в соответствии с ГОСТ Р 54500.3—2011 [6].

Таблица 1. Суммарные значения восстановления (R), стандартных отклонений (SD), коэффициентов вариации (CV), повторяемости (σ_r), предела решения $CC\alpha$ и способности обнаружения $CC\beta$, расширенной неопределенности измерения (U) УТХ из моллюсков с добавкой аналита ($n = 18$)

Токсин	Уровень добавки (мкг/кг)	R (%)	SD (%)	CV (%)	σ_r (%)	$CC\alpha$ (мкг/кг)	$CC\beta$ (мкг/кг)	U (%)
УТХ	500	105	8.6	8.2	8.1	1130	1261	20
	1000	105	6.4	6.0	6.0			
	1500	101	7.3	7.2	5.5			

Заключение

Проведены валидационные исследования методики определения ессотоксина. По результатам проведенного исследования полученные валидационные параметры соответствуют критериям, установленным Решением Комиссии 657/2002/ЕС, следовательно предлагаемый метод пригоден для количественного определения ессотоксинов в мышечной ткани моллюсков.

Список литературы.

1. Pectenotoxins and Yessotoxins: Chemistry, Toxicology, Pharmacology, and Analysis / James K.J. [et al.] // In: Seafood and freshwater toxins / Ed. L.M.Botana. New York, Basel: Marcel Dekker Inc., 2000. P. 289—324.
2. Comission Regulation (EC) No 853/2004 of the European Parliament and of the Council of 29 April

2004 laying down specific hygiene rules for food of animal origin.

3. EU-Harmonized Standard Operating Procedure for determination of Lipophilic marine biotoxins in molluscs by LC-MS/MS. Version 5. January 2015. Vigo: EU-RL-MB, AESAN. 33 p.

4. Comission Decision 657/2002/EC of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and interpretation of results.

5. ГОСТ Р ИСО 11843-2-2007 Статистические методы. Способность обнаружения. Часть 2. Методология в случае линейной калибровки.

6. ГОСТ Р 54500.3—2011 / Руководство ИСО/МЭК 98-3:2008. Неопределенность измерения — Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения.

УДК 543.(544+51)

Бревнова Б.О., Комарицких М.Ю., Захарычев В.В.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТОКСИНОВ ГРУППЫ ОКАДАЙКОВОЙ КИСЛОТЫ И АЗАСПИРАЦИДОВ В МОЛЛЮСКАХ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ – ТАНДЕМНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Бревнова Бажена Олеговна, студентка 5 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: starodubczewa.ej@yandex.ru;

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

Комарицких Михаил Юрьевич, токсиколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный центр безопасности продукции водного промысла и аквакультуры», Москва, Россия

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

Проведена валидация методики определения окадайковой кислоты, динофизистоксинов, пектенотоксинов и азаспирацидов в моллюсках методом ВЭЖХ-МС/МС в соответствии с критериями Решения Комиссии 657/2002/ЕС. Проведены исследования специфичности, линейности, воспроизводимости, правильности, прецизионности, повторяемости, найдены значения предела решения, способности обнаружения и расширенной неопределенности.

Ключевые слова: биотоксины, окадайковая кислота, динофизистоксины, пектенотоксины, азаспирациды, валидация, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия.

VALIDATION OF THE QUANTITATIVE HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY—TANDEM MASS SPECTROMETRY METHOD FOR OKADAIC ACID GROUP TOXINS AND AZASPIRACIDS DETERMINATION IN MOLLUSCS

Brevnova B.O., Komaritskikh M.Yu.*, Zakharychev V.V.

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

The quantitative HPLC-MS/MS method for okadaic acid, dinophys toxins, pectenotoxins, and azaspiracids determination in molluscs was validated using the Commission Decision 657/2002/EC as guideline. Specificity, linearity, reproducibility, trueness, precision, repeatability, decision limits, detection capabilities, and expanded uncertainties in measurements were estimated.

Key words: biotoxins, okadaic acid, dinophys toxins, pectenotoxins, azaspiracids, validation, high-performance liquid chromatography, mass spectrometry.

Введение

Морские биотоксины продуцируются определенными видами микроводорослей, таких как *Dinophysis acuta*, *Protoceratium reticulatum* и *Alexandrium ostenfeldii*. Фильтрующие моллюски – мидии, устрицы, гребешки, питающиеся этими водорослями, могут быть контаминированы различными видами морских биотоксинов. Среди них токсины группы окадайковой кислоты (сама окадайковая кислота (ОА), динофизистоксины (DTX) и пектенотоксины (PTX)) и азаспирациды (AZA) вызывают у гурманов желудочно-кишечные расстройства [1].

В России отсутствуют подтверждающие методы анализа токсинов этих групп, что сильно затрудняет подготовку сопроводительной документации для

экспорта двустворчатых моллюсков в страны Евросоюза.

В настоящей работе проведена валидация методики одновременного определения ОА, DTX, PTX и AZA в тканях моллюсков в соответствии с рекомендациями Решения Комиссии 657/2002/ЕС [2].

Экспериментальная часть

Взвешивали 1,00 г измельченного мяса моллюсков в центрифужную пробирку. При проведении валидационных исследований перед экстракцией к навеске добавляли 1 мл одного из стандартных растворов смеси 3-х токсинов в метаноле (с концентрациями 80, 160, 240 нг/мл ОА, PTX2 и AZA1) и тщательно перемешивали. Добавляли 4,5 мл метанола, гомогенизировали на вортексе в течение 3 мин, центрифугировали 10 мин при 20°C при 4000 об./мин. Надосадочную жидкость

переносили в колбу на 10 мл, экстракцию повторяли, экстракты объединяли, объем вытяжек доводили до 10 мл метанолом. Полученный экстракт фильтровали через мембранный ПТФЭ фильтр с размером пор 0,45 мкм и вводили в хроматографическую систему.

Исследование проводили с помощью жидкостного хромато-масс спектрометра с тройным квадруплом Bruker EVOQ Qube. Для хроматографического разделения использовали колонку с обращенно-фазовым сорбентом Asclaim 120 C18 50×2,1 мм, 3 мкм и градиентное элюирование. Фаза А представляет собой 5 мМ формиата аммония и 13,3 мМ муравьиной кислоты в

воде, фаза В — 90% ацетонитрила, 10% метанола с 5 мМ формиата аммония и 13,3 мМ муравьиной кислоты; режим элюирования: 0 мин 10% фазы В, 4—6 мин 80% фазы В, 6,5—9 мин 10% фазы В; температура колонки 40°C, объем вводимой пробы 20 мкл, объемная скорость потока подвижной фазы 0,3 мл/мин.

Детектирование проводили в условиях положительной ионизации электроспреем при напряжении на капилляре 4000 В; температура конуса 200°C, температура нагревателя осушающего газа — 300°C. Энергию соударений оптимизировали для каждого токсина (табл. 1).

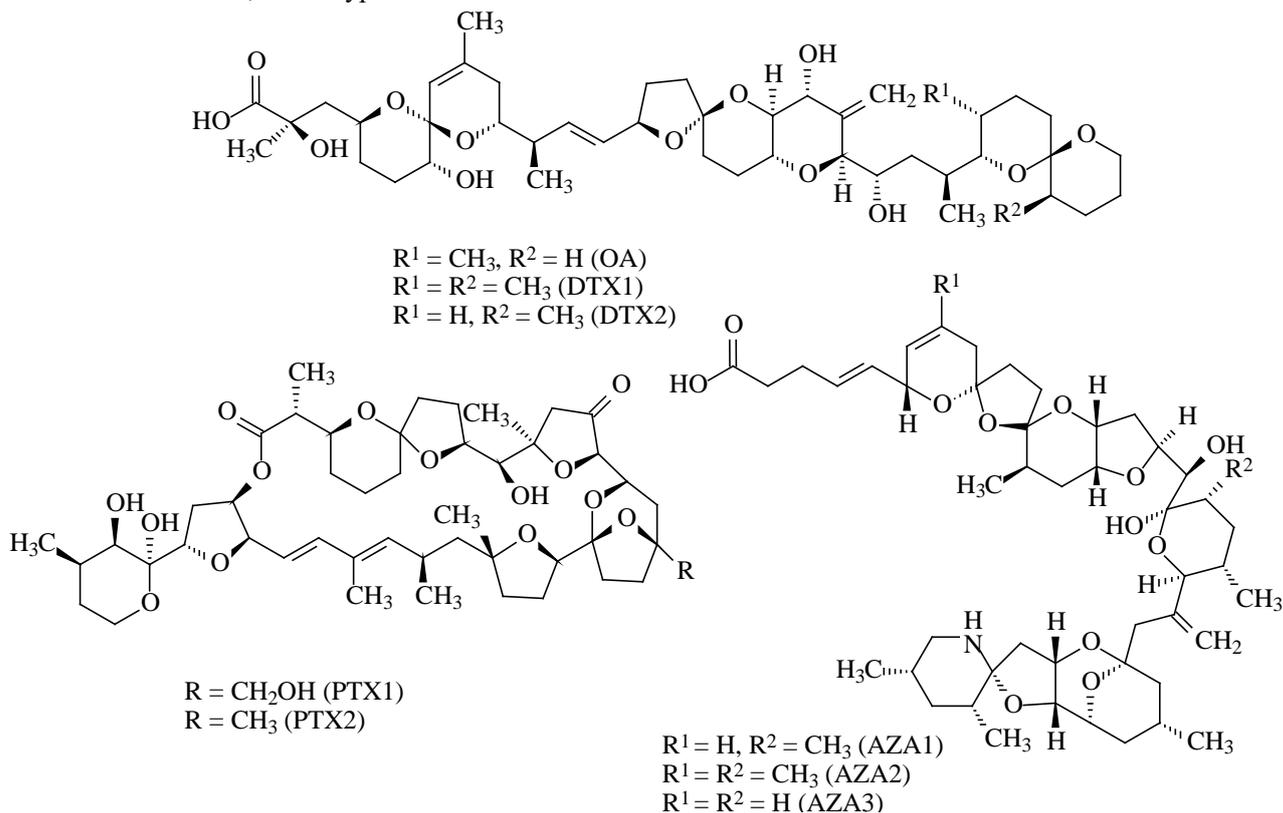


Таблица 1. Фрагментация: ионы-предшественники (Q_1), дочерние ионы (Q_3), энергия соударений (CE), линейность калибровочных зависимостей (R^2), относительные интенсивности сигналов (I), времена удерживания (τ) биотоксинов.

Токсин	Q_1 (m/z)	Q_3 (m/z)	CE (В)	R^2	I (%)	τ (мин)
OA	822,5	733,5	20	0,995	100	4.51
	822,5	267,1	30		44	
DTX1	836,5	747,2	20	0,998	100	5.18
	836,5	823,2	30		25	
DTX2	822,5	733,5	20	0,995	100	4.70
	822,5	267,1	30		25	
PTX2	876,6	823,0	20	0,997	100	4.81
	876,6	805,0	20		55	
AZA1	842,5	824,5	30	0,991	100	5.33
	842,5	806,5	40		15	
AZA2	856,5	838,5	30	0,997	100	5.53
	856,5	820,5	40		15	
AZA3	828,5	810,5	30	0,997	100	4.92
	828,5	792,5	40		15	

Обсуждение результатов

В соответствии с Решением Комиссии 657/2002/ЕС [2] для ОА, РТХ2 и АЗА1 проведены исследования специфичности, линейности, воспроизводимости, правильности, прецизионности, повторяемости (r) (табл. 2). Правильность должна укладываться в пределы от 80 до 110 %, воспроизводимость не должна превышать значения, рассчитанного по уравнению Хорвитца [2] (21 % для 160 мкг/кг).

Для определения специфичности исследовалось 20 холостых проб моллюсков. На хроматограммах отсутствовали пики, интерферирующие с пиками аналитов.

Линейность калибровочной зависимости определяли, строя график зависимости для 6-ти уровней калибровки, измеряя площади пиков аналитов на хроматограммах матричных градуировочных растворов с концентрациями 2, 4, 8, 16, 24, 32 мкг/мл ОА, РТХ2 и АЗА1, что соответствует содержанию аналитов в матрице 0,125, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2 максимально допустимых уровня. Все зависимости в исследованных диапазонах были линейными с коэффициентами корреляции (R^2) от 0,991 до 0,998.

Были рассчитаны значения предела решения $CC\alpha$ (табл. 2) для вероятности ошибки $\alpha = 5\%$ по ГОСТ Р ИСО 11843-2-2007 [3] по уравнению 1:

$$CC\alpha = MRL + U_{t\alpha} \frac{SE(y)}{m} \sqrt{\frac{1}{K} + \frac{1}{IJ} + \frac{MRL^2}{dx^2}}, \quad (1)$$

где MRL – максимально допустимый уровень;
 U_t – одностороннее обратное t -распределение Стьюдента для ошибки α или β ;

$SE(y)$ – стандартная ошибка для y (y – отклик);

m – наклон линии регрессии;

K – число вколов на образец ($K=1$);

I – количество уровней калибровки ($I=3$);

J – количество образцов на уровень ($J=18$);

dx^2 – квадрат разности между уровнем добавки и средним значением x (x – уровень добавки).

Рассчитаны значения способности обнаружения $CC\beta$ (табл. 2) для вероятности ошибки $\beta = 5\%$ по ГОСТ Р ИСО 11843-2-2007 [3] по уравнению 2:

$$CC\beta = MRL + (U_{t\beta} + U_{t\alpha}) \frac{SE(y)}{m} \sqrt{\frac{1}{K} + \frac{1}{IJ} + \frac{MRL^2}{dx^2}}, \quad (2)$$

Были рассчитаны значения расширенной неопределенности для концентраций, соответствующих максимальному допустимому уровню в соответствии с ГОСТ Р 54500.3—2011 [4].

Таблица 2. Суммарные значения восстановления (R), стандартных отклонений (SD), коэффициентов вариации (CV), повторяемости, предела решения $CC\alpha$ и способности обнаружения $CC\beta$, расширенных неопределенностей измерений (U) для ОА, РТХ2 и АЗА1 из моллюсков с добавкой аналитов ($n = 18$)

Токсин	Уровень добавки (мкг/кг)	R (%)	SD (%)	CV (%)	r (%)	$CC\alpha$ (мкг/кг)	$CC\beta$ (мкг/кг)	U (%)
ОА	80	108	9.7	8.5	8.1	178	196	10
	160	102	6.5	6.3	6.0			
	240	102	5.9	5.7	5.5			
РТХ2	80	108	7.2	6.7	6.3	183	206	20
	160	105	5.1	4.9	3.6			
	240	97	7.4	7.7	6.0			
АЗА1	80	104	8.7	8.4	8.1	176	191	20
	160	100	5.2	5.2	5.2			
	240	100	4.5	4.5	4.4			

Заключение

Проведены валидационные исследования методики определения биотоксинов. По результатам проведенного исследования полученные валидационные параметры соответствуют критериям, установленным Решением Комиссии 657/2002/ЕС, следовательно предлагаемый метод пригоден для количественного определения биотоксинов в мышечной ткани моллюсков.

Список литературы

1. Detection methods for okadaic acid and analogues / James K.J. [et al.] // In: Seafood and freshwater toxins /

Ed. L.M.Botana. New York, Basel: Marcel Dekker Inc., 2000. P. 217—238.

2. Comission Decision 657/2002/EC of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and interpretation of results.

3. ГОСТ Р ИСО 11843-2-2007. Статистические методы. Способность обнаружения. Часть 2. Методология в случае линейной калибровки.

4. ГОСТ Р 54500.3—2011 / Руководство ИСО/МЭК 98-3:2008. Неопределенность измерения — Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения.

УДК 547.316.4

Будников А.С., Павельев С.А., Крылов И.Б., Терентьев А.О.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ АЛКЕНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ N-ОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ**Будников Александр Сергеевич**, студент, alsbudnikov@gmail.com, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия;**Павельев Станислав Алексеевич**, аспирант; Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, г. Москва, Ленинский пр., д. 47;**Крылов Игорь Борисович**, с.н.с., к.х.н.; Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, г. Москва, Ленинский пр., д. 47;**Терентьев Александр Олегович**, зав.лаб., д.х.н., чл.-корр. РАН, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, г. Москва, Ленинский пр., д. 47

В настоящей работе предлагается новый подход к радикальной окислительной функционализации алкенов с применением N-оксильных радикалов. Ранее эти радикалы применялись, в основном, для разрыва связей C-H; присоединение к связям C=C считалось для них нехарактерным. Для проведения трехкомпонентной реакции с участием алкена, N-гидроксисоединения и функционализирующего реагента разработаны методы селективной генерации N-оксильных радикалов и присоединения их по кратным связям углерод-углерод.

Ключевые слова: Свободные радикалы, N-оксильные радикалы, окислительная функционализация, функционализация алкенов

OXIDATIVE FUNCTIONALIZATION OF ALKENES WITH THE N-OXYL RADICALSBudnikov A.S.¹, Paveliev S.A.², Krylov I.B.², Terent'ev A.O.^{1,2}¹Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia²Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Moscow, Russia

This project proposes new method for the radical oxidative functionalization of alkenes using N-oxyl radicals. Previously, these radicals were used, mainly, to break the C-H bonds; the addition to the C=C bonds was considered uncharacteristic for them. To carry out three-component reactions involving alkene, a N-hydroxycompound and a functionalizing reagent, methods of selective generation of N-oxyl radicals and their addition to double carbon-carbon bonds developed.

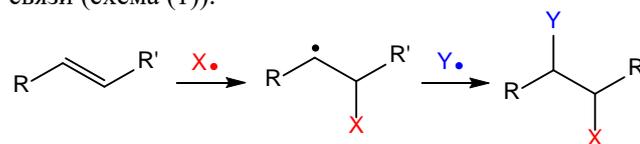
Keywords: Free radicals, N-oxyl radicals, oxidative functionalization, alkenes functionalization

Селективная функционализация алкенов является одной из наиболее привлекательных областей исследований в органической химии. Разработанные в последние годы методы несимметричной дифункционализации алкенов с образованием связей C-O, C-N, C-Hal, C-S, C-P позволяют в одну стадию получать широкий спектр ценных полупродуктов органического синтеза. Однако для подавляющего большинства процессов такого рода не существует способов обращения региоселективности метода в зависимости от задач синтеза.

Подходы к функционализации алкенов по ионному механизму хорошо изучены и предсказуемы, в то время как радикальные процессы освоены в малой степени, но они открывают новые возможности и активно развиваются. В последние годы радикальные реакции 1,2-функционализации олефинов привлекают большой интерес как эффективные и надежные подходы к получению многофункциональных, в том числе оксигенированных соединений[1][2].

Эти превращения протекают по общему маршруту: вначале активная радикальная частица, генерируемая *in situ*, присоединяется по кратной связи олефина, образующийся при этом C-

центрированный радикал взаимодействует с другим радикальным интермедиатом. Таким образом, два радикала вициально присоединяются по кратной связи (схема (1)):

**Схема 1. Радикальная дифункционализация алкенов**

Наиболее часто реализуемым является присоединение C-, N-, S- и P-центрированных радикалов по связям C=C. Присоединение O-центрированных радикалов, в том числе N-оксильных радикалов, используемых в настоящей работе, представляет фундаментальную проблему из-за их склонности вступать в реакции отщепления атома водорода от субстрата.

Представленная работа развивает новое направление в химии N-оксильных радикалов, они используются как реагенты для присоединения к кратной связи с последующей функционализацией полученного радикального центра. В реакциях радикального оксигенирования стиролов

применяются такие предшественники N-окисльных радикалов, как N-гидроксифталимид (NHPI), N-гидроксибензотриазол (HOBT), N-гидроксиуксалимид (NHSI) и гидроксамовые кислоты (схема (2)):

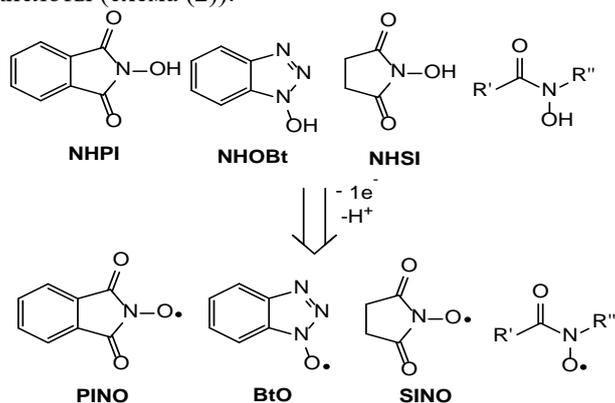


Схема 2. N-окисльные радикалы, используемые в настоящей работе

В последние годы растет интерес к реакциям стиролов с N-окисльными радикалами, в которых последние присоединяются к терминальному положению двойной связи с образованием стабилизированных бензильных радикалов, которые далее удобно функционализируются (схема (3)):

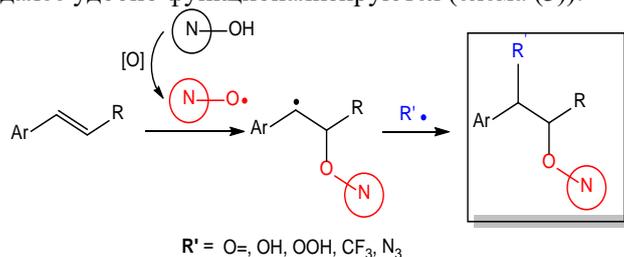


Схема 3. N-окисльные радикалы в радикальной дифункционализации алкенов

В присутствии кислорода или *трет*-бутилгидропероксида протекает окисление с образованием C-O [3-5] фрагмента. Использование более сложных реагентов и реакционных систем позволяет проводить реакции с образованием связей C-C [6][7] и C-N [8][9].

Среди перечисленных методов отсутствуют примеры, включающие введение галогенидного заместителя, не смотря на широкое применение органогалогенидов в органическом синтезе. Среди органогалогенидов наиболее реакционноспособными и универсальными реагентами являются иодиды. В настоящей работе мы задались целью осуществления дифункционализации стиролов имид-N-окисльными радикалами с введением иодидного заместителя, который может выступать в роли удобной уходящей группы для дальнейших превращений. Введение иода в радикальную реакцию функционализации стиролов затруднено тем, что непредельные соединения легко вступают в электрофильное иодирование с присоединением стороннего нуклеофила [10][11]. Окислители, применяемые для генерации имид-N-окисльных радикалов, в частности гипервалентные соединения иода [12-14], также способствуют генерации электрофильных иодирующих интермедиатов.

Известные методы оксигалогенирования алкенов носят ионный характер и основаны на реакциях нуклеофильного и электрофильного присоединения. Несмотря на широкую распространенность, данный подход имеет ряд недостатков, а именно строгая региоселективность процессов, подчиняющаяся правилу Марковникова, и невозможность ее изменения, узкий круг пригодных для реакции нуклеофилов и электрофилов, и, как следствие, ограниченная применимость в практике органического синтеза (схема (4)).

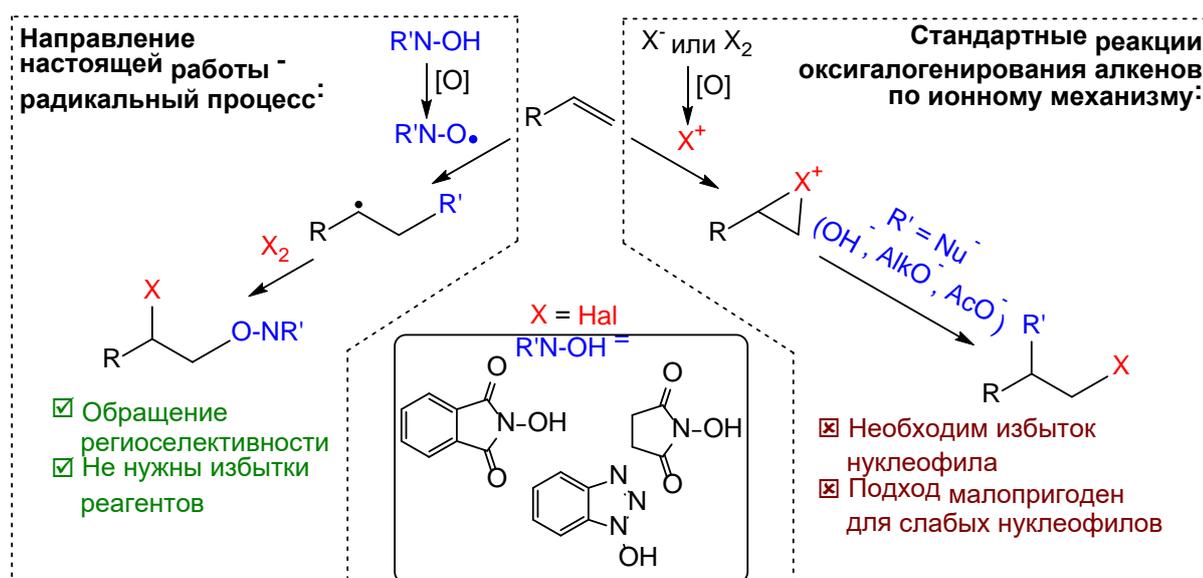


Схема 4. Ионный и радикальный подход к оксигалогенированию алкенов

В настоящей работе оксигалогенирование алкенов проходит по радикальному механизму. Новизна этого подхода обусловлена тем, что для оксигалогенирования алкенов радикальные реакции практически не применяются. Это связано с тем, что проведение селективного радикального оксигалогенирования осложнено легко протекающими побочными процессами присоединения галогенов по двойной связи углерод-углерод, а также сложности генерации О-центрированных радикалов и обеспечения селективного присоединения их к связи С=C.

Установлено, что реакции оксигалогенирования ряда алкенов с помощью N-оксильных радикалов проходят в антимарковниковском варианте, то есть с региоселективностью, противоположной направлению протекания ионных процессов дифункционализации алкенов. Этим обуславливается не только научная новизна исследования, но и его практическая значимость, поскольку изменение региоселективности в известных процессах оксигалогенирования является нерешенной задачей.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-33-00613.

Список литературы

- 1 Lan X.-W., Wang N.-X., Xing Y. Recent Advances in Radical Difunctionalization of Simple Alkenes // *Eur. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 2017. Iss. 39. P. 5821-5851.
- 2 Studer A., Curran D. P. Catalysis of Radical Reactions: A Radical Chemistry Perspective // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 55. Iss. 1. P. 58-102.
- 3 Xia X.-F., Zhu S.-L., Hu, Q.-T. Selective C-O bond formation: highly efficient radical dioxygenation of alkenes initiated by catalytic amount of tert-butyl hydroperoxide // *Tetrahedron.* 2016. Vol. 72. Iss. 49. P. 8000-8003.
- 4 Bag R., Sar D., Punniyamurthy T. Iron(III)-catalyzed aerobic dioxygenation of styrenes using N-hydroxyphthalimide and N-hydroxybenzotriazole. // *Org. Biomol. Chem.* 2016. Vol. 14. P. 3246-3255.

- 5 Yamamoto D., Soga M., Ansai H. Manganese-catalysed hydroperoxidation of carbon-carbon double bonds using molecular oxygen present in air and hydroxylamine under ambient conditions // *Org. Chem. Front.* 2016. Vol. 3. P. 1420-1424.
- 6 Huang L., Zheng S. C., Tan B. Metal-Free Direct 1,6- and 1,2-Difunctionalization Triggered by Radical Trifluoromethylation of Alkenes // *Org. Lett.* 2015. Vol. 17. Iss. 6. P. 1589-1592.
- 7 Li Y. X., Wang Q. Q., Yang, L. Metal-free decarbonylative alkylation-aminooxidation of styrene derivatives with aliphatic aldehydes and N-hydroxyphthalimide // *Org. Biomol. Chem.* 2017. Vol. 15. P. 1338-1342.
- 8 Li Y., Zhou X., Zheng G. Copper-catalyzed aminooxygenation of styrenes with N-fluorobenzenesulfonimide and N-hydroxyphthalimide derivatives // *Beilstein J. Org. Chem.* 2015. Vol. 11. P. 2721-2726.
- 9 Xia X. F., Gu Z., Liu W. Metal-Free Three-Component Oxyazidation of Alkenes with Trimethylsilyl Azide and N-Hydroxyphthalimide // *J. Org. Chem.* 2015. Vol. 80. Iss. 1. P. 290-295.
- 10 Myint Y. Y., Pasha M. A. Regioselective Synthesis of α -Iodoacetates from Alkenes/Ammonium Acetate/I₂ by Woodward's Reaction // *Synth. Commun.* 2004. Vol. 34. P. 4477-4482.
- 11 Sanseverino A. M., de Mattos M. C. S. An Improved Synthesis of β -Iodo Ethers and Iodoalcohols from Alkenes // *Synthesis.* 1998. Vol. 1998. Iss. 11. P. 1584-1586.
- 12 Achar T. K., Maiti S. PIDA-I₂ mediated direct vicinal difunctionalization of olefins: iodoazidation, iodoetherification and iodoacyloxylation // *Org. Biomol. Chem.* 2016. Vol. 14. P. 4654-4663.
- 13 Gottam H., Vinod T. K. Versatile and Iodine Atom-Economic Co-Iodination of Alkenes // *J. Org. Chem.* 2011. Vol. 76. Iss. 3. P. 974-977.
- 14 Moorthy J. N., Senapati K. IBX-I₂ Redox Couple for Facile Generation of IOH and I⁺: Expedient Protocol for Iodohydroxylation of Olefins and Iodination of Aromatics // *J. Org. Chem.* 2009. Vol. 74. Iss. 16. P. 6287-6290.

УДК 547.538.141 + 661.729

Василькова О.В., Шарипов М.Ю., Карпов И.Д., Колмогорцева В.В., Мышакин М.Д., Терентьев А.О.

МАРГАНЕЦ – ЭФФЕКТИВНЫЙ КАТАЛИЗАТОР В РЕАКЦИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ

Василькова Ольга Валерьевна, студентка 1 курса магистратуры факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: vasilkovaov@yandex.ru; Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047, Миусская пл., 9, Москва, Россия;

Шарипов Михаил Юрьевич, к.х.н., ассистент кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия; н.с. Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия; инж.-иссл. Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, Московская область, Россия;

Карпов Иван Дмитриевич, студент 1 курса магистратуры факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия;

Колмогорцева Вероника Владимировна, студентка 2 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия;

Мышакин Максим Денисович, студент 2 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия;

Терентьев Александр Олегович, д.х.н., член-корр. РАН, профессор РАН, заведующий лабораторией института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия; проф. кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия.

Рассмотрены окислительные свободнорадикальные реакции, опосредованные соединениями марганца.

Ключевые слова: триацетат марганца, окислительное сочетание, окислитель.

MANGANESE – EFFECTIVE CATALYST IN REACTIONS OF OXIDATIVE COUPLING

Vasilkova Olga Valerievna, Sharipov Mikhail Yuryevich*, Karpov Ivan Dmitrievich, Kolmogortseva Veronika Vladimirovna, Moushakin Maksim Denisovich, Terent'ev Alexander Olegovich*

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 125047, Miusskaya sq., 9, Moscow, Russia.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991, Leninsky prosp., 47, Moscow, Russia; All-Russian Research Institute of Phytopathology, Bolshie Vyazemy, 143050 Moscow Region, Russian Federation;

Oxidative free radical reactions mediated by manganese(III) acetate was discussed.

Keywords: manganese(III) acetate, oxidative coupling, oxidizing agent;

За последние сорок лет область применения свободнорадикальных реакций значительно расширилась, поскольку они становятся ключевым инструментом в органической, полимерной химии и химии природных продуктов. Этот прогресс явно изменил традиционную идею о «неуправляемости» свободнорадикальных реакций, тем самым констатируя, что химики, используя свободные радикалы, имеют дело с точным и контролируемым процессом. Опосредованные триацетатом марганца радикальные реакции достигли разнообразия в этой области, поскольку был разработан широкий диапазон методов с участием ацетата марганца (III) в мягких реакционных условиях для синтеза биологически активных и важных органических молекул путем окисления, присоединения, циклизации, которые являются трудноосуществимыми с использованием классических синтетических методов. В течение последнего года также были разработаны многочисленные реакции образования связи углерод-фосфор, инициируемые ацетатом марганца (III), включающие как фосфонильные, так и фосфиноильные радикалы. Ацетат марганца (III)

способствует функционализации значительного количества органических соединений, тем самым направляя синтез важных и сложных молекул, таких как образование пропеллана, хинолинонов, 1,2 диоксаланов; окисление индолов; лактонизация фуллерена [C60], малонилциклопентанов, гликолей; и гидроперекисление гетероциклов.

Свободнорадикальные реакции, катализируемые солями и комплексами переходных металлов, такими как $Mn(OAc)_3$ [1], $Cu(OAc)_2$ [2], $Pb(OAc)_4$ [3], CAN [4], $Fe(ClO_4)_3$ [5], и т.д., считаются одними из наиболее востребованных и важных элементов органического синтеза, поскольку они обеспечивают уникальный режим для одиночных или tandemных реакций, приводящих к образованию многочисленных биологически активных сложных молекул за наименьшее количество стадий. Несмотря на принципиальное различие в химии и природе этих металлических комплексов, было выявлено исключительное сходство в их реакционной способности, что объясняет, число преобразований, опосредуемых этими комплексами, механическую схожесть и фактически принадлежность к одной и той же концепции

свободнорадикальной химии. $Mn(OAc)_3$ - одноэлектронный окислитель, который считается наиболее известным реагентом в области современной химии свободных радикалов, поскольку он универсален в своем применении для создания широкого спектра уникальных молекул благодаря его умеренной реакционной способности и высокой селективности. С конца 1960-х годов $Mn(OAc)_3$ -опосредованные радикальные реакции пользуются большим успехом у исследователей свободнорадикальных реакций, играя неотъемлемую роль в качестве реагента для одноэлектронного переноса (SET) и снабжая химиков огромным разнообразием радикалов, тем самым обеспечивая множество альтернатив для синтеза жизненно важных органических соединений [1].

Химия $Mn(OAc)_3$ началась еще в конце девятнадцатого века, когда Кристенсен впервые представил синтез на основе электрохимического (анодного) окисления тетрагидрата ацетата марганца (II) перманганатом калия ($KMnO_4$) и хлором [6]. Впоследствии, в 1922 Вейнланд предположил, что структурная формула $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ фактически состоит из $[Mn_3(OAc)_6 \cdot (H_2O)_2](OAc)_3 \cdot 4H_2O$ [7].

Исилий разработал каталитическую $Mn(OAc)_2/Co(OAc)_2/O_2$ -окислительно-восстановительную систему, в которой Mn (II) окисляется до Mn (III) $Co(II)/O_2$ [8], и может быть использован для превращения кетонов и диалкилфосфитов до соответствующих α -кето-радикалов и радикалов фосфора. Сообщалось также о электрохимически сгенерированном $Mn(OAc)_3$ из $Mn(OAc)_2$ [9].

Впервые метод $Mn(OAc)_3$ -опосредованной окислительной свободнорадикальной реакции был независимо сообщен Хейбом [10] и Бушем [11] в 1968 году. Они обнаружили, что $Mn(OAc)_3$ стимулирует циклизацию олефинов для получения γ -лактонов в присутствии уксусной кислоты с превосходным выходом (Схема 1). В 1972 году Виноградов обнаружил, что радикал, генерируемый одноэлектронным окислением ацетона с помощью $Mn(OAc)_3$, способен присоединяться к бензолу (Схема 2) [12].

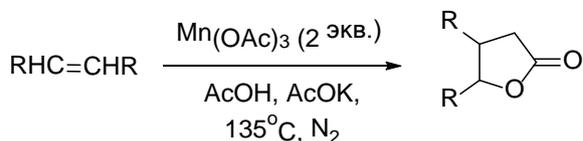


Схема 1.

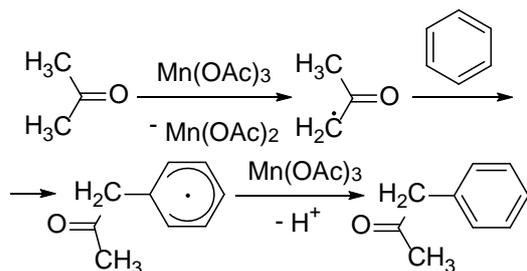


Схема 2.

Хейб и Дессау, расширили возможности инициируемой $Mn(OAc)_3$ циклизации свободных радикалов путем связывания β -дикарбонильных соединений с алкеном с получением соответствующих замещенных фуранов (Схема 3) [13].

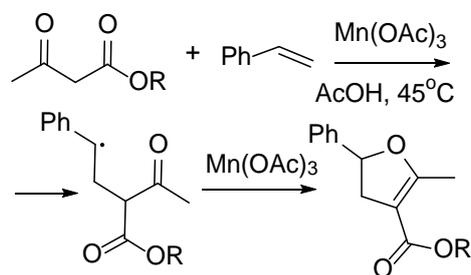


Схема 3.

Фристад объяснил, что енолизуемость и СН-кислотность субстрата связана со скоростью генерации радикалов в свободнорадикальных реакциях, опосредованных ацетатом марганца (III) [14], что в конечном итоге приводит к высокоэффективному образованию углерод-кислородных связей, преимущественно в циклических системах [1]. Эти циклические системы образуются в основном из-за $Mn(OAc)_3$ -опосредованной реакции окислительного присоединения между углеродсодержащими радикалами и ненасыщенной системой и начинают с общей механистической парадигмы, называемой образованием Mn(III)-енолятного комплекса [1].

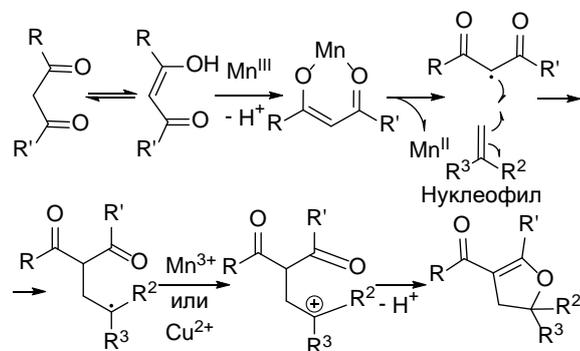


Схема 4.

$Mn(OAc)_3$ является одноэлектронным окислителем, который опосредует радикальные реакции между енолизуемыми карбонильными соединениями и ненасыщенными соединениями, главным образом образующими циклические продукты. $Cu(OAc)_2$ иногда добавляют в качестве соокислителя, чтобы способствовать окислению углеродного радикала до карбокатиона [1]. Радикал, образованный таким образом является электронно-дефицитным и, следовательно, легко подвергается окислительному присоединению к нуклеофильной C=C связи в присутствии окислителя (Mn^{3+} или Cu^{2+}), образуя циклические производные (Схема 4) [13].

Существуют огромные возможности для расширения области применения $Mn(OAc)_3$. Тщательное исследование для повышения эффективности катализатора, выхода и селективности, а также модификация системы растворителей с детальными исследованиями механизмов и ограничений, могут привести к более совершенному и практичному использованию триацетата марганца.

Нами разработано катализируемое солями кобальта и марганца пероксидирование стиролов под действием трет-бутилгидропероксида (Схема 5).[15] Результат необычен тем, что соединения кобальта и пероксиды применяются для инициирования полимеризации мономеров, в том числе и стирола. Обнаружено, что соли марганца в степенях окисления II, III и IV катализируют биспероксидирование стирола трет-бутилгидропероксидом. Предложен способ синтеза [1,2-бис(трет-бутилперокси)этил]бензолов из доступных и недорогих стартовых реагентов.

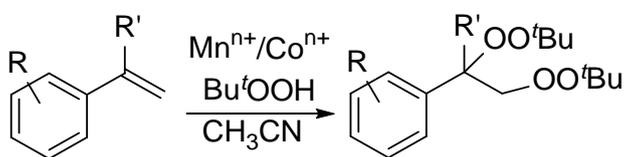


Схема 5.

На основании полученных результатов пероксидирования с использованием соединений марганца в различных степенях окисления, а также известных литературных данных по окислительным процессам с участием солей марганца, предложен механизм пероксидирования. Несмотря на большое количество элементарных стадий в этой реакции, весь процесс образования целевого продукта проходит с умеренным или с хорошим выходом, до 75%.

Работа выполнена при финансовой поддержке РХТУ им. Д.И. Менделеева. Номер проекта 039-2018.

Список литературы

1. Demir A. S., Emrullahoglu M. Manganese (III) acetate: A versatile reagent in organic chemistry // *Current Organic Synthesis*. – 2007 – Т. 4 – №. 3 – С. 321-350;
2. Demir A. S., Reis Ö., Emrullahoglu M. Role of copper species in the oxidative dimerization of arylboronic acids: Synthesis of symmetrical biaryls // *The Journal of organic chemistry*. – 2003 – Т. 68 – №. 26 – С. 10130-10134.;
3. Snider B. B., Kwon T. Preparation of epoxides by oxidative decarboxylation of. beta.-hydroxy acids.

Stereo-and regiochemistry of oxidative elimination of secondary radicals with cupric acetate // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1990 – Т. 55 – №. 6 – С. 1965-1968.;

4.Zengin M. et al. Ceric ammonium nitrate and manganese (III) acetate mediated radical oxidation and addition reactions of anthracene and 9-substituted anthracenes // *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*. – 2012 – Т. 31 – №. 1 – С. 55-63.;

5.Li F. B. et al. A facile access to [60] fullerene-fused 1, 3-dioxolanes: Reaction of [60] fullerene with aldehydes/ketones promoted by ferric perchlorate // *Organic letters*. – 2010 – Т. 12 – №. 14 – С. 3258-3261.;

6.Christensen O. T. Beiträge zur Kenntniss der Oxyde des Mangans // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 1883 – Т. 28 – №. 1 – С. 1-37.;

7.Weinland R. F., Fischer G. Über Manganiacetate und-benzoate // *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*. – 1921 – Т. 120 – №. 1 – С. 161-180.;

8.Iwahama T., Sakaguchi S., Ishii Y. Catalytic radical addition of ketones to alkenes by a metal-dioxygen redox system // *Chemical Communications*. – 2000 – №. 23 – С. 2317-2318.;

9.Bellamy A. J. Nitromethylation of Benzene Using Electrochemically Generated Manganese (III) // *Acta chemica scandinavica series b-organic chemistry and biochemistry*. – 1979 – Т. 33 – №. 3 – С. 208-212.;

10.Heiba E. I., Dessau R. M., Koehl Jr W. J. Oxidation by metal salts. IV. A new method for the preparation of. gamma.-lactones by the reaction of manganic acetate with olefins // *Journal of the American Chemical Society*. – 1968 – Т. 90 – №. 21 – С. 5905-5906.;

11.Bush Jr J. B., Finkbeiner H. Oxidation reactions of manganese (III) acetate. II. Formation of gamma-lactones from olefins and acetic acid // *Journal of the American Chemical Society*. – 1968 – Т. 90 – №. 21 – С. 5903-5905.;

12.Vinogradov M. G., Kovalev I. P., Nikishin G. I. Catalytic α -alkylation of aldehydes with olefins // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1981 – Т. 30 – №. 7 – С. 1265-1271.;

13.Heiba E. A. I., Dessau R. M. Oxidation by metal salts. XI. Formation of dihydrofurans // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1974 – Т. 39 – №. 23 – С. 3456-3457.;

14.Fristad W. E., Peterson J. R. Manganese (III)-mediated gamma-lactone annulation // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1985 – Т. 50 – №. 1 – С. 10-18.;

15.Терентьев А.О., Шарипов М.Ю., Никишин Г.И. Катализируемое кобальтом биспероксидирование стиролов // *Изв. РАН. Сер. хим.* – 2015. – № 5. – С. 1053-1056.

УДК 547.39

Виликотский А.Е., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О.

СИНТЕЗ СТАБИЛЬНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ ИЗ ТРИКЕТОНОВ И ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА**Виликотский Анатолий Евгеньевич**, студент 4 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: vilikotskiy@mail.ru;**Белякова Юлия Юрьевна**, магистрантка 2 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов;**Радулов Петр Сергеевич**, аспирант, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия**Ярёмченко Иван Андреевич**, к.х.н., с.н.с. Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия**Терентьев Александр Олегович**, д.х.н., член-корр. РАН, профессор РАН, заведующий лабораторией института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия*Осуществлен поиск оптимальных условий для селективного синтеза пероксидов из трикарбонильных соединений.***Ключевые слова:** кетон, монопероксид, озонид, пероксид водорода, пероксидирование, тетраоксан.**SYNTHESIS OF STABLE CYCLIC PEROXIDES FROM TRICETONS AND HYDROGEN PEROXIDE.**

Vilikotskiy Anatoliy Evgen'evich*, Belyakova Yulia Yur'evna, Radulov Peter Sergeevich*, Yaremenko Ivan Andreevich*, Terent'ev Alexander Olegovich*

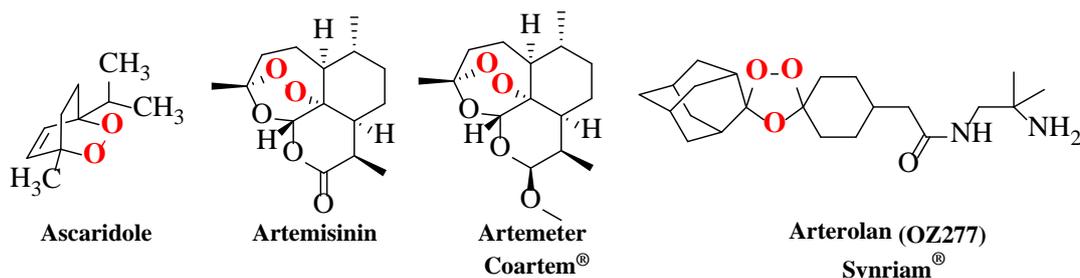
D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 125047, Miuskaya sq., 9, Moscow, Russia.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991, Leninsky prosp., 47, Moscow, Russia

*A search was made for optimal conditions for the selective synthesis of peroxides from tricarbonyl compounds.***Keywords:** hydrogen peroxide, ketone, monoperoxide, ozonide, peroxidation, tetraoxane.

Развитие медицинской химии органических пероксидов началось с открытия природного пероксида - Аскаридола, который обладает антипаразитарным действием. В 1941 году был осуществлен его первый промышленный синтез, однако данное соединение оказалось неустойчивым, кроме этого у аскаридола были выявлены значительные побочные эффекты. Вследствие этого от использования Аскаридола в медицинской практике отказались, а в научном обществе устоялось мнение, что органические пероксиды являются неустойчивыми соединениями и применение их в медицинской практике не представляется возможным.

Открытие природного пероксида Артемизинина, обладающего высокой противомаларийной активностью, послужило мощным импульсом для разработки лекарственных препаратов на основе пероксидов. В настоящее время на основе органических пероксидов производятся такие препараты как Artemisinin®, Coartem® (Artemeter) и др. Также в процессе поиска синтетических противомаларийных аналогов Артемизинина, был открыт синтетический 1,2,4-триоксолан – Артеролан. В 2012 г. компания Ранбакси Лабораториз Лимитед (Ranbaxy Laboratories Limited, Индия) вывела на фармацевтический рынок препарат, содержащий в своем составе полностью синтетический пероксид Артеролан [1,2].

**Рис.1.** Лекарственные препараты на основе циклических пероксидов.

Современные методы получения циклических систем в большинстве случаев основаны на использовании синглетного кислорода, озона и пероксида водорода. Наиболее технологичным, удобным и безопасным является использование пероксида водорода. Однако методы получения органических пероксидов с использованием пероксида водорода и карбонильных соединений являются наименее изученными. Это связано с проблемой селективного получения кислород-кислород содержащих циклических систем, наличие нескольких реакционных центров в молекуле карбонильного соединения способно приводить к образованию многокомпонентной смеси продуктов различного строения: бисгидропероксиды, бисгидроксигидропероксиды, пероксиды олигомерного, димерного и полимерного типов, пероксиды циклического строения, что усложняет или во многом делает невозможным их выделение в индивидуальном виде и установление их структуры.

триацетилметана и пероксида водорода, а в качестве катализатора использовалась серная кислота [2]. Работа является единственным примером на данном виде субстрата и выходы пероксидов были очень низкими.

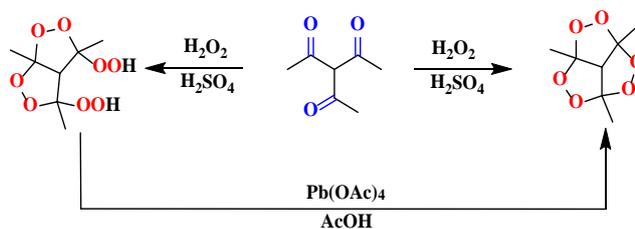


Схема 1. Пероксидирование триацетил метана.

В нашей группе ведутся исследования по пероксидированию карбонильных соединений в присутствии протонных кислот, кислот Льюиса. В частности, был открыт селективный метод сборки ранее неизвестных циклических монопероксидов. Удивительно, что, несмотря на использование более чем эквимолярного количества пероксида водорода в молекуле продукта присутствует лишь один пероксидный фрагмент [4].



Рис.2. Проблематика пероксидирования карбонильных соединений.

Поиск способов управления селективностью реакции взаимодействия молекулы пероксида водорода с карбонильной функцией является важной и актуальной задачей в химии органических пероксидов. Разработка таких способов открывает доступ к ранее недоступным циклическим системам, к новым классам пероксидов, обладающих полезными прикладными свойствами.

В литературе известны лишь несколько работ по синтезу циклических систем, содержащих пероксидный фрагмент из трикарбонильных соединений. В 1964 А. Рихи (A. Reiche) опубликовал работу, в которой впервые был осуществлен селективный синтез циклического пероксида из

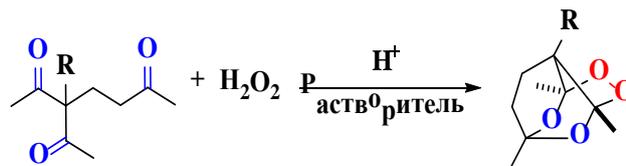


Схема 2. Получение циклических мнопероксидов.

Казалось, что единственным продуктом в реакции β,δ -трикетонов и пероксида водорода является образование циклических монопероксидов. Однако при переходе от протонных кислот и кислот Льюиса к гетерополикислотам таких как $H_3PW_{12}O_{40}$ и $H_3PMo_{12}O_{40}$ в качестве катализатора образуются одновременно три различных класса циклических пероксидов: стереоизомеры озонидов, мостиковые тетраоксаны и трициклические монопероксиды [5].

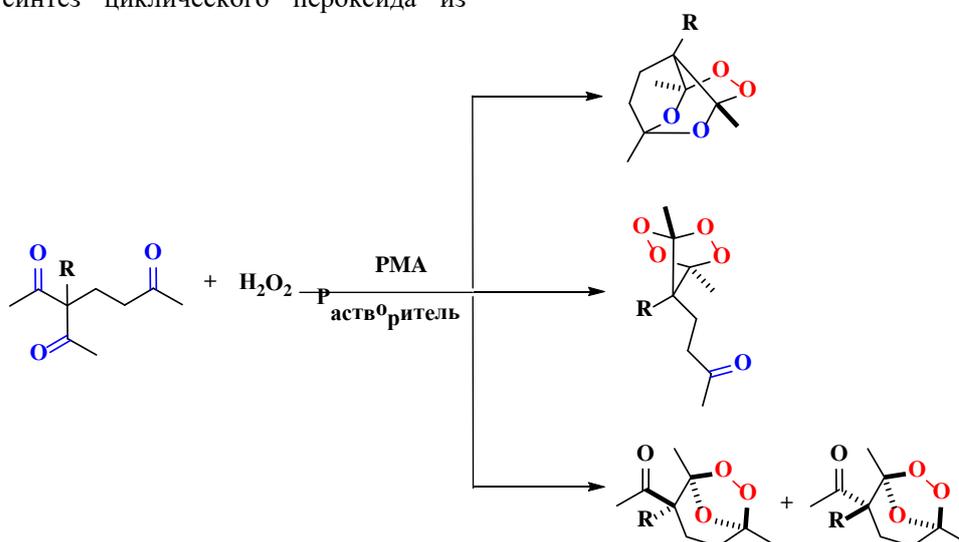


Схема 3. Пероксидирование β,δ -трикетонов.

Поиск методов препаративного получения соединений различных классов пероксидов из трикарбонильных соединений является актуальной и сложной задачей в этом направлении. Уникальность пероксидирования трикарбонильных соединений заключается в управлении селективностью пероксидирования трикарбонильных соединений и возможности целенаправленно получать пероксиды различных классов: трициклических монопероксидов, мостиковых тетраоксанов и озонидов.

В реакции трикарбонильных соединений, таких как β,γ -трикетоны, и пероксида водорода нами обнаружено, что происходит образование абсолютно новых циклических систем, содержащих в своем составе один и более пероксидный фрагмент. Разработка методов управления селективностью для получения различных пероксидов из β,γ -трикетонов является очень важной фундаментальной задачей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 18-13-00027).

Список литературы

1. Vil' V.A., Yaremenko I.A., Povaisky A.I., Terent'ev A.O. Peroxides with Anthelmintic, Antiprotozoal, Fungicidal and Antiviral Bioactivity: Properties, Synthesis and Reactions. *Molecules* - 2017 - Vol. 22, N 11: 1881.
2. Ingram K., Yaremenko I. A., Krylov I. B., Hofer L., Terent'ev A. O., Keiser J. Identification of Antischistosomal Leads by Evaluating Bridged 1,2,4,5-Tetraoxanes, Alkylperoxides, and Tricyclic Monoperoxides // *J. Med. Chem.* - 2012. - Vol. 55, N 20. - P. 8700-8711.
3. Rieche A., Bischoff C., Prescher D. Alkylperoxyde, XXXV. Peroxyde des Triacetylmethans „Triacetylmethanperoxyd“ // *Europ. J. In. Chem.* - 1964. - Vol. 11, - P. 3071-3075.
4. Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Chernyshev V. V., Dembitsky V. M., Nikishin G. I. Selective Synthesis of Cyclic Peroxides from Triketones and H_2O_2 // *J. Org. Chem.* - 2012. - Vol. 77, N 4. - P. 1833-1842.
5. Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Vil' V. A., Dembitsky V. M., Nikishin G. I. Boron Trifluoride as an Efficient Catalyst for the Selective Synthesis of Tricyclic Monoperoxides from β,δ -Triketones and H_2O_2 // *Synthesis*. - 2013. - Vol. 45, N 2. - P. 246-250.

УДК 547.99

Горлов Е.С., Виль В.А., Терентьев А.О.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЕРОКСИДАМИ

Горлов Евгений Сергеевич, студент 1 курса магистратуры факультета Химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва. E-mail: grlv.evgeny@gmail.com

Виль Вера Андреевна, к. х. н., ИОХ им Н. Д. Зелинского РАН, Россия, Москва.

Терентьев Александр Олегович, д. х. н., член-корр. РАН, проф. РАН, проф. РХТУ, доцент, заведующий лаб. № 13 Исследования гомолитических реакций ИОХ им Н. Д. Зелинского РАН, Россия, Москва.

Исследован процесс окислительной функционализации производных карбонильных соединений органическими пероксидами. Важной особенностью обнаруженного процесса является участие пероксида одновременно в качестве окислителя и реагента для С-О сочетания. Было изучено влияние растворителя и времени протекания реакции на выход продукта.

Ключевые слова: окислительное С-О сочетание, пероксиды, карбонильные соединения.

OXIDATIVE FUNCTIONALIZATION OF DERIVATIVES OF CARBONYL COMPOUNDS BY PEROXIDES

Gorlov Evgenii Sergeevich, Vil' Vera Andreevna, Terent'ev Alexander Olegovich

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

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

An oxidative functionalization of derivatives of ketones by organic peroxides was developed. An important feature of new reaction concerns the role of the peroxide acting both as oxidant and reagent for C-O coupling. The influence of the solvent and reaction time on the product yield have been studied.

Key words: oxidative C-O cross-coupling, peroxides, carbonyl compounds.

Органические пероксиды находят широкое применение в современной химической промышленности. Они используются как инициаторы радикальных процессов полимеризации стирола, бутадиена, хлорвинила, акрилатов, этилена, тетрафторэтилена, а также для сшивки силиконовых каучуков, акрилонитрил-бутадиеновых каучуков, полиэтилена, сополимера этилена с пропиленом, фторкаучуков и других важных промышленных соединений. Кроме того, пероксиды – реагенты и полупродукты тонкого органического синтеза.

Построение химических связей с помощью реакций окислительного кросс-сочетания является перспективным направлением современной органической химии. Образование новой связи происходит с высокой атомной эффективностью и не требует ввода дополнительных функциональных групп [1-4]. Наиболее полно изучено окислительное С-С-сочетание [5]. Из других типов реакций сочетания (С-Н, С-Р и С-О) окислительное С-О сочетание является наиболее сложным [6, 7]. Причина заключается в том, что зачастую происходит окисление С-партнера до карбонильных

продуктов, вместо желаемого процесса селективного образования продукта сочетания [8-10].

Недавно был открыт эффективный метод окислительного С-О сочетания, в котором пероксид действует как в качестве О-компонента, так и в качестве окислителя двойной связи, которая образуется в 1,3-дикарбонильном соединении в результате енолизации. Реакция катализируется солями лантанидов [11]. Обычно при окислении двойной связи пероксидами происходит перенос активного атома кислорода на окисляемый субстрат [12, 13]. Особенностью открытой реакции является необычное химическое поведение пероксида: в этом процессе вместо переноса активного атома кислорода с пероксида образуется продукт С-О сочетания (Схема 1).

Также был разработан метод селективного окислительного С-О сочетания пиразолонов, изоксазолонов, пирозолидиндионов и барбитуровых кислот с пероксидами. Реакция проходит в мягких условиях в среде фторированного спирта, который повышает окислительную способность пероксида за счет образования с ним водородных связей [14] (Схема 1).

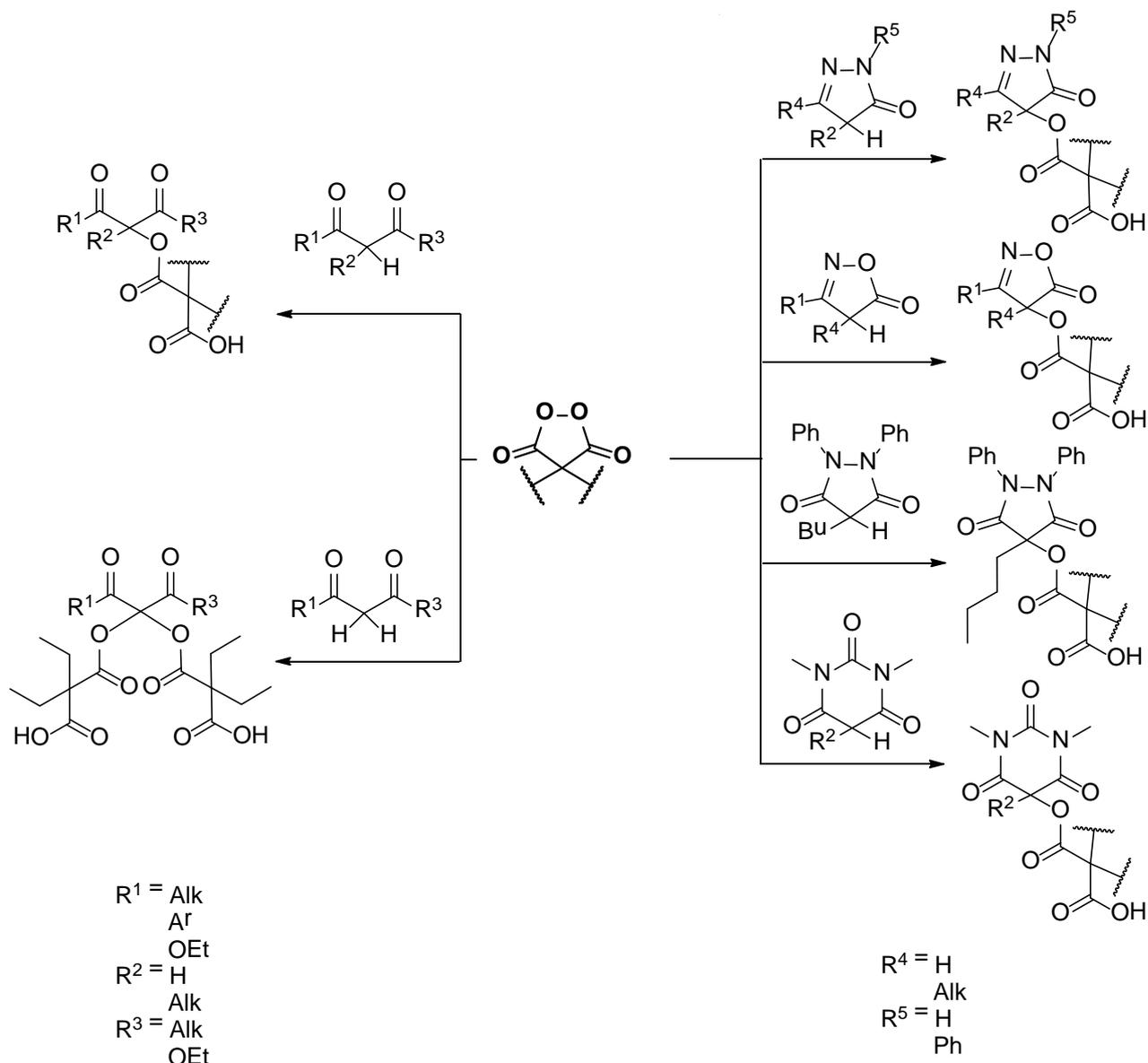


Схема 1. Окислительное C-O сочетание дикарбонильных и гетероциклических соединений с пероксидами.

Окисление монокарбонильных соединений является труднодостижимой целью. Это связано с тем, что енольная форма монокарбонильных соединений, содержащая окисляемую двойную связь, малоустойчива и практически отсутствует в реакционной среде. Селективное окисление α -углеродного атома монокарбонильных соединений – это интересная и нетривиальная задача, а продукты такого окисления α -гидроксикетоны (ацилоины) и их производные – важные соединения в органическом синтезе, различные биологически активные молекулы имеют в своей структуре фрагменты α -гидроксикетонов [15-18].

На примере взаимодействия ацетофенона с циклопропил малонил пероксидом было обнаружено, что монокарбонильные соединения не подвергаются окислению малонил пероксидами в присутствии различных катализаторов. В качестве катализаторов использовали кислоты Брэнстеда, различные кислоты Льюиса, такие как треххлористое железо, соли олова, эфират трехфтористого бора, соли лантанидов. Также варьировали растворители, использовались в том числе и фторированные

спирты, которые повышают окислительную способность пероксида.

Для осуществления окисления монокарбонильных соединений пероксидами с образованием продукта C-O сочетания требуется их предварительная функционализация. Кроме того, при окислении самих кетонов могут происходить побочные процессы по типу реакции Байера-Виллигера. При переводе кетонов в производные, которые содержат двойную связь, схожую с двойной связью енольной формы кетосоединения, реакция окисления с образованием продукта C-O сочетания может быть возможной. При последующей дефункционализации окисленного субстрата селективно образуется продукт окислительной функционализации карбонильного соединения (Схема 2).

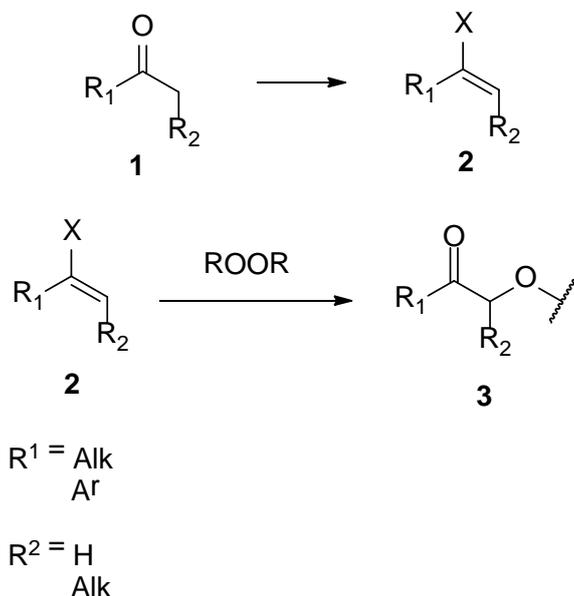


Схема 2. Окислительная функционализация монокарбонильных соединений органическими пероксидами.

В результате работы выбрана стратегия проведения окислительной функционализации монокарбонильных соединений с органическими пероксидами путем перевода монокарбонильных соединений в более реакционноспособные производные.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-33-00651.

Список литературы

- Li, C.-J. Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC): Exploring C-C Bond Formations beyond Functional Group Transformations // *Acc. Chem. Res.* – 2009. – Vol. 42. – P. 335-344.
- Yeung, C. S.; Dong, V. M. Catalytic Dehydrogenative Cross-Coupling: Forming Carbon-Carbon Bonds by Oxidizing Two Carbon-Hydrogen Bonds // *Chem. Rev.* – 2011. – Vol. 111. – P. 1215-1292.
- Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C.-J. The cross-dehydrogenative coupling of C(sp³)-H bonds: a versatile strategy for C-C bond formations. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52. – P. 2-27.
- Krylov, I. B.; Vil', V. A.; Terent'ev, A. O. Cross-dehydrogenative coupling for the intermolecular C-O bond formation // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 11. – P. 92-146.

5. Li, C.-J., Ed. From C-H to C-C Bonds: Cross-Dehydrogenative-Coupling // *The Royal Society of Chemistry: Chembridge, U.K.*, – 2014. – P. 1-32.

6. Zhang, C.; Tanga, C.; Jiao, N. Recent advances in copper-catalyzed dehydrogenative functionalization via a single electron transfer (SET) process // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – Vol. 41. – P. 3464-3484.

7. Samanta, R.; Matcha, K.; Antonchick, A. Metal-Free Oxidative Carbon-Heteroatom Bond Formation Through C-H Bond Functionalization // *P. Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 26. – P. 5769-5804.

8. Melone, L.; Punta, C. Metal-free aerobic oxidations mediated by *N*-hydroxyphthalimide. A concise review // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 9. – P. 1296-1310.

9. Han, B.; Liu, Q.; Liu, Z.; Mu, R.; Zhang, W.; Liu, Z.-L.; Yu, W. // *Synlett* – 2005. – Vol. 15. – P. 2333-2334.

10. Yang, G.; Zhang, Q.; Miao, H.; Tong, X.; Xu, Selective Organocatalytic Oxygenation of Hydrocarbons by Dioxygen Using Anthraquinones and *N*-Hydroxyphthalimide // *J. Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7. – P. 263-266.

11. Terent'ev, A. O.; Vil', V. A.; Nikishin, G.I.; Adam, W. Lanthanide-Catalyzed Oxidative C-O Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Diacyl Peroxides // *Synlett* – 2015. – Vol. 26. – P. 802-806.

12. Prileschajew, N. Über die Einwirkung von alkalischem Wasserstoffsperoxyd auf ungesättigte Verbindungen // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1909. – Vol. 42. – P. 4811-4828.

13. Durie, A. J.; Slawin, A. M. Z.; Lebl, T.; Kirsch, P.; O'Hagan, D. // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48. – P. 9643-9645.

14. A.O. Terent'ev, V.A. Vil', E.S. Gorlov, O.N. Rusina, A.A. Korlyukov, G.I. Nikishin, Waldemar Adam // *Chemistry Select.*, – 2017. – Vol. 2. – P. 3334-3341.

15. Liu, R.; Lin, Z.; Zhu, T.; Fang, Y.; Gu, Q.; Zhu, W. // *J. Nat. Prod.* – 2008. – Vol. 71. – P. 1127-1132.

16. Wang, S.-K.; Huang, M.-J.; Duh, C.-Y. Cytotoxic Constituents from the Formosan Soft Coral *Clavularia inflata* var. *luzoniana* // *J. Nat. Prod.* – 2006. – Vol. 69. – P. 1411-1416.

17. Chen, F.-C.; Peng, C.-F.; Tasi, I.-L.; Chen, I.-S. Antitubercular Constituents from the Stem Wood of *Cinnamomum kotoense* // *J. Nat. Prod.* – 2005. – Vol. 68. – P. 1318-1323.

18. Liu, Y.-B.; Su, E.-N.; Li, J.-L.; Yu, S.-S.; Qu, J.; Liu, J.; Li, Y. // *J. Nat. Prod.* – 2009. – Vol. 72. – P. 229-233.

УДК 547.729.25

Екимова М.В., Виль В.А., Терентьев А.О.

СИНТЕЗ β -ГИДРОПЕРОКСИ- β -ПЕРОКСОЛАКТОНОВ ИЗ β -КЕТОЭФИРОВ И ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА

Екимова Мария Вячеславовна, обучающийся на 3 курсе факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов. Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047, Миусская пл., 9, Москва, Россия
e-mail: maria_ekimova-kiselyova@mail.ru

Виль Вера Андреевна, к.х.н., м.н.с. Института органической химии им. Н.Д. Зелинского, Москва, Россия
Терентьев Александр Олегович, д.х.н., член-корр. РАН, профессор РАН, заведующий лабораторией Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия; проф. кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия.

Разработан селективный метод синтеза нового класса органических пероксидов - β -гидроперокси- β -пероксолактонов из β -кетозэфиров и пероксида водорода с использованием в качестве катализатора эфирата трифторида бора. В обнаруженном процессе не происходит образование ожидаемого продукта реакции Байера-Виллигера, а также наблюдается редкий процесс – пероксидирование сложноэфирной группы. Получен широкий ряд пероксидов с выходами от хорошего до высокого.

Ключевые слова: пероксид водорода, органические пероксиды, β -кетозфиры

SYNTHESIS OF β -HYDROPEROXY- β -PEROXOLACTONES FROM β -KETOESTERS AND HYDROGEN PEROXIDE

Ekimova M.V., Vil' V.A.*, Terent'ev A.O.*

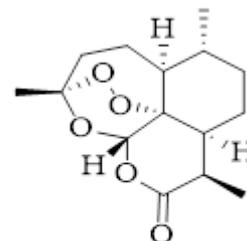
D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 125047, Miusskaya sq., 9, Moscow, Russia.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991, Leninsky prosp., 47, Moscow, Russia

The selective method of synthesis of a new class of organic peroxides - β -hydroperoxy- β -peroxolactones from β -ketoesters and hydrogen peroxide using boron trifluoride etherate as the catalyst was developed. It is interesting that the expected product of Baeyer-Villiger reaction does not form. The rare peroxidation of the ester group is observed in this process. A wide range of peroxides is obtained with good to high yields.

Keywords: hydrogen peroxide, organic peroxides, β -ketoesters

Органические пероксиды – важные соединения в химической технологии. Они используются в качестве инициаторов радикальной полимеризации и как окислители в органическом синтезе. Органические пероксиды – ценные биологически активные вещества. Природный пероксид артемизинин [1] зарекомендовал себя как эффективное лекарственное вещество против малярии (схема 1). Анализ опубликованных данных показывает, что органические пероксиды обладают противоопухолевой, противопаразитарной, противовирусной и фунгицидной активностью [2]. Обнаружено, что многие структурно простые циклические пероксидные системы проявляют значительную противомаларийную активность [3]. Синтез таких соединений представляет собой трудную задачу, так как часто образуется сложная смесь продуктов окисления и перегруппировок, в связи с чем востребован поиск эффективных методов получения пероксидных систем.



Артемизинин

Схема 1. Артемизинин – лекарственное вещество против малярии

В большинстве стратегий, которые были разработаны для синтеза циклических пероксидов, независимо от их структурной сложности, пероксидная группа вводится в молекулу действием молекулярного кислорода, пероксида водорода или озона [4]. Поскольку пероксидная связь лабильна и очень восприимчива к атаке восстановителей, диапазон реагентов, совместимых с циклическими пероксидами, ограничен.

В настоящем исследовании разработан селективный метод синтеза β -гидроперокси- β -

пероксилактонов 2 из β-кетозэфиров 1 и пероксида водорода (схема 2). В качестве катализатора используется эфират трифторида бора. Реакция протекает в среде диэтилового эфира.

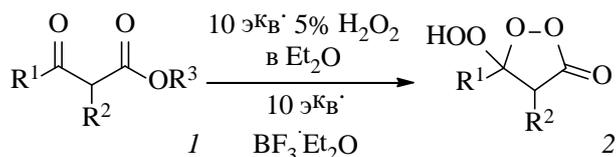


Схема 2. Синтез β-гидроперокси-β-пероксилактонов

Процесс интересен тем, что наблюдается довольно редкое превращение – пероксидирование сложноэфирной группы. В литературе описано несколько подобных реакций [5, 6, 7]. Пероксиды обычно синтезируют из кислот, ангидридов и хлорангидридов [8].

Селективность реакции обеспечивается высокой концентрацией кислоты Льюиса. Несмотря на то, что часто в сильно кислой среде происходят перегруппировки с разрушением пероксидной системы, в данных условиях образуется стабильный пероксилактон вместо ожидаемого продукта реакции Байера-Виллигера.

Был предложен механизм реакции пероксидирования (схема 3). Предполагается, что процесс протекает через промежуточное образование бисгидропероксида 4 с циклизацией на последней стадии, а не через β-гидрокси-β-пероксилактон 5.

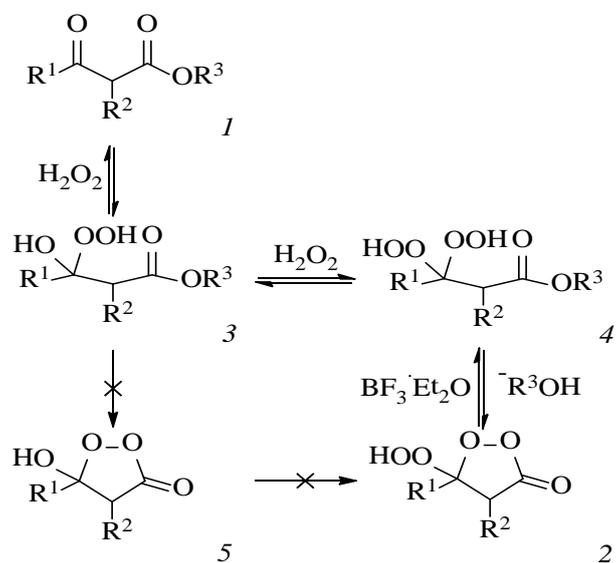


Схема 3. Предполагаемый механизм пероксидирования

Для доказательства механизма были проведены следующие реакции (схема 4). Показано, что β-гидрокси-β-пероксилактон 5g не переходит в β-гидроперокси-β-пероксилактон 2g под действием пероксида водорода в условиях синтеза, а также не происходит обратного превращения под действием воды. Был получен интермедиат 4g и введен в условия реакции, произошла циклизация в продукт 2g.

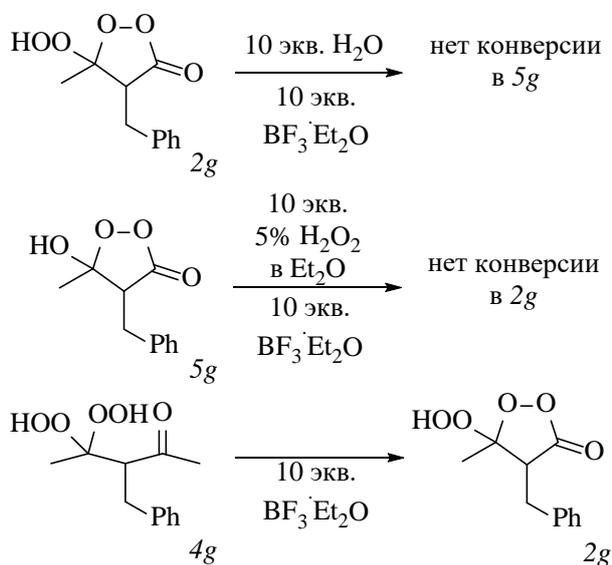
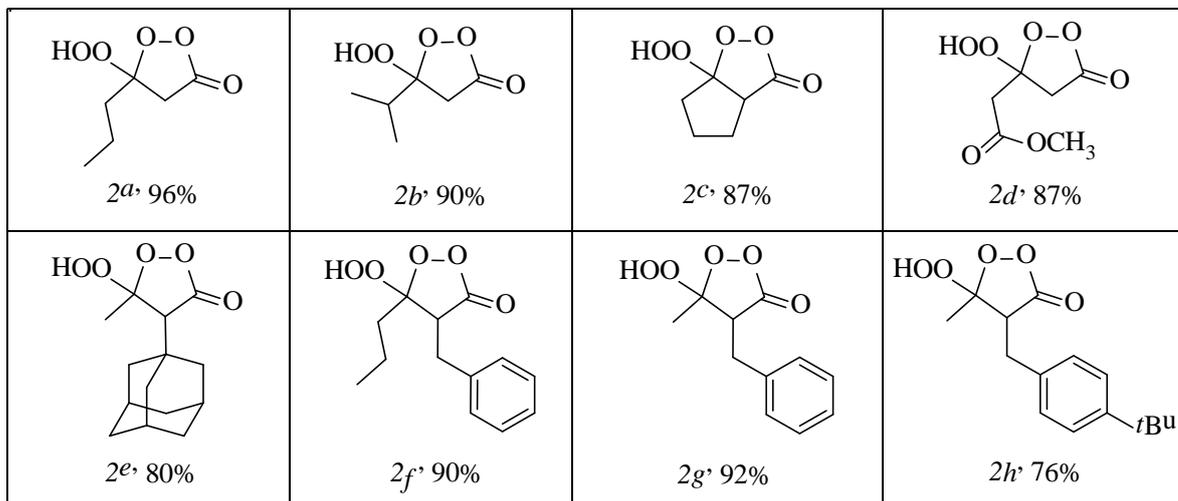


Схема 4. Подтверждение предложенного механизма

Был получен широкий ряд β-гидроперокси-β-пероксилактонов 2, содержащих в молекуле сложноэфирную группу 2d, адамантановый фрагмент 2e и ароматический цикл 2f-2h (схема 5). Выход продуктов от 76 до 96%.

Схема 5. Полученные β -гидроперокси- β -пероксолактоны**Экспериментальная часть**

Получение β -гидроперокси- β -пероксолактонов 2a-h из β -кетозэфиров 1a-h и пероксида водорода.

Раствор H_2O_2 в диэтиловом эфире (1,943 моль/л, 5,147 мл, 10,00 ммоль, 10 экв.) добавляли при перемешивании к β -кетозэфиру 1 (156,2-276,4 мг, 1,00 ммоль, 1 экв.). Затем к полученному раствору при 0°C по каплям при перемешивании прибавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,419 г, 10,00 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 12 часов. Затем добавляли CH_2Cl_2 (40 мл) и H_2O (0,5 мл). После прибавляли NaHCO_3 при перемешивании до pH 7,0. Осадок отфильтровывали. Фильтрат сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе (15-20 мм рт. ст.), (температура водяной бани 20-25°C). Продукты 2a-h выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (ПЭ:ЭА = 5:1).

Получение 4-бензил-5-гидрокси-5-метил-1,2-диоксолан-3-она 5g из 4-бензил-5-гидроперокси-5-метил-1,2-диоксолан-3-она под действием Ph_3P .

Раствор Ph_3P (288,5 мг, 1,10 ммоль, 1,1 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли по каплям при перемешивании к раствору β -гидроперокси- β -пероксолактона 2g (224,2 мг, 1,00 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0-10°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа и концентрировали на роторном испарителе (15-20 мм рт. ст.), (температура ванны 20-25°C). Продукт 5g выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (ПЭ:ЭА = 5:1).

Получение этил 2-бензил-3,3-дигидропероксибутианоата 4g.

Раствор H_2O_2 в диэтиловом эфире (1,943 моль/л, 5,147 мл, 10,00 ммоль, 10 экв.) добавляли при перемешивании к β -кетозэфиру 1 (220,3 мг, 1,00 ммоль, 1 экв.). Затем к полученному раствору при 0°C по каплям при перемешивании прибавляли

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (709,5 мг, 5,00 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 12 часов. После добавляли CH_2Cl_2 (40 мл) и H_2O (0,5 мл). Затем добавляли NaHCO_3 при перемешивании до pH 7,0. Осадок отфильтровывали. Фильтрат сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе (15-20 мм рт. ст.), (температура водяной бани 20-25°C). Продукты 2g (37%) и 4g (32%) выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (ПЭ:ЭА = 5:1).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект № 18-13-00027).

Список литературы

- Li, Y. Qinghaosu (artemisinin): Chemistry and pharmacology. *Acta Pharmacol. Sin.* 2012, 33, 1141–1146.
- Vil' V. A., Yaremenko I. A., Plovaisky A. I., Terent'ev A. O. // *Molecules*. — 2017. — Vol. 22, no. 11. — P. 1881–1881.
- McCullougha K.J., Nojimb M. Recent Advances in the Chemistry of Cyclic Peroxides. // *Current Organic Chemistry*, 2001, 5, 601-636
- McCullough K. J. Synthesis and use of cyclic peroxides // *Contemporary Organic Synthesis*, 1995, 225-249
- Terent'ev A.O., Vil' V.A., Mulina O.M., Pivnitsky K.K., Nikishin G.I. // *Mendeleev Communications*. — 2014. — T. 24. — С. 345.
- Adam W., Szendrey L. Perhydrolysis of γ -lactones a novel Bayer-Villiger oxidation. // *Tetrahedron Letters*, 1972, 26, 2669-2672
- White E.H., Roswell D.F., Dupont A.C., Wilson A.A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109 (17), pp 5189–5196
- Rappoport Z. *The Chemistry of Peroxides*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2007.

УДК 547.677.2

Зеленцова М.В., Моисеев С.К.

СИНТЕЗ АРИЛ-21,21,21-ТРИФТОРТЕВИНОЛОВ

Зеленцова Мария Валерьевна, магистрант 1-ого курса кафедры Химии и технологии биомедицинских препаратов (ХТ БМП), Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125480, Москва, Миусская площадь, д. 9.

Моисеев Сергей Константинович, д.х.н, доцент, в.н.с. лаборатории Тонкого органического синтеза, e-mail: skm@ineos.ac.ru. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28.

Синтез трифтортевинолов, важных прекурсоров для получения биологически активных соединений, с использованием арилмагнийбромидов. В результате работы синтезированы три новых производных с использованием реактивов Гриньяра, полученных из п-бромт олуола, п-броманизола и п-дибромбензола.

Ключевые слова: тевинон, реакция Гриньяра, реакция Дильса-Альдера, анальгетики, реактив Рупперта-Пракаша.

SYNTHESIS OF ARYL-21,21,21-TRIFLUOROTHEVINOLS

Zelentsova M.V.¹, Moiseev S.K.^{2*}

¹D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

²A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS, Moscow, Russia

Synthesis of trifluorothevinols, important substances for the preparation pharmaceutical compounds, using arylmagnesium bromides. Three new derivatives were obtained using Grignard reagents, prepared from p-bromotoluene, p-bromoanisole and p-dibromobenzene.

Keywords: thevinone, Grignard reaction, Diels-Alder reaction, analgesics, Ruppert-Prakash reagent.

Введение. Морфинановые алкалоиды обладают рядом ценных фармакологических свойств и, помимо прочего, применяются в качестве анальгетиков в хирургии, онкологии, неврологии и других областях медицины. Однако, являясь лигандами опиоидных рецепторов, они способны оказывать нежелательные побочные эффекты на организм: угнетение дыхания, нарушение работы ЖКТ, развитие толерантности и др. Поэтому на сегодняшний день исследования в этой области направлены на поиск новых соединений данного типа с повышенной селективностью действия и пониженным уровнем нежелательных побочных эффектов.

Алкалоид тебаин I является одним из важнейших природных морфинанов, так как в нем присутствует электронообогащенный диеновый фрагмент, способный принимать участие в реакциях Дильса-

Альдера, в том числе, с образованием тевинона II, который является исходным соединением для синтеза тевинолов IIIa и, далее, орвинолов IIIb – важнейших физиологически активных веществ класса морфиновых алкалоидов (Схема 1).

Известно, что введение атомов фтора в физиологически активные соединения изменяет профиль их физиологической активности и выраженность эффекта [1]. Поэтому важной синтетической задачей, с точки зрения медицинской химии, является получение фторсодержащих орвинолов и их предшественников – фторсодержащих тевинолов.

Ключевым соединением в синтезе фторсодержащих тевинолов является трифтортевинон VI, который получают в соответствии со схемой 2 [2].

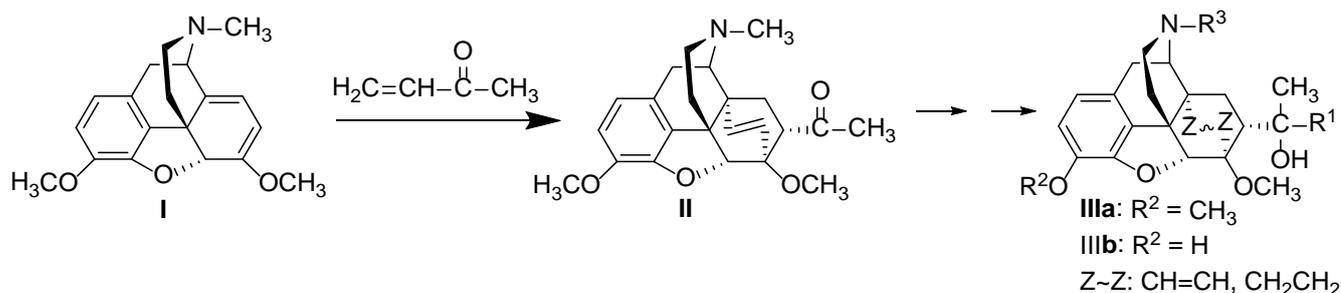


Схема 1. Получение тевинолов IIIa и орвинолов IIIb.

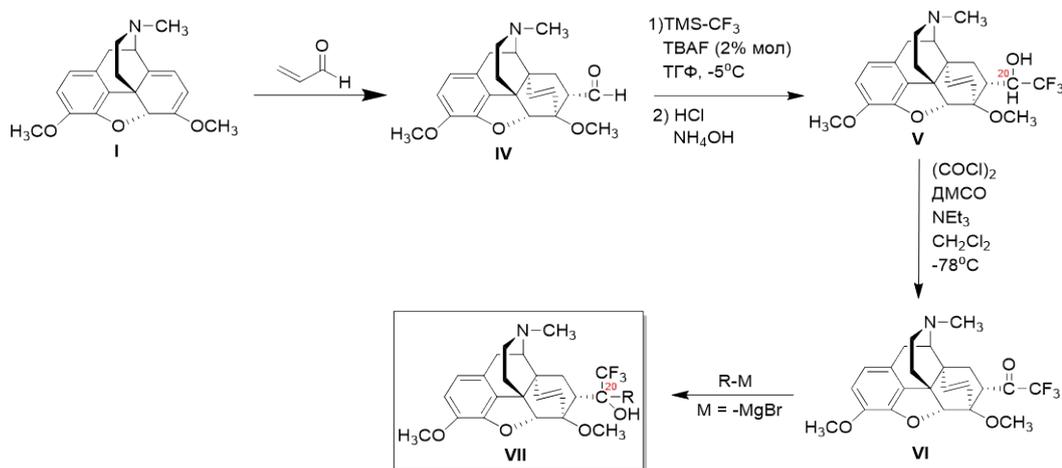


Схема 2. Получение тринитротевина V и тринитротевинолов VI.

Обсуждение результатов. Приоритетной задачей на данный момент является получение тринитротевинолов VII, содержащих различные заместители R, которые могли бы являться прекурсорами для синтеза соответствующих фторированных орвинолов реакцией *O*-деметилирования. Ранее, кроме вторичного спирта V, сообщалось только о получении соединения VII, в котором R = Ph [2].

В данной работе нами были получены некоторые фторсодержащие тевинолы с ароматическими заместителями в положении C-20. В качестве исходного соединения был использован тринитротевинон VI, который получали в соответствии со схемой 2 [2]. Спирт V образовывался в виде смеси 20S- и 20R-эпимеров. В спектре ¹⁹F{¹H} ЯМР им соответствуют синглетные сигналы с химическими сдвигами -74.68 и -76.48 м. д., соответственно. Соотношение эпимеров (18 : 1) определяли по соотношению интегральных интенсивностей соответствующих сигналов в спектре. Суммарный выход спиртов V составил 89%. Полученный из данной смеси спиртов тринитротевинон VI очищали колоночной хроматографией с последующей перекристаллизацией из смеси бензол-гексан (1:4), выход кетона VI составил 70%.

Заместители R вводились в молекулу кетона VI посредством реакции Гриньяра (Схема 3). В качестве исходных ароматических соединений для этого R нами были выбраны *n*-бромтолуол, *n*-броманизол и *n*-дибромбензол. Соответствующие магнийорганические производные готовились по стандартной методике взаимодействием указанных арилбромидов с магнием в тетрагидрофуране.

Взаимодействие V с *n*-анизилмагнийбромидом в ТГФ при комнатной температуре в течение 2 ч приводит к образованию смеси продуктов, из которой

перекристаллизацией из метанола удалось выделить целевой спирт VIII с выходом 37%. Строение данного продукта было установлено с помощью ¹H и ¹⁹F ЯМР. В спектре ¹H ЯМР помимо характерных сигналов морфинаового скелета с соответствующими химическими сдвигами и мультиплетностью присутствуют дополнительные сигналы, соответствующие ароматическому фрагменту и метоксигруппе. В ¹⁹F ЯМР присутствует единственный синглетный сигнал с химическим сдвигом -68.74 м.д.

Реакция VI с *n*-бромфенилмагнийбромидом в аналогичных условиях также проходит гладко. Необходимый продукт IX выделяли колоночной хроматографией с последующей перекристаллизацией из метанола, выход составил 29%. Аналогично *n*-анизильному производному, в спектре ¹H ЯМР этого продукта присутствуют сигналы протонов, соответствующих дополнительному *n*-бромфенильному заместителю, а в спектре ¹⁹F ЯМР наблюдается синглет с химическим сдвигом -68.67 м.д.

Довольно необычным оказалось то, что взаимодействие V с *n*-толилмагнийбромидом в условиях, указанных выше, не идет. Поэтому реакцию проводили при нагревании в течение 2 ч. Продукт X был выделен из смеси продуктов перекристаллизацией из метанола с выходом 40%. В пользу образования X говорит наличие сигналов *n*-толильной группы в ¹H ЯМР спектре. В ¹⁹F{¹H} ЯМР спектре наблюдается синглет с химическим сдвигом -68.63 м.д. Интересным также является тот факт, что в ходе данной реакции образуются побочные продукты восстановления тринитротевина V до соответствующих эпимерных вторичных спиртов V, о чем свидетельствует наличие в спектре ¹⁹F{¹H} ЯМР смеси продуктов реакции до перекристаллизации синглетных сигналов с характерными химическими сдвигами -74.68 и -76.48 м.д.

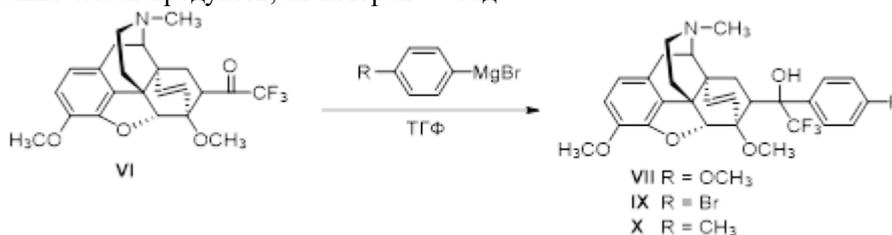


Схема 3. Получение соединений VIII, IX и X.

Обращает на себя внимание то, что химические сдвиги сигнала CF_3 -группы в ^{19}F ЯМР спектрах полученных спиртов VIII-X (-68.74 м.д., -68.67 м.д. и -68.63 м.д.) различаются очень незначительно. То есть во всех трех продуктах ароматический заместитель Ag практически не влияет на пространственное окружение расположенной по соседству CF_3 -группы. Это является серьезным свидетельством в пользу того, что продукты VIII-X имеют одинаковую абсолютную конфигурацию хирального центра в положении С(20). Для сравнения можно указать, что приведенные выше химические сдвиги CF_3 -групп в эписмерных вторичных спиртах V, содержащих в качестве заместителя при С(20) очень маленький по размеру (по сравнению с арильной группой) и изотропный по своему магнитному влиянию атом водорода, отличаются на 1.8 м.д.!

Таким образом, показано, что взаимодействие трифтортевинона V с различными ароматическими реактивами Гриньяра протекает с образованием фторированных спиртов VI, продуктов присоединения AgMgBr по карбонильной группе кетона V. Абсолютные конфигурации нового хирального центра в положении С(20) образовавшихся трифтортевинолов VI в настоящее время установить не удалось. Не получено также однозначных данных, свидетельствующих в пользу или против образования в ходе реакции Гриньяра С(20)-эписмеров полученных спиртов VIII-X.

Экспериментальная часть. Все реакции проводились в атмосфере сухого аргона с использованием абсолютных растворителей. Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе Bruker (400 МГц) в CDCl_3 , химические сдвиги указаны в миллионных долях (м. д.) в шкале δ относительно тетраметилсилана. Спектры ЯМР ^{19}F регистрировались на приборе Bruker (376,5 МГц) для ^{19}F в CDCl_3 , химические сдвиги указаны в миллионных долях (м. д.) в шкале δ относительно CFCl_3 . Отнесение аксиальных и экваториальных протонов Н-15ак, Н-15эк, Н-16ак и Н-16эк проводилось по аналогии с литературными данными, так как эти протоны имеют характерные химические сдвиги и формы сигналов.

Приготовление реактивов Гриньяра осуществлялось по стандартной методике в соответствии с [3].

***n*-Анизил-21,12,21-трифтортевинол (VIII).** К раствору 150 мг (0,345 ммоль) трифтортевинона в 5 мл. ТГФ прибавляют 1,70 мл 0.4 М раствора (0,68 ммоль) *n*-анизилмагнийбромида в ТГФ и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляют 25 мл насыщенного раствора NH_4Cl , 25 мл воды и экстрагируют 25 мл диэтилового эфира. Органический слой отделяют, промывают водой (2×15 мл) и сушат над безводным Na_2SO_4 .

Растворитель отгоняют в вакууме и остаток перекристаллизовывают из метанола. Получают 69 мг (37%) продукта VIII в виде белых кристаллов.

^1H ЯМР: 1.35 (дд, $^2\text{J}_{\text{H-8}\alpha,\text{H-8}\beta} = 10,9$ Гц, $^3\text{J}_{\text{H-8}\alpha,\text{H-7}\beta} = 5,2$ Гц, 1H, H-8 α), 1.74 (м, 2H, H-15эк, H-15ак), 2.16-2.41 (м, 5H, H-7 β , H-8 β , H-10 α , H-16ак, H-16эк), 2.28 (с, 3H, NCH_3), 3.10 (д, 1H, $^3\text{J}_{\text{H-9},\text{H-10}\alpha} = 6,2$ Гц, H-9), 3.19 (уш. д., 1H, H-10 β), 3.85 (м, 9H, OCH_3), 4.50 (уш. с., 1H, H-5), 5.56 (д, $^3\text{J}_{\text{H-18},\text{H-19}} = 9,3$ Гц, 1H, H-19), 6.14 (уш. д., 1H, H-18), 6.54+6.65 (AB-система, $\text{J}_{\text{AB}} = 8$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.65 (уш. с., 1H, OH), 6.92 (д, $\text{J} = 9,34$ Гц, 2H, 2H- C_6H_4), 7.52 (д, $\text{J} = 8,01$ Гц, 2H, 2H- C_6H_4). ^{19}F ЯМР: -68.74 (с, CF_3).

Взаимодействие трифтортевинона V с (4-бромфенил)магнийбромидом (IX). Аналогично получению VIII. Выход 29%.

^1H ЯМР: 1.33 (м, 1H, H-8 α), 1.70 (ддд, $^2\text{J}_{\text{H-15}\alpha,\text{H-15}\text{эк}} = 12,7$ Гц, $^3\text{J}_{\text{H-15}\alpha,\text{H-16}\text{ак}} = 12,3$ Гц, $^3\text{J}_{\text{H-15}\alpha,\text{H-16}\text{эк}} = 6,2$ Гц, 1H, H-15ак), 1.79 (м, 1H, H-15эк), 2.18-2.42 (м, 5H, H-7 β , H-8 β , H-10 α , H-16ак, H-16эк), 2.28 (с, 3H, NCH_3), 3.10 (д, 1H, $^3\text{J}_{\text{H-9},\text{H-10}\alpha} = 6,5$ Гц, H-9), 3.20 (уш. д., 1H, H-10 β), 3.85 (д, 6H, 3- OCH_3 , 6- OCH_3), 4.49 (с., 1H, H-5), 5.57 (д, $^3\text{J}_{\text{H-18},\text{H-19}} = 9,8$ Гц, 1H, H-19), 6.15 (уш. д., 1H, H-18), 6.55+6.65 (AB-система, $\text{J}_{\text{AB}} = 8,5$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.72 (с, 1H, OH), 7.52 (м, 4H, 4H- C_6H_4). ^{19}F ЯМР: -68.67 (с, CF_3).

Взаимодействие трифтортевинона V с п-магнийбромтолуолом (X). К раствору 150 мг (0,345 ммоль) трифтортевинона в 5 мл. ТГФ прибавляют 1,15 мл (0,69 ммоль) п-магнийброманизола (0,6 ммоль/л) и перемешивают при кипячении в течение 2 часов. Обработка реакционной смеси аналогично VII. Выход 40%.

^1H ЯМР: 1.37 (дд, $^2\text{J}_{\text{H-8}\alpha,\text{H-8}\beta} = 12,6$ Гц, $^3\text{J}_{\text{H-8}\alpha,\text{H-7}\beta} = 5,9$ Гц, 1H, H-8 α), 1.69-1.79 (м, 2H, H-15эк, H-15ак), 2.16-2.41 (м, 5H, H-7 β , H-8 β , H-10 α , H-16ак, H-16эк), 2.28 (с, 3H, NCH_3), 2.39 (с, 3H, CH_3), 3.10 (д, 1H, $^3\text{J}_{\text{H-9},\text{H-10}\alpha} = 6,6$ Гц, H-9), 3.19 (уш. д., 1H, H-10 β), 3.84 (с, 3H, 6- OCH_3), 3.85 (с, 3H, 3- OCH_3), 4.50 (с., 1H, H-5), 5.56 (д, $^3\text{J}_{\text{H-18},\text{H-19}} = 9,2$ Гц, 1H, H-19), 6.15 (уш. д., 1H, H-18), 6.54+6.65 (AB-система, $\text{J}_{\text{AB}} = 8$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.65 (уш. с., 1H, OH), 7.20 (д, $\text{J} = 8,1$ Гц, 2H, 2H- C_6H_4), 7.50 (д, $\text{J} = 8,1$ Гц, 2H, 2H- C_6H_4). ^{19}F ЯМР: -68.63 (с, CF_3).

Список литературы.

1. Purser S. et. al. Fluorine in medicinal chemistry // Chem. Soc. Rev. – 2008. – Vol. 32. № 16. – P. 320-330.
2. Sandulenko I.V. et. al. 21,21,21-Trifluorothevinone: the Straightest Way to Fluorinated Thevinols and Orvinols // ChemistrySelect. – 2016. – Vol. 5. – P. 1004-1005.
3. Bingwei Z. et. al. Iron-catalyzed Remote Arylation of Aliphatic C-H Bond Via 1,5-Hydrogen Shift // ACS Cat. – 2018. – Vol. 8. №1. – P. 8-11.

УДК 547.898; 615.849

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

РАЗРАБОТКА КОМПОНЕНТОВ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПИРИДИНСОДЕРЖАЩИХ АЗАКРАУН-СОЕДИНЕНИЙ**Зубенко Анастасия Дмитриевна**, младший научный сотрудник, аспирант Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Россия, Москва, ул. Вавилова, д.28, e-mail: nastyamutasova@yandex.ru;**Бахарева Анна Алексеевна**, обучающаяся кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей факультета нефтегазохимии и полимерных материалов Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва, Миусская пл., д.9;**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

*Настоящая работа посвящена разработке компонентов радиофармпрепаратов, представляющих собой бифункциональные комплексоны, состоящих из двух фрагментов, один из которых отвечает за координацию катиона, а другой за ковалентное связывание с транспортной биомолекулой. В результате работы осуществлен синтез серии пиридинсодержащих азакраун-соединений, имеющих в своей структуре дополнительную функциональную группу, подходящую для получения конъюгатов с биомолекулами. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* полученные бифункциональные комплексоны показали преимущества по сравнению с известными аналогами, и, таким образом, имеют хорошие перспективы практического применения в области радиофармацевтики.*

Ключевые слова: радиофармпрепараты, бифункциональные комплексоны, азакраун-соединения.

DEVELOPMENT OF COMPONENTS OF RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON PYRIDINE CONTAINING AZACROWN COMPOUNDSZubenko A.D.¹, Bakhareva A.A.², Fedorova O.A.¹⁻²¹A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia²D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

*This work is about the development of components of radiopharmaceuticals which are bifunctional chelators consisting of two fragments, one of which is responsible for the coordination of the metal ion and the other for covalent binding to the transport biomolecule. As a result of the work, a series of pyridine-containing azacrown compounds having in their structure an additional functional group suitable for obtaining conjugates with biomolecules was synthesized. In *in vitro* and *in vivo* studies the obtained bifunctional chelators showed advantages over the known analogs, and thus have good prospects for practical application in the radiopharmaceuticals.*

Keywords: radiopharmaceuticals, bifunctional chelators, azacrown-compounds.

Современные радиофармпрепараты (РФП) представляют собой сложную систему, состоящую из трех компонентов: радионуклид, связывающий его комплексон и биологический вектор. Комплексоны, применяемые в настоящее время, такие как ДОТА (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота) и ДТПА (диэтилтриаминпентауксусная кислота) имеют ряд существенных недостатков. Макроциклический лиганд ДОТА имеет медленную кинетику комплексообразования, и поэтому для связывания радионуклида требуется длительное время и повышенные температуры. ДТПА способен быстро образовывать комплексы, однако они оказываются неустойчивыми в биологических средах и быстро разрушаются. Поэтому поиск новых комплексонов, прочно связывающих катионы металлов в водных растворах и *in vivo*, является крайне актуальной задачей.

Идея нашей работы заключается в создании макроциклических комплексонов, имеющих в своем составе ароматический фрагмент. Его наличие обеспечивает структурную жесткость, вследствие

чего молекула имеет раскрытую полость, предорганизованную для связывания с катионом металла, что приводит к увеличению скорости образования комплекса и повышению его стабильности. В такой структуре можно варьировать размер макроцикла и вводить дополнительные хелатирующие группы. Кроме того, ароматический фрагмент удобен для введения функциональной группы для ковалентного связывания с биомолекулой.

Ранее нами была разработана серия пиридинсодержащих азакраун-соединений с различным размером макроцикла, количеством и природой дополнительных хелатирующих групп [1] (рисунок 1). Комплексообразование полученных соединений с катионами тяжелых металлов и радионуклидов было исследовано методами потенциометрического титрования и конкурирующих реакций осаждения, сорбции и экстракции [2]. Установлено, что наиболее прочные комплексы образует макроцикл **L**, содержащий три карбоксильные группы, с катионами Cu^{2+} ($\lg K=16$) и Bi^{3+} ($\lg K=21$), при этом катион полностью

связывается за 1 минуту. При изучении радиационной устойчивости лиганда установлено, что доза до 330 Гр не оказывает влияние на комплексообразование. Цитотоксичность краун-соединения минимальна, поскольку его полулетальные концентрации на 6-7 порядков выше, чем достигается при синтезе РФП. Изучение комплекса BiL *in vitro* показало отсутствие диссоциации комплекса в изотоническом растворе,

по крайней мере, в течение 5 суток, перехелатирование сывороточными белками также выявлено не было. Исследование распределения комплекса BiL *in vivo* на нормальных лабораторных мышцах показало, что аккумуляции радионуклида в критических органах не происходит, ввиду его эффективного выведения (через 6 ч) и отсутствия диссоциации комплекса [3].

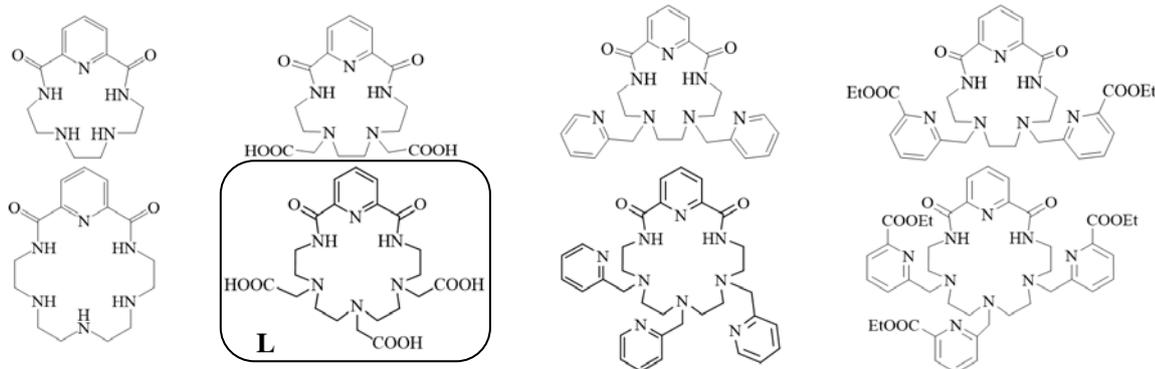


Рисунок 1. Структуры синтезированных азакраун-соединений.

Для создания РФП, эффективно поражающего раковые клетки, необходимо наличие в его составе транспортной биомолекулы, селективно доставляющей препарат в пораженную область. Поэтому целью данной работы является разработка бифункциональных комплексонов на основе азакраун-соединения **L** путем введения функциональных групп в 4-е положение пиридина, подходящих для связывания с биомолекулой. Поскольку введение функциональных групп в готовый макроцикл **L** является синтетически сложной проблемой, нами было предложено модифицировать исходное производное пиридина на начальных стадиях синтеза целевого соединения.

На первом этапе работы нами проводилось введение гидроксиметиленовой группы в пиридиновый цикл, поскольку в дальнейшем ее можно легко модифицировать, заместив на галогенид и азид. Синтез диметилового эфира 4-гидроксиметил-2,6-пиридиндикарбоновой кислоты проводился в несколько этапов (схема 1). На первом этапе из 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты получали соответствующий диэфир через стадию образования хлорангидрида. Данный метод позволяет получить диметилловый эфир 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты с практически количественным выходом. На второй стадии полученный диэфир окисляли с помощью реактива Фентона (H_2O_2 , $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$). Реакция проводилась на

ледяной бане в метиловом спирте в присутствии хлорной кислоты. Метанол в данном случае играет роль как растворителя, так и реагента.

Для получения бифункциональных производных азакраун-соединений, содержащих сложноэфирную группу в 4-ом положении пиридинового цикла, нами был синтезирован триметилловый эфир 2,4,6-пиридинтрикарбоновой кислоты (схема 2). Для этого коллидин окисляли оксидом хрома в кислой среде с образованием соответствующей кислоты, из которой далее получали триметилловый эфир путем последовательного кипячения в тионилхлориде и метаноле.

Был предложен еще один способ введения сложноэфирной группы в пиридиновый цикл с использованием в качестве исходного реагента хелидамовой кислоты (схема 3). Первая стадия получения диметилового эфира 4-гидрокси-2,6-дикарбоновой кислоты проводилась аналогично получению диэфира **1** и триэфира **2** через стадию образования хлорангидрида. Во второй стадии для получения 4-((трет-бутоксикарбонил)-окси)-диметилового эфира 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты эфир **5** алкилировали трет-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты в присутствии основания. Процесс проводился при кипячении в ацетонитриле.

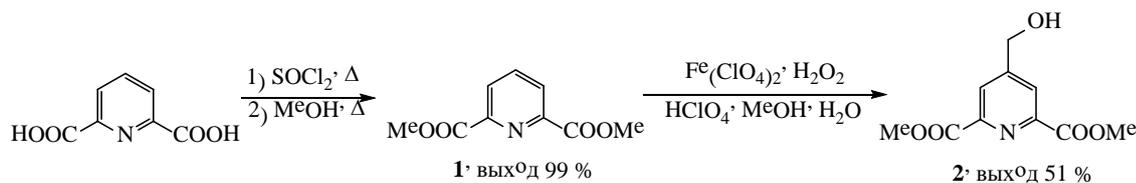


Схема 1. Синтез диметилового эфира 4-гидроксиметил-пиридиндикарбоновой-2,6-кислоты.

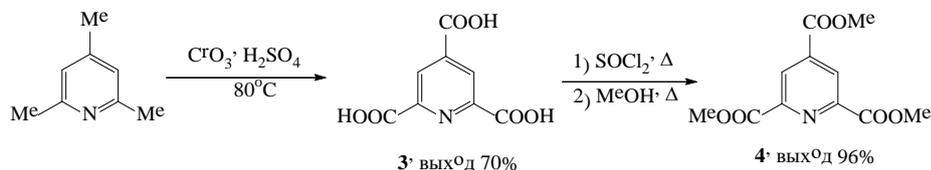


Схема 2. Синтез триметилевого эфира пиридинтрикарбоновой-2,4,6 кислоты.

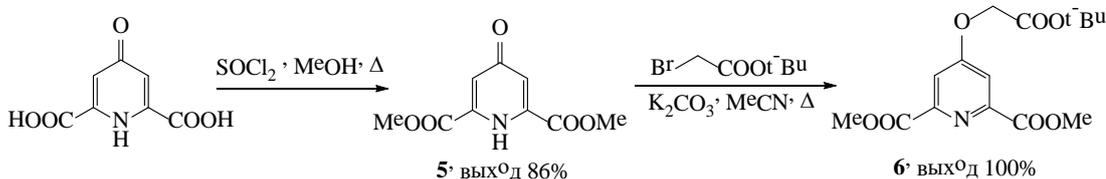


Схема 3. Синтез диметилевого эфира 4-(2-трет-бутилокси-2-оксоэтокси)пиридин-пиридиндикарбоновой-2,6-кислоты.

Для введения в пиридиновый цикл заместителя с концевой тройной связью (пропаргильной группы) диметилевого эфира хелидамовой кислоты **5** алкилировали пропаргилбромидом в присутствии в качестве основания карбоната калия при кипячении в ацетонитриле (схема 4).

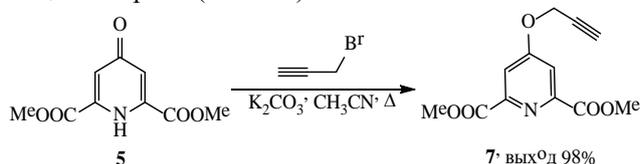


Схема 4. Синтез 4-(проп-2-ин-1-илокси)-2,6-диметилевого эфира пиридиндикарбоновой-2,6-кислоты.

Полученные производные диметилевого эфира пиридиндикарбоновой-2,6-кислоты, содержащие различные функциональные группы в 4-ом положении пиридинового цикла использовали в реакции макроциклизации при взаимодействии с тетраэтиленпентамином для получения бифункциональных производных азакраун-соединений (схема 5). Реакция протекала в метаноле при комнатной температуре в течение 7 дней. Далее проводилось введение хелатирующих групп в структуру макроцикла путем N-алкилирования третбутиловым эфиром бромуксусной кислоты.

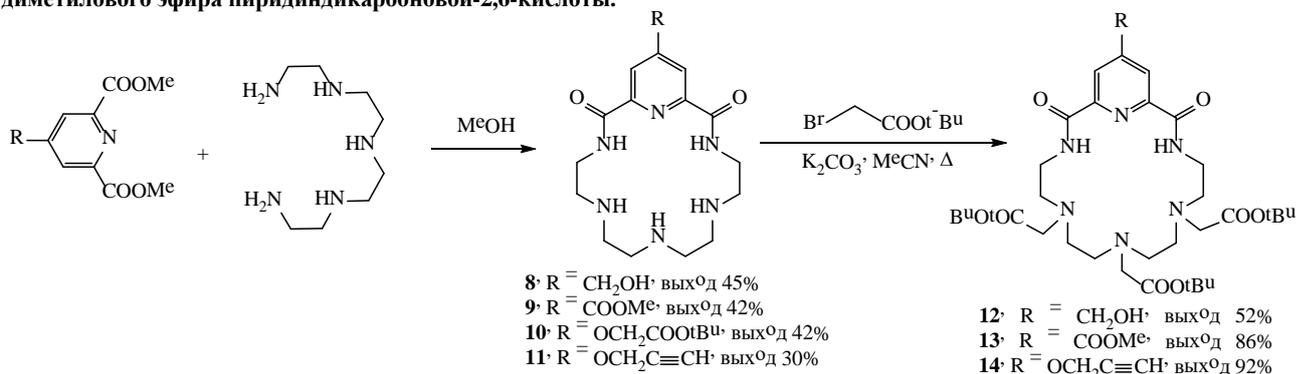


Схема 5. Синтез бифункциональных азакраун-соединений.

В результате была синтезирована серия пиридинсодержащих азакраун-соединений, имеющих в своей структуре дополнительную функциональную группу, подходящую для получения конъюгатов с биомолекулами. Создание компонентов РФП является крайне актуальной задачей, поэтому полученные бифункциональные комплексоны имеют хорошие перспективы практического применения в области радиофармацевтики, поскольку в исследованиях *in vitro* и *in vivo* показали преимущества по сравнению с известными аналогами.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 16-13-10226.

Список литературы

1. Fedorov Y., Fedorova O., Peregudov A., Kalmykov S., Egorova B., Arkhipov D., Zubenko A.,

Oshchepkov M. Complex formation of pyridine-azacrown ether amide macrocycles with proton and heavy metal ions in aqueous solution // J. Phys. Org. Chem. – 2015. – Vol. 29. – P. 244-250.

2. Fedorov Yu. V., Fedorova O.A., Kalmykov S.N., Oshchepkov M.S., Nelubina Yu. V., Arkhipov D.E., Egorova B.V., Zubenko A.D. Potentiometric studies of complex formation of amidopyridine macrocycles bearing pendant arms with proton and heavy metal ions in aqueous solution // Polyhedron. – 2017. – Vol. 124. – P. 229–236.

3. Egorova B.V., Matazova E.V., Mitrofanov A.A., Aleshin G.Y., Trigub A.L., Zubenko A.D., Fedorova O.A., Fedorov Y.V., Kalmykov S.N. Novel pyridine-containing azacrown-ethers for the chelation of therapeutic bismuth radioisotopes: complexation study, radiolabeling, serum stability and biodistribution // Nuclear Medicine and Biology. – 2018. – Vol. 60. – P. 1–10.

УДК 544.777

Карелина П.А., Колосова О.Ю., Лозинский В.И.

ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК ГЛИЦИНА НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРИОГЕЛЕЙ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА**Карелина Полина Александровна**, студентка 4 курса факультета химико-фармацевтических технологий, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, e-mail: bolkonskaya.polina@yandex.ru;**Колосова Ольга Юрьевна**, научный сотрудник, к.х.н. Институт элементоорганических соединений Российской Академии Наук им. А. Н. Несмеянова;**Лозинский Владимир Иосифович**, д.х.н., профессор, заведующий лабораторией криохимии биополимеров, Институт элементоорганических соединений Российской Академии Наук им. А. Н. Несмеянова, Москва, Россия 119334, Москва, ул. Вавилова, д.28.

В последнее время криогели поливинилового спирта набирают популярность в качестве депо-форм для биологически активных веществ. В данной работе были получены криогели поливинилового спирта в присутствии различных концентраций глицина – заменимой аминокислоты. Было изучено влияние глицина как на физико-химические и термические характеристики полученных образцов криогелей поливинилового спирта, так и на кинетику высвобождения глицина из гелевой матрицы.

Ключевые слова: криогели ПВС, криотропное гелеобразование, депо-форма

INFLUENCE OF GLYCINE ADDITIVES ON THE PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF POLY(VINYL ALCOHOL) CRYOGELS

Karelina P.A., Kolosova O.Yu.*, Lozinsky V.I.*

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

*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

In recent years cryogels of poly(vinyl) alcohol are of significant interest as depot forms for controlled delivery and release of biologically active substances. In present work poly(vinyl) alcohol cryogels were formed in the presence of various concentrations of glycine – substituted aminoacid. The influence of glycine on rheological and thermal properties of the resulting cryogels and on the kinetics of glycine from the gel matrix have been studied.

Keywords: cryogels PVA, cryotropic gelation, depo-form

Криогели поливинилового спирта (КППВС) – гетерофазные макропористые полимерные гели кристаллизационного типа, образующиеся в результате криогенной обработки (т.е. замораживания, выдерживания в замороженном состоянии и последующего оттаивания) концентрированных растворов данного полимера. КППВС находят применение во многих прикладных областях, особенно в качестве материалов биотехнологического и биомедицинского назначения, в частности, гелевых систем контролируемого выделения лекарств, покрытий на раны и ожоги, искусственных протезов хрящевой ткани и др.

Формирование криогелей

Неглубокое замораживание систем «растворитель – низкомолекулярное вещество» и

«растворитель – высокомолекулярное соединение» приводит к фазово-неоднородным системам, включающим незамерзшую жидкую микрофазу (НЖМФ). Если исходный препарат содержит гелеобразователи, то полимерный каркас соответствующего криогеля формируется как раз в таких незамерзших микрообластях замороженного образца (рис. 1).

Характерной особенностью различных полимерных криогелей является их гетерофазная и гетеропористая морфология. Кроме того, в получающемся криогеле макропоры обычно сообщающиеся, поскольку при замерзании каждый кристалл растворителя растет до соприкосновения с гранью другого кристалла.[1, 2, 3]

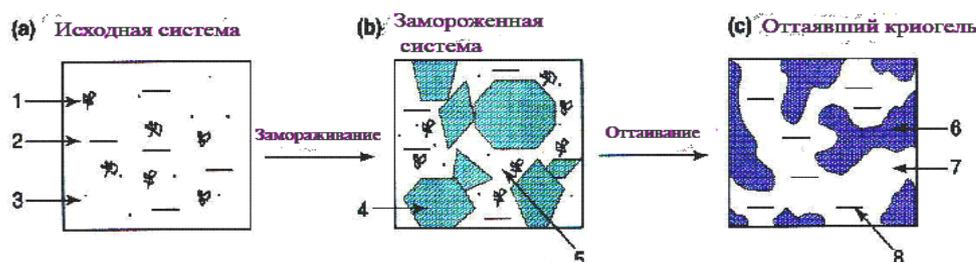


Рисунок 1. Формирование криогелей. 1 - Полимерный предшественник, 2 - растворитель, 3 - низкомолекулярные вещества, 4 - поликристаллы замершего растворителя, 5 – НЖМФ, 6 – полимерная сетка гелевой фазы гетерофазного криогеля, 7 - макропоры, 8 - растворитель.

Научный и прикладной интерес представляют физические криогели поливинилового спирта (ПВС), приготовленные как на основе просто водных растворов этого полимера, так и исходя из более сложных по составу систем, содержащих различные растворимые низкомолекулярные добавки, способные изменять физико-химические свойства полученных криогелей ПВС. В этой связи целью нашей работы являлось исследование свойств криогелей ПВС, сформированных в присутствии глицина (рисунок 2), а также изучение кинетики высвобождения глицина из гелевой матрицы.

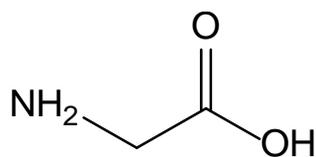


Рисунок 2. Формула глицина

Глицин — аминокислота, входящее в состав многих биологически активных соединений и белков в организме; в промышленных масштабах его получают из гидролизатов соевого белка. Глицин широко используется в фармацевтической, пищевой, косметической промышленности. В лечебных целях используются свойства глицина оказывать благотворное воздействие на регуляцию обмена веществ, снижение [психоэмоционального напряжения](#), нормализацию процессов защитного торможения в ЦНС, повышение умственной работоспособности, снижение тяги к сладкому, уменьшение токсического действия лекарственных средств и алкоголя. Глицин входит в состав множества белков кожи человека. При попадании на кожу с кремом или маской глицин помогает увлажнению, улучшению обменных процессов в клетках, защите клеточных мембран от вредоносного воздействия свободных радикалов и замедлению процессов преждевременного старения кожи. Глицин замедляет дегенерацию мышечной ткани, так как является источником креатина — вещества, содержащегося в мышечной ткани и используемого при синтезе ДНК и РНК. Глицин полезен для восстановления поврежденных тканей, так как улучшает процессы кровообращения и микроциркуляции крови. Благодаря маленькому размеру молекулы аминокислоты способны проникать в кожу глубже, чем протеины и пептиды [4].

Формирование КГПВС для измерения их физико-механических характеристик осуществляли в разъемных цилиндрических дюралюминиевых контейнерах с внутренним диаметром 15 мм и высотой 10 мм. Для определения температуры плавления криогелей их формировали в прозрачных полиэтиленовых пробирках с внутренним диаметром 1 см. Контейнеры и пробирки переносили в камеру прецизионного программируемого криостата FP 45 HP (Julabo, Германия), где образцы замораживали и инкубировали при заданной отрицательной температуре в течение 12 ч, а затем нагревали для

оттаивания со скоростью 0.03 °С/мин, которая задавалась микропроцессором криостата.

Особенности влияния глицина на реологические и теплофизические свойства криогелей ПВС

При исследовании воздействия глицина на свойства формируемых в его присутствии криогелей ПВС варьировали концентрацию низкомолекулярного агента. Измеряемыми параметрами были значения модулей упругости (E), условно-мгновенного сдвигового модуля упругости (G_0) и температуры плавления (T_f) соответствующих образцов.

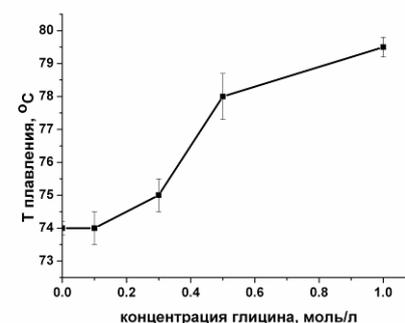
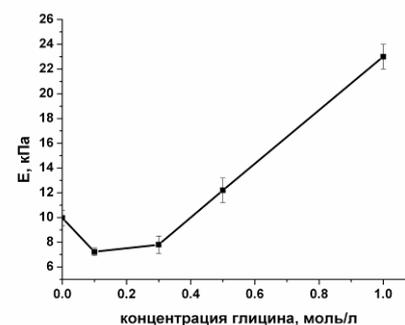
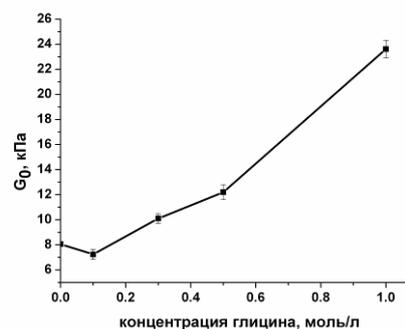


Рисунок 3. Изменение модулей упругости E , условно-мгновенного сдвигового модуля упругости G_0 и температуры плавления $T_{пл}$ образцов криогелей ПВС с повышением концентрации глицина.

Графики рисунка 3 показывают, что значения модулей E и G_0 заметно изменяются в зависимости от концентрации добавки в КГПВС. В частности, значения модулей и температуры плавления возрастают с ростом концентрации кислоты в исходном растворе полимера. Таким образом, глицин проявляет космотропные свойства и аналогично известным органическим космотропным

агентам (гидроксипролин, трегалоза [5, 6]), т.е. промотивирует водородное связывание гидроксильных групп боковых цепей ПВС.

Изучение кинетики высвобождения глицина из гелевой матрицы криогелей ПВС.

В последнее время криогели ПВС набирают популярность в качестве носителей биологически активных веществ. Благодаря своей пористой структуре криогели способны как абсорбировать в свою матрицу различные вещества, так и высвобождать низкомолекулярные компоненты, находящиеся в составе криогеля ПВС. С этой целью нами была изучена кинетика высвобождения глицина из гелевой матрицы (рис 4).

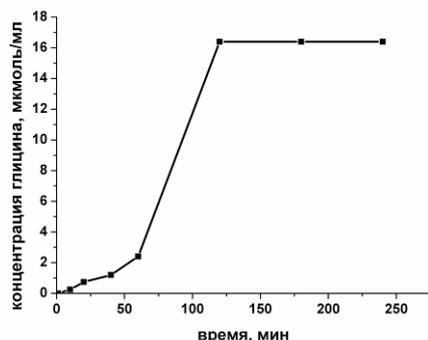


Рисунок 4. Кинетика высвобождения глицина из криогеля ПВС.

Показано, что высвобождение глицина из криогелей ПВС протекает свободно, что говорит о

возможном перспективном использовании полученных криогелей ПВС в качестве депо-форм глицина в косметологии, а также в качестве материалов биомедицинского назначения.

Список литературы.

1. В.И. Лозинский. Криотропное гелеобразование растворов поливинилового спирта. // Успехи химии 67 (7) 641-655. 1998.
2. В.И. Лозинский. Криогели на основе природных и синтетических полимеров: получение, свойства и области применения. // Успехи химии 71. – 2002. – С. 559-585.
3. V.I. Lozinsky, I.Yu. Galaev, F.M. Plieva, I.M. Savina, H. Jungvid, B. Mattiasson // Trends in Biotech. – 2003 – V. 21 - №10 – P. 445-451
4. О.В. Григорова, Л.В. Ромасенко, А.З. Файзуллоев, Т.И. Вазагаева, Л.Н. Максимова, Я.Р. Нарциссов // Практическая Медицина – 2012 – т. 57. - №2 – С. 178-182
5. О.Ю. Колосова, Е.А. Кондратьева, В.И. Лозинский Исследование влияния ряда хаотропных и космотропных веществ на физико-химические свойства криогелей поливинилового спирта // Успехи в химии и химической технологии – 2013 – том XXVII - №3 – С. 73-77.
6. O.Yu. Kolosova, I.N. Kurochkin, I.I. Kurochkin, V.I. Lozinsky. Cryostructuring of polymeric systems. 48. Influence of organic chaotropes and kosmotropes on the cryotropic gel-formation of aqueous poly(vinyl alcohol) solutions // Europ. Polym. J. – 2018 – V.102- P.169-177.

УДК: 547-39

Корнеева К.О., Виль В.А., Терентьев А.О.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ C(SP³)-Н ФРАГМЕНТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕРОКСИДОВ**Корнеева Катерина Олеговна**, магистрант 1 года кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

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

e-mail: korneevacatherine@gmail.com;**Виль Вера Андреевна**, к.х.н., м.н.с., Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия**Терентьев Александр Олегович**, д.х.н., член-корр. РАН, профессор РАН, заведующий лабораторией Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Проведен начальный этап исследований окислительной функционализации C(sp³)-Н фрагмента с использованием органических пероксидов. Окислительное кросс-сочетание представляет большой интерес поскольку образование новой химической связи происходит с высокой атомной эффективностью и не требует дополнительных стадий синтеза для введения функциональных групп в молекулы. Осуществление селективного окислительного кросс-сочетания с C(sp³)-Н фрагментом представляет собой сложную задачу из-за возможности образования побочных продуктов окисления других находящихся в молекуле C-H связей.

Ключевые слова: C-H функционализация; образование C-O связи; окислительное кросс-сочетание; диацилпероксиды; малонил пероксиды.

OXIDATIVE FUNCTIONALIZATION OF C(SP³)-H FRAGMENT USING PEROXIDES

Korneeva K.O., Vil' V.A.*, Terent'ev A.O.*

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 125047, Miusskaya sq., 9, Moscow, Russia.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991, Leninsky prosp., 47, Moscow, Russia

The initial stage of investigation of the oxidative functionalization of the C(sp³)-H fragment with the use of organic peroxides was carried out. Oxidative cross-coupling is of great interest since the formation of a new chemical bond occurs with high atomic efficiency and does not require additional synthesis steps for the introduction of functional groups into molecules. The selective oxidative cross-coupling with the C(sp³)-H fragment is challenge because of the possibility of formation of oxidation by-products of other C-H bonds present in the molecule.

Keywords: C-H functionalization; C-O bond formation; cross-dehydrogenative coupling; oxidative cross-coupling; diacyl peroxides; malonyl peroxides.

Окислительное кросс-сочетание

Разработка методов окислительного кросс-сочетания (oxidative cross-coupling или cross-dehydrogenative coupling (CDC)) является актуальным направлением современной органической химии.

Формально реакции окислительного кросс-сочетания можно представить как соединение двух разных молекул новой связью при воздействии окислителя, протекающее с отщеплением атома водорода от каждой молекулы (схема 1) [1]. Также термин «реакции окислительного кросс-сочетания» применяют для описания родственных процессов при участии окислителей: например, окисление сразу нескольких C-H связей, отщепление от исходного реагента не только атома водорода, но и других фрагментов, присоединение по кратным C-C связям и т.п.



Схема 1: Общая схема кросс-сочетания

Окислительное кросс-сочетание может быть использовано для образования новой связи с высокой атомной эффективностью и не требует дополнительных стадий синтеза для введения функциональных групп (например, таких как -Hal, -BR₂, -SiR₃, -MgHal, -ZnHal) в молекулы, которые часто необходимы в других реакциях кросс-сочетания. Исходя из этого, окислительное сочетание является перспективным подходом для минимизации образования побочных продуктов и сокращения числа стадий синтеза [2,3].

Среди реакций окислительного кросс-сочетания наиболее изучены реакции C-C сочетания, в меньшей степени изучено C-O сочетание (схема 2). Исходное соединение, предоставляющее атом углерода для новой связи C-O, называется СН-реагентом или C-реагентом, а соединение, предоставляющее атом кислорода — ОН-реагентом или O-реагентом [2].

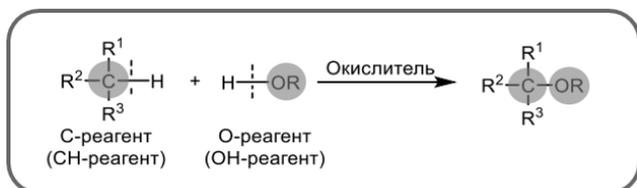


Схема 2: Окислительное C-O кросс-сочетание

Диацилпероксиды и их использование в реакциях кросс-сочетания

Диацилпероксиды обладают довольно высокой реакционной способностью среди органических пероксидов. Они имеют преимущество перед надкислотами, так как способны окислять субстрат, избегая при этом побочных кислотно-катализируемых процессов. Объясняется такое преимущество отсутствием кислого протона при пероксидной группе.

В 60-х годах прошлого века в поле зрения химиков появились циклические диацилпероксиды – малонил пероксиды [4]. Долгое время химики занимались синтезом различных структур пероксидов данного класса и оптимизацией методов их получения [5,6]. Однако, в последние годы малонил пероксидам уделяется огромное внимание в связи с открытием интересных процессов с их участием.

В ходе исследования химических свойств малонил пероксидов было обнаружено, что они являются эффективными окислителями для син- и анти-дигидроксилирования алкенов.

Наиболее распространённым методом дигидроксилирования алкенов является реакция, катализируемая тетраоксидом осмия, разработанная Шарплессом и его коллегами в 1994 году [7]. Несмотря на широкое применение этой реакции, токсичность осмия и высокий уровень неорганических отходов являются весомыми ограничениями, которые препятствуют использованию этой реакции в промышленных масштабах [2]. По этим причинам разработка методов дигидроксилирования без использования металлических катализаторов стала довольно привлекательной целью.

Было обнаружено, что циклопропил маланоилпероксид **1** способен селективно проводить син-дигидроксилирование алкенов без использования металлического катализатора (схема 3) [8].

Добавление **1** (1,2 экв.) к стиролу в присутствии 1 экв. воды приводит к образованию двух промежуточных эфиров **2** и **3** в соотношении примерно 1:1. Удаление растворителя с последующим щелочным гидролизом реакционной смеси приводит к диолу **4** (89%) и дикислоте **5** (87%).

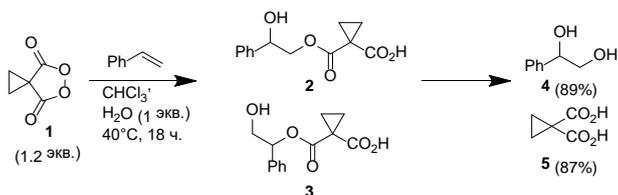


Схема 3. Син-дигидроксилирование алкенов малонил пероксидами

При участии малонил пероксидов также были разработаны селективные методы анти-

дигидроксилирования алкенов (схема 4). Реакция алкена и пероксида **1** в присутствии безводной уксусной кислоты при 40 °С с последующим щелочным гидролизом приводит к соответствующему диолу **6** (35-92%) с соотношением син и анти-изомеров до 13:1 [9].

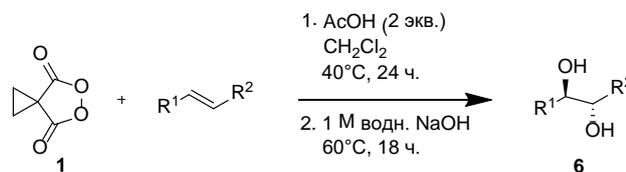


Схема 4. Анти-дигидроксилирование алкенов малонил пероксидами

В 2016 году была открыта реакция C-O сочетания 1,3-дикетонов с малонил пероксидами при катализе солями лантанидов (схема 5) [10].

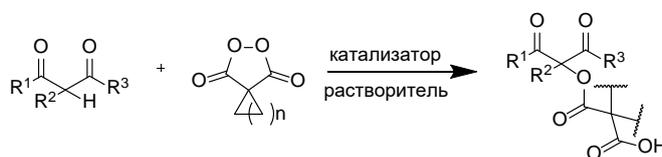


Схема 5. C-O сочетание 1,3-дикетонов с малонил пероксидами

Была получена многочисленная библиотека примеров различных продуктов такого сочетания; реакции проводили в присутствии катализатора - LaCl₃·7H₂O и этанола в качестве растворителя. Однако, для некоторых субстратов выходы продукта сочетания составили больше 90 процентов и без использования катализатора. Особенность этой реакции заключается в необычном поведении пероксида: атом кислорода пероксидной связи выступает связующим звеном двух молекул для образования продукта.

Также процесс окислительного C-O сочетания малонил пероксидов была разработан с использованием в качестве субстратов различных производных пяти- и шестичленных N-содержащих гетероциклических соединений: 3Н-пиразол-3-онов, изоксазол-5(2Н)-онов, пиразолидин-3,5-дионов и барбитуровых кислот (схема 6) [11]. Ранее окисление таких субстратов ограничивалось преимущественно гидроксилированием и образованием карбонильного фрагмента. Данная реакция позволила селективно получить продукты моно- и ди-сочетания со средними и высокими выходами (42-93%).

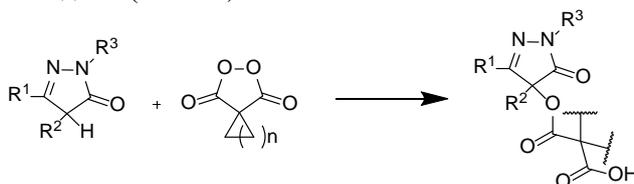


Схема 6. Окислительное сочетание N-гетероциклических производных с малонил пероксидами на примере 3Н-пиразол-3-она

Дальнейшие исследования направлены на разработку нового метода селективного кросс-сочетания с диацилпероксидами по следующей схеме:

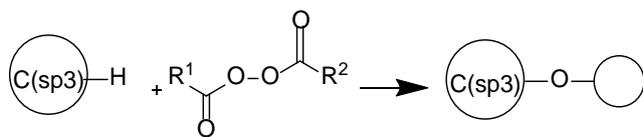


Схема 7. Общая схема проведения исследований

На основании полученных нами результатов и литературных данных можно предположить, что малонил пероксиды могут являться подходящими окислителями для решения сложной задачи селективного окисления $C(sp^3)$ -H фрагмента. Возможность внедрения новой функциональной группы путем прямого преобразования связи C-H обеспечивает очень привлекательную стратегию в органическом синтезе из-за повсеместной природы данных связей в органических молекулах. Обнаружение новых способов сборки молекул с помощью прямых трансформаций C-H связей может открыть новую главу в органическом синтезе с множеством интересных возможностей.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект №18-13-00027).

Список литературы

1. Aiwen Lei, Wei Shi, Chao Liu, Wei Liu, Hua Zhang and Chuan He. Oxidative Cross-Coupling Reactions // Wiley VCH, Weinheim, 2016 - 229 pp.
2. Igor B. Krylov, Vera A. Vil', Alexander O. Terent'ev. Cross-dehydrogenative coupling for the intermolecular C-O bond formation // Beilstein journal of organic chemistry, 2015. - Vol.11. - P. 92-146.
3. Wenjun Lu, Lihong Zhou. Oxidation of C-H Bonds // John Wiley & Sons, Inc., 2017 - 508 pp.
4. Greene F. D. Cyclic Diacyl Peroxides. I. Monomeric Phthaloyl Peroxide // Journal of the

American Chemical Society. - 1956. - Т. 78, № 10. - С. 2246-2250.

5. Adam W., Rucktaeschel R. Cyclic peroxides. V.alpha.-Lactone intermediate via photodecarboxylation of a monomeric malonyl peroxide // Journal of the American Chemical Society. - 1971. - Т. 93, № 2. - С. 557-559.

6. Darmon M. J., Schuster G. B. Thermal chemistry of cyclopropyl-substituted malonyl peroxides. A new chemiluminescent reaction // The Journal of Organic Chemistry. - 1982. - Т. 47, № 24. - С. 4658-4664.

7. Zhi-Min Wang, Kiyomi Kakiuchi, and K. Barry Sharpless. Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation of Cyclic Cis-Disubstituted Olefins // The Journal of Organic Chemistry. - 1994. - Т. 59, № 23. - С. 6895-6897.

8. Griffith J. C., Jones K. M., Picon S., Rawling M. J., Kariuki B. M., Campbell M., Tomkinson N. C. O. Alkene Syn Dihydroxylation with Malonyl Peroxides // Journal of the American Chemical Society. - 2010. - Т. 132, № 41. - С. 14409-14411.

9. Alamillo-Ferrer C., Davidson S. C., Rawling M. J., Theodoulou N. H., Campbell M., Humphreys P. G., Kennedy A. R., Tomkinson N. C. O. Alkene anti-Dihydroxylation with Malonyl Peroxides // Organic Letters. - 2015. - Т. 17, № 20. - С. 5132-5135.

10. Alexander O. Terent'ev, Vera A. Vil', Evgenii S. Gorlov, Gennady I. Nikishin, Kasimir K. Pivnitsky, and Waldemar Adam. Lanthanide-Catalyzed Oxyfunctionalization of 1,3-Diketones, Acetoacetic Esters, And Malonates by Oxidative C-O Coupling with Malonyl Peroxides // The Journal of Organic Chemistry. - 2016. - Т.81, №3. - С. 810-823.

11. Alexander O. Terent'ev, Vera A. Vil', Evgenii S. Gorlov, Olga N. Rusina, Alexander A. Korlyukov, Gennady I. Nikishin and Waldemar Adam. Selective Oxidative Coupling of 3H-Pyrazol-3-ones, Isoxazol-5(2H)-ones, Pyrazolidine-3,5-diones, and Barbituric Acids with Malonyl Peroxides: An Effective C-O Functionalization // ChemistrySelect.2017. Vol. 2. P. 3334 - 3341.

УДК 547.316.4

Лопатьева Е. Р., Крылов И. Б., Терентьев А. О.

СН-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В БЕЗМЕТАЛЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Лопатьева Елена Романовна, студентка 3 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, кафедры химии и технологии органического синтеза, Elena.lopatyeva@gmail.com, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20

Крылов Игорь Борисович, с.н.с., к.х.н. Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, 119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинский проспект, д. 47.

Терентьев Александр Олегович, зав. лаб., д.х.н., член-корр. РАН, Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, 119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинский проспект, д. 47, проф. кафедры химии и технологии органического синтеза, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия
 Одним из важных направлений в органическом синтезе является поиск одностадийных способов введения функциональных групп путем селективного расщепления С-Н связи. В данной работе предложен метод СН-функционализации с использованием N-гидроксиимидов в безметалльных условиях.

Ключевые слова: СН-функционализация, N-гидроксифталимид, N-гидроксиимиды, N-окисильные радикалы, пероксиды, безметалльные условия.

СН-FUNCTIONALIZATION OF CARBONYL COMPOUNDS UNDER METAL-FREE CONDITIONSLopat'eva E. R.¹, Krylov I. B.², Terent'ev A. O.^{1,2}¹ Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia² Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Moscow, Russia

The development of methods for the formation of a new C-C or C-heteroatom bond through selective cleavage of C(sp³)-H bond is an important field of modern organic chemistry. Direct CH-functionalization reactions are highly demanded owing to their high step- and atom-economic efficiency, and therefore waste minimization. A new method of peroxide-mediated direct CH-functionalization with N-hydroxyimides has been developed under metal-free conditions.

Keywords: metal-free, CH-functionalization, N-hydroxyphthalimide, N-hydroxyimides, N-oxyl radicals, peroxides, metal-free, oxidative coupling.

Разработка одностадийных методов формирования связи углерод-углерод и углерод-гетероатом путем селективного расщепления связи C(sp³)-H является одним из важных направлений в органическом синтезе. В последнее время реакции прямой C(sp³)-H-функционализации вызывают большой интерес исследователей, поскольку они устраняют необходимость предварительного введения специальных уходящих функциональных групп (например, галогенирование, металлирование), что ведет к минимизации стадий синтеза, снижению количества отходов, и увеличению атомной эффективности.

В последнее время широкое применение для реакции СН-функционализации нашли имид-N-окисильные радикалы (INO). INO могут быть сгенерированы в мягких условиях, относительно стабильны к самораспаду в растворе (время жизни измеряется минутами при комнатной температуре) и обладают достаточной реакционной способностью для отщепления водорода с разрывом С-Н связи, и образованием С-центрированного радикала[1-9]. Относительная стабильность INO позволяет им быть эффективными перехватчиками С-центрированных радикалов, образуя ценные полупродукты органического синтеза, О-замещенные N-гидроксиимиды. Таким образом, INO могут выполнять двойную роль – как ОН-реагента для окислительного С-О сочетания с СН-реагентом, и как медиатора окисления (рис.1)[7,8]. Это открывает возможности для СН-функционализации широкого круга субстратов.

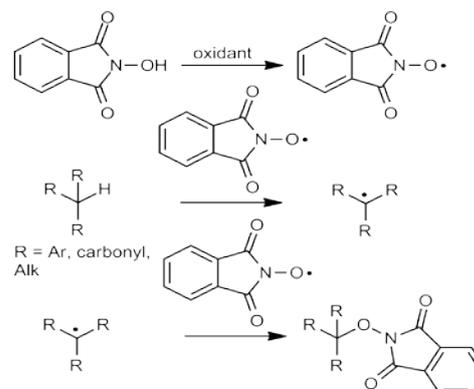


Рисунок 1. Окислительная радикальная СН-функционализация с введением в молекулу субстрата фталимид-N-окси фрагмента

Основная задача состоит в нахождении удобных способов генерации имид-N-окисильных радикалов в условиях реакции. В литературе представлены несколько способов ее решения. Был предложен метод окислительного сочетания N-гидроксиимидов с алкиларенами и алкенами (протекает СН-функционализация бензильного или аллильного положения, соответственно), с использованием гипервалентных соединений йода и солей меди[6]. Также для генерации имид-N-окисильных радикалов и окислительного сочетания с их участием были использованы соли переходных металлов[7-10]. Реакции, в которых для генерации радикала не применяются переходные металлы, достаточно редки. Одним из известных безметалльных методов является использование окислительной системы

ТВАI/tBuOON[11]. Хотя вышеперечисленные подходы обладают рядом значительных преимуществ, они не могут быть рассмотрены как удовлетворяющие всем принципам «зеленой химии», что играет немаловажную роль в современном мире. Также стоит отметить, что использование для генерации радикалов соединений переходных металлов, дорогостоящих и неэкологичных окислителей, делают их малоприменимыми для масштабирования синтеза. Кроме этого, указанные подходы оказываются

неэффективными при переходе к более инертным субстратам, например, алифатическим кетонам, карбоновым кислотам и сложным эфирам. Перечисленных минусов удалось избежать благодаря применению окислительной системы на основе пероксидов. С использованием этого метода удалось осуществить окислительную CН-функционализацию инертных монокарбонильных соединений с введением имид-N-оксильного фрагмента.

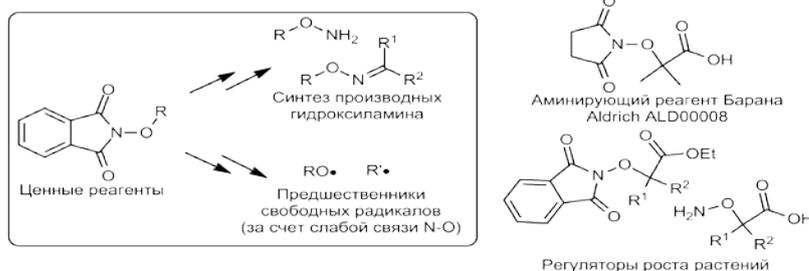


Рисунок 2. Области применения продуктов реакции.

Полученные продукты являются ценными реагентами для синтеза производных гидросиламина, потенциальными предшественниками радикалов за счет слабой связи N-O[12], среди них также известны вещества с рост-регуляторной активностью[13] (рис. 2). Большой интерес представляет применение разработанного синтетического подхода для получения аминирующего реагента Барана. Описанный в литературе метод синтеза этого соединения[14] включает три стадии, включая этерификацию и галогенирование, в то время как разработанный нами подход позволяет осуществить данное превращение в одну стадию.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 17-73-10405.

Список литературы

1. Recupero, F.; Punta, C. (2007) Free Radical Functionalization of Organic Compounds Catalyzed by N-Hydroxyphthalimide. *Chemical Reviews*, 107 (9), 3800–3842. <https://doi.org/10.1021/cr040170k>
2. Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Chen, Y.; Tang, J.; Chen, K.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. (2016) Scalable and Sustainable Electrochemical Allylic C–H Oxidation. *Nature*, 533 (7601), 77–81. <https://doi.org/10.1038/nature17431>
3. Patil, R. D.; Fuchs, B.; Taha, N.; Sasson, Y. (2016) Solvent-Free and Selective Autooxidation of Alkylbenzenes Catalyzed by Co/NHPI under Phase Transfer Conditions. *ChemistrySelect*, 1 (13), 3791–3796. <https://doi.org/10.1002/slct.201600913>
4. Zhao, Q.; Chen, K.; Zhang, W.; Yao, J.; Li, H. (2015) Efficient Metal-Free Oxidation of Ethylbenzene with Molecular Oxygen Utilizing the Synergistic Combination of NHPI Analogues. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 402, 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2015.03.017>
5. Deng, H.; Jia, X.; Li, J.; Li, C.; Jin, T.; Li, C. (2018) NHPI- and TBAI-Co-Catalyzed Synthesis of Allylic Esters from Toluene Derivatives and Alkenes. *Synlett*, 29 (6), 840–844. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1591748>
6. Lee, J. M.; Park, E. J.; Cho, S. H.; & Chang, S. (2008). Cu-Facilitated C–O Bond Formation Using N - Hydroxyphthalimide: Efficient and Selective Functionalization of Benzyl and Allylic C–H Bonds. *Journal of the American*

Chemical Society, 130(25), 7824–7825. <https://doi.org/10.1021/ja8031218>

7. Terent'ev, A. O., Krylov, I. B., Sharipov, M. Y., Kazanskaya, Z. M., & Nikishin, G. I. (2012). Generation and cross-coupling of benzyl and phthalimide-N-oxyl radicals in a cerium(IV) ammonium nitrate/N-hydroxyphthalimide/ArCH₂R system. *Tetrahedron*, 68(50), 10263–10271. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.10.018>

8. Terent'ev A. O., Krylov I. B., Lipatnikov A. D. (2014). Oxidative Coupling of N-Hydroxyphthalimide with Toluene. *Russ. J. Gen. Chem.*, 84 (11), 2084–2087. <https://doi.org/10.1134/S1070363214110061>

9. Terent'Ev, A. O., Krylov, I. B., Timofeev, V. P., Starikova, Z. A., Merkulova, V. M., Ilovaisky, A. I., & Nikishin, G. I. (2013). Oxidative C–O cross-coupling of 1,3-dicarbonyl compounds and their heteroanalogues with N-substituted hydroxamic acids and N-hydroxyimides. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 355(11–12), 2375–2390. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300341>

10. Krylov I. B., Paveliev S. A., Shelimov B. N., Lokshin B. V., Garbuzova I. A., Tafeenko V. A., Chernyshev V. V., Budnikov A. S., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. (2017). Selective cross-dehydrogenative C–O coupling of N-hydroxy compounds with pyrazolones. Introduction of the diacetylminoxyl radical into the practice of organic synthesis *Org. Chem. Front.*, 2017, 4 (10), 1947–1957. <https://doi.org/10.1039/C7QO00447H>

11. Siddaraju, Y., & Prabhu, K. R. (2015). Biomolecular Chemistry ketones: a cross dehydrogenative coupling, 11651–11656. <https://doi.org/10.1039/c5ob01929j>

12. Murarka, S. (2018). N-(Acyloxy)phthalimides as Redox-Active Esters in Cross-Coupling Reactions. *Adv. Synth. Catal.* <https://doi.org/10.1002/adsc.201701615>

13. Takekida, Y., Okazaki, M., & Shuto, Y. (2014). Effect of Optically Active Ethyl 2- Phthalimidooxypropionate on the Growth of Cress, *Lepidium sativum*, 8451(May). <https://doi.org/10.1271/bbb.63.1831>

13. Foo, K., Sella, E., Thomé, I., Eastgate, M. D., & Baran, P. S. (2014). A mild, ferrocene-catalyzed C–H imidation of (hetero)arenes. *Journal of the American Chemical Society*, 136(14), 5279–5282. <https://doi.org/10.1021/ja501879c>

УДК 547.39

Матвеева О. К., Никишин Г.И., Битюков О. В., Капустина Н. И., Сокова Л. Л., Терентьев А. О.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ АЛЬДЕГИДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ЦЕРИЙ(IV) АММОНИЙ НИТРАТА

Матвеева Олеся Константиновна, студент 3 химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: olesenkamatveeva@yandex.ru;

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

Битюков Олег Вадимович аспирант, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Капустина Надежда Ивановна к.х.н., н.с. Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Сокова Любовь Львовна к.х.н., н.с. Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Терентьев Александр Олегович, д.х.н., член-корр. РАН, профессор РАН, заведующий лабораторией института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Никишин Геннадий Иванович, член-корр. РАН. Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинской просп., 47, Москва, Россия.

Разработан селективный и экспериментально простой метод синтеза эфиров незамещенных α -бромкарбоновых кислот алифатического ряда с длиной углеродной цепи от 5 до 10 атомов. Данный способ позволяет проводить реакцию без растворителя, а в качестве источника атомов брома использовать не токсичные и удобные в обращении соли.

Ключевые слова: альдегиды, окисление, аммоний церий (IV) нитрат.

OXIDATIVE TRANSFORMATION OF ALDEHYDES BY THE ACTION OF SYSTEM BASED ON CERIUM(IV) AMMONIUM NITRATE

Matveeva Olesya Konstantinovna, Gennady Ivanovich Nikishin*, Kapustina Nadezhda Ivanovna*, Sokova Lyubov Lvovna*, Bityukov Oleg Vadimovich*, Terent'ev Alexander Olegovich*

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 125047, Miusskaya sq., 9, Moscow, Russia.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991, Leninsky prosp., 47, Moscow, Russia

Experimentally simple and selective method was developed for the synthesis of esters of unsubstituted α -bromo carboxylic acids of the aliphatic series with a carbon chain having a length of from 5 to 10 carbon atoms. This method allows performing the reaction without solvent and use non-toxic and easy to handle salt as a source of bromine atoms.

Keywords: Aldehydes, Oxidation, Cerium(IV) ammonium nitrate (CAN).

Окисление формильной группы в карбоксильную - одна из фундаментальных реакций в органической химии. Трансформация альдегидов в карбоновые кислоты входит в перечень основных методов органического синтеза, используется в научных исследованиях, применяется для решения практических задач.

В последние годы, наряду с традиционными методами окисления альдегидов, активно развивается метод их окислительной кросс - конденсации со спиртами, который является эффективным способом получения эфиров карбоновых кислот. Реакции протекают в мягких условиях, с высокой селективностью, при участии обширного ряда окислителей. Первые работы в этом направлении были осуществлены в конце прошлого века с применением окислительных систем O_3/KOH [1], $NaClO/MeCOOH$ [2], $CrO_3/пиридин$ [3], N -йодсукцинимид/ K_2CO_3 [4].

Одновременно с окислительной этерификацией альдегидов в ряде научных центров разрабатывается оригинальный подход к синтезу эфиров, основанный на окислительной гомо- и кросс - конденсации

спиртов. Применительно к нашей работе этот подход особенно близок, поскольку окисление спиртов происходит через стадию образования альдегидов и во многих примерах при участии ионов брома в качестве редокс - катализатора: $PhIO/KBr$ [5], $NaBrO_3/HBr$ [6], H_2O_2/HBr [7], $oxone/NaBr$ [8], $H_2O_2/KBr/PhSO_3H$ [9], $PhI(OAc)_2/KBr$ [10] и другие [11, 12]. Именно альдегиды, как предшествующие эфирам промежуточные продукты, превращаются в эфиры.

Стоит особенно подчеркнуть тот факт, что, несмотря на присутствие брома в качестве реагента окислительного процесса, ни в одной из перечисленных выше публикаций не упоминается образование бромсодержащих эфиров.

В настоящее время α -бромэфиры карбоновых кислот преимущественно получают бромированием соответствующих карбоновых кислот или их галогенангидридов (схема 1) [13]. Несмотря на то, что альдегиды являются структурными аналогами карбоновых кислот, прямых подходов к получению α -бромэфиров из альдегидов не существует.

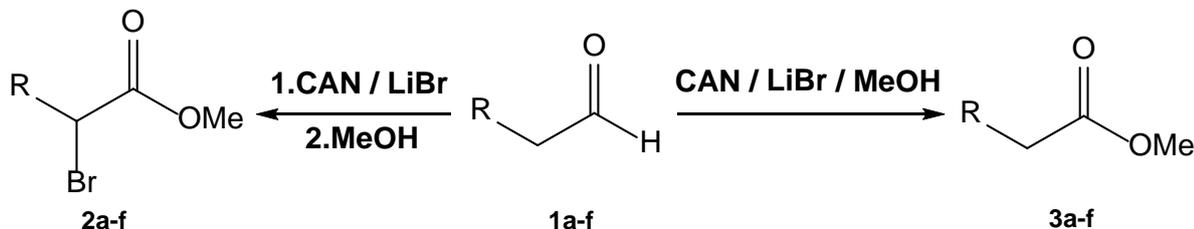


Схема 4. Подход к селективному синтезу α -бромэфиров 2a-f и эфиров карбоновых кислот 3a-f.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 14-03-00237 А.

Список литературы

- Sundararaman P., Walker E.C., Djerassi C. One step conversion of aldehydes to esters // *Tetrahedron Lett.* -1978. -V.19. -P.1627-1628.
- Stevens R.V., Chapman K.T., Stubbs C.A., Tam W.W., Albizati K.F. Further studies on the utility of sodium hypochlorite in organic synthesis. Selective oxidation of diols and direct conversion of aldehydes to esters // *Tetrahedron Lett.*-1982. -V.23. -P.4647-4650.
- Corey E. J., Samuelsson B. One-step conversion of primary alcohols in the carbohydrate series to the corresponding carboxylic tert-butyl esters // *The Journal of Organic Chemistry*-1984. -V.49. -P.4735-4735.
- McDonald C., Holcomb H., Kennedy K., Kirkpatrick E., Leathers T., Vanemon P. The N-iodosuccinimide-mediated conversion of aldehydes to methyl esters // *Org. Chem.*-1989.-V.54. -P.1213-1215.
- Tohma H., Maegawa T., Kita Y. Facile and efficient oxidation of sulfides to sulfoxides in water using hypervalent iodine reagents // *Synlett.* -2003. -V.6. -P.62-70.
- Kajigaeshi S., Nakagawa T., Nagasaki N., Yamasaki H., Fujisaki S. Oxidation of alcohols and ethers using sodium-bromate hydrobromic acid system // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* -1986. -V.59. -P.747-750.
- Amati A., Dosualdo G., Zhao L., Bravo A., Fontana F., Minisci F., Bjørsvik H. Catalytic Processes of Oxidation by Hydrogen Peroxide in the Presence of Br₂ or HBr // *R. Org. Proc. Res. Dev.*-1998. -V.2. -P.261-269.
- Koo B.-S., Lee C. K., Lee K.-J. Oxidation of Benzyl Alcohols to Benzaldehydes with Oxone and Sodium Bromide // *Synth. Commun.* -2002. -V.32. -P.2115-2123.
- Moriyama K., Takemura M., Togo H. J. The Selective Oxidation of Alcohols Using Alkali Metal Bromides as Bromide Catalysts: A Experimental Study of the Reaction Mechanism // *Org. Chem.* -2014. -V.79. -P.6094-6104.
- Salvo A. M. P., Campisciano V., Beejapur H. A., Giacalone F., Grutterdauria M.A. Simple Procedure for the Oxidation of Alcohols Using [Bis(acetoxy)iodo] benzene and a Catalytic Amount of Bromide Ions in Ethyl Acetate // *Synlett.* -2015. -V.26. -P.1179-1184.
- Yoo W.-J., Li C.-J. Highly Stereoselective Oxidative Esterification of Aldehydes with β -Dicarbonyl Compounds // *J. Org. Chem.* – 2006. Vol. 71. №16. – P. 6266–6268.
- Rajbongshi K.K., Sarma M.J., Phukan P. A catalyst-free protocol for direct oxidative esterification of alcohols and aldehydes // *Tetrahedron Lett.* – 2014. Vol. 55. №39. – P. 5358–5360.
- Zhang L. H., Duan J., Xu Y., Dolbier Jr. A simple and efficient method of preparing α -bromo carboxylic acids // *Tetrahedron Letters* – 1998. -V.39. -P.9621-9622.
- Hell C. Ueber eine neue Bromierungsmethode organischer Säuren // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* -1881. -V.14. -P.891-893.
- Zhang L.H., Duan J., Xu Y., Dolbier W.R. A Simple and Efficient Method of Preparing α -Bromo Carboxylic Acids // *Tetrahedron Lett.* -1998. -V.39. -P.9621-9622.

УДК 543.544.5.068.7

Мухамбетказина Е.С., Захарычев В.В., Марцынкевич А.М.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ АНАЛИЗА МЕЛАМИНА В РЫБНОЙ МУКЕ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Мухамбетказина Елизавета Сериковна, студентка 4 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: elsermukh@gmail.com;

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

Марцынкевич Андрей Михайлович, заместитель заведующего испытательной референс-лабораторией, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный центр безопасности продукции водного промысла и аквакультуры», Москва, Россия

Проведена валидация методики анализа меламина в рыбной муке методом ВЭЖХ в соответствии с критериями Решения Комиссии 657/2002/ЕС. Проведены исследования специфичности, линейности, воспроизводимости, правильности, прецизионности, повторяемости, найдены значения предела решения и способности обнаружения.

Ключевые слова: меламина, анализ, рыбная мука, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидация.

VALIDATION OF THE QUANTITATIVE HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD FOR MELAMINE DETERMINATION IN FISHMEAL

Mukhambetkazina Ye.S., Zakharychev V.V., 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

The quantitative HPLC method for melamine determination in fishmeal was validated using the Commission Decision 657/2002/EC as guideline. Specificity, linearity, reproducibility, trueness, precision, repeatability, decision limits, and detection capabilities were estimated.

Key words: melamine, analysis, fishmeal, high-performance liquid chromatography, validation.

Введение

Структура меламина богата азотом (66% по сравнению с 10—12% в белке), из-за чего его добавляли в продукты питания и корма с целью фальсификации для имитации повышенного содержания белка, анализируемого по методам Къельдаля или Дюма [1]. Меламина может поступать в продукты или корма также непреднамеренно из меламинасодержащей тары. Вследствие употребления контаминированных продуктов у людей и животных могут образовываться камни в почках [2], что иногда летально. Наиболее известен «Китайский молочный скандал-2008».

Поэтому возникает необходимость контроля содержания меламина в продуктах питания и кормах.

В Российской Федерации существуют только одни методические указания для определения меламина в молочных продуктах [3]. Однако при экспорте рыбной муки необходимы сертификаты анализов, среди показателей в которых указывается также содержание меламина. Из-за значительного различия в составе матриц метод ВЭЖХ-УФ/ДМД для молока может использоваться только как скрининговый; чтобы сделать его подтверждающим

обязательно требуется тщательная валидация на интересующей матрице [1].

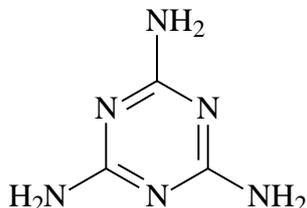
В настоящей работе проведена валидация методики определения меламина в соответствии с рекомендациями Решения Комиссии 657/2002/ЕС [4].

Экспериментальная часть

Навеску 1,00 г рыбной муки помещали в центрифужную пробирку вместимостью 10 см³, добавляли 5 см³ смеси ацетонитрил—вода (1:1), смесь встряхивали в течение 15 мин при максимальной интенсивности встряхивателя, центрифугировали при 4000 об./мин при 20°C. Надосадочную жидкость отфильтровывали, к аликвоте экстракта (1 см³) добавляли 0,2 см³ 50 %-й трифторуксусной кислоты и центрифугировали 15 мин при 10 000 об./мин. Полученный экстракт фильтровали через мембранный ПТФЭ фильтр с размером пор 0,45 мкм и вводили в хроматографическую систему.

Исследования проводили с помощью жидкостного хроматографа Agilent Technologies 1200 Series с диодно-матричным детектором при длине волны 236 нм в режиме изократического

элюирования. Для хроматографического разделения использовали колонку Phenomenex LUNA 5u C18 250×2 мм с размером частиц 5 мкм. Подвижную фазу готовили, растворяя 0,17 моль уксуснокислого натрия в 1 л деионизированной воды, после чего значение pH раствора доводили до 4,6 при помощи ледяной уксусной кислоты. Температура колонки 40°C, объем вводимой пробы 20 мкл, объемная скорость потока подвижной фазы 0,3 мл/мин.



Меламин

Обсуждение результатов

Исследования специфичности, линейности, воспроизводимости, правильности, прецизионности, повторяемости, значения предела решения ССа и способности обнаружения ССβ были проведены соответствии с Решением Комиссии 657/2002/ЕС [4]. Правильность должна укладываться в пределы от 80 до 110 %, воспроизводимость не должна превышать значения, рассчитанного по уравнению Хорвитца [4] (16 % для 1000 мкг/кг).

Для определения специфичности исследовалось 20 холостых проб рыбной муки. На хроматограммах отсутствовали пики, интерферирующие с пиками анализов.

В Российской Федерации в соответствии с техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 033/2013 [5] содержание меламина в молоке не допускается (менее 1,0 мг/кг), для других продуктов и кормов, в том числе рыбной муки нормативы отсутствуют. Поэтому был выбран подход определения предела решения ССа и способности обнаружения ССβ, который используется для «запрещенных веществ» (forbidden substances). Значение 1,0 мг/кг мы использовали как условный «пределный уровень», аналогичный тому, который подразумевается под названием maximum required performance limit (MRPL) в Решении 657/2002/ЕС.

Линейность калибровочной зависимости определяли, строя график зависимости для 6-ти уровней калибровки, измеряя площади пиков анализа на хроматограммах матричных градуировочных растворов с концентрациями 12,5, 25, 50, 100, 150, 200 мкг/мл меламина, что соответствует содержанию анализа в матрице 0,125, 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2 предельных уровня. Зависимость в исследованном диапазоне была линейной с коэффициентом корреляции (R^2) 0,999.

Значения воспроизводимости, правильности, прецизионности и повторяемости получены в результате трехдневного эксперимента с использованием 18 образцов рыбной муки с добавкой анализа в концентрациях 1,0, 1,5 и 2,0 мг/кг (табл. 1).

Суммарные значения восстановления приведены в табл. 2.

Таблица 1. Значения восстановления для меламина в образцах рыбной муки с добавкой.

День	Уровень добавки (мг/кг)	Восстановление (%)	SD (%)	RSD (%)	n
1	1,0	88,1	11,5	13,0	6
	1,5	93,0	8,3	9,0	6
	2,0	94,9	5,7	6,0	6
2	1,0	76,9	9,9	12,9	6
	1,5	89,2	5,1	9,0	6
	2,0	85,8	6,1	7,1	6
3	1,0	73,9	7,9	10,8	6
	1,5	80,9	7,4	9,2	6
	2,0	85,1	4,5	5,3	6

Таблица 2. Суммарные значения восстановления для меламина в образцах рыбной муки с добавкой (n = 18)

Уровень добавки (мг/кг)	Восстановление (%)	SD (%)	RSD (%)
1,0	79,6	9,8	12,2
1,5	109,1	6,6	6,1
2,0	88,6	5,4	6,1

Было рассчитано значение предела решения $CC\alpha$ для вероятности ошибки $\alpha = 1\%$ по ГОСТ Р ИСО 11843-2-2007 [6] по уравнению 1:

$$CC\alpha = 2,33 \frac{SE(y)}{m} \sqrt{\frac{1}{K} + \frac{1}{IJ} + \frac{MRPL^2}{dx^2}}, \quad (1)$$

где 2,33 – одностороннее обратное t -распределение Стьюдента для значения $P=0,99$;

$SE(y)$ – стандартная ошибка для y (y – отклик);

m – наклон линии регрессии;

K – число вколов на образец;

I – количество уровней калибровки;

J – количество образцов на уровень;

dx^2 – квадрат разности между уровнем добавки и средним значением x (x – уровень добавки).

Рассчитаны значения предела количественного определения ($CC\beta$) для вероятности ошибки $\alpha = 5\%$ по ГОСТ Р ИСО 11843-2-2007 [6] по уравнению 2:

$$CC\beta = (2,33 + 1,64) \frac{SE(y)}{m} \sqrt{\frac{1}{K} + \frac{1}{IJ} + \frac{MRPL^2}{dx^2}}, \quad (2)$$

где 1,64 — одностороннее обратное t -распределение Стьюдента для значения $P=0,95$.

Значение предела решения $CC\alpha$ составило 0,15 мг/кг, предела количественного определения $CC\beta$ — 0,25 мг/кг.

Заключение

Проведены валидационные исследования методики определения меламина в рыбной муке. По результатам проведенного исследования полученные валидационные параметры соответствуют критериям, установленным Решением Комиссии 657/2002/ЕС, следовательно предлагаемый метод пригоден для количественного определения меламина в рыбной муке в лаборатории.

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. Определение меламина в молоке и молочных продуктах: Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 17 с.
4. Commission Decision 657/2002/EC of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and interpretation of results.
5. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013).
6. ГОСТ Р ИСО 11843-2-2007 Статистические методы. Способность обнаружения. Часть 2. Методология в случае линейной калибровки.

УДК 547.99

Паршин В.Д., Мулина О.М., Терентьев А.О

ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ ВИНИЛСУЛЬФОНОВ ИЗ АЛКЕНОВ И СУЛЬФОНИЛ ГИДРАЗИДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ KI

Паршин Вадим Дмитриевич, студент 2 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов; Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047, Миусская пл., 9, Москва, Россия, e-mail: vadim.230798@yandex.ru

Мулина Ольга Михайловна, аспирант, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Терентьев Александр Олегович, д.х.н., член-корр. РАН, профессор РАН, заведующий лабораторией Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Осуществлен электросинтез винилсульфонов из алкенов и сульфонила гидразидов; процесс проводят в неподделенной электрохимической ячейке с использованием графитового анода и железного катода в присутствии KI в качестве редокс катализатора и поддерживающего электролита при плотностях тока 270 мА/см². Целевые продукты получены с выходами от умеренных до высоких.

Ключевые слова: электросинтез, сульфонирование, винилсульфоны, алкены, сульфонила гидразиды, редокс катализаторы.

ELECTROSYNTHESIS OF VINYL SULFONES FROM ALKENES AND SULFONYL HYDRAZIDES MEDIATED BY KI

Parshin V.D., Mulina O.M.*, Terent'ev A.O.*

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

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

An efficient electrochemical synthesis of vinyl sulfones from alkenes and sulfonyl hydrazides was developed. This process was carried out in an undivided electrochemical cell with graphite anode and iron cathode in water-organic solvent mixture and KI as redox catalyst and supporting electrolyte with current density of 270 mA/cm². Target products were obtained with yields from moderate to high.

Keywords: electrosynthesis, sulfonylation, vinyl sulfones, alkenes, sulfonyl hydrazides, redox catalysts.

Соединения, содержащие винилсульфоновый фрагмент, занимают значительное место в современной органической и медицинской химии. Такие структуры обладают различными видами биологической активности: антибактериальной, антипротозойной, анти-ВИЧ и нейропротекторной [1,2]. Винилсульфоны также активно применяются в качестве реагентов в реакции Михаэля [3] и в синтезе природных соединений [4] (схема 1).

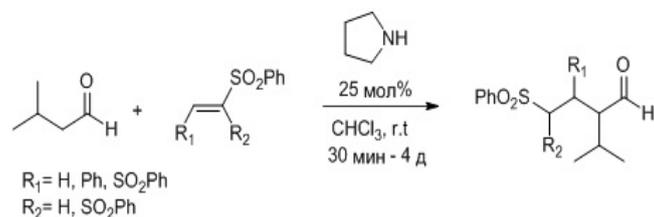


Схема 1. Винилсульфоны как реагенты в реакции Михаэля.

Традиционно винилсульфоны получают окислением винилсульфидов [5] и конденсацией Кневенагеля сульфонилаксусных кислот с ароматическими альдегидами [6] (схема 2).

В связи с важностью винилсульфонов, в течение последних нескольких лет пристальное внимание уделяется реакциям сульфонильных производных с

алкенами [7] или алкинами [8] как эффективным способом получения винилсульфонов (схема 3).

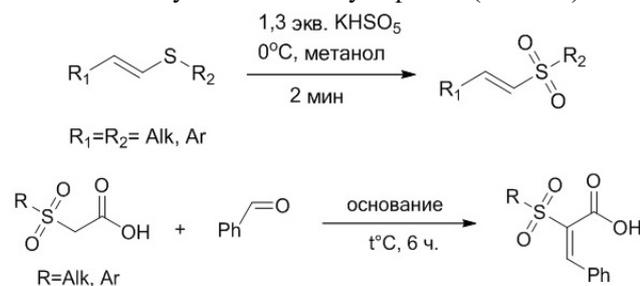


Схема 2. Получение винилсульфонов окислением сульфидов и конденсацией Кневенагеля.

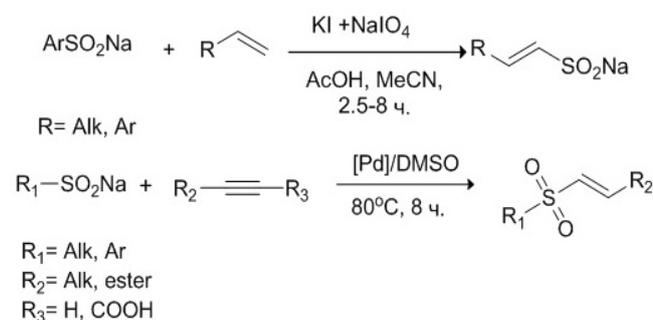


Схема 3. Реакции сульфонильных производных с алкенами или алкинами.

В настоящее время реакции окисления находят широкое применение в получении связей C-S. Среди применяемых для этой цели окислителей как соли и

комплексы переходных металлов [9], NBS [10], $K_2S_2O_8$ [11], системы I_2 /ТВНР и ТВАИ / ТВНР [12], электрический ток является одним из самых экологичных и простых в использовании (схема 4).

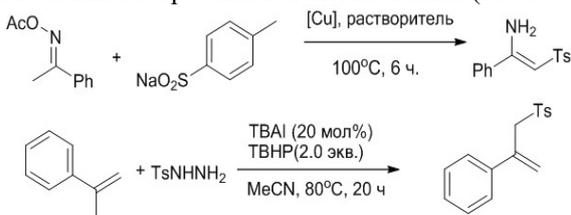


Схема 4. Соли меди и ТВАИ / ТВНР в реакциях получения связи С-S

Именно по этой причине в настоящее время реакции окисления с участием органических соединений проводятся с использованием электрохимических методов.

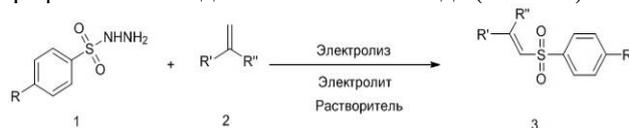
Выполнение электрохимических процессов при высоких плотностях тока ($> 100 \text{ mA} / \text{cm}^2$) широко используется в неорганической химии (например, получение Cl_2 и $NaOH$). Что касается органических электрохимических реакций, проведение этих процессов при высоких плотностях тока часто приводит к увеличению числа побочных процессов. Поэтому органические электросинтетические реакции обычно проводят при плотностях тока, не превышающих $50 \text{ mA} / \text{cm}^2$.

Поиск оптимальных условий реакции получения винилсульфона **3** проводился с использованием п-толуолсульфонил гидразида **1** и стирола **2** (схема 5). Исследовано влияние поддерживающего электролита и его количества, молярного соотношения исходных реагентов, типа растворителя, количества пропускаемого электрического тока и его плотности, а также материалов электродов.



Схема 5. Реакция п-толуолсульфонил гидразида и стирола

Для синтеза винилсульфонов были взяты сульфонил гидразиды, выступающие в роли S-реагентов для получения связей С-S, и алкены как широко применяемый класс соединений в органическом синтезе. Электросинтез винилсульфонов **3** проводили с использованием сульфонил гидразидов **1** и алкенов **2** в неподеленной электрохимической ячейке с использованием графитового анода и железного катода (схема 6).



R = Me, OMe, I, Br, Cl, NO_2 .
R' = Ph, 3-MeC₆H₄, 4-IPrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-tBuC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, C₆F₅, n-C₆H₁₃
R'' = H, Me

Схема 6. Электросинтез винилсульфонов

Процесс протекал при плотностях тока $60\text{-}270 \text{ mA} / \text{cm}^2$. Целевые продукты получены с выходами от умеренных до высоких.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-33-00693)

Список литературы

1. Frankel B.A., Bentley M., Krugerand R.G., McCafferty D. G. Vinyl Sulfones: Inhibitors of SrtA, a Transpeptidase Required for Cell Wall Protein Anchoring and Virulence in *Staphylococcus aureus* // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. Vol. 126. – P. 3404-3405.
2. Dunny E., Doherty W., Evans P., Malthouse J. P., Nolan D., Knox A. J. Vinyl Sulfone-Based Peptidomimetics as Anti-Trypanosomal Agents: Design, Synthesis, Biological and Computational Evaluation // *J. Med. Chem.* – 2013. Vol. 56. – P. 6638-6650.
3. Sulzer-Mosse S., Alexakis A., Mareda J., Bollot G., Bernardinelli G., Filinchuk Y. Enantioselective Organocatalytic Conjugate Addition of Aldehydes to Vinyl Sulfones and Vinyl Phosphonates as Challenging Michael Acceptors // *Chem. Eur. J.* – 2009. Vol. 15. – P. 3204-3220.
4. Arjona O, Menchaca R., Plumet J. Synthesis of the Cyclohexan Subunit of Baconipyrone A and B from Furan // *Org. Lett.* – 2001. Vol. 3 – P. 107-109.
5. Trost B.M., Curran D.P. Chemoselective oxidation of sulfides to sulfones with potassium hydrogen persulfate // *Tetrahedron Lett.* – 1981. Vol. 22. – P. 1287-1290.
6. Chodroff S., Whitmore W.F. The Preparation of Unsaturated Sulfones by Condensation Reactions // *J. Am. Chem. Soc.* – 1950. Vol. 72. – P. 1073-1076.
7. Das B., Lingaiah M., Damodar K., Bhunia N. An Efficient Synthesis of Vinyl Sulfones from Alkenes and Aryl Sulfinates // *Synthesis* – 2011. – P. 2941-2944.
8. Xu Y., Zhao J., Tang X., Wu W., Jiang H. Chemoselective Synthesis of Unsymmetrical Internal Alkynes or Vinyl Sulfones via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Sodium Sulfinates with Alkynes // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. Vol. 356. – P. 2029-2039.
9. Tang X., Huang L., Xu Y., Yang J., Wu W., Jiang H. Copper-Catalyzed Coupling of Oxime Acetates with Sodium Sulfinates: An Efficient Synthesis of Sulfone Derivatives // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. Vol. 53. – P. 4205-4208.
10. Gao Y., Wu W., Huang Y., Huang K., Jiang H. NBS-promoted halosulfonylation of terminal alkynes: highly regio- and stereoselective synthesis of (E)- β -halo vinylsulfones // *Org. Chem. Front.* – 2014. Vol. 1. – P. 361-364.
11. Keshari T., Kapoor R., Yadav L. D. S. Silver-Catalyzed Denitrative Sulfonylation of β -Nitrostyrenes: A Convenient Approach to (E)-Vinyl Sulfones // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – P. 2695-2699.
12. Yang Z., Hao W.J., Wang S.L., Zhang J.P., Jiang B., Li G., Tu S.J. Synthesis of Allenyl Sulfones via a TBHP/TBAI-Mediated Reaction of Propargyl Alcohols with Sulfonyl Hydrazides // *J. Org. Chem.* – 2015. Vol. 80. – P. 9224-9230.
13. Terent'ev A.O., Mulina O.M., Pirgach D.A., Ilvovskiy A.I., Syroeshkin M.A., Nikishin G.I. Electrosynthesis of vinyl sulfones from alkenes and sulfonyl hydrazides mediated by KI: An electrochemical mechanistic study // *Tetrahedron Lett.* – 2017. Vol. 73. – P. 6871-6879.

УДК 547.99

Пиргач Д.А., Мулина О.М., Терентьев А.О.

ПРОЦЕССЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО C-S КРОСС-СОЧЕТАНИЯ, КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ СОЛЯМИ МЕТАЛЛОВ ПЕРЕМЕННОЙ ВАЛЕНТНОСТИ

Пиргач Дмитрий Андреевич, студент 2 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047, Миусская пл., 9, Москва, Россия, e-mail: dimapirgach@yandex.ru

Мулина Ольга Михайловна, аспирант, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Терентьев Александр Олегович, д.х.н., член-корр. РАН, заведующий лабораторией Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский пр., 47 Москва, Россия

В результате работы были предложены новые методы окислительного C-S сочетания с участием S-центрированных сульфонил радикалов. Источниками радикалов служили доступные соли сульфоновых кислот и сульфонил гидразиды. В качестве C-реагентов в этих превращениях выступали различные ненасыщенные соединения. Системы на основе солей меди и железа показали наилучшие результаты как окислители. В результате проведенных исследований был получен широкий ряд серосодержащих органических соединений с выходами от умеренных до высоких.

Ключевые слова: окисление, радикалы, сульфонилирование, сульфинаты, сульфонил гидразиды, ненасыщенные соединения.

OXIDATIVE C-S COUPLING PROCESSES CATALYZED BY TRANSITION METAL SALTS

Pirgach D.A., Mulina O.M.*, Terent'ev A.O.*

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

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

New methods of the oxidative C-S coupling involving S-centered sulfonyl radicals were proposed. Available salts of sulfinic acids and sulfonyl hydrazides were used as radicals precursors. Various unsaturated compounds were applied as C-reagents in these transformations. Systems on the basis of copper and iron salts showed the best results as oxidants. As a result of the studies, a wide range of sulfur-containing organic compounds were obtained with yields from moderate to high.

Keywords: oxidation, radicals, sulfonylation, sulfinates, sulfonyl hydrazides, unsaturated compounds.

Одним из наиболее перспективных из современных подходов в органическом синтезе является кросс-сочетание. В настоящее время термин "кросс-сочетание" объединяет в себе большую группу реакций, в результате протекания которых две органические молекулы сочетаются между собой, образуя более сложную структуру. Реакции кросс-сочетания стали мощным инструментом современных химиков в поиске новых регио- и стереоселективных методов образования новых химических связей. По причине большого разнообразия способов сочетания, эти реакции нашли широкое применение в фармацевтической, агрохимической и пищевой промышленности [1]. Результатом развития методологии кросс-сочетания стала разработка процессов окислительного сочетания. В этих процессах реакционноспособные частицы генерируются *in situ* под действием окислителя, а их основными преимуществами по сравнению с традиционным кросс-сочетанием являются высокая атомная эффективность, а также отсутствие необходимости предварительной функционализации исходных соединений [2,3].

Одним из вариантов проведения процессов окислительного сочетания является использование

свободных радикалов в качестве реакционноспособных интермедиатов. Радикальные реакции привлекают внимание исследователей более ста лет, что связано с необычными механизмами их протекания и как следствие неожиданными и интересными продуктами, которые могут быть получены. Однако возможность протекания большого количества процессов фрагментации и рекомбинации свободных радикалов и как результат зачастую низкая селективность этих превращений существенно ограничивают область применения радикальных реакций в современном органическом синтезе. Именно поэтому разработка селективных и эффективных превращений, протекающих через образование свободных радикалов, является важной и одновременно сложной задачей [4].

Сульфоны применяются в различных сферах человеческой деятельности. В текстильной и бумажной промышленности соединения, содержащие сульфоновый фрагмент, используют в качестве красителей для окраски целлюлозных волокон [5], в медицинской химии они применяются, как антилепрозные [6,7] противоопухолевые [8,9] и антибактериальные препараты [10], в органическом синтезе многие сульфоны представляют собой важные интермедиаты и структурные фрагменты

[11]. Поэтому разработка эффективных и универсальных методов синтеза сульфонов различного строения является актуальной задачей современной органической химии.

В нашей работе для синтеза сульфонов мы предложили использовать процессы окислительного C-S сочетания, протекающие через образование S-центрированных сульфонил радикалов. Сульфонил радикалы известны с 20-х годов прошлого века. Активно их физические и химические свойства стали изучаться, начиная со второй половины прошлого столетия [12]. Их главной химической особенностью является тот факт, что, несмотря на то, что неспаренный электрон принадлежит всей сульфо группе, сульфонил радикалы вступают в химические превращения исключительно как S-центрированные [13]. Интерес к химии этих необычных радикалов в 20 веке был существенно ограничен из-за сложности их генерации: с этой целью чаще всего использовались сульфонил хлориды и их производные в комбинации с труднодоступными соединениями кремния и титана в жестких условиях [14].

На рубеже веков было обнаружено, что сульфонил радикалы могут быть получены из доступных сульфоновых кислот и их солей [15], а также сульфонил гидразидов [16] под действием окислителей различной природы в мягких условиях. Это открытие дало существенный толчок для развития химии сульфонил радикалов. К настоящему времени осуществлен целый ряд процессов окислительного сочетания с использованием целого ряда окислителей, таких как пероксиды [17], системы на основе иода [18] и его производных [19], NBS [20], $K_2S_2O_8$ [21].

Основной проблемой процессов с участием S-центрированных сульфонил-радикалов является тот факт, что для их успешного и селективного проведения необходим подбор таких соединений, из которых в условиях генерирования радикалов из одной молекулы, из другой происходило бы образование реакционноспособных частиц,

способных взаимодействовать с этими радикалами, формируя более сложную, стабильную в условиях реакции функционализированную структуру, при этом протекание побочных процессов переокисления, полимеризации, фрагментации и рекомбинации было бы сведено к минимуму (Схема 1).

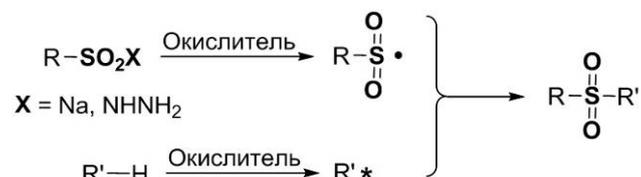


Схема 1. Процессы окислительного C-S сочетания с участием S-центрированных сульфонил радикалов

В настоящей работе в качестве источников S-центрированных радикалов нами были применены соли различных ароматических и алифатических сульфоновых кислот и сульфонил гидразидов, а в качестве окислителя были использованы соли металлов переменной валентности, таких как медь и железо, что связано с их дешевизной, доступностью и удобностью в обращении. В качестве вторых компонентов процессов сочетания мы использовали такие важные и фундаментальные классы органических соединений, как алкены и карбонильные соединения различного строения.

В ходе исследований проводилась оптимизация протекания реакций окислительного C-S сочетания, основными параметрами которых являлись природа соли металла переменной валентности, соотношение реагентов и окислителя, растворитель, а также температура. Нами было обнаружено, что взаимодействие сульфонил гидразидов с алкенами под действием системы солей меди (I)/(II) и кислорода приводит к образованию β -гидрокси и β -кетосульфонов с преобладанием первых (Схема 2). Выход продуктов составил 32-65% и 18-36% соответственно.

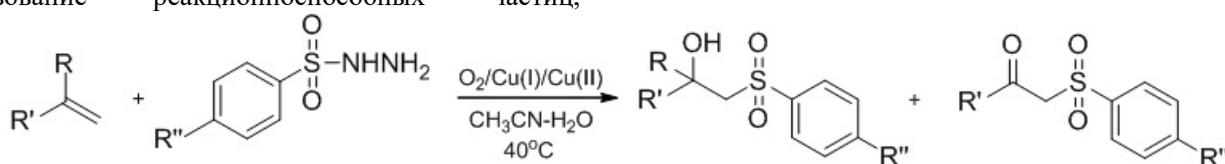


Схема 2. Окислительное C-S сочетание стиролов и сульфонил-гидразидов под действием солей меди (I)

В случае реакции дикарбонильных соединений с сульфидатами наилучшие результаты были показаны с использованием солей железа (III) в качестве окислителя. Когда C-реагентами выступали кетоэфиры различного строения наблюдалось образование α -сульфонил производного, которое затем в условиях реакции могло претерпевать деацилирование с образованием сульфонилмонокарбонильных соединений. Нами были подобраны условия селективного получения как сульфонилмоно-, так и дикарбонильных соединений. В случае использования в качестве C-

реагентов дикетонов образовывались исключительно продукты последовательного сульфонилирования-деацилирования. Выходы продуктов сульфонилирования в обоих случаях достигали 95%.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-33-00693)

Список литературы

1. Transition metals for organic synthesis: building blocks and fine chemicals: in two volumes / edited by M. Beller, C. Bolm — 2nd edition.— Wiley-VCH, 2004.
2. Lei A. C-H Oxidative Radical Couplings / A. Lei, W. Shi, Ch. Liu, W. Liu, H. Zhang.— Wiley-VCH Verlag GmbH Co. KGaA, 2016. — P. 185–223.
3. Yeung C.S., Dong V.M. Catalytic dehydrogenative cross-coupling: Forming carbon-carbon bonds by oxidizing two carbon-hydrogen bonds // *Chem. Rev.* — 2011. — Vol. 111. — P. 1215–1292.
4. Tang S., Liu K., Liu C., Lei A. Olefinic C–H functionalization through radical alkenylation // *Chem. Soc. Rev.* — 2015. — Vol. 44. — P. 1070–1082.
5. Степанов Б.И. Введение в химию и технологию органических красителей / Б.И. Степанов. — М.: Химия, 1984. — 592 с.
6. Zhu Y.I., Stiller M.J. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2001. — Vol. 45. — P. 420–434.
7. Leoung G.S., Mills J., Hopewell P.C., Hughes W., Wofsy C. Dapsone-trimethoprim for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1986. — Vol. 105. — P. 45–48.
8. Dole E.J., Holdsworth M.T. Nilutamide: An antiandrogen for the treatment of prostate cancer // *Ann. Pharmacother.* — 1997. — Vol. 31. — P. 65–75.
9. Cockshott I.D. Bicalutamide: Clinical pharmacokinetics and metabolism // *Clin. Pharmacokinet.* — 2004. — Vol. 43. — P. 855–878.
10. Edwards D.I. Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms I. Mechanism of action // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1993. — Vol. 31. — P. 9–20.
11. Julia M., Paris J.M. Syntheses a l'aide de sulfones v(+)- methode de synthese generale de doubles liaisons. // *Tetrahedron Lett.* — 1973. — Vol. 14. — P. 4833–4836.
12. Freeman F., Keindl M. C. Sulfinyl, α -Sulfinyl, Sulfonyl, and α -Sulfonyl Radicals // *Sulfur Reports.* — 2007. — Vol. 4. — P. 231–298.
13. Wei W., Wen J., Yang D., Du J., You J., Wang H. Catalyst-free direct arylsulfonylation of N-arylacrylamides with sulfinic acids: a convenient and efficient route to sulfonated oxindoles // *Green Chem.* — 2014. — V. 16. — P. 2988–2991.
14. Gilbert B. C., Norman R. O. C., Sealy R. C. Electron spin resonance studies. Part XLIII. Reaction of dimethyl sulphoxide with the hydroxyl radical // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* — 1975. — P. 303.
15. Lu Q., Zhang J., Peng P., Zhang G., Huang Z., Yi H., Miller J. T., Lei A. Operando X-ray absorption and EPR evidence for a single electron redox process in copper catalysis // *Chem. Sci.* — 2015. — V. 6. — P. 4851–4854.
16. Hao W. J., Du Y., Wang D., Jiang B., Gao Q., Tu S. J., Li G. Catalytic Diazosulfonylation of Enynals toward Diazoindenes via Oxidative Radical-Triggered 5-exo-trig Carbocyclizations // *Org. Lett.* — 2016. — V. 18. — P. 1884–1887.
17. Zhang L., Chen S., Gao Y., Zhang P., Wu Y., Tang G., Zhao Y. tert-Butyl Hydroperoxide Mediated Cascade Synthesis of 3-Arylsulfonylquinolines // *Org. Lett.* — 2016. — V. 18. — P. 1286–1289.
18. Li X., Xu X., Shi X. I₂/TBHP-mediated reaction of sulfonylhydrazides with alkynes: synthesis of (E)- β -iodovinyl sulfones // *Tetrahedron Lett.* — 2013. — V. 54. — P. 3071–3074.
19. Yang Z., Hao W. J., Wang S. L., Zhang J. P., Jiang B., Li G., Tu S. J. Synthesis of Allenyl Sulfones via a TBHP/TBAI-Mediated Reaction of Propargyl Alcohols with Sulfonyl Hydrazides // *J. Org. Chem.* — 2015. — V. 80. — P. 9224–9230.
20. Gao Y., Wu W., Huang Y., Huang K., Jiang H. NBS-promoted halosulfonylation of terminal alkynes: highly regio- and stereoselective synthesis of (E)- β -halovinylsulfones // *Org. Chem. Front.* — 2014. — V. 1. — P. 361–364.
21. Keshari T., Kapoor R., Yadav L. D. S. Silver-Catalyzed Denitrative Sulfonylation of β -Nitrostyrenes: A Convenient Approach to (E)-Vinyl Sulfones // *Eur. J. Org. Chem.* — 2016. — P. 2695–2699.

УДК 547.39

Романова Ю.Е., Виль В.А., Терентьев А.О.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

Романова Юлия Евгеньевна, студентка 3 курса факультета Химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов РХТУ им. Д. И. Менделеева, e-mail: y.e.romanova@yandex.ru

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

Виль Вера Андреевна, к. х. н., Институт органической химии им Н. Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Терентьев Александр Олегович, д. х. н., чл.-корр. РАН, проф. РАН, заведующий лабораторией института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, 119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Исследовано взаимодействие простых эфиров с органическими пероксидами. Обнаружен процесс окислительной функционализации неактивированных связей C (sp³)-H в эфирах при использовании органических пероксидов с высоким окислительным потенциалом. Проведен анализ влияния катализатора, растворителя и времени протекания процесса на выход продукта функционализации.

Ключевые слова: реакции окислительного C-O сочетания, пероксиды, простые эфиры.

OXIDATIVE FUNCTIONALIZATION OF ETHERS

Romanova Iuliia Evgen'evna, Vil' Vera Andreevna, Terent'ev Alexander Olegovich*

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, 125047, Miuskaya sq., 9, Moscow, Russia

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991, Leninsky prosp., 47, Moscow, Russia

The reaction of ethers with organic peroxides was investigated. The process of oxidative functionalization of non-activated C (sp³)-H bonds in ethers using organic peroxides with a high oxidative potential was found. The influence of the catalyst, the solvent and the reaction time on the yield of the oxidation product was examined.

Key words: oxidative C-O cross-coupling, peroxides, ethers.

Функционализация C-H связей весьма перспективное направление в современной органической химии. На данный момент существует несколько основных методов, благодаря которым возможно селективное проведение исследуемых реакций: окислительное кросс-сочетание, введение дополнительных функциональных групп и активация C-H связей переходными металлами (схема 1).

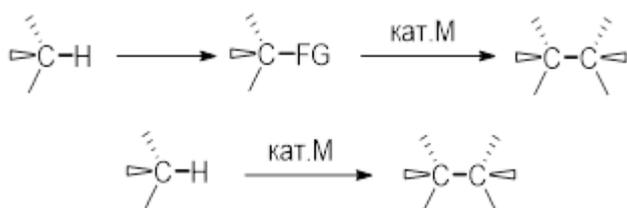


Схема 1. C-H функционализация переходными металлами (C-C кросс-сочетание)

Прямая функционализация C-H связи для образования C-C и C-X (X=O, P, S, N, etc.) связей, катализируемая металлами переменной валентности является удобным инструментом в органической

химии благодаря уменьшению количества стадий синтеза, а также повышению атомной и энергетической эффективности[1-4]. В последние годы наблюдается значительный прогресс в исследовании окислительного C (sp³)-H и C (sp²)-H кросс-сочетания (схема 2) для различных реакций образования C-C связи[5-8]. Однако, окислительное сочетание, затрагивающее C (sp³)-H связи остаётся сложной задачей ввиду их низкой реакционной способности и отсутствия координационного взаимодействия с катализаторами на основе переходных металлов[9-12].



Схема 2. Окислительное кросс-сочетание

Функционализация C (sp³)-H связей, в α -положении простых эфиров является предметом широких исследований, и, к настоящему времени, в этой области был сделан ряд открытий (схема 3).

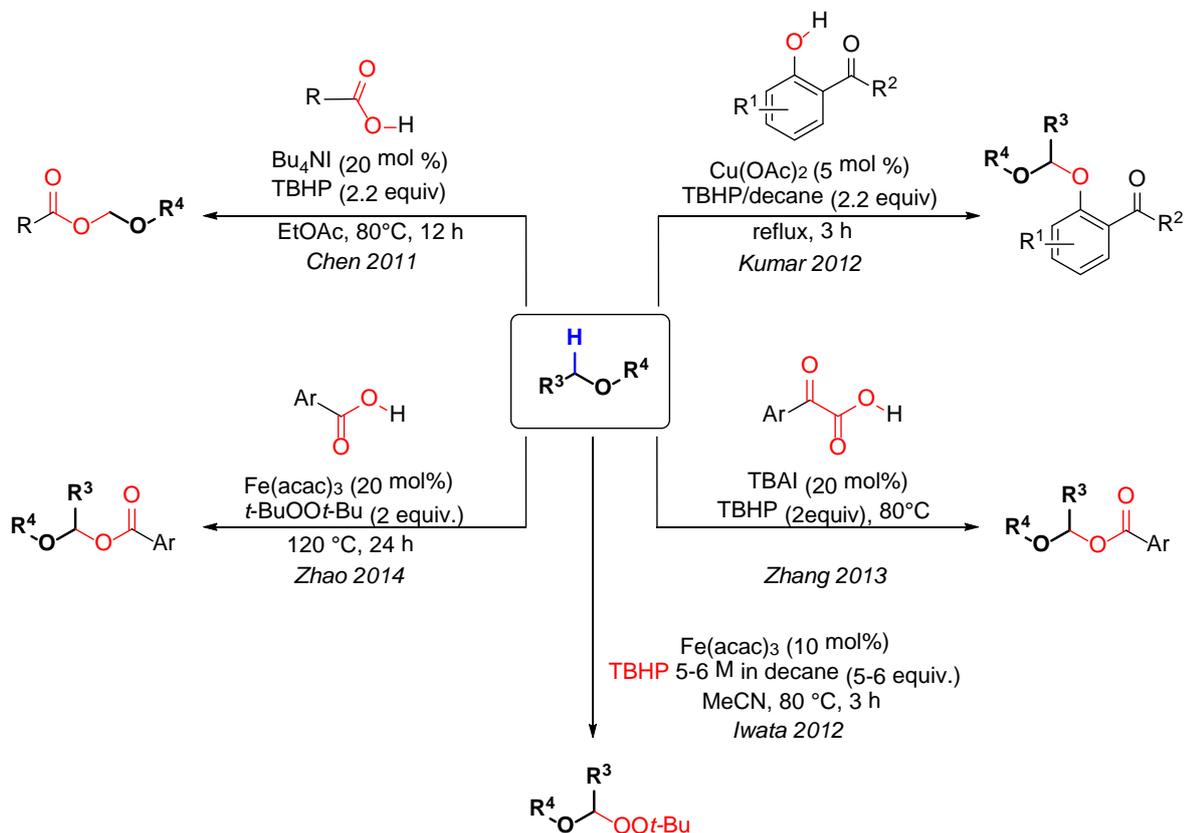


Схема 3. Известные реакции окислительного C-O сочетания

В 2011 году группой Чена был разработан эффективный метод получения α -ацилокси эфиров при использовании Bu_4NI в качестве катализатора и TBHP в качестве окислителя, примечательно, что реакция кросс-сочетания осуществлялась в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов[13]. Позже группа Кумара представила простой способ активации C-H связи при помощи коммерчески доступных медных катализаторов и раствора TBHP в декане, метод применим для 2-карбонилзамещенных фенолов и β -кетоефиров[14]. Одновременно с этими исследованиями была опубликована работа Иваты, в которой демонстрируется катализируемое солью $Fe(acac)_3$ получение различных пероксиацеталей путем использования одной молекулы TBHP как окислителя, а другой как нуклеофила[15]. Данным методом был синтезирован ряд трет-бутил пероксиацеталей из бензиловых эфиров, также возможно получение олефиновых и ацетиленовых пероксиацеталей, ненасыщенных пероксиортоэфиров. В 2013 году группой Чанга был исследован способ сочетания фенол глиоксиловых кислот с простыми эфирами, не требующий использования переходных металлов[16]. Реакция применима для широкого ряда субстратов и не требует специфических реагентов. Затем работа по окислительному кросс-сочетанию была проведена группой Чао[17]. Был предложен метод синтеза, в котором окислителем выступает TBHP, а катализируют реакцию соли железа. Данный способ получения α -ацилокси эфиров применим ко множеству исходных циклических реагентов, также достоинством выступает привлекательность

нетоксичного катализатора с экологической точки зрения.

Идея нашей работы заключается в создании метода окислительной функционализации $C(sp^3) - H$ связи простых эфиров с использованием органических пероксидов, в котором и окислителем и субстратом является один компонент реакции (схема 4).

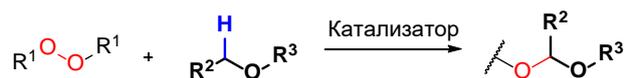


Схема 4. Сочетание пероксидов с простыми эфирами

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ (проект № 18-13-00027).

Список литературы

1. Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H. Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2009. – № 48. – С. 5094–5115.
2. Daugulis, O.; Do, H. Q.; Shabashov, D. Palladium- and Copper-Catalyzed Arylation of Carbon-Hydrogen Bonds // *Acc. Chem. Res.* – 2009. – № 42. – С. 1074–1086
3. Li, C. J. Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC): Exploring C-C Bond Formations beyond Functional Group Transformations // *Acc. Chem. Res.* – 2009. – № 42. – С. 335–344.

4. Coperet, C. C–H Bond Activation and Organometallic Intermediates on Isolated Metal Centers on Oxide Surfaces // *Chem. Rev.* – 2010. – № 110. – С. 656–680.
5. Yeung, C. S.; Dong, V. M. Catalytic Dehydrogenative Cross-Coupling: Forming Carbon–Carbon Bonds by Oxidizing Two Carbon–Hydrogen Bonds // *Chem. Rev.* – 2011. – № 111. – С. 1215–1292.
6. Shi, W.; Liu, C.; Lei, A. Transition-metal catalyzed oxidative cross-coupling reactions to form C–C bonds involving organometallic reagents as nucleophiles // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – № 40. С. 2761–2776.
7. Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W. Bond Formations between Two Nucleophiles: Transition Metal Catalyzed Oxidative Cross-Coupling Reactions // *Chem. Rev.* – 2011. – № 111. – С. 1780–1824.
8. Wu, Y. N.; Wang, J.; Mao, F. Palladium-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Functionalization of C(sp²)-H Bonds // *Chem. Asian J.* – 2014. – № 9. – С. 26–471.
9. Chatani, N.; Asaumi, T.; Yorimitsu, S. Ru₃(CO)₁₂-Catalyzed Coupling Reaction of sp³ C–H Bonds Adjacent to a Nitrogen Atom in Alkylamines with Alkenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – № 123. – С. 10935–10941.
10. DeBoef, B.; Pastine, S. J.; Sames, D. Cross-Coupling of sp³ C–H Bonds and Alkenes: Catalytic Cyclization of Alkene–Amide Substrates // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – № 126. – С. 6556–6557.
11. Song, C. X.; Cai, G. X.; Farrell, T. R. Direct functionalization of benzylic C–Hs with vinyl acetates via Fe-catalysis // *J. Chem. Commun.* – 2009. – № 40. – С. 6002–6004.
12. Liu, W.; Liu, J.; Ogawa, D. Iron-Catalyzed Oxidation of Tertiary Amines: Synthesis of β -1,3-Dicarbonyl Aldehydes by Three-Component C–C Couplings // *Org. Lett.* – 2011. – № 13. – С. 6272–6275.
13. L. Chen, E. Shi, Z. Liu. Bu₄NI-Catalyzed C O Bond Formation by Using a Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC) Reaction // *Chem. Eur. J.* – 2011. – № 17. – С. 4085 – 4089.
14. G. S. Kumar, B. us Pieber, K. R. Reddy. Copper-Catalyzed Formation of C-O Bonds by Direct α -C-H Bond Activation of Ethers Using Stoichiometric Amounts of Peroxide in Batch and Continuous-Flow Formats // *Chem. Eur. J.* – 2012. – № 18. – С. 6124 – 6128.
15. S. Iwata, T. Hata, and H. Urabe. Synthesis of tert-Butyl Peroxyacetals from Benzyl, Allyl, or Propargyl Ethers via Iron-Promoted C-H Bond Functionalization // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – № 354. – С. 3480 – 3484.
16. S. Zhang, L.-N. Guo, H. Wang. Bu₄NI-catalyzed decarboxylative acyloxylation of an sp³ C–H bond adjacent to a heteroatom with α -oxocarboxylic acids // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – № 11. – С. 4308–431.
17. J. Zhao, H. Fang, W. Zhou. Iron-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling Esterification of Unactive C(sp³)-H Bonds with Carboxylic Acids for the Synthesis of α -Acyloxy Ethers // *Org. Chem.* – 2014. – № 79. – С. 3847–3855.

УДК 547.79'593.3

Трифиленкова А.А., Попков С.В.

ПОЛУЧЕНИЕ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОЛИМЕТИЛ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОГЕКСАНДИОЛА

Трифиленкова Анастасия Андреевна, студентка 1 курса магистратуры, обучающаяся кафедры химии и технологии органического синтеза, факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов РХТУ им. Д. И. Менделеева;

Попков Сергей Владимирович, к.х.н., доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д. И. Менделеева, e-mail: popkovsv@rctu.ru; 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, корп. 2

В результате четырехстадийного синтеза были синтезированы несколько 1-(азол-1-илметил)-2-алкокси-2-метил-6-(4-хлорбензилиден)циклогексанолов. Фунгицидные испытания синтезированных 1-замещённых 1,2,4-триазолов и имидазолов показали, что большинство из них превосходят по фунгитоксичности эталон триадимефон

Ключевые слова: имидазолы, триадимефон, триазолы, фунгицидная активность, циклогексанол.

THE SYNTHESIS AND FUNGICIDAL ACTIVITY OF AZOLYLMETHYL DERIVATIVES OF CYCLOHEXANEDIOL

Trifilenkova A.A., Popkov S.V.*

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

Several azolylmethyl derivatives of cyclohexanediol were obtained by a four step synthesis. Most of obtained compounds are more active than triadimefon.

Keywords: cyclohexanol, fungicidal activity, imidazoles, triadimefon, triazoles.

В настоящее время рынок фунгицидных препаратов представлен большим количеством соединений, различных по своей структуре и, как следствие, механизму действия. Уже на протяжении десятилетий производные 1,2,4-триазолов и имидазолов являются одними из наиболее используемых ввиду малых норм расхода и низкой острой и хронической токсичности для животных и человека, а также разноплановостью действия - некоторые из них находят применение в качестве регуляторов роста растений. Однако у некоторых грибов-патогенов возникает резистентность к используемым препаратам, поэтому синтез новых соединений с фунгицидной активностью, а также модификация существующих является актуальной задачей современного органического синтеза.

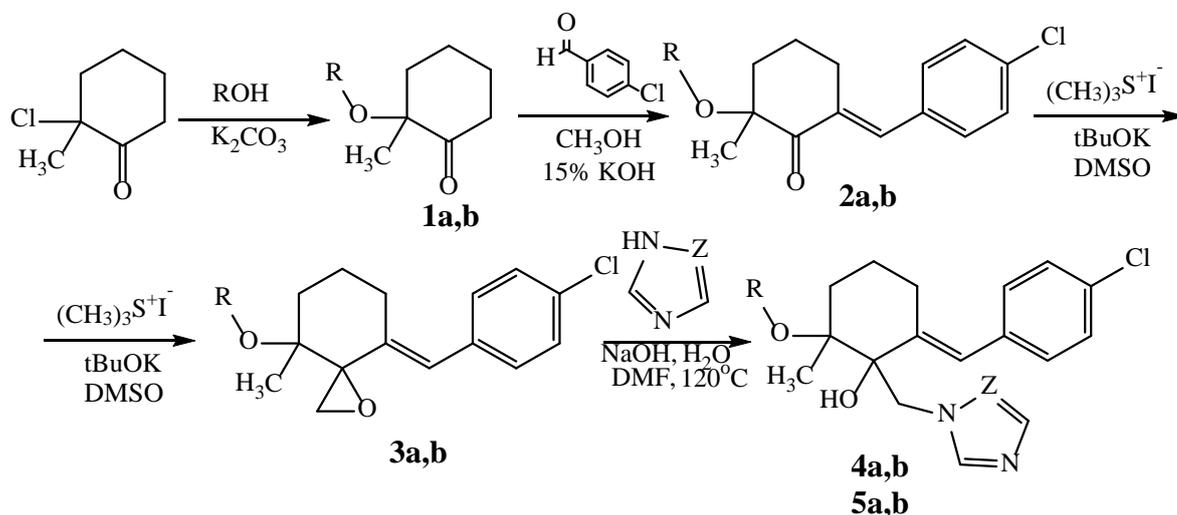
Азольные фунгициды по своему механизму действия являются ингибиторами биосинтеза эргостерина, поэтому соединения, проявляющие фунгицидную активность должны в своей структуре содержать фрагмент, имитирующий молекулу

ланостерина для наилучшего связывания с активным центром фермента в клетке гриба. В молекулах соединений, которые применяются в настоящее время, таковым является *трет*-бутильный фрагмент. Недавно на рынок вышел препарат, где в качестве действующего вещества выступает тритриконазол. В молекуле этого соединения необходимый *трет*-бутильный фрагмент заменен на циклопентановый цикл с *гем*-диметильной группой во втором положении. Данный препарат по своей активности превосходит триадимефон и близок по фунгитоксичности к тебуконазолу. (Рис.1)

Для синтеза близких циклогексановых аналогов тритриконазола была предложена четырехстадийная схема синтеза (Рис.2). В структуре этих соединений в *гем*-диметильной группе одна из метильных групп заменена на алкоксигруппу с целью выяснения влияния такого изменения на фунгитоксичность. Также, вероятно, что введение алкоксигруппы позволяет уменьшить персистентность азольных производных.



Рис. 1 Современные системные азольные фунгициды



Где **1-5**: **a**: R=CH₃; **b**: R=C₂H₅; **4**: Z=N; **5**: Z=CH

Рис. 2 Схема получения азолилметил производных циклогексантиола

На первой стадии для получения соответствующих 2-алкокси-2-метилциклогексанонов проводили взаимодействие α -хлоркетона со спиртом. В присутствии алколюлятов соответствующих спиртов исходные α -хлоркетоны превращаются в эфиры карбоновых кислот, вступая в перегруппировку Фаворского [1], поэтому в качестве основания использовался карбонат калия [2]. Реакцию необходимо проводить при постоянном охлаждении иначе помимо реакции нуклеофильного замещения побочно проходит реакция элиминирования и возрастает доля 2-метилциклогексенона. Выход целевых метокси- и этоксизамещенных циклогексанонов составил 39 и 42 % соответственно.

Далее для получения 2-замещенных 6-арилиденциклогексанонов использовалась конденсация Клайзена-Шмидта. В качестве п-

замещенного бензальдегида был выбран п-хлорбензальдегид. Выход целевых кетонов составил 32-39%. На следующей стадии получали 8-(4-хлорбензилиден)-4-метил-4-метокси-1-оксаспиро[2.5]октан по методике, разработанной в нашей лаборатории. Проводили реакцию Кори-Чайковского с использованием в качестве метилирующего агента – диметилсульфоний метилид, генерируемый *in situ* при депротонировании иодида триметилсульфония трет-бутилатом калия. Выходы для метокси и этокси продуктов составили 98 и 69% соответственно. На завершающей стадии происходило раскрытие оксиранового цикла азолами. [3,4]

Данные по выходам и физико-химическим свойствам полученных 1-(азол-1-илметил)-2-алкокси-2-метил-6-(4-хлорбензилиден)циклогексанолов сведены в Таблицу 1.

Таблица 1. Физико-химические свойства и выходы азолилметил производных циклогексантиола

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	ЯМР ¹ H спектр, δ , м.д.; J, Гц, d ₆ DMSO
4a	82	203-205	0.90 с (3H, CH ₃), 1.36-1.53 м (3H CH ₂ CH ₂ CH ₂ цикл.), 1.78-1.86 м (1H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ цикл.), 2.18-2.26 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ цикл.), 3.07 с (3H, OCH ₃), 4.24-4.29 д (1H, NCH ₂ , ² J=14.3), 4.82-4.88 д (2H, 1H NCH ₂ , 1H OH, ² J=17.6), 6.11 с (1H, CH=Cэкзоцикл.), 6.84-6.87 д (2H, м-СНаром., ³ J=7.7), 7.30-7.33 д (2H, о-СНаром., ³ J=8.8), 7.83 с (1 H, СНТrz), 8.35 с, (1 H, СНТrz).
4b	58	142-143	1.16 т. (3H,CH ₃ ; ³ J=6.93), 1.28 с (3H,CH ₃), 1.39-1.71 м (3H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ цикл.), 2.07-2.18 м (2H, CH ₂ CH ₂ цикл.), 2.65-2.72 м (1H, CH ₂ цикл.), 3.20 д (1H, OH; ² J=2.45), 3.39 квинт (2H, CH ₂ этил.; J=7.8), 4.34-4.65 (2H, CH ₂ N, J=13.9), 6.24 с (1H,CH=Cэкзоцикл.), 6.82-7.19 д (4H, м-СНаром., J=8.3), 7.80 с (1H, СНТrz.), 8.27 с (1H, СНТrz.).

Таблица 1 (Продолжение)

5a	72	161-164	1.21 с (3H, CH ₃), 1.33-1.97 м (4H, CH ₂ цикл), 2.56-2.62 м (2H, CH ₂ цикл), 3.10-3.17 с (3H, OCH ₃), 3.74-4.02 м (2H, NCH ₂), 6.15 с (1H, CH=Cэкзоцикл.), 6.69-6.76 с (1 H, CHIm), 6.82-6.88 д (2H, м-СНаром., ³ J=7.7), 7.01-7.08 с (1 H, CHIm), 7.27-7.37 д (2H, СНаром., ³ J=8.8), 7.46 с (1 H, CHIm).
5b	57	131-133	1.16 т. (3H,CH ₃ ; ³ J=6.91), 1.27 с (3H,CH ₃), 1.44-2.08 м (5H, CH ₂ CH ₂ СНцикл цикл.), 2.69-2.77 м (1H, СН цикл.), 3.15 с (1H, OH), 3.39 квинт (2H, CH ₂ этил.; J=7.8), 4.06-4.24, (2H, CH ₂ N, J=13.9), 6.31 с (1H,CH=Cэкзоцикл.), 6.80-7.20 (4H, м-СНаром.,J=8.3), 6.93 с (1H, CHIm.), 6.95 с (1H, CHIm.), 7.45 с (1H, CHIm).

Полученные соединения были испытаны на фунгицидную активность в лаборатории биологических испытаний кафедры ХТОС по аттестованной методике ВНИИХСЗР. Испытания производились *in vitro* на шести грибах-патогенах: *Venturia inaequalis* (V.i.) – возбудитель парши яблонь, *Rhizoctonia solani* (R.s.) – возбудитель ризоктониоза, *Fusarium oxysporum* (F.o.), *Fusarium moniliforme*

(F.m.) – возбудители фузариозов, *Bipolaris sorokiniana* (B.s.) – возбудитель корневых гнилей, *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.) – возбудитель белых гнилей. В качестве питательной среды использовался картофеле-сахарозный агар. В качестве эталонного соединения при проведении биологических испытаний был выбран триадимефон. (Таблица 2)

Таблица 2. Ингибирование роста мицелия грибов-патогенов азолилметил производными циклогександиола

Соединение	С, мг·л ⁻¹	Ингибирование роста мицелия, %					
		V.i.	R.s.	F.o.	F.m.	B.s.	S.s.
5a	10	62	82	81	70	88	99
6a	10	57	83	89	100	100	100
5b	10	55	66	75	67	86	81
6b	10	10	67	42	58	61	66
Триадимефон	10	43	31	60	81	48	65

Почти все имидазольные и триазольные препараты превосходят по фунгитоксичности эталон триадимефон. Триазольные производные более активны, чем их имидазольные аналоги.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-29-05828 офи_м.

Список литературы

1. Ахрем А.А., Устынюк Т.К. Перегруппировка Фаворского. // Успехи химии - 1970. -Т. 39, Вып. 9. -С. 1560-90.
2. Mausseron M., Winternitz F., Jacquier R. Sur quelques esters dinols alicycliques. // Bull. Soc

Chim. France . -1947. -N 14. -P. 83-4.

3. Popkov S. V., Kovalenko L. V. Bobylev M. M., Molchanov O. Y., Krimer M. Z., Tashchi V. P., Putsykin Y G. The Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Substituted 1-Azol-1-ylmethyl-6-arylidencyclohexanols // Pesticide Science; - 1997.- Vol. 49; N. 2. -P. 125 – 129.

4. Попков С.В., Коваленко Л.В.. Синтез и биологическая активность 1 азолилметил-6-бензилиден-2-алкокси-2-метил- и 2,2-диметил-циклогексанолов. // Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов./Под ред. В.Г. Карцева Т. I. М.; МБФНП (ICSPF). - 2006. -С. 434-437.

ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 547-32

Амирханов И.Р., Калеева Е.С., Санчы Д.М., Гладышева А.А., Кочановская А.А.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТАВА ПРОДУКТОВ ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИИ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ^1H -ЯМР

Амирханов Ильдар Робертович, обучающийся кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза, e-mail: ildar_muctr@mail.ru;

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

125047, Москва, Миусская площадь, дом 9

Калеева Екатерина Сергеевна, обучающийся кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Санчы Диана Мергеновна, обучающийся кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Гладышева Анна Алексеевна, обучающийся кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Кочановская Алина Александровна, обучающийся кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Апробирована методика ^1H -ЯМР анализа сложных эфиров жирных кислот, полученных при переэтерификации метиловых эфиров жирных кислот с триметилпропаном. Данный метод позволяет количественно оценить состав эфиров триметилпропана по соотношению сигналов характеристических пиков протонов CH_2 -групп триметилпропана.

Ключевые слова: метиловые эфиры жирных кислот, триметилпропан, смазочные материалы, эфиры полиолов, переэтерификация, аналитический метод.

DETERMINATION OF FATTY ACID METHYL ESTERS TRANSESTERIFICATION PRODUCTS USING ^1H -NMR.

Amirkhanov I.R., Voronov M.S., Kaleeva E.S., Sanchy D.M., Gladysheva A.A., Kochanovskaya A.A.

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

The new ^1H -NMR method to analyze products derived from fatty acids methyl esters transesterification with trimethylpropane was. This method allows us to estimate the composition of trimethylpropane esters by the ratio of the signals of the characteristic peaks of CH_2 groups of trimethylpropane.

Keywords: methyl esters of fatty acids, trimethylpropane, lubricants, polyols esters, transesterification, analytical method.

В последнее время растет интерес к разработке биоразлагаемых смазочных материалов возобновляемых источников сырья. Однако характеристики, присущие самим маслам - низкая окислительная стабильность и плохие низкотемпературные свойства, являются серьезными препятствиями для их потенциального использования в качестве смазочных материалов. Для улучшения окислительной стабильности рапсового масла *Uosukainen* и др. (1) предложили химическую модификацию, а именно переэтерификацию с полиолами, обладающими четвертичным атомом углерода. В данной работе полиоловые эфиры представляют собой продукты переэтерификации метиловых эфиров жирных кислот (МЭЖК) с триметилпропаном (ТМП). Поскольку ТМП имеет три гидроксильные группы, возможно образование трех групп сложных эфиров ТМП, а именно моноэфиров (МЭ), диэфиров (ДЭ) и триэфиров (ТЭ). Смазочные свойства эфиров ТМП зависят в первую очередь от соотношения данных продуктов. Базовое масло с высоким содержанием ТЭ имеет лучшие низкотемпературные свойства по

сравнению с маслами, состоящими преимущественно из МЭ и ДЭ (2).

Существует ряд сложностей при количественном анализе данных продуктов. Субстраты в реакции переэтерификации состоят из липофильных (МЭЖК) и гидрофильных (ТМП) веществ. Широкий диапазон их полярностей и их нерастворимость во многих растворителях заставляют многих исследователей исключить использование ВЭЖХ (3). Использование методов ГХ также затруднено, так как синтезируемые эфиры обладают высокой молекулярной массой (более 900 для ТЭ) и для разделения всех продуктов необходимо использовать высокотемпературные режимы работы, недоступные ряду моделей отечественных хроматографов. Использование метода ^1H -ЯМР ограничивается только качественным анализом (4).

В настоящей работе предложен метод использования ^1H -ЯМР для количественного определения выхода эфиров жирных кислот с триметилпропаном, образующихся в реакции переэтерификации. Синтез эфиров проводился в трехгорлой круглодонной колбе объемом 250 мл, снабженной термометрами, с отгоном низкокипящих

продуктов (в основном, метанола). Скорость вращения вала перемешивающего устройства во время процесса не превышала 800 об/мин. В реакционный сосуд загружали рассчитанные количества МЭЖК рапсового масла, затем при достижении 60°C добавляли ТМП и после гомогенизации добавляли катализатор (25% масс КОН в метаноле). Количественно содержание МЭЖК в реакционной массе определяли с помощью метода газо-жидкостной хроматографии на хроматографе «Кристалл 4000 Люкс» с пламенно-ионизационным детектором на капиллярной колонке длиной 21 м, диаметром 0,22 мм, фаза – FFAP. Условия хроматографирования: газ-носитель – азот, поддув – 90 мл/мин, сброс – 20 мл/мин, водород – 60 мл/мин, воздуха – 450 мл/мин, $T_{\text{детектора}} = 250^\circ\text{C}$, $T_{\text{исп.}} = 275^\circ\text{C}$, $T_{\text{колонки}} = 200^\circ\text{C}$, время анализа – 40 мин. Объем вводимой пробы составлял 0,1 мкл.

ЯМР спектры регистрировались на приборе Bruker AVANCE III 400 при комнатной температуре с использованием стандартных импульсных программ фирмы Bruker. В качестве внутреннего стандарта использовался остаточный сигнал CHCl_3 в CDCl_3 на 7,24 м.д. Типичный спектр продукта переэтерификации приведен на рисунке 1.

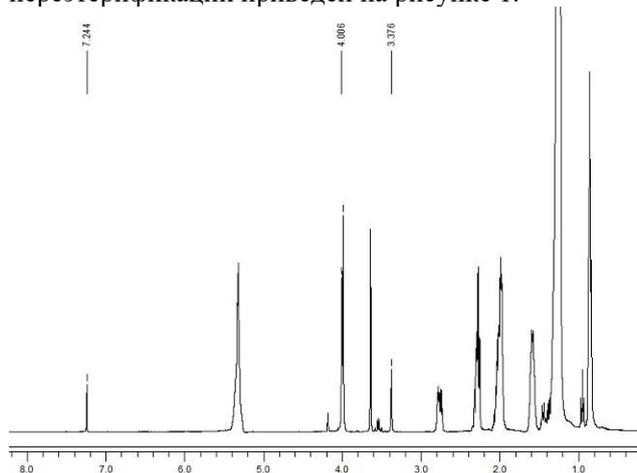


Рисунок 1. ^1H -ЯМР спектр продукта переэтерификации МЭЖК при $T=80^\circ\text{C}$, соотношении $[\text{ОН}]:[\text{ОСН}_3]=1:1$, концентрация катализатора – 0,25 масс.%, время реакции 6 ч.

Анализ спектров ^1H -ЯМР, полученных в пакете Chemdraw Ultra 12.0 показал, что в ходе реакции химический сдвиг (х.с.) сигналов протонов при первичном атоме углерода ТМП будет претерпевать изменения и смещаться с $\approx 3,4$ м.д. в исходной молекуле до 4 м.д. в замещенной. На основании данного факта была построена зависимость отношения сигналов пиков [3,4] : [4] от степени замещения гидроксильных групп ТМП, в которой точки со значениями на оси ординат 1,2,3 присваиваются моно-, ди- и триэфиром ТМП соответственно. При этом на основании работ (5,6), в которых описаны кинетические кривые образования эфиров ТМП принимается допущение, что в смеси одновременно присутствуют только два типа эфиров: МЭ+ДЭ в начале и ДЭ+ТЭ по

окончанию процесса. Данная зависимость представлена на рис. 1.

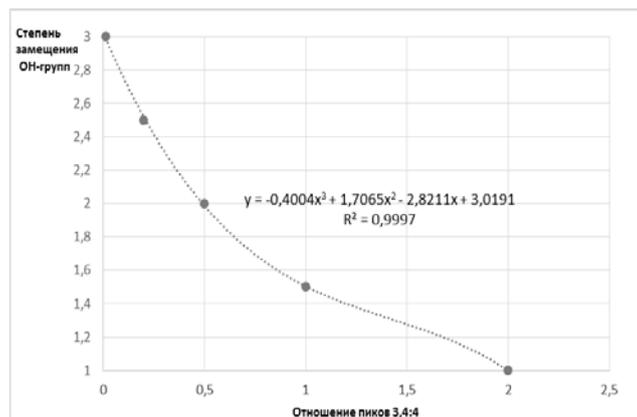


Рисунок 1. Зависимость степени замещения ОН-групп ТМП от отношения пиков 3,4:4

Таким образом, по соотношению пиков можно определить состав эфиров: целая часть рассчитанного значения функции соответствует менее замещенному эфиру, присутствующему в смеси, дробная часть указывает на мольную долю более замещенного эфира среди продуктов переэтерификации биодизеля. Например, при степени замещения 2,3 состав продуктов будет 70%ДЭ, 30%ТЭ (мольн). Данный метод не учитывает наличие остаточного биодизеля в смеси, поэтому для расчета конверсии биодизеля был введен поправочный коэффициент, равный соотношению начальных количеств МЭЖК и ТМП. Расчёт конверсии МЭЖК по результатам ^1H -ЯМР:

$$X_{\text{МЭЖК}} = \frac{x_{\text{МЭ}} + 2 * x_{\text{ДЭ}} + 3 * x_{\text{ТЭ}}}{n_{\text{МЭЖК,0}} / n_{\text{ТМП,0}}} * 100\%$$

где $x_{\text{МЭ}}$, $x_{\text{ДЭ}}$, $x_{\text{ТЭ}}$ – мольные доли моно-, ди- и триэфира ТМП в составе продуктов переэтерификации, соответственно;

$n_{\text{МЭЖК,0}}$ – количество МЭЖК в исходной смеси, моль;

$n_{\text{ТМП,0}}$ – количество ТМП в исходной смеси, моль.

Расчёт конверсии МЭЖК по результатам ГХ:

$$X_{\text{МЭЖК}} = \frac{m_{\text{МЭЖК,0}} - m_{\text{РЕАК.М}} * W_{\text{МЭЖК}}}{m_{\text{МЭЖК,0}}} * 100\%$$

где $X_{\text{МЭЖК}}$ – конверсия МЭЖК, %;

$m_{\text{МЭЖК,0}}$ – масса МЭЖК в исходной смеси, г;

$m_{\text{РЕАК.М}}$ – масса выгружаемой реакционной смеси, г;

$W_{\text{МЭЖК}}$ – массовая доля МЭЖК в конечной смеси.

Сравнение проводилось для экспериментов, проведенных при различных условиях. Условия опытов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнение конверсий МЭЖК, рассчитанных по данным методов ГХ и ¹H-ЯМР.

№ опыта	Условия				Рассчитанное значение конверсии		Относительная погрешность, %
	Т, °С	[ОН]:[ОСН3]	С _{кат-ра} , %масс.	Время, ч	По данным ГХ	По данным ¹ H-ЯМР	
1	80	1:1	0,25	6	75,6	82,9	9,65
2	80	1,33:1	0,25	9	61,8	62,3	0,81
3	80	1,33:1	0,25	6	70,8	68,3	-3,53
4	120	1,33:1	0,25	2	68,4	68,2	-0,29

Низкие значения относительной погрешности указывают на достоверность данного метода. Из этого следует, что ¹H-ЯМР анализ можно использовать для количественного определения содержания сложных эфиров триметилпропана и жирных кислот различной степени замещения.

Список литературы

1. Uosukainen, E., Y.-Y. Linko, M. Lämsä, T. Tervakangas, and P. Linko, Transesterification of trimethylolpropane and rapeseed oil methyl ester to environmentally acceptable lubricants// J. Am. Oil Chem. Soc. 1998. №75. P.1557–1563.
2. Eychenne, V., Z. Mouloungui, and A. Gaset, Total and partial erucate of pentaerythritol. Infrared spectroscopy study of relationship between structure, reactivity, and thermal properties// J. Am. Oil Chem. Soc. 1998. №75. P.293–300.
3. Yunus R., Lyeb O.T., A. Fakhru'l-Razia, Basria S. A simple capillary column GC method for analysis of palm oil-based polyol esters// J. Am. Oil Chem. Soc. 2002. №79. P.1075–1080.
4. Arbain N.H., Salimon J. The effects of various acid catalyst on the esterification of jatropha curcas oil based trimethylolpropane ester as biolubricant base stock// E-Journal of Chemistry. 2011. Vol.8. P. S33-S40.
5. Li R.-J., Chen L., Yan Z.-C. Synthesis of trimethylolpropane esters of oleic acid using a Multi-SO₃H-functionalized ionic liquid as an efficient catalyst// J. Am. Oil Chem. Soc. 2002. №89. P.705–711.
6. H. A. Mahmud, J. Salimon. Optimization of esterification of oleic acid and trimethylolpropane (TMP) and pentaerythritol (PE) // Conference: 2014 UKM FST postgraduate colloquium – Selangor (Malaysia), 2014. –P.230-236.

УДК 539.196:544.354

Грачев А.И., Черникова Е.Ю., Лебедева А.Ю., Федоров Ю.В.

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОТОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СТИРИЛОВОГО КРАСИТЕЛЯ В КОМПЛЕКСЕ С КУКУРБИТУРИЛАМИ**Грачев Александр Игоревич**, студент 4 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: al.grachev@mail.ru

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

125047, Москва, Миусская площадь, д. 9

Черникова Екатерина Юрьевна, к.х.н., с.н.с. лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН**Лебедева Анна Юрьевна**, аспирант, м.н.с. лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН**Федоров Юрий Викторович**, д.х.н., в.н.с. лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН.

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

119991, Москва, ул. Вавилова, д. 28

Инкапсулирование органических молекул в полость макроциклического хозяина является перспективным способом модификации физико-химических и спектрально-люминесцентных свойств гостевых молекул. В настоящей работе было изучено комплексообразование перхлората (E)-4-(4-(диметиламино)стирил)-1-метилпиридиния с кукурбит[7]урилом и нафтил-кукурбит[6]урилом с помощью методов оптической спектроскопии. Показано, что взаимодействие с молекулами-контейнерами приводит к сдвигу прототропного равновесия и увеличению значения pKa красителя.

Ключевые слова: комплексы гость-хозяин, кукурбитурил, стироловые красители, оптическая спектроскопия, прототропное равновесие, константы ионизации

CHANGE OF PROTOTROPIC PROPERTIES OF STYRYL DYE VIA COMPLEXATION WITH CUCURBITURILSGrachev A.I.¹, Chernikova E.Y.², Lebedeva A.Y.², Fedorov Y.V.²¹D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia²A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, 28 Vavilova str., Moscow, 119991 Russia

The encapsulation of organic molecules in the cavity of a macrocyclic host is a promising approach to the modification of the physico-chemical and spectral-luminescent properties of guest molecules. Complex formation of (E)-4-(4-(dimethylamino)styryl)-1-methylpyridinium perchlorate with cucurbit[7]uril and naphthylcucurbit[6]uril was studied by means of optical spectroscopy. It was shown that interaction with the container molecules leads to a shift in the prototropic equilibrium and an increase in the pKa values of the dye.

Keywords: host-guest complexes, cucurbituril, styryl dyes, optical spectroscopy, prototropic equilibrium, ionization constants

Инкапсулирование органических молекул в полость макроциклического хозяина часто сопровождается модификацией физико-химических и спектрально-люминесцентных свойств гостевых молекул. Супрамолекулярная стратегия находит обширное применение в таких областях органической и биорганической химии, как создание флуоресцентных сенсоров, систем для визуализации биообъектов и адресной доставки лекарственных средств [1]. Среди различных классов синтетических рецепторов особое место

занимают кукурбитурилы, которые обладают высоким сродством к катионным молекулам и драматическим влиянием на свойства хромофоров.

Данная работа посвящена изучению комплексообразования стирилового красителя ASP, содержащего донорную аминогруппу, с кукурбит[7]урилом (CB[7]) и нафтил-кукурбит[6]урилом (Np-CB[6]) в водном и буферном растворах (рис. 1). В ходе настоящего исследования предполагалось оценить влияние инкапсуляции на прототропные свойства красителя.

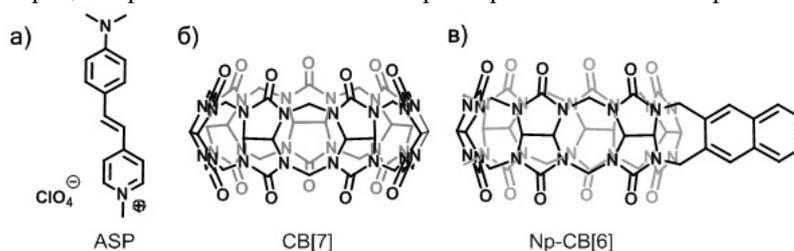


Рис.1. Структурные формулы а) (E)-4-(4-(диметиламино)стирил)-1-метилпиридиния (ASP) б) кукурбит[7]урила (CB[7]); в) нафтил-кукурбит[6]урила (Np-CB[6]).

Электронный спектр поглощения красителя ASP в воде характеризуется наличием интенсивной длинноволновой полосы поглощения в видимой области спектра с $\lambda_{\max} = 450$ нм, обусловленной внутримолекулярным переносом заряда с донорной на акцепторную часть хромофора. Как известно, группа $N(CH_3)_2$ обладает слабыми основными свойствами, и ее протонирование возможно только при низких значениях pH раствора. Поэтому полоса поглощения красителя с максимумом $\lambda_{\max} = 450$ нм в чистой воде соответствует основной форме красителя. Чтобы экспериментально подтвердить данное высказывание, были определены значения констант ионизации (pK_a) ASP в воде. Протонирование красителя ASP в водном растворе происходит в соответствии со схемой 1 и в спектрах поглощения отражается в появлении характерной коротковолновой полосы с $\lambda_{\max} = 330$ нм (рис. 2).

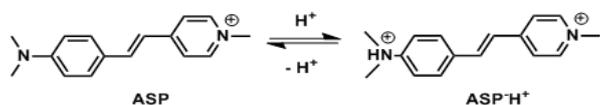


Схема 1

Задача нахождения константы ионизации может быть решена с использованием кривой спектрофотометрического титрования, т.е. зависимости pH раствора от оптической плотности красителя на определенной длине волны. Кривая титрования имеет S-образный вид с перегибом в точке эквивалентности при $pH_{1/2}$, которая соответствует pK_a исследуемого красителя со значением pK_a (ASP) = 3.21.

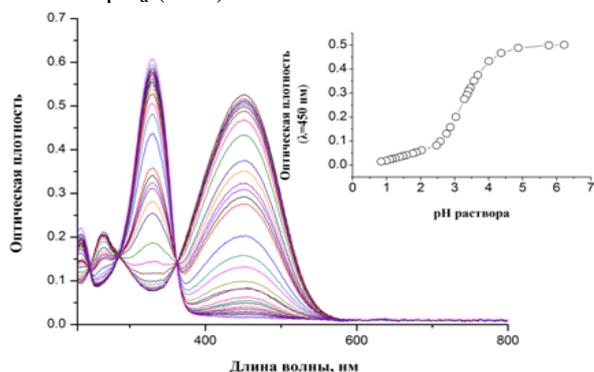


Рис. 2. Изменения спектров поглощения в зависимости от pH раствора, полученные при титровании красителя ASP ($C_L = 2.0 \times 10^{-5}$ M) сильной кислотой (HCl).

На следующем этапе работы было изучено изменение флуоресцентного отклика красителя в процессе протонирования. В результате добавления хлорной кислоты к водному раствору ASP наблюдается уменьшение интенсивности полосы флуоресценции ($\lambda_{\max} = 608$ нм) основной формы красителя, что свидетельствует о смещении равновесия в сторону протонированной формы. При детектировании спектральных изменений на длине волны возбуждения 330 нм (в полосе поглощения протонированной формы) наблюдается разгорание флуоресценции в области 400 и 590 нм. Появление первого максимума свидетельствует о повышении концентрации протонированной формы в растворе, а возникновение второго (полоса которого сдвинута гипсофлорно на 18 нм по отношению к полосе

основной формы красителя) может относиться к депротонированному красителю, который образуется из протонированной формы при облучении светом.

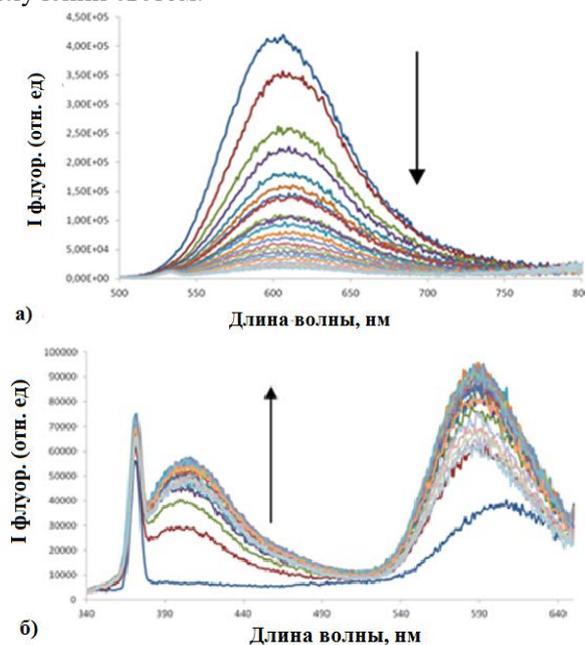


Рис. 3. Спектрофлуориметрическое титрование красителя ASP хлорной кислотой в воде; $C_L = 1.0 \times 10^{-5}$ M, $C_{HClO_4} = 0 \div 2.6 \times 10^{-3}$ M, а) $\lambda_{\text{возб}} = 450$ нм. б) $\lambda_{\text{возб}} = 330$ нм.

Несмотря на то, что кукурбитурилы могут образовывать комплексы с нейтральными соединениями, более сильное сродство они проявляют к положительно заряженным молекулам. Согласно литературным данным [1, 2] высокая тенденция кукурбитурилов связывать преимущественно катионные молекулы повлекла за собой изменение кислотно-основных свойств инкапсулированных соединений, а степень этого воздействия оказалась пропорциональна разности констант устойчивости комплексов кукурбитурила по отношению к протонированной и депротонированной гостевой молекуле.

При добавлении СВ[7] к раствору красителя ASP в воде наблюдается исчезновение полосы основной формы красителя при $\lambda_{\max} = 450$ нм и появление новой коротковолновой полосы с максимумом поглощения на длине волны $\lambda_{\max} = 330$ нм. Это позволяет сделать вывод, что взаимодействие красителя с макроциклическим хозяином сопровождается протонированием аминогруппы, т.е. наблюдается смещение прототропного равновесия в сторону красителя в форме ASP-H⁺.

Чтобы оценить степень влияния инкапсулирования на основные свойства ASP в количественном эквиваленте, была определена величина pK_a красителя в присутствии избытков СВ[7], а также Np-СВ[6]. С этой целью также использовался вариант расчёта, описанный выше. Значения pK_a в комплексах с СВ[7] и Np-СВ[6] оказались равны 6.55 и 3.85 соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что образование комплексов с кукурбитурилами приводит к повышению значения pK_a красителя, т.е. увеличению его основных свойств.

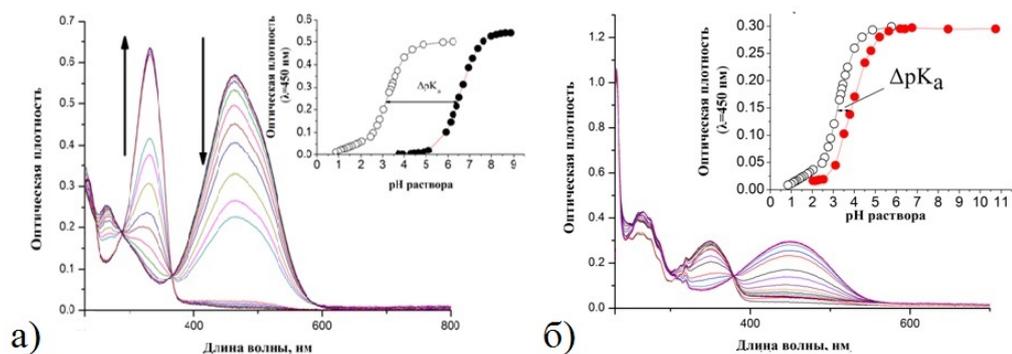


Рис. 4. а) Спектральные изменения, наблюдаемые при изменении pH водного раствора красителя ASP ($C_L=2.0 \times 10^{-5} M$) в присутствии CB[7] ($C_{CB[7]}=5.0 \times 10^{-4} M$) за счет добавления сильной кислоты и щелочи. б) Спектральные изменения, наблюдаемые при изменении pH водного раствора красителя ASP ($C_L=1.0 \times 10^{-5} M$) в присутствии Np-CB[6] ($C_{Np-CB[6]}=5.0 \times 10^{-5} M$) за счет добавления сильной кислоты и щелочи.

Для определения констант устойчивости комплексов с CB[7] было проведено спектрофотометрическое титрование красителя ASP в фосфатном буферном растворе при pH=7.27. Добавление аликвотраствора CB[7] к водному раствору красителя приводит к появлению в спектре поглощения новой bathochромно сдвинутой длинноволновой полосы поглощения с $\lambda_{\max}=470$ нм, что связано с образованием инклюзивных комплексов. Установлено, что в растворе образуются два типа комплексов: 1:1 ASP–CB[7] с

константой устойчивости $\lg K_{1:1}=4.38 \pm 0.07$ и 1:2 ASP – (CB[7])₂ с константой устойчивости $\lg K_{1:2}=8.21 \pm 0.13$ (схема 2). В случае комплекса с нафтил-кукурбит[6]урилом, смещение полосы поглощения в длинноволновую область спектра составляет всего 6 нм. Незначительные спектральные изменения затрудняют расчет состава и констант устойчивостей комплексов методом спектрофотометрического титрования.

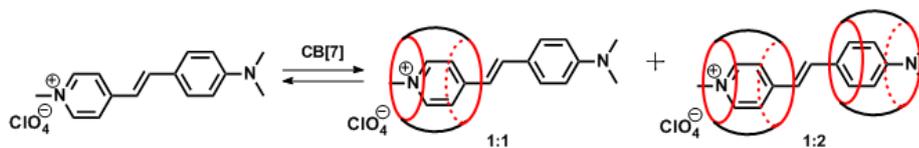


Схема 2

Таким образом, была проведена работа по изучению влияния комплексообразования на прототропное равновесие стирилового красителя. Было показано, взаимодействие с молекулами-контейнерами увеличивает значение pK_a лиганда. Для индивидуального красителя ASP и его комплексов с CB[7] и Np-CB[6] данные величины равны 3.21, 6.55 и 3.85, соответственно.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00971 мол_а.

Список литературы

1. Sayed M., Pal H. Supramolecularly assisted modulations in chromophoric properties and their possible applications: an overview // Journal of Materials Chemistry C. – 2016. – Vol. 4. – № 14. – P. 2685-2706.
2. Barooah N., Mohanty J., Pal H., Bhasikuttan A.C. Cucurbituril-induced supramolecular pK_a shift in fluorescent dyes and its prospective applications // Proc. Natl. Acad. Sci., India, Sect. A Phys. Sci. – 2014. – Vol. 84. – № 1. – P. 1-17.

УДК 547.82:54.05

Грачев А.И., Устимова М.А., Черникова Е.Ю., Федоров Ю.В.

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ СТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ АЗАДИТИАКРАУН-ЭФИРА**Грачев Александр Игоревич**, студент 4 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: al.grachev@mail.ru**Устимова Мария Алексеевна**, студент 6 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратовРоссийский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия
125047, Москва, Миусская площадь, д. 9**Черникова Екатерина Юрьевна**, к.х.н., с.н.с. лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН**Федоров Юрий Викторович**, д.х.н., в.н.с. лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН.Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН), Москва, Россия.
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 28

Стириловые красители являются одним из важных классов органических фоточувствительных соединений, которые находят многочисленное применение благодаря своим уникальным люминесцентным свойствам. В настоящей работе были синтезированы N-замещённые стириловые красители, содержащие селективные сайты связывания катионов двухвалентной ртути и кукурбитурила. Структуры полученных соединений были подтверждены совокупностью физико-химических методов анализа.

Ключевые слова: стириловые красители, краун-эфир, кукурбитурил, катионы ртути, молекулярные машины

SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED STYRYL DYES CONTAINING THE FRAGMENT OF AZADITIACROWN ETHERGrachev A.I.¹, Ustimova M.A.¹, Chernikova E.Y.², Fedorov Y.V.²¹D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia²A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Styryl dyes are one of the important classes of organic photosensitive compounds, which find numerous applications due to their unique luminescent properties. In the present work N-substituted styryl dyes containing selective binding sites for cations of divalent mercury and cucurbituril were synthesized. The structures of the compounds were confirmed by physicochemical methods.

Keywords: styryl dyes, crown ether, cucurbituril, mercury cations, molecular machines

Стириловые красители являются одним из важных классов органических фоточувствительных соединений благодаря своим уникальным люминесцентным свойствам. Их используют в качестве сенсibilizаторов, биологических маркеров, мягких красителей, в лазерах, в материалах для визуализации изображений; они являются компонентами фотохромных, электролюминесцентных, нелинейно-оптических материалов, а также материалов для солнечных батарей, на их основе разрабатываются лекарственные препараты [1].

Целью настоящего исследования стала разработка оптимальных путей синтеза N-замещённых стириловых красителей, содержащих с одной стороны азатиа-15-краун-5-эфир, способный прочно связывать катионы двухвалентной ртути в воде, а с другой стороны – положительно заряженный бипиридиниевый фрагмент, являющийся предпочтительным местом координации молекулы кукурбитурила (рис. 1). Чтобы варьировать степень сродства кукурбитурила по отношению к дикаationному

фрагменту, будут получены красители с разной длиной углеродной цепочки, соединяющей пиридиниевые ядра. На основе искомым соединений планируется создание молекулярных устройств, в которых при внешнем воздействии происходит перемещение компонентов комплекса друг относительно друга.

Ранее в наших исследованиях мы показали, что добавление катиона ртути приводит к кооперативному связыванию катиона как краунэфирным макроциклом, так и кукурбитурилом, поскольку последний также имеет склонность к координации с катионами металла [2]. В свободной молекуле красителя сочетание двух пиридиниевых фрагментов будет являться предпочтительным местом расположения кукурбитурила (рис. 1). Однако при добавлении катионов ртути будет наблюдаться совместное комплексообразование азкараун-эфира и кукурбитурила с катионами металла, что предположительно приведет к изменению местоположения кукурбитурила в комплексе и его передвижению ближе к макроциклу.

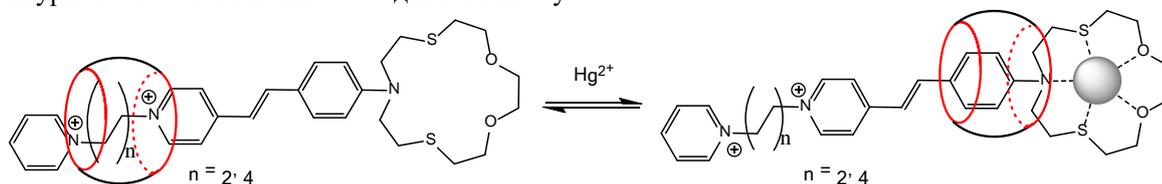


Рис. 1. Трёхкомпонентная молекулярная машина на основе азатиакраунсодержащего стирилового красителя

Синтетические подходы к получению моностириловых красителей хорошо разработаны, поскольку данный класс соединений находит широкое практическое применение. Для получения новых азадитиакраунсодержащих стироловых красителей **13** и **14** была предложена следующая схема синтеза (Схема 1). На первой стадии с помощью реакции макроциклизации было получено формильное производное фенилазитаакраун-эфира **3**.

На следующей стадии в кислотно-основных условиях проводилась реакция конденсации полученного соединения **3** с 4-метилпиридином (Схема 2). Данная реакция протекает по механизму Кнёвенагеля: основание отщепляет водород у активной метиленовой группы

пиридина, затем образовавшийся карбанион реагирует с альдегидной группой соединения **3**. В качестве основания был использован пиперидин; укусуный ангидрид играл роль водоотнимающего средства. Для выделения продукта использовалась колоночная хроматография на носителе SiO_2 с помощью градиентного элюирования $\text{EtOAc} - \text{MeOH}$. Анализ ^1H ЯМР спектра фракции продукта выявил помимо сигналов соединения **10**, наличие полупродукта **9**. Поскольку данная примесь существенно осложняет процесс выделения и очистки соединения **10**, целевой продукт выделен не был.

В связи с этим была предложена альтернативная схема синтеза (Схема 3).

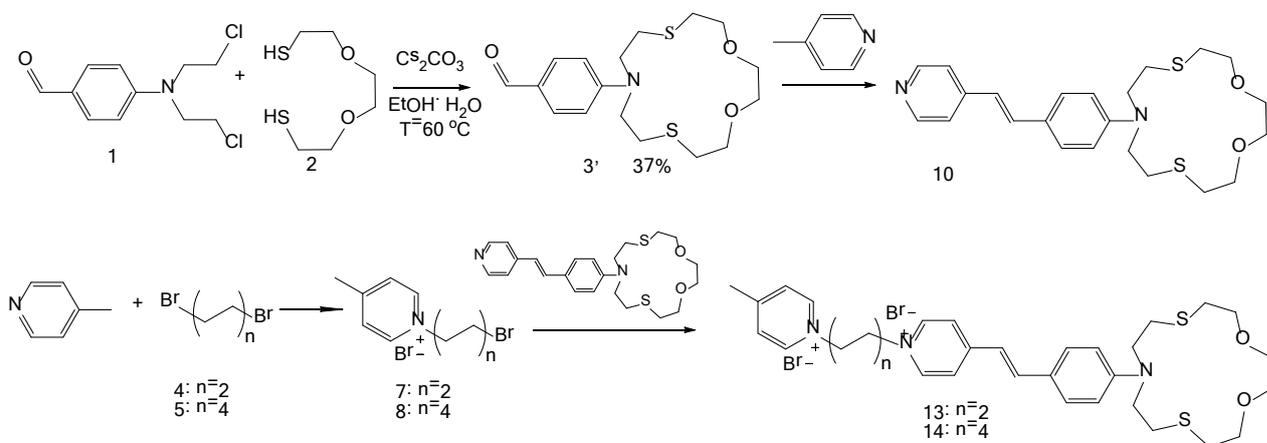


Схема 1

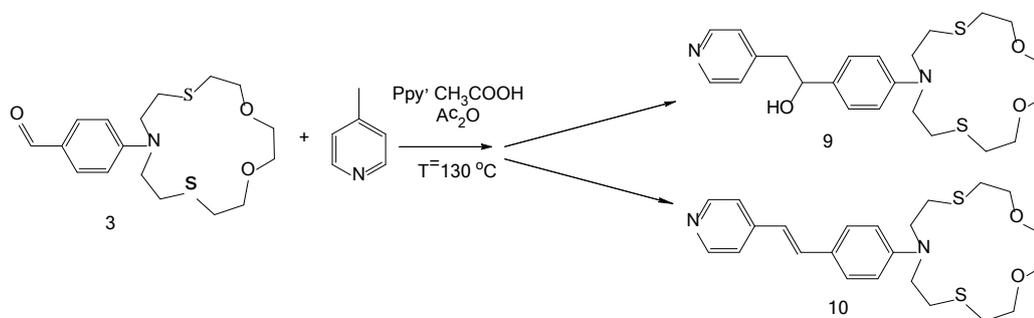


Схема 2

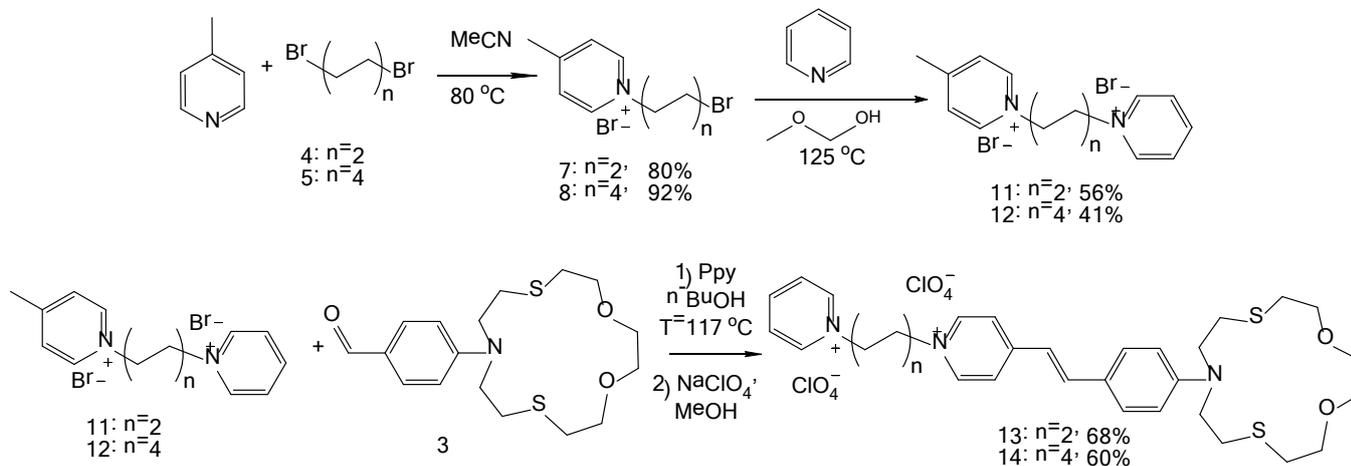


Схема 3

На первоначальной стадии проводилась реакция кватернизации 4-метилпиридина **6** с дибромзамещенными алканами. В качестве кватернизирующих агентов были выбраны 1,4-дибромбутан и 1,8-дибромоктан. Для получения продукта монокватернизации использовался избыток дибромзамещенного алкана (5:1), в качестве побочного в реакционной массе присутствовал продукт бискватернизации. Продукты монокватернизации **7** и **8** выделялись с помощью

экстракции этилацетатом. На следующем этапе проводилась кватернизация пиридина соединениями **7** и **8**. Заключительной стадией получения целевых продуктов **13** и **14** являлась реакция конденсации формильного производного фенилазидитиакраун-эфира **3с** полученными дипиридинзамещенными алканами **11** и **12**.¹ Спектры ЯМР соединений **13** и **14** приведены на рисунках 2 и 3.

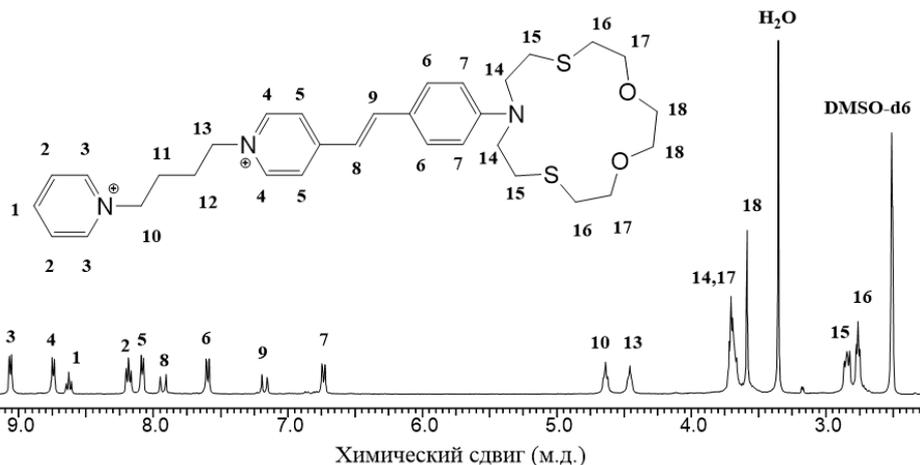


Рис. 2. ¹H ЯМР-спектр соединения **13** в ДМСО-*d*₆.

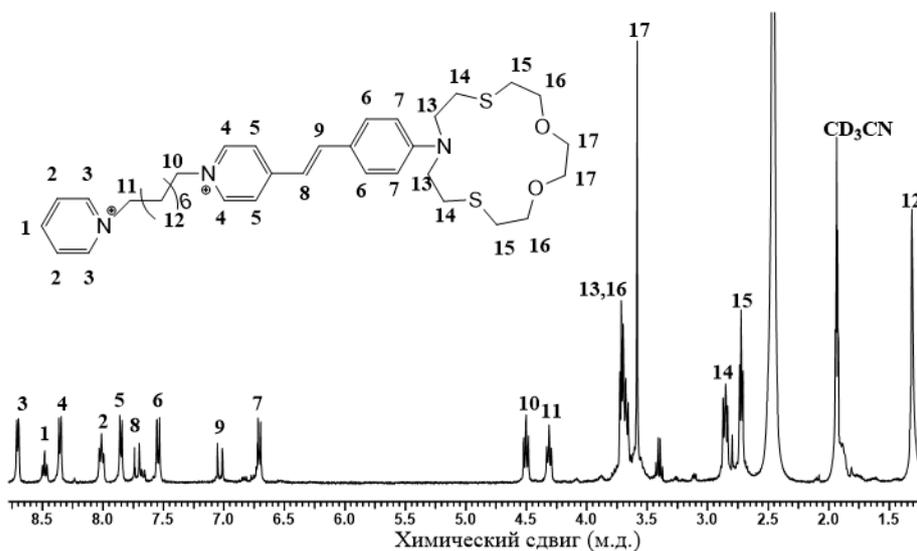


Рис. 3. ¹H ЯМР-спектр соединения **14** в CD₃CN.

Таким образом, нами были получены N-замещенные стироловые красители, содержащие фрагмент азадитиа-15-краун-5-эфира в качестве ионофорной части бипиридиниевый фрагмент с разной длиной углеродной цепочки в качестве селективного сайта связывания кукурбитурила. Структуры полученных соединений были подтверждены физико-химическими методами анализа.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-03-00423 А.

Список литературы

- Xu X., Sun Z., Fan K., Jiang Y., Huang R., Wen Y., He Q., Ao T. Conversion of 4-N,N-dimethylamino-4'-N'-methyl-stilbazolium tosylate (DAST) from a simple optical material to a versatile optoelectronic material // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 12269–12282.
- Chernikova E. et al. Self-assembly of a ternary architecture driven by cooperative Hg²⁺ ion binding between cucurbit[7]uril and crown ether macrocyclic hosts // Chemical Communications. – 2012. – Vol. 48. – №. 58. – P. 7256-7258.

УДК 547.472.3:542.934.8'7:547.391.1

Чернышев Д.О., Дубровский В.С., Варламова Е.В., Сучков Ю.П., Староверов Д.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НА ДЕГИДРАТАЦИЮ МЕТИЛЛАКТАТА ДОБАВОК КОБАЛЬТА И НИКЕЛЯ К МАГНИЙ-БАРИЕВОМУ ПИРОФОСФАТУ КАТАЛИЗАТОРУ

Чернышев Денис Олегович аспирант 3-го года аспирантуры, кафедра технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Дубровский Виталий Сергеевич аспирант 1-го года аспирантуры, кафедра технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Варламова Елена Владиславовна ведущий инженер кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза, e-mail: varlamova@yandex.ru

Сучков Юрий Павлович к.т.н., доцент кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Староверов Дмитрий Вячеславович к.х.н., доцент кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

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

125047, Москва, Миусская пл., д. 9

Исследована каталитическая активность магний-бариевого пирофосфатного катализатора при добавлении пирофосфатов кобальта и никеля в процессе газофазной дегидратации метиллактата в акриловую кислоту.

Ключевые слова: акриловая кислота, получение; метиллактат, дегидратация; катализаторы, фосфаты, пирофосфат, пирофосфат магния-бария, пирофосфат никеля, пирофосфат кобальта.

INVESTIGATION OF THE INFLUENCE PYROPHOSPHATE OF COBALT AND NICKEL ON THE DEHYDRATION OF METHYLACTATE OVER MAGNESIUM-BARIUM PYROPHOSPHATE

Chernyshev D.O., Dubrovsky V.S., Varlamova E.V., Suchkov Y.P., Staroverov D.V.

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

The barium-magnesium pyrophosphate catalyst activity was studied with add of nickel and cobalt pyrophosphate into the gas-phase dehydration of methyl lactate to acrylic acid.

Keywords: acrylic acid, receiver; methyl lactate, dehydration, catalyst, phosphates, pyrophosphat, pyrophosphate nickel, pyrophosphate cobalt.

Растущий спрос на акриловую кислоту (АК) и её производные ставит задачу разработки новых эффективных и экологически безопасных методов получения акриловой кислоты и акрилатов.

Одним из наиболее перспективных альтернативных направлений синтеза акриловой кислоты является дегидратация молочной кислоты и её эфиров, полученных из возобновляемого сырья.

Основной проблемой для реализации данного процесса является отсутствие эффективных каталитических систем. В настоящее время лучшие результаты были достигнуты на солевых (фосфатных) катализаторах.

Анализ литературы [1,2,3] по данному вопросу позволил установить, что среди всех изученных типов фосфатных солей наиболее устойчивыми являются пиро-, орто-фосфаты и гидроксиапатиты. Данные формы фосфатных солей устойчивы при условиях проведения реакции дегидратации молочной кислоты и её сложных эфиров. На рис.1 представлены возможные типы фосфатных солей и условия их перехода из одной формы в другую.

Кальциевые формы солей были выбраны в виду широкой их распространенности и большого числа научных работ, посвященных исследованию их структуры и химических свойств.

Целью данного исследования является изучение влияния пирофосфата кобальта и никеля при добавлении к бинарному пирофосфату на основе магния и бария в реакции дегидратации метиллактата (МЛ).

В рамках данной работы была изучена активность следующих каталитических систем:

- $Mg_2P_2O_7/Ba_2P_2O_7/Ni_2P_2O_7/SiO_2(1/1/1/1)$ мол.);

- $Mg_2P_2O_7/Ba_2P_2O_7/Ni_2P_2O_7$ (1/1/1 мол.);

- $Mg_2P_2O_7/Ba_2P_2O_7/Co_2P_2O_7/SiO_2(1/1/1/1)$ мол.);

- $Mg_2P_2O_7/Ba_2P_2O_7/Co_2P_2O_7$ (1/1/1 мол.).

В реакции газофазной дегидратации метиллактата до акриловой кислоты в качестве активного компонента катализатора использовался силикагель как структурообразователь для придания образцам требуемой удельной поверхности и механических свойств.

Схема превращений фосфатных солей

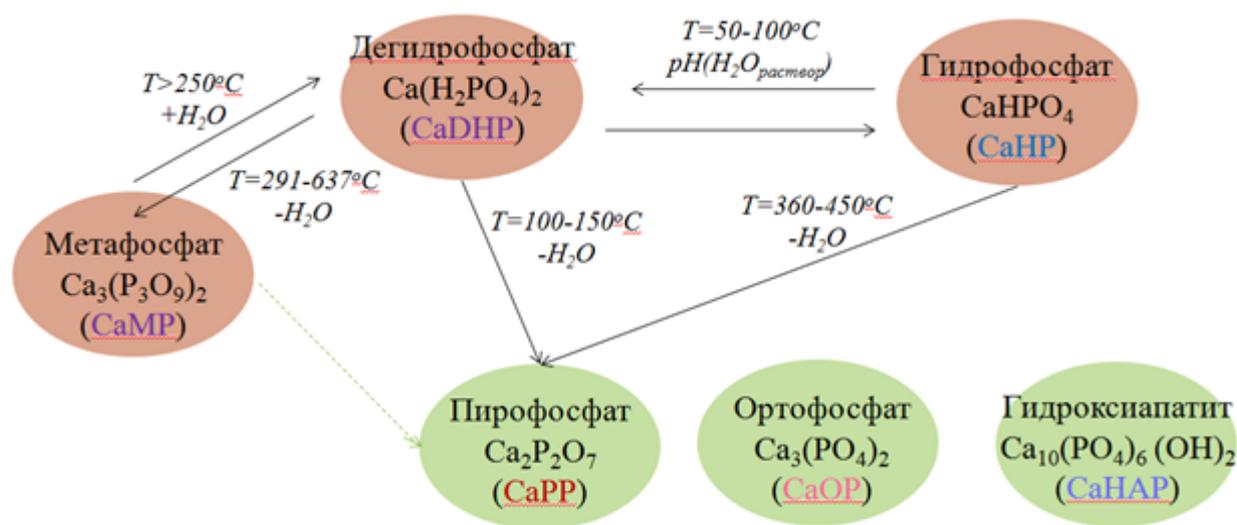


Рис.1. Возможные формы солей и условиях их перехода.

Исследование каталитических свойств осуществляли в реакторе со стационарным слоем катализатора при давлении немного выше атмосферного ($\sim 0.13\text{МПа}$ (абс.)). В качестве инертного носителя использовался азот, объемная концентрация которого не превышала 20%. Метиллактат подавали на вход реактора через испаритель в смеси с водой (20%мас. МЛ).

Синтезированные образцы пирофосфатных солей загружали в вертикальный реактор с внутренним диаметром 20мм и стационарным слоем катализатора с насыпным объемом 5-10см³ (4-10гр). Измерение каталитической активности образцов проводили в диапазоне температур от 350оС до 390оС.

Газообразные продукты после реактора охлаждались и конденсировались в холодильнике охлаждаемом оборотной водой. Дополнительно конденсатор заполняется насыпной насадкой (кольца Рашига) с целью увеличения поверхности теплообмена и более полной конденсации продуктов реакции.

Параллельно с реакцией дегидратации (рис.3) протекают побочные процессы, такие как декарбоксилирование и декарбонилирование, приводящие к образованию неконденсируемых веществ, таких как ацетальдегид и ди-/моно- оксид углерода. Поэтому, после холодильника был установлен сепаратор для разделения жидких и газообразных продуктов.

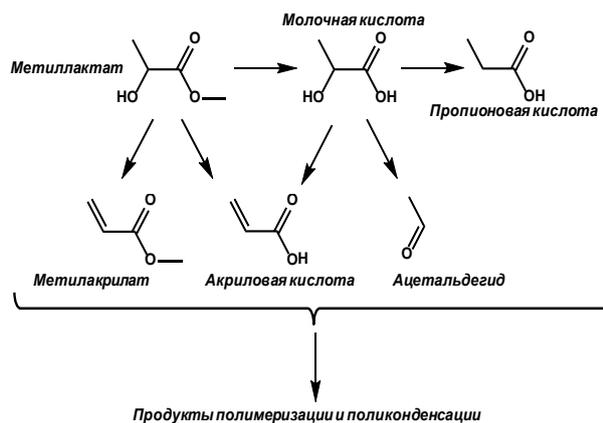


Рис.2. Превращение метиллактата в процессе газовой дегидратации.

Степень превращения МЛ и селективность образования АК определялась по уравнениям (1) и (2), соответственно:

$$\text{ХМЛ} = (\nu_{\text{МЛ0}} - \nu_{\text{МЛ}}) / \nu_{\text{МЛ0}} \quad (1);$$

$$\text{САК} = \nu_{\text{АК}} / (\nu_{\text{АК0}} - \nu_{\text{АК}}) \quad (2).$$

Жидкие продукты подвергались анализу с помощью газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией (ГХ-МС) и высоко-эффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ).

Оценку эффективности катализатора и сравнение каталитических систем проводили по величине конверсии метиллактата (ХМЛ, % мас.) и селективности образования акриловой кислоты (САК, % мас.), показанных в таблице 1.

Таблица 1. Активность исследуемых образцов.

Образец	t, °C	ХМЛ	САК
BaPP/MgPP/SiO ₂	370	95.2	41.4
BaPP/MgPP/NiPP/SiO ₂		64.6	44.4
BaPP/MgPP/NiPP		70.6	43.6
BaPP/MgPP/CoPP/SiO ₂		76.9	52.7
BaPP/MgPP/CoPP		94.2	52.8

На рис.3 представлены линии тренда зависимости конверсии МЛ и селективности образования АК от времени прогона катализатора.

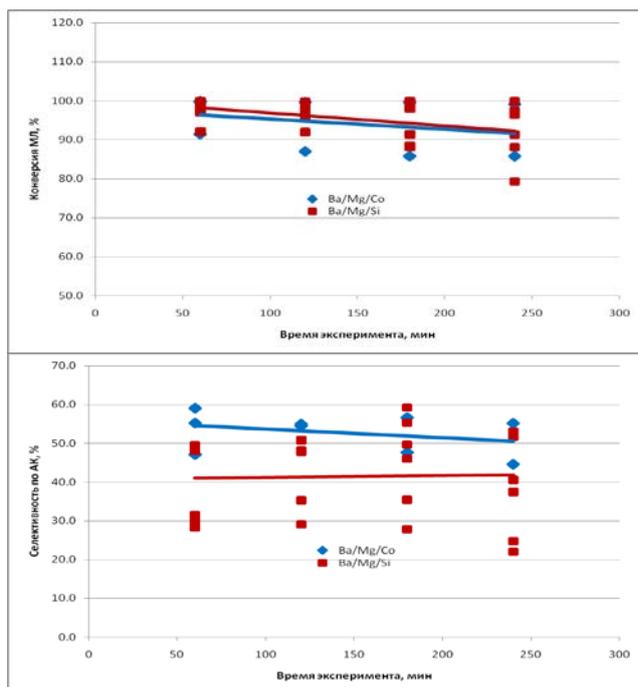


Рис.3. Зависимости конверсии МЛ и селективности по АК от времени прогона катализатора.

Необходимо отметить, что во всех исследованных образцах, добавление пирофосфата кобальта приводит к существенному увеличению селективности по АК (~+10%), при сравнимой конверсии МЛ (~95%).

Список литературы

1. Phosphorus an outline of it's Chemistry, Biochemistry and Uses (fifth edition), D.E.C. Corbridge, 1995 Elsevier;
2. R.C. Ropp, Encycloperdia of the alkaline earth compounds, 2013 Elsevier;
3. Рипан Р., Четяну И. Неорганическая химия. Химия металлов. — М.: Мир, 1971. — Т. 1. — 561 с;

УДК 547.83 + 535.31

Захарко М.А., Панченко П.А., Фёдорова О.А.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ СПЕЙСЕРНОЙ ГРУППЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕНОСА ЭНЕРГИИ В КОНЬЮГАТАХ БАКТЕРИОХЛОРИНА И НАФТАЛИМИДА

Захарко Марина Александровна, аспирант, e-mail: Marina_Zr@mail.ru

Панченко Павел Александрович, к.х.н., доцент кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва.

Федорова Ольга Анатольевна, д.х.н., профессор кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И. Менделеева, 125047, Москва, Миусская пл., д.9.

*В настоящей работе описан синтез и исследование спектрально-люминесцентных свойств (бис)хромофорных систем на основе фотосенсибилизатора бактериохлорина и флуоресцентного красителя- производного 1,8-нафталимида, различающихся длиной спейсера, соединяющего фотоактивные компоненты.***Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, нафталимид, бактериохлорин, флуоресцентная диагностика.**STUDYING THE INFLUENCE OF THE SPASER GROUP ON THE EFFICIENCY OF ENERGY TRANSPORT IN BACTERIOCHLORIN-NAPHTHALIMIDE CONJUGATES**

Zakharko M.A.*, Panchenko P.A., Fedorova O.A.

A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement compounds of Russian Academy of Sciences (INEOS RAS), Moscow, Russia.

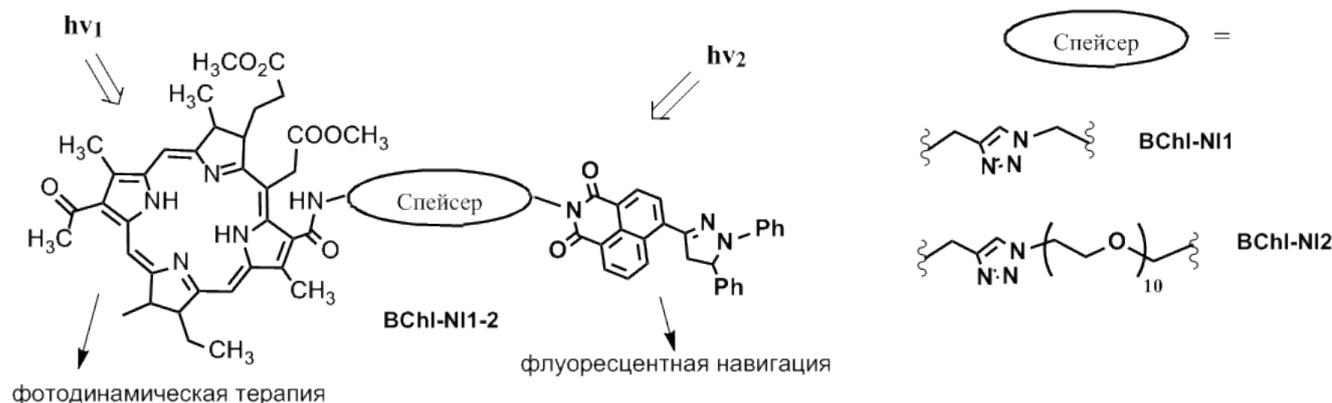
*In this paper we describe the synthesis and studying spectral properties of a bifunctional system consisting of a photosensitizer (bacteriochlorin) and a fluorescent dye based on a derivative of 1,8-naphthalimide.***Key words:** 1,8-naphthalimide, styryl, resonance energy transfer, (bis)chromophoric systems, photodynamic therapy

Фотодинамическая терапия (ФДТ) на сегодняшний день является одним из наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний [1,2]. Благодаря высокой избирательности, хорошему косметическому эффекту при лечении поверхностных опухолей, а также относительно низкому токсическому воздействию на организм человека, ФДТ находит широкое применение в клинической практике. Этот метод основан на введении пациенту светочувствительного препарата – фотосенсибилизатора (ФС), который способен избирательно накапливаться в опухолевых клетках. Затем область локализации опухоли с помощью лазера облучают светом определенной длины волны, поглощая который ФС переходит в возбужденное

триpletное состояние, которое вступает в фотохимические реакции, приводящие к образованию таких активных и токсичных для клеток форм кислорода как синглетный кислород и свободные радикалы [3].

Одним из наиболее важных для практического применения современных направлений развития ФДТ является создание бифункциональных систем - тераностиков, совмещающих в себе свойства терапевтического агента (ФС) и диагностического (флуорофора) [4-5]. В таких системах флуоресцентный фрагмент может быть возбужден избирательно, не затрагивая фотосенсибилизатор, что позволяет проводить диагностику без токсического эффекта (схема 1).

Схема 1

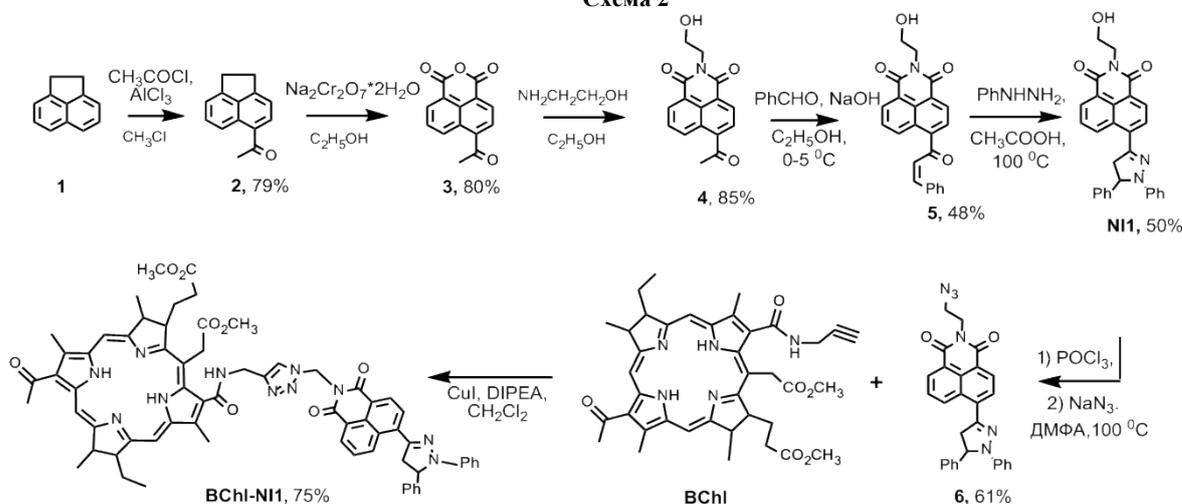


Красители на основе 1,8-нафталимида благодаря синтетической доступности, интенсивной флуоресценции в видимой области и высоким значениям Стоксова сдвига широко применяются в качестве флуоресцентных маркеров для различных биомолекул [6]. В нашей недавней работе был исследован конъюгат фотосенсибилизатора бактериохлорина и 4-(N,N-диметиламино)стирил-1,8-нафталимида [6], изучение спектральных свойств которого выявило нежелательный процесс переноса энергии с нафталимидного флуорофора на бактериохлорин, существенно ухудшающий флуоресцентные характеристики конъюгата. Одним из путей минимизации эффективности переноса энергии является удлинение спейсера между хромофорами. Для дальнейшей разработки эффективно работающего тераностика нами был выбран краситель на основе пиразолинил замещенного

нафталимида (**NI1**, схема 1), обладающий более длинноволновым поглощением по сравнению со стирилзамещенными производными [7].

Синтез красителя **NI1** из аценафтена включал пять стадий: ацилирование аценафтена **1** по Фриделю-Крафтсу, окисление полученного 4-ацетилаценафтена **2** бихроматом натрия до 4-ацетилнафталевого нафталевого ангидрида **3**, ацилирование 6-аминогексановой кислоты соединением **3**, конденсация полученного продукта **4** с бензальдегидом и фенилгидразином. Для последующей реакции с пропаргилпроизводным бактериохлорином в алифатической части **NI1** гидроксигруппа была замещена на азид действием азидата натрия в ДМФА через промежуточное получение хлор-производного под действием оксихлорида фосфора.

Схема 2

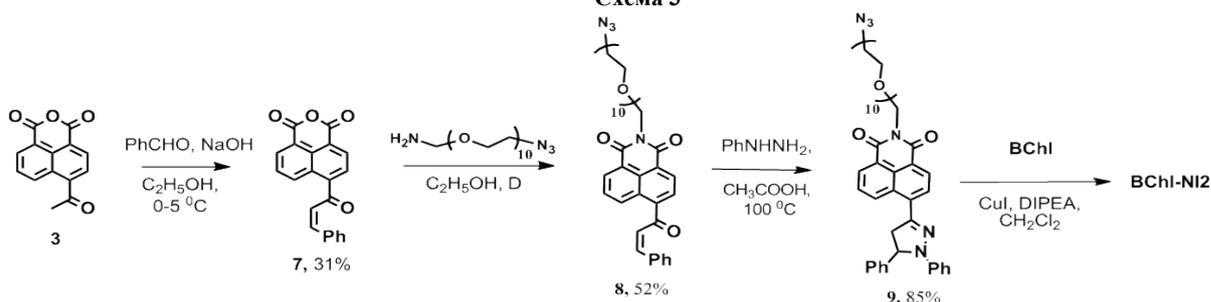


На схеме 3 представлен синтез 4-пиразолинилзамещенного красителя **NI2**, содержащего полигликолевую спейсерную группу, а также его конъюгата с бактериохлорином **BChl-NI2**. Для получения соединения **NI2** стадии ацилирование аминогруппы спейсера и конденсации продукта с бензальдегидом проводились в обратной схеме 2 порядке с целью минимизации количества стадий синтеза после полученная молекулы с азидной группой, склонной к разложению. Получение 4-пиразолинилнафталевого ангидрида действием фенилгидразина на соединение **7** и последующее введение спейсера невозможно в виду высокой скорости протекания конкурирующей реакции ацилирования фенилгидразина. Синтез пропаргил-

производного бактериохлорина, а также заключительная стадия синтеза конъюгатов проводилась сотрудником кафедры ХТБАС МИТХТ им. М.В. Ломоносова Притымовым Д.А.

На рисунке 1 представлены электронные спектры поглощения и флуоресценции соединений **NI1**, **BChl**, **BChl-NI1** и эквимолярной смеси **BChl** и **NI1**. В случае эквимолярной смеси (рис.1в,г) возбуждение в области 470 нм, которое поглощается в основном красителем (рис.1 а), приводит к появлению широкой полосы эмиссии, соответствующей спектру флуоресценции индивидуального красителя (рис.1 б) с небольшим пиком в области 760 нм, который соответствует флуоресценции бактериохлорина.

Схема 3



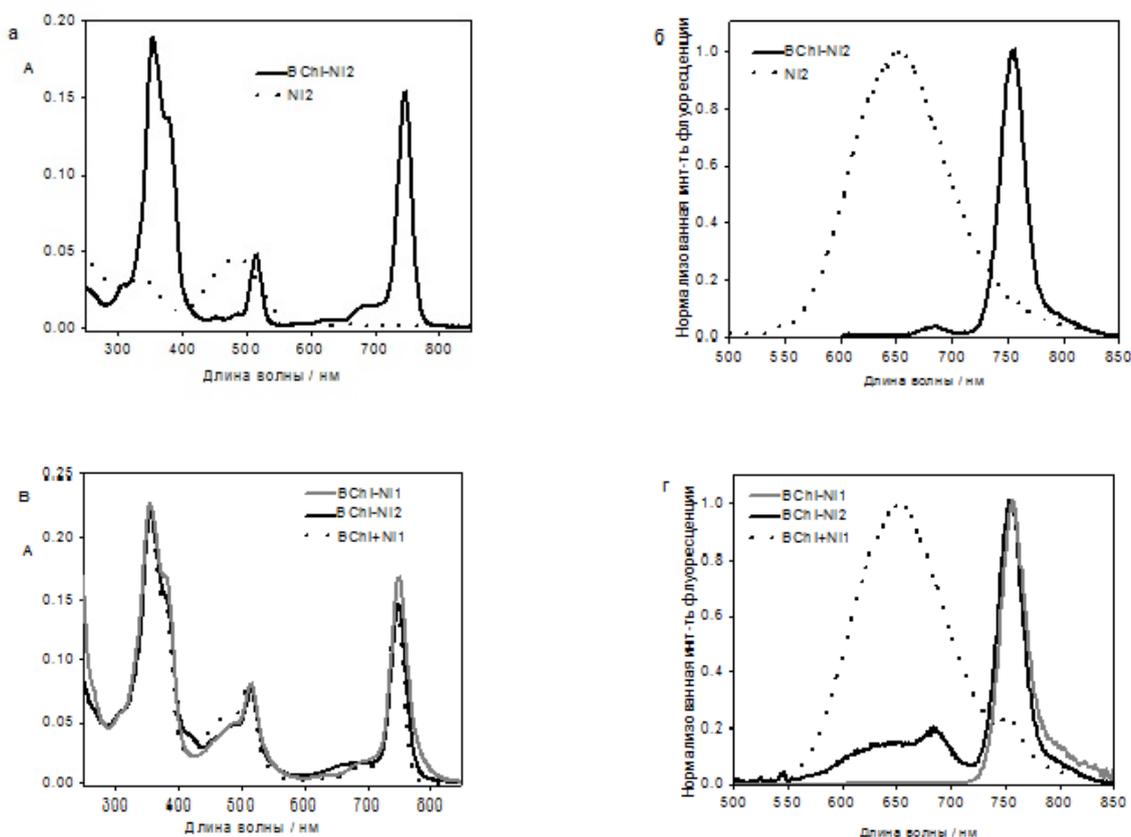


Рисунок 1. Электронные спектры поглощения (а, в) и флуоресценции (б, г) соединений NI1, BChl, BChl-NI1-2 и эквимолярной смеси BChl и NI2 (обозначено BChl+NI1) в ацетонитриле. Длина волны возбуждения для всех соединений кроме BChl – 470 нм, для BChl – 515 нм. Концентрация всех соединений - $5 \cdot 10^{-6}$ М.

При облучении **BChl-NI1-2** светом с длиной волны 470 нм наблюдается узкий пик флуоресценции с максимумом 760 нм, что отвечает флуоресценции бактериохлорина, в то время как флуоресценция нафталимидного красителя тушится (рис.1г). Однако в случае конъюгата с полигликолевым спейсером **BChl-NI2**, в котором два фотоактивных фрагмента удалены друг от друга в пространстве, флуоресценция красителя тушится не полностью, что свидетельствует о том что в данной молекуле процесс внутримолекулярного переноса энергии протекает менее эффективно по сравнению с конъюгатом **BChl-NI1**. Теоретически рассчитанные в рамках модели Ферстера эффективности переноса энергии в конъюгатах **BChl-NI1-2** составили 99,9% и 92,8%, соответственно. Небольшое различие значений эффективности FRET-процесса может быть объяснено тем, что полигликолевый спейсер конъюгата **BChl-NI2** в растворе имеет скрученную конформацию, для снижения эффективности переноса энергии необходимо вводить в состав конъюгатов спейсер, имеющий более жесткую структуру.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №16-13-10226.

Список литературы

1. Celli J.P., Spring B.Q., Rizvi I., Evans C.L., Samkoe K.S., Verma S. // Chem Rev. — 2010. — Vol.110. — P. 2795–2838.
2. Миронов А.Ф. // Соросовский образовательный журнал. 1996. — №8. — С. 32-40.
3. Henderson B.W., Dougherty T.J., How does photodynamic therapy work? // Photochem. Photobiol. — 1992. — 55. — P.145-157.
4. Allison R. R., Downie G. H., Cuenca R., Hu X.H., Childs C. J., Sibata C. H. // Photodiagn. Photodyn. Ther. — 2004. — Vol.1. — P. 27-42.
5. Williams M.P.A., Ethirajan M., Ohkubo K., Chen P., Pandey R.K. // Bioconjugate Chem. — 2011. — Vol.22. — P. 2283-2295.
6. Panchenko P.A., Grin M.A., Fedorova O.A. et al // Phys. Chem. Chem. Phys. — 2017. — 19. — P. 30195-30206.
7. Panchenko P.A., Arkhipova A.N., Zakharko M.A., Jonusauskas G., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V. // Russian Chemical Bulletin. — 2016. — Vol. 65, no. 10. — P. 2444–2450.

УДК 547.781.1

Захарова А.М., Никитина П.А., Колдаева Т.Ю., Перевалов В.П.

СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА 1-ГИДРОКСИ-2-(3-КУМАРИЛ)ИМИДАЗОЛОВ

Захарова Анастасия Михайловна, магистр, студентка 1-ого курса, кафедра технологии тонкого органического синтеза и химии красителей, E-mail: Nastya2995@gmail.com, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва

Никитина Полина Андреевна, к.х.н., ведущий инженер кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва.

Колдаева Татьяна Юрьевна, старший научный сотрудник кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва.

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

Синтезированы новые производные 1-гидроксиимидазолов, содержащие в положении 2 фрагмент кумарина. Методом ^1H ЯМР спектроскопии изучена прототропная таутомерия данных соединений. Показано, что в дейтерохлороформе 1-гидрокси-2-кумарилимидазолы существуют в виде смеси прототропных таутомеров, тогда как переход к дейтерированному диметилсульфоксиду приводит к преобладанию N-оксидной таутомерной формы.

Ключевые слова: 1-гидроксиимидазолы, 3-имидазолilkумарины, 1-гидрокси-2-(3-кумарил)имидазолы, 3-формилкумарин, ^1H ЯМР спектроскопия, прототропная таутомерия,

SYNTHESIS AND SPECTRAL PROPERTIES OF 1-HYDROXY-2-(3-COUMARYL)IMIDAZOLES

Zakharova A.M, Nikitina P.A, Koldaeva T.Y., Perevalov V.P.

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

Novel 1-hydroxyimidazole derivatives with coumaryl substituent in position 2 were synthesized. Prototropic tautomerism of title compounds was studied by means of ^1H NMR spectroscopy. It was shown that in deuterated chloroform 2-coumaryl-1-hydroxyimidazoles existed as a mixture of prototropic tautomers while in deuterated dimethyl sulphoxide N-oxide tautomer prevailed.

Key words: 1-hydroxyimidazoles, 3-imidazolylcoumarines, 1-hydroxy-2-(3-coumaryl)imidazoles, 3-formylcoumarine, ^1H NMR spectroscopy, prototropic tautomerism.

Известно, что 1-гидроксиимидазолы могут существовать в формах двух прототропных таутомеров: N-гидрокси- и N-оксидной формах [1] (Схема 1).

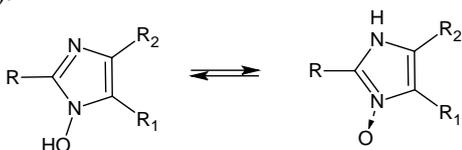


Схема 1. Прототропная таутомерия 1-гидроксиимидазолов.

На сегодняшний день прототропная таутомерия данных гетероциклических соединений изучена недостаточно полно. Актуальность исследования этого явления обусловлена не только тем, что возможность таутомерного превращения оказывает влияние на реакционную способность и координационные свойства молекул. Имеются зависимости между преобладающим таутомером и биологической активностью органических соединений [2], что должно учитываться при поиске новых лекарственных средств.

Ранее на нашей кафедре изучалась прототропная таутомерия 1-гидрокси-2-(3-хроменил)имидазолов [3]. Целью настоящего исследования является анализ влияния замены бензопиранового хроменого цикла на бензопирановый кумариновый цикл в положении 2 1-гидроксиимидазола на смещение прототропного равновесия.

Наиболее распространённым и удобным методом синтеза 1-гидроксиимидазолов является конденсация исходных альдегидов с оксимами и ацетатом аммония [1] (Схема 2).

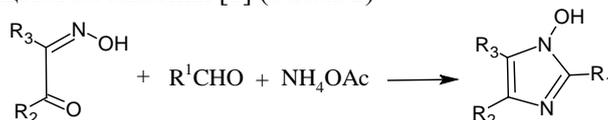


Схема 2. Общая схема синтеза 1-гидроксиимидазолов

Новые 1-гидрокси-2-кумарилимидазолы *1a-c* были получены конденсацией исходных оксимов *2* с 3-формилкумарином *3* и ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре. Выход соединения *1a* составил 55%, соединения *1b* - 38%, соединения *1c* - 66% (Схема 3).

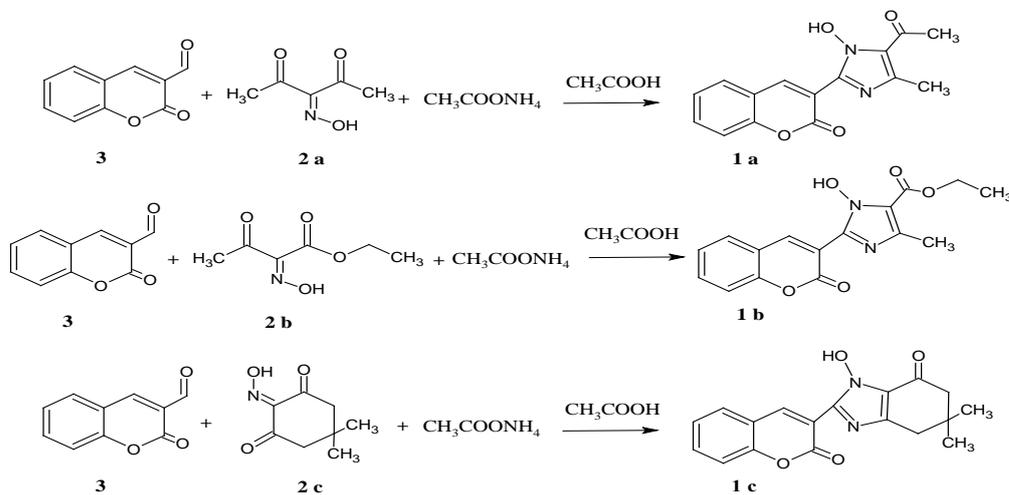


Схема 3. Получение 1-гидрокси-2-кумарилимидазолов

Исходные оксимы *2a-c* были получены нитрозированием соответствующих diketонов нитритом натрия в кислой среде по известным методикам [2] (Схема 4).

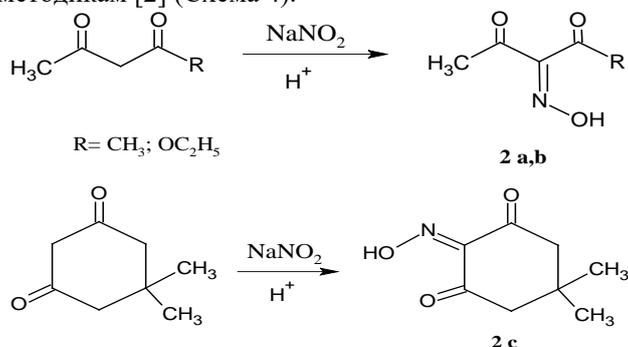


Схема 4. Получение исходных оксимов

Исходный альдегид *3* был получен в две стадии. Взаимодействием салицилового альдегида с малонодинитрилом был синтезирован 3-цианокумарин, который был затем восстановлен никелем Ренея в концентрированной муравьиной кислоте до 3-формилкумарина. Общий выход по двум стадиям составил 45% (Схема 5).

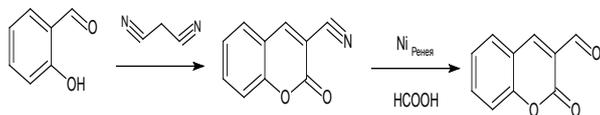
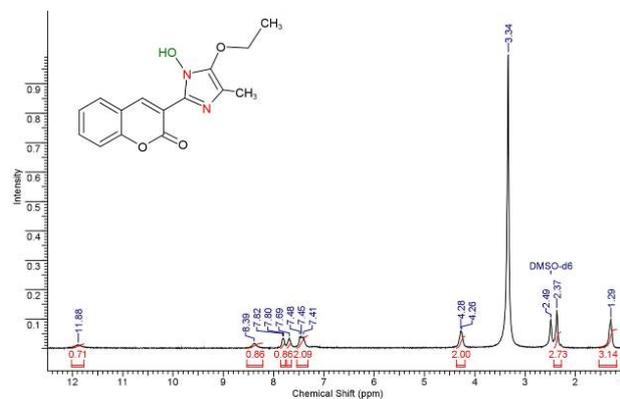


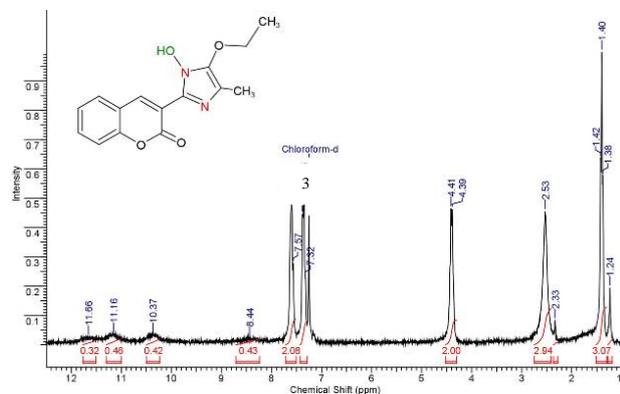
Схема 5. Получение 3-формилкумарина

Новые производные 1-гидрокси-2-кумарилимидазола *1a-c* были охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа. Для изучения прототропной таутомерии были проанализированы спектры ^1H ЯМР данных соединений. Как и в случае 2-(3-хроменил)замещённых 1-гидроксиимидазолов, в заместителе в положении 2 протон в орто-положении к имидазольному циклу оказывается чувствительным к изменению таутомерной формы. В ^1H ЯМР спектрах, зарегистрированных в DMSO-

d_6 , для соединения *1a* наблюдаются сигналы двух таутомерных форм, а для соединений *1b,c* одна таутомерная форма (Рисунок 1).

Рисунок 1. Спектр 1-гидрокси-2-кумарилимидазола *1b* в DMSO- d_6

При переходе от полярного апротонного DMSO- d_6 к неполярному апротонному CDCl_3 наблюдаемая картина некоторым образом меняется. Для всех соединений *1a-c* в спектрах идентифицируются сигналы двух таутомерных форм (Рисунок 2).

Рисунок 2. Спектр 1-гидрокси-2-кумарилимидазола *1b* в CDCl_3

Химические сдвиги реперных протонов 1-гидроксиимидазолов, а именно, протона в положении 4 кумаринового цикла и протонов OH/NH групп в CDCl_3 и в DMSO- d_6 представлены в таблице 1.

Таблица 1. Химические сдвиги (δ , м.д.) характерных протонов в различных растворителях

	CDCl ₃		DMSO-d ₆	
	H4'	OH/(NH)	H4'	OH/(NH)
1a	8.41 10.39	12.73 (NH) 11.14 (OH)	8.48 10.12	12.45 ((NH) *
1b	8.44 10.37	11.66 (NH) 11.16 (OH)	8.39	11.88 (NH)
1c	8.67 10.47	* 11.20 (OH)	8.55	11.64 (NH)

*Сигнал протона сильно уширен

При таутомерном превращении 1-гидроксиимидазолов (схема 1) происходит изменение природы атома азота в положении 3 имидазола: из акцептора (атом азота пиридинового типа) в случае N-гидрокситаутомерной формы он становится донором (атом азота пиррольного типа) в случае N-оксидного (NH-) таутомера. С акцепторными свойствами незамещенного атома азота в случае N-гидрокситаутомера связано дезэкранирование сигнала протона в положении 4 кумаринового цикла. Таким образом, можно сделать вывод, что в спектрах ¹H ЯМР пара сигналов протонов при ~11 м.д и ~10 м.д соответствует OH-протону и протону в положении 4 кумаринового заместителя для N-гидрокситаутомерной формы. Пара сигналов протонов при ~12 м.д и ~8.5 м.д – протонам NH и протону в положении 4 кумаринового заместителя для N-оксидной таутомерной формы соответственно. Подобная картина схожа с наблюдаемой для 2-(3-хроменил)замещённых 1-гидроксиимидазолов [3].

Интересно, что при переходе от дейтерохлороформа, к дейтерированному ДМСО, обладающему сильными акцепторными свойствами, 1-гидроксиимидазолы 1b,c, содержащие в положении 5 имидазольного цикла малоподвижную этоксикарбонильную группу (1b) или закреплённую карбонильную группу (1c), существуют в N-оксидной таутомерной форме. При этом 1-гидроксиимидазол 1a, содержащий в положении 5 подвижную ацетильную группу, существует в виде

смеси форм. Вероятно, это объясняется тем, что в случае сильных протоноакцепторных свойств растворителя для преобладания N-оксидной таутомерной формы требуется возможность стабилизации плоскостности структуры за счёт межмолекулярных водородных связей.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-33-00442

Список литературы

1. Никитина П.А., Перевалов В.П. Методы синтеза и физико-химические свойства 1-гидроксиимидазолов, имидазол-3-оксидов и их бензоаннелированных аналогов. //Химия гетероциклических соединений. 2017. 53(2). С. 123-149.
2. Katritzky A.R., Hall C.D., El-Gendy B.E.-D.M., Draghici B. Tautomerism in drug discovery. // Journal of Computer-Aided Molecular Design. 2010. V. 24. № 6-7. P. 475-484.
3. 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](#) V. 69. 2013. P. 3249-3256.
4. Никитина П.А. Синтез, особенности строения и некоторые свойства 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов.// Дисс. к.х.н. Москва: РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2015. 188 с

УДК 54.062

Дубко А.И., Зинченко В.В., Лавринов А.А., Горяинова Ю.А., Калачаров И.М.

ПРОГРАММНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ВАЛЕНТНЫХ ФОРМ КОБАЛЬТОВОГО КАТАЛИЗАТОРА В ПРОЦЕССЕ ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ АЛКИЛАРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

Дубко Алексей Игоревич, ассистент кафедры общей и химической технологии;

Зинченко Вероника Владимировна, магистрант 2-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов, e-mail: maruna90@bk.ru

Лавринов Альберт Александрович, магистрант 2-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов;

Горяинова Юлия Анатольевна, бакалавр 2-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов;

Калачаров Иван Михайлович, бакалавр 2-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов;

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

Предложен способ определения концентраций валентных форм металла-катализатора в процессе окисления ароматических углеводородов с помощью современного программного обеспечения на примере графических редакторов, предназначенных для определения концентрации валентных форм металла-катализатора в разные моменты времени.

Ключевые слова: жидкофазное окисление, этилбензол, кобальтовый катализатор, индукционный период, графические редакторы

SOFTWARE DETERMINATION OF THE CONCENTRATION OF VALENCE FORMS OF THE COBALT CATALYST IN LIQUID PHASE OXIDATION OF ALKYLAROMATIC HYDROCARBONS

Dubko A.I., Zinchenko V.V., Lavrinov, A. A., Goryainov J. A., Kalachanov I. M

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

A method for determining the concentration of valence forms of metal-catalyst in the oxidation of aromatic hydrocarbons using modern software on the example of graphic editors designed to determine the concentration of valence forms of metal-catalyst at different times is proposed.

Keywords: liquid phase oxidation, ethyl benzene, cobalt catalyst, induction period, graphic editors

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных и в то же время бурно развивающихся направлений является преобразование углеводородов, доступных видов природного сырья, посредством жидкофазного окисления в присутствии катализаторов – металлов переменной валентности [1]. Схема на примере процесса окисления этилбензола приведена на рис.1.

В процессе изучения жидкофазного окисления алкилароматических углеводородов выделяют два периода – развитой и индукционный. Посредством большого экспериментального опыта в достаточной степени изучен развитой период окисления, в основе кинетической модели которого лежат текущие

концентрации компонентов, оставляя тем самым без внимания начальный, индукционный, период окисления, в котором, происходит формирование каталитически активной системы процесса. В формировании каталитически активной системы принимают участие такие компоненты системы, как катализатор в высшей валентной форме, гидропероксид углеводорода, сам углеводород, газ-окислитель, т.е. воздух [2]. При этом следует учесть, что судить об индукционном периоде возможно только изменению концентраций катализатора и гидропероксида (ГП), так как исходные вещества – углеводород и кислород воздуха, на этом этапе расходуются в малом количестве.

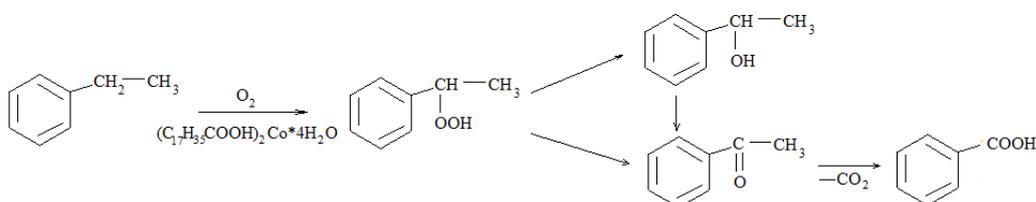


Рис.1. Схема процесса жидкофазного окисления ЭБ в присутствии стеарата кобальта (II)

В качестве модельного углеводорода выступает этилбензол (ЭБ), катализатором процесса служит стеарат кобальта. Условия проведения эксперимента следующие: концентрация стеарата кобальта (II) $(\text{Co}(\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ 3 ммоль/л; температура проведения процесса 100 °С, объёмная концентрация кислорода в газе-окислителе 10%.

Для анализа концентрации ГП в индукционном периоде используется методика потенциометрического титрования: к 1 мл раствора пробы последовательно добавляют 10 мл 0,1н уксусной кислоты, 2 мл 10 % раствора KI и 5 мл изопропилового спирта. Смесь выдерживают в течение 7 дней в тёмном месте для выделения йода, который оттитровывают 0,003 н. раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания раствора.

В момент окисления происходит превращение валентной формы металла, сопровождаемое изменением окраски цвета раствора – с синей (Co^{+2}) до тёмно-зелёной (Co^{+3}), поэтому для анализа валентных форм металла-катализатора используется спектрофотометрический метод анализа, наиболее подходящий для анализа окрашенных растворов. При длине волны 605 нм соответствующей максимуму оптической плотности раствора содержащего соли Co^{3+} по уравнению (1), полученному посредством построения калибровочного графика $[\text{Co}^{3+}] = f(D)$, где D – оптическая плотность [2], рассчитывалась концентрация иона:

$$[\text{Co}^{3+}] = \frac{D}{0.1937} \quad (1)$$

Поскольку механизм включает валентные превращения металла-катализатора, то для создания кинетической модели необходимо знать изменения концентрации высшей и низшей валентных форм катализатора.

В статье [2] был предложен ряд элементарных стадий, отражающих валентные переходы при формировании каталитически активной системы. Исходя из приведённых реакций, валентное состояние вещества меняется при его взаимодействии с кислородом воздуха, углеводородом, ГП и прочими промежуточными продуктами реакции, которое сопровождается изменением окислительно-восстановительного потенциала системы. Таким образом, каталитическая система чувствительна к содержанию в ней окислителей/восстановителей, которые, помимо образования их в ходе реакции, могут быть внесены в реакционную массу при отборе проб в ходе эксперимента, например, кислород воздуха. Другим фактом, влияющим на состояние металла катализатора, является его растворимость в углеводородах реакционной массы. Вносимый катализатор представляет собой соль тетрааквастеарата кобальта (II), растворение которого происходит при температуре более 80 °С. При этом происходит разрушение кристаллогидрата соли катализатора, и в реакционный объём

переходит стеарат кобальта (II). Кроме того, процесс окисления протекает при температуре реакционной среды 120 °С и при отборе пробы оксидата происходит ее охлаждение, что приводит к изменению состояния катализатора, визуально сопровождаемое изменением цвета раствора. Таким образом, в индукционном периоде при отборе проб в ходе эксперимента очевидным образом происходит изменение концентрации металла-катализатора, что приводит к недостоверному определению его истинной концентрации в оксидате.

Таким образом, в связи с вышеперечисленными трудностями, целью работы является разработка метода анализа ионных форм катализатора без отбора проб оксидата в ходе эксперимента.

Основными критериями выбора методов анализа являются: простота и лёгкость анализа, опосредованность, низкая стоимость реализации, отсутствие влияния на систему при отборе и анализе пробы, быстрота определения концентрации. Предложенным критериям отвечают колориметрические методы анализа, среди которых следует особое внимание следует уделить визуальным способам без отбора проб оксидата в ходе эксперимента. Методы основаны на сравнении интенсивности окраски исследуемого раствора с окрасками стандартных растворов, соответствующих различным известным концентрациям испытуемого вещества. Современные технологии позволяют осуществить этот способ, путём анализа изображений проб на современных графических редакторах.

Выбор редакторов осуществлялся по следующим критериям: возможность работы в различных операционных системах; многофункциональность; бесплатное распространение или же низкая стоимость; возможность независимого определения яркости синего, зелёного и красного цветов, поскольку именно такие цвета имеют анализируемые компоненты в смеси. На основании сравнительной характеристики следующих графических редакторов: Adobe Photoshop, Paint и GIMP, отвечающий всем указанным критериям был выбран редактор GIMP, поскольку он распространяется абсолютно бесплатно и для всех операционных систем, имеет такой же набор инструментов, что и Adobe Photoshop, но самое главное, это то, что все версии этого редактора позволяют анализировать изображения в синем, красном и зелёном цветах.

Прежде, чем описывать индукционный период процесса, необходимо достичь соответствия результатов классического метода анализа – спектрофотометрии – и метода обработки изображений.

Методика обработки изображений заключается в следующем: фотоснимок пробы (цветопроба), отобранной из реакционной массы, обрабатывают в программе GIMP, путем выбора наиболее равномерно распределённого цвета в пробе и определении в выбранной области яркости трёх основных цветов: красного, зелёного и синего, по

гистограмме распределения концентрации данного цвета в цветопробе.

Для сопоставления данных о яркости и оптической плотности строят калибровочный график $Y = f(y)$, где y – концентрация красящего иона, полученная по оптической плотности, Y – значение яркости этого иона в цветопробе (рис. 2).

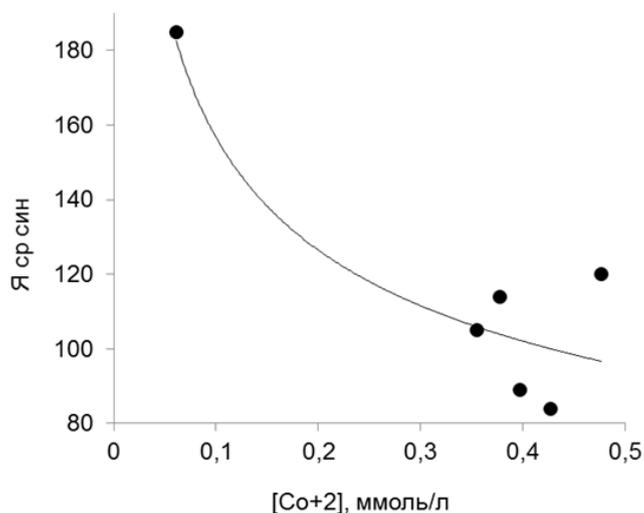


Рис.2. График функции $Y=f([Co^{3+}])$

Наибольшую яркость имеют цветопробы оксидата в начальный момент времени, что соответствует началу накопления Co^{3+} . В конце эксперимента, когда концентрация Co^{3+} достигает своего максимального значения и реакционная масса заметно темнеет, яркость цветопроб снижается. Сопоставляя значения концентраций, определённых по яркости и максимумам оптической плотности для реакции окисления ЭБ в приведённых выше условиях, можно отметить равномерное изменение концентраций Co^{3+} во времени, при этом значения концентраций Co^{3+} определённых по яркости и максимумам оптической плотности различны (рис.3).

Как следует из рисунка 3, в каждой пробе концентрация Co^{3+} , определённая по яркости ниже значений, полученных по оптической плотности, что совпадает с наблюдениями в ходе эксперимента, так как при отборе пробы происходит изменение её цвета вследствие возможного доокисления катализатора и концентрация Co^{+3} в отобранной

пробе несколько выше, чем в реакционной массе в данный момент.

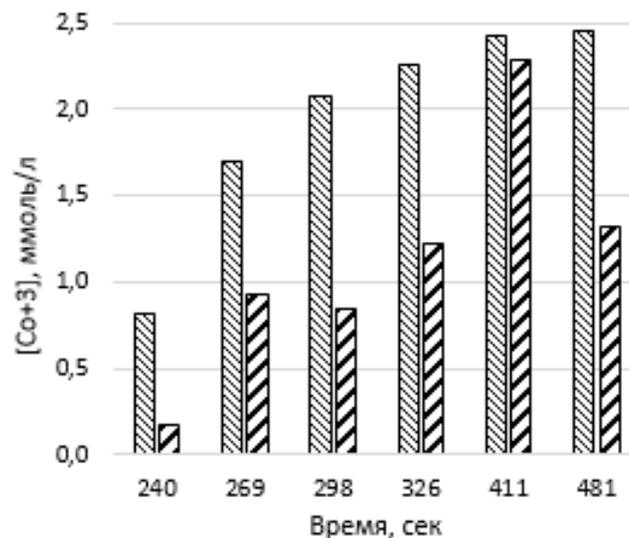


Рис.3. График функции $[Co^{3+}] = f(\text{Время})$

▨ концентрация, определённая по оптической плотности D;
▤ концентрация, определённая по яркости.

Таким образом, методика анализа изображений применима для определения концентраций Co^{3+} в процессе окисления ароматических углеводов. Однако, выявленным недостатком графического редактора GIMP явилось измерение распределения цветов на изображении только в одной его точке и для усреднённого анализа применялась выборка из 18-27 точек на изображении.

Список литературы

1. Красников С.В. Синтез и свойства циклоалкил-N-,O,-S-функционализированных арен- и циклогексанкарбоновых кислот: дисс. на соиск. учен. степ. доктора хим. наук. Ярославский государственный технический университет, Ярославль, 2011.
2. Вержичинская С. В., Малинкин Д. А., Шарипов А. А. Индукционный период жидкофазного окисления этилбензола кислородом в присутствии стеарата кобальта. Схема превращений реагентов // Успехи в химии и химической технологии. — Т. 10 из XXVIII. — РХТУ им. Д. И. Менделеева Москва, 2014. — С. 35–38.

УДК 665.753.2.

Золотарева М.С., Суханова М.А., Дягилева А.И., Луганский А.И.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОЧИСТКИ ДИЗЕЛЬНОЙ ФРАКЦИИ НА АЛЮМОСИЛИКАТНОМ СОРБЕНТЕ

Золотарева Марина Сергеевна магистрант 1 курса факультета нефтегазохимии и полимерных материалов, e-mail: marina-zolotareva07@mail.ru

Суханова Марина Александровна магистрант 2 курса факультета нефтегазохимии и полимерных материалов;

Дягилева Алена Игоревна студент 4 курса факультета нефтегазохимии и полимерных материалов;

Луганский Артур Игоревич канд.техн.наук, ведущий инженер кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза РХТУ им. Д.И.Менделеева.

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

125047, Москва, Миусскаяпл, д. 9

Разработка и исследование альтернативных методов увеличения выхода светлых нефтепродуктов занимает важное место в нефтепереработке. В настоящей работе проведено исследование адсорбционной очистки затемненного дизельного топлива от смолисто-асфальтовых веществ на алюмосиликатном сорбенте. В результате работы была определена зависимость степени очистки топлива от размера фракции адсорбента и рассмотрено влияние регенерации на изменение адсорбционной способности сорбента.

Ключевые слова: дизельная фракция, адсорбция, алюмосиликаты, очистка, смолисто-асфальтовые вещества

RESEARCH OF DIESEL FUEL CLEANING ON ALUMINOSILICATE ADSORBENT

The development and investigation of alternative methods to increase the yield of light oil products occupies an important place in oil refining. In the present work, a study was made of the adsorption purification of darkened diesel fuel from tar-asphaltene substances on an aluminosilicate sorbent. As a result of the work, the dependence of the degree of fuel purification on the size of the adsorbent fraction was determined and the effect of regeneration on the adsorption capacity of the sorbent

Keywords: diesel fraction, adsorption, aluminosilicate, purification, tar-asphaltene substances

С ужесточением экологических и эксплуатационных требований к дизельным топливам, возросла нагрузка на процессы гидроочистки, связанная с повышением расхода водорода и поиском новых каталитических систем, что влечет к росту эксплуатационных затрат. Кроме того, в переработку все больше вовлекаются дизельные фракции вторичного происхождения, содержащие большое количество смолисто-асфальтовых веществ (САВ). Использование процессов основанных на адсорбции САВ и соединений серы, позволит проводить гидрооблагораживание в более мягких условиях, с получением продукции требуемого качества. Преимущество адсорбционной очистки, по сравнению с другими методами, заключается в его высокой эффективности, возможности осуществления процесса в мягких условиях, простоте технологии, безопасности производства [1,2].

Практическая реализация процесса включает в себя две стадии: адсорбция и регенерация отработанного адсорбента. Эффективность процесса определяется высокой емкостью и селективностью адсорбента по отношению к САВ, так и полнотой восстановления его активности после регенерации. На основе литературного обзора для данной работы выбран алюмосиликатный адсорбент марки АС-230Ш двух типов: тип «Б» (размер фракции 0,0-0,2 мм) и тип «В» (размер фракции 0,2-1,6 мм), который

обладает наибольшей адсорбируемостью по отношению к САВ и емкостью в сравнении с другими адсорбентами [3,4]. Для регенерации не требуется каких-либо дополнительных реагентов, в процессе эксплуатации адсорбент практически не расходуется [5].

Первая стадия процесса – адсорбция – осуществляется в колонке высотой 900 мм и внутренним диаметром 29 мм, заполненной алюмосиликатным сорбентом. Процесс проводится при температуре 20 - 25°C и атмосферном давлении. После завершения первой стадии, через заполненный адсорбент в течение некоторого времени продувается азот (расход азота 1,4 л/мин, давление в колонке 0,5 атм) для десорбции поглощенных веществ. Полная регенерация адсорбента от смолисто-асфальтовых веществ проводилась в печи при 500°C в течение 15-20 часов.

Первая серия опытов осуществляется на послойно заполненной адсорбентом колонке, в массовом соотношении: тип «В»: тип «Б»: тип «В» = 15:70:15. Объем заполнения колонки адсорбентом 500 мл. В качестве исходного сырья используется отработанное дизельное топливо. В ходе процесса последовательно загружено 15 проб массой 200 г (масса первой пробы - 400г), далее следует стадия регенерации и аналогично загружается еще 12 проб. Были измерены параметры выходящего потока, достаточных для определения степени очистки. Цвет нефтепродуктов является внешним визуальным

показателем их химического состава. Так, смолы и асфальтены обладают сильными красящими свойствами, наличие в нефтепродукте даже малого количества САВ оказывает заметное влияние на цвет продукта [6,7]. В результате изменение параметров топлива представлены в таблице 1.

Вторая серия опытов осуществляется аналогичным образом, за исключением того, что в качестве исходного сырья используется дизельная фракция, полученная на установке термоокислительного крекинга. В результате изменение характеристик топлива представлено в таблице 2.

В данной серии опыта загружено меньшее количество проб, связанное с тем, что дизельное топливо после термоокислительного крекинга содержит большее количество смолисто-асфальтовых веществ, следовательно, поры сорбента быстрее заполняется данными молекулами.

Третья серия опытов осуществляется аналогично второй серии, за исключением того, что исходная дизельная фракция, полученная на установке термоокислительного крекинга, отличается фракционным составом. В результате изменение характеристик топлива представлено в таблице 3.

Таблица 1. Изменение параметров топлива в результате первой серии очистки

№ пробы	Плотность, кг/м ³	Содержание серы, %масс.	Цветность, шкала Гарднера	№ пробы	Плотность, кг/м ³	Содержание серы, %масс.	Цветность, шкала Гарднера
<i>исходное</i>	840,0	1,4818	17,3	14	840,2	1,3952	11,4
1	817,5	0,7117	2,5	15	839,5	1,4978	11,6
2	833,5	1,4500	4,7	16	809,7	0,5406	0,2
3	836,5	1,4423	6,0	17	836,7	1,3216	0,9
4	837,5	1,5019	5,8	18	836,9	1,4046	3,1
5	837,6	1,5275	7,2	19	838,1	1,5732	4,1
6	837,4	1,5676	7,6	20	837,7	1,6159	5,2
7	836,6	1,6263	7,4	21	837,0	1,6268	5,5
8	837,2	1,5571	6,3	22	838,3	1,5590	6,1
9	839,4	1,6589	8,0	23	837,3	1,5603	6,2
10	839,8	1,6263	10,0	24	837,6	1,5520	6,5
11	839,9	1,5540	10,4	25	838,6	1,5345	7,2
12	839,6	1,5404	10,7	26	838,1	1,5302	8,2
13	840,0	1,5295	11,1	27	838,8	1,4916	9,9

Таблица 2. Изменение параметров топлива в результате второй серии очистки

№ пробы	Плотность, кг/м ³	Содержание серы, %масс.	Цветность, шкала Гарднера
<i>Исходное</i>	864,2	0,5896	17,8
1	832,5	0,2332	0,8
2	855,6	0,5187	4,3
3	858,3	0,7353	7,7
4	859,2	0,7279	10,4

Таблица 3. Изменение параметров топлива в третьей серии опыта

№ пробы	Плотность, кг/м ³	Содержание серы, %масс.	Вязкость кинематическая при 20°C, мм ² /с
<i>исходное</i>	842,9	0,3570	3,847
1	825,0	0,1562	3,215
2	841,6	0,1954	2,804
3	841,7	0,2513	3,215
4	841,9	0,3156	3,226
5	842,2	0,3520	2,830
6	842,0	0,3364	3,192
7	842,0	0,3298	3,308
8	841,7	0,3266	3,163

В ходе данного исследования рассматривается другой вариант загрузки сорбента АС-230Ш тип «В» объемом 220мл. Производится загрузка затемненного дизельного топлива, однако добиться желаемой степени очистки не удается: цвет очищаемого топлива ухудшается быстрее, чем в первом варианте загрузки сорбента, поэтому решено использовать рецикл. Очищенная проба нефтепродукта вновь направляется на регенерированный сорбент. Параметры очищенного топлива представлены в таблице 4.

Полученные результаты показывают, что при комбинированном использовании двух типов адсорбента по сравнению с только одним, увеличивается степень очистки от нежелательных примесей. Использование рецикла позволяет улучшить показатели топлива, при этом также уменьшается концентрация сероосадков.

В ходе исследования также определено изменение сорбирующей способности после регенерации адсорбента. Данные приведены на рисунке 1.

Таблица 4. Изменение параметров топлива в четвертой серии опыта

№ пробы	Плотность, кг/м ³	Содержание серы, %масс.	Цветность, шкала Гарднера
Исходное	840,0	1,4818	17,3
1 цикл очистки	835,25	1,4197	7,8
2 цикл очистки	830,30	1,2899	5,1
3 цикл очистки	825,05	1,0973	3,6

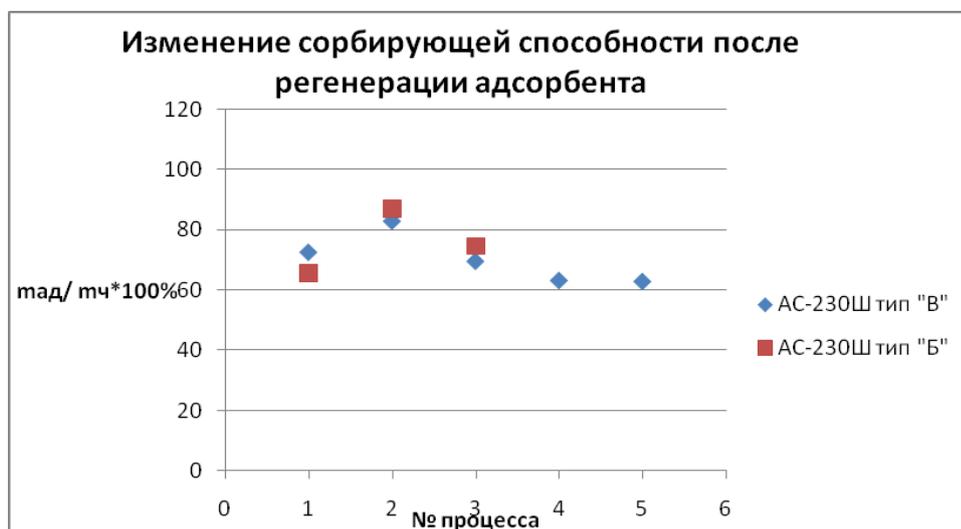


Рисунок 1 – Изменение сорбирующей способности в результате регенерации адсорбента

На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что адсорбент в результате регенерации восстанавливается практически полностью. Увеличение сорбционной способности после первой регенерации объясняется тем, что адсорбент изначально содержит остатки воды, которая в процессе регенерации удаляется вместе с адсорбированным веществом.

На основании литературного обзора и полученных данных, можно сделать вывод, что данный метод очистки является привлекательным способом облагораживания топлив от примесей, который может быть использован самостоятельно, либо в комбинации с другими методами. Подбирая определенные условия проведения процесса, типы и размеры адсорбентов, можно добиться высокой селективности и степени очистки.

Список литературы.

1. Черножуков, Н.И. Технология переработки нефти и газа: в 3-х частях. Ч. 3-я. Очистка и разделение нефтяного сырья, производство товарных

нефтепродуктов/ Н.И. Черножуков. – М.: Химия, 1978. -424с.

2. Сколбо А.И., Молоканов Ю.К., Владимиров А.И., Щелкунов В.А. Процессы и аппараты нефтегазопереработки и нефтехимии- М., 2000.

3. Ахметов С.А. Технология глубокой переработки нефти и газа: учебное пособие для вузов. – Уфа:Гилем, 2002.

4. Есипова Е.В. Адсорбционная очистка дизельного газоконденсатного топлива: дис. канд. техн. наук – М., 2015. - С. 24.

5. Лукин Д.В. Регенерация адсорбентов – Л.: Химия, 1983.

6. Топлива, смазочные материалы, технические жидкости. Ассортимент и применение: Справ. изд/ К.М. Бадыштова, Я.А. Берштадт, Ш.К.Богданов и др.; Под ред. В.М..Школьников. – М.: Химия, 1989. – 432 с.:ил.

7. Сергиенко С.Р., Таимова Б.А., Талалаев Е.И. Высокомолекулярные соединения нефти. Смолы и асфальтены. – М.: Наука, 1979. – 269 с.

УДК 547.898

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

СИНТЕЗ НОВЫХ БЕНЗОДИАЗАКРАУН-ЭФИРОВ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ХЕЛАТИРУЮЩИХ ГРУПП**Зубенко Анастасия Дмитриевна**, младший научный сотрудник, аспирант Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Россия, Москва, ул. Вавилова, д.28, e-mail: nastya.mutasova@yandex.ru;**Пашанова Анна Вячеславовна**, обучающаяся Высшего химического колледжа Российской академии наук Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва, Миусская пл., д.9;**Федорова Ольга Анатольевна**, д.х.н., профессор Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, заведующий лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова*В данной работе проведен синтез 15- и 18-членных бензодиазакраун-эфиров. По реакции N-алкилирования в их структуры введены различные по природе хелатирующие группы: карбоксильные, пиридиновые и карбоксипиридиновые. Разнообразие размера макроциклической полости и природы хелатирующих групп позволит оценить влияние тех или иных факторов на комплексообразующую способность полученных бензодиазакраун-эфиров, а также установить возможную селективность по отношению к определенным катионам металлов.***Ключевые слова:** краун-эфиры, макроциклы, комплексообразование, хемосенсоры.**SYNTHESIS OF NEW BENZODIAZACROWN ETHERS WITH VARIOUS TYPE OF CHELATING GROUPS**Zubenko A.D.¹, Pashanova A.V.², Fedorova O.A.^{1,2}¹A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia²D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia*In this work the synthesis of 15- and 18-membered benzodiazacrown ethers was carried out. By the reaction of N-alkylation various chelating groups are introduced into their structures: carboxyl, pyridine and carboxypyridine. The variety of the size of the macrocyclic cavity and the nature of the chelating groups will allow to determine the influence of various factors on the complexing properties of the benzodiazacrown ethers obtained, also to determine the possible selectivity with respect to certain metal ions.***Keywords:** crown-ethers, macrocycles, complex formation, chemosensors.

Разработка оптических химических сенсоров на катионы является одним из наиболее активно развивающихся междисциплинарных научных направлений, находящихся на стыке органической химии, супрамолекулярной химии и молекулярной оптической спектроскопии. Несмотря на большой прогресс в развитии сенсорной тематики, достигнутый за последние несколько десятилетий, поиск новых селективных комплексонов, позволяющих проводить мониторинг вредных химических веществ в окружающей среде, либо осуществлять анализ биологических объектов, все еще остается актуальным направлением исследований. Азакраун-эфиры благодаря своей способности связывать катионы щелочноземельных, переходных и тяжелых металлов не только в органических растворителях, но и воде, являются прекрасными комплексонами для хемосенсоров, обладающих широкими возможностями применения в различных сферах деятельности.

Одними из немаловажных 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

и, тем самым, способствует быстрому связыванию катиона метала. Кроме того, для увеличения устойчивости образующихся комплексов необходимо наличие дополнительных координирующих групп. Таким образом, целью данной работы является синтез бензодиазакраун-эфиров с различными по природе хелатирующими группами.

Ранее [1-4] нами была разработана оптимальная методика получения азакраун-эфиров различного строения, основанная на двухстадийном синтезе с образованием на первой стадии макроциклических диамидов с последующим их восстановлением до аминогрупп. Аналогичный способ был использован и в данной работе для получения бензодиазакраун-эфиров (схема 1). Диэтиловый эфир **1** получали из пирокатехина путем его алкилирования этиловым эфиром бромуксусной кислоты. Далее по реакции макроциклизации с соответствующими диаминами (1,5-диамино-3-оксапентаном и 1,8-диамино-3,6-оксаоктаном) получали амидные краун-эфиры **2** и **3**. Восстановления амидных групп с помощью комплекса боран-ТГФ протекало с количественным выходом. Таким образом, суммарный выход для бензодиазакраун-эфиров **4** для **5** по трем стадиям составил 78% и 59% соответственно.

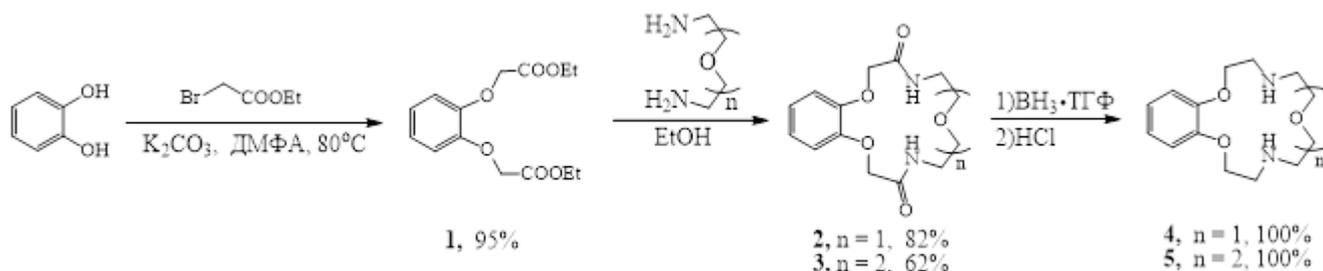
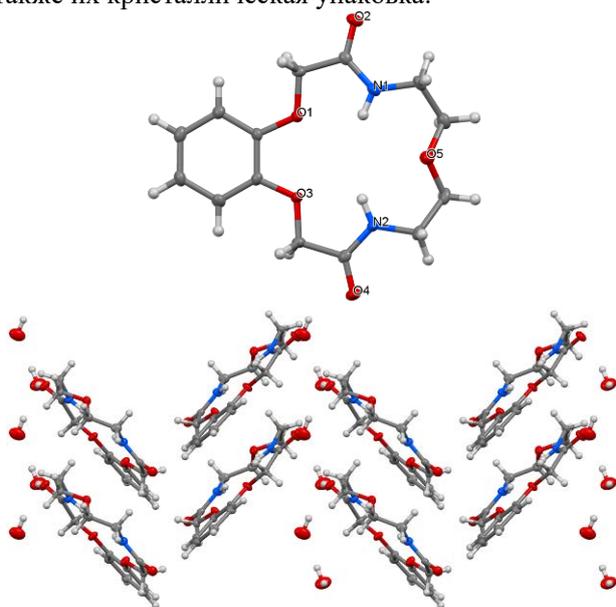


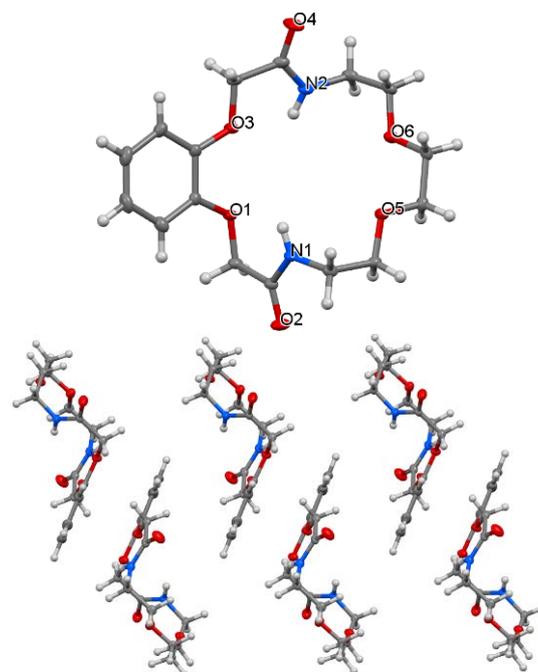
Схема 1. Синтез бензодиазакраун-эфиров.

Кристаллическая структура амидных краун-эфиров **2** и **3** была изучена методом рентгеноструктурного анализа (РСА). На рисунках 1 и 2 представлен общий вид соединений **2** и **3**, а также их кристаллическая упаковка.

Рисунок 1. Рентгеноструктурный анализ бензодиазакраун-эфира **2** и его кристаллическая упаковка.

На основе полученных результатов можно отметить, что оба соединения имеют раскрытую макроциклическую полость, что, как можно предположить, обусловлено наличием в их структуре таких жестких фрагментов, как бензольное кольцо и две амидные группы. Таким образом, комплексообразование может проходить быстрее, поскольку отсутствуют затраты энергии и времени на разворачивание макроцикла для координации катиона.

Данные РСА также позволяют предположить, что восстановленные краун-эфир **4** и **5** способны образовывать достаточно прочные комплексы с катионами металлов в водных растворах.

Рисунок 2. Рентгеноструктурный анализ бензодиазакраун-эфира **3** и его кристаллическая упаковка.

Однако, для создания более эффективных комплексов, демонстрирующих более высокие константы устойчивости их комплексов и проявляющих селективность к тем или иным катионам, необходимо введение дополнительных различных по природе и структуре координирующих групп. В основном для улучшения комплексообразующих свойств вводят карбоксильные группы. Они обеспечивают более прочное связывание катиона за счет кулоновских сил. В бензокраун-эфир **4** и **5** карбоксильные группы вводились по реакции N-алкилирования третбутиловым эфиром бромуксусной кислоты (схема 2). Сложноэфирные группы в **6** и **7** были гидролизированы при кипячении в воде с получением карбоксильных производных бензодиазакраун-эфиров **8** и **9**.

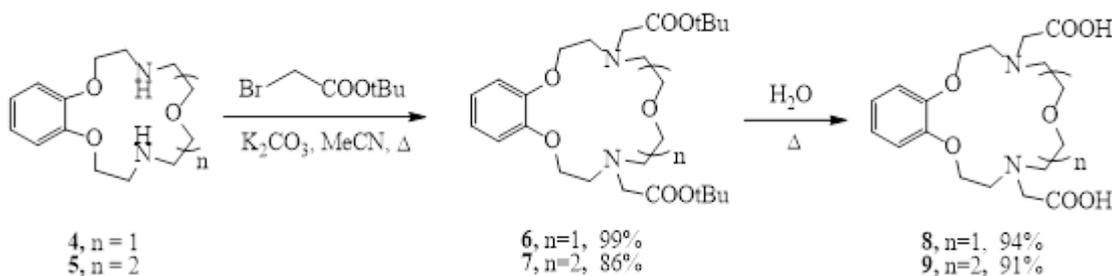


Схема 2. Введение карбоксильных групп в макроцикл.

Для карбоксильного производного бензодиазакраун-эфира **8** был получен монокристалл его комплекса со свинцом (рисунок 3). Результаты РСА показали, что катион связан со всеми гетероатомами макроцикла и расположен над плоскостью. Обе карбоксильные группы координируют катион, находясь с одной стороны макроцикла. Структура образуемого комплекса позволяет предположить его высокую прочность.

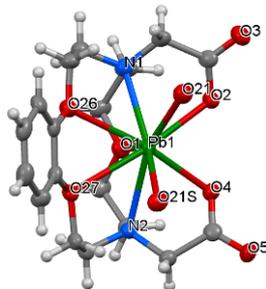


Рисунок 3. Рентгеноструктурный анализ комплекса бензодиазакраун-соединения **8** с катионом Pb^{2+} .

Пиридиновые группы в качестве хелатирующих также представляют интерес, поскольку гетероциклические атомы азота более мягкие с точки зрения теории жестких и мягких кислот и оснований Пирсона и хорошо координируют мягкие катионы тяжелых металлов и могут проявлять к ним селективность. Краун-эфиры **10** и **11** с метиленирпиридиновыми группами получали по реакции N-алкилирования 1-хлорметилпиридином

при кипячении в ацетонитриле в присутствии карбоната калия в качестве основания (схема 3).

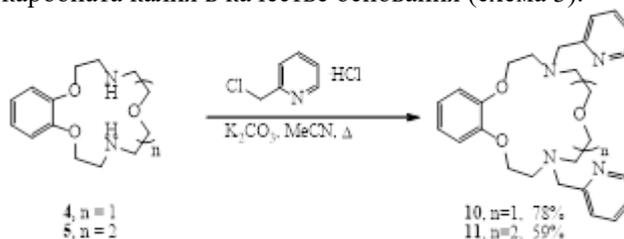


Схема 3. Введение пиридиновых групп в макроцикл.

Еще одним типом хелатирующих групп является карбоксипиридиновые. Они 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. Нами была осуществлена попытка введения таких групп в структуру краун-эфиров **4** и **5**. Использовалась методика N-алкилирования этиловым эфиром хлорметилпиридин-2-карбоновой кислоты в условиях аналогичных синтезу пиридиновых производных **10** и **11** (схема 4). Однако на данный момент выделить целевые продукты **12** и **13** с хорошим выходом не удалось. В настоящее время проводится оптимизация условий синтеза, выделения и очистки.

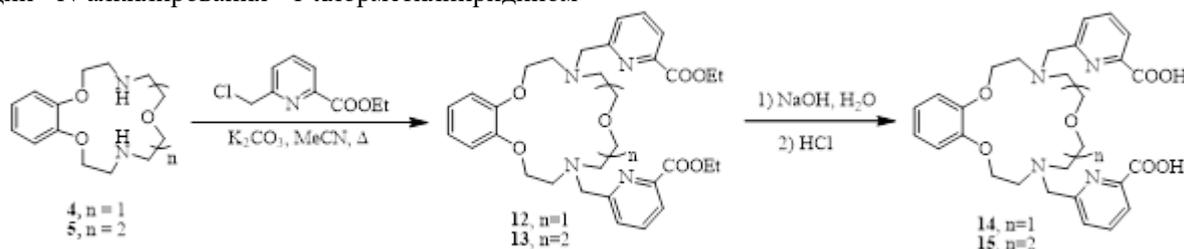


Схема 4. Введение карбоксипиридиновых групп в макроцикл.

На следующем этапе работы планируется изучение комплексообразующих свойств синтезированных соединений с катионами щелочноземельных, переходных и тяжелых металлов в водных растворах методом потенциометрического титрования. Разнообразие размера макроциклической полости и природы хелатирующих групп позволит оценить влияние тех или иных факторов на комплексообразующую способность полученных бензодиазакраун-эфиров, а также установить возможную селективность по отношению к определенным катионам металлов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ МК-57.02.2018.3.

Список литературы

1. Мутасова А.Д., Ощепков М.С., Федорова О.А. Азакраун-соединения и способы их получения // Успехи в химии и химической технологии, 2013, № 4, с. 125-129
2. Мутасова А. Д., Ощепков М. С., Ощепков А. С., Федорова О. А. Два подхода к синтезу бензотриазо-15-краун-5-эфира. // Успехи в химии и химической технологии. – 2014. – № 9. – С. 80-82.
3. Зубенко А.Д., Сараева А.Г., Фомина А.А., Устимова М.А., Ощепков М.С., Ощепков А.С. Синтез новых комплексонов для катионов тяжелых и переходных металлов на основе бензоазакраун-эфиров // Успехи в химии и химической технологии. – 2016. – № 11. – С. 39-40.
4. Зубенко А.Д., Станкова А.И., Ощепков А.С., Федорова О.А. Синтез бифункциональных производных бензоазакраун-соединений // Успехи в химии и химической технологии. – 2017. – Том 31. - № 12. – С. 51-53.

УДК 547.83 + 535.31

Игнатов П.А., Захарко М.А., Панченко П.А., Фёдорова О.А.

СИНТЕЗ FRET-ПАРЫ НАФТАЛИМИД-ФЛУОРЕСЦЕИН И ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ПЕРЕНОСА ЭНЕРГИИ В СИСТЕМЕ**Игнатов Павел Андреевич**, студент 1-го курса магистратуры факультета нефтегазохимии и полимерных материалов, e-mail: ignatov_pash@mail.ru;Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия
125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20**Захарко Марина Александровна**, аспирант, ИНЭОС РАН, Москва;**Панченко Павел Александрович**, к.х.н., с.н.с., ИНЭОС РАН, Москва;**Фёдорова Ольга Анатольевна**, д.х.н., профессор, заведующая лабораторией Фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН, Москва;Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 28.

В данной работе описан синтез *N*-азидоэтил-4-метоксинафталимида, использованного в качестве донорного компонента во FRET-паренафталимид-флуоресцеин, проведены предварительные исследования процесса переноса энергии в системе.

Ключевые слова: флуорофоры, нафталимид, флуоресцеин, перенос энергии

SYNTHESIS OF THE NAPHTHALIMIDE-FLUORESCHEIN FRET PAIR AND STUDY OF THE ENERGY TRANSFER IN THIS SYSTEM

Ignatov P.A.*, Zakharko M.A., Panchenko P.A., Fedorova O.A.

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

A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement compounds of Russian Academy of Sciences (INEOS RAS), Moscow, Russia.

This paper describes the synthesis of *N*-azidoethyl-4-methoxynaphthalimide, used as the donor component of naphthalimide-fluorescein FRET-pare, conducting preliminary studies of the energy transfer process in the system.

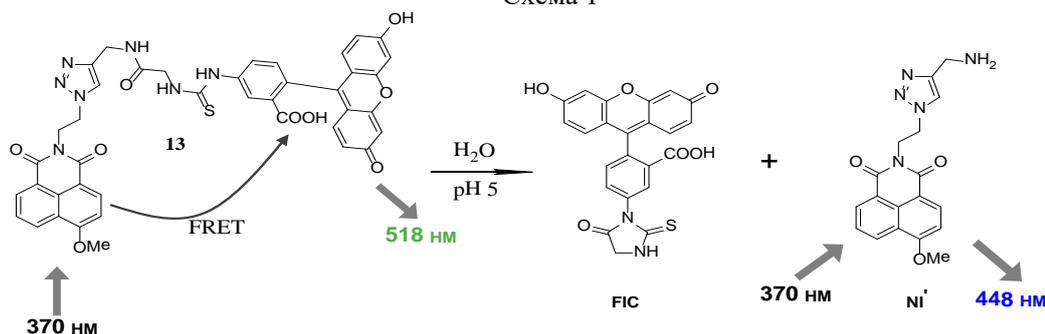
Keywords: fluorophores, naphthalimide, fluorescein, energy transfer

Безызлучательный резонансный перенос энергии поглощенного света (FRET – Förster Resonance Energy Transfer) между двумя хромофорами является одним из наиболее важных фотофизических процессов, используемых при создании оптических молекулярных устройств. В его основе лежат кулоновские взаимодействия между диполями. Данный процесс является уникальным инструментом, эффективность которого зависит от расстояния между хромофорами и их взаимной ориентации в пространстве. Обязательным элементом структуры FRET-системы является наличие двух пространственно сближенных хромофоров, один из которых является донором (D), а другой акцептором (A) энергии поглощенного света. Перенос энергии наблюдается на расстоянии 10-100 Å, при этом возбужденный электрон донора энергии возвращается в основное состояние одновременно с промотированием электрона

акцептора энергии из основного в возбужденное состояние. Для реализации резонансного переноса энергии также необходимо перекрытие спектра флуоресценции донора со спектром поглощения акцептора и взаимное соответствие электронно-колебательных уровней энергии этих хромофоров.

Основной идеей данного направления работы является синтез производного тиомочевины, содержащего с одной стороны – донор FRET-пары и FRET – акцептор с другой. Интерес к этой системе обусловлен тем, что при циклизации тиомочевин в кислой среде образуются цикл 2-тиогидантоина (схема 1). Из литературы известно, что его производные обладают разнообразными фармацевтическими свойствами и широким спектром биологической активности, в том числе есть примеры противоопухолевой и антимутагенной [1].

Схема 1



В кислой среде производное тиомочевины подвергается циклизации с образованием производного 2-тиогидантоина. При циклизации происходит разрыв FRET-пары на два отдельных флуорфорных компонента- **NI** и **FIC** (схема 1), перенос энергии между которыми становится невозможен из-за увеличения расстояния между донором и акцептором. Так предлагаемая FRET-система позволяет следить за процессом образования активной формы препарата в опухолевых клетках, так как значение pH их среды обычно ниже, чем у здоровых.

Как известно, для осуществления эффективного резонансного переноса энергии требуется выполнение двух основных условий. Первое из них

– перекрывание спектра поглощения акцептора и спектра флуоресценции донора. Второе - расстояние между хромофорами должно составлять от 10 до 100 Å. При выполнении этих условий константа скорости переноса энергии может иметь достаточно высокое значение. Для рассматриваемой (бис)хромофорной системы эти условия выполняются: спектр флуоресценции 4-метоксинафталимида демонстрирует значительное перекрывание со спектром поглощения производного флуоресцеина (рис. 1); оптимизированная методом молекулярной механики геометрия конъюгата указывает на то, что расстояние между донорным и акцепторным фрагментами – 12.8 Å (рис. 2).

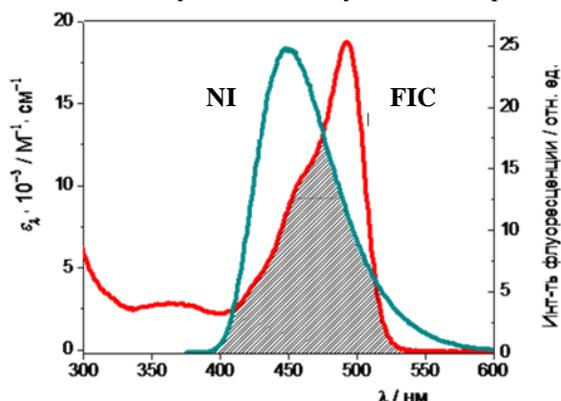


Рисунок 1. Спектр поглощения FIC (красная линия) и флуоресценции NI (синяя линия) Концентрации соединений $5 \cdot 10^{-6}$ M, растворитель метанол – вода ($v/v=1/1$). Длина волны возбуждения для NI -370 нм

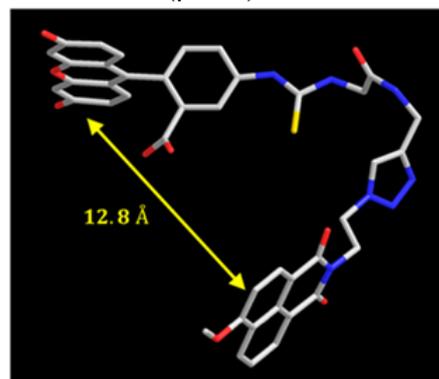


Рисунок 2. Расстояние между донорным и акцепторным фрагментами (MOFAC PM6).

Синтез соединений

Синтез N-азид производного нафталимида **NI** был осуществлен исходя из 4-бромнафталевого ангидрида — по схеме 2. N-гидроксиэтил-4-бромнафталимид- **2** - был получен при кипячении 4-бромнафталевого ангидрида с этаноламином в среде этилового спирта, в течении 6 часов.

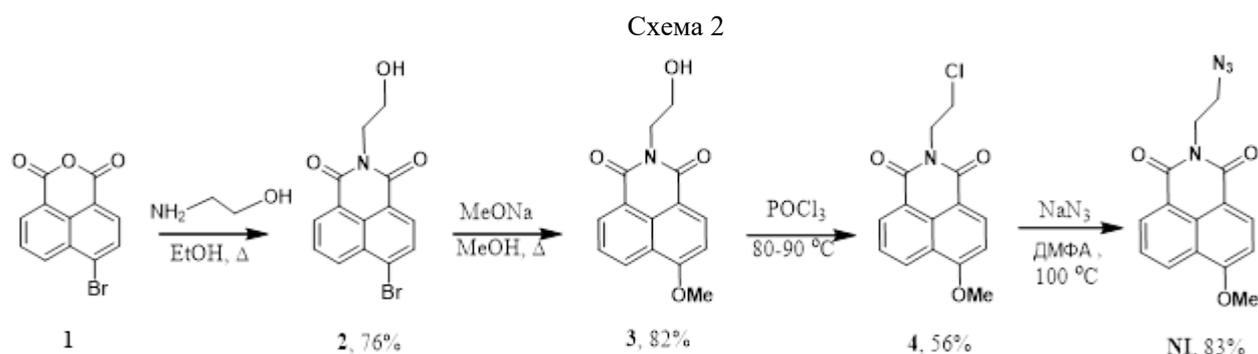
N-гидроксиэтил-4-метоксинафталимид- **3** - был получен при кипячении **2** в метаноле с избытком метилата натрия, в течении 4 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и использовали на следующей стадии.

N-хлорэтил-4-метоксинафталимид- **4** – был получен при кипячении **3** с оксихлоридом фосфора в течение 1,5 часов. По окончании реакции в реакционную массу выливают на лёд, продукт

экстрагируют хлористым метиленом. Полученный после упаривания растворителя продукт не требует дополнительной очистки и используется на следующей стадии синтеза.

N-азидоэтил-4-метоксинафталимид-**NI** – был получен при взаимодействии **4** с азидом натрия в среде N,N-диметилформаида. Реакционную массу выдерживают 6 часов при 100 °C, затем экстрагируют продукт хлороформом, промывают водой и упаривают хлороформ на роторном испарителе. Выход 83%.

Синтез флуоресцеинового компонента **FIC** и FRET-пары проводился Красновской О.О. (Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова) и Мажугой А.Г. (РХТУ им. Д.И. Менделеева)



Исследование переноса энергии в системе

При возбуждении эквимольной смеси двух хромофоров в максимум поглощения нафталиimidного фрагмента (370 нм) в спектре флуоресценции наблюдается как пик, принадлежащий фрагменту нафталиimidа (450 нм), так и небольшой пик флуоресценции флуоресцеина в области 515 нм (рис.3 б). Однако при облучении FRET-пары в этой же области мы наблюдаем тушение флуоресценции нафталиimidного фрагмента, и разгорание флуоресценции флуоресцеина. Наличие остаточного пика флуоресценции в области 450 нм при облучении

конъюгата, вероятно, связано с небольшим количеством примеси 4-метокси нафталиimidа в конъюгате NI-FIC, так как теоретически рассчитанная в рамках модели Ферстера эффективность переноса энергии составила 99.9%.

Спектры поглощения и флуоресценции соединения FIC представлены на рисунке 4. В кислых условиях флуоресцеин изменяет свой спектр поглощения и интенсивность его флуоресценция падает. Мы предполагаем, что это происходит из-за протонирования карбоксильной группы при добавлении кислоты. Такие эффекты известны в литературе [2].

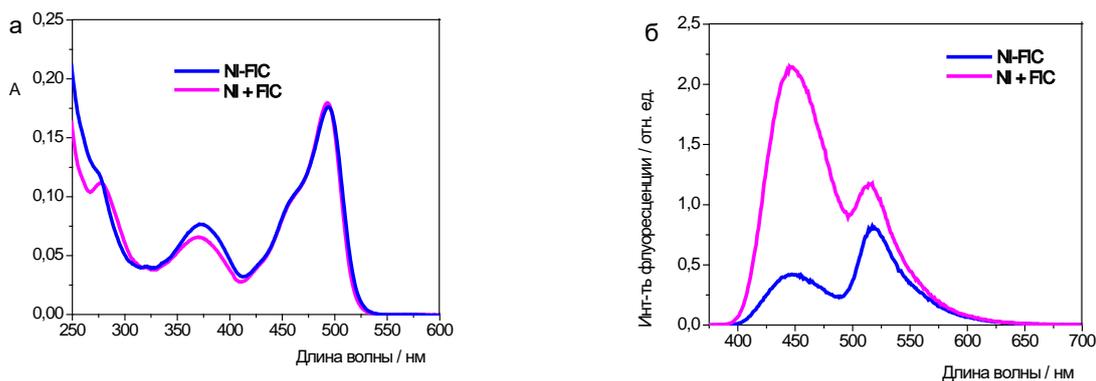


Рисунок 3. Спектры поглощения (а) и флуоресценции (б) соединения NI-FIC и эквимольной смеси флуорофоров NI и FIC («NI+FIC») в смеси метанол – вода (v/v = 1:1). Концентрации соединений $5 \cdot 10^{-6}$ М. Длина волны возбуждения 370 нм.

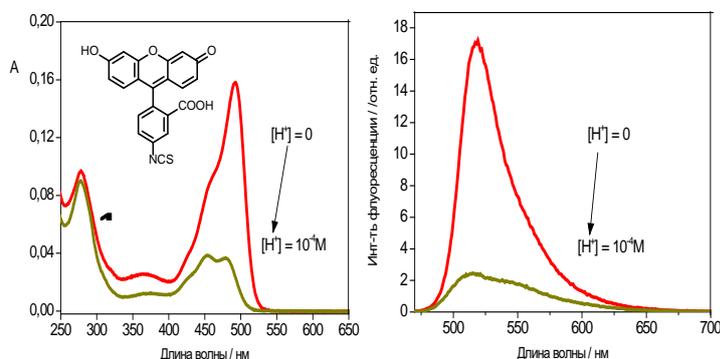


Рисунок 4. Спектры поглощения и флуоресценции соединения FIC. Концентрация $5 \cdot 10^{-6}$ М, растворитель – метанол-вода (v/v=1/1). Длина волны возбуждения 460 нм

Предварительные исследования показали, что в присутствии кислоты происходит изменение цвета флуоресценции раствора с желто-зеленого на ярко-голубой (рис.5), что можно связать с протеканием кислотно-катализируемой циклизации, в результате которой происходит образование двух индивидуальных хромофоров, не связанных ковалентной связью. При этом возбуждении резонансный перенос энергии становится невозможен из-за увеличения расстояния между донором и акцептором.

Таким образом, полученное соединение демонстрирует высокоэффективный перенос энергии, который подавляется в результате образования активной формы препарата и оно может

быть использовано для последующих экспериментов на клеточных средах.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта МК-57.02.2018.3.

Список литературы

1. Fangrui W., Hong J., Baisong Z., Mari K., Yuan Y., Chao Z., Xiao-Nan L., Yongcheng S. Inhibition of Cancer-Associated Mutant Isocitrate Dehydrogenases by 2-Thiohydantoin Compounds. J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 58. – P. 6899–6908.
2. B. Valeur. Molecular Fluorescence: Principles and Applications, 2006. –P.247.

УДК 547-32

Князев Д.С., Дубровский В.С., Чернышев Д.О., Варламова Е.В., Сучков Ю.П.

ИССЛЕДОВАНИЕ СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЕГИДРАТАЦИЕЙ БУТИЛЛАКТАТА**Князев Дмитрий Сергеевич**, аспирант 2 курса факультета нефтегазохимия и полимерные материалы, e-mail: dimkknyazev@yandex.ru;**Дубровский Виталий Сергеевич**, аспирант 1 курса факультета нефтегазохимия и полимерные материалы;**Чернышев Денис Олегович**, аспирант 3 курса факультета нефтегазохимия и полимерные материалы;**Варламова Елена Владиславовна**, ведущий инженер кафедры технология основного органического и нефтехимического синтеза;**Сучков Юрий Павлович**, к.т.н., доцент кафедры технология основного органического и нефтехимического синтеза

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

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

Разработка и исследование технологии, включающей в себя получение бутилового эфира молочной кислоты ферментацией растительного сырья и ее дальнейшую каталитическую дегидратацию в акриловую кислоту. Целью данной работы является изучение поведения данных каталитических систем при использовании в качестве исходного сырья бутиллактата с н-бутанолом.

Ключевые слова: акриловая кислота, бутиллактат, бутиловый эфир акриловой кислоты.

STUDY OF THE METHOD OF PRODUCING ACRYLIC ACID BY BUTYL-ACLATATE DEHYDRATION

Knyazev D.S., Varlamova E.V., Dubrovsky V.S., Chernyshev D.O., Suchkov U.P.

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

Development and research of technology, including the production of butyl ester of lactic acid by fermentation of plant material and it's further catalytic dehydration into acrylic acid. The aim of this paper is to study the behavior of these two different catalytic systems using butyl lactate with n-butanol as initial mixture.

Keywords: acrylic acid, butyl lactate, butyl acrylate.

Акриловая кислота (АК) является важным химическим полупродуктом, потребление и производство которого неуклонно растет. Это подталкивает ученое сообщество к поиску новых технологий получения акриловой кислоты из возобновляемого сырья. Такое направление получения АК наиболее интересно для стран, не обладающих обширными запасами углеводородов или имеющие ограниченный доступ к ним (газ, нефть и т.д.).

В виду этого, перспективным направлением является получение акриловой кислоты дегидратацией не только молочной кислоты (МК), производимой в настоящее время

микробиологическим способом из углеводного сырья, но и дегидратацией сложных эфиров молочной кислоты, в частности бутиллактата (БЛ), получаемой напрямую из ферментативной субстанции минуя стадию выделения молочной кислоты, путем этерификации лактата аммония бутанолом.

Разработка такой гибридной технологии, включающей, в себя получение бутилового эфира молочной кислоты ферментацией растительного сырья и ее дальнейшую каталитическую дегидратацию в акриловую кислоту представлено на схеме 1.

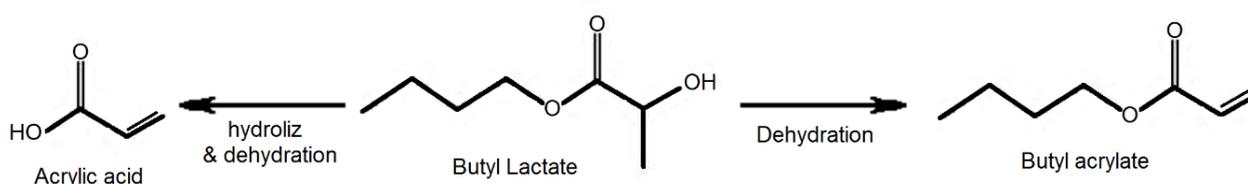


Схема 1. Процесс превращения бутиллактата в акриловую кислоту и её эфир.

Из доступной научно-технической информации по дегидратации МК на цеолитах [1] и выполненным нами ранее исследований по дегидратации метиллактата (МЛ) на фосфатных катализаторах [2] следует, что цеолитные катализаторы показывают высокую избирательность по целевым продуктам, но слишком быстро теряют свою каталитическую активность. В свою очередь фосфатные катализаторы значительно медленнее дезактивируются при средней избирательности по целевым продуктам. Целью данной работы является изучение поведения данных каталитических систем при использовании в качестве исходного сырья бутиллактат с бутанолом.

С учетом анализа недостатков известных катализаторов и результатов, полученных при дегидратации МЛ на смесевых катализаторах (пирофосфатов щелочноземельных металлов, структурированных силикагелем), для исследования реакции дегидратации БЛ был синтезирован образец катализатора $BaPP/MgPP/SiO_2$ (молярное соотношение 1:1:1). Для сравнения, в качестве

цеолитного катализатора был выбран цеолит типа NaY.

Исследования проводили в вертикальном трубчатом реакторе с неподвижным слоем катализатора объемом 5 мл при атмосферном давлении в токе азота при 370-390°C и времени контакта 1 сек. БЛ подавали в реактор в смеси с бутанолом в массовом соотношении 20:80.

Состав продуктов определяли с использованием ГХ, совмещенной с масс-спектроскопией и ВЭЖХ. В ходе анализа возникали неточности в связи с повышенным содержанием бутанола в системе. Для этого была организована отгонка бутанола под вакуумом, что позволило точно узнать содержание целевых продуктов. В качестве целевого продукта помимо акриловой кислоты учитывался образующийся бутилакрилат (БА). Активность и избирательность катализаторов оценивали по конверсии бутиллактата ($X_{БЛ}$, %) и селективности образования акриловой кислоты ($S_{АК}$, %) и бутилакрилата ($S_{БА}$, %) (таблица 1).

Таблица 1. Параметры процесса для катализаторов в зависимости от времени.

Время, мин	NaY			BaPP/MgPP/SiO ₂		
	X(БЛ),%	S(АК),%	S(БА),%	X(БЛ),%	S(АК),%	S(БА),%
60	90.9	43.5	4.2	53.5	19.3	11.4
120	96.3	44.3	5.3	35.2	33.2	19.5
180	57.5	42.6	6.9	30.9	34.5	19.1
240	14.0	40.9	12.1	30.3	37.8	20.9
60	90.9	43.5	4.2	53.5	19.3	11.4

Проведенные исследования показали, что цеолит NaY быстро дезактивируется в ходе экспериментов. Снижение конверсии за 4 часа происходит с 91% до 14% и продолжает снижаться дальше. Это вероятно вызвано высоким закоксовыванием на поверхности катализатора. У фосфатного катализатора $BaPP/MgPP/SiO_2$ конверсия БЛ за 3 часа снижается с 54% до 30% и далее остается стабильной. Это можно наблюдать на графике (рисунок 1).

Средняя суммарная селективность по целевым продуктам (АК и БА) за время реакции на NaY составила 49.5% и на фосфатном катализаторе 53.5%. На графике (рисунок 2) представлена зависимость селективности от времени эксперимента на двух катализаторов по продуктам АК и БА.

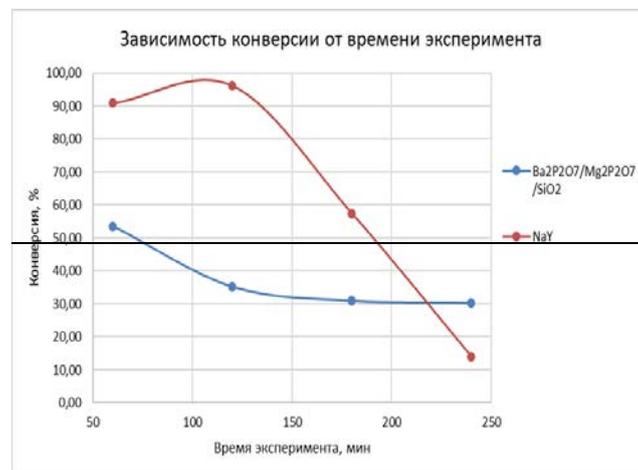


Рисунок 1. Зависимость конверсии от времени эксперимента

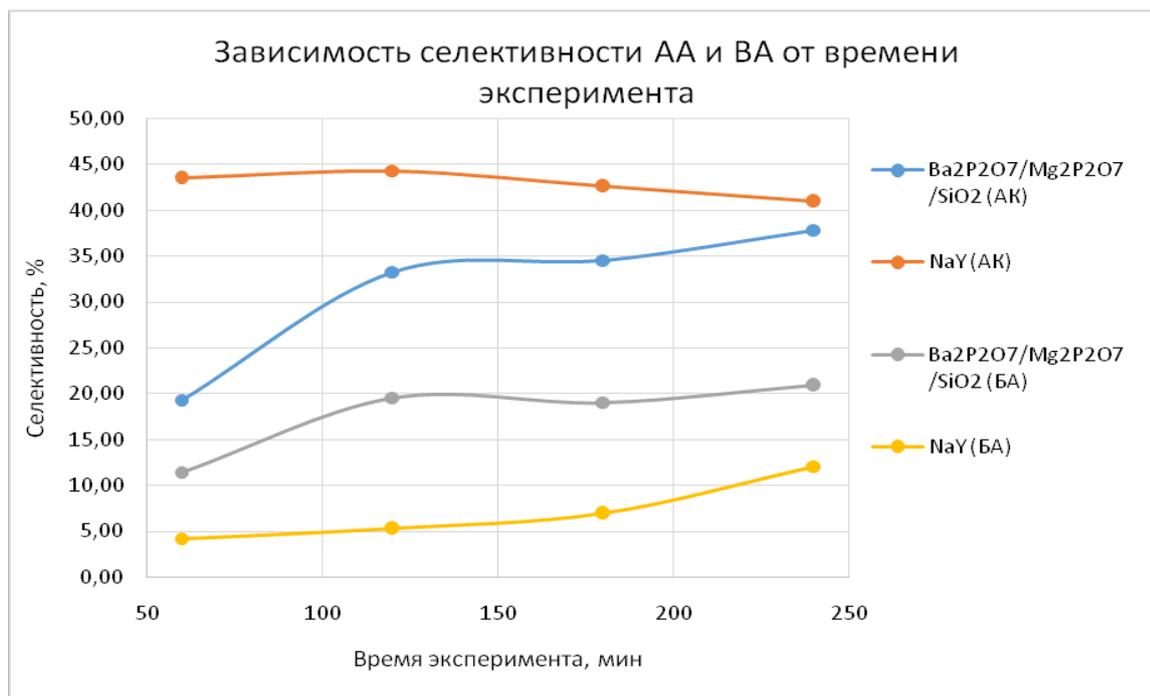


Рисунок 2. Зависимость селективности двух продуктов АК и БА от времени эксперимента.

На графике хорошо видно, что селективности по акриловой кислоте и бутилакрилату на солевом катализаторе BaPP/MgPP/SiO₂ выше, чем на катализаторе NaY. При этом на данном катализаторе не наблюдается резкая потеря конверсии от времени. В ходе процесса на катализаторе NaY протекают побочные реакции с образованием воды. В виду того, что бутиллактат не растворяется в воде, конечная смесь продуктов расслаивалась на две фазы, что приводит к затруднениям проведения анализа. Были опробованы две методики анализа реакционной массы спредварительным отгоном легколетучих компонентов или с разбавлением реакционной смеси бутанолом до полного растворения воды.

Были проведены исследования на воспроизводимость экспериментов на солевом катализаторе для проверки сходимости результатов и возможности регенерации катализатора после многократных регенераций. Данный катализатор не теряет своей активности в течении 10 экспериментов по 4 часа, между которыми проводилась 40-

минутная регенерация при температуре 480°C. Таким образом, дальнейшие исследования реакции дегидратации бутиллактата в акриловую кислоту и бутилакрилат необходимо продолжить с использованием фосфатных катализаторов.

Список литературы

1. Peng Sun, Dinghua Yu, Zhenchen Tang, HengLi, and He Huang, NaY Zeolites Catalyze Dehydration of Lactic Acid to Acrylic Acid: Studies on the Effects of Anions in Potassium Salts, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2010, 49, 9082–9087.
2. Д.О. Чернышев, В.С. Дубровский, Е.В. Варламова, Ю.П. Сучков, Д.В. Староверов. Исследование смесевых фосфатных катализаторов в процессе дегидратации метиллактата до акриловой кислоты // XI Конкурс проектов молодых ученых (В рамках Международной выставки химической промышленности и науки «Химия-2017», 23-26 октября 2017 г.): тезисы докладов. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2017. – 180 с. – С. 72-73. ISBN 978-5-7237-1555-4, Москва, 24 октября, 2017.

УДК 547.781.1

Красноперова П.С., Басанова Е.И., Никитина П.А.

РЕАКЦИЯ 5-АЦЕТИЛ-1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛОВ С БЕНЗАЛЬДЕГИДАМИ

Красноперова Полина Сергеевна, обучающийся 4 курса бакалавриата факультета нефтегазохимии и полимерных материалов

Басанова Елизавета Ивановна, обучающийся 1 курса магистратуры факультета нефтегазохимии и полимерных материалов

Никитина Полина Андреевна, к.х.н., ведущий инженер кафедры технологии тонкого органического синтеза и химии красителей, E-mail: polinandrevna@yandex.ru;

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

125047, Москва, Миусская пл., 9

Изучена реакция 5-ацетил-1-гидроксиимидазолов с бензальдегидами. В качестве потенциальных противовирусных препаратов получены новые гетероциклические аналоги халкона, содержащие фрагмент 1-гидроксиимидазола. Рассмотрены спектральные особенности новых соединений. Показано, что новые халконы существуют в виде транс-изомеров.

Ключевые слова: 1-гидроксиимидазолы; 5-ацетилимидазолы; бензальдегиды; халконы; альдольно-критоновая конденсация; ^1H ЯМР спектроскопия

REACTION OF 5-ACETYL-1-HYDROXYIMIDAZOLES WITH BENZALDEHYDES

Krasnoperova P.S., Basanova E.I., Nikitina P.A.

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

Reaction of 5-acetyl-1-hydroxyimidazoles with benzaldehydes has been studied. New heterocyclic chalcone analogues containing 1-hydroxyimidazole moiety have been obtained as potential anti-viral molecules. Spectral features of the novel compounds have been considered. It has been shown that new chalconoids exist as trans-isomers.

Key words: 1-hydroxyimidazoles, 5-acetylimidazoles; benzaldehydes; chalcones; aldol condensation; ^1H NMR spectroscopy

Поиск новых потенциально биологически-активных соединений является одной из актуальных задач современной органической химии. Отдельный интерес представляет синтез гетероциклических соединений, особенно тех классов, которые ранее были недооценены в качестве объектов обширных скринингов. Подобными соединениями являются, в числе прочих, производные 1-гидроксиимидазола. Известно, что они проявляют различные виды биологической активности (см. обзор [1]), но целенаправленного скрининга производных 1-гидроксиимидазола в качестве, например, противовирусных препаратов (как и других видов активностей) ранее не проводилось.

Целью настоящего исследования является синтез новых аналогов халконов, содержащих фрагмент 1-гидроксиимидазола. Ароматическая система халкона относится к потенциально фармакофорным фрагментам. Сами халконы принадлежат к семейству флавоноидов и проявляют широкий спектр биологических активностей. Также следует отметить, что халконы являются прекурсорами в синтезе гетероциклических соединений, таких как бензодиазепины, пиразолонны и т.д.

Объединение в молекуле фармакофорных фрагментов халкона и 1-гидроксиимидазола может привести к перспективным результатам.

Ранее нами было показано [2], что гетероциклический аналог халкона, содержащий фрагменты 1-гидроксиимидазола и хромена (структура приведена на Рисунке 1), обладает биологической активностью против вируса оспы ($\text{IC}_{50} = 1,249$). Возможно, наличие в молекуле хроменого цикла может быть причиной достаточно высокой ($\text{TC}_{50} = 30,906$) цитотоксичности данного соединения. Исходя из этого, задачей дальнейшей работы является синтез ряда халконов, содержащих фрагмент 1-гидроксиимидазола без бензопиранового цикла и испытание их противовирусной активности.

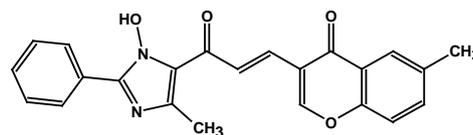


Рисунок 1. Структура гетероциклического аналога халкона, обладающего активностью против вируса оспы ($\text{SI} = 24.74$)

Одним из способов синтеза халконов является альдольно-критоновая конденсация [2].

Первоначально были синтезированы 5-ацетил-1-гидроксиимидазолы *1a-d*, содержащие в положении 2 фенильный заместитель с различными

функциональными группами и в положении 5 – ацетильную группу, по которой в дальнейшем пойдёт реакция альдольно-кетоновой конденсации.

Производные *1a-d* были получены конденсацией исходных альдегидов с монооксимом пентантриона и ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре и длительной выдержке (около недели) (Схема 1) по известным методикам и методикам, им аналогичным [3,4]. Выходы представлены в Таблице 1.

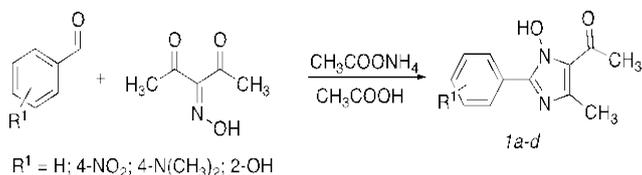


Схема 6. Получение 1-гидроксиимидазолов.

Синтезированные 1-гидроксиимидазолы *1a-d* были полностью охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа

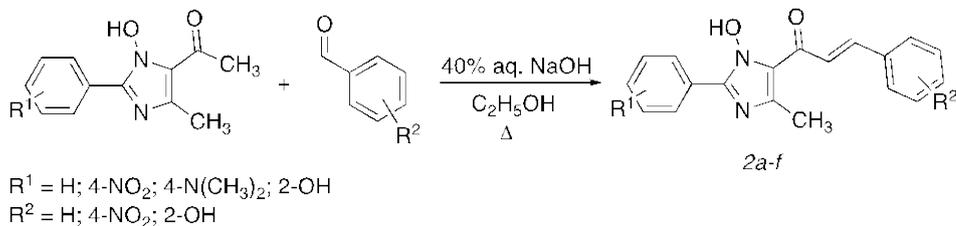


Схема 8. Конденсация 5-ацетил-1-гидроксиимидазолов с альдегидами.

Реакцию проводили в этиловом спирте в присутствии 40% раствора NaOH при кипении реакционной массы и длительной выдержке по аналогии с ранее оптимизированными условиями подобного рода конденсации для 5-ацетилимидазолов [2]. Соотношение субстрат : NaOH = 1 : 3. Выходы представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Выходы халконов *2a-f*.

№	R ¹	R ²	Выход, %
<i>2a</i>	H	H	13
<i>2b</i>	H	4-NO ₂	29
<i>2c</i>	4-NO ₂	4-NO ₂	22
<i>2d</i>	4-N(CH ₃) ₂	4-NO ₂	3
<i>2e</i>	H	2-OH	28
<i>2f</i>	2-OH	2-OH	16

При использовании вместо гидроксида натрия в качестве основного катализатора органических оснований, таких как пиридин или пиперидин, конденсация не идёт – из реакционной массы выделяют исходные вещества. Наличие донорного заместителя (диметиламиногруппы) в системе исходного 5-ацетил-1-гидроксиимидазола в случае получения производного *2d* приводит к значительному снижению выхода целевого халкона.

Таблица 1. Выходы 1-гидроксиимидазолов *1a-d*.

№	R ¹	Выход, %
<i>1a</i>	H	33
<i>1b</i>	4-NO ₂	65
<i>1c</i>	4-N(CH ₃) ₂	14
<i>1d</i>	2-OH	39

Исходный монооксим пентантриона был получен нитрозированием 2,4-пентандиона нитритом натрия в разбавленной серной кислоте по известной методике [4] (Схема 2).

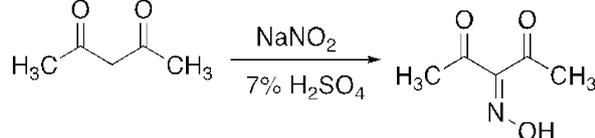


Схема 7. Нитрозирование 2,4-пентандиона.

Конденсацией 5-ацетил-1-гидроксиимидазолов *1a-d* с бензальдегидами были получены халконы *2a-f* (Схема 3).

Интересно, что наличие в положении 2 альдегидов донорной гидроксигруппы не оказывает значительного на протекание конденсации (получение аналогов халкона *2e* и *2f*), тогда как с ванилином, содержащим две донорные функциональные группы (Рисунок 2), реакция не идёт.

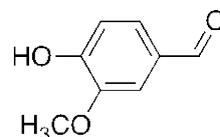


Рисунок 2. Структура ванилина (4-гидрокси-3-метоксибензальдегида).

Новые аналоги халкона *2a-f* были полностью охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа. В спектрах ¹H ЯМР производных *2a-f* сигналы протонов у двойной связи проявляются как дублеты с константой спин-спиновой взаимодействия ~ 15,6 Гц, что говорит о существовании данных молекул в виде *транс*-изомеров.

В качестве примера на Рисунке 2 представлен спектр ¹H ЯМР гетероциклического аналога халкона *2f*, зарегистрированный в DMSO-D₆. Дублеты при

8,35 м.д. и 8,05 м.д. (выделены на рисунке 1 прямоугольником), соответствуют протонам при двойной связи *транс*-изомера, константа спин-спинового взаимодействия составляет 16,0 Гц.

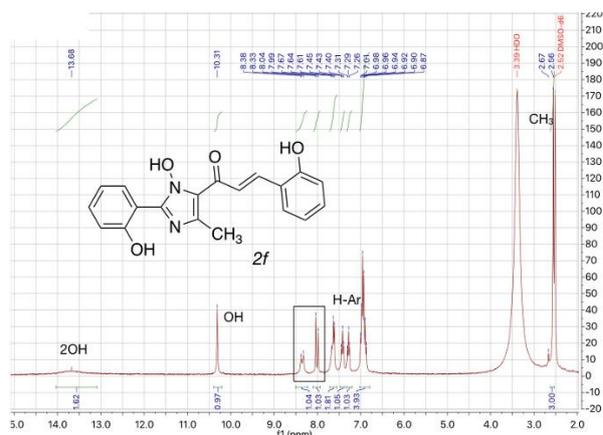


Рисунок 3. ^1H ЯМР спектр халкона *2f*, зарегистрированный в дейтерированном ДМСО.

В масс-спектрах гетероциклических аналогов халкона *2a-e* помимо пика молекулярного иона [M] имеется также пик [M-17], что характерно для 1-гидроксиимидазолов, структуры которых стабилизированы внутримолекулярной водородной связью. В данном случае это водородная связь между карбонильной группой в положении 5 и гидроксигруппой в положении 1 имидазола. В масс-спектре халкона *2f* помимо пика молекулярного иона [M] наблюдается также пик [M-18].

Все синтезированные новые гетероциклические аналоги халкона *2a-f* будут переданы на испытания противовирусной активности в ФГБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (Кольцово, Новосибирская обл.).

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-33-00442.

Список литературы

1. 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.
2. Басанова Е.И., Никитина П.А., Колдаева Т.Ю., Перевалов В.П. Производные 5-ацетилимидазола в реакции альдольно-кетоновой конденсации // Актуальные проблемы органической химии: тезисы докл. Всерос. молодежной школы-конференции (Новосибирск-Шерегеш, 09-16 марта 2018 г.). – Новосибирск, 2018. – С. 102.
3. Никитина П.А. Синтез, особенности строения и некоторые свойства 5-карбонилзамещенных 1-гидроксиимидазолов: дис.... канд. хим. наук. — М. 2015.
4. 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.

УДК661.743.24

Меньщикова А.А., Филатова Е.В., Варламова Е.В., Сучков Ю.П.

ПЛАСТИФИКАТОРЫ НА ОСНОВЕ ЭФИРОВ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ: ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СВОЙСТВ

Меньщикова Анна Александровна, магистрант 2 курса кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза, e-mail:anna.menshnikova.94@mail.ru;

Филатова Екатерина Владимировна, магистрант 1 курса кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза;

Варламова Елена Владиславовна, ведущий инженер кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза;

Сучков Юрий Павлович, к.т.н., доцент кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза;

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

В настоящее время остро стоит вопрос безопасности полимеров для человека и окружающей среды. Предложены методы синтеза и перспективы использования малотоксичных пластификаторов, полученных из возобновляемого растительного сырья, а именно эфиров янтарной кислоты.

Ключевые слова: эфиры янтарной кислоты, алкоголиз, бутанол, бутоксиэтанол, пластификаторы.

PLASTICIZERS BASED ON ESTERS OF SUCCINIC ACID: PRODUCTION AND STUDY OF THEIR PROPERTIES

Menshchikova A.A., Filatova E.V., Varlamova E.V., Suchkov Yu.P.

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

Today the problem of the safety of polymers for man and the environment is acute. The methods of synthesis and use prospects low-toxicity plasticizers derived from renewable resources, namely, succinic acid esters are discussed.

Keywords: succinic acid esters, alcoholysis, butanol, butoxyethanol, plasticizers.

К пластификаторам относят вещества, вводимые в полимерные материалы с целью улучшения показателей пластичности и эластичности в ходе эксплуатации или переработки. В настоящее время используются около 50-100 различных типов пластификаторов. В 2006 году для поливинилхлорида (ПВХ) было использовано около $5,8 \times 10^9$ кг пластификаторов, среди которых около 75% пришлось на долю фталатов. В значительно меньших количествах используются сложные эфиры адипиновой, терефталевой, себадиновой, акриловой, и других кислот. Но исследования показали, что фталатные пластификаторы, такие как диэтилфталат (DEP), ди-н-бутилфталат (DBP), и ди(2-этилгексил)фталат (DEHP) могут влиять на организм человека, негативно воздействуя на репродуктивную функцию[1].

В связи с усилением требований к безопасности полимеров для здоровья человека и окружающей среды, расширяется исследовательская деятельность по синтезу и использованию пластификаторов, полученных из растительного сырья, с низкой токсичностью, низкой миграцией и хорошей совместимостью с полимерными материалами. Стало известно, что эфиры янтарной кислоты, полученной микробиологическим путем, являются малотоксичными и хорошо биodeградируемыми в окружающей среде, что позволит использовать их в производстве пластических соединений для

упаковки пищевых продуктов и лекарственных средств[2].

Авторами статьи [3] были проведены исследования пластических свойств диэтилсукцината (DES), дибутилсукцината (DBS), дигексилсукцината (DHS) и диоктилсукцината (DOS), которые показали, что DHS и DOS уменьшают температуру стеклования при низких концентрациях. Что касается DES и DBS, то они оказались менее эффективны. Кроме того, авторы показали, что использование смеси высших (дидецил, дидодецил) и низших сукцинатов (DES, DHS, DOS) более эффективно для пластификации ПВХ, чем использование индивидуальных эфиров янтарной кислоты.

Для изучения свойств индивидуальных сукцинатов с целью использования их в качестве пластификаторов, на первом этапе работы, согласно методике, предложенной авторами статьи [4], по реакции переэтерификации диметилового эфира янтарной кислоты соответствующими спиртами (бутанол и бутоксиэтанол) были получены образцы дибутилсукцината (ДБС) и ди-2-бутоксиэтилсукцината (ДБЭС), с последующей очисткой и выделением вакуумной ректификацией.

Результаты проведенных испытаний полученных индивидуальных сукцинатов по «ГОСТ 8728-88 Пластификаторы. Технические условия» и сравнение их свойств со свойствами диоктилфталата (ДОФ) приведены в таблице 1.

Таблица 1. Свойства сложных эфиров янтарной и фталевой кислот.

Наименование показателя	ДОФ	ДБС	ДБЭС
Цветность, ед. Хазена, не более	40	19	11
Плотность, г/см ³ (20 ^{°С})	0,982-0,986	0,975	1,015
Массовая доля летучих веществ, %	0,1	0,7	0,1
КТР*, ^{°С}	118	118-120	137

Из таблицы видно, что ни один из индивидуальных образцов не соответствует требованиям ГОСТ. Поэтому на втором этапе работы проводились серии экспериментов по получению смесевых композиций разного состава, состоящих из ДБС и ДБЭС, и исследованы их пластические свойства.

Для получения образца пластификатора, отвечающего требованиям ГОСТ, были составлены несколько композиций, представляющих собой смесь ДЦГС и ДЭГС разного состава и несимметричный сложный эфир – бутил-2-бутоксипропилсукцинат (ББЭС), структурная формула которого представлена на рисунке 1.

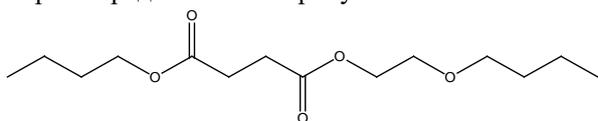


Рисунок 1. Структурная формула бутил-2-бутоксипропилсукцината.

Алкоголиздиметилсукцината проводили смесью спиртов циклогексанола и 2-этилгексанола при разном их соотношении при катализе гидроксидом натрия в токе азота с отгонкой сопутствующего продукта метанола на установке, представленной на рисунке 2.

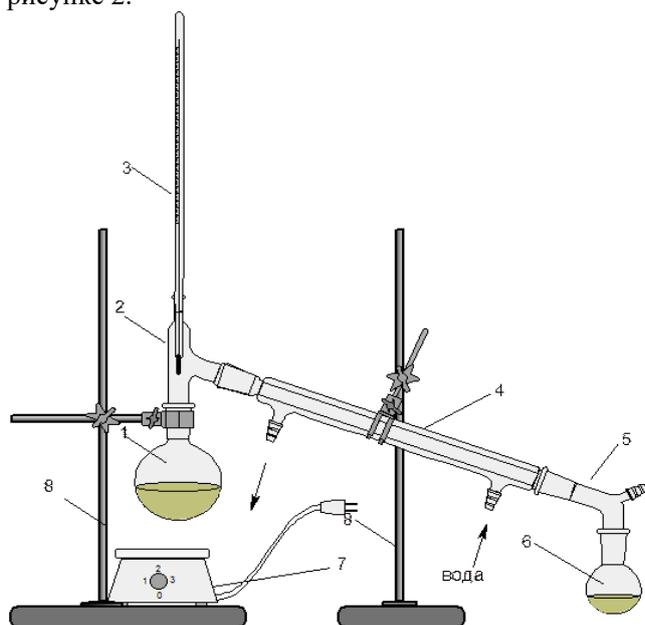


Рисунок 2. Установка для синтеза смеси сложных эфиров янтарной кислоты.

Процесс вели под вакуумом до прекращения выделения метанола, а конечный продукт очищали от избытка спиртов отгонкой с паром, а от промежуточных продуктов – метилбутилсукцината и метил-2-бутоксипропилсукцината – вакуумной ректификацией. Реакционную смесь анализировали ГХ-методом. Хроматограмма показана на рисунке 3.

Полученные образцы пластификаторов представляли собой смесь несимметричного ББЭС и симметричных ДБС и ДБЭС в разных соотношениях. В ходе исследований, снималось распределение продуктов реакции в зависимости от мольного соотношения спиртов, взятых на реакцию. Был проведен расчет коэффициентов распределения для ДБС, ББЭС и ДБЭС для диапазона соотношения спиртов бутанола к бутоксиэтанола в пределах 0,5-3÷ 1 (моль).

На основании полученных данных был построен график зависимости коэффициентов распределения сукцината в образце от исходного соотношения спиртов, который представлен на рисунке 3.

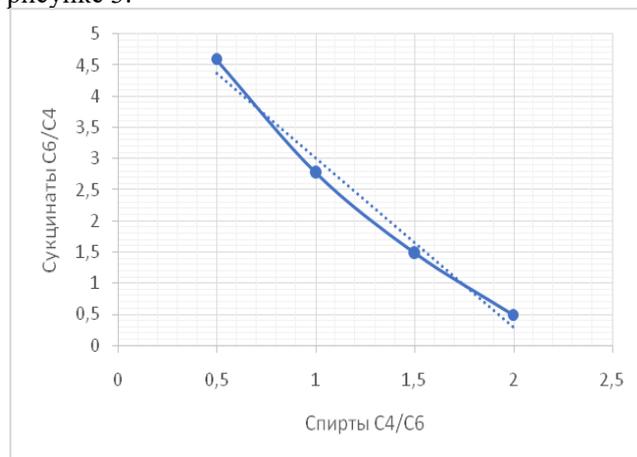


Рисунок 3. График зависимости коэффициента распределения сукцината от исходного соотношения спиртов.

Проведенные испытания полученных образцов по «ГОСТ 8728-88 Пластификаторы. Технические условия» и их пластифицирующие свойства представлены в таблице 2.

Таблица 2. Свойства несимметричных сложных эфиров янтарной кислоты.

Наименование показателя	ББЭС Образец 2	ББЭС Образец 1	ББЭС Образец 3
Исходное соотношение бутанола к бутоксиэтанолу, моль	0,5:1	1:1	1,5:1
Соотношение алкильных групп С6/С4 в образце	4,59:1	2,78:1	1,49:1
Цветность, ед. Хазена не более	29	4	45
Плотность, г/см ³ (20 °С)	1,005	1,005	0,998
Массовая доля летучих веществ, %	0,13	0,15	0,13
КТР*, °С	127	132	128

*КТР - критическая температура растворимости поливинилхлорида в образце пластификатора. Пробирку с исследуемым пластификатором, поливинилхлоридом (0,5 г ПВХ на 12,5 г пластификатора) и с термометром помещали в масляную баню. Испытание проводили до полного растворения ПВХ.

Авторы выражают благодарность фирме ООО «АВК-Хим» и ее заведующей лаборатории Кузнецовой Ирине Валентиновне за оказанную помощь в проведении анализов образцов полученных пластификаторов на основе сложных эфиров янтарной кислоты и спиртов бутанола и бутоксиэтанола.

Список литературы

1. Segura Pedro A., Kaplan Pearl, Erythropel Hanno C. Comparative Rapid Toxicity Screening of Commercial and Potential "Green" Plasticizers Using Bioluminescent Bacteria// Industrial & Engineering Chemistry Research 2012. Vol. 51, p. 11555–11560
2. LakeevS. N., MaydanovaI. O., Mullakhmetova R. F. Ester Plasticizers for Polyvinyl Chloride//Russian Journal of Applied Chemistry. 2016. Vol. 89, №. 1, с. 3–18.
3. Stuart A., McCallum M. M., Fan D. Poly(vinyl chloride) plasticized with succinate esters: synthesis and characterization//Polym. Bull. 2010.Vol. 65, p. 589–598.
4. Меньшикова А.А., Филатова Е.В. Получение пластификаторов на основе янтарной кислоты и спиртов 2-этилгексанола и циклогексанола//Успехи в химии и химической технологии. – 2017. Т. 31, № 12. с. 66-68

УДК 547.791.6

Михеева Н.А., Анпёнова Е.П., Перевалов В.П.

СИНТЕЗ ХИНОКСАЛИНПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ 2,4-ДИНИТРОХЛОРБЕНЗОЛА

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

Анпёнова Елена Петровна к.х.н., доцент кафедры тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва

Михеева Наталья Алексеевна студентка кафедры тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва

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

125047, Москва, Миусская площадь, дом 9

* e-mail: star78@inbox.ru

Получены и охарактеризованы спектрально производные хиноксалина и триазола полученные по реакции замещения хлора в молекуле 2,4-динитро-1-хлорбензола. Промежуточные соединения также были выделены и охарактеризованы спектрально.

Ключевые слова: хиноксалин, триазол, глицин

THE SYNTHESIS OF QUINOXALINE DERIVATIVES BASED ON 2,4-DINITROCHLOROBENZENE

Miheeva Nataliya Alekseevna, Anpenova Elena Petrovna*, Perevalov Valery Pavlovich

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

The derivatives of quinoxaline and triazole obtained by substitution reaction chlorine atom to glycine in 2,4-dinitro-1-chlorobenzene molecule were characterized by spectrum. The intermediates were obtained dinitro derivatives which have been restored with zinc in acidic medium. Were synthesized and characterized by the spectral data of a number of heterocyclic of quinoxaline derivatives and triazole.

Key words: quinoxaline, triazole, glycine.

Хиноксалины относятся к противомикробным лекарственным средствам широкого спектра действия и эффективны как в отношении грамположительных кокков, грамположительных палочек, грамотрицательных палочек, а также бактерий туберкулёза. Механизм действия хиноксалинпроизводных обусловлен способностью препаратов вызывать глубокие структурные изменения в цитоплазме микроорганизмов и нарушать синтез бактериальной ДНК, а это вызывает их гибель.

Для получения производных ряда хиноксалина была предложена следующая схема

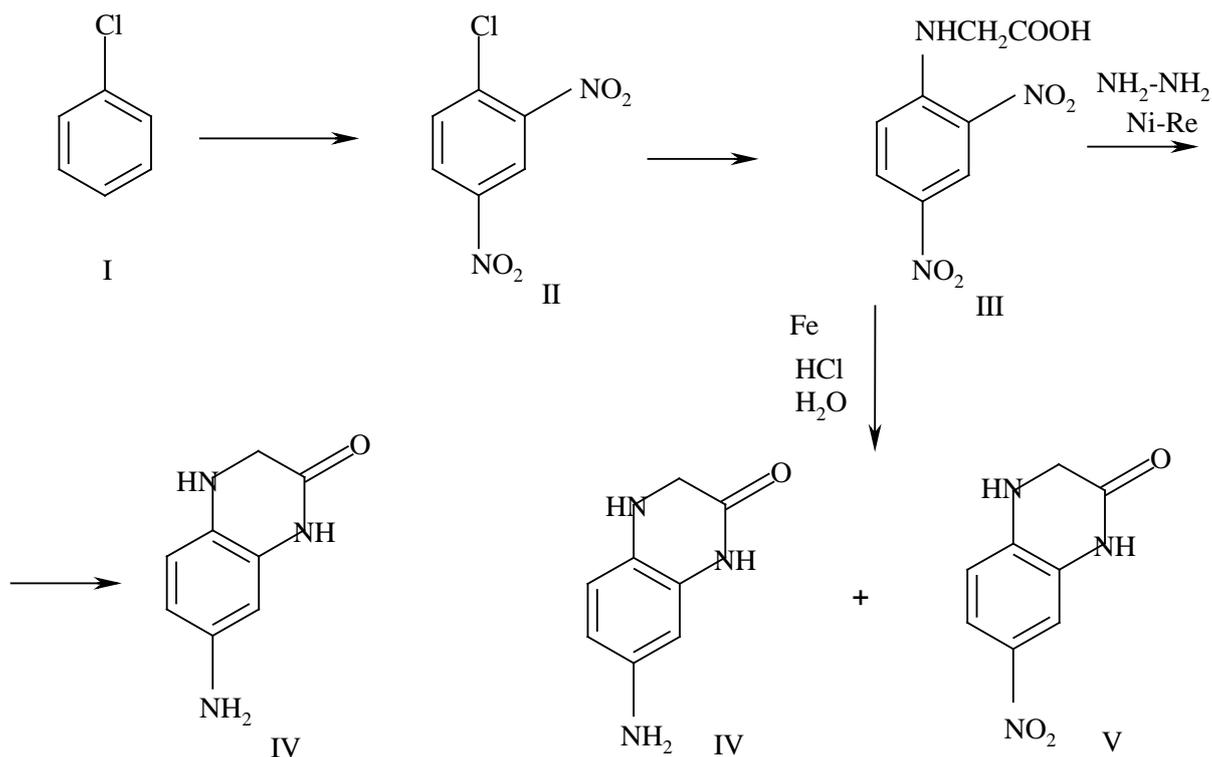
Реакцию нитрования хлорбензола (I) проводили при температуре 140°C нитратом калия в среде серной кислоты. В ИК-спектре 4-хлор-3,5-динитробензола (II) наблюдаются полосы валентных колебаний при 1548 см⁻¹ и 1350 см⁻¹, характерные для валентных колебаний NO₂ –группы. В электронном спектре наблюдается полоса поглощения с максимумом при 238 нм.

В ПМР спектре сигналы при 8,91 м.д. (с.1H:3-HAr), 8,04 и 8,08 м.д. (д.1H:5-H, 6HAr). При замещении атома хлора в соединении II на глицин в

водно-спиртовой среде был получен N-(2,4-динитрофенил)глицин (III). В ИК-спектре наблюдаются полосы валентных колебаний при 3363 см⁻¹ (NH), 1730 см⁻¹ C=O), 1585 см⁻¹ и 1365 см⁻¹ (NO₂). В электронном спектре полоса поглощения с максимумом при 352 нм. В ПМР спектре сигналы при 8,87 м.д. (с.1H:3-HAr), 7,08 и 7,11 м.д. (д.1H:5-H, 6HAr), 4,30 м.д. (с.2H:CH₂) и при 8,98 м.д. (с. 1H:NH).

Восстановление соединения III проводили двумя методами: гидразин-гидратом на никелевом катализаторе в среде этилового спирта и железом в среде соляной кислоты. Одновременно с реакцией восстановления происходит циклизация по механизму N-ацилирования с отщеплением воды. В первом случае образуется 7-амино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин (IV), при восстановлении железом в выбранных условиях получена смесь соединения IV и 7-нитро-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин (V), которые были разделены методом ТСХ. Полученные соединения охарактеризованы спектральными методами.

Схема 1.



В масс-спектре соединения IV присутствует пик молекулярного иона m/z : 163 $[\text{M}]^+$. В ПМР спектре соединения IV имеются сигналы при 7,85 м.д. (с.1H:8-HAr), 7,22 и 7,26 м.д. (д.1H:5-H,Ar), 6,52 и 6,56 м.д. (д.1H:6HAr), 1,81 м.д. (с.2H:CH₂) и 5,51 м.д. (с, 1H:NH). В масс-спектре соединения V присутствует пик молекулярного иона m/z : 193 $[\text{M}]^+$. В ПМР спектре соединения V имеются сигналы при 7,71 м.д. (с.1H:8-HAr), 7,49 и 7,48 м.д. (д.1H:5-H), 6,65 и 6,64 м.д. (д.1H:6 HAr), 4,0 м.д. (с.2H:CH₂) и 5,51 м.д. (с, 1H:NH).

При пропускании H_2S через водный раствор N-(2,4-динитрофенил)глицина в присутствии каталитического количества Et_3N была получена смесь 2-амино-4-нитрофенилглицин (VI) и 4-нитро-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин V, которые

разделены методом ТСХ и охарактеризованы спектральными методами.

На основе 2-амино-4-нитрофенил глицина VI был проведён ряд превращений. Для получения ((2-азидо-4-нитрофенил)амино)уксусной кислоты (VII) соединение V диазотировали и к полученной соли диазония прибавляли NaN_3 .

В масс-спектре соединения VII идентифицирован молекулярный ион m/z : 237 $[\text{M}]^+$. В ИК-спектре наблюдаются полосы валентных колебаний при 1950 см^{-1} (N_3), 1552 см^{-1} и 1303 см^{-1} (NO_2).

(2-Гидразинил-4-аминофенил)аминоуксусную кислоту (VIII) получали диазотированием амина VI и восстановлением SnCl_2 . В масс-спектре присутствует пик молекулярного иона m/z : 196 $[\text{M}]^+$.

Схема 2.

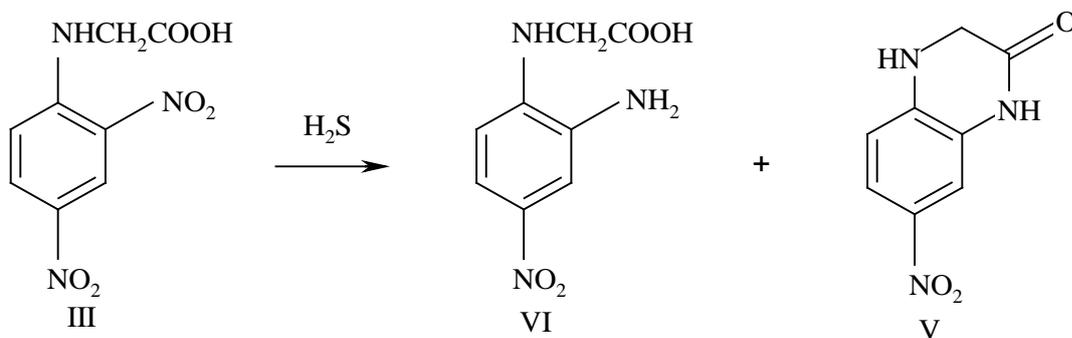
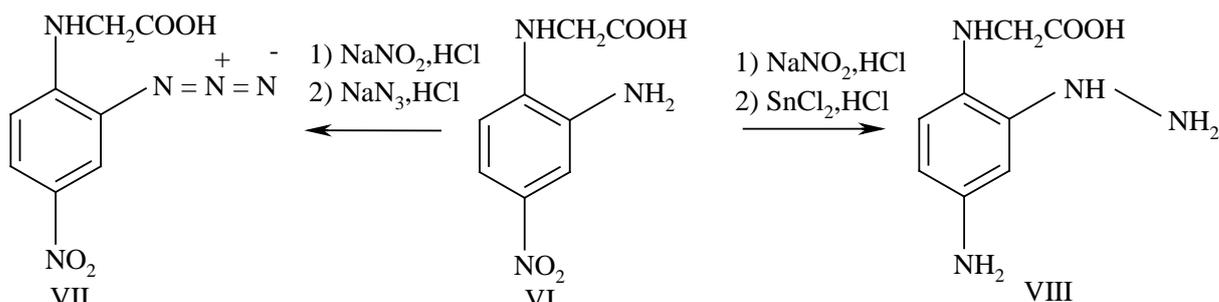


Схема 3.



Вследствие особенности строения соединения VI оно может образовывать циклические соединения. При диазотировании получена (5-нитро-1H-бензотриазол)уксусная кислота (IX), которая восстановлена Sn в HCl до (5-амино-1H-бензотриазол)уксусной кислоты (X).

Было проведено восстановление соединения V железом в среде диоксана и NaOH с

одновременным алкилированием CH_3I при $150\text{ }^\circ\text{C}$. При этом была получена смесь 6-амино-3-метокси-N-метил-1,2-дигидрохиноксалин (XI) и 6-амино-1-метил-3-метокси-1,2-дигидрохиноксалин (XII). Продукты были разделены с помощью ТСХ. Строение веществ подтверждено спектральными данными

Схема 4.

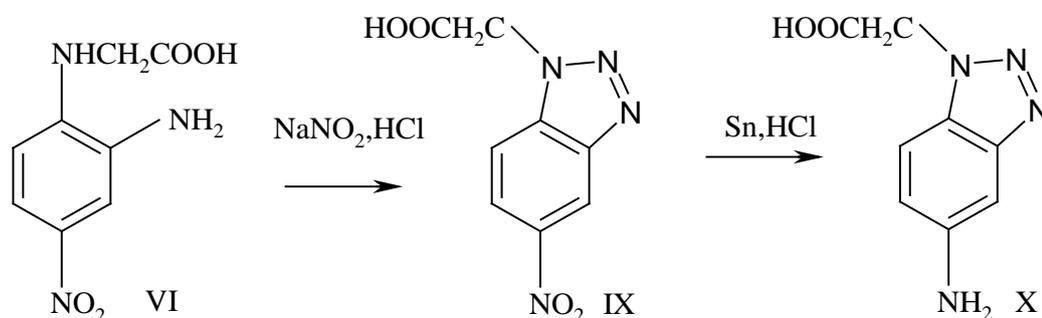
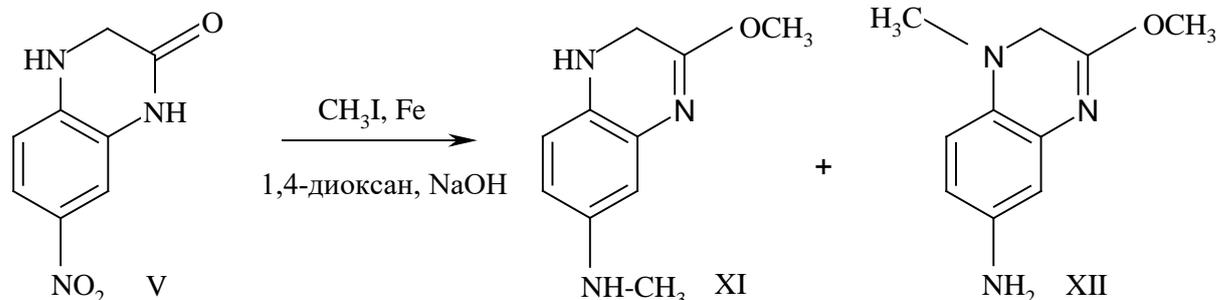


Схема 5.



Список литературы

1. G.Sagner, Biochem J. 39.507 (1945); K.R.Rao, H.A.Sober J. Amer. Chem. Soc. 76, 1328 (1954).
2. Chernyshov V.M., Khoroshkin D.A., Sokolov A.N., Gladkov E.S., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Desenko S.M., Taranushich V.A. Synthesis, structure and reaction of 4a',5',6',7',8',8a'-hexahydro-4'H-spiro[cyclohexane-1,9'-[1,2,4]triazolo[5,1-b]quinazolines]. J. Heterocycl. Chem. 2008. V.45. N.5. P.1419-1427.
3. В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков, О.С. Талалаева. Лекции по

фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования – Барнаул: из-во Спектр, 2014

4. Чернышев В.М., Чернышева А.В., Таранушич В.А. Оптимизация синтеза 5-амино-1,2,4-триазол-3-илуксусной кислоты и бис-5-амино-1,2,4-триазол-3-илметана. ЖПХ. 2009. Т.82. №2. С.282-287.
5. Бартошевич Р., Мечниковска-Столярчик В., Опшондек Б. Методы восстановления органических соединений: пер. с польского. – М.: ИИЛ, 1960. – 116 с.

УДК 542.943-92

Гаврилов Ю.В., Москвичев С.С.

ОКИСЛЕНИЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА**Гаврилов Юрий Владимирович**, к.х.н., доцент кафедры химической технологии углеродных материалов; **Москвичев Станислав Сергеевич**, магистрант 2-ого года кафедры химической технологии углеродных материалов, e-mail: ssmoskv03@mail.ru;Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия
125047, Москва, Миусская площадь, 9*Окисление является одним из основных видов ковалентного присоединения функциональных групп, которое позволяет сформировать на поверхности углеродных нанотрубок различные кислородсодержащие функциональные группы. В настоящей работе был предложен процесс окисления, проводимый в условиях межфазного катализа в двухфазной системе вода-органический растворитель. В результате работы получены образцы с высоким содержанием кислых кислородсодержащих функциональных групп.***Ключевые слова:** углеродные нанотрубки, межфазный катализ, функционализация, окисление.**OXIDATION OF CARBON NANOTUBES IN TERMS OF PHASE TRANSFER CATALYSIS**

Gavrilov Y.V., Moskvichev S.S.

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

*Oxidation is one of the main types of covalent attachment of functional groups, which allows to form various oxygen-containing functional groups on the surface of carbon nanotubes. In this paper, the oxidation process carried out under the conditions of Phase Transfer Catalysis in a two-phase water-organic solvent system was proposed. As a result, samples with a high content of oxygen-containing functional groups were obtained.***Keywords:** carbon nanotubes, Phase Transfer Catalysis, functionalization, oxidation.

Окисление углеродных нанотрубок (УНТ) – наиболее распространенный метод их функционализации. Введение различных форм связанного кислорода позволяет увеличить полярность вещества и, как следствие, способность образовывать устойчивые дисперсии в полярных растворителях и матрицах. С другой стороны наличие кислородсодержащих функциональных групп, особенно карбоксильных, позволяет проводить с ними дальнейшие манипуляции с целью получения иных функциональных групп с использованием реакций и процессов в рамках классической органической химии. В конечном счете окисление наноуглерода можно рассматривать и как способ допирования легкими элементами (В, О, N, Si и др.) и как возможность управления поверхностными свойствами, например, полярностью в широком диапазоне, что представляет большой практический интерес.

Описанные в литературе процессы окисления УНТ можно разделить на две группы: газофазные и жидкофазные.

Газофазные процессы проводятся при повышенных температурах, а в качестве окислителей используются воздух, кислород, озон, окислы азота (азотную кислоту), смесь сероводорода и воздуха и другие [1]. В литературе так же описаны плазмохимические процессы окисления кислородной плазмой, активирование наноуглерода плазмой инертных газов, с последующим окислением кислородом. Недостатком этих методов, на наш взгляд, является невозможность получения продуктов с высокими содержанием функционального кислорода, так как повышенные

температуры способствуют его отщеплению в виде оксидов углерода (СО, СО₂), что снижает качество продуктов и их выход.

Жидкофазное окисление проводят при температурах до 100°C, используя в качестве растворителя воду и широкий спектр окислителей, при этом окисление обычно проводят в кислой среде вплоть до использования концентрированных кислот в качестве растворителей и реагентов. Описаны процессы окисления в органических растворителях, например, озон в растворе тетрахлорида углерода, метанола. Недостатком жидкофазных процессов окисления является большое количество трудно утилизируемых жидких стоков. Наиболее эффективным вариантом является жидкофазное окисление УНТ смесью концентрированных серной и азотной кислот с возможностью варьирования их соотношения и концентрации в широких пределах, при этом чем жестче условия окисления, тем больше степень окисленности продукта и тем меньше его выход за счет окисления исходного сырья до СО₂ и водорастворимых продуктов: окисление УНТ смесью 100% азотной и 93-98% серной кислот при 80-90°C с последующим разбавлением реакционной массы водой приводит к образованию темно-коричневых растворов, из которых не удается выделить твердые продукты окисления обычными способами.

При анализе недостатков жидкофазных способов окисления главным, на наш взгляд, является неудовлетворительное смачивание поверхности наноуглерода раствором окислителя. Повышение температуры, увеличение времени процесса часто малоэффективно и сопровождается потерями

вещества из-за исчерпывающего окисления. Именно по этой причине окисление УНТ в водных растворах озона, HClO_4 , H_2O_2 , KMnO_4 и $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ в кислой, нейтральной и щелочной средах, по нашим данным, не приводит к успеху, использование же органических растворителей и поверхностно-активных веществ, снижающих поверхностное натяжение раствора, часто невозможно из-за их взаимодействия с окислителями. Исключением является концентрированная серная и уксусная кислоты: H_2SO_4 эффективно смачивает поверхность УНТ за счет ее протонирования, CH_3COOH – за счет низкого поверхностного натяжения (). В работе использовались следующие образцы углерода: многослойные углеродные нанотрубки (МУНТ), полученные химическим осаждением из газовой фазы (CH_4) при 700°C на $\text{Fe-Co}/\text{Al}_2\text{O}_3$; однослойные углеродные нанотрубки (ОУНТ) компании OCSiAl (TuBall); малослойные углеродные нанотрубки, полученные химическим осаждением из газовой фазы ($\text{H}_2/\text{C}_3\text{H}_8\text{-C}_4\text{H}_{10}$) при 900°C на $\text{Fe-Co}/\text{MgO}$.

Как известно, только окисление в жестких условиях позволяет окислить наночастицы углерода. Альтернативным методом жидкофазного окисления может являться процесс, проводимый в условиях межфазного катализа с использованием в качестве окислителя перманганат калия в двухфазной системе вода-органический растворитель.

Межфазный катализ (Phase Transfer Catalysis, PTC), основные принципы которого были сформулированы Ч. Старксом, А. Брэнстромом, М. Макошей [2], делает возможным проведение или ускоряет реакции в малополярных растворителях между ионными и органическими, в т.ч. нерастворимыми в воде, соединениями. Суть метода заключается в протекании реакции нуклеофильного замещения в органическом растворителе, не смешивающемся с водой, при этом нуклеофил транспортируется из водной фазы в органическую ониевым катионом Q^+ (аммониевым, фосфониевым и т.д.), имеющим липофильную структуру. Старкс предложил общую схему межфазного катализа (см. схема 1) – каталитический цикл [3].

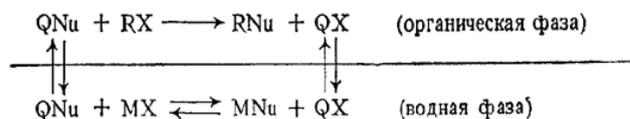


Схема 1. Каталитический цикл Старкса: Q^+X^- – катализатор межфазного переноса; RX – органический субстрат в реакции нуклеофильного замещения; M^+Nu^- – неорганический субстрат (соль), источник нуклеофильных частиц Nu^- .

Несмотря на то, что схема Старкса имеет существенные недостатки, ею до сих пор пользуются как самой простой и наглядной. Применительно к процессам жидкофазного окисления наночастиц углерода существенными преимуществами являются:

1) использование органических растворителей, имеющих низкое поверхностное натяжение (20–25

мН/м), эффективно смачивающих поверхность частиц наночастиц углерода;

2) транспорт реагента из водной фазы в органическую, в которой и происходит процесс окисления.

В качестве растворителей, окислителя и катализатора межфазного переноса обычно используют дихлорметан, хлороформ, перманганат калия, триэтилбензиламмоний хлорид (ТЭБАХ, «катализатор Макоши»), хотя можно использовать и другие реагенты – главным условием является их совместимость. Для обеспечения высоких скоростей окисления нужно работать при высоких температурах и концентрации окислителя в органической фазе, низкой кислотности среды и при интенсивном перемешивании реакционной массы. Практически температура процесса ограничена с одной стороны температурой кипения растворителя (обычно $\sim 40\text{--}60^\circ\text{C}$), с другой – склонностью растворов перманганатов разлагаться с отщеплением кислорода. Этот процесс ускоряется с ростом температуры и кислотности среды, которая должна поддерживаться на уровне $\text{pH}=0\text{--}1$ для обеспечения высокого Red-Оx-потенциала системы

Концентрация перманганат-иона ограничена в водной среде умеренной растворимостью перманганата калия (6 масс. %, 0,37 моль/л, 20°C), а в органической фазе – растворимостью соответствующей соли аммония.

Для определения концентрации катализатора межфазного переноса (ТЭБАХ) в водной фазе готовились смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O-KMnO}_4\text{-ТЭБАХ}$, в которых при фиксированном и равном объеме дихлорметана и насыщенного водного раствора перманганата калия варьировали концентрацию соли аммония. Смесь перемешивали в течение 5 минут, после чего определяли оптическую плотность раствора перманганата триэтилбензиламмония $[\text{N}(\text{Et})_3\text{CH}_2\text{Ph}]^+\text{MnO}_4^-$ в дихлорметане. На рис. 1 представлена зависимость оптической плотности раствора перманганата аммония в дихлорметане от концентрации катализатора межфазного переноса в насыщенном водном растворе KMnO_4 .

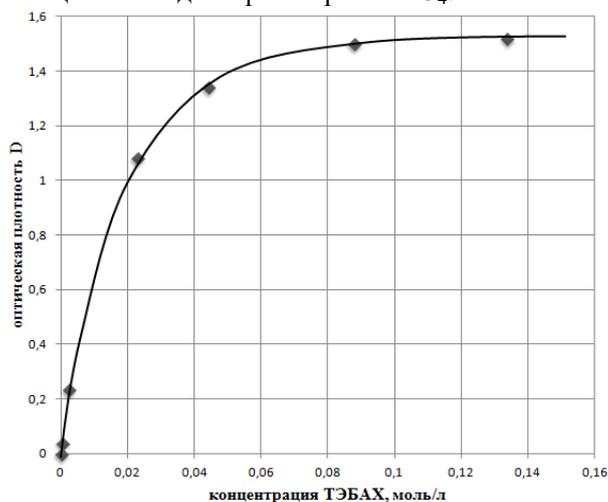


Рис. 1. Экспериментальная зависимость оптической плотности раствора от концентрации ТЭБАХ

Как следует из полученных данных, при концентрации ТЭБАХ более 0,09 моль/л, оптическая плотность выходит на плато, что указывает на образование насыщенного раствора перманганата аммония в дихлорметане с концентрацией ~0,1 моль/л.

С учетом полученных данных окисление углеродных нанотрубок проводили по следующей общей методике: навеску нанотрубок 1,2-1,5 г, взвешенную на аналитических весах, помещают в круглодонную колбу объемом 1 л, установленную на магнитной мешалке с подогревом. В колбу приливают 200 мл дихлорметана, 200 мл насыщенного раствора перманганата калия с заданным значением pH, содержащего 2 г ТЭБАХ. Смесь при интенсивном перемешивании доводят до кипения и кипятят с обратным холодильником 1 час, после чего охлаждают до комнатной температуры и избыток KMnO_4 разлагают в кислой среде, используя любой восстановитель. Реакционную массу переливают в круглодонную колбу и дихлорметан отгоняют либо в вакууме, либо при атмосферном давлении. Остаток – суспензию окисленных углеродных нанотрубок в воде – подвергают фугованию при 5000-6000 об/мин с промывкой осадка разбавленным водным раствором HCl 3-4 раза для удаления неорганических соединений. Влажный осадок переносят в круглодонную колбу, разбавляя его водой, и упаривают в вакууме на роторном испарителе досуха при температуре 30-40°C и остаточном давлении 20-40 мм.рт.ст. Сухой остаток переносят на часовое стекло и высушивают в сушильном шкафу при температуре 100-105°C до постоянной массы. Выход продукта – 60-80% от массы исходного углерода.

Степень окисленности углеродных материалов можно оценивать по содержанию общего кислорода, кислородсодержащих функциональных групп, используя физико-химические и физические методы анализа. В работе определялось общее количество кислых кислородсодержащих функциональных групп (ммольна грамманотрубок) методом обратного титрования с фиксацией точки эквивалентности кондуктометрически, а различные формы связанного кислорода планируется определять по данным энергодисперсионного анализа.

Как оказалось в ходе анализов, полученные образцы окисленного нанотрубок содержат настолько большое количество кислых групп, что их определение взаимодействием со щелочными растворами (например, методом Бозма [4]) оказалось невозможным, благодаря образованию устойчивых неограниченное время черных суспензий в нейтральной и щелочной средах. В связи с этим анализ проводился путем взаимодействия навески материала в инертной атмосфере с водным раствором щелочи с последующим титрованием избытка основания водным раствором кислоты. Точка эквивалентности определялась по перегибу

кривой в координатах сопротивление суспензии–объем титранта. Расчет содержания общего количества кислых групп (η) производился по формуле:

$$\eta = \frac{\left[\frac{V(\text{KOH}) \cdot c_{\text{H}}(\text{KOH})}{c_{\text{H}}(\text{HCl})} - V(\text{HCl}) \right] \cdot c_{\text{H}}(\text{HCl})}{m(\text{УНТ})} \cdot \frac{\text{ммоль УНТ}}{\text{г}}$$

где $V(\text{KOH})$ – объем раствора KOH , которым обрабатывалась навеска углерода, мл;
 $c_{\text{H}}(\text{KOH})$ – нормальность раствора KOH , моль-экв/л;
 $V(\text{HCl})$ – объем раствора HCl , пошедшего на титрование избытка щелочи, мл;
 $c_{\text{H}}(\text{HCl})$ – нормальность раствора HCl , моль-экв/л;
 $m(\text{УНТ})$ – навеска окисленного нанотрубок, г.

В таблице 1 представлены данные по содержанию кислых функциональных групп в окисленных образцах нанотрубок.

Таблица 1. Содержание кислых функциональных групп в углеродных наноматериалах, окисленных KMnO_4 в условиях межфазного катализа

Образец	pH водного раствора KMnO_4	η , ммоль/г
МУНТ	0,5	1,6±0,1
	7,0	0,6±0,1
	13,0	0,0
ОУНТ	0,5	4,0±0,4
	7,0	0,0
	13,0	0,0
Малослойные УНТ	0,5	3,8±0,1
	7,0	1,5±0,1
	13,0	1,7±0,1

Как и следовало ожидать, степень окисленности УНТ сильно зависит от pH раствора KMnO_4 , при этом существует корреляция между содержанием кислых групп в образцах и их удельной поверхностью. Это подтверждает известный факт, что для многослойных углеродных нанотрубок химическая реакция протекает по внешней поверхности частицы, не затрагивая их внутренние слои (межтрубное пространство).

Список литературы

1. Дьячкова Т.П., Ткачев А.Г. Методы функционализации и модифицирования углеродных нанотрубок. – М.: Издательский дом «Спектр», 2013. – 152 с.
2. Демлов Э., Демлов З. Межфазный катализ. – М.: Мир, 1987. – 482 с.
3. Яновская Л.А., Юфит С.С. Органический синтез в двухфазных системах. – М.: Химия, 1982. – 184 с.
4. Петренко Д.Б. Модифицированный метод Бозма для определения гидроксильных групп в углеродных нанотрубках/ Д.Б. Петренко // Эл.журн. Вестник Московского государственного областного университета. – 2012. – №1. – с. 157-160.

УДК 547.791.9

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

СИНТЕЗ УФ-АБСОРБЕРОВ НА ОСНОВЕ 2-ГИДРОКСИФЕНИЛ-2Н-БЕНЗОТРИАЗОЛА

Пешина Татьяна Сергеевна, студентка 2 курса магистратуры факультета нефтегазохимии и полимерных материалов; e-mail: entegra-x@mail.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 тонкого органического синтеза и химии красителей;

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

Целью данной работы является синтез ранее не описанных производных 2Н-бензотриазола на основании замещенных о-нитроаминобензола, содержащих фенолсульфамидную и карбоксильную группы, п-крезола, парацетамола и резорцина.

Ключевые слова: УФ-абсорберы, 2Н-бензотриазол, 3-нитро-4-аминобензойная кислота, 3-нитро-4-амино-N-фенилбензолсульфамид, п-крезол, парацетамол, резорцин.

SYNTHESIS OF UV-ABSORBERS ON THE BASIS OF 2-HYDROXYPHENYL-2H-BENZOTRIAZOLE

Peshina T.S., Miroshnikov V.S.

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

The aim of this work was the synthesis of new derivatives of 2H-benzotriazole based on 3-nitro-4-aminobenzoic acid, 3-nitro-4-amino-N-phenylbenzenesulfonamide, p-cresol, paracetamol and resorcinol.

Keywords: UV-absorbers, 2H-benzotriazole, 3-nitro-4-aminobenzoic acid, 3-nitro-4-amino-N-phenylbenzenesulfonamide, p-cresol, acetaminophen, resorcinol.

Производные 2-гидроксифенил-2Н-бензотриазола используются для предотвращения фотоокислительных процессов в широком ряде органических полимеров: полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид и т.д. УФ-абсорберы на основе замещенных 2Н-бензотриазола обладают превосходными УФ-поглощающими свойствами по всему УФ-спектру. Также данный класс соединений применяется в медицине и при изготовлении контактных линз [1].

1. Синтез производных 2Н-бензотриазола на основе 3-нитро-4-аминобензойной кислоты

3-Нитро-4-аминобензойная кислота **1** синтезирована по известной методике [2]. Ацилированием 4-аминобензойной кислоты **1** была получена 4-ацетидаминобензойная кислота **2**, которая далее была пронитрована нитратом калия в среде моногидрата с образованием 3-нитро-4-ацетидаминобензойной кислоты **3**. Щелочным

гидролизом соединения **3** была получена 3-нитро-4-аминобензойная кислота **4** с выходом 72%. Строение соединений **2-4** доказано сопоставлением температур плавления с литературными данными. Далее на основе 4-амино-3-нитробензойной кислоты **4** было получено о-нитроазосоединение **5** [3]. Диазотирование 4-амино-3-нитробензойной кислоты **4** было проведено обратным методом - прибавлением щелочного раствора соединения к 34%-ой соляной кислоте (Схема 1). Полученное диазосоединение **5** было сразу использовано для азосочетания.

Нитроазосоединения **7a-c** на основе п-крезола **6a**, парацетамола **6b** и резорцина **6c** были получены прямым азосочетанием - прибавлением суспензии диазосоединения **5** к щелочным растворам соответствующих азосоставляющих **6a-c** (Схема 2). Строения нитроазосоединений **7a-c** доказаны методом масс-спектрометрии электронного удара.

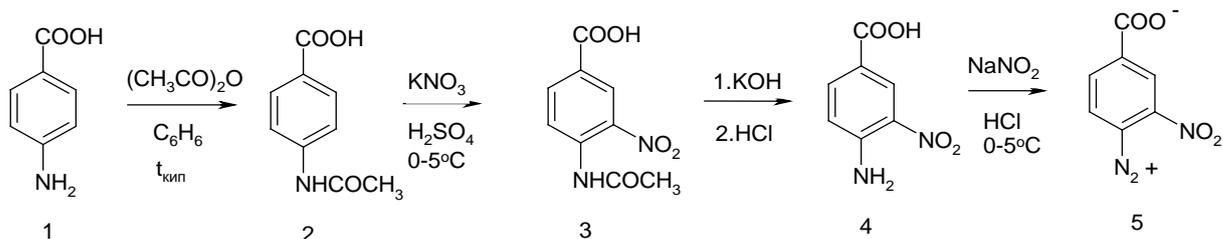


Схема 1. Синтез 2-нитро-4-карбоксихлорида **5**.

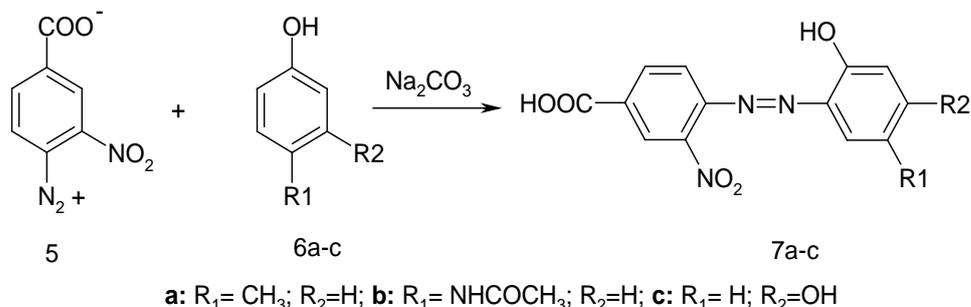


Схема 2. Синтез 4-(2'-гидрокси-5'-метилфенилазо)-3-нитробензойной кислоты **7a**, 4-(2'-гидрокси-5'-ацетамидфенилазо)-3-нитробензойной кислоты **7b** и 4-(2',4'-дигидроксифенилазо)-3-нитробензойной кислоты **7c**.

Для получения конечных 5-карбокси-2-гидроксифенил-2Н-бензотриазолов **8a-c** был выбран метод восстановления цинком в водно-щелочной среде, как наиболее простой и доступный метод [3]. В результате проведенных реакций были получены новые соединения **8a-c** (Схема 3). Строение данных производных 2Н-бензотриазола **8a-c** установлено с помощью масс-спектрометрии электронного удара.

2. Синтез производных 2Н-бензотриазола на основе 3-нитро-4-амино-N-фенилбензолсульфонамида

Сульфированием ацетанилида **9** хлорсульфоновой кислотой был получен 4-хлорсульфонилацетанилид **10**, при нитровании которого нитратом калия в среде моногидрата был получен 3-нитро-4-ацетамидосульфохлорид **11**. При взаимодействии нитросульфохлорида **11** с анилином в ацетоне был получен 3-нитро-4-ацетамидо-N-

фенилбензолсульфонамид **12** [4]. Строения соединений **11** и **12** подтверждены данными 1Н-ЯМР-спектроскопии. Для снятия защиты с аминогруппы был выбран метод щелочного гидролиза. В результате был получен 3-нитро-4-амино-N-фенилбензолсульфонамид **13** с выходом 45% (Схема 4). Строение данного соединения **13** доказано с помощью ¹Н-ЯМР-спектроскопии.

5-N-фенилсульфамид-2-гидроксифенил-2Н-бензотриазолы **16a-c** были получены в несколько стадий из 3-нитро-4-амино-N-фенилбензолсульфонамида **13** по аналогичной методике синтеза соединений **8a-c** [3]. 3-Нитро-4-амино-N-фенилбензолсульфонамид **13** был продиазотирован обратным методом - прибавлением щелочного раствора соединения **13** к 34%-ой соляной кислоте (Схема 5).

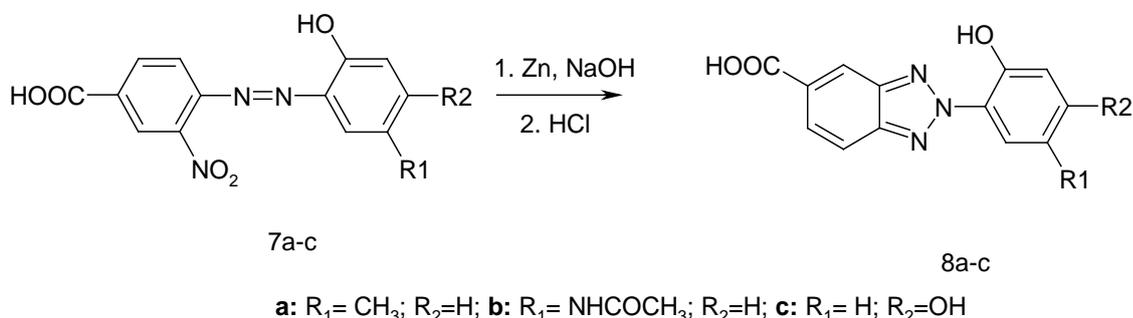


Схема 3. Синтез 6-карбокси-(5'-метил-2'-гидроксифенил)-2Н-бензотриазола **8a**, 6-карбокси-(5'-ацетамидо-2'-гидроксифенил)-2Н-бензотриазола **8b** и 6-карбокси-(4'-гидрокси-2'-гидроксифенил)-2Н-бензотриазола **8c**.

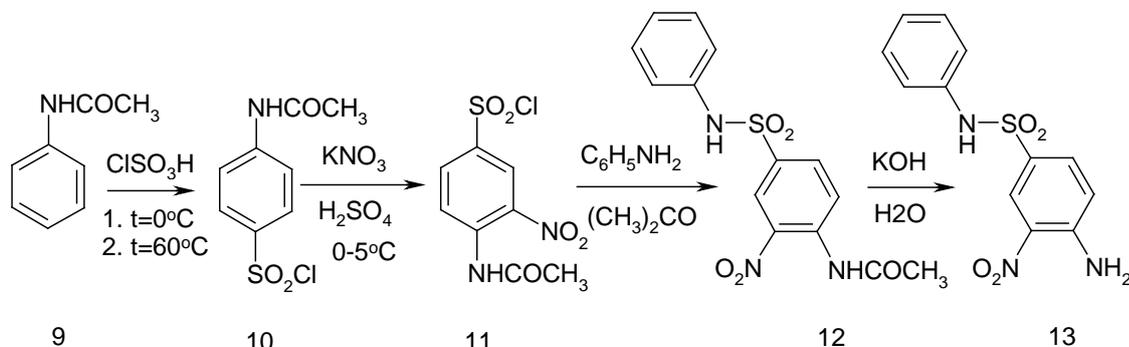


Схема 4. Синтез 3-нитро-4-амино-N-фенилбензолсульфонамида **13**.

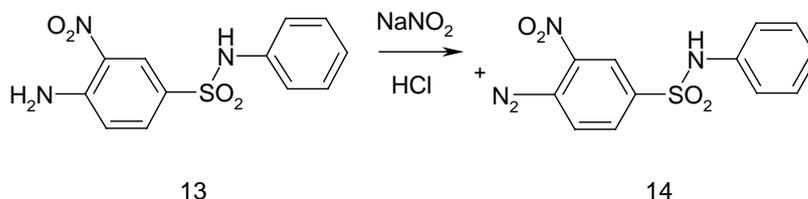
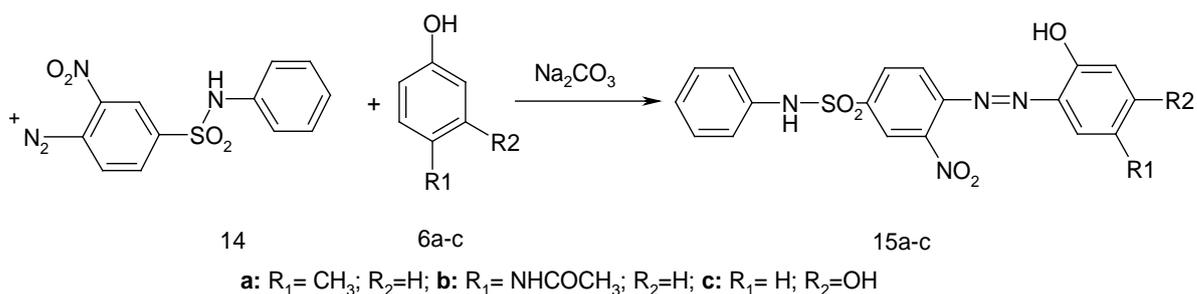
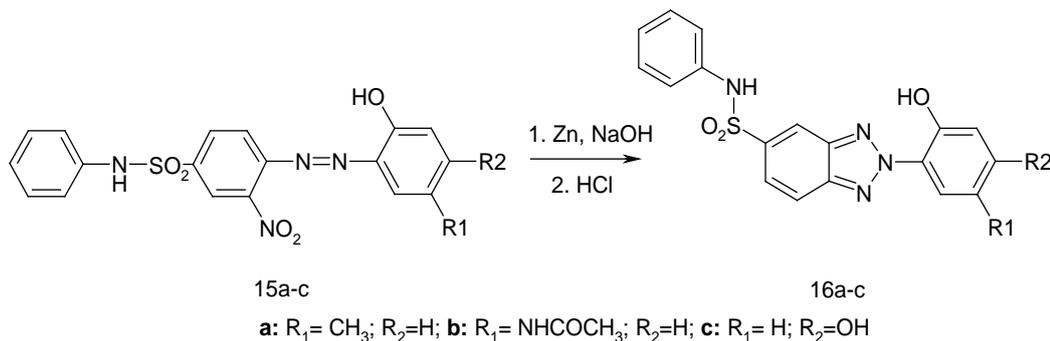


Схема 5. Синтез 2-нитро-4-N-фенилсульфонамидодиазоний хлорида 14.

Полученное diaзосоединение **14** было сразу использовано для азосочетания. В результате прямого азосочетания diaзосоединения с соединениями **6a-c** соответственно в водно-щелочной среде был получен 4-фенилазо-3-нитро-N-фенилбензолсульфамиды **15a-c** (Схема 6). Строения азосоединений **15a-c** доказано с помощью масс-

спектрометрии электронного уда. 5-N-фенилсульфонамид-2-гидроксифенил-2Н-бензотриазолы **16a-c** получены восстановлением цинковой пылью в щелочной среде (Схема 7). Строения 2Н-бензотриазолов **16a-c** доказано с помощью масс-спектрометрии электронного уда.

Схема 6. Синтез 4-(2'-гидрокси-5'-метилфенилазо)-3-нитро-N-фенилсульфонамида **15a**, 4-(5'-ацетидамо-2'-гидроксифенилазо)-3-нитро-N-фенилсульфонамида **15b** и 4-(4'-гидрокси-2'-гидроксифенилазо)-3-нитро-N-фенилсульфонамида **15c**.Схема 7. Синтез 6-N-фенилсульфамид-(5'-метил-2'-гидроксифенил)-2Н-бензотриазола **16a**, 6-N-фенилсульфамид-(5'-ацетидамо-2'-гидроксифенил)-2Н-бензотриазола **16b** и 6-N-фенилсульфамид-(4'-гидрокси-2'-гидроксифенил)-2Н-бензотриазола **16c**.

Список литературы

1. Артамонов Г. Л. Синтез и свойства замещенных 2-фенил-2Н-бензотриазол-4-карбоновых кислот: автореф. дис. канд. хим. наук (02.00.03). - М.: РХТУ. -2004. - С. 6-10.
2. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории. - М.: Мир.-1999.-С. 398.
3. Ивлев А. А., Колдаева Т. Ю., Мирошников В. С., Перевалов В. П. Синтез потенциальных УФ-абсорберов для полимерных материалов на основе замещенных 2Н-бензотриазол-5-карбоновой кислоты // Хим.пром.сегодня.-2013.- №8.-С. 48-50.
4. Hui-ZhenZhang, PonmaniJeyakkumar, KannekantiVijayaKumar. 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.

УДК 547.779.1

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

СИНТЕЗ ФОТОХРОМНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОКСАЛИНА**Сайфутярова Алина Эдуардовна**, аспирант 1 года обучения факультета нефтегазохимии и полимерных материалов, e-mail: baykova.alina@gmail.com;**Гуськова Елена Олеговна**, бакалавр 4 курса факультета нефтегазохимии и полимерных материалов; Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20.**Гулакова Елена Николаевна**, к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН;**Федорова Ольга Анатольевна**, д.х.н., профессор, заведующая лабораторией 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 три производных стирилхиноксалина, два из которых получены впервые. Все соединения охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.***Ключевые слова:** хиноксалин, стирильные красители, конденсация альдольного типа.**SYNTHESIS OF PHOTOCROMIC CHINOXALINE DERIVATIVES**

Sayfutyarova A.E., Guskova E.O., Gulakova E.N. *, Fedorova O. A. *

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

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

*In this paper, three derivatives of styrylquinoxaline were synthesized, two of which were obtained the first time. All compounds are characterized by NMR spectroscopy and mass spectrometry.***Keywords:** quinoxaline, styryl dyes, aldol type condensation.**Введение**

Производные хиноксалина находят широкое применение в фармацевтической промышленности в качестве фармакодинамически активных соединений, а также как исходные реагенты для синтеза. Известно, что хиноксалины нарушают биосинтез ДНК, вызывают глубокие структурные изменения в цитоплазме микробной клетки, приводя к ее гибели.

К сожалению, в последние годы во всем мире наблюдается значительное увеличение числа онкологических заболеваний и смертности, связанной с опухолями. Тремя основными способами борьбы против рака до сих пор являются хирургическое удаление, облучение и химиотерапия. Несмотря на существенный прогресс, до сих пор не удалось разработать лекарственные средства, которые позволяли бы заметно увеличить время жизни пациента или даже полностью вылечить распространенные солидные опухоли. Таким образом, изобретение новых лекарственных средств для борьбы с раком является очень важным.

Особенно актуальными выглядят исследования по отысканию «умных» противоопухолевых препаратов, например, фотоуправляемых, которые могли бы распознавать и воздействовать только на больные органы.

В этой связи представлялось интересным ввести в структуру хиноксалина фотохромный стирильный фрагмент, что позволило бы полученному стирилхинолину под действием света вступать в различные фотохимические реакции, такие как *E-Z*-изомеризация, [2+2]-циклоприсоединение и внутримолекулярная фотоциклизация, синтетический потенциал которой позволяет использовать ее для синтеза новых поликонденсированных гетероароматических соединений.

Результаты и обсуждение

Данная работа является продолжением исследований, начатых в лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН, где было обнаружено [1], что облучение получаемых в одну стадию из доступных реагентов *N*-ортостирилзамещенных гетероциклов **I** светом приводит к протеканию реакции фотоциклизации с образованием поликонденсированных гетероароматических катионов **II**, способных эффективно связывать молекулу ДНК. (схема 1).

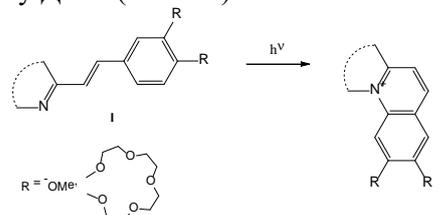


Схема 1. Реакция фотоциклизации

Было обнаружено, что природа заместителей в фенильном ядре стирилового фрагмента **1** (схема 1) существенно влияет на направление фототрансформаций стирилгетероцикла. Для успешного протекания реакции фотоциклизации оказалось необходимым наличие у **1** алкокси-заместителей в 3 и/или 4- положениях фенильного ядра.

Цель настоящей работы состояла в получении стироловых производных хиноксалина для дальнейшего изучения фармакологических свойств стирилхиноксалинов и продуктов их фотопревращений.

Общий принцип синтеза стирилгетероциклов состоит в конденсации альдольного типа метильного производного гетероциклического основания **2** с производными бензальдегида **3**. Рассматриваемая реакция конденсации может протекать под действием как кислотных, так и основных агентов. Присутствие же одновременно

и основания, и кислоты активизирует нуклеофильный (СН₃-группа) и электрофильный (СНО-группа) агенты (схема 2).

В данной работе представлялось интересным получить соединение, в структуре которого были бы два фрагмента стирилхиноксалина, связанные между собой мостиком (спейсером). Длина и природа спейсера должны были быть такими, чтобы минимизировать взаимное влияние двух фрагментов стирилхиноксалина друг на друга и при этом, в потенциале, способствовать протеканию внутримолекулярной фотоциклизации. Поэтому было решено в качестве мостика выбрать оксиэтиленовый спейсер.

С этой целью на первом этапе нами был синтезирован бисальдегид **6** алкилированием ванилина **4** по методике, описанной в литературе [5] (схема 3).

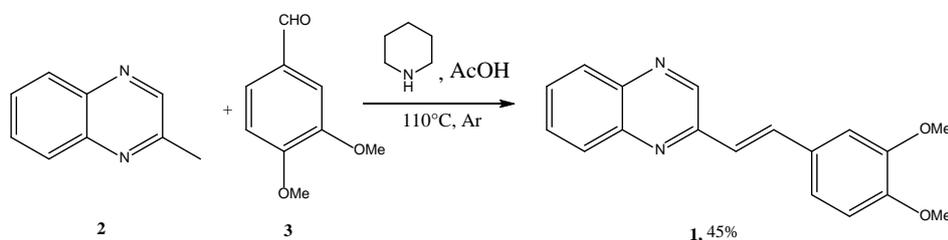


Схема 2. Синтез (E)-2-(3,4-диметоксистирил)хиноксалина (**1**)

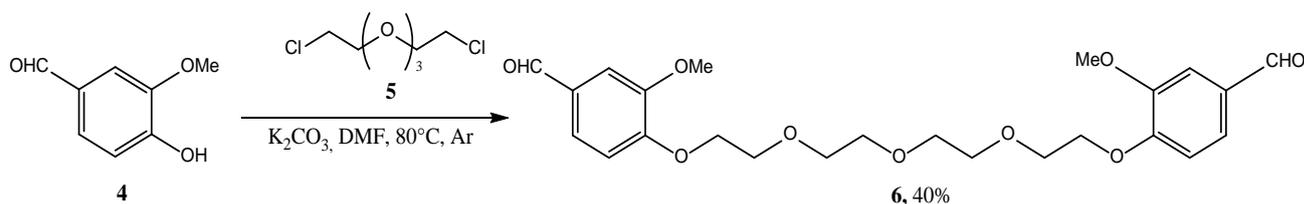


Схема 3. Синтез бисальдегида **6**

Полученный бисальдегид **6** затем был конденсирован с 2-метилхиноксалином **2** по стратегии, аналогичной для вератрового альдегида. Условия конденсации были выбраны максимально мягкие – перемешивание раствора реагентов в безводном ДМФА при комнатной температуре в присутствии КОН (схема 4). Так как целью синтеза было получение бис(стирилхиноксалина), то соотношение реагентов **2** и **6** составляло 2.2:1.

Экспериментальная часть

(E)-2-(3,4-диметоксистирил)хиноксалин (**1**).

К раствору 3,4-диметоксибензальдегида (0.350 г, 2.10 ммоль) в толуоле (3.00 мл) добавляли 2-метилхиноксалин (0.201 г, 1.55 ммоль), пиперидин (0.076 мл, 0.77 ммоль) и уксусную

кислоту (0.062 мл, 1.08 ммоль). Полученную смесь нагревали до 115°C и выдерживали в атмосфере аргона в течение 52 ч. За ходом реакции следили, применяя тонкослойную хроматографию. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью флеш-хроматографии: носитель – силикагель, элюент – гексан-этилацетат. В результате выделяли 0.202 г продукта **1** (выход 44.6 %). Т.пл. 134-136°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃COCD₃, δ м.д., J Гц): 2.93 (с, 3H, OCH₃), 2.99 (с, 3H, OCH₃), 7.09 (д, 1H, H-5', J=6), 7.37 (д, 1H, H-6', J=9), 7.49 (д, 1H, H-a, J=16), 7.53 (с, 1H, H-2'), 7.83 (т, 1H, H-6), 7.90 (т, 1H, H-7), 8.04 (д, 1H, H-b, J=15), 8.10 (д, 2H, H-5, H-8), 9.19 (с, 1H, H-3).

УДК 547.816.8

Склизкова А.А., Мирошников В.С.

СИНТЕЗ НОВОГО ФОТОХРОМНОГО СОЕДИНЕНИЯ КУМАРИНОВОГО РЯДА

Склизкова Анастасия Александровна, студентка 2 курса магистратуры факультета нефтегазохимии и полимерных материалов; e-mail: sklizkova.anastasia@yandex.ru

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

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

Целью данной работы являлся синтез спиропирана кумаринового ряда. Наличие в структуре *N*-сульфонамидной и карбоксильной групп представляет интерес для последующей модификации спиропирана и возможности его применения в качестве УФ-стабилизатора.

Ключевые слова: спиропиран, формилкумарин, *o*-гидроксиальдегиды, индоленин, фотохромные системы.

THE SYNTHESIS OF A NEW PHOTOCROMIC COMPOUND OF A COUMARIN SERIES

Sklizkova A.A., Miroshnikov V.S.

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

The purpose of this work was the synthesis of the coumarinic spiropyran. Of particular interest are the *N*-sulfonamide and carboxyl group in its structure which provide the opportunity for the subsequent modifications of the spiropyran and the possibility of its use as an UV-stabilizer

Keywords: spiropyran, formylcoumarin, *o*-hydroxyaldehydes, indolenin, photochromic systems.

Фотохимия органических соединений является одним из актуальных направлений науки, стимулирующих развитие различных прикладных исследований [1]. Одним из наиболее важных классов фотохромных соединений являются спиропираны. Интерес к фотохромным спиропиранам обусловлен потенциально достижимыми высокими значениями эффективности фотоокрашивания, отличной спектральной различимостью фото переключаемых изомеров и хорошими возможностями варьирования различных

характеристик фотохромного равновесия за счет варьирования структуры [2]. Управлять указанными свойствами и другими спектральными характеристиками можно как подбором и модификацией гетероциклической части, так и варьированием набора, положения и природы заместителей [3,4].

Синтез 1,3,3-триметил-2-метилден-*N*-фенилиндолин-5-сульфонамида 1 приведен на схеме 1.

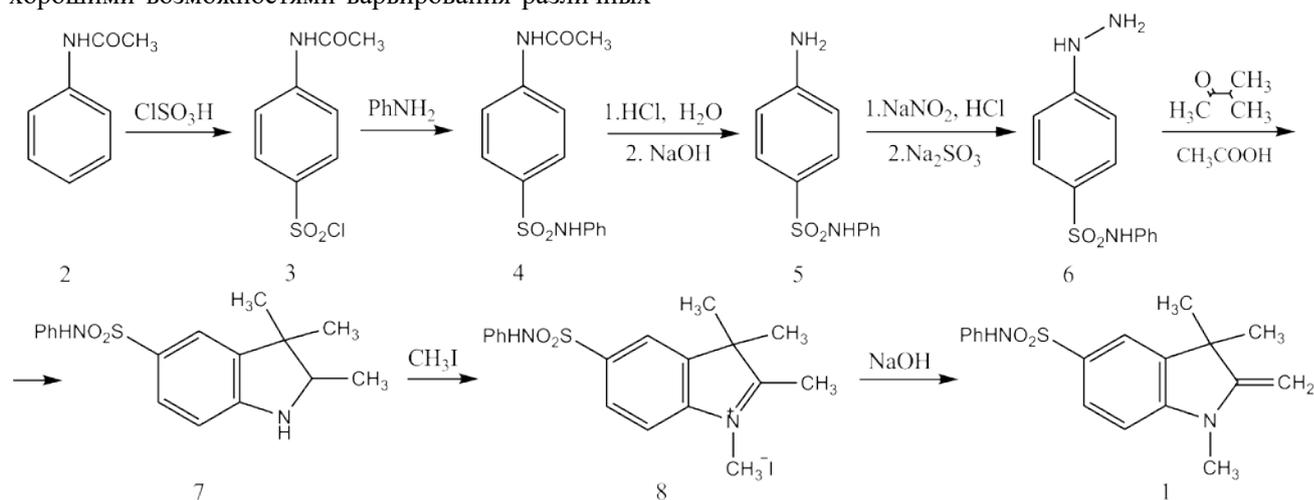


Схема 1. Синтез 1,3,3-триметил-2-метилден-*N*-фенилиндолин-5-сульфонамида.

Получение *p*-хлорсульфонилацетанилида 3 осуществляли взаимодействием ацетанилида 2 с хлорсульфоновой кислотой. *p*-Ацетамидо-*N*-бензолсульфонамид 4 был получен взаимодействием соединения 3 с анилином в среде ацетона. Затем был проведен кислотный гидролиз для получения *p*-амино-*N*-бензолсульфонамида 5.

Синтез *p*-бензолсульфонамид-*N*-фенилгидразина 6 осуществлялся диазотированием соединения 5 с последующим восстановлением соли диазония сульфитом натрия. Выход *p*-бензолсульфонамид-*N*-фенилгидразина 6 составил 87%. При восстановлении дигидратом хлорида олова в концентрированной соляной кислоте продукт 6 был

получен с выходом 54%. Для получения 2,3,3-тетраметил-N-фенилиндоленин-5-сульфонамида 7 была проведена конденсация соединения 6 с метилизопропилкетонем в среде уксусной кислоты при температуре кипения. Затем соответствующий индоленин 7 был превращен в иодид 1,2,3,3-тетраметил-N-фенилиндоленин-5-сульфонамида 8 нагреванием с йодистым метилом. Соединение 1 было получено обработкой 30%-ным раствором NaOH в среде диэтилового эфира.

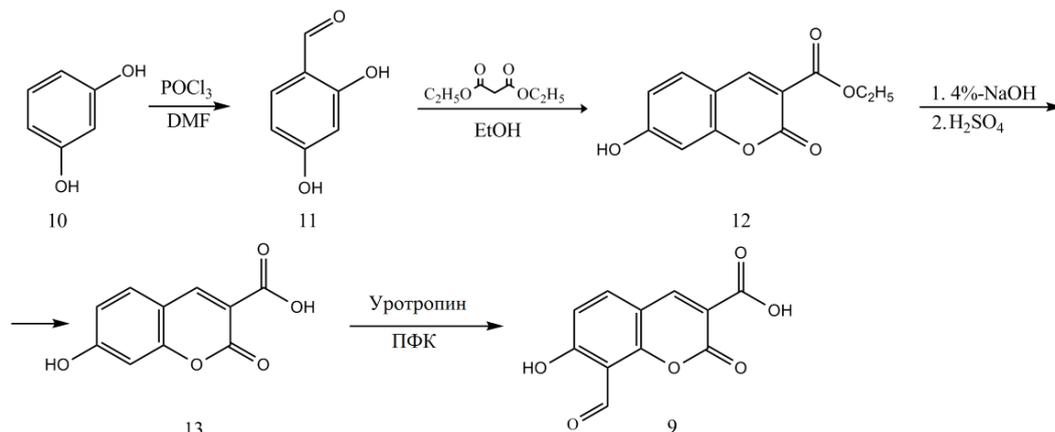


Схема 2. Синтез 7-гидроксикумарин-8-формил-3-карбоновой кислоты.

Резорциловый альдегид 11 был получен по реакции Вильсмайера. Этиловый эфир 7-гидроксикумарин-3-карбоновой кислоты 12 был синтезирован конденсацией резорцилового альдегида с малоновым эфиром в среде этилового спирта. Получение 7-гидроксикумарин-3-карбоновой кислоты 13 осуществлялось взаимодействием этилового эфира 7-гидроксикумарин-3-карбоновой кислоты с 4%-ным раствором NaOH. 7-Гидроксикумарин-8-формил-3-карбоновая кислота 9 была получена путем формилирования соединения 13 уротропином в

присутствии полифосфорной кислоты. Выход продукта составил 25%. Несмотря на низкий выход, формилирование по методу Даффа является очень ценным, так как позволяет получать искомым о-формилгидроксикумарин.

Синтез спиропирана 14 был осуществлен конденсацией 1,3,3-триметил-2-метил-2'-N-фенилиндоленин-5-сульфонамида 1 с 7-гидроксикумарин-8-формил-3-карбоновой кислотой 9 в среде этилового спирта (схема 3). Выход продукта составил 59%.

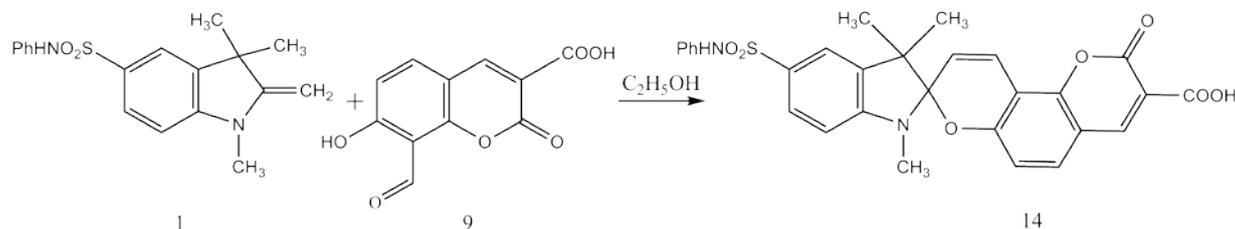


Схема 3. Синтез 5-анилиносульфонил-1,3,3-триметил-2'-оксо-1,3-дигидро-2'Н-спиро[индол-2,8'-пирано[2,3-f]хромен]-3'-карбоновой кислоты.

Строение всех полученных соединений было подтверждено с помощью масс-спектрометрии электронного удара.

Список литературы

1. Ермакова В.Д., Арсенов В.Д., Черкалин М.И., Кисилица П.П. Фотохромные полимеры // Успехи химии. – 1977. – Т. 46, № 2. – С. 292–319.
2. Лукьянов Б.С., Лукьянова М.Б. Spiropyrans: synthesis, properties, application // Химия

гетероциклических соединений. – 2005. – № 3. – С. 323–359.

3. Минкин В.И. Фотохромные свойства спироциклических органических и координационных соединений // Теор. и эксперим. химия. – 1995. – Т. 31. – № 3. – С. 166–180.
4. Барачевский В.А. Фотохромизм и его применение. – М.: Химия – 1977. – С. 280.
5. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. – М.: Мир. – 1996. – С.216.

УДК 547.1+544.2

Токарев С.Д., Сотникова Ю.А., Дьяченко Н.В., Федорова О.А.

КОМПЛЕКСЫ Ru (II) С ПРОИЗВОДНЫМИ 1Н-ИМИДАЗО[4,5-f][1,10]ФЕНАНТРОЛИНА: СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**Токарев Сергей Дмитриевич**, аспирант 3 года обучения кафедры Химии нефти и органического катализа, e-mail: tokarevsergeydm@yandex.ru;**Сотникова Юлия Андреевна**, к.х.н., н.с. кафедры Химии нефти и органического катализа;**Дьяченко Наталья ладимировна**, аспирант 1 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 данной работе были синтезированы 4 производных имидазо[4,5-f][1,10]фенантролина, разработан метод синтеза их комплексов с катионом Ru(II), структура новых комплексов доказана рядом физико-химических методов. Полученные комплексы были изучены различными оптическими методами, рассчитаны квантовые выходы флуоресценции.

Ключевые слова: макроциклические лиганды, арил-имидазо[4,5-f][1,10]фенантролины, комплексы рутения (II), оптические характеристики

COMPLEXES OF Ru (II) WITH 1H-IMIDAZO [4,5-f] [1,10] PHENANTHROLINE DERIVATIVES: SYNTHESIS AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

Tokarev S.D., Sotnikova Y.A., Dyachenko N.V., Fedorova O.A.

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

In this paper, four types derivatives of imidazo [4,5-f] [1,10] phenanthroline have been synthesized, a method for the synthesis of their complexes with Ru (II) cation has been developed, and the structure of new complexes has been proved by a number of physicochemical methods. The resulting complexes have been studied by various optical methods, fluorescence quantum yields were calculated.

Keywords: macrocyclic ligands; aryl-imidazo-1,10-phenanthroline; ruthenium(II) complex; optical properties.

Комплексы 1,10-фенантролинов с Ru(II) обладают рядом фотофизических и электрохимических свойств, являющихся полезными для создания на их основе люминесцентных биомаркеров и хемосенсоров, фотоэлектрохимических ячеек и фотокатализаторов. Такие комплексы способны к переносу водорода, и, что особенно интересно, к фотоиндуцированному переносу электрона, в том числе в зону проводимости некоторых полупроводниковых материалов. [1,2] Также известно, что Ru(II)-органические комплексы ассоциируют молекулы газов CO, O₂ и N₂. В данной работе синтезированы 4 комплекса Ru(II) с производными 1Н-имидазо[4,5-f][1,10]фенантролина, изучены их оптические свойства для оценки перспективности применения данных комплексов в качестве компонентов органической электроники или газовых сенсоров.

Синтез производных 1Н-имидазо[4,5-f][1,10]фенантролина **2-5** проводился по общей методике, включающей кипячение прекурсоров - соответствующих альдегидов и 1,10-фенантролин-5,6-диона (**1**) в ледяной уксусной кислоте в течение 4-7 часов. 1,10-Фенантролин-5,6-дион (**1**) был получен из 1,10-фенантролина кипячением в смеси концентрированных азотной и серной кислот в присутствии бромида калия. Далее реакционную смесь нейтрализовали водным аммиаком, что привело к выпадению окрашенных осадков целевых продуктов **2-5** (схема 1).

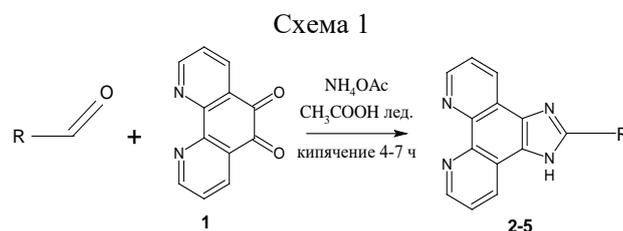


Таблица 1. Производные 1Н-имидазо[4,5-f][1,10]фенантролина **2-5**: структурная формула заместителя R, выход реакции, результаты масс-спектрометрии.

№ соединения	Структура R	Выход реакции, %	[M] ⁺ , m/z
2		85	296
3		89	302
4		77	384
5		76	339

Структуры полученных соединений **2-5** были также подтверждены методами ¹H, ¹³C (методика АРТ) ЯМР-спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹H производных **2-5** присутствуют все необходимые сигналы протонов соответствующих ароматических и фенантролинового фрагментов.

Для синтеза рутениевых комплексов были оптимизированы условия, приведенные в работе[3],

в которой реакция проводилась в метаноле. Однако, поскольку соединения **2-5** практически не растворимы в метаноле, было принято решение проводить реакцию в более высококипящем растворителе – этаноле; для обеспечения более жестких условий реакцию проводили в запаянной ампуле в течение 8 ч при температуре 80°C (схема 2).

Реакционную смесь предварительно дегазировали и заполняли ампулу аргоном для обеспечения инертной атмосферы протекания реакции.

Аналогичные результаты были получены при проведении реакции в микроволновой печи в следующих условиях: мощность 800 Вт, 4 цикла по 10 с с промежуточным охлаждением.

Схема 2

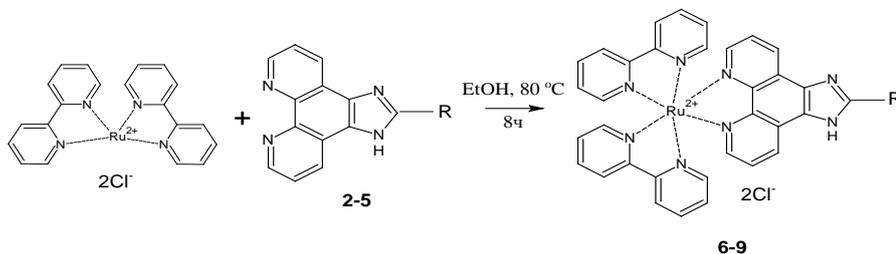


Таблица 2. Рутениевые комплексы **6-9**: структурная формула заместителя R, выход реакции, результаты масс-спектрометрии.

№ соединения	Структура R	Выход реакции, %	$[\text{M}-2\text{Cl}]^{2+}$, m/z
6		62	355
7		43	358
8		41	398
9		58	376

Структуры полученных соединений **6-9** были также подтверждены методами ^1H , ^{13}C (методика АРТ) ЯМР-спектроскопии. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовались двумерные методики HMQC, HMBC и COSY.

Было показано, что электронный переход в соединениях **6-9** наблюдается в видимой и ближней УФ-области. Спектры поглощения рутениевых комплексов **6-9** представлены на рис. 1.

Спектры поглощения всех рутениевых комплексов характеризуются наличием двух полос,

соответствующих внутримолекулярным процессам переноса заряда внутри лигандов, а также полосой MLCT (metal to ligand charge transfer) с максимумом 460 нм [4].

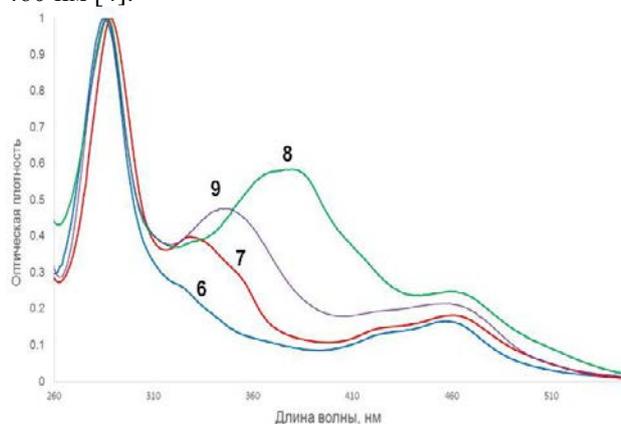


Рисунок 1. Спектры поглощения рутениевых комплексов **6-9** (5×10^{-5} М) в метаноле.

Также были получены спектры флуоресценции в двух случаях – в присутствии кислорода и бескислородной атмосфере (рис. 2).

В присутствии кислорода интенсивность флуоресценции ожидаемо заметно снижается [5]. Также были рассчитаны квантовые выходы для этих двух случаев. Спектроскопические данные представлены в таблице 3.

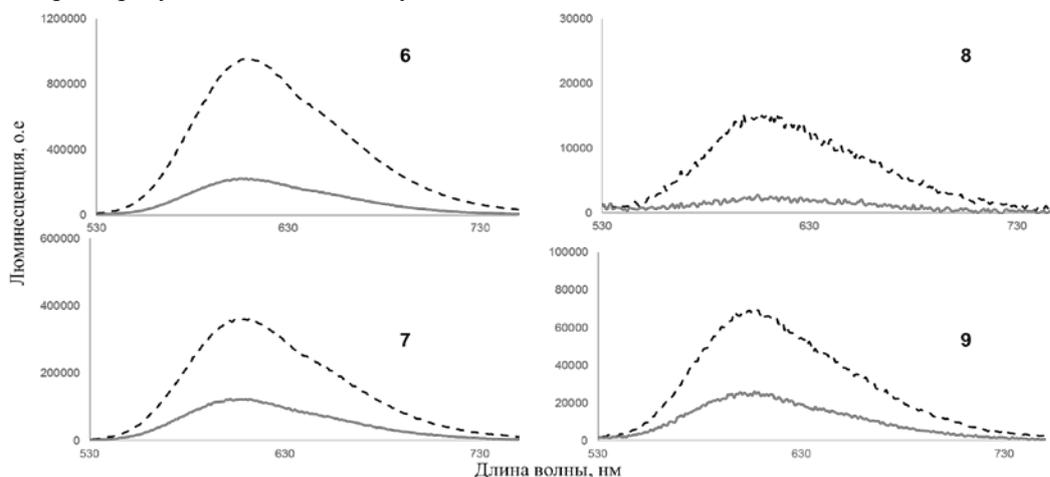


Рисунок 2. Спектры флуоресценции рутениевых комплексов **6-9** (5×10^{-6} М). Прерывистой черной линией показаны спектры флуоресценции в бескислородной атмосфере, сплошной серой – в присутствии кислорода. Растворитель – метанол.

Таблица 3. Спектроскопические данные соединений **6-9** – положения максимумов поглощения, флуоресценции, квантовые выходы в бескислородной атмосфере и в присутствии кислорода.

Комплекс	$\lambda_{\text{п}}^{\text{max}}$, нм	$\lambda_{\text{ф}}^{\text{max}}$, нм	Квантовый выход, ϕ , %	Квантовый выход, $\phi(\text{O}_2)$, %
6	285;457	608	5.82	1.36
7	289;327;460	605	1.88	0.64
8	287;380;460	614	0.12	0.02
9	286;346;459	606	0.43	0.16

Таким образом, показано, что квантовый выход флуоресценции полученных комплексов сильно зависит от присутствия кислорода, что может свидетельствовать о переходе в триплетные состояния при возбуждении. Переход в триплетные возбужденные состояния в сочетании с поглощением видимого света делает данные соединения перспективными компонентами органической электроники.

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

Список литературы:

1. Goudy V., Maynadie J., Le Goff X., Meyer D., Fontecave M. Synthesis, electrochemical and spectroscopic properties of ruthenium (II) complexes containing 2,6-di(1H-imidazo[4,5-f][1,10]phenanthroline-2-yl)aryl ligands. // *New J. Chem.* 2016. V. 40. P. 1704.

2. Chao H., Li R.H., Jiang C.W., Li H., Ji L.N., Li X.Y. Mono-, di- and tetra-nuclear ruthenium(II) complexes containing 2,2'-p-phenylenebis(imidazo[4,5-

f]phenanthroline): synthesis, characterization and third-order non-linear optical properties. // *Dalton Trans.* 2001. P. 1920-1929.

3. Li Z., Yang H., Zhang A., Luo H., Wang 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.

4. Manbeck G.F., Fujita E., Concepcion J.J. Proton-coupled electron transfer in a strongly coupled photosystem II-inspired chromophore-imidazole-phenol complex: stepwise oxidation and concerted reduction. // *J. Am. Chem. Soc.* 2016. V. 138. P. 11536-11549.

5. Medina-Rodriguez S., Denisov S., Cudré Y., Male L., Marín-Suárez M., Fernández-Gutiérrez A., Fernandez-Sanchez J.F., Tron A., Jonusauskas G., McClenaghan N.D., Baranoff E.D. High performance optical oxygen sensors based on nanostructured films incorporating bichromophoric iridium complexes exhibiting interchromophore energy shuttling. // *Analyst.* 2016. V. 141. №10. P. 3090-3097.

УДК 54.062

Дубко А.И., Зинченко В.В., Мельник К.Е., Горяинова Ю.А., Калачаров И.М.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ВАЛЕНТНЫХ ФОРМ КОБАЛЬТОВОГО КАТАЛИЗАТОРА В ПРОЦЕССЕ ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ АЛКИЛАРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ С ПОМОЩЬЮ ВИДЕОЗАПИСИ

Дубко Алексей Игоревич, ассистент кафедры общей и химической технологии;

Зинченко Вероника Владимировна, магистрант 2-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов, e-mail: maruna90@bk.ru;

Мельник Кирилл Евгеньевич, специалист 3-го года обучения ВХК РАН;

Горяинова Юлия Анатольевна, бакалавр 2-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов;

Калачаров Иван Михайлович, бакалавр 2-го года обучения кафедры химической технологии углеродных материалов;

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

В работе предложен способ определения концентраций валентных форм металла-катализатора посредством видеозаписи экспериментов, который позволит устранить недостатки графических редакторов при анализе цветопроб.

Ключевые слова: жидкофазное окисление, этилбензол, кобальтовый катализатор, индукционный период, графические редакторы, видеозапись

DETERMINATION OF THE CONCENTRATION OF VALENCE FORMS OF THE COBALT CATALYST IN LIQUID PHASE OXIDATION OF ALKYLAROMATIC HYDROCARBONS USING VIDEOS

Dubko A.I., Zinchenko V.V., Melnick K.E., Goryainov J. A., Kalachanov I. M

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

The paper proposes a method for determining the concentration of valence forms of metal-catalyst through video recording of experiments, which will eliminate the disadvantages of graphic editors in the analysis of color sample.

Keywords: liquid phase oxidation, ethyl benzene, cobalt catalyst, induction period, graphic editors, videos

Углеводороды являются одними из наиболее доступных видов сырья. На сегодняшний день их преобразование посредством жидкофазного окисления в присутствии катализаторов – металлов переменной валентности – перспективное и бурно развивающееся направление в нефтехимии.

На рисунке 1 представлена схема жидкофазного окисления углеводородов на примере этилбензола (ЭБ) – модельного углеводорода, содержащего в структуре метильную группу в α -положении.

Как известно из литературных источников [1, 2], в ходе исследования процесса жидкофазного окисления алкилбензолов выделяют два периода – развитой и индукционный. Следует отметить, что в

индукционном периоде окисления можно выделить два этапа формирования системы. Первый этап характеризуется неизменностью концентраций исходного углеводорода и незначительным накоплением концентрации металла-катализатора в высшей валентной форме, когда происходит начало формирования каталитически активной системы, в отличие от второго этапа, когда происходит её резкое формирование. Именно второй этап формирования вносит весомый вклад в механизм и кинетику индукционного периода процесса жидкофазного окисления алкилароматических углеводородов [1, 2].

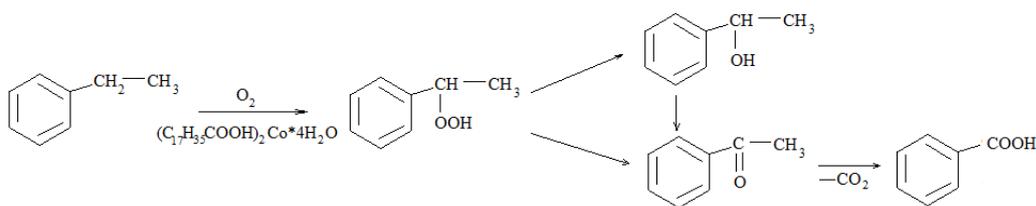
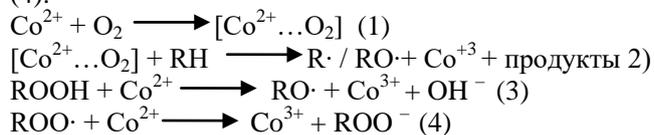


Рис.1. Схема процесса жидкофазного окисления ЭБ в присутствии стеарата кобальта (II)

При рассмотрении второго этапа индукционного периода было предположено, что момент достижения трёхвалентной формы кобальта максимальной концентрации, соответствующий окончанию индукционного периода и началу развитого, можно приравнять к вносимой концентрации металла-катализатора. При этом очевидными становятся стадии взаимодействия Co^{+2} с O_2 (1), с исходным углеводородом (2), с ГП (3) и (4).



Каждая стадия процесса протекает с различной скоростью. При этом первый этап формирования характеризуется наименьшей скоростью процесса, что, как показывают литературные данные [3], характерно для некаталитического процесса. Для второго этапа характерен каталитический процесс, что и доказывает быстроту его протекания. Поскольку акцент исследования индукционного процесса ставится на моменте формирования каталитически активной системы процесса, протекающего на втором этапе, то возникает сложность, связанная с быстротой протекания стадии.

Для построения модели, которая адекватно описывает индукционный период процесса, необходимо анализировать пробы, отбираемые из реактора в ходе процесса с интервалом в несколько секунд, поскольку формирование каталитически активной системы в ходе окисления ЭБ длится не более 30-40 секунд [1]. При этом изменения концентраций углеводорода и продуктов его превращений, ГП, ацетофенона и метилфенилкарбинола, происходят не столь интенсивно, что позволяет использовать для анализа их концентраций традиционные методы [2], и основной задачей является достоверный анализ концентраций валентных форма металла-катализатора в течении 30-40 секунд на втором этапе индукционного периода.

Решить эту проблему возможно несколькими путями. Использование графического редактора для анализа изображений, который, не смотря на все достоинства (бесплатная платформа для всех операционных систем, разнообразный набор инструментов, редактор позволяет анализировать изображения в синем, красном и зелёном цветах), имеет существенный недостаток – измерение распределения цветов на изображении только в одной его точке. Анализ видеозаписи эксперимента в редакторе APFill, основным достоинством которого является определение плотности заданного цвета на изображении в целом, что позволяет построить кривую изменения концентрации валентных форм и определять её в любой момент времени.

Как было отмечено ранее, в качестве модельного углеводорода выступает ЭБ, катализатор – стеарат

кобальта (II) $\text{Co}(\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Условия проведения эксперимента следующие: концентрация стеарата кобальта (II) 3 ммоль/л; температура проведения процесса 100 °С, объёмная концентрация кислорода в газе-окислителе 10%.

Видеозапись эксперимента осуществлялась с момента подачи в реакционную массу газо-окислителя кислорода воздуха. С готовой видеозаписи вырезались кадры, соответствующие времени отбора проб оксидата, в которых спектрофотометрическим методом определялось содержание высшей валентной формы металла-катализатора. Кадры анализировались с помощью редактора APFill на содержание зеленого и синего цвета на изображении. Содержание зеленого цвета пропорционально количеству высшей валентной формы в реакционной массе, а синего – нижней.

Предварительно был построен калибровочный график, представляющий собой зависимость плотности цвета от концентрации соответствующего иона в отобранной пробе: $W = f(C)$. За границы калибровочных кривых с одной стороны принималось вносимое количество нижней валентной формы катализатора для плотности синего цвета, с другой стороны, в момент окончания индукционного периода концентрация Co^{+3} приравнивалась к вносимому количеству Co^{+2} на основании предположения, что в развитом процессе катализатор полностью находится в форме +3 [1] для плотности зеленого цвета.

Сопоставление концентраций, полученных путём расчёта с помощью калибровочных графиков через оптическую плотность и плотность цвета на изображении показало, что концентрации Co^{+3} , определенные с помощью расчетных методов завышены и тенденция изменения концентрации в ходе окисления ЭБ не соответствует поведению высшей валентной формы металла-катализатора в подобных процессах.

Основополагающее отличие в проведении анализа пробы оксида с помощью спектрофотометрического метода анализа и по плотности цвета на видеоизображении заключается в длине пути, который проходит луч света через анализируемый объём пробы. В случае спектрофотометрического метода анализа используется кювета толщиной 1 см и номинальным объёмом 5 мл. Оптическая плотность пробы оксидата, отобранной в момент максимального содержания в ней высшей валентной формы металла-катализатора, в оговоренных условиях измерения не превышает порядка 2 единиц, при этом насыщенность раствора не велика, и цвет отобранного оксидата пробы в кювете заметно светлее по сравнению с кадрами видеозаписи снятыми в тот же момент времени.

Следовательно, в обработку кадров видеозаписи должны входить дополнительные операции по их осветлению. Графические редакторы позволяют убирать «мешающие» цвета с кадров видеозаписи. Программы по обработке изображений раскладывают все имеющиеся на них цвета на три

составляющих: синий, зеленый и красный. Синий и зеленый цвета являются целевыми для анализа и, следовательно, «мешающим» цветом может быть только красный, значительно затемняющий видеозапись. Однако, удаление красного цвета привело к приблизительно равной насыщенности плотности зеленого цвета. Другим вариантом осветления изображения может быть принудительное изменение его яркости и контрастности, но в это случае будут искажаться результаты измерений и определение концентраций валентных форма металл-катализатора заведомо будет неверным.

С помощью редактора APFill возможна обработка изображений путем разложения имеющихся цветов не только на синий, зеленый и красный, но и с учетом светлоты цвета, его тона, насыщенности и оттенков серого, т.е. с использованием моделей HIS и LAB. Цветовая модель HSI очень популярна среди дизайнеров и художников, т.к. в этой системе обеспечивается непосредственный контроль тона (H), насыщенности (S) и яркости (I). Это делает модель популярной в системах машинного зрения. Международная стандартная цветовая модель LAB основана на кривых сложения основных (красного, зеленого и синего) цветов. Координата L означает светлоту (в диапазоне от 0 до 100), а координаты А, В – позицию между зелёным-пурпурным и синим-жёлтым цветами. LAB лучше соответствует цветовому различию, воспринимаемому человеком.

Зависимости концентраций валентных форм Co^{+3} от указанных параметров в большинстве случаев не линейны и не аппроксимируются простыми функциями. Однако, тон монотонно изменяются с течением времени эксперимента (рис.2). Следовательно, именно эти величины могут быть положены в основу концентраций Co^{+3} , и использование их позволяет получить расчетные концентрации Co^{+3} близкие к реальным значениям его концентраций, определенным с помощью спектрофотометрического метода анализа.

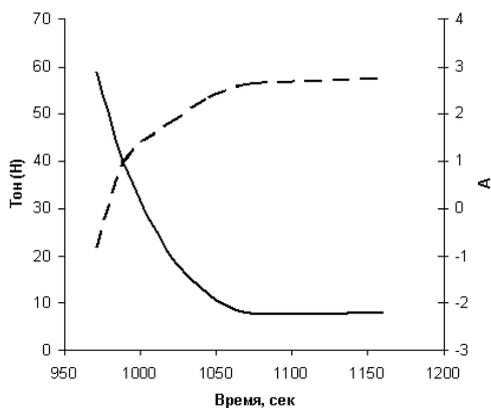


Рис.2. Изменения H в модели HIS и A в модели LAB

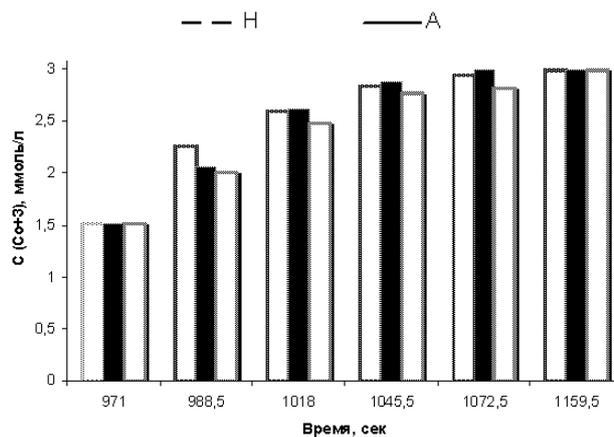


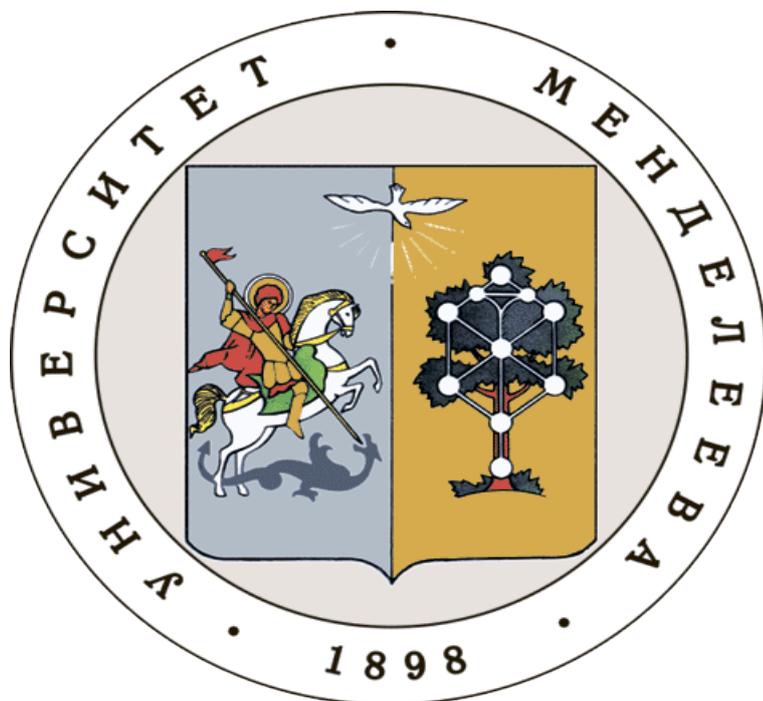
Рис.3. Сравнение концентраций Co^{+3} по H, A, D

Таким образом, анализ концентраций валентных форма металла-катализатора в течении 30-40 секунд продолжительности второго этапа индукционного периода путем обработки кадров, вырезанных видеозаписи эксперимента по окислению ЭБ с помощью графического редактора APFill, дает возможность получать адекватные экспериментальным данным значения концентраций высшей валентной формы металла-катализатора.

Список литературы

1. Вержичинская С. В., Малинкин Д. А., Шарипов А. А. Индукционный период жидкофазного окисления этилбензола кислородом в присутствии стеарата кобальта. Схема превращений реагентов // Успехи в химии и химической технологии. — Т. 10 из XXVIII. — РХТУ им. Д. И. Менделеева Москва, 2014. — С. 35–38.
2. Подготовка этилбензола к воспроизводимому эксперименту по его жидкофазному окислению молекулярным кислородом в присутствии стеарата кобальта / Т. В. Бухаркина, С. В. Вержичинская, О. С. Гречишкина, М. А. Караджев // Успехи в химии и химической технологии. — Т. 11 из XXX. — РХТУ им. Д. И. Менделеева Москва, 2016. — С. 41–43.
3. Эмануэль Н.М., Денисов Е.Т., Майзуз З.К. Цепные реакции окисления углеводородов в жидкой фазе. М. Наука. 1965.

**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 XXXII

№ 5 (201)

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