

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

УСПЕХИ
В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ
ТЕХНОЛОГИИ

Том XXXI

№ 12

Москва
2017

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 XXXI,
У78 № 12 (193). – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2017. – 81 с.

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

Материалы сборника были представлены для широкого обсуждения на XIII Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «УССТ-2017», XXXI Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2017», 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, 2017

Содержание

ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Белякова Ю.Ю., Виликотский А.Е., Радулов П.С., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О. СИНТЕЗ ОЗОНИДОВ ИЗ 1,5-ДИКЕТОНОВ И ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА.....	6
Василькова О.В., Шарипов М.Ю., Карпов И.Д., Терентьев А.О. СОЕДИНЕНИЯ МАРГАНЦА В РЕАКЦИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ.....	9
Виликотский А.Е., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О. ПЕРОКСИДИРОВАНИЕ ТРИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. НЕВОЗМОЖНОЕ СТАНОВИТСЯ ВОЗМОЖНЫМ	11
Волкова А.Н., Кузенков А.В. ПОЛУЧЕНИЕ ПИРИДИНСОДЕРЖАЩИХ ИЗОКСАЗОЛИДИНОВ	13
Карпов И.Д., Шарипов М.Ю., Василькова О.В., Романова Ю.Е., Терентьев А.О. ТИОЦИАНИРОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	16
Катасонова И.А., Попков С.В. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРЕКУРСОРОВ ХИРАЛЬНЫХ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИАГРЕГАНТОВ	18
Колесникова Е.С., Колосова О.Ю., Лозинский В.И. КРИОГЕЛИ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА, СОДЕРЖАЩИЕ ДОБАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ.....	21
Лазикян Е.А., Остащенко В.С., Коваленко Л.В. НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ РЕТИНОИДА БЕКСАРОТЕНА.....	24
Мочалова М.С., Сидорок О.В., Прокофьев Е.В., Ловская Д.Д., Меньшутина Н.В. ПОЛУЧЕНИЕ БИОПОЛИМЕРНЫХ АЭРОГЕЛЕЙ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИКЕ И МЕДИЦИНЕ	27
Сокрута Е.В., Калистратова А.В., Коваленко Л.В. ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ГИДРОЛИЗА ТРИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ФОСФОНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ	30
Толстова А.В., Попков С.В., Скворцова М.Н. ПОЛУЧЕНИЕ АЗОЛИЛАЛКАНАМИНОВ И N-[(1Н-АЗОЛ-1-ИЛ)АЛКИЛ]АРЕНСУЛЬФАМИДОВ НА ИХ ОСНОВЕ	33
Амирханов И.Р., Калеева Е.С., Язмухамедова И.М., Джабаров Г.В., Меньщикова А.А., Балаева А.В., Жила М.Ю., Шпакова П.И. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ СМАЗОЧНЫХ МАСЕЛ....	36
Грачев А.И., Черникова Е.Ю., Ткаченко С.В., Федоров Ю.В., Федорова О.А. ИЗУЧЕНИЕ ПЕРЕНОСА ЭНЕРГИИ В СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЕ НА ОСНОВЕ НАФТИЛКУКУРБИТ[6]УРИЛА И СТИРИЛОВОГО КРАСИТЕЛЯ	39
Джабаров Г.В., Биккулова А.И., Воронов М.С., Макарова Е.М., Густякова С.И., Язмухамедова И.М., Колбаскина А.А., Балаева А.В., Амирханов И.Р. ПОЛУЧЕНИЕ ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ТЕХНИЧЕСКОГО ГЛИЦЕРИНА ИЗ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА БИОДИЗЕЛЬНОГО ТОПЛИВА.....	42

Захарко М.А., Архипова А.Н., Панченко П.А., Фёдорова О.А. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОНЬЮГАТА БАКТЕРИОХЛОРИНА И КРАСИТЕЛЯ НА ОСНОВЕ НАФТАЛИМИДА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА.....	45
Вержичинская С.В., Зинченко В.В. КОБАЛЬТ-БРОМИДНАЯ КАТАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ХОДЕ РЕАКЦИИ ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ АЛКИЛБЕНЗОЛОВ В УКСУСНОЙ КИСЛОТЕ	48
Зубенко А.Д., Станкова А.И., Ощепков А.С., Федорова О.А. СИНТЕЗ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОАЗАКРАУН- СОЕДИНЕНИЙ	51
Игнатов П.А., Захарко М.А., Панченко П.А., Фёдорова О.А. РАЗРАБОТКА ОПТИЧЕСКОГО СЕНСОРА НА АНИОНЫ НА ОСНОВЕ АЗОМЕТИНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 1,8-НАФТАЛИМИДА.....	54
Князев Д.С., Чернышев Д.О., Дубровский В.С., Петров А.Е., Нечепуренко Н.А., Варламова Е.В., Сучков Ю.П., Староверов Д.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПИРОФОСФАТНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ ДЕГИДРАТАЦИИ МЕТИЛЛАКТАТА	57
Лебедева А.Ю., Черникова Е.Ю., Федорова О.А. КОНКУРЕНТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БИССТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ С КУКУРБИТ[7]УРИЛОМ И ДВУХЦЕПОЧЕЧНОЙ ДНК	60
Логвиненко Д.Г., Вержичинская С.В. КОНДУКТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ОКИСЛЕНИИ ЭТИЛБЕНЗОЛА.....	63
Меньщикова А.А., Филатова Е.В., Варламова Е.В., Сучков Ю.П., Амирханов И.Р., Язмухамедова И.М. ПОЛУЧЕНИЕ ПЛАСТИФИКАТОРОВ НА ОСНОВЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И СПИРТОВ 2-ЭТИЛГЕКСАНОЛА И ЦИКЛОГЕКСАНОЛА	66
Гречишкина О.С., Свистунова А.А. МЕТОДЫ АНАЛИЗА ПРОЦЕССА ЖИДКОФАЗНОГО КАТАЛИТИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ АЛКИЛАРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ	69
Устимова М.А., Лебедева А.Ю., Федорова О.А. СИНТЕЗ НОВЫХ БИССТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ	72
Харченко Д.С., Панченко П.А., Федорова О.А. КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА N-ФЕНИЛАЗАДИТИА-15-КРАУН-5- ЭФИРСОДЕРЖАЩЕГО ПРОИЗВОДНОГО 4-АМИНОНАФТАЛИМИДА С КАТИОНАМИ МЕТАЛЛОВ.....	75
Язмухамедова И.М., Воронов М.С., Джабаров Г.В., Калеева Е.С., Амирханов И.Р., Меньщикова А.А., Макарова Е.М. ПОЛУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ	78

ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ХИМИКО- ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

УДК 547.39

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

СИНТЕЗ ОЗОНИДОВ ИЗ 1,5-ДИКЕТОНОВ И ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА

Белякова Юлия Юрьевна, магистрантка 1 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: beljulka@inbox.ru;

Виликотский Анатолий Евгеньевич, студент 3 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., 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: карбонильное соединение, кетон, озонид, пероксид водорода, циклический пероксид.

SYNTHESIS OF OZONIDES FROM 1,5-DIKETONS AND HYDROGEN PEROXIDE

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: hydrogen peroxide, cyclic peroxide, carbonyl compound, ketone, ozonide.

Органические пероксиды привлекают внимание химиков в области разработки лекарственных средств. Из всего разнообразия циклических органических пероксидов наиболее перспективным классом для создания биологически-активных веществ являются озониды вследствие обнаруженной у них высокой антипаразитарной и противоопухолевой активности[1,2].

В 1972 году группа китайских учёных выделила из полыни *Artemisia annua* вещество, обладающее протимомалярийным действием. При установлении структурной формулы выделенного вещества было обнаружено, что оно представляет собой

сесквитерпеновый лактон с эндопероксидным мостиком. В настоящее время это соединений известно под названием Артемизинин. Открытие Артемизинина послужило мощным импульсом в области разработки биологически активных соединений на основе органических пероксидов[3,4].

После был разработан ряд полусинтетических аналогов Артемизинина: Дигидроартемизинин, Артеметр, Артесунат, которые в настоящее время применяются в качестве действующего вещества в современных лекарственных препаратах для лечения малярии (рис.1)[5,6].

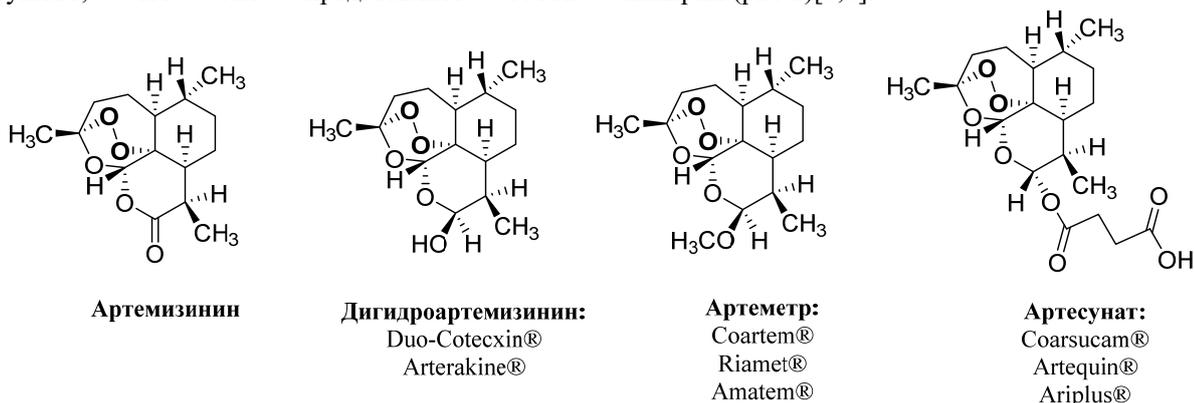


Рисунок 1. Лекарственные препараты на основе циклических органических пероксидов

За открытие природного пероксида Артемизинина китайскому ученому Ю Ю Ту в 2015 году была вручена Нобелевская премия[7].

В связи с высокой стоимостью природного пероксида Артемизинина и его полусинтетических аналогов стали активно проводиться исследования по созданию противомаларийных препаратов на основе полностью синтетических органических пероксидов. На сегодняшний день противомаларийный препарат последнего поколения в качестве действующего вещества содержит в своем составе полностью синтетический пероксид Артеролан. Однако уже разрабатываются противомаларийные препараты следующего поколения на основе синтетического пероксида Артефеномел (рис.2)[8,9].

Известные способы получения пероксидов, содержащих озоноидный цикл в своем составе, основаны на использовании озона, который является сильным окислителем и высококоррозионным соединением, и его использование требует специального оборудования. Также все реакции с использованием озона проводятся при низкой температуре. Для того чтобы получить целевой озоноид по Криге, надо изначально подготовить

алкен с соответствующими заместителями (схема 1)[10,11].

Метод синтеза озоноидов по Грисбауму, имеет широкие границы применимости и позволяет синтезировать различные тетразамещенные озоноиды, однако и в этом случае необходим озон (схема 2)[11,12].

В литературе известен единичный пример синтеза озоноида из 2,6-гептандиона (1,5-дикетон) и H_2O_2 . (схема 3)[13]. Синтез озоноидов из 1,5-дикетон и H_2O_2 может стать дополнительным способом получения циклических пероксидов с озоноидным фрагментом.

Несмотря на простоту взаимодействия нуклеофила H_2O_2 с карбонильным атомом углерода селективный синтез пероксидов из дикетон представляется трудно выполнимой задачей. Причиной этому является образование большого ряда как пероксидов, так и продуктов их перегруппировок.

Однако нам удалось разработать способ пероксидирования 1,5-дектонов с использованием которого можно селективно и с высоким выходом получать озоноиды без использования озона (схема 4)[14].

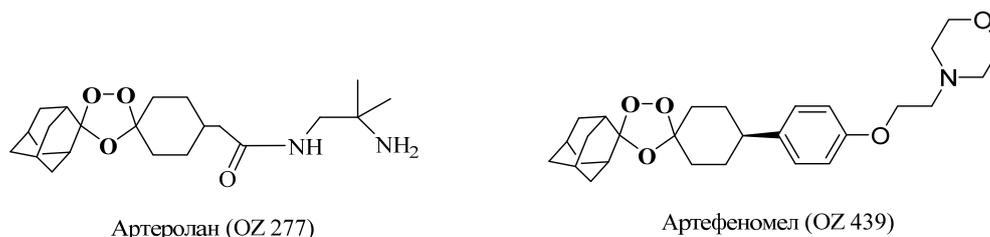


Рисунок 2. Синтетические пероксиды—Артеролан (OZ 277) и Артефеномел (OZ 439)

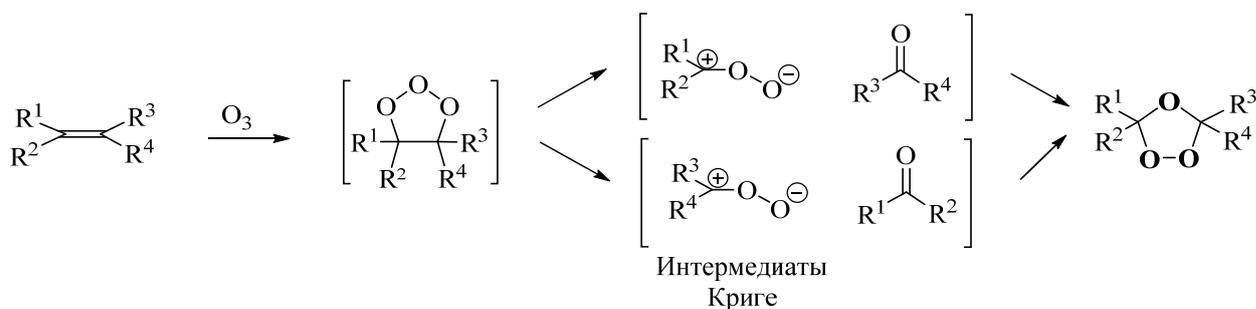


Схема 1. Озонолиз алкенов по Криге

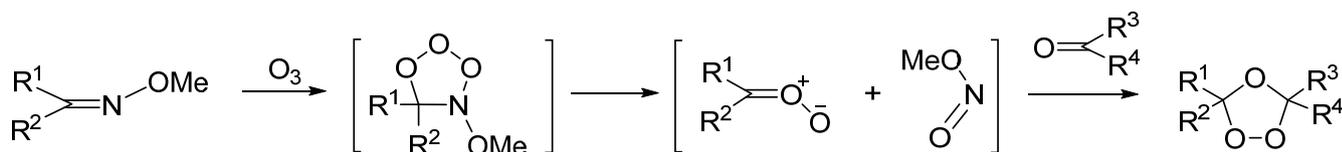


Схема 2. Кросс-озонолиз О-алкильных оксимов в присутствии карбонильных соединений

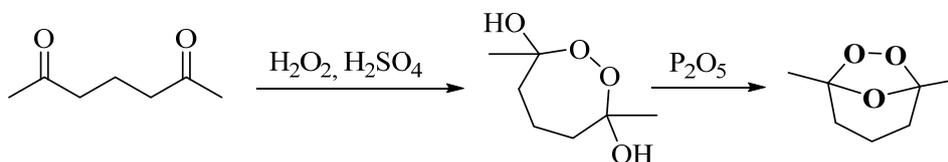


Схема 3.Препаративный способ получения озоноида из дикетона под действием пероксида водорода и P_2O_5 .

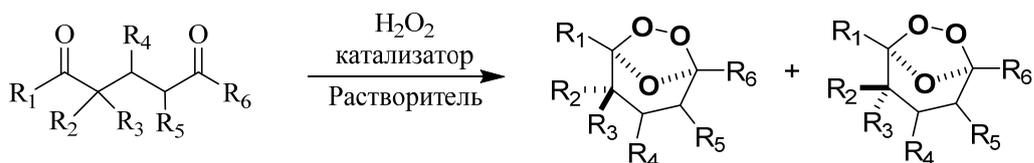


Схема 4. Синтез озонидов без озона

Нами было обнаружено, что селективный синтез стереоизомеров озонидов можно осуществлять в гомогенных условиях на основе реакции 1,5-дикетонов с эфирным раствором пероксида водорода, катализируемой кислотой Льюиса – эфиратом трехфтористого бора. Было установлено, что для протекания реакции достаточно 1 часа при интенсивном перемешивании реакционной массы. Наилучшие результаты были получены при использовании в качестве катализатора эфирата трехфтористого бора в количестве 0,5 эквивалентов и 1,5-кратного мольного избытка эфирного раствора пероксида водорода по отношению к исходному 1,5-дикетону. В этих условиях достигается максимальная конверсия 1,5-дикетона.

В настоящей работе разработан селективный, экологичный метод синтеза озонидов, который позволяет повторно использовать катализатор и значительно упрощает процедуру выделения целевого соединения. Целевые озониды были получены с хорошим выходом до 80% на выделенный продукт.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 14-50-00126).

Список литературы

1. Dembitsky V.M. Bioactive peroxides as potential therapeutic agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – P.223–251.
2. Opsenica D.M., Šolaja B.A. Artemisinins and synthetic peroxides as highly efficient antimalarials // *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering.* – 2012. – Vol.31. № 2. – P.137-182.
3. Liu C.X. Discovery and Development of Artemisinin and Related Compounds // *Chinese Herbal Medicines*– 2017. – Vol.9 № 2. –P. 101–114.
4. Li Y. Qinghaosu (artemisinin): Chemistry and pharmacology // *Acta Pharmacologica Sinica.*– 2012. – №33. – P. 1141–1146.
5. 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.
6. Lin A.J., Miller R.E. Antimalarial Activity of New Dihydroartemisinin Derivatives // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 764–770.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Criegee R. Ozone. Chemistry and Technology. // *Adv. Chem. Ser.* – 1959. –Vol.21. – P. 133.
11. Terent'ev A.O., Borisov D.A., Vera A. Vil' V.A., Dembitsky V.M. Synthesis of five- and six-membered cyclic organic peroxides: Key transformations into peroxide ring-retaining products // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 10. – P. 34–114.
12. Griesbaum K., Bikem Ö., Huh T.S, Dong Y. Ozonolyses of O-methyloximes // *Liebigs Annalen.* – 1995. – №8. – P. 1571–1574.
13. Griesbaum K., Miçlaus V., Jung I. C., Quinkert R.-O. Gas-Phase Reactions of 1,2-Dimethylcyclopentene and of 2,6-Heptanedione with Ozone: Unprecedented Formation of an Ozonide by Ozone Treatment of a Diketone // *Eur. J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 4. – P. 627–629.
14. 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.

УДК 547.538.141 +661.729

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

СОЕДИНЕНИЯ МАРГАНЦА В РЕАКЦИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ**Василькова Ольга Валерьевна**, студентка 4 курса 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;

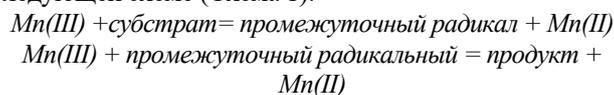
Шарипов Михаил Юрьевич, ассистент кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия; м.н.с. Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия; инж.-иссл. Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, Московская область, Россия;**Карпов Иван Дмитриевич**, студент 4 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 COMPOUNDS IN REACTIONS OF OXIDATIVE COUPLING.**Vasilkova Olga Valerievna, Sharipov Mikhail Yuryevich*, Karpov Ivan Dmitrievich, 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; 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 десятилетия свободнорадикальные реакции стали важным и очень привлекательным инструментом в органическом синтезе, благодаря их мощным, избирательным и специфическим реакционным способностям. Металл-катализируемые радикальные реакции нашли широкое применение в органическом синтезе, в котором одним из хорошо известных примеров их использования являются реакции, инициируемые ацетатом марганца (III). За последние двадцать лет интенсивно развивались реакции, в которых свободные радикалы образуются в результате окисления триацетатом марганца. С конца XIX века разработаны многочисленные меж- и внутримолекулярные реакции и подробно изучен прогресс опосредованных $Mn(OAc)_3$ окислительных свободнорадикальных реакций.

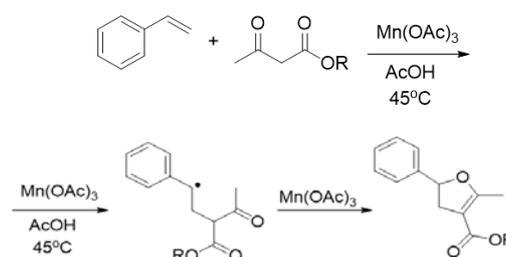
Хотя большое количество работ было выполнено с использованием ацетата марганца (III) в качестве окислителя, относительно немного известно о самом соединении. Существуют две отличимые формы: гидратированная и безводная. Гидратированная форма, которая соответствует молекулярной формуле $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$, имеет коричневый цвет и легко синтезируется. Получение дигидрата ацетата марганца (III) впервые было описано Кристенсенем в 1883 году [1]. Его получают путем окисления тетрагидрата ацетата марганца (II) с помощью перманганата калия, хлора и анодного окисления. Химическое строение дигидрата близко к $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$. Фон Вейнланд [2] предложил структурную формулу $[Mn_3(OAc)_6(H_2O)_2](OAc)_3 \cdot 4H_2O$. Растворимость дигидрата в обычных растворителях аналогична растворимости в безводной форме. Безводная форма темно-коричневого цвета, трудно поддается воспроизведению и имеет переменную молекулярную формулу. Гессель подробно

рассмотрел синтез и химическое строение ацетата марганца (III). Он обнаружил, что химическая консистенция безводного ацетата марганца (III) соответствует экспериментальной формуле $Mn_3(CH_3COO)_8OH$ или $[Mn_3O(CH_3COO)_6 \cdot CH_3COOH]^+ (CH_3COO)^-$. Безводная форма обычно указывается как $Mn(OAc)_3$ [3].

Ацетат марганца (III) в качестве одноэлектронного окислителя имеет много сходства с другими одноэлектронными окислителями, такими как $Co(III)$, $Ce(IV)$ и некоторыми двухэлектронными окислителями, такими как $Tl(III)$ и $Pb(IV)$. Часто отмечается, что из-за более низкой реакционной способности $Mn(OAc)_3$ при его использовании может быть достигнута более высокая селективность по сравнению с другими окислителями. Многие из этих реакций протекают по следующей схеме (Схема 1):

**Схема 1.**

В присутствии $Mn(OAc)_3$ возможные реакции конъюгированных систем (например, алкены, алкины, 1,3-алкадиены, 1,3-алкадины, 1-алкен-3-ил) с β -дикарбонильными соединениями (Схема 2); [4]

**Схема 2.**

алкилирование, такое как окислительное присоединение альдегида или кетона к алкенам (Схема 3);[5]

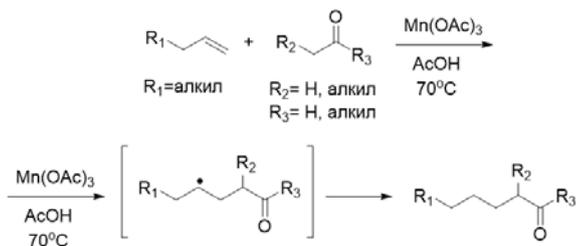


Схема 3.

получение циклических пероксидов в присутствии кислорода (Схема 4);[6]

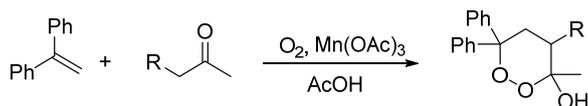


Схема 4.

синтез лактона окислительным присоединением карбоновых кислот к алкенам;[7]

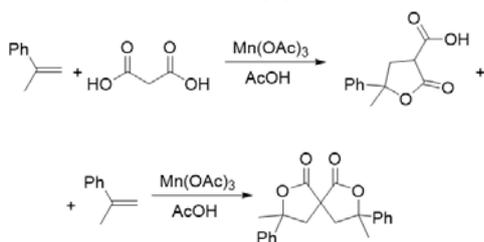


Схема 5.

циклизация α -(метилтио)ацетамидов, энамидов и β -кетоксикарибамидов с получением циклических продуктов (Схема 6) [8].

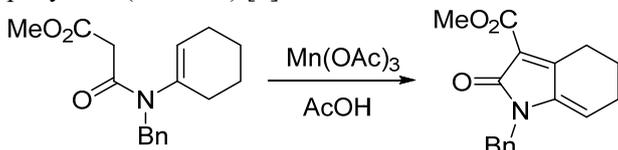


Схема 6.

В реакции алкенов с азидом натрия в присутствии уксусной кислоты образуются 1,2-дiazиды (Схема 7) [9].

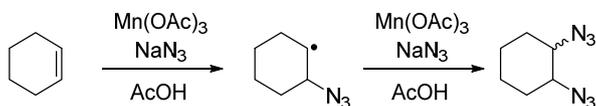


Схема 7.

В общем случае реакции с $Mn(OAc)_3$ характеризуются высокими региоселективностью и выходами, а относительно мягкие условия реакций, в свою очередь, позволяют использовать различные функциональные группы.

Нами разработано катализируемое солями кобальта и марганца пероксидирование стиролов под действием *трет*-бутилгидропероксида (Схема 8).[10, 11] Результат необычен тем, что соединения кобальта и пероксиды применяются для иницирования 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.

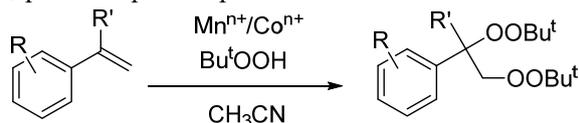


Схема 8.

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 РФФ (грант 14-50-00126).

Список литературы

- Christensen, O. T. *J. Prakt. Chem.* 1983, 281.
- Weinland, R. F.; Fischer, G. *Z. Anorg. Allgem. Chem.* 1922, 120, 161.
- Hessel L. W., Romers C. The crystal structure of "anhydrous manganic acetate" // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas.* – 1969. – Т. 88. – №. 5. – С. 545-552..
- 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.
- Melikyan G. G. Manganese (III) mediated reactions of unsaturated systems // *Synthesis.* – 1993. – Т. 1993. – №. 09. – С. 833-850.
- Jogo S. et al. Manganese (III)-based intramolecular macrocyclization of 3, 3-diphenyl-2-propenyloxyoligomethylene 3-oxobutanoates // *Tetrahedron letters.* – 2002. – Т. 43. – №. 50. – С. 9031-9034.
- Thomas N. F. et al. Manganese triacetate oxidative lactonisation of electron-rich stilbenes possessing catechol and resorcinol substitution (resveratrol analogues) // *Tetrahedron letters.* – 2002. – Т. 43. – №. 17. – С. 3151-3155.
- Nguyen V. H., Nishino H., Kurosawa K. Mn (III)-Induced molecular oxygen trapping reaction of alkenes with 2, 3-pyrrolidinedione derivatives. A novel entry to 1-hydroxy-8-aza-2, 3-dioxabicyclo [4.3. 0] nonan-9-ones // *Tetrahedron letters.* – 1997. – Т. 38. – №. 10. – С. 1773-1776.
- Fristad W. E. et al. Conversion of alkenes to 1, 2-diazides and 1, 2-diamines // *The Journal of Organic Chemistry.* – 1985. – Т. 50. – №. 19. – С. 3647-3649.
- Terent'ev A.O., Sharipov M.Yu., Krylov I.B., Gaidarenko D.V., Nikishin G.I. Manganese triacetate as an efficient catalyst for bisperoxidation of styrenes // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13, Issue 5. – P. 1439 – 1445.
- 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.

ПЕРОКСИДИРОВАНИЕ ТРИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. НЕВОЗМОЖНОЕ СТАНОВИТСЯ ВОЗМОЖНЫМ**Виликотский Анатолий Евгеньевич**, студент 3 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: vilikotskiy@mail.ru;**Белякова Юлия Юрьевна**, магистрантка 1 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., 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.**PEROXIDATION OF TRICARBONYL COMPOUNDS. THE IMPOSSIBLE BECOMES POSSIBLE.**

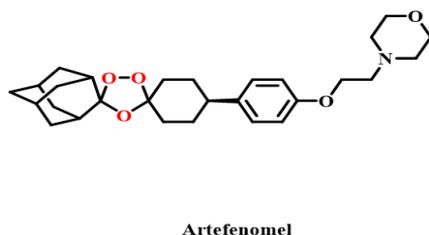
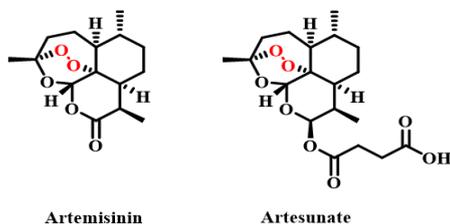
Vilikotskiy Anatoliy Evgen'evich, Belyakova Yulia Yur'evna, Radulov Peter Sergeevich*, Yaremenko Ivan Andreevich*, Terent'ev Alexander Olegovich*

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.

Исследования в области химии органических пероксидов в 20 веке в основном были направлены на полимерную промышленность [1,2]. Большинство работ были посвящены синтезу и поиску новых источников свободных радикалов для осуществления радикальной полимеризации. Событием, изменившим многие представления о пероксидах, стало открытие китайскими учеными природного циклического пероксида Артемизинина, выделенного из растения *Artemisia annua* (полынь однолетняя), который обладает выраженными противомаларийными свойствами. На основе Артемизинина в последствии был создан ряд полусинтетических аналогов, которые рекомендованы ВОЗ при лечении малярии [3-5].

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

Открытие Артемизинина, создание его полусинтетических аналогов стимулировали ученых к по поиску полностью синтетических пероксидов, обладающих биологической активностью. За последние два десятилетия установлено, что соединения с более упрощенной структурой такие как, озониды и тетраоксаны обладают выраженной противомаларийной [6], антигельминтной [7] активностью, а также антипролиферативным эффектом.

Получение органических пероксидов в основном базируется на реакции пероксида водорода и карбонильных соединений. В литературе опубликовано тысячи работ по селективному синтезу пероксидов из монокетонов. Работ с использованием дикарбонильных соединений насчитывается около десятка, а по пероксидированию трикарбонильных соединений известно лишь несколько работ. Такое явление связано с тем, что наличие нескольких реакционных центров в молекуле, приводит к образованию многокомпонентной смеси пероксидов, что усложняет или во многом делает невозможным их разделение и установления строения.

**Схема 1.** Селективность в реакции пероксидирования кетонов.

В 1964 Адольф Ричи опубликовал работу, в которой впервые был осуществлен селективный синтез циклического пероксида из триацетилметана и пероксида водорода, а в качестве катализатора использовалась серная кислота [8].

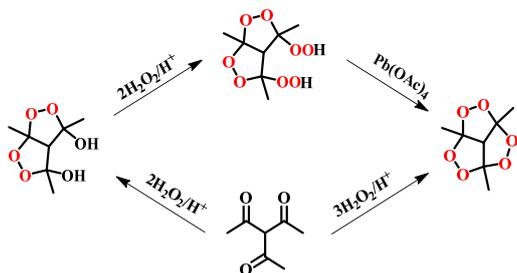


Схема 2. Схема пероксидирования триацетилметана

В нашей лаборатории ведутся исследования по пероксидированию карбонильных соединений в присутствии протонных кислот [9], кислот Льюиса [10]. В частности, был открыт селективный метод сборки ранее неизвестных циклических монопероксидов. Удивительно, что, несмотря на использование более чем эквимольного количества пероксида водорода в молекуле продукта присутствует лишь один пероксидный фрагмент (Схема 3).

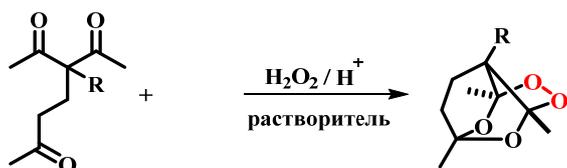


Схема 3. Синтез монопероксидов из β,δ -трикетонов.

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 (Схема 4) [11].

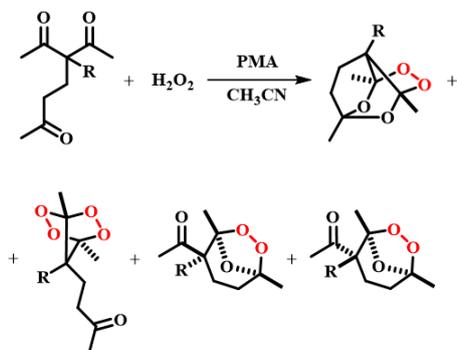


Схема 4. Синтез трех классов циклических пероксидов.

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.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 14-50-00126).

Список литературы

- Handbook of free radical initiators. John Wiley and Sons. / Denisov E. T., Denisova T. G., Pokidova T. S.: John Wiley and Sons, 2003. John Wiley and Sons.
- Nesvadba P. Radical Polymerization in Industry // Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials John Wiley & Sons, Ltd., 2012.
- W. Jefford C. Synthetic Peroxides as Potent Antimalarials. News and Views // Curr. Top. Med. Chem. - 2012. -Vol. 12, N 5. -P. 373-399.
- Slack R. D., Jacobine A. M., Posner G. H. Antimalarial peroxides: advances in drug discovery and design // Med. Chem. Commun. – 2012. -Vol. 3, N 3. -P. 281-297.
- Terent'ev A. O., Borisov D. A., Yaremenko I. A. General methods for the preparation of 1,2,4,5-tetraoxanes - key structures for the development of peroxidic antimalarial agents // Chem. Heterocycl. Compd. - 2012. -Vol. 48, N 1. -P. 55-58.
- Yadav N., Sharma C., Awasthi S. K. Diversification in the synthesis of antimalarial trioxane and tetraoxane analogs // RSC Adv. - 2014. -Vol. 4, N 11. -P. 5469-5498.
- 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, Alphaperoxydes, and Tricyclic Monoperoxides // J. Med. Chem. - 2012. -Vol. 55, N 20. -P. 8700-8711.
- A. Rieche, C. Bischoff, D. Prescher. Alkylperoxyde, XXXV. Peroxyde des Triacetylmethans „Triacetylmethanperoxyd“ // Europ. J. In. Chem.-1964. -Vol. 11,-P. 3071-3075.
- Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Chernyshev V. V., Dembitsky V. M., Nikishin G. I. Selective Synthesis of Cyclic Peroxides from Triketones and H₂O₂ // J. Org. Chem. - 2012. -Vol. 77, N 4. -P. 1833-1842.
- 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 beta,delta-Triketones and H₂O₂ // Synthesis. - 2013. -Vol. 45, N 2. -P. 246-250.
- 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 beta,delta-Triketones and H₂O₂ // Synthesis. -2013. -Vol. 45, N 2. -P. 246-250.

УДК 547.786

Волкова А.Н., Кузенков А.В.

ПОЛУЧЕНИЕ ПИРИДИНСОДЕРЖАЩИХ ИЗОКСАЗОЛИДИНОВ

Волкова Анастасия Николаевна, обучающаяся кафедры химии и технологии органического синтеза, e-mail: wolkowa-nastj@yandex.ru ;

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

В данной работе представлен синтез 2,3,5-тризамещенных изоксазолидинов, содержащих в своей структуре пиридиновый цикл. Реакция ведется методом 1,3-диполярного циклоприсоединения пиридинсодержащего нитрона к ароматическому алкену.

Ключевые слова: изоксазолидин, 3-пиридин, 1,3-диполярное циклоприсоединение, пиридилгидроксиламин, нитрон

SYNTHESIS OF PYRIDINE-CONTAINING ISOXAZOLIDINES

Volkova A.N., Kuzenkov A.V.

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

The synthesis of substituted isoxazolidines with 3-pyridine-cycle is described. The reaction is carried out by 1,3-dipolar cycloaddition of nitron to aromatic alkene.

Keywords: isoxazolidine, 3-pyridine, 1,3-dipolar cycloaddition, pyridylhydroxylamine, nitron

Заболевания растений известны с тех пор, как люди начали целенаправленно выращивать сельскохозяйственные культуры. Одной из проблем является защита от паразитирующих грибов, которые поражают не только растения, но также вызывают смертельно опасные заболевания у человека.

С начала 70-х гг. в связи с активным использованием системных фунгицидов обострилась проблема появления резистентных штаммов грибов, и она остается актуальной до сих пор. В связи с этим существует необходимость в разработке новых препаратов, которые при многократном использовании не вызвали бы возникновение устойчивости к ним.

За последние 25-30 лет были обнаружены изоксазолидины с различной биологической активностью [1]. В частности, синтезированы соединения, которые проявляют антибактериальную и противогрибковую активность [2].

Известно также, что ранее достаточно широко применялись производные 3-замещенного пиридина, обладающие фунгицидными и инсектицидными свойствами [3].

На основании этих данных можно предположить, что изоксазолидины, содержащие в своей структуре пиридиновый цикл, будут обладать фунгицидной активностью.

Существуют различные варианты синтеза замещенных изоксазолидинов. Наиболее удобным из них является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрона к алкену.

На рисунке 1 изображена реализованная схема синтеза:

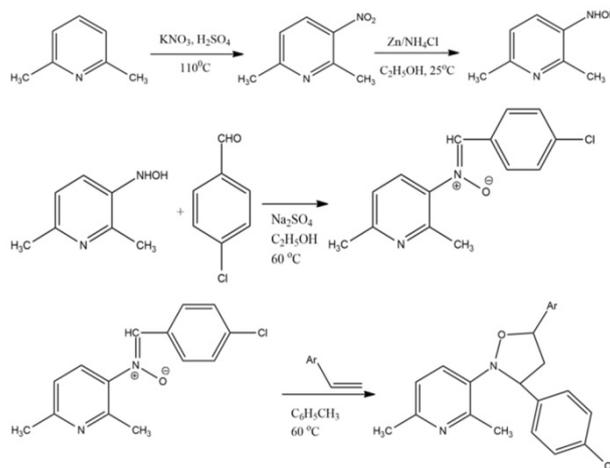


Схема 1. Схема синтеза пиридинсодержащих изоксазолидинов.

Известно несколько способов получения нитропиридинов. 3-Нитро-2,6-лутидин был получен нитрованием 2,6-лутидина смесью дымящей серной кислоты (28%-ый олеум) и нитрата калия при нагревании на водяной бане 5 часов. Выходы реакций колебались от 66 до 83 % [4-6]. Сам пиридин и 4-фенилпиридин нитруется в 3-е положение N_2O_5 в жидком SO_2 . Выходы составили соответственно 63 и 37% [7]. Разработан альтернативный метод синтеза нитропиридинов циклоконденсацией нитроацетона, этилортоформиата и различных енаминов. По данному методу выход нитропиридинов 40-80% [8].

На первой стадии мы нитровали 2,6-лутидин смесью нитрата калия и олеума. Первоначально реакцию вели на водяной бане, однако это привело к малому выходу продукта. Следующие за этим два эксперимента проводились при температуре 110-

113 °С, и в результате получилось нитропроизводное с выходом 60 и 63%.

Пиридилгидроксиламины получают восстановлением нитропиридинов. Среди восстановителей наиболее часто применяют металлы – цинк или алюминий [9,10]. С более высоким выходом реакция проходит с цинковой пылью (45-98%).

Реакцию восстановления 3-нитро-2,6-лутидина цинковой пылью проводили несколько раз, варьируя температуру и растворитель.

Первоначально мы попробовали провести синтез при температуре 0-2 °С в абсолютном этаноле, но выход продукта получился около 2%. Затем реакция велась при комнатной температуре, но это не дало заметного увеличения выхода (3,5%). Замена растворителя на метанол, а затем и обычный этанол привела к тому, что целевой продукт не получился вообще.

Также было установлено, что такой гидроксиламин неустоек при нагревании (перекристаллизация) и даже при хранении в твердом виде на воздухе.

Поэтому дальнейшие эксперименты мы проводили при комнатной температуре в абсолютном этаноле и в инертной атмосфере при интенсивном перемешивании без нагревания, очищая продукт методом переосаждения с помощью хлористого метилена, также в инертной атмосфере. Полученный гидроксиламин хранится в холодильнике.

Таким образом, пиридилгидроксиламин был получен с выходом 70%.

Характеристики реакций приведены в таблице 1.

Таблица 1. Условия проведения реакции восстановления 3-нитро-2,6-лутидина до (2,6-диметил)пирид-3-илгидроксиламина

№	Растворитель	t, °С	Выход, %
1	C ₂ H ₅ OH (99.5%)	0-2	2
2		25	3.5
3	CH ₃ OH		-
4	C ₂ H ₅ OH		-
5	C ₂ H ₅ OH (99.5%)		70

Нитроны можно получать двумя методами: из соответствующих гидроксиламинов их окислением [11,12] или взаимодействием с альдегидами/кетонами [13,14], либо из

ароматических нитрозосоединений взаимодействием с бензилпроизводными [15], diazosоединениями [16], илидами [17], хинонами [18].

Основными способами получения изоксазолидинов является метод 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов к олефинам [19,20] и внутримолекулярная циклизация различных гидроксиламинов [21,22].

Ввиду ценности гидроксиламина и отсутствия информации по пиридинсодержащим нитронам, было решено зафиксировать образование последнего, а не проводить реакцию «оперот», что чаще всего встречается при синтезах изоксазолидинов по методу 1,3-диполярного присоединения. Реакцию образования нитрона проводили в различных растворителях при разных температурах и нам удалось выяснить следующее: попытка получить нитрон – основной реагент в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения – из пирид-3-ил-гидроксиламина и пара-хлорбензальдегида в хлористом метилена не привела к успеху. Предположительно, и гидроксиламин, и нитрон неустойчивы в этих условиях.

После этого реакция была поставлена в этаноле, и нитрон удалось получить. Но, оказалось, что он нестабилен и при хранении разлагается или полимеризуется.

Раствор полученного таким образом нитрона упаривался в вакууме водоструйного насоса (15-20 мм рт. ст.) и далее продукт без очистки вводился в реакцию с олефином в толуоле сначала при перемешивании без нагревания, затем нагревая до 50-60 °С в течение 3-х часов.

По такому методу удалось добиться образования целевых изоксазолидинов.

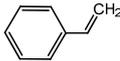
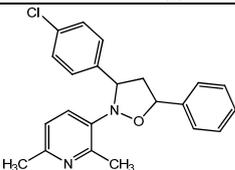
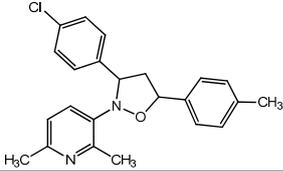
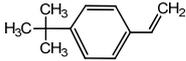
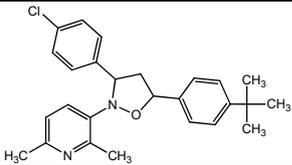
Попытка очистить продукт через солянокислую соль не привела к успеху.

Промывкой реакционной массы гексаном нам удалось избавиться от пара-хлорбензальдегида и стиролов.

Окончательное выделение целевых изоксазолидинов проводилось методом колоночной хроматографии, что привело к частичной потере продуктов. 2-(2,6-диметилпирид-3-ил)-3-(пара-хлорфенил)-5-(пара-метилфенил)-изоксазолидин хроматографировали методом градиентного элюирования как более эффективным.

Результаты реакций приведены в таблице 2.

Таблица 2. Выходы целевых изоксазолидинов.

Олефин	Изоксазолидин	Очистка	Выход, %
		Колоночная хроматография (элюент хлористый метилен:этанол 15:1)	4,1
		Градиентная хроматография	1,2
		Градиентная хроматография	7,1

Контроль за ходом реакций и очистки проводился методом ТСХ.

Строение полученных веществ было подтверждено данными ЯМР H^1 – спектроскопии.

Таким образом, был разработан метод получения пиридинзамещённых изоксазолидинов (с крайне низкими выходами) и получено 3 не описанных ранее соединения.

Список литературы

- Lang S.A., Lin K. Isoxazoles and their benzo derivatives//Compr. Heterocycl.Chem. 1984.Vol. 6.P. 1-131.
- Барнес Р. Изоксазолы // Гетероциклические соединения. – М.: Иностранная литература, 1961. – С. 368-394.
- Мельников Н.Н. Пестициды: химия, технология, применение. – М.: Химия, 1987. – 711 с.
- Plazek E. Über die Nitrierung von einigen Methylhomologen des Pyridins//Chem. Ber.1939. Vol. 72B.P. 577-581.
- Brown E.V., Nei R.H. Products of the Oxidation of Nitrolutidine and Nitrocollidine//J. Org. Chem.1960.Vol. 26.P. 3546-3547.
- Ulfa S.M., Okamoto H., Satake K. Shortcut Approach to 1,4 -Diazepine from 3-Pyridylnitrene Intermedietes under Mild Condition//J. PureApp. Chem. Res.2014.Vol. 3.P. 138-144.
- Bakke J.M., Hegbom I., Ovreeide E., Aaby K. Nitration of Aromatic and Heteroaromatic Compounds by Dinitrogen Pentaoxide//Acta Chem. Scand. 1994. Vol. 48.P. 1001-1006.
- Гаркушенко А.К., Прилепская Л.В., Сагитуллина Г.П., Сагитуллин Р.С. Синтез нитропиридинов на основе нитроацетона // Всерос. научн. конф. – Новосибирск, 2007. – С. 197.
- Kirpal A., Reiter E. 3-Nitro-pyridin und seine Derivate//Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925. Vol. 58. P. 699-701.
- Rusinov G.L., Filatov I.E., Pashkevich K.I. A convenient sonochemical synthesis of vicinally

substituted 3-hydroxylaminopyridines// Russ. Chem. Bull. 1993. Vol. 42. P. 325-327.

- Bonnett R., Brown R. F. C., Clark V. M., Sutherland I. O., Todd, A. The Preparation and Reactions of Δ^1 -Pyrroline 1 -Oxides//J. Chem. Soc.1959. P. 2094 – 2102.
- Thesing J., Mayer H. Über die Polymeren des 2.3.4.5-Tetrahydro-pyridin-N-oxys und verwandte Verbindungen//Ann.1957. Vol. 46.P. 46-57.
- Renne, G. Über N-Alkyl-N-phenyl-hydroxylamine und Alkyliden-N-phenylnitron// Z. Anal. Chem. 1963. Vol. 193. P. 92-101.
- Bellavita V., Cagnoli N// Gazz. Chim. Ital. 1939.Vol. 69. P. 583-585.
- Mikhailov B. M., Ter-Sarkisyan G. S. Condensation of benzoderivatives of 9-methylacridine//Bull. Akad. Nauk SSSR. 1954. P. 656-658.
- Barrow F., Thorneycroft F. J. N-Oximino-ethers//J. Chem. Soc. 1939. P. 769-773.
- Johnson A. W., LaCount R. B. Dimethylsulfonium Fluorenylide - A Synthesis of Epoxides//J. Am. Chem. Soc. 1961. Vol. 83. P. 417-423.
- Guendel W., Pummerer R. Über die Einwirkung aromatischer Nitroverbindungen auf Chinone// Ann. 1937. Vol. 529. P. 11-32.
- DeShong P., Dicken C.M., Staib R.R., Freyer A.J., Weinreb S.M. Determination of Configuration and Conformation of Isoxazolidines by Nuclear Overhauser Effect Difference Spectroscopy//J. Org. Chem. 1982. Vol. 47. P. 4397-4403.
- Casascelli F., Chiacchio U., Di Eella M.R., Rescifina A., Romeo G., Rome R., Uccella N. Ring Opening of the Isoxazolidine System: a New Synthesis of 3-Amino-2(5H)furanones// Tetrahedron. 1995. Vol. 51. P. 8605-8612.
- Dongol K.G., Tay B.Y. Palladium(0)-catalyzed cascade one-pot synthesis of isoxazolidines//Tetrahedron Lett. 2006. Vol. 47. P. 927–930.
- Rosen B.R., Ney J.E., Wolfe J.P. Use of Aryl Chlorides as Electrophiles in Pd-Catalyzed Alkene Difunctionalization Reactions//J. Org. Chem. 2010. Vol.75. P.2756–2759.

УДК 547.491.4 +661.664.5

Карпов И.Д., Шарипов М.Ю., Василькова О.В., Романова Ю.Е., Терентьев А.О.

ТИОЦИАНИРОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Карпов Иван Дмитриевич, студент 4 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: ivan_karpov@yahoo.com;

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

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

Василькова Ольга Валерьевна, студентка 4 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия;

Романова Юлия Евгеньевна, студентка 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.

Разработан эффективный способ прямого тиоцианирования органических соединений.

Ключевые слова: тиоцианирование, дикарбонильные соединения, гетероциклические соединения.

THIOCYANATION OF ORGANIC COMPOUNDS.

Karpov Ivan Dmitrievich, Sharipov Mikhail Yuryevich*, Vasilkova Olga Valerievna, Romanova Yulia Evgenyevna, 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; *An efficient method of direct thiocyanation of organic compounds has been developed.*

Keywords: thiocyanation, dicarbonyl compounds, heterocyclic compounds;

История применения органических тиоцианатов началась с середины прошлого века, когда была обнаружена биологическая активность ряда алифатических тиоцианатов по отношению к некоторым бактериям и грибкам. В последнее время интерес к органическим тиоцианатам вновь возрос, было синтезировано множество новых соединений с выраженной биологической активностью и открыты новые методики их синтеза.[1]

В современной химии органические тиоцианаты применяются как прекурсоры для получения множества серосодержащих соединений: под действием восстановителей тиоцианаты образуют тиолы и синильную кислоту, под действием сильных окислителей тиоцианаты преобразуются в сульфосоединения.[2] Так же органические роданиды являются прекурсорами таких соединений как: тиолы, диалкил и диарил сульфиды, дисульфиды, изотиоцианаты. Бензилизотиоцианаты и аллилизотиоцианаты используются в химиотерапии и проявляют антимикробное действие.[3] Достаточно большой интерес в использовании тиоцианатов имеет реакция, так же известна как Billeter-Gerlich перегруппировка. Gonda и его коллеги в своем исследовании сообщали об интересной особенности перестройки ряда тиоцианатов, во время их работы над диастереоселективным синтезом 3-(S)-изотиоцианато-3-дезоксиглюкозы, молекула которого может служить прекурсором для мириоцина **1** (Схема 1).[4]

Бензилизотиоцианаты и аллилизотиоцианаты используются в химиотерапии и проявляют антимикробное действие.[3] Достаточно большой интерес в использовании тиоцианатов имеет реакция, так же известна как Billeter-Gerlich перегруппировка. Gonda и его коллеги в своем исследовании сообщали об интересной особенности перестройки ряда тиоцианатов, во время их работы над диастереоселективным синтезом 3-(S)-изотиоцианато-3-дезоксиглюкозы, молекула которого может служить прекурсором для мириоцина **1** (Схема 1).[4]

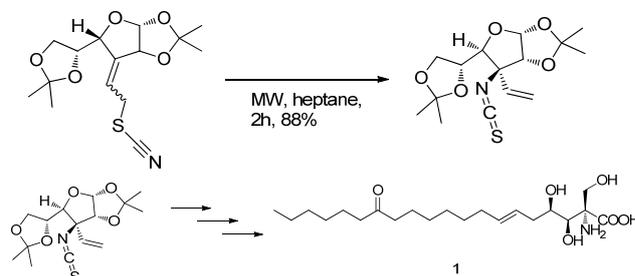


Схема 1.

Так же значительный интерес привлекает использование тиоцианатов для получения гетероциклических структур, например, мало изученных сульфенилтетразолов **2**, получаемых под действием азид натрия в изопропиловом спирте по реакции (3+2) циклоприсоединения (Схема 2):

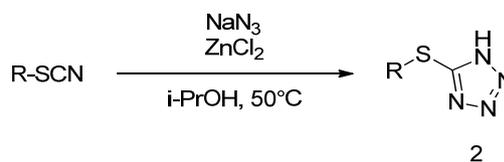


Схема 2.

и, так же, перегруппировки альфа-аминотиоцианатов приводящие к образованию аминотиазолов **3** (Схема 3).[1]

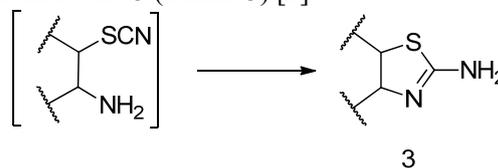


Схема 3.

Помимо широкого спектра использования в препаративной химии, тиоцианаты, как алифатические, так и ароматические, нашли свое применение и как биологически активные вещества, многие из которых проявляют высокую инсектицидную и фунгицидную активность, а также используются как стерилизаторы почв.[5] Среди практически применяемых тиоцианатов можно выделить ряд наиболее активно используемых соединений, таких как: метилтиоцианат являющийся прекурсором в промышленности для метилизотиоцианата, который, в свою очередь используется в сельском хозяйстве как фунгицид для контроля нематод и фитопатогенных грибов.[2] Так же широкое применение нашли такие препараты как, Летан-60 (2-тиоцианатэтилдодеканат) **4**, Летан-384 **5**, используемые как контактные инсекто-акорициды.[4] 2-Тиоцианатометилтиобензотиазол, так же известный как препарат Busan6: он достаточно долгое время применялся в качестве гербицида. 3-Тиоцианатопропил этоксисилан (Si264) **7** используется как упрочняющая добавка при формовке пластиков(Рис.1).[6]

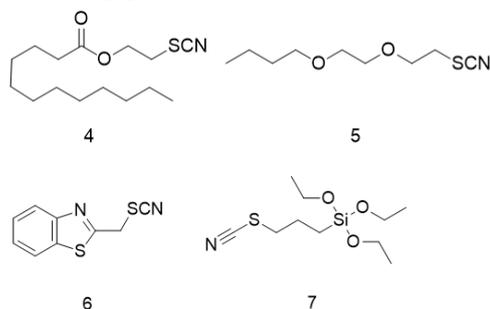


Рис. 1.

В нашей лаборатории ведутся исследования по поиску методов прямого тиоцианирования органических соединений без промежуточного получения галогенидов. Нами предложен метод прямого тиоцианирования β -дикарбонильных соединений **8** тиоцианатом натрия под действием церий (IV) аммоний нитрата (CAN); метод применим для широкого круга исходных субстратов, выходы продуктов **9** составляют 80-98% (Схема 4).[7] Значительной научной находкой в этом методе тиоцианирования является то, что ключевым условием тиоцианирования малоновых эфиров является одновременное наличие в начале реакции трех реагентов, что, вероятно, обусловлено механизмом реакции, согласно которому тиоцианатный фрагмент переносится на эфир из координационной сферы церия.

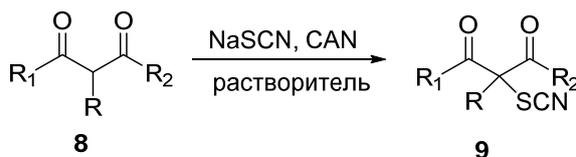
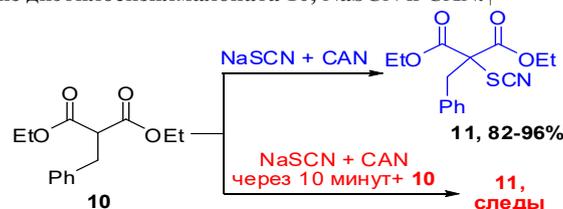


Схема 4.

В процессе оптимизации изучали влияние природы растворителя, соотношения реагентов и процедуры проведения синтеза на выход целевого диэтил-2-бензил-2-тиоцианатмалоната **11** (Таблица 1).

Таблица 1. Синтез диэтил-2-бензил-2-тиоцианатмалоната **11** из диэтилбензилмалоната **10**, NaSCN и CAN.†

№	Мольное соотношение 10 :NaSCN:CAN	Р-ль	Выход 11 , %
1 ^a	1/2/3	EtOAc	82
2 ^a	1/3/2	EtOAc	86
3 ^a	1/3/3	EtOAc	96
4 ^a	1/3/4	EtOAc	84
5 ^a	1/4/3	EtOAc	84
6 ^b	1/3/3	EtOAc	следы
7 ^b	1/3/3	ацетон	следы
8 ^b	1/3/3	AcOH	следы
9 ^b	1/1/1	AcOH	следы

^aCAN прибавляли к смеси NaSCN и **10**, 20-25 °С, 3ч;

^b**10** прибавляли через 10 минут после смешения NaSCN и CAN, 20-25 °С, 3 ч.

Помимо прямого тиоцианирования β -дикарбонильных соединений, предложенный нами метод применим для широкого круга органических соединений. Перспективными субстратами для функционализации являются азотсодержащие соединения. Это доступные в изобилии реактивы, которые широко используются в органическом синтезе, следовательно, целесообразным является поиск новых методов их прямой эффективной и селективной функционализации, что делает их еще более привлекательными для сборки биологически активных структур.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 15-29-05820.

Список литературы

- Castanheiro, T., Suffert, J., Donnard, M., Gulea M., Recent advances in the chemistry of organic thiocyanates // R. S. Chem. – 2016. – Vol. 45, №1. – P. 494 – 505.
- Мельников, Н. Н., Пестициды. Химия, технология и применение. – М.: Химия. – 1987. – С.347– 352.
- Melnikov, N. N., Gunther, F. A., Gunther, G.D., Chemistry of pesticides. 1-st edition. – N.Y.: Springer-Verlag: 1971. – P.480.
- Gonda, M. J., Martinkova, J. J., Raschmanova, E., Rearrangements of cyclopentadienyl cyanates, isocyanates and their thio-, seleno-, and telluro- analogs // Tetrahedron Asymmetry. – 2006. – Vol. 17, №1. – P. 1875.
- Romanovsky, F., Klenk, H., Thiocyanates and Isothiocyanates, Organic. Ullmann's En. Ind. Chem. – 2000. – Vol. 36. – P. 2000.
- Egli, T., Stur, E., Wegler, R., Insecticides. Bactericides. Oomycete. Fungicides. Biochemical and Biological Methods. Natural Products // Springer-Verlag Berlin Heidelberg, – 1981. – Vol. 1, №4. – P. 514.
- Terent'ev A.O., Sharipov M.Yu., Glinuskin A.P., Krylov I.B., Gaidarenko D.V., Nikishin G.I. Difference in α -thiocyanation of malonates, β -oxo esters and β -diketones with sodium thiocyanate and cerium (IV) ammonium nitrate // Mendeleev Comm. – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 226-227.

УДК 547.792'233.1+547.781'233.1+547.435.4

Катасонова И.А., Попков С.В.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРЕКУРСОРОВ ХИРАЛЬНЫХ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИАГРЕГАНТОВ**Катасонова Ирина Андреевна**, аспирант, заведующая лабораторией кафедры химии и технологии органического синтеза, e-mail: xtoc2013@yandex.ru;**Попков Сергей Владимирович**, к.х.н., доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза, e-mail: popkovsv@rctu.ru

ФГБОУ ВО Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, корп. 2.

Предложена схема получения прекурсоров для синтеза антиагрегантов и хиральных ионных жидкостей (ХИЖ). Исходные природные L-аминокислоты (L-Phe и L-Val) восстанавливают до L-аминоспиртов, из которых в результате конденсации с уксусной кислотой получают 4-замещенные оксазолины. Реакция раскрытия оксазолинового кольца, катализируемая хлоридом цинка, позволяет получить 1-замещенные азолилэтил ацетамиды с 61-70% выходом, которые затем гидролизуют с получением гидрохлоридов 1-замещенных азолилэтиламина с 90-95% выходом.

Ключевые слова: L-аминокислоты, аминокислоты, хиральные ионные жидкости, оксазолины.

SYNTHESIS NOVEL PRECURSORS CHIRAL IONIC LIQUID AND POTENCY ANTYAGREGANTS

Katasonova I.A., Popkov S.V.

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

We investigated scheme of synthesis for precursors of antyaggregants and chiral ionic liquid (CIL). The essential L-amino acids were reduced to L-amino alcohols. Then they were condensated with acetic acid to form 4-substituted oxazolines. Oxazoline's ring opening reaction, which catalyzed by zinc chloride, leads to form azolyethyl acetamides with 61-70% yield. Then these intermediates were hydrolyzed with hydrochloric acid to obtain hydrochlorides of azolyethylamines with 90-95% yield

Keywords: L-amino acids, asymmetric synthesis, chiral ionic liquids, oxazolines.

За последнее десятилетие, на рынке лекарственных препаратов возросло число соединений, обладающих оптической активностью. Исследования показали, что препараты, на основе лишь одного из оптических изомеров, имеют выше сродство к рецептору, нежели рацемические смеси.

В 2008 году нашей научной группой был опубликован патент [1] на синтез N-[азол-1-ил-алкил]-бензолсульфамидов **1** (рис. 1).

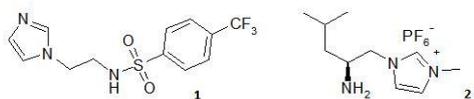


Рисунок 1

В результате биологических испытаний была выявлена антиагрегационная активность этих соединений. Мы предполагаем, что введение заместителя в 1-положение азолилалкилбензолсульфамидов увеличит антиагрегационную активность, как за счет большего сходства с моделируемым простагландином PGH₂, связывающимся с

тромбоксансинтетазой, так и за счет появления хирального центра.

Имидазолсодержащие оптически активные амины чаще всего находят применение в качестве прекурсоров для создания эффективных органокатализаторов асимметрического синтеза, а также хиральных ионных жидкостей (ХИЖ).

В 2006 году был синтезирован новый класс ХИЖ на основе имидазола **2** (рис. 1), предполагалось, что эти соединения станут хорошей альтернативой в области хирального распознавания. За счет низкой температуры плавления/стеклования эти соединения могут быть использованы в качестве эффективной хиральной среды. Так например, на основе L-Val предложена 5-стадийная схема (рис. 2) [2]. Исходную кислоту восстанавливают до L-валинолаиз которого получают гидробромид бромэтиламина, которым затем алкилируют метил-имидазол. После замены противоиона на PF₆⁻ получают целевую ХИЖ-1. Суммарный выход на 5 стадий составляет 60%.

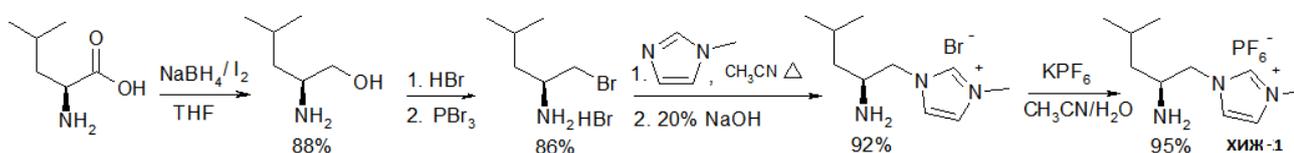


Рисунок 2. Схема синтеза ХИЖ-1

В 2008 году этой же группой ученых была предложена альтернативная схема синтеза ХИЖ (Рисунок 3). Вос-L-Leu-ol конденсировали с тионилхлоридом в присутствии триэтиламина и получали 5-замещенный 1,2,3-оксатиоазалидин-2-оксид, который окисляли смесью периодата натрия с хлоридом рутения до 5-замещенного 1,2,3-оксатиоазалидин-2,2-диоксида. Полученное соединение раскрывали Ви-имидазолом в толуоле при нагревании, затем снимал Вос-защиту гидролизом в присутствии HBF₄ [3] и получали ХИЖ-2 с суммарным выходом 38% на 5 стадий.

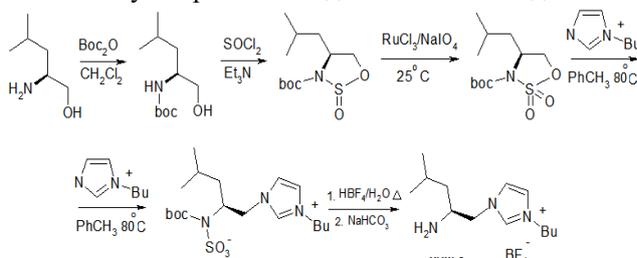


Рисунок 3. Схема синтеза ХИЖ-2

Исходя из вышеуказанного, взяв за основу коммерчески доступные природные L-аминокислоты, мы разработали 4-хстадийную схему синтеза полупродуктов для получения хиральных антиагрегантов и ХИЖ. Исследования проводили на L-Phe и L-Val. L-Аминокислоты

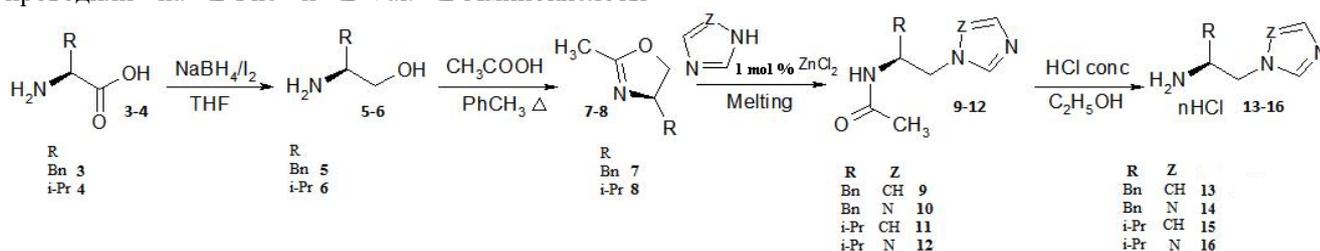


Рисунок 4. Схема синтеза полупродуктов ХИЖ и потенциальных антиагрегантов

Таблица 1. Условия синтеза 1-замещенных азолилэтил ацетамидов и их физико-химические свойства

№	R	Z	Время реакции, ч	Температура бани, °С	Выход, %	R _f [*]	α _D ²⁰ **
9	Bn	CH	24	92	61	0,84	-8,4±1
10	Bn	N	23	92	71	0,80	-2,8±1
11	i-Pr	CH	20	85	54	0,77	-10,5±1
12	i-Pr	N	21	83	65	0,73	-9,3±1

* ТСХ на П ТСХ-АФ-В-УФ, элюент хлороформ : метанол : толуол : водный аммиак-25: 15: 10: 1; ** 5 мг/мл, CHCl₃

Таблица 2. Физико-химические 1-замещенных азолилэтил аминов

№	R	Z	n	Выход, %	α _D ²⁰ *
13	Bn	CH	1,1	91	-13,3±1
14	Bn	N	0,97	95	-12,4±1
15	i-Pr	CH	0,98	92	-28,8±1
16	i-Pr	N	1,21	96	-18,6±1

*5 мг/мл, H₂O

Экспериментальная часть

Фенилаланинол (5). Выход 75%; т. пл. 90-91°C; α_D²⁰-18±1° [1,2 мг/мл; 1M HCl]; ср.лит.[4] 72%; т. пл. 90-91°C; α_D²⁰-21±1° [1,2 мг/мл; 1M HCl]; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, J (Гц)) δ м.д.: 1,29 уш.с (2H, NH₂), 2,40-2,47 дд (1H, J³=8.1, J²=16.2, CHPh), 2,66-2,72 дд (1H, J³=5.13, J²=18.3, CHPh), 2,80-2,90 м (1H, CHNH₂), 3,16-3,23 дд (1H, J³=6.60; J²=16.8, CHOH), 3,27-3,33 дд (1H, J³=5.13, J²=15.3, CHOH).

Валинол (6). Выход 70%; т. кип. 82°C/8 мм Hg ст.; α_D²⁰+10±1° [10 мг/мл; EtOH]; ср.лит.[4] 94%; 80°C /7 мм Hg ст.; α_D²⁰+17±1°; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, J (Гц)) δ

восстанавливали бораном, который получили *in situ* взаимодействием боргидрида натрия с раствором йода, в ТГФ с высоким выходом по отработанным методикам [4]. Полученные L-аминоспирты конденсировали с уксусной кислотой в кипящем толуоле, с получением R-замещенных оксазолинов аналогично [5] с высоким выходом, 74 и 80% на L-Phe-oli L-Val-ol соответственно.

Далее полученные оксазолины раскрывали азолами в присутствии 1 молн. % ZnCl₂, по методике, предложенной в статье наших авторов [6], с образованием 1-замещенных азолилэтилацетамидов. Условия реакций сведены в таблицу 1. Полученные полупродукты в дальнейшем можно использовать как для синтеза антиагрегантов, так и для создания ХИЖ. Для получения ХИЖ, имидазолные производные 9 и 11 могут проалкилированы бутилйодидом и отгидролизваны водным раствором тетрафторборной кислоты.

Для синтеза новых антиагрегантов необходимы гидрохлориды 1-замещенных азолилэтил аминов 13-16, которые были получены гидролизом соответствующих ацетамидов 9-12 соляной кислотой в спирте. Результаты гидролиза также сведены в таблицу 2.

м.д.: 0,82 д (3H, J=7.3, CH₃), 0,84 д (1H, J=6.41, CH₃), 1,55 м (1H, CH(CH₃)₂), 2,40 м (1H, CHNH₂), 3,10-3,16 дд (1H, J³=7.33, J²=17.5 CH₂OH), 3,34-3,39 дд (1H, J³=4.4; J²=14.6, CH₂OH).

4- Бензил-2-метил-2-оксазолин (7). Выход 74%; т. кип. 68-71°C/0,2 мм Hg ст.; α_D²⁰-30±1° [3 мг/мл, CHCl₃]; ср.лит[7] 63-65°C /0,12 мм Hg ст.; -49,3° [3 мг/мл, CHCl₃]; ¹H ЯМР (CDCl₃, J (Гц)) δ м.д.: 1.84 s (3H, CH₃), 2.62 – 2.69 dd (1H, J³=7.3, J²=13.2, CHPh), 3.06 – 3.12 dd (1H, J³=6.6, J²=13.9, CHPh), 3.94 t (1H, J=8.7, CH₂O), 4.18 t (1H, J=8.8, CH₂O), 4.31 – 4.42 m (1H, CHN), 7.13 – 7.31 m (5H, Ph).

4-Изопропил-2-метил-2-оксазолин (8). Выход 80%; т.кип. 110-115°C; α_D^{20} -71±1° [10 мг/мл; CHCl₃]; ср.лит. [5],[8] 78%; т.кип. 112°C; α_D^{20} -94,2° [10 мг/мл; CHCl₃]; ¹H ЯМР (CDCl₃, J (Гц)) δ м.д.: 0,87 д (3H, J=5.4 CH(CH₃)₂), 0,97 д (3H, J=5.4 CH(CH₃)₂), 1,70-1,73м (1H, CH(CH₃)₂), 1,97 с (3H, CH₃), 3,9 д (2H, J=8.05, CHO), 4,2 м (1H, NCH).

Получение 1-замещенных 2-азол-1-ил этил ацетамидов

Эквимолярное количество оксазолина и азола сплавляют на масляной бане. Реакционную массу растворяют в метаноле, маточник упаривают, а остаток разделяют методом колоночной хроматографии, элюент хлороформ:метанол:толуол:водный аммиак-25:15:10:1.

N-[1-Бензил-2-имидазол-1-ил-этил] ацетамид (9). ¹H ЯМР (CDCl₃, J (Гц)) δ м.д.: 1,88 с (3H, CH₃), 2,72-2,86 м (2H, CH₂Ph), 4,02-4,17 м (2H, CH₂N), 4,36-4,47 м (1H, CHNHCOCH₃), 6,91 с (1H, Im), 6,98 с (1H, Im), 7,15-7,32 м (5H, Ph), 7,51 с (1H, Im).

N-[1-Бензил-2-(1,2,4-триазол-1-ил-этил)] ацетамид (10). ¹H ЯМР (CDCl₃, J (Гц)) δ м.д.: 1,96 с (3H, CH₃), 2,60-2,68 м (1H, CH₂Ph), 2,93-2,99 м (1H, CH₂Ph), 4,33-4,31 д (2H, J=4.40, CH₂N), 4,52-4,58 м (1H, HCCCH₂Ph), 7,18-7,36 м (5H, Ph), 8,06с (1H, Trz*), 8,33с (1H, Trz).

*Триазол

N-[1-имидазол-1-ил метил]-3-метилбутил] ацетамид (11). ¹H ЯМР (CDCl₃, J (Гц)) δ м.д.: 0,97 с (6H, CH₃), 1,75-1,79 м (1H, CH(CH₃)₂), 1,83 с (3H, CH₃), 4,02-4,17 м (2H, CH₂N), 4,29-4,31 м (1H, CHNHCOCH₃), 6,91 с (1H, Im), 6,98 с (1H, Im), 7,51 с (1H, Im).

N-[1-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-3-метилбутил] ацетамид (12). ¹H ЯМР (CDCl₃, J (Гц)) δ м.д.: 0,95 с (6H, CH₃), 1,80-1,83 м (1H, CH(CH₃)₂), 1,85 с (3H, CH₃), 3,58-3,78 м (2H, CH₂N), 4,49-4,52 м (3H, NHCOCH₃), 7,92 с (1H, Trz), 8,20 с (1H, Trz).

Получение гидрохлоридов N-[1-бензил-и 1-изопропил-2-(имидазол),(1,2,4-триазол) -1-ил]-этил] аминов

Полученные ацетамиды 7-10 растворяют в спирте, добавляют концентрированную соляную кислоту и кипятят 5-10 часов.

Гидрохлорид N-[1-бензил-2-имидазол-1-ил-этил] амин (13). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, J (Гц)) δ м.д.: 2,97-3,04 м (1H, CH₂Ph), 3,15-3,22 дд (1H, CH₂Ph), 4,06 уш.с (1H, CHNH₂), 4,46-4,65 м (1H, Im), 7,28-7,36 м (5H, Ph), 7,66 с (1H, Im), 9,24 с (1H, Im).

Гидрохлорид N-[1-бензил-2-(1,2,4-триазол-1-ил-этил)] амин (14). ¹H ЯМР (CDCl₃, J (Гц)) δ м.д.: 71-2,73 м (1H, CH₂Ph), 3,25-2,28 м (1H, CH₂Ph), 4,31-

4,33 м (1H, CHNH₂), 4,54-4,57 д (2H, J=4.40; CH₂N), 5,11-5,29 уш.с (1H, NH₂), 7,32-7,35 м (5H, Ph), 8,69с (1H, Trz), 8,73с (1H, Trz).

Гидрохлорид N-[1-имидазол-1-ил метил]-3-метилбутил] амин (15). ¹H ЯМР (CDCl₃, J (Гц)) δ м.д.: 0,96 с (6H, CH₃), 1,75-1,79 м (1H, CH(CH₃)₂), 4,02-4,17 м (2H, CH₂N), 4,29-4,31 м (1H, CHNH₂), 5,11-5,34 уш.с (1H, NH₂), 6,91 с (1H, Im), 6,98 с (1H, Im), 7,51 с (1H, Im).

Гидрохлорид N-[1-(1,2,4-триазол-1-ил-метил)-3-метилбутил] амин (16). ¹H ЯМР (CDCl₃, J (Гц)) δ м.д.: 1,01 с (6H, CH₃), 1,80-1,83 м (1H, CH(CH₃)₂), 3,58-3,78 м (2H, J=4.40, CH₂N), 4,49-4,52 м (1H, CHNH₂), 7,92 с (1H, Trz), 8,20 с (1H, Trz).

Список литературы

1. Пат. 2339625 РФ МКИ C07D 233/61. Замещенные N-[ω-азол-1-ил]алкил]-бензолсульфамиды в качестве средств с антиагрегационной активностью и способы их получения. / Попков С.В., Скворцова М.Н., Зайцева А.Г., Малинин А.В. -Заявл. 02.11.2006, опублик. 27.11.2008, Бюл. изобр. № 33.
2. Luo S. Synthesis and properties of novel chiral-amine-functionalized ionic liquids / S. Luo, D. Xu, H. Yue, L. Wang // Tetrahedron Asym.-2006.-Vol. 17, № 13. -P. 2028-203.
3. Zhang L. Combinatorial synthesis of functionalized chiral and doubly chiral ionic liquids and their applications as asymmetric covalent/non-covalent bifunctional organocatalysts / L. Zhang, S. Luo, X. Mi, S. Liu // Org. Biomol. Chem.-2010.-Vol. 49, No.5. -P. 2360-2371.
4. McKennon, M. A Convenient reduction of amino acids and their derivatives / M. McKennon, A. Meyers // J. Org. Chem.- 1993.-Vol.58, No.13.-P. 3568-3571.
5. Пат. US 6900313 (США), МКИ C07D 277/04. Chiral ionic liquids. / P. Wasserscheid, W. Keim / INFI. - Заяв.-29.01.2001; -опубл.-31.05.2005.
6. Попков С.В. Новый метод синтеза 2-(азол-1-ил)этанаминов путем алкилирования азолов 2-алкил-4,5-дигидрооксазолами. / Попков С.В., Скворцова М.Н. // Изв. АН. Сер.хим., 2006, № 10, с. 1781-1784.
7. Kamata K. An Efficient and Versatile Method for the Synthesis of Optically Active 2-Oxazolines: An Acid-catalyzed Condensation of Ortho Esters with Amino Alcohols / K. Kamata, I. Agata // J. Org. Chem. - 1998. Vol. 63, No. 9, - P. 3113 - 31169.
8. Aitken R.A. Synthesis and oxidation of chiral 2-thiazolines, (4,5-dihydro-1,3-thiazoles) / R.A. Aitken, D.P. Armstrong // J. Chem. Soc., Perkin Trans.-1997. Vol. 1, -P. 935-943.

УДК 544.777

Колесникова Е.С., Колосова О.Ю., Лозинский В.И.

КРИОГЕЛИ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА, СОДЕРЖАЩИЕ ДОБАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Колесникова Екатерина Сергеевна, студентка 4 курса факультета химико-фармацевтических технологий, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия
125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, e-mail: kolesnikova744k@mail.ru;

Колосова Ольга Юрьевна, научный сотрудник, к.х.н.;

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.

Криогели поливинилового спирта представляют существенный интерес в качестве депо-форм для контролируемой доставки и высвобождения биологически активных веществ. В этой связи целью настоящей работы являлось изучение влияния добавок биологически активных веществ как на свойства образующихся в их присутствии криогелей ПВС, так и на кинетику высвобождения этих низкомолекулярных агентов из гелевой матрицы.

Ключевые слова: криогели ПВС; депо-форма БАВ.

CRYOGENES OF POLYVINYL ALCOHOL CONTAINING ADDITIVES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Kolesnikova E.S., 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

Cryogels of polyvinyl alcohol are of significant interest as depot forms for controlled delivery and release of biologically active substances. In this connection, the purpose of this work was to study the effect of additives of biologically active substances on the properties of PVA cryogels formed in their presence and on the kinetics of these low molecular weight agents from the gel matrix.

Keywords: cryogels PVA; release BAS-depot-form .

Криогели поливинилового спирта (КГПВС) – гетерофазные макропористые полимерные гели, образующиеся в результате замораживания, выдерживания в замороженном состоянии и последующего оттаивания концентрированных растворов данного полимера [1]. КГПВС находят применение во многих прикладных областях, особенно в качестве материалов биомедицинского и биотехнологического назначения, в частности, гелевых систем контролируемого высвобождения лекарственных средств, носителей иммобилизованных биоаффинных лигандов, ферментов и клеток, покрытий на раны и ожоги, искусственных протезов хрящевой ткани и др. [2].

Известно, что введение в исходный раствор гелеобразующего полимера, различных низкомолекулярных или высокомолекулярных добавок (солей буферных смесей, сахаров, биополимеров) оказывает влияние на физико-механические и теплофизические свойства получаемых КГПВС и их пористую морфологию. При этом указанные вещества могут, как способствовать гелеобразованию, т.е. промотировать межмолекулярные взаимодействия цепей ПВС (в частности, водородное связывание с участием ОН-групп), так и препятствовать гелеобразованию, ингибируя замыкание межмолекулярных водородных связей [1,2].

В данной работе исследовано влияние низкомолекулярных биологически активных добавок – АРГ, АСК и АМК (рис.1), вводимых в

исходный водный раствор ПВС, на теплостойкость и реологические характеристики криогелей ПВС, получаемые из этих растворов, а также изучена кинетика высвобождения этих веществ из гелевой матрицы в физиологической среде.

Аргинин — частично-заменимая аминокислота. Он является одним из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена (орнитинный цикл млекопитающих и рыб), увеличивает скорость заживления ран, переломов костей, травм сухожилий, положительно влияет на редукцию артритов и другой патологии соединительной ткани. Стимулируя выделение гормона роста, АРГ способствует увеличению мышечной массы (являясь донором азотных групп, необходимых для синтеза белка), уменьшению жировых отложений; предупреждает старение кожи и волос. Многие эффекты аргинина объясняются тем, что он является субстратом NO-синтаз в синтезе оксида азота NO, являющегося локальным тканевым гормоном с множественными эффектами — от противовоспалительного до сосудистых эффектов и стимуляции ангиогенеза. Также АРГ используется в косметологии, так как он является одним из основных компонентом кератина волос и коллагена кожи. При комплексном уходе защищает кожу от вредного воздействия окружающей среды, предотвращает преждевременное старение кожи, стимулирует регенерацию, способствует заживлению повреждённой кожи [3,4].

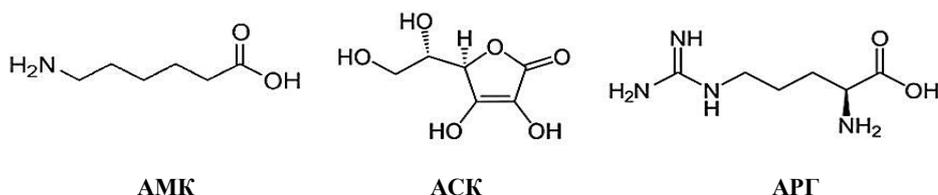


Рис. 1. Химическая структура аргинина, аминокaproной кислоты и аскорбиновой кислоты.

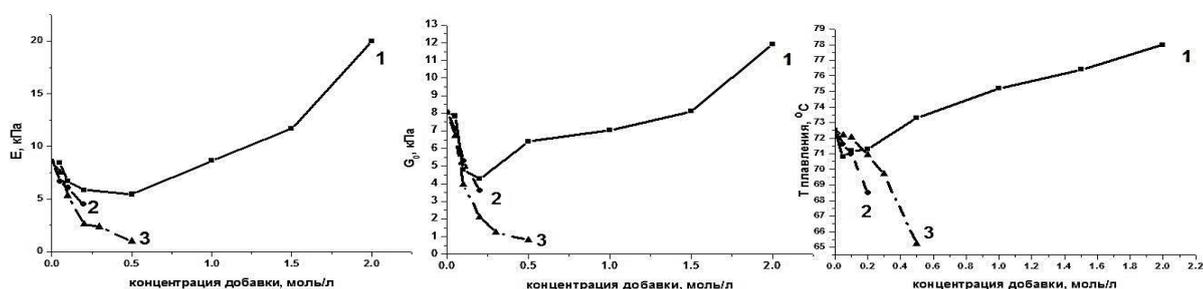
Аминокaproная кислота (6-аминогексановая кислота) ингибирует активаторы профибринолизина и тормозит его превращение в фибринолизин. Стимулирует образование тромбоцитов, сенсibiliзирует тромбоцитарные рецепторы к тромбину, тромбосану A_2 и другим эндогенным агрегантам. Оказывает системный гемостатический эффект при кровотечениях, обусловленных повышенной фибринолитической активностью плазмы. Обладает противоаллергической активностью, улучшает антиоксидическую функцию печени. Применяется при кровотечениях при хирургических вмешательствах на органах, богатых активаторами фибринолиза (легкие, щитовидная железа, желудок, шейка матки, предстательная железа). При заболеваниях внутренних органов с геморрагическим синдромом; при преждевременной отслойке плаценты, осложненном аборте; для предупреждения вторичной гипофибриногемии при массивных переливаниях консервированной крови [5].

Аскорбиновая кислота (витамин С) - витаминное средство, не образующееся в организме человека, а поступающее только с пищей. Участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, свёртываемости крови, регенерации тканей; повышает устойчивость организма к инфекциям. Участвует в метаболизме фенилаланина, тирозина, фолиевой кислоты, норэпинефрина, гистамина,

усвоении углеводов, синтезе липидов, белков, карнитина, иммунных реакций. Усиливает абсорбцию негемового железа. АСК обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Авитаминоз аскорбиновой кислоты приводит к цинге. Витамин С используется в косметических препаратах для замедления старения, заживления и восстановления защитных функций кожи, в частности, восстановления увлажненности и упругости кожи после воздействия солнечных лучей [6].

При исследовании воздействия выбранных веществ на свойства формируемых в их 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.

Как видно из приведенных графиков (рис.2), значение модулей E и G_0 заметно изменяются в зависимости от концентрации добавки в КГПВС. Так, в случае добавки АМК значения модулей возрастают с ростом концентрации кислоты в исходном растворе полимера. Напротив, при увеличении концентрации АРГ и АСК в КГПВС имеет место резкое снижение значений модулей E и G_0 .

Рис. 2. Изменение модулей упругости E , условно-мгновенного сдвигового модуля упругости G_0 и температуры плавления $T_{пл}$ образцов криогелей ПВС с повышением концентрации агента.

1 - АМК; 2 - АСК; 3 - АРГ.

Условия формирования криогелей ПВС: концентрация ПВС – 10 г/дл, температура замораживания – (-20°C), время замораживания – 12 ч, скорость оттаивания – 0.03°C/мин.

Аналогичная картина наблюдается и при исследовании теплофизических свойств исследуемых криогелей. То есть, с ростом концентрации аминокaproновой кислоты в КППВС температура плавления образцов повышается, а в случае присутствия в исходной системе аргинина или аскорбиновой кислоты – значение температуры плавления образцов падают.

Для применения полученных криогелей ПВС в качестве носителей биологически активных компонентов было необходимо изучить кинетику высвобождения данных средств из гелевой матрицы. Показано, что высвобождение всех введенных низкомолекулярных агентов протекает достаточно быстро (равновесие достигается за 2-4 ч.) и практически полностью (рис.3.), что говорит о возможном перспективном использовании полученных криогелей ПВС в качестве депо-форм в косметологии, а также в качестве материалов биомедицинского назначения.

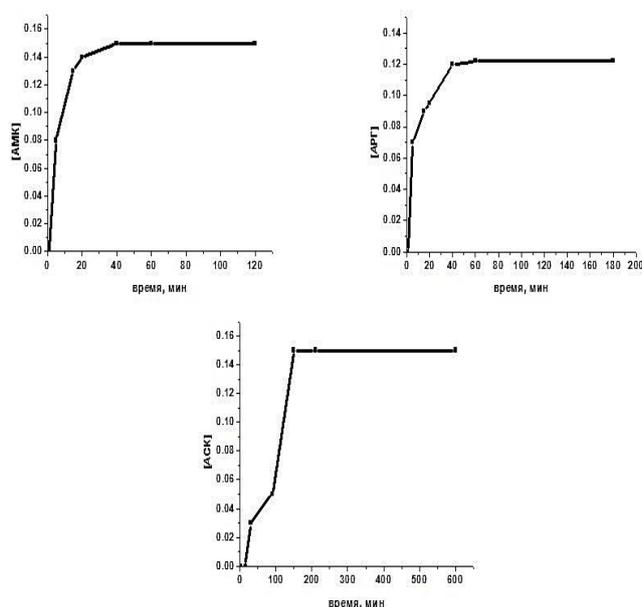


Рис. 3. Кинетические кривые высвобождения аргинина, аминокaproновой кислоты и аскорбиновой кислоты из криогеля ПВС в физиологической среде

Таким образом, можно сделать вывод, что аминокaproновая кислота, аналогично влиянию других космотропных агентов (трегалоза или гидроксипролин)[7], способствует водородному

связыванию в системе полимера, и такое ее воздействие оказывает положительное влияние на жесткость и теплостойкость КППВС. Аргинин и аскорбиновая кислота, подобно другим хаотропным агентам (гуанидин, мочевины) [8], снижают жесткость и теплостойкость криогелей ПВС, что связано с противодействием этого агента замыканию межмолекулярных водородных связей и образованию узлов пространственной сетки КППВС.

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. Andrew P. J., Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases // Cardiovascular research. – 1999. – Т. 43. – №. 3. – С. 521-531.
4. Аргінін у медичній практиці: огляд літератури. Ю. М. Степанов, І. М. Кононов, А. І. Журбина, О. Ю. Філіппова / Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, 49074 Дніпропетровськ, Журн. АМН України, 2004, Т. 10, № 1. – С. 340–352.
5. Казначеев В. П. и Дзизинский А. А. О механизме гемостатического действия ϵ -аминокaproновой кислоты, Пробл. гематол. и перелив, крови. –1968. – Т.13. – №12. – С. 36.
6. Эллиот, В. Биохимия и молекулярная биология [Текст] : пер. с англ. : Учеб. пособие для студ. мед. и фармацевт. спец. мед. вузов / В. Эллиот, Д. Эллиот. - М. : МАИК "Наука/Интерпериодика", 2002. - 446 с.
7. 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.
8. Е.А. Подорожко, Е.А. Дьяконова, О.Ю. Колосова, Л.Ф. Клабукова, В.И. Лозинский. Изучение криоструктурирования полимерных систем. 34. Композитные криогели поливинилового спирта, наполненные микрочастицами полимерной дисперсии.// Коллоидный журнал. – 2012. - №6. – т. 74. – С. 744-753.

УДК 547.58, 547.631-2

Лазикян Е.А., Осташенков В.С., Коваленко Л.В.

НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ РЕТИНОИДА БЕКСАРОТЕНА**Лазикян Екатерина Ашотовна**, магистрант 1-ого курса кафедры Химии и технологии биомедицинских препаратов (ХТ БМП);**Осташенков Владислав Сергеевич**, магистрант 1-ого курса кафедры Химии и технологии биомедицинских препаратов (ХТ БМП);**Коваленко Леонид Владимирович**, д.х.н., проф., заведующий кафедрой ХТ БМП, e-mail: lkovalenko@muctr.ru
Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия
125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20*Исследован новый способ получения 4-[1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафт-2-ил)этенил]бензойной кислоты с помощью металлоорганических соединений из 1,1,4,4,7-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина.***Ключевые слова:** бексаротен, пентаметилтетрагидронафталин, бромирование, литий, магний, дегидратация, карбоксилирование.**NEW SYNTHETIC APPROACH TO RETINOID BEXAROTENE**

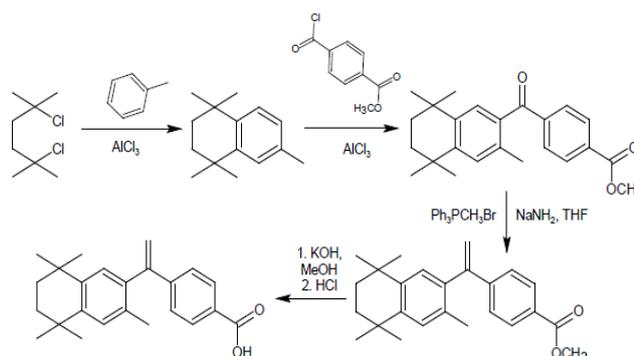
Lazikyan E. A., Ostashenkov V. S., Kovalenko L.V.

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

*4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaph-2-yl)ethenyl]benzoic acid was obtained using metal organic intermediates starting from 1,1,4,4,7-pentamethyl 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene.***Key words:** bexarotene, pentamethyltetrahydronaphthalene, bromination, lithium, magnesium, dehydration, carboxylation.

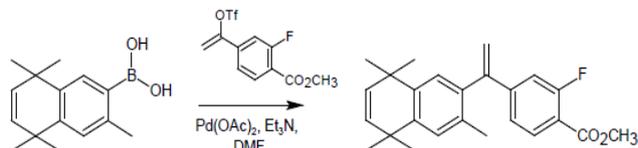
Исследования синтетических и естественны хлигандовретиноидныхядерныхрецепторовА-типа (RAR) иХ-типа (RXR), каждый из которых имеет несколько подтиповсразными биологическими функциями, открыли широкие перспективыретиноидногонаправленияво многихобластяхфармакологии. Естественными лигандами ретиноидных рецепторов являются пространственные изомеры ретиноевой кислоты, в частности, транс-ретиноевая кислота и 9-цис-ретиноевая кислота. Регуляторная активность ретиноидов позволяет использовать их для лечения злокачественных новообразований, нейродегенеративных и нейропсихических заболеваний, акне, псориаза, диабета 2-го типа и др. Показано, что многие синтетические ретиноиды восстанавливают память у крыс с амнезией, вызванной введением скополамина, и снимают у мышей дискинезию после введения галоперидола. Есть данные о возможности использования синтетического ретиноида бексаротена для лечения болезни Альцгеймера [1].

В специальной литературе описано много способов получения бексаротена. Основной способ [2] представлен цепочкой превращений, представленной на схеме:

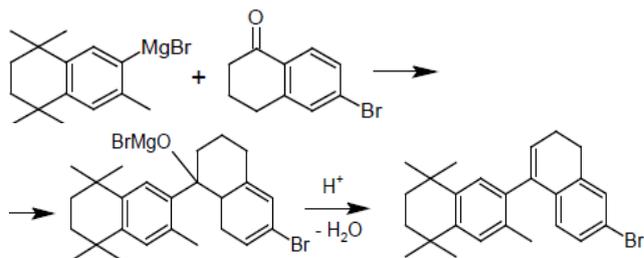


Основное осложнение при реализации способа состоит в проведении реакции Виттига. Используемый для замены карбонильного атома кислорода на метиленовую группу метилид трифенилфосфония получают из бромида метилтрифенилфосфония в условиях полного отсутствия влаги и с использованием свежего амида натрия высокой степени чистоты. Побочным продуктом при этом становится не утилизируемый трифенилфосфиноксид. Проведенные нами эксперименты показали, что на практике проведение этой реакции с высокими выходами неосуществимо. Реакционная масса содержит значительное количество непрореагировавшего исходного кетона, что значительно усложняет выделение продукта реакции в чистом виде.

Известен [3] способ получения фторзамещенного дегидробексаротена по реакции Сузуки в соответствии со схемой:



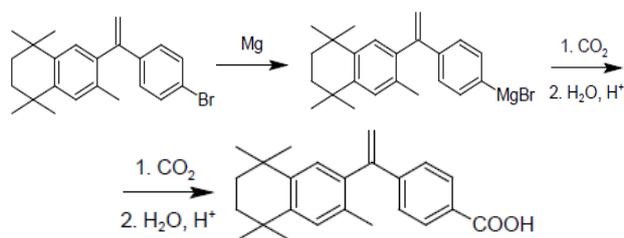
В патентной литературе [4] представлены также способы получения структурных аналогов бексаротена с использованием литий- и магнийорганических соединений. В качестве примера можно привести описанный в общем виде синтез с участием образующегося из 7-бром-1,1,4,4,6-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина реактива Гриньяра:



Далее в полученном соединении замещают атом брома на нитрильную группу действием цианида меди(I) при нагревании в хинолине и гидролизуют нитрильную группу кипячением с раствором гидроксида калия.

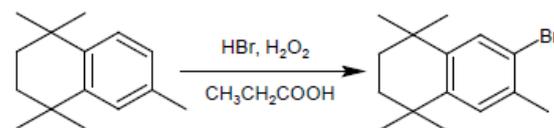
В описании патента не приведены данные по выходам по стадиям и не представлены характеристики образующихся соединений. Можно предположить, что выходы, особенно на стадии образования нитрильного производного, и чистота полученных соединений были недостаточно высокими.

Принимая во внимание сложность реализации синтеза бексаротена по реакции Сузуки и с участием реактива Виттига, а также отсутствие конкретных данных по способу получения его аналога в соответствии с представленной выше схемой, мы разработали способ получения 4-[1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафт-2-ил)этинил]бензойной кислоты из 1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафт-2-ил)-1-(4-бромфенил)этилена по реакции образующегося из этого соединения реактива Гриньяра с диоксидом углерода:



Исходным соединением для получения 1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафт-2-ил)-1-(4-бромфенил)этилена является 7-бром-1,1,4,4,6-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин. Его получают бромированием 1,1,4,4,6-пентаметилтетралина бромом с железными опилками или

действием бромистоводородной кислоты с пероксидом водорода и пропионовой кислотой в качестве катализатора:



При этом оказалось, что получение реактива Гриньяра из этого бромпроизводного со стерически затрудненным электронодонорными заместителями атомом брома в абсолютном тетрагидрофуране даже при сопровождении реакции добавлением метилиодида идет с очень низким выходом. После добавления к полученной смеси 4-бромацетофенона аддукт с тетралиновым структурным элементом содержится в реакционной массе в количестве около 10 % от теории. В связи с этим для дальнейшего превращения было литийорганическое соединение, образующееся при действии металлического лития на пентаметилбромтетралин в абсолютном эфире. Его взаимодействие с 4-бромацетофеноном приводит к образованию 1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафт-2-ил)-1-(4-бромфенил)-1-гидроксиэтана, который уже в процессе выделения из реакционной массы при действии кислоты частично превращается в 1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафт-2-ил)-1-(4-бромфенил)-этилен.

При попытке выделения из этой смеси 1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафт-2-ил)-1-(4-бромфенил)-1-гидроксиэтана в чистом виде хроматографированием на силикагеле протекает его полная дегидратация с образованием 1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафт-2-ил)-1-(4-бромфенил)-этилена.

Экспериментальная часть

7-Бром-1,1,4,4,6-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин. В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную капельной воронкой, магнитной мешалкой, обратным холодильником и термометром, загружают 20,2 г (0,1 моль) 1,2,3,4-тетрагидро-1,1,4,4,6-пентаметилнафталина, 14,8 г (0,2 моль) пропионовой кислоты и 16,67 г (0,1 моль из расчета на HBr) 48 %-ной бромистоводородной кислоты. При охлаждении и перемешивании к полученной смеси в течение 1 ч каплями добавляют 14 мл (0,4 моль) 30 %-ного гидропероксида, поддерживая температуру 50-60° С. После окончания прибавления пероксида водорода температуру повышают до 80°С и выдерживают смесь еще 2 часа. Реакционную массу охлаждают и добавляют в нее раствор сульфита натрия в воде (5 г Na₂SO₃, 50 мл воды), выпавший осадок промывают 200 мл воды и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Белые кристаллы имеют температуру плавления 91-92° С (по лит. данным [4] т. пл. 91-93° С). Выход 6-бром-1,2,3,4-тетрагидро-1,1,4,4,7-пентаметилнафталина составил 22,2 г (79%).

1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафт-2-ил)-1-(4-бромфенил)этилен. В

трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником, магнитной мешалкой, и капельной воронкой, помещают раствор примерно 1/10 части 7-бром-1,1,4,4,6-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина (23,9 г, 0,085 моль) в 100 мл абсолютного эфира. Металлический литий добавляют в количестве 1,19 г (0,17 моль) отрезая ножницами небольшие кусочки непосредственно в раствор бромида. По мере прохождения реакции остальной 7-бром-1,1,4,4,6-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин добавляют в твердом виде. Реакцию продолжают до полного растворения лития. После завершения реакции через капельную воронку постепенно при перемешивании добавляют 16,92 г (0,085 моль) *n*-бромацетофенона. После добавления всего *n*-бромацетофенона продолжают перемешивание в течение 1 ч затем при перемешивании и охлаждении прибавляют 36 мл 10%-ного раствора HCl. Органический слой отделяют, водный экстрагируют метилтретбутиловым эфиром. Растворители упаривают на роторном испарителе. Остаток переносят в круглодонную колбу с магнитной мешалкой, снабженную насадкой Дина-Старка, прибавляют 70 мл циклогексана и 1,4 г *n*-толуолсульфокислоты. Дегидратацию проводят при кипячении в течение 2,5 ч. После прекращения выделения воды промывают реакционную массу водой и органический слой сушат сульфатом натрия. Растворитель упаривают на роторном испарителе и перекристаллизовывают остаток дважды из смеси этилацетата и метанола (75:25). Получают желтоватые кристаллы с т. пл. 111-112° С. Выход составил 15,61 г (48%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,46 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,76 (м, 4H), 1,36 (с, 6H), 1,33 (с, 6H).

4-[1-(3,5,5,8,8-Пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафт-2-ил)этенил]бензойная кислота (бексаротен). В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную обратным холодильником, магнитной мешалкой, термометром и капельной воронкой, загружают 1,4 г (0,06 моль) магниевых стружек, 150 мл абсолютного тетрагидрофурана, прибавляют 20,3 г (0,05 моль) 7-[1-(4-бромфенил)этенил]-1,1,4,4,6-пентаметилтетралина и нагревали при

перемешивании в течение 3 ч. После растворения магния заменяют капельную воронку трубкой для ввода газа, конец которой не касается жидкости, и подают в реактор слабый ток сухого диоксида углерода. После этого, продолжая перемешивание, охлаждают реакционную смесь в бане со льдом, Температуру смеси поддерживают не выше 5 °С. Поглощение углекислого газа фиксируют по счету пузырьков в гидрозатворе на обратном холодильнике. После окончания поглощения диоксида углерода прибавляют 150 мл 5 %-ной соляной кислоты и перемешивают в течение 30 минут. Затем, отделяют органический слой и экстрагируют водный слой метилтретбутиловым эфиром 4 раза по 50 мл. Объединенные органические слои, промывают дистиллированной водой и упаривают растворители на роторном испарителе. Оставшийся осадок перекристаллизовывают из смеси этилацетата и гексана (1:1). Выпавшие белые кристаллы отфильтровывают и высушивают. Получают 8,95 г (49 %) 4-[1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафт-2-ил)-этенил]бензойной кислоты, т. пл. = 224-226 °С. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,51 (с, 1H, 8,03 (д, J = 10,9 Гц, 2H), 7,38(д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,70 (м, 4H), 1,40-1,28 (м, 12H).

Список литературы

1. P. Germain, P. Chambon, G. Eichele. International Union of Pharmacology. LX. Retinoic Acid Receptors // Pharmacological Reviews, 2006, V. 58, № 4, pp. 712-725/ doi: 10.1124/pr58.4.4.
2. Carl E. Wagner, Peter W. Jurutka et al. Modeling, Synthesis and Biological Evaluation of Potential Retinoid X Receptor (RXR) Selective Agonists: Novel Analogues of 4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethynyl]benzoic Acid (Bexarotene) J. Med. Chem. 2009, 52, 5950–5966 DOI: 10.1021/jm900496b.
3. Boehm, M. F.; Zhang, L. et al., R. A. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Retinoid X Receptor-Selective Retinoids. J. Med. Chem. 1994, 37, 2930–2941.
4. Marcus F. Boehm, Evans et al., Compounds Having Selective Activity For Retinoid X Receptors, US 7,655,699 B1, Feb. 2, 2010.

УДК615.4

Мочалова М.С., Сидорок О.В., Прокофьев Е.В., Ловская Д.Д., Меньшутина Н.В.

ПОЛУЧЕНИЕ БИОПОЛИМЕРНЫХ АЭРОГЕЛЕЙ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ФАРМАЦЕВТИКЕ И МЕДИЦИНЕ

Мочалова Мария Сергеевна студентка 2 курса кафедры кибернетики химико-технологических процессов, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва.

Сидорок Олеся Витальевна студентка 2 курса кафедры кибернетики химико-технологических процессов, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва.

Прокофьев Евгений Васильевич студент 2 курса кафедры кибернетики химико-технологических процессов, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва.

Ловская Дарья Дмитриевна аспирантка кафедры кибернетики химико-технологических процессов, факультета ИТУ, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва, email: daria.lovskaya@gmail.com

Меньшутина Наталья Васильевна, д.т.н., профессор кафедры кибернетики химико-технологических процессов, факультета ИТУ, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва.

Исследован процесс получения частиц аэрогеля на основе биополимера. Показано, как влияет концентрация исходных веществ на характеристики получаемых образцов. Проведена серия экспериментов по сорбции дистиллированной воды. Полученные результаты показали перспективность использования частиц аэрогеля на основе биополимера в качестве сорбентов жидкости.

Ключевые слова: сверхкритические флюиды, аэрогель, биополимеры, фармацевтика, медицина

BIOPOLYMER AEROGELS OBTAINMENT FOR PHARMACEUTICS AND MEDICINE

Mochalova M.S., Sidorok O.V., Prokofiev E.V., Lovskaya D.D, Menshutina N.V.

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

The process of biopolymer aerogels obtainment was investigated. It is shown how the concentration of the initial substances affects the characteristics of the final samples. A number of experiments on sorption of distilled water was carried out. The obtained results showed the prospects of using biopolymer aerogel particles as sorbents of liquids.

Keywords: supercritical fluid, aerogel, biopolymer, pharmaceuticals, medicine.

Аэрогель – это уникальный материал, который имеет широкий спектр применения в различных областях промышленности. Одним из преимуществ аэрогелей является возможность их получения из биоразлагаемых органических веществ, к примеру, биополимеров, таких как альгинат, хитозан, пектин и другие [1]. Структуры данных биополимеров изображены на рисунке 1. Аэрогели на основе биополимеров обладают такими свойствами как высокая пористость (до 98%), низкая плотность (до 0.2 г/см^3) и высокая удельная площадь поверхности (до $600 \text{ м}^2/\text{г}$). Наибольший интерес аэрогели на основе биополимеров представляют для использования в медицине и фармацевтике.

Процесс получения аэрогелей на основе биополимеров включает в себя следующие основные стадии: приготовление растворов исходных веществ, получение геля, многоступенчатая замена

растворителя, который находится в порах геля на соответствующий растворитель, который растворяется в среде сверхкритического флюида [2]. Заключительная стадия получения аэрогелей – сверхкритическая сушка в специальных реакторах высокого давления. Подобные материалы могут быть получены только с использованием сверхкритических технологий, поскольку сверхкритические флюиды не создают поверхностного натяжения в порах высушиваемого тела и при их удалении пористая структура остается неповрежденной. Особенно актуальными на данный момент являются исследования по получению биополимерных аэрогелей в форме частиц, поскольку производственные линии, которые на данный момент организованы зарубежными компаниями, направлены на получение только монолитов аэрогелей определенных размеров.

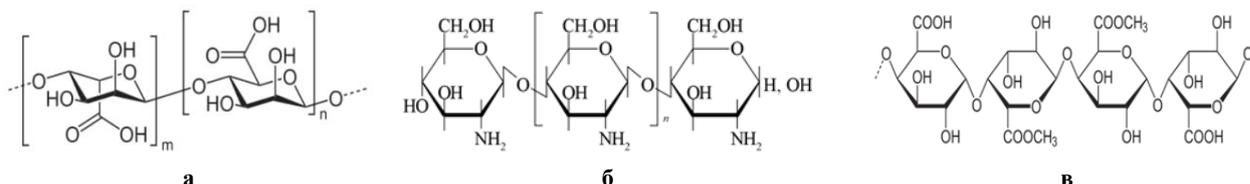


Рис. 1. Химическая структура биополимеров на основе которых, могут быть получены аэрогели:

а – альгинат, б – хитозан, в - пектин

Для многих потенциальных областей применения, требуются формы, отличные от монолитов, поэтому особый интерес представляют исследования процессов получения частицы аэрогелей (микрочастицы, гранул) определенного размера [3]. Создание частиц биополимерных аэрогелей с заданными свойствами является сложной задачей, поскольку не установлены точные зависимости процесса получения таких аэрогелей. Поэтому целью данной работы являлось исследование процессов получения частиц аэрогелей на основе биополимера и оценка возможности их применения в медицине и фармацевтике.

Экспериментальная часть

Для исследования процесса получения частиц аэрогелей на основе биополимеров был выбран аминоксахар, а именно катионный полисахарид, который представляет собой производное хитина. Данный биополимер содержит протонированные аминогруппы, что позволяет провести процесс его гелеобразования с помощью ионных сшивающих агентов (анионов или полианионов) за счет электростатических взаимодействий.

Процесс получения частиц аэрогеля на основе выбранного аминоксахара включает в себя следующие стадии: приготовление исходного раствора аминоксахара; приготовление раствора гидроксида натрия, который является сшивающим агентом; получение частиц геля; пошаговая замена растворителя (изопропиловый спирт); сверхкритическая сушка. В рамках экспериментальных исследований варьировалась концентрация исходного раствора аминоксахара, которая составила 1% и 2%.

Для приготовления исходного раствора аминоксахара его растворяют в 0.5М растворе уксусной кислоты заданного объема в течение 24 часов при комнатной температуре и постоянном перемешивании. Далее готовится 4М раствор щелочи, для чего растворяют навеску гидроксида натрия в необходимом количестве дистиллированной воды. Для получения частиц геля раствор аминоксахара капельно вводят в раствор щелочи через иглу. Гелеобразование происходит за счет того, что после растворения аминоксахара в кислоте амино группа NH_2 под действием катионов водорода H^+ переходит в протонированную форму NH_3^+ . После капельного введения раствора аминоксахара в щелочь, протонированная форма снова переходит в NH_2 группу за счет чего происходит образование частиц геля. Стадия замены растворителя на изопропиловый спирт проводится пошагово с целью минимизации усадки образовавшихся частиц геля с шагами 30%-60%-90%-100%-100%. Сверхкритическая сушка частиц геля проводится при температуре 40 °С, давлении от 120 до 140 атм, расходе диоксида углерода 0.2 кг/ч. Время сушки 6 часов.

Результаты аналитических исследований

Аналитические исследования полученных частиц аэрогеля на основе биополимера проводились в ЦКП РХТУ им. Д.И. Менделеева. Для всех образцов получены снимки сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) для оценки внутренней структуры аэрогелей (рисунки 2 и 3) и получены результаты азотной порометрии для определения удельной площади поверхности, объема пор.

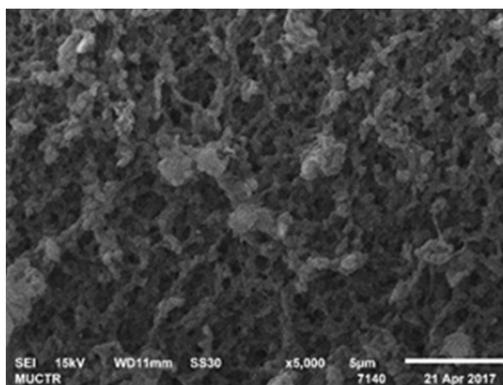
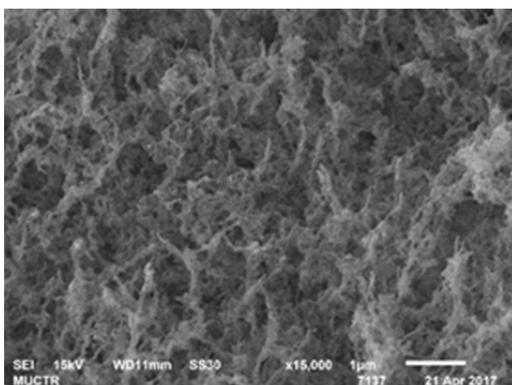


Рис. 2 Снимки СЭМ частиц аэрогеля на основе биополимера (концентрация исходного раствора 1%)

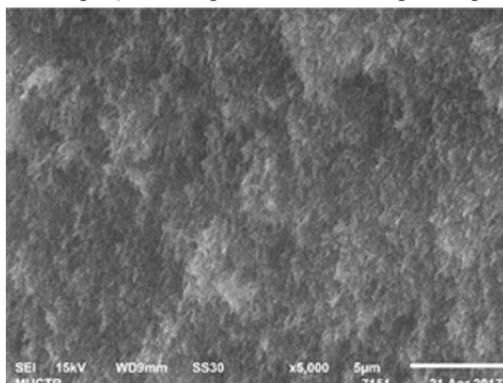
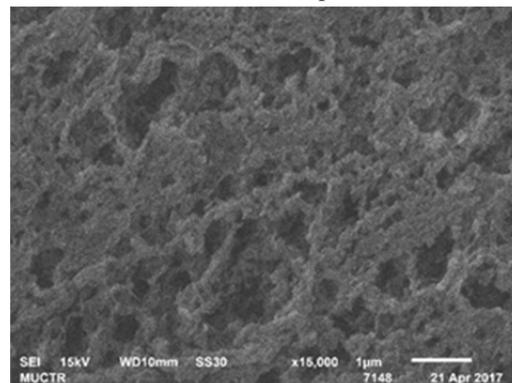


Рис. 3 Снимки СЭМ частиц аэрогеля на основе биополимера (концентрация исходного раствора 2%)

Результаты азотной порометричестиц аэрогеля на основе биополимера (концентрация исходного раствора 1%):

- площадь удельной поверхности (определенная методом BET): 184 м²/г,
- средний диаметр пор (определенный методом ВДН): 27 нм.

Результаты азотной порометричестиц аэрогеля на основе биополимера (концентрация исходного раствора 2%):

- площадь удельной поверхности (определенная методом BET): 292 м²/г,
- средний диаметр пор (определенный методом ВДН): 23 нм.

Результаты аналитических исследований показали, что у частиц аэрогеля, полученных при концентрации 2% площадь удельной поверхности больше в 1.59 раз, по сравнению с частицами аэрогеля, полученных при концентрации 1%. Показано, что для частиц, полученных при концентрации 2% средний диаметр пор составил 23 нм, что в 1.17 раз меньше по сравнению с частицами

аэрогеля, полученных при концентрации 1%. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что при большей концентрации исходного раствора аминсахара, получают частицы аэрогеля с большей удельной площадью поверхности и меньшим средним диаметром пор.

Исследование сорбционной емкости

Для того, чтобы оценить влияние структурных характеристик аэрогеля на их сорбционные свойства, была проведена серия экспериментальных исследований по сорбции дистиллированной воды. Эксперимент проводится в чашках Петри, в которые помещают 10 предварительно взвешенных частиц аэрогеля. После чего в чашку Петри добавляют 2 мл дистиллированной воды, чашку закрывают крышкой и выдерживают в течение 10 минут. После заданного времени частицы снова взвешивают. Изменения для каждого образца повторяют 3 раза. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследования сорбционной ёмкости

Концентрация исходного раствора при получении частиц аэрогеля	Масса частиц до сорбции, г	Масса частиц после сорбции, г	Разница масс, г	Средняя сорбционная емкость, г/г	Среднее значение
1%	0.0035	0.0203	0.0168	4.8	7.0
	0.0028	0.0326	0.0298	10.6	
	0.0029	0.0194	0.0165	5.7	
2%	0.0062	0.0315	0.0253	4.1	6.2
	0.0051	0.0319	0.0268	5.3	
	0.0030	0.0303	0.0273	9.1	

Полученные результаты показали, что максимальная величина сорбированной воды (10.6 г воды на 1 г частиц аэрогеля) соответствует частицам аэрогеля, полученным при концентрации исходного раствора 1%, что в 1.16 раз больше по сравнению с максимальной величиной сорбированной воды в случае частиц аэрогеля, полученных при концентрации 2%.

Показано, что частицы аэрогеля на основе биополимера обладают высокой сорбционной емкостью и могут быть использованы в качестве медицинских сорбентов. В рамках дальнейших исследований планируется провести исследования для оценки возможности использования частиц

аэрогеля на основе биополимеров систем доставки лекарственных средств.

Список литературы

1. Меньшутина Н.В., Смирнова И.В., Гуриков П.А. Аэрогели – новые наноструктурированные материалы: получение, свойства и биомедицинское применение – учеб.пособие – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, - 2012.
2. García-González C.A., Alnaief M., Smirnova I. Polysaccharide-based aerogels—Promising biodegradable carriers for drug delivery systems.//Carbohydrate Polymers. - №86. – с.1425-1438. – 2011.
3. K.P. Lee, G.L. Gould, Aerogel Powder Therapeutic Agents, Aspen Aerogels, Inc. – 2001.

УДК 66.097.3-039.7

Сокрута Е.В., Калистратова А.В., Коваленко Л.В.

**ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ГИДРОЛИЗА ТРИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА
ФОСФОНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ****Сокрута Евгения Витальевна**, магистрант 1-ого курса кафедры Химии и технологии биомедицинских препаратов (ХТ БМП);**Калистратова Антонида Владимировна**, ассистент кафедры ХТ БМП, e-mail: a.kalistratova@inbox.ru;**Коваленко Леонид Владимирович**, д.х.н., проф., заведующий кафедрой ХТ БМП

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

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

*Рассмотрена возможность интенсификации процесса гидролиза триметилового эфира фосфонуksусной кислоты. Показано существенное ускорение реакции гидролиза при воздействии на смесь СВЧ-излучения.***Ключевые слова:** триметиловый эфир фосфонуksусной кислоты, фосфонуksусная кислота, СВЧ-облучение.**THE PROCESS OF PHOSPHOACETIC ACID TRIMETHYL ESTER HYDROLISIS
INTENSIFICATION**

Sokruta E.V., Kalistratova A.V., Kovalenko L.V.

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

*The possibility of intensifying the process of hydrolysis of phosphonoacetic acid trimethyl ester has been considered. An essential acceleration of the hydrolysis reaction under the influence of the microwave radiation has been shown.***Key words:** phosphonoacetic acid trimethyl ester, phosphonoacetic acid, microwave irradiation.

Введение. Фосфонуksусная кислота (ФУК) и некоторые из ее производных являются аналоговыми антиметаболитами пиродифосфатов, они обладают ингибирующей активностью в отношении ДНК-полимеразы вирусов простого герпеса, гепатита В, ветряной оспы, Эпштейна-Барра и различных ретровирусных инфекций [1]. В связи с широким спектром биологической активности особое значение приобретает разработка экономичных способов получения фосфонуksусной кислоты.

Синтез ФУК осуществляют по схеме 1 [2].

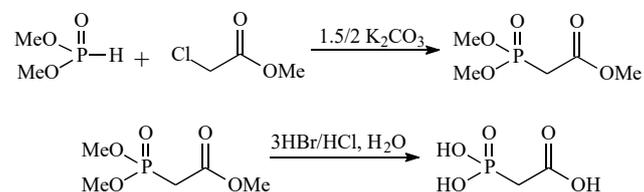


Схема 1. Получение фосфонуksусной кислоты.

Для получения фосфонуksусной кислоты возможны два варианта гидролиза ее триметилового эфира: щелочной и кислотный. При щелочном гидролизе в первую очередь отщепляется спиртовая компонента карбоксилатной группы (особенно легко гидролизуются метиловые эфиры), тогда как в фосфонатных группах гидролиз в основных средах заканчивается на стадии образования стабильной соли моноэфира. Таким образом, щелочной

гидролиз подходит для получения ряда моноэфиров по фосфонатной группе.

Для гидролиза всех трех эфирных групп фосфонуksусной кислоты может быть использован только кислый гидролиз соответствующих триэфиров.

Наиболее длительной стадией в реализуемой схеме синтеза ФУК является гидролиз ее триметилового эфира, осуществляемый с помощью соляной кислоты. Полный гидролиз эфира проходит при его кипячении в растворе концентрированной соляной кислоты в течение более 72 часов [3]. Эта стадия требует детального рассмотрения и оптимизации для сокращения времени ее проведения.

Обсуждение результатов. Нами было проведено сравнение времени и результатов гидролиза триметилового эфира ФУК с помощью соляной и бромистоводородной кислот при кипячении в условиях воздействия на смесь СВЧ-излучения.

Использование для гидролиза эфира бромистоводородной кислоты позволяет сократить время реакции до 60 часов. Кроме того в данном случае удастся получить ФУК в чистом кристаллическом виде, что недостижимо при использовании соляной кислоты. К сожалению, несмотря на то, что бромистоводородная кислота более эффективна, чем соляная, ее использование сдерживается высокой ценой этого реагента и тем, что образующийся во время реакции с HBr

алкилбромид является высокорекрационным алкилирующим агентом.

Хлористоводородная кислота дешевле, а полученный алкилхлорид менее токсичен. Однако хлористый водород уступает по реакционной способности бромистому водороду, и для проведения гидролиза обычно требуются более длительное время реакции (от десятков до сотен часов).

На первоначальном этапе работы был проведен кислотный гидролиз триметилового эфира фосфонуксусной кислоты 36 %-ным раствором соляной и 48 %-ным раствором бромистоводородной кислот при нагревании реакционной смеси до температуры кипения. При этом нами с помощью ^{31}P -ЯМР спектроскопии впервые показано, что при гидролизе эфира с использованием соляной кислоты в смеси образуются полифосфонаты с химическими сдвигами сигналов ядер ^{31}P в более слабом поле относительно свободной ФУК (Рис. 1).

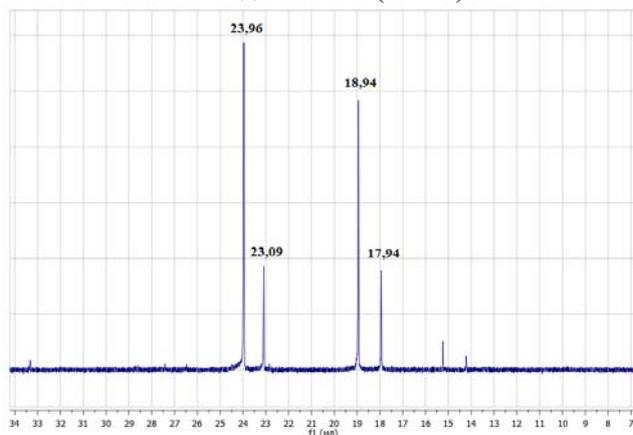


Рис. 1. ^{31}P ЯМР-спектр (DMSO-d6) продуктов гидролиза HCl при нагревании.

При гидролизе эфира бромистоводородной кислотой нами была получена ФУК в чистом кристаллическом виде с выходом 86%. Несмотря на большую реакционную способность бромистоводородной кислоты по сравнению с соляной кислотой, для полного гидролиза триметилового эфира ФУК потребовалось около 5 суток (около 110–120 часов). Для уменьшения времени проведения реакции и для возможного увеличения выхода была предложена методика гидролиза при СВЧ-излучении. Как известно, микроволновое излучение способно ускорять многие химические реакции и вызывать быстрый объемный нагрев жидких и твердых образцов [4]. С помощью СВЧ-реактора были проведены реакции гидролиза триметилового эфира ФУК 1M раствором HCl и 48% раствором HBr при температуре 140°C. После 75 мин реакции на ^{31}P -ЯМР спектре были идентифицированы остаточные количества моноэфиров ФУК, после чего реакционную смесь еще раз подвергли нагреванию в СВЧ-реакторе в течение 120 мин. На спектре ^{31}P -ЯМР реакционной смеси (Рис. 2) наблюдали единственный сигнал ($\delta = 15,09$), соответствующий ФУК.

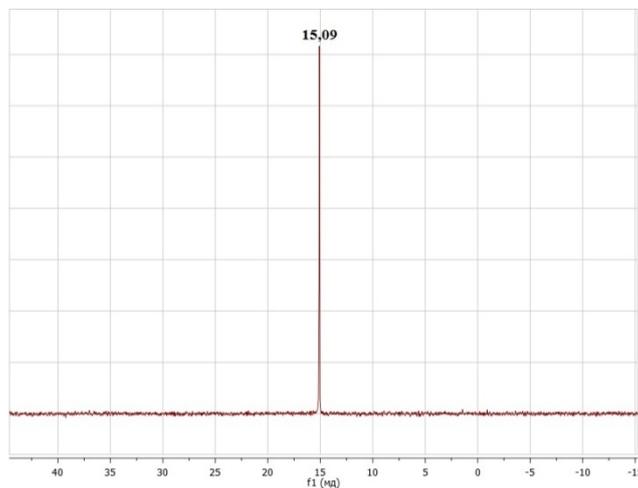


Рис. 2. ^{31}P ЯМР-спектр (DMSO-d6) фосфонуксусной кислоты.

Суммарное время реакции составило 195 мин. Из этого следует, что проведение гидролиза триметилового эфира ФУК под СВЧ-излучением уменьшает время реакции приблизительно в 60 раз. Выходы реакции гидролиза при СВЧ-излучении сравнимы для бромистоводородной и соляной кислот и существенно превышают выходы термического гидролиза, приближаясь к количественным.

Таким образом, интенсификация процесса кислотного гидролиза методом СВЧ-облучения позволяет сократить время реакции более чем на порядок и исключить образование побочных продуктов.

Экспериментальная часть. Спектры ^{31}P -ЯМР регистрировали на приборе Bruker (400 МГц). В качестве внутреннего стандарта были использованы остаточные сигналы протонов растворителей с химическим сдвигом $\delta=2,5$ м.д. (d6-DMSO) и $\delta=3,31$ м.д. (D_2O).

Для проведения реакций под воздействием СВЧ-облучения использовали микроволновый реактор SEM DU 9369 (США)

Термический гидролиз триметилового эфира фосфонуксусной кислоты с использованием 48 %-ной HBr. К 10,00 г (0,06 моль) триметилового эфира фосфонуксусной кислоты при нагревании с обратным холодильником из капельной воронки добавили 13,34 г (0,17 моля) 48 %-ной бромистоводородной кислоты. В процессе реакции наблюдали выделение бромистого метила. Реакционную смесь кипятили при перемешивании около 5 суток, после чего раствор упарили, добавили 5 мл метанола и поставили в холодильник до выпадения кристаллов. Полученный осадок отфильтровали и высушили. Получили белое кристаллическое вещество массой 6,64 г (выход 86%), т. пл. = 140–143 °С.

^1H -ЯМР(400МГц), d_6 -DMCO, δ , м.д. J, Гц: 2.68 [d, 2H, $J^2_{\text{P-CH}_2\text{-COOH}}=21.5$ Гц, (-P-CH₂-COOH)].

^{31}P -ЯМР(400МГц), d_6 -DMCO, δ , м.д.:15.09.

^{31}P -ЯМР(400МГц), D_2O , δ , м.д.:16.00.

Термический гидролиз триметилового эфира

фосфонуксусной кислоты с использованием 36 %-ной HCl. К 10,00 г (0,06 моль) триметилового эфира фосфонуксусной кислоты при нагревании с обратным холодильником из капельной воронки добавили 6,02 г (0,17 моля) 36 %-ной соляной кислоты. Смесь кипятили при перемешивании около 5 суток, после чего раствор упарили, получив вязкую, тягучую, прозрачную жидкость, из которой в дальнейшем не удастся получить кислоту в кристаллическом виде. Кислота без дополнительной очистки используется для получения динатриевой соли фосфонуксусной кислоты путем ее нейтрализации гидроксидом натрия.

СВЧ-гидролиз триметилового эфира фосфонуксусной кислоты с использованием 1М HCl.

Исходный триметиловый эфир ФУК массой 1,50 г (0,008 моль) смешали с 5,0 мл 1М водного раствора HCl (0,004 моль). Смесь поместили в 10 мл реакционную трубку с магнитной мешалкой и герметизировали септой, после чего пробирку поместили в реактор. Мощность облучения составила 150 кВт, температура нагрева 140°C, время нагревания 195 мин. По окончании реакции смесь охлаждали до 0° С, наблюдая выпадение осадка. Осажденный продукт отфильтровывали и идентифицировали с помощью Тпл. и данных ³¹P-ЯМР спектроскопии. Выход 93 %.

СВЧ-гидролиз триметилового эфира фосфонуксусной кислоты с использованием 48% HBr.

Исходный триметиловый эфир ФУК массой 3 г (0,16 моль) смешали с 2,23 мл 48 % водного раствора HBr (0,049 моль) и поместили в герметизируемый септой реакционный сосуд объемом 10 мл с магнитной мешалкой. Смесь помещали в микроволновую печь. Мощность облучения 150 кВт, температура нагрева 140°C, время нагревания 195 мин. По окончании реакции смесь охлаждали до 0 °С и отфильтровывали кристаллизующийся продукт реакции. Кислоту идентифицировали с помощью Тпл. и данных ³¹P-ЯМР спектроскопии. Выход 88%.

Список литературы

1. Mao J. C. H. et al. Structure-activity studies on phosphonoacetate // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1985. – Vol. 27, № 2. – P. 197–202.
2. Санто Л.П., Калистратова А.В., Ткаченко С.В., Коваленко Л.В. Новый способ получения фосфонуксусной кислоты // *Успехи в химии и хим. технологии: Сб. науч. тр. /РХТУ им. Д.И. Менделеева.* - 2016. - Т. 30. - Вып. 11. - С. 74 - 76.
3. Алимбарова Л.М., Харламов А.В., Бондаренко Н.А., Баринский Н.Ф. // *Рос. Хим. ж.* – 2014. – Т. LVIII, № 1. – С. 23-30.
4. Jansa P., Baszczyński O., Procházková E., Dračinský M. // *Green Chem.* – 2012. – Vol. 14. – P. 2282 – 2288.

УДК 547.78;547.79

Толстова А.В., Попков С.В., Скворцова М.Н.

ПОЛУЧЕНИЕ АЗОЛИЛАЛКАНАМИНОВ И N-[(1Н-АЗОЛ-1-ИЛ)АЛКИЛ]АРЕНСУЛЬФАМИДОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Толстова Анастасия Витальевна, 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;

Скворцова Мария Николаевна, к.х.н., ведущий инженер кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия
125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, корп. 2

В результате трехстадийного синтеза с хорошими выходами получено несколько замещенных азолилалкилбензолсульфамидов. Базовые азолилалканамины были синтезированы восстановлением соответствующих нитрилов водородом на никеле Ренея.

Ключевые слова: антиагреганты, азолилалканамины, азолилалканонитрилы, аренсульфамиды, аренсульфохлориды, межфазный катализ.

SYNTHESIS OF N-[(1H-AZOL-1-IL)ALKYL]ARENSULFAMIDES BASED ON AZOLYLALKANAMINES

Tolstova A.V., Popkov S.V.*, Skvortsova M.N.

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

Several substituted azolylalkylbenzenesulfamides were obtained by a three step synthesis with good yields. Starting azolylalkanamines were synthesized by reduction of the corresponding nitriles on Raney nickel.

Keywords: antiplatelet agents, azolylalkanamines, azolylalkanonitriles, arenesulfamides, arenesulfochlorides, PTC.

По данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смерти во всем мире, так как каждая третья смерть происходит из-за ССЗ. Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними существует ряд мероприятий. Предотвратить данные заболевания можно отказом от табака и алкоголя, повышением уровня активности, обеспечением правильного питания. Людям с уже имеющимися заболеваниями необходимо проводить медикаментозное лечение [1]. Одним из видов лекарственных препаратов для предотвращения ССЗ являются антиагреганты.

На рынке лекарственных средств известно большое количество антитромбоцитарных препаратов. Среди них широкое применение получило производное имидазола – озагрел. Озагрел, или (Е)-3-[4-(1Н-имидазол-1-илметил)фенил]-2-пропеновая кислота, ингибирует циклооксигеназу и тромбоксан А₂-синтетазу. Снижает синтез тромбоксана А₂, индуцированного арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов, удлиняет время кровотечения, а также уменьшает проявления аллергической реакции в дыхательных путях [2]. Помимо этого, среди высокоэффективных антиагрегантов выделена группа бензолсульфамидов, представителем которой является раматробан, или ((R)-3-[[4-(фторфенил)-сульфонил]амино]-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-пропановой кислоты [3]. Данный препарат прошел клинические испытания и с 2000 г представлен на рынке лекарственных препаратов в Японии.

На кафедре ХТОС РХТУ им. Д. И. Менделеева были получены производные азолов с

антиромбоцитарными свойствами. Так, например, ранее был синтезирован N-[4-(1Н-триазол-1-ил)бутил]-4-метилбензолсульфамид, который при исследовании на ангиагрегационную активность в Центре экстремальной медицины превзошел эталон – дазоксiben. Испытания проводили на беспородных крысах-самцах при внутрижелудочном введении препарата *in vivo*. Установлено, что высокой ангиагрегационной активностью обладают соединения, в молекулах которых расстояние между атомом N³азольного цикла и группы с отрицательным зарядом составляет 10.7 – 11.5 Å [4], [5].

Целью нашего исследования было расширение рядов замещенных N-[(1Н-азол-1-ил)алкил]бензолсульфамидов на основе азолилалканаминов, что позволит после проведения биологических испытаний выявить закономерности связи «структура – ангиагрегационная активность».

Одним из способов получения азолилалканаминов является восстановление соответствующих нитрилов, которые в зависимости от длины углеводородной цепи получают разными способами (схема 1). Нитрилы восстанавливали до аминов на никеле Ренея при сравнительно невысоком давлении 5 атм. и получали азолилалканамины с хорошими выходами от 43 до 87 %.

Данные по выходам и физико-химические свойствам полученных азолилалканонитрилов и азолилалканаминов приведены в таблицах 1 и 2 соответственно.

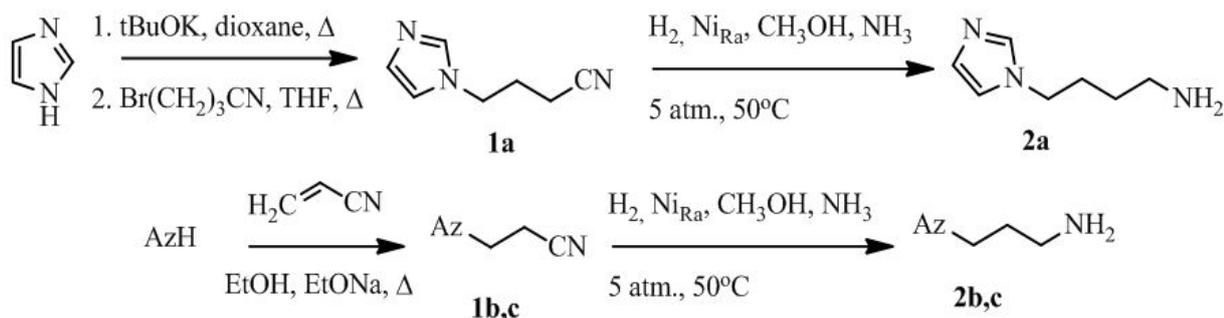


Схема 1. Получение азолилалканаминов

где Az = Trz, Bzim, т.е. **b** – Trz, **c** – Bzim

Таблица 1. Физико-химические свойства и выходы азолилалканонитрилов

Соединение	Выход, %	ЯМР ¹ H спектр, д, м.д.; J, Гц, d ₆ DMSO
1a	77	2.05 кв (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , ³ J=7,3), 2.46 т (2H, CH ₂ CN, ³ J=7,3), 4.05 т (2H, NCH ₂ , ³ J=8,1), 6.92 с (1H, CH ⁴ Im), 7.21 с (1H, CH ⁵ Im), 7.65 с (1H, CH ² Im)
1b	99	3.12 т (2H, CH ₂ CH ₂ CN, ³ J=6,6), 4.50 т (2H, CH ₂ CN, ³ J=6,6), 8.06 с (1H, CH ³ Trz), 8.61 с (1H, CH ⁵ Trz)
1c	96	3.15 т (2H, CH ₂ CH ₂ CN, ³ J=6,6), 4.61 т (2H, CH ₂ CN, ³ J=6,6), 7.19-7.34 м (2H, CH ^{5,6} Bzim), 7.71 т (2H, CH ^{4,7} Bzim, ³ J=9,5), 8.31 с (1H, CH ² Bzim)

Таблица 2. Физико-химические свойства и выходы азолилалканаминов

Соединение	Выход, %	Т. кип., °C	ЯМР ¹ H спектр, д, м.д.; J, Гц, d ₆ DMSO
2a	87	104-107 (0,15 Топр.)	1.43 кв (2H, CH ₂ CH ₂ NH ₂ , ³ J=7,3), 1.66 с (2H, NH ₂), 1.82 кв (2H, NCH ₂ CH ₂ , ³ J=7,3), 2.71 т (2H, CH ₂ NH ₂ , ³ J=7,3), 3.95 т (2H, NCH ₂ , ³ J=7,3), 6.91 с (1H, CH ⁴ Im), 7.05 с (1H, CH ⁵ Im), 7.46 с (1H, CH ² Im)
2b	60	90,5-93 (0,25 Топр.)	1.84 кв (2H, CH ₂ CH ₂ NH ₂ , ³ J=6,6), 2,49 кв (2H, CH ₂ NH, ³ J=6,6), 2,75 ушир. с (2H, NH ₂), 4.24 т (2H, NCH ₂ CH ₂ , ³ J=7,3), 7.96 с (1H, CH ³ Trz), 8.51 с (1H, CH ⁵ Trz)
2c	43	150-153 (0,25 Топр.)	1.86 кв (2H, CH ₂ CH ₂ NH ₂ , ³ J=6,6), 2,51 кв (2H, CH ₂ NH, ³ J=6,6), 7.18-7.27 м (2H, CH ^{5,6} Bzim), 7.59-7.68 м (2H, CH ^{4,7} Bzim), 8.23 с (1H, CH ² Bzim)

Для получения заявленных аренсульфамидов исходные амины подвергали ацилированию бензолсульфохлоридами. Взаимодействие проводили с использованием 1 мол.% тетрабутиламмонийгидроксида (ТВАН) в качестве катализатора в гетерофазной системе вода-метилэтилкетон при охлаждении реакционной массы

таким образом, чтобы температура реакционной массы не превышала 10 °C (схема 2) [5]. Данные по выходам и физико-химические свойствам полученных этиловых эфиров [(4-(азол-1-ил)бутаноил)амино]бензойных кислот приведены в таблице 3.

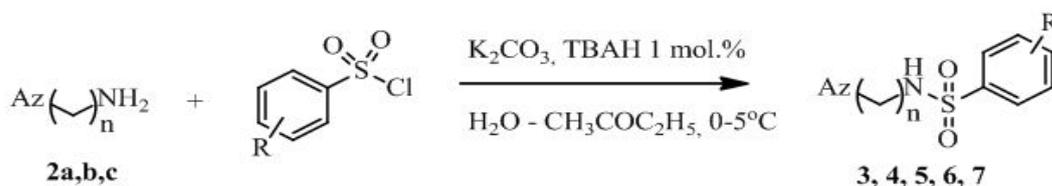


Схема 2. Получение замещенных N-[(1H-азол-1-ил)алкил]бензолсульфамидов

где Az = Im, Trz, Bzim, n = 3, 4, т.е. **2a** – Im, n – 4; **2b** – Trz, n – 3; **2c** – Bzim, n – 3; для **3** = Im, n=4, R=4-CF₃; **4** = Trz, n=3, R=4-CF₃; **5** = Trz, n=3, R=3-NO₂; **6** = Trz, n=3, R=4-COOEt; **7** = Bzim, n=3, R=3-NO₂

Таблица 3. Физико-химические свойства и выходы N-[(1H-азол-1-ил)алкил]бензолсульфамидов

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	ЯМР ¹ H спектр, д, м.д.; J, Гц, d ₆ DMSO	ИК: н, см ⁻¹ (KBr)
3	80	94-96	1.32 кв (2H, CH ₂ CH ₂ NH, ³ J=7,3), 1.67 кв (2H, NCH ₂ CH ₂ , ³ J=7,3), 2.80 к (2H, CH ₂ NH, ³ J=5,9), 3.91 т (2H, NCH ₂ , ³ J=6,6), 6.87 с (1H, CH ⁴ Im), 7.11 с (1H, CH ⁵ Im), 7.85 с (1H, CH ² Im), 7.93 т (1H, NH, ³ J=5,9), 8.01 с (4H, CH ^{2,3,4,6} Ar)	3424 (NH), 1325, 1161 (SO ₂), 1096, 1063, 1021 (CF ₃)
4	80	87-90	1.91 кв (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , ³ J=6,6), 2.81 к (2H, CH ₂ NH, ³ J=5,1), 4.20 т (2H, NCH ₂ CH ₂ , ³ J=6,6), 7.95 с (1H, CH ³ Trz), 8,01 уш. с (5H, CHAr, NH), 8.45 с (1H, CH ⁵ Trz)	3064 (NH), 1327, 1163 (SO ₂), 1131, 1064, 1004 (CF ₃)
5	70	129-132	1.91 кв (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , ³ J=7,3), 2.79 к (2H, CH ₂ CH ₂ NH, ³ J=5,9), 4.20 т (2H, NCH ₂ CH ₂ , ³ J=6,6), 7.91 д (1H, CH ⁴ Ar, ³ J=8,2), 7.94 т (1H, CH ₂ NH, ³ J=4,3), 8.12 т (1H, CH ⁵ Ar), 8.21 д (1H, CH ⁶ Ar, ³ J=8,1), 8.44 с (1H, CH ³ Trz), 8.49 с (1H, CH ⁶ Ar), 8.52 с (1H, CH ⁵ Trz)	3064 (NH), 1327, 1163 (SO ₂), 1131, 1064, 1004 (CF ₃)
6	85	масло	1.36 т (3H, CH ₃ , ³ J=7,3), 1.91 кв (2H, CH ₂ CH ₂ NH, ³ J=7,3), 2.78 к (2H, CH ₂ NH, ³ J=6,6), 4.20 т (2H, NCH ₂ , ³ J=7,3), 4.38 к (2H, CH ₂ O, ³ J=6,6), 7.91-7.95 м (3H, CH ³ Trz, CH ^{5,6} Ar), 8.15 д (2H, CH ^{2,6} Ar, ³ J=8,8), 8.44 с (1H, CH ⁵ Trz)	3410 (NH), 1730 (CO), 1358, 1142 (SO ₂).
7	23	143-145	1.91 кв (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , ³ J=7,3), 2.78 т (2H, CH ₂ CH ₂ NH, ³ J=6,6), 4.27 т (2H, NCH ₂ , ³ J=7,3), 7.21 кв (2H, CH ^{5,6} Bzim, ³ J=5,1), 7.54 д (1H, CH ⁷ Bzim, ³ J=7,3), 7.64 д (1H, CH ⁴ Bzim, ³ J=8,1), 7.88 т (1H, CH ⁵ Ar, ³ J=8,1), 8.16 с (1H, NH), 8.20 д (1H, CH ⁴ Ar, ³ J=7,3), 8.46 д (1H, CH ⁶ Ar, ³ J=8,1), 8.50 с (1H, CH ² Bzim)	3440 (NH), 1529, 1350 (NO ₂), 1332, 1168 (SO ₂)

В результате трехстадийного синтеза из доступных исходных с хорошим выходом получены замещенные азолилалкилбензолсульфохлориды, потенциально обладающие антиагрегационной активностью.

Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения: Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 20.05.17)
2. Озагрел (Ozagrel): инструкция, применение и формула [Электронный ресурс] // Регистр Лекарственных Средств. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. URL:http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2014.htm (Дата обращения: 20.05.17)

3. Motobayashi Y., Imagawa W., Saida K. Ramatroban (Baynas): a review of its pharmacological and clinical profile // *Folia Pharmacol. Jpn.* – 2001. – Vol118, Nb.6, P. 397-402
4. Скворцова М.Н. Синтез производных ω-(азол-1-ил)алканаминов и изучение их биологической активности: Дис. ... канд. хим. наук / Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева. М., 2007. – 172с.
5. Патент РФ RU 2339625 МПК C07D 233/61. Замещенные N-[ω-азол-1-ил)алкил]-бензолсульфамиды в качестве средств с антиагрегационной активностью и способы их получения. / Попков С.В., Скворцова М.Н., Зайцева А.Г., Малинин А.В. Заявл. 02.11.2006, опубл.27.11.2008, Бюл. изобр. №. 33.

УДК 547-32

Амирханов И.Р., Калеева Е.С., Язмухамедова И.М., Джабаров Г.В., Меньщикова А.А., Балаева А.В., Жила М.Ю., Шпакова П.И.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ СМАЗОЧНЫХ МАСЕЛ

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

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

Язмухамедова Ильмира Муслимовна, обучающийся кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Джабаров Георгий Викторович, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Меньщикова Анна Александровна, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Балаева Александра Владимировна, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Жила Маргарита Юрьевна, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Шпакова Полина Игоревна, обучающийся кафедры 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 существует тенденция к замене традиционных продуктов нефтехимии на аналоги растительного происхождения. В данной работе показана возможность синтеза сложных эфиров, которые могут быть использованы в качестве смазочных материалов.

Ключевые слова: метиловые эфиры жирных кислот, биодизель, пентаэритрит, функциональные производные метиловых эфиров жирных кислот, смазочные материалы, сложные эфиры жирных кислот, эфиры полиолов, переэтерификация.

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE PRODUCTION OF SYNTHETIC LUBE OILS

Amirkhanov I.R., Kaleeva E.S., Yazmukhamedova I.M., Dzhahbarov G.V., Menshchikova A.A., Balaeva A.V., Zhila M.Yu., Shpakova P.I.

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

In present, there is a trend to replace traditional petrochemistry products with plant-derived analogs. The possibility of producing esters, which can be used as lubricants, is shown in this paper.

Keywords: methyl esters of fatty acids, biodiesel, pentaerythritol, functional derivatives of methyl esters of fatty acids, lubricants, fatty acids esters, polyols esters, transesterification.

На данный момент в связи с развитием идей зеленой химии ведется активная работа по замене традиционных продуктов нефтехимии на аналоги растительного происхождения. Основными преимуществами таких продуктов являются малая токсичность, возобновляемость, биоразлагаемость. Одним из таких продуктов являются метиловые эфиры жирных кислот (МЭЖК). Кроме того, МЭЖК могут являться полупродуктом для ряда товаров с высокой добавочной стоимостью, таких как эпоксицированные МЭЖК, применяемые в качестве пластификатора ПВХ, а также сложные эфиры жирных кислот и полиолов, выступающие в роли смазочных материалов.

Среди ряда подобных продуктов следует отметить смазочные материалы на основе сложных эфиров пентаэритрита. Их преимуществом (помимо вышеуказанных) является высокая окислительная

термостабильность, обусловленная отсутствием атомов водорода при четвертичном атоме углерода. Физико-химические свойства сложных эфиров пентаэритрита позволяют применять данные соединения в качестве основы для моторных, противозадирных и гидравлических масел в авиационной промышленности. На данной основе существуют следующие смазочные композиции: масла Б-3В, ЛЗ-240, ПТС-225 [1]. Для этерификации пентаэритрита используют фракцию синтетических жирных кислот (СЖК) C_5-C_9 , получаемую окислением нефтяных парафинов, однако в связи с прекращением производства фракции СЖК C_5-C_9 отечественные сложноэфирные масла на их основе в настоящее время не вырабатывают. Товарные масла получают на импортной основе путем добавления необходимых присадок [2]. В связи с этим возникает необходимость разработки новой технологии

синтеза базовых синтетических масел. Целью данной работы является разработка метода получения сложных эфиров пентаэритрита и кислот растительного происхождения.

В настоящей работе проведен подбор катализатора для процесса переэтерификации МЭЖК пентаэритритом, а также доказана возможность синтеза получаемых эфиров из отходов производства биодизеля-жирных кислот, выделяемых из глициринового слоя.

Процессы проводили в трехгорлой круглодонной колбе объемом 250 мл, снабженной термометрами, измеряющими температуру реакционной массы и паров, с отгоном низкокипящих продуктов (метанола). Скорость вращения вала перемешивающего устройства во время процесса не превышала 600-800 об/мин. Схема установки представлена на рис. 1.

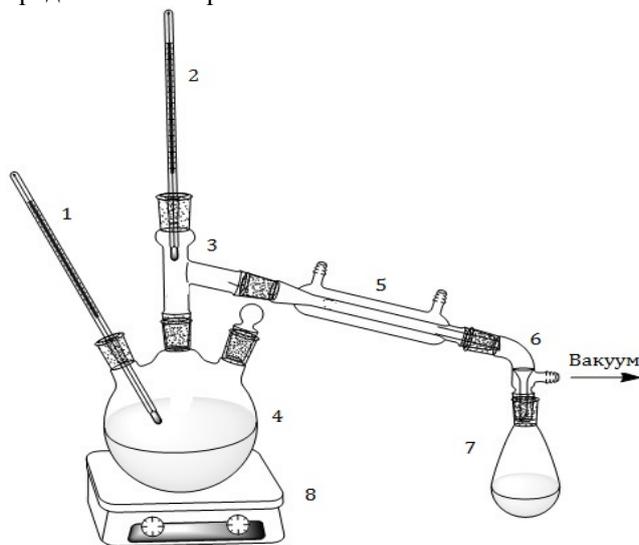


Рисунок 1. Схема установки: 1,2-термометры, 3-переходник, 4-реактор, 5-прямой холодильник, 6-алонж, 7-приемник, 8-магнитная мешалка.

В реакционный сосуд загружали определённые количества МЭЖК, затем добавляли при перемешивании расчётное количество пентаэритрита. Перед загрузкой катализатора реакционную массу вакуумировали для удаления следовых количеств влаги. Момент добавления катализатора принимался за «нулевое» время реакции. За ходом процесса следили по количеству отгоняемого метанола, а также по конверсии самих МЭЖК. Количественно содержание МЭЖК в

реакционной массе определяли с помощью метода газо-жидкостной хроматографии на хроматографе «Кристалл 4000 Люкс» с пламенно-ионизационным детектором. Анализ отгона на содержание метанола проводился на газо-жидкостном хроматографе «Кристалл» с катарометром на капиллярной колонке.

В качестве исходных реагентов для переэтерификации использовался пентаэритрит (ЗАО «Вектон», Ч) и метиловые эфиры высших карбоновых кислот подсолнечного масла. Жирнокислотный состав МЭЖК указан в таблице 1.

Таблица 1. Жирнокислотный состав используемого биодизеля

Эфир кислоты	C ₁₆	C _{18/0}	C _{18/1}	C _{18/2}	C _{18/3}	C ₂₀
Массовая доля, % масс.	7,4	-	34,9	56,7	0,5	0,4

На основании литературных данных было установлено, что переэтерификация биодизеля может протекать как при основном, так и при кислотном катализе. Поэтому был проведен ряд опытов с кислотами Льюиса, кислотами Бренстеда и катализаторами основного типа.

В работе использовали следующие катализаторы – кислоты Льюиса: ZnCl₂, NaBH₄, SnCl₂, AlCl₃. Однако данный тип катализаторов не способствовал протеканию целевой реакции, вступая в реакцию омыления с биодизелем.

Большую каталитическую активность показали протонные кислоты. Применение серной кислоты в качестве катализатора привело к осмолению реакционной массы, поэтому дальнейшие опыты проводились в присутствии паратулосульфокислотой (п-ТСК). Процесс с п-ТСК проводился с избытком МЭЖК при температуре 150 °С в течение 5 часов. Реакционная масса при этом гомогенизировалась, приобрела коричневый оттенок, ее вязкость увеличилась. Конверсия биодизеля составила 24%, выход метанола - 30%. Применение в аналогичном опыте эквимолярной загрузки реагентов (МЭЖК и пентаэритрита) позволило увеличить выход метанола до 36%, конверсию МЭЖК до 40%. Результаты опытов при катализе протонными кислотами представлены в таблице 2.

Таблица 2. Условия и результаты опытов с протонными кислотами.

n[Биодизель]:[ОН]	Катализатор	Масс. % кат-ра	m(СН ₃ ОН), г	Выход СН ₃ ОН, %	Конверсия БД, %
1:2	H ₂ SO ₄	1	-	-	-
2:1	п-ТСК	0,5	1,2	30	24
1:1	п-ТСК	2,5	3,5	36	40

Наконец, исследовалась активность катализаторов основного типа. Применялись такие катализаторы, как метилат калия, метоксид кальция, оксид кальция, калиевый алкоголь пентаэритрита. Наиболее эффективными оказались метилат калия и алкоголь пентаэритрита. В опыте с CH_3OK со стехиометрическим отношением реагентов выход метанола составил 20%, конверсия МЭЖК также составила 20%. В избытке МЭЖК его конверсия составила 36%. Алкоголят пентаэритрита проявил себя как наиболее эффективный катализатор. Приготовление данного катализатора проводилось в круглодонной колбе объемом 100 мл, в которую было загружено 15 г пентаэритрита, 6,18 г гидроксида калия и 30 г воды. Загруженная масса кипятилась при перемешивании (600 об/мин) в

течении 3-х часов. Далее полученная желтая вязкая смесь подвергалась обезвоживанию в роторном испарителе в течении 3 часов при температуре 80 °С и давлении 30 мм рт.ст. Обезвоженный катализатор пластичен, легко формуется при нагревании. При стехиометрической загрузке реагентов синтез шел в течении 8 часов при $T=120-140$ °С. Реакционная масса приобрела красно-коричневый оттенок, стала более вязкой, был обнаружен осадок – по-видимому, непрореагировавший пентаэритрит. Конверсия МЭЖК составила 83%, выход метанола-70%. При проведении аналогичного опыта в избытке МЭЖК был достигнут меньший выход метанола и конверсия МЭЖК - 53% и 50%, соответственно. Результаты вышеуказанных опытов представлены в таблице 3.

Таблица 3. Условия и результаты опытов с основными катализаторами.

n[Биодизель]:[ОН]	Катализатор	Масс. % кат-ра	m(CH_3OH), г	Выход CH_3OH , %	Конверсия БД, %
1:1	CH_3OK	2	2	20	20
2:1	CH_3OK	1,2	-	-	36
1:1	Алкоголят ПЭ	2	7	70	83
2:1	Алкоголят ПЭ	2	5,3	53	50

Также в работе показана возможность использования в качестве источника жирных кислот глициринового слоя. Глицериновый слой-отход производства МЭЖК, содержащий до 40 масс. % солей жирных кислот, а также глицерин и метанол. Для получения жирных кислот ГС нейтрализовали водным раствором соляной кислоты. Выделенные жирные кислоты отправляли на стадию этерификации. Катализатором этерификации выступала п-ТСК. Синтез проводился при температуре $T=150$ °С при стехиометрическом отношении реагентов. Применялась дробная подача катализатора в реакционную массу. Конверсия кислоты составила 90%, продукт частично застывает при комнатной температуре, что объясняется высокой долей пальмитиновой кислоты в сырье (около 50 масс. %). Для сопоставления результатов был проведен опыт с технической олеиновой кислотой марки Б115/1. Синтез проводили при температуре $T=160$ °С в двукратном избытке кислоты при катализе п-ТСК. В итоге конверсия кислоты составила 43%. Результаты экспериментов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Условия и результаты опытов по этерификации жирных кислот.

n[Н ⁺]:[ОН]	Кислота	Масс. % кат-ра	Конверсия кислоты, %
1:1	Смесь кислот ГС	1	90
2:1	Олеиновая	1,5	43

Таким образом, были предложены методы получения синтетических смазочных масел на основе производных жирных кислот и пентаэритрита. Наиболее эффективным катализатором переэтерификации биодизеля в данном процессе оказался алкоголь пентаэритрита, позволяющий получить продукт с выходом порядка 70 %. Также была доказана возможность использования в качестве сырья для производства смазочных материалов жирные кислоты глициринового слоя-отхода производства биодизеля.

Список литературы

1. Анисимов И.Г. Топлива, смазочные материалы, технические жидкости. Ассортимент и применение: Справочник. — 2-е изд.— М.: Техинформ, 1999. —С.165-172.
2. В.В. Громова, З.В. Мамарасулова. Термическая этерификация пентаэритрита алифатическими монокарбоновыми кислотами. // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института. —2013. —№ 20. — С.65 – 67.

УДК 539.196+544.431.12

Грачев А.И., Черникова Е.Ю., Ткаченко С.В., Федоров Ю.В., Федорова О.А.

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРЕНОСА ЭНЕРГИИ В СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЕ НА ОСНОВЕ НАФТИЛКУКУРБИТ[6]УРИЛА И СТИРИЛОВОГО КРАСИТЕЛЯ**Грачев Александр Игоревич**, студент 3 курса факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, e-mail: al.grachev@mail.ru**Черникова Екатерина Юрьевна**, к.х.н., н.с. ИНЭОС РАН**Ткаченко Сергей Витальевич**, ассистент РХТУ им. Д.И. Менделеева**Федоров Юрий Викторович**, д.х.н., в.н.с. ИНЭОС РАН**Федорова Ольга Анатольевна**, д.х.н., проф., заведующая лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем. Институт элементарорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия.Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия
125047, Москва, Миусская площадь, д. 9*Изучено комплексообразование нафтилкукурбит[6]урилла и перхлората (E)-4-(4-(диметиламино)стирил)1-метилпиридиния с помощью методов оптической спектроскопии. Определена эффективность переноса энергии с нафталинового фрагмента молекулы макроцикла на молекулу красителя. Вероятность переноса энергии подтверждена квантово-химическими расчетами.***Ключевые слова:** комплексы гость-хозяин, кукурбитурил, стироловые красители, оптическая спектроскопия, квантово-химические расчеты, перенос энергии.**THE STUDY OF ENERGY TRANSFER IN THE SUPRAMOLECULAR SYSTEM BASED ON NAPHTHYLCUCURBIT[6]URIL AND STYRYL DYE**

Grachev A.I., Chernikova E.Y.*, Tkachenko S.V., Fedorov Y.V.*, Fedorova O.A.*

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

*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, 28 Vavilova str., Moscow, 119991 Russia

*Complex formation between naphthylcucurbit[6]uril and (E)-4-(4-(dimethylamino)styryl)1-methylpyridinium perchlorate was studied by means of optical spectroscopy. The efficiency of energy transfer from the naphthalene fragment of the cavitand molecule to the dye molecule was determined. The probability of energy transfer was confirmed by quantum chemical calculations.***Keywords:** host-guest complexes, cucurbituril, styryl dye, optical spectroscopy, quantum chemical calculations, energy transfer

Перенос энергии является неотъемлемой частью многих фотохимических процессов в живой природе, в частности, играет важную роль в конверсии энергии солнечного света в энергию химических связей [1]. Исследование механизмов протекания природных фото процессов позволяет создавать искусственные системы, функционирующие по аналогии с биологическими. Так, явление переноса энергии между хромофорными молекулами легло в основу некоторых люминесцентных материалов, светоизлучающих устройств, флуоресцентных зондов и фотоэлементов [2]. В настоящее время

растет интерес к исследованию переноса энергии в супрамолекулярных самоорганизующихся системах [3,4] и применению данного явления в различных областях науки, в т.ч. в биологических целях в качестве агентов для визуализации, флуоресцентных сенсоров, систем для фотодинамической терапии [5,6].

Основная идея нашей работы заключалась в построении супрамолекулярной системы между перхлоратом (E)-4-(4-(диметиламино)стирил)1-метилпиридиния **1** и нафтилкукурбит[6]урилом **2** (схема 1).

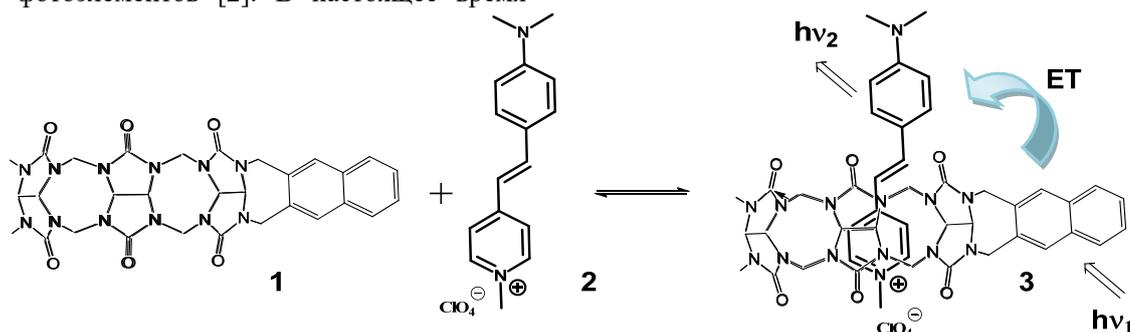


Схема 1. Процесс комплексообразования нафтилкукурбит[6]урилла **1** со стироловым красителем **2** и переноса энергии в супрамолекулярной системе (ET-Energy Transfer).

Самосборка системы будет осуществляться за счет нековалентных межмолекулярных взаимодействий (ион-дипольных, гидрофобных) с образованием комплекса гость-хозяин, что позволит разместить компоненты системы в непосредственной близости друг от друга. Предполагается, что поглощение кванта света в такой системе приведет к фотоиндуцированному переносу энергии с нафталинового фрагмента кукурбит[6]урилы (донора энергии) на молекулу красителя (акцептора энергии), располагающуюся внутри полости макроцикла.

Мониторинг образования комплекса гость-хозяин проводился с помощью

спектрофотометрического титрования (рис. 1). При добавлении раствора модифицированного кукурбит[6]урилы к раствору красителя происходило смещение длинноволнового максимума поглощения на 6 нм в область больших длин волн, что свидетельствует о включении гостя в неполярную полость хозяина. Полученный набор оптических спектров был использован при расчете состава, константы устойчивости и спектра поглощения комплекса с использованием программного пакета Specfit/32. В условиях эксперимента наблюдается образование одного инклюзивного комплекса состава 1:1 с $\log K = 5.36 \pm 0.07$.

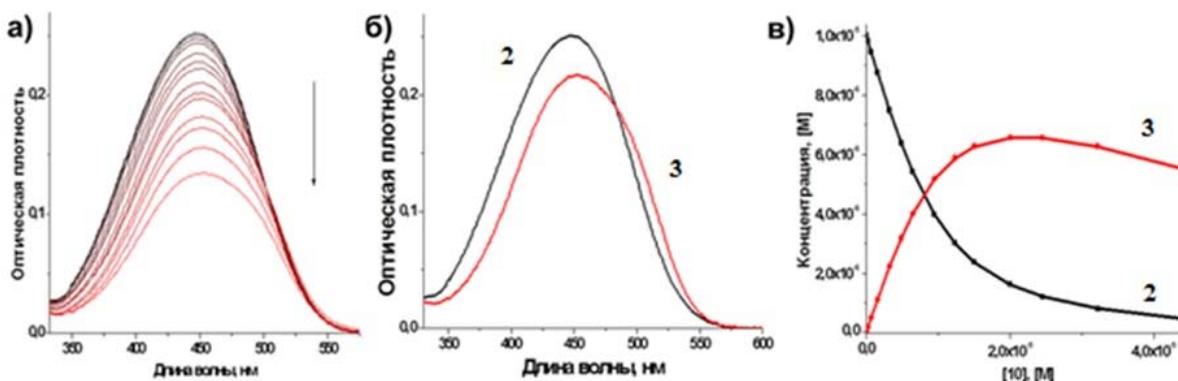


Рис. 1. а) Спектрофотометрическое титрование красителя 2 кукурбитурилом 1 в фосфатном буфере при $\text{pH}=7$; $C_2 = 1.0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $C_1 = 0 \div 4.4 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; б) Расчетные спектры поглощения свободного красителя 2 и его комплекса 3; в) Зависимость концентрации красителя 2 и его комплекса 3 от концентрации кукурбитурилы 1 в воде на 450 нм.

Одним из возможных условий переноса энергии является степень перекрытия спектра испускания флуоресценции нафталинового фрагмента макроцикла (донора) со спектром поглощения целевого красителя (акцептора). Чем больше интеграл перекрытия двух спектров, тем больше вероятность переноса энергии от кукурбитурилы к хромофорной молекуле. Спектр поглощения стирилового красителя и спектр испускания флуоресценции нафтилкукурбит[6]урилы изображены на рис. 2.

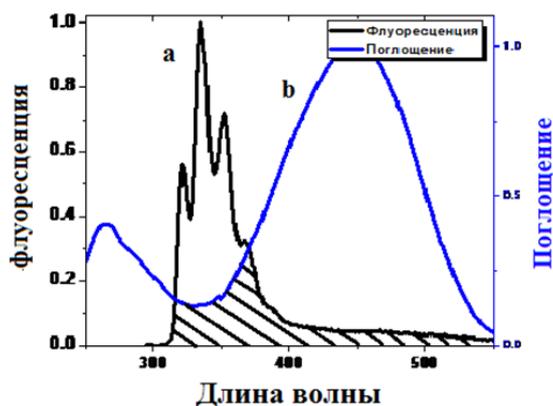


Рис.2. а) Нормализованный спектр испускания флуоресценции нафтилкукурбит[6]урилы. б) Нормализованный спектр поглощения перхлората (Е)-4-(4-(диметиламино)стирил)1-метилпиридиния.

Для определения возможности переноса энергии в исследуемой системе были проведены квантово-химические расчёты в программном комплексе MOPAC2016 с использованием полуэмпирического метода PM6. В результате расчета были определены энергии граничных орбиталей и построена энергетическая диаграмма молекулярных орбиталей, которая отображает процессы, протекающие при фотовозбуждении супрамолекулярной системы 3 (рис. 3). Как видно из диаграммы МО, низшая свободная МО красителя 2 (акцептора) располагается ниже по энергии, чем НСМО нафталинового фрагмента кукурбит[6]урилы 1 (донора). Такое расположение граничных орбиталей предполагает, что энергия, полученная донором при фотовозбуждении, может расходоваться не только на эмиссию, но и передаваться молекуле акцептора, тем самым создавая благоприятные предпосылки для реализации резонансного переноса энергии.

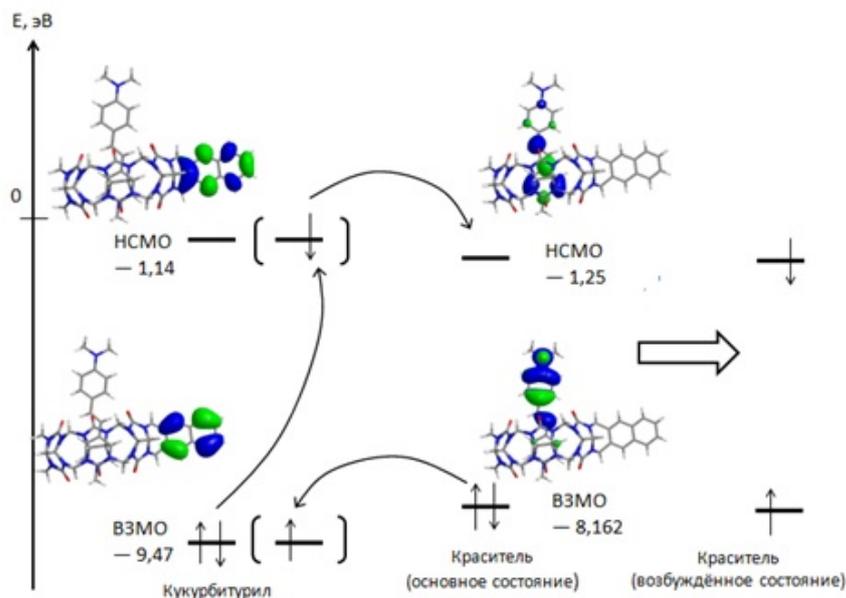


Рис.3. Предполагаемый механизм переноса энергии с молекулы кавитанда на стироловый краситель.

Если в системе не происходит перенос энергии, то справедливо равенство (1). В обратном случае равенство не выполняется.

$$S_1/S_2 = I_1/I_2 \quad (1)$$

где S_1 – Площадь под кривой спектра флуоресценции нафтилкукурбит[6]урилла, S_2 – Площадь под приведенной кривой спектра флуоресценции комплекса, I_1 – Интенсивность поглощения нафтилкукурбит[6]урилла при длине волны $\lambda=272$ нм, I_2 – Интенсивность поглощения комплекса при длине волны $\lambda=272$ нм.

Приведенный спектр флуоресценции комплекса можно построить, используя формулу (2)

$$I_{\lambda i} = I_{\lambda i}^{\text{изм}} / 10^{(-D_{\lambda i} / 2)} \quad (2)$$

где $I_{\lambda i}$ – исправленная интенсивность флуоресценции при i -й длине волны, $I_{\lambda i}^{\text{изм}}$ – интенсивность флуоресценции, измеренная на приборе, при i -й длине волны, $D_{\lambda i}$ – оптическая плотность при i -й длине волны.

Процент переноса энергии можно рассчитать, используя формулу (3)

$$\omega = (S_2^{\text{теор}} - S_2) / S_2^{\text{теор}} \quad (3)$$

где ω – доля переноса энергии, $S_2^{\text{теор}}$ – Площадь под приведенной кривой спектра флуоресценции комплекса в предположении, что в системе не происходит переноса заряда. Её можно определить по формуле (4)

$$S_2^{\text{теор}} = S_1 I_2 / I_1 \quad (4)$$

Используя данные приближения, было определено, что эффективность переноса энергии от молекулы кукурбитурилла к молекуле красителя составила всего 9.5 %. Одной из возможных причин низкой эффективности фотоиндуцированного процесса может быть неблагоприятная взаимная ориентация векторов дипольных моментов молекул донора и акцептора в комплексе гость-хозяин.

Таким образом, было показано, что самоорганизация стиролового красителя и

модифицированного кукурбит[6]урилла приводит к системе, в которой реализуется фотоиндуцированный перенос энергии между ее компонентами, однако эффективность этого процесса невелика. Дальнейшая работа исследования будет направлена на тщательный подбор донорно-акцепторных пар с целью повышения вероятности переноса энергии в супрамолекулярной системе.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-03-00423 А

Список литературы

- van Grondelle R. et al. Energy transfer and trapping in photosynthesis // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. – 1994. – Т. 1187. – №. 1. – С. 1-65.
- Peng H. Q. et al. Biological applications of supramolecular assemblies designed for excitation energy transfer // *Chemical reviews*. – 2015. – Т. 115. – №. 15. – С. 7502-7542.
- Miyasaka T. Toward printable sensitized mesoscopic solar cells: Light-harvesting management with thin TiO₂ films // *The Journal of Physical Chemistry Letters*. – 2011. – Т. 2. – №. 3. – С. 262-269.
- Abbel R. et al. White-light emitting hydrogen-bonded supramolecular copolymers based on π -conjugated oligomers // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – Т. 131. – №. 2. – С. 833-843.
- Feng L. et al. Preparation and biofunctionalization of multicolor conjugated polymer nanoparticles for imaging and detection of tumor cells // *Advanced Materials*. – 2014. – Т. 26. – №. 23. – С. 3926-3930.
- Ma X., Zhao Y. Biomedical applications of supramolecular systems based on host-guest interactions // *Chemical reviews*. – 2014. – Т. 115. – №. 15. – С. 7794-7839.

УДК 665.122.9

Джабаров Г.В., Биккулова А.И., Воронов М.С., Макарова Е.М., Густякова С.И., Язмухамедова И.М., Колбаскина А.А., Балаева А.В., Амирханов И.Р.

ПОЛУЧЕНИЕ ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ТЕХНИЧЕСКОГО ГЛИЦЕРИНА ИЗ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА БИОДИЗЕЛЬНОГО ТОПЛИВА

Джабаров Георгий Викторович, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза,

e-mail: rcaura@yandex.ru;

Биккулова Алия Ильшатовна, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза;

Воронов Михаил Сергеевич, аспирант, ведущий инженер кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Макарова Елена Михайловна, старший специалист кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Густякова Светлана Игоревна, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Язмухамедова Ильмира Муслимовна, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Колбаскина Александра Александровна, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Балаева Александра Владимировна, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

Амирханов Ильдар Робертович, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

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

Высшие жирные кислоты и глицерин являются востребованными видами сырья для химической промышленности. Была показана возможность получения высших жирных кислот и технического глицерина, с содержанием глицерина 80% масс., из отходов производства биодизельного топлива.

Ключевые слова: биодизельное топливо, глицерин, высшие жирные кислоты, отходы, переработка, зелёная химия

PRODUCTION OF FATTY ACIDS AND TECHNICAL GLYCEROL FROM BIODIESEL PRODUCTION FACILITIES

Dzhabarov G.V., Bikkulova A.I., Voronov M.S., Makarova E.M., Gustyakova S.I., Yazmukhamedova I.M., Kolbaskina A.A., Balaeva A.V., Amirkhanov I.R.

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

Fatty acids and glycerol are important feedstocks for chemical industry. So a method of these compounds production from crude glycerol was developed in this study.

Keywords: biodiesel, glycerol, fatty acids, wastes, treatment, green chemistry.

Введение

В настоящее время в мире наблюдается тенденция к замене продуктов из минерального сырья на товары т.н. «зелёной химии». «Зелёная химия» - научное направление в химии, к которому можно отнести любое усовершенствование химических процессов, которое положительно влияет на окружающую среду [1]. Одним из таких направлений «зелёной химии» является получение биодизеля путем переэтерификации растительных жиров с низшими спиртами. Основным отходом этого процесса является глицерин-сырец, содержащий примерно 50-62% масс. глицерина [2]. В работах [3-4] глицерин-сырец используется в качестве сырья для получения водорода, этанола и биоразлагаемых полиэфиров глицерина с янтарной

кислотой. Однако лучшие результаты достигаются при использовании глицерина с чистотой $\geq 80\%$ масс. Поэтому получение глицерина высокой чистоты из глицерин содержащих отходов является актуальной задачей.

Целью данной работы является совершенствование процесса переработки глицерина-сырца, полученного при производстве метиловых эфиров жирных кислот (МЭЖК) растительных масел, основанное на нейтрализации калийных солей, содержащихся в исходном сырье, низшими карбоновыми кислотами с дальнейшей очисткой полученного обогащенного глицерина на катионнообменных смолах.

Экспериментальная часть

В качестве сырья использовались глицерин-сырец состава, представленного в таблице 1, а также 85% муравьиная кислота (ХИММЕД, ГОСТ 5848-73), ледяная уксусная кислота (ХИММЕД, ГОСТ 61-75) и дистиллированная вода.

Таблица 1. Состав глицерина-сырца.

Название вещества	Содержание % масс.
МЭЖК	1,5
Глицерин	50,0
Метанол	18,5
Калийные соли высших жирных кислот	30,0*
Вода	0,0

* - в пересчете на стеариновую кислоту

Процесс проводился при температуре 55-60°C в лабораторном стеклянном реакторе с рубашкой, помещенном на магнитную мешалку (модель ИКА C-VAG HS7) с нагревом. Перемешивание осуществляли с высокой интенсивностью, температуру регулировали с помощью контактного термометра (модель ИКА ETS-D5). Добавление кислоты проводили в несколько этапов до тех пор, пока реакционная смесь не начинала разделяться на два слоя. Время синтеза в каждом опыте составляло 2,5-4 часа. По окончании эксперимента происходило разделение слоёв. Для уменьшения количества добавляемой кислоты на втором этапе работы в реакционную смесь добавлялась дистиллированная вода. Вероятнее всего добавление воды способствует более быстрому расслоению реакционной смеси из-за сильного различия в растворимости глицерина и высших жирных кислот в воде. После разделения определялись составы полученных глицеринсодержащей (ГЛ) и жирнокислотной (ЖК) фаз.

Загрузки исходных реагентов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Загрузки исходных реагентов

	Масса, грамм			
Глицерин-сырец	100,0	100,7	100,0	100,5
Органическая кислота	7,2	7,5	5,6	6,1
Дистиллированная вода	0,0	0,0	10,8	10,0

Содержание МЭЖК и глицерина в полученных образцах определялись с помощью с помощью метода газовой хроматографии. Анализ проводили на газо-жидкостном хроматографе «Кристалл 4000 Люкс» с пламенно-ионизационным детектором на капиллярной колонке длиной 30 м, диаметром 0,25 мм, толщина 0,25 мкм, фаза – BD23. 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°C, $T_{\text{исп.}}$ – 275°C, $T_{\text{колонки}}$ – 200°C, время анализа – 20 мин. Объем вводимой пробы составлял 1 мкл.

Содержание кислот определялось с помощью потенциометрического титрования на автоматическом титраторе модели «Аквилон» АТП-02. В качестве растворителя использовался изопропанол, а титрантом являлся водный раствор гидроксида калия.

Содержание метанола и воды определялось с помощью отпаривания полученных образцов на роторном испарителе в течение 4-5 часов при температуре 70-80°C и остаточном давлении 35-50 мм.рт.ст.

Составы полученных продуктов приведены в таблице 3:

Таблица 3. Составы полученных продуктов

Тип опыта	Избыток уксусной кислоты		Избыток муравьиной кислоты		Уксусная кислота + вода		Муравьиная кислота + вода	
	ГЛ	ЖК	ГЛ	ЖК	ГЛ	ЖК	ГЛ	ЖК
Тип фазы								
	Содержание, % масс							
Глицерин	77,8	30,6	71,0	10,4	64,5	26,2	59,0	17,9
МЭЖК	0,1	2,6	0,0	5	0,0	4,5	0,1	4,5
Метанол	8,3	11,1	10,6	0,0	0,5	0,0	21,8	0,0
Калийные соли (формиаты или ацетаты)	10,0	8,7	11,9	0,0	11,7	4,8	3,2	0,0
Низшая карбоновая кислота	1,2	0,0	4,8	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0
Жирные кислоты	0,0	47,0	1,7	84,6	7,5	64,5	0,0	77,6
Вода	2,6	0,0	0,0	0,0	15,8	0,0	14,5	0,0

Полученный глицеринсодержащий слой пропускали через колонку с сульфокатионитом (КУ-2-8чс (H⁺ форма)), а затем от него отгоняли легкие фракции (метанол и воду) на роторном испарителе при 90-95°C и 30-60 мм.рт.ст. в течение 3-4 часов. В результате содержание глицерина увеличивалось до 80-85% масс.

Также было установлено, что при использовании уксусной кислоты полученные жирные кислоты при комнатной температуре представляют собой пластичную пастообразную массу, в то время как при проведении реакции с муравьиной кислотой образуются жидкие жирные кислоты.

Выводы

Таким образом, использование низших органических жирных кислот для переработки глицерина-сырца, полученного при производстве биодизельного топлива, путем нейтрализации содержащихся в нем калийных солей высших жирных кислот позволяет получать глицерин с чистотой, соответствующий, в частности, показателям ГОСТ №6823-2000 «Глицерин натуральный сырой» для глицерина 1 и 2 марок 3 сорта. Вторым полезным продуктом данного процесса являются высшие жирные кислоты, которые могут использоваться для получения

смазочных материалов [5], биодизельного топлива и др.

Список литературы

1. P. T. Anastas and J. C. Warner, Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press/New York. 1998;
2. Thompson, J. C.; He, B. B. Characterization of crude glycerol from biodiesel production from multiple feedstocks. // Appl. Eng. Agric. — 2006. — №22. — P.261–265;
3. Ito T, Nakashimada Y, Senba K, Matsui T, Nishio N. Hydrogen and ethanol production from glycerol containing wastes discharged after biodiesel manufacturing process. // Journal of Bioscience and Bioengineering. — 2005. — №100 (3). — P.260–265;
4. Valerio, O.; Horvath, T.; Pond, C.; Manjusri Misra; Mohanty, A. Improved utilization of crude glycerol from biodiesel industries: Synthesis and characterization of sustainable biobased polyesters. // Ind. Crops Prod. — 2015. — №78. — P.141–147;
5. В.В. Громова, З.В. Мамарасулова. Термическая этерификация пентаэритрита алифатическими монокарбоновыми кислотами. // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института. — 2013. — № 20. — С.65 – 67.

УДК 547.83 + 535.31

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

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОНЬЮГАТА БАКТЕРИОХЛОРИНА И КРАСИТЕЛЯ НА ОСНОВЕ НАФТАЛИМИДА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА

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

Архипова Антонина Николаевна, к.х.н., н.с. ИНЭОС РАН.

Институт элементарорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, д.28.

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 бифункциональной системы, состоящей из фотосенсибилизатора бактериохлорина и флуоресцентного красителя – стирилового производного 1,8-нафталимида. Исследованы спектральные свойства полученного конъюгата, показано, что в системе происходит процесс внутримолекулярного переноса энергии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, нафталиимид, бактериохлорин, флуоресцентная диагностика.

SYNTHESIS AND SPECTRAL PROPERTIES OF BACTERIOCHLORINE-NAPHTHALIMID CONJUGATES FOR PHOTODYNAMIC THERAPY AND FLUORESCENT IMAGING OF CANCER

Zakharko M.A.*, Arkhipova A.N., 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 styryl derivative of 1,8-naphthalimide.

Key words: 1,8-naphthalimide, styryl, resonance energy transfer, (bis)chromophoric systems, photodynamic therapy.

В последние годы фотодинамическая терапия (ФДТ) становится все более важным и широко применяемым методом лечения различных видов онкологических заболеваний [1,2]. Этот метод основан на введении пациенту раствора вещества-фотосенсибилизатора, способного избирательно накапливаться в опухолевых тканях. При облучении светом определенной длины волны фотосенсибилизатор переходит в возбужденного состояние, которое вступает в фотохимические реакции, приводящие к образованию таких активных и токсичных для клеток форм кислорода как синглетный кислород и свободные радикалы [3].

Фотосенсибилизаторы на основе порфиринов и их производных являются флуорофорами, это позволяет проводить оптическую визуализацию опухоли при фотодинамической терапии [1]. Однако порфирины и их гидрированные аналоги демонстрируют небольшие значения стоксова сдвига между длинноволновыми полосами поглощения и испускания, поэтому их флуоресценцию трудно различить на фоне рассеянного света возбуждения. Кроме того, возбуждение фотосенсибилизатора всегда приводит к генерации синглетного кислорода, что исключает возможность проведения диагностики без токсического воздействия на ткани.

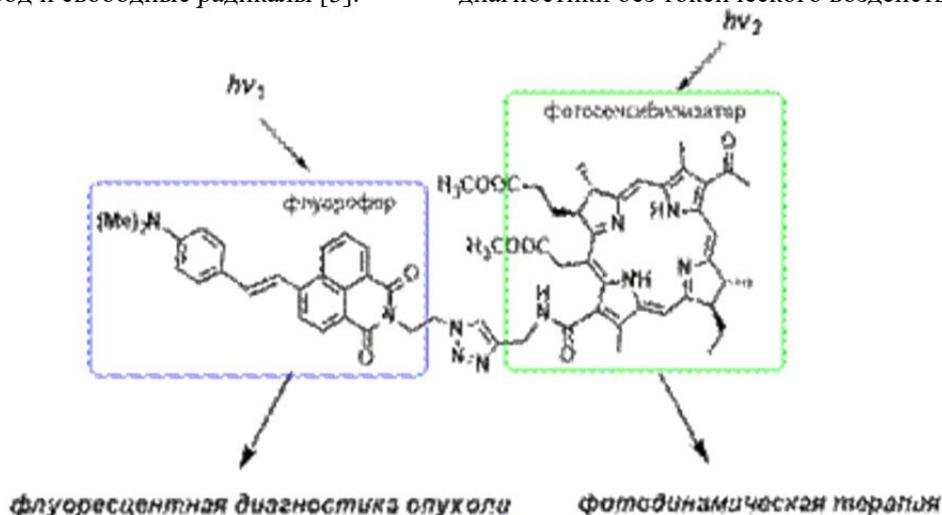


Схема 1

Преодолеть вышеназванные трудности позволяет подход, заключающийся в создании бифункциональных систем, совмещающих в себе свойства терапевтического агента (фотосенсибилизатора) и диагностического (флуорофора), так называемых тераностиков [5-6]. В таких системах флуоресцентный фрагмент может быть возбужден избирательно, не затрагивая фотосенсибилизатор, что позволяет проводить диагностику без токсического эффекта. Так, группой Р. Пандея были разработаны бифункциональные системы, в которых в качестве флуорофорного компонента выступали цианиновые красители [5]. Главным достоинством этих красителей является то, что при удлинении полиметиновой цепи в молекуле красителя, спектры поглощения получаемых соединений легко смещаются в ближнюю ИК область. Однако цианиновые красители характеризуются невысокой флоростабильностью, а также небольшими значениями стоксова сдвига, что может приводить к значительным ошибкам измерения, связанным с небольшой разницей длин волн возбуждающего и испускаемого излучения. Наиболее перспективными для разработки бифункциональных конъюгатов для фотодинамической терапии и флуоресцентной визуализации являются красители с высокими значениями стоксова сдвига, обладающие поглощением в ближней ИК области.

Производные 1,8-нафталимида благодаря интенсивной флуоресценции в видимой области и относительной легкости синтетической модификации широко используются в качестве флуорофорных компонентов оптических молекулярных устройств. На сегодняшний день они широко применяются в качестве флуоресцентных красителей для полимерных волокон, лазерных красителей, электролюминесцентных материалов, компонентов оптических запоминающих устройств, а также флуоресцентных хемосенсоров для биологически значимых ионов, маркеров для белков, клеток, лизосом и других органелл. В нашей недавней работе были описаны фотофизические свойства 4-стирилзамещенных нафталимидов [6], было обнаружено, что наличие 4-(*N,N*-диметиламино)

заместителя в стироловом фрагменте молекулы приводит к появлению длинноволновых полос поглощения и флуоресценции, обусловленных внутримолекулярным переносом заряда (ICT). В данной работе описан синтез и исследование спектральных свойств нового конъюгата фотосенсибилизатора бактериохлорина и 4-(*N,N*-диметиламино)стирил-1,8-нафталимида (BChI-NI, схема 1).

На схеме 2 представлен синтез 4-стирилзамещенных производных нафталимида, содержащих остаток этаноламина и бутиламина при имидном атоме азота. Первоначально было проведено *N*-ацилирование этаноламина и бутиламина 4-бромнафталевым ангидридом, затем по реакции Хека было получено 4-стирилзамещенные производные нафталимида **2a** и **2b**. Краситель **2b** был использован для предварительного изучения спектральных характеристик 4-(*N,N*-диметиламино)стирил-1,8-нафталимида. Далее было проведено нуклеофильное замещение гидроксигруппы в алифатической части соединения **2a** на азидную путем последовательной обработки оксихлоридом фосфора и азидом натрия в ДМФА. Полученный краситель **NI** вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с пропаргиллом бактериохлорина **e** для получения конъюгата **BChI-NI**. Заключительная стадия синтеза была проведена сотрудниками кафедры ХТБАС МИТХТ им. М.В. Ломоносова.

На рисунке 1 представлены электронные спектры поглощения и флуоресценции соединений **2b**, **BChI**, **BChI-NI** и эквимолярной смеси **BChI** и **2b**. Максимумы флуоресценции красителя и бактериохлорина расположены в области 760 нм, однако спектр флуоресценции красителя представляет собой более широкую полосу, попадающую в ИК-область (рис. 1б). В случае эквимолярной смеси (рис. 1в,г) возбуждение в области 490 нм, которое поглощается в основном красителем, приводит к появлению широкой полосы эмиссии, по форме похожей на спектр флуоресценции индивидуального красителя, однако с небольшим острым пиком с максимумом 760 нм, который соответствует флуоресценции бактериохлорина.

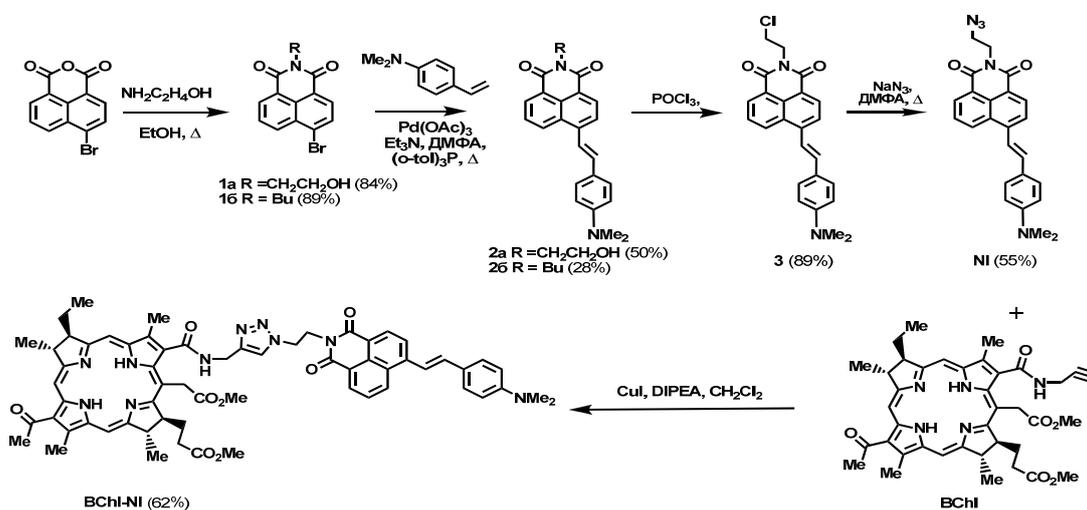


Схема 2

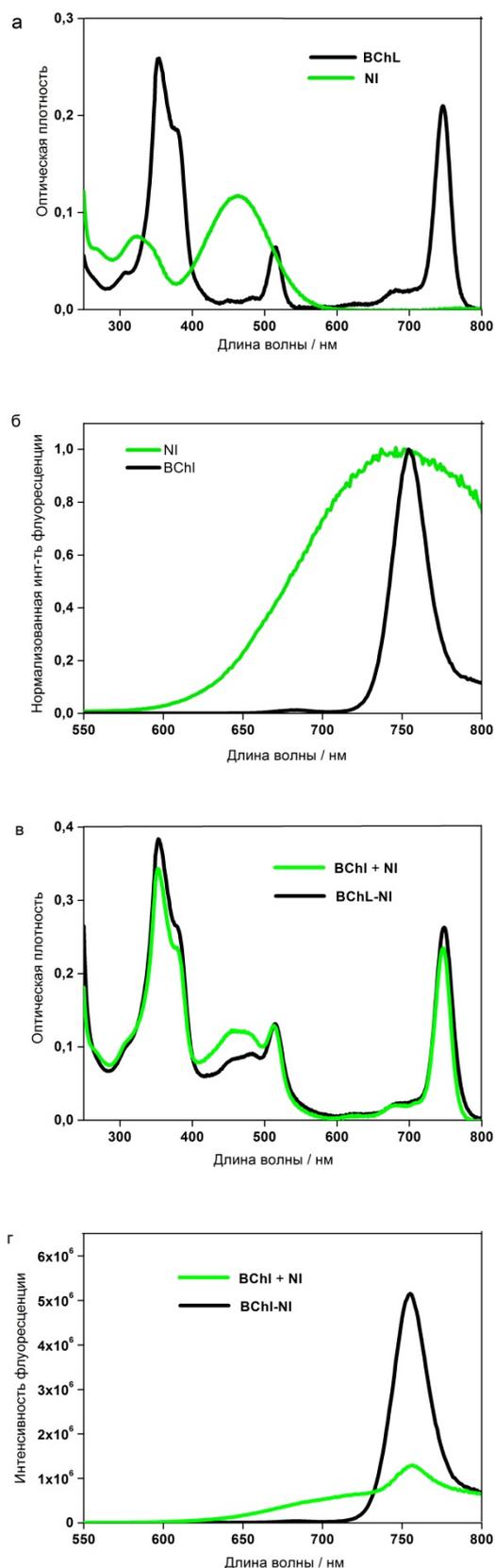


Рисунок 1. Электронные спектры поглощения (а, в) и флуоресценции (б, г) соединений 2б, BChl, BChl-NI и эквимолярной смеси BChl и 2б (обозначено BChl+NI) в ацетонитриле. Длина волны возбуждения для всех соединений кроме BChl – 490нм, для BChl – 515 нм. Концентрация всех соединений - $4.7 \cdot 10^{-6}$ М.

Интересно, что при облучении конъюгата, в котором два фотоактивных компонента связаны ковалентно, наблюдаемый спектр флуоресценции резко отличается от спектра эквимолярной смеси (рис.1г). При облучении раствора конъюгата светом с длиной волны 460 нм наблюдается узкий пик флуоресценции с максимумом 760 нм, что полностью соответствует флуоресценции бактериохлорина, в то время как флуоресценция нафталиимидного красителя тушится полностью (рис.1б). Это свидетельствует о том, что нафталиимидный флуорофор после перехода в возбужденное состояние принимает участие в быстром безызлучательном процессе, наиболее вероятно протекающем в системе внутримолекулярного переноса энергии с донорного нафталиимидного фрагмента на акцептор-бактериохлорин.

Таким образом, в результате работы был синтезирован конъюгат бактериохлорина и стирилнафталиимидного красителя **BChl-NI**, изучение спектральных свойств которого выявило нежелательный процесс переноса энергии с нафталиимидного флуорофора на бактериохлорин, существенно ухудшающий флуоресцентные характеристики конъюгата. Одним из путей минимизации эффективности переноса энергии является удлинение спейсера между хромофорами.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-33-00581 мол_а.

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. Фотодинамическая терапия рака - новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // 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., Sergeeva A. N., Fedorova O. A., Fedorov Yu. V. //J. Photochem. Photobiol., B. — 2014. — Vol.133. — 140-144.

УДК 54.062

Вержичинская С.В., Зинченко В.В.

КОБАЛЬТ-БРОМИДНАЯ КАТАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ХОДЕ РЕАКЦИИ ЖИДКОФАЗНОГО ОКИСЛЕНИЯ АЛКИЛБЕНЗОЛОВ В УКСУСНОЙ КИСЛОТЕ

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

Зинченко Вероника Владимировна, магистрант 1-го года кафедры химической технологии углеродных материалов РХТУ им. Д. И. Менделеева, Россия, Москва; Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия 125480, Москва, Миусская пл., д. 9

Жидкофазное каталитическое окисление алкилароматических углеводородов является одним из наиболее перспективных областей современной науки. В настоящей работе осуществлены попытки исследования образования и распада комплексов, формирующихся в изучаемой системе. В результате работы был апробирован на практике метод прямого титрования галогенид-ионов по средствам потенциометрического метода анализа, выявлены и устранены основные проблемы, возникшие при изучении комплексных соединений.

Ключевые слова: жидкофазное окисление, толуол, кобальт-бромидный катализатор, нитрат серебра, потенциометрия.

COBALT-BROMIDIA CATALYTIC SYSTEM IN THE REACTION LIQUID-PHASE OXIDATION OF ALKYL BENZENES IN ACETIC ACID

Verzhichinskaya S.V., Zinchenko V.V.

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

Liquid-phase catalytic oxidation of alkylaromatic hydrocarbons is one of the most promising areas of modern science. In this paper we attempt to study the formation and expenditure of complexes formed in the studied system. The result of the work was trial-tested method of direct titration of halide ions by means of potentiometric method of analysis, identified and resolved major challenges in the study of complex compounds.

Keywords: liquid-phase oxidation, toluene, cobalt-brainy the catalyst, silver nitrate, potentiometry.

Жидкофазное окисление алкилбензолов кислородом воздуха в присутствии катализаторов используется в настоящее время как один из наиболее перспективных и экономичных способов синтеза кислородсодержащих ароматических соединений, которые находят широкое применение в промышленности. Как показывает практика, изучение механизмов жидкофазного окисления алкилбензолов кислородом воздуха крайне важно с практической точки зрения для дальнейшего апробирования полученных закономерностей в промышленных масштабах. Так как в окислительных процессах каталитически активной формой катализатора является металл в высшей степени окисления, то все кинетические уравнения включают в себя катализатор в высшей валентной форме. Именно поэтому на сегодняшний день вопрос подробного изучения механизма жидкофазного окисления кислородом воздуха является актуальным.

До сегодняшнего дня изучение подобного механизма велось в области глубокой конверсии углеводорода в уксусной кислоте в присутствии кобальт-бромидного катализатора, однако начальный период окисления аренов оставался без внимания. В индукционном периоде их окисления происходит формирование каталитической системы процесса, связанной с переходом в активное состояние металла-катализатора при участии

промотора KBr. Малое изменение концентраций веществ в этом периоде, не зависимо от количества вносимых исходных реагентов, затрудняет анализ их текущих значений, поэтому использование бюреточных методов титрования отходит на второй план, и основной задачей является нахождение современных методов титрования, которые позволят с точностью на порядок и более определять разницу концентраций.

Таким образом, целью работы являлись подбор методов анализа текущих концентраций реагентов в ходе окисления алкилароматических углеводородов и выявление основных реакций, приводящих к формированию кобальт-бромидной каталитической системы процесса.

В качестве «модельной смеси» выступал раствор толуола (Т) в уксусной кислоте (УК), а катализатором процесса – ацетат кобальта в присутствии бромида калия. Условия проведения эксперимента следующие: концентрация толуола 1,0 моль/л; ацетата кобальта ($\text{Co}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) 0,0125 моль/л; бромида калия (KBr) 0,0125 моль/л; температура проведения процесса 80 °С, объёмная концентрация кислорода в газе-окислителе 21%.

С учётом того, что акцент ставился на моменте формирования высшей валентной каталитически активной формы и эксперимент проводился при 80 °С, а формирование может протекать в диапазоне

«комнатная температура – 80 °С» и далее, необходимо было изучить взаимные влияния веществ, находящихся в системе в начальный момент времени при разных температурах.

Для проведения процесса окисления в качестве катализатора были выбраны соединения кобальта в низшей валентной форме. В момент окисления происходит превращение валентной формы металла, сопровождаемое изменением окраски цвета раствора – с синей (Co^{+2}) до тёмно-зелёной (Co^{+3}). Поэтому для исследования влияния выше предложенных веществ друг на друга следовало воспользоваться спектрофотометрическими методами анализа, наиболее подходящими для окрашенных форм. Результаты проведённых анализов представлены на рисунке 1.

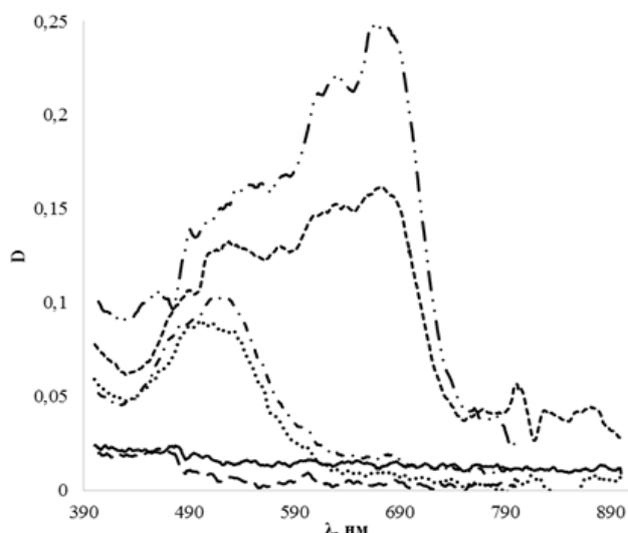


Рисунок 1. Результаты спектров растворов КВг и СоАс в уксусной кислоте

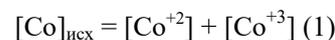
..... А) УК+СоАс - - - - - Б) УК+СоАс+КВг ——— В) УК+КВг
 - - - - - Г) УК+СоАс (нагрев) - - - - - Д) УК+СоАс+КВг (нагрев)
 - - - - - Е) УК+КВг (нагрев)

Прямая линия в виде шумов для спектральных кривых В) и Е) рисунка 1 подтверждает отсутствие взаимодействия между УК и КВг. При анализе раствора ацетата кобальта в УК, как при комнатной температуре, так и при 80 °С (кривые А) и Г) рисунка 1 соответственно) наблюдался максимум оптической плотности на длине волны 500 нм. Согласно литературным данным [1] в системе «стеарат кобальта – этилбензол» возможно образование комплекса $[\text{Co}^{+2}\dots\text{ЭБ}]$ и в работе [2], посвящённой изучению характерных спектров металлов переменной валентности, показано, что в системе «ацетат кобальта – уксусная кислота» максимум оптического поглощения для Co^{+2} также соответствует длине волны в области 500 нм. Однако, по иным сведениям [3], большинству солей Co^{+2} соответствует диапазон 670 нм. Следует учесть, что в работе [3] исследовался фталоцианиновый комплекс кобальта, геометрия которого, очевидно, затрудняет вхождение в его лигандную сферу молекул углеводорода. Таким образом, можно предположить, что в системе «ацетат кобальта – УК» идёт формирование комплекса $[\text{Co}^{+2}\dots\text{УК}]$.

Анализ смеси солей КВг и СоАс в уксусной кислоте (кривые Б) и Д)) позволил идентифицировать два максимума в области 630-690 нм, которые соответствовали максимумам оптической плотности для чистой соли Co^{+2} .

Стоит отметить, что, проведя эксперимент в присутствии исходного углеводорода – Т – было замечено, что характер спектров не изменился, таким образом, Т не вступает в реакции с бромидом, но образует комплекс с ацетатом кобальта – $[\text{Co}^{+2}\dots\text{Т}]$.

Для подтверждения выводов спектрофотометрического анализа, применялись титриметрические методы: обратная комплексометрия для определения Co^{+2} и йодометрия – для Co^{+3} . В вышеописанных условиях эксперимента материальный баланс процесса по валентным формам катализатора, описываемый уравнением (1), удалось свести только в начальной (I) и конечной (II) его точке с погрешностью не превышающей 3%:



Вероятно, исходное вносимое количество соли кобальта в процессе жидкофазного окисления Т определяется не как сумма $[\text{Co}^{+2}]$ и $[\text{Co}^{+3}]$, а, вероятнее всего, перераспределяется по явным валентным формам $[\text{Co}^{+2}]$ и $[\text{Co}^{+3}]$ и концентрацией кобальта в комплексе $[\text{Co}]^k$. Зная вносимую концентрацию соли и результаты титрования, можно вычислить концентрацию закомплексованного металла, как разность между вносимой концентрацией и суммой валентных форм по уравнению (2):

$$[\text{Co}]^k = [\text{Co}]_{\text{исх}} - ([\text{Co}^{+2}] + [\text{Co}^{+3}]). \quad (2)$$

Это означает, что в системе присутствуют комплексы кобальта, наличие которых можно подтвердить на основании спектрофотометрических методов анализа, что было, к примеру, осуществлено в работах [3], где производили анализ комплексов схожей смеси.

На основании сделанных предположений о присутствии в системе комплексов кобальта было рассмотрено взаимное влияние Co^{+2} с Br^- . Из результатов эксперимента, проведённого в условиях, описанных вначале, был получен спектр, представленный на рисунке 2.

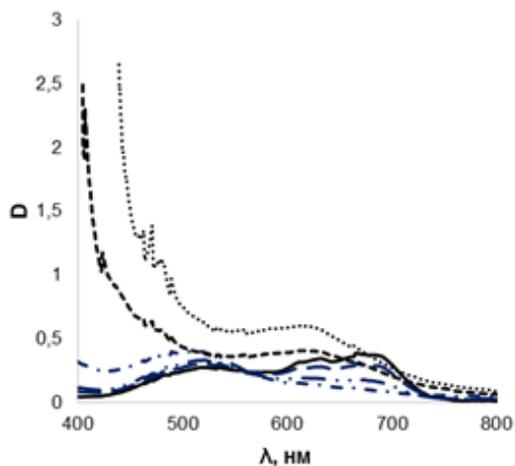


Рисунок 2. Спектр жидкофазного окисления Т молекулярным кислородом

— Проба 0 - - - - - Проба 1 ······ Проба 2
 - · - · - Проба 3 ······ Проба 4 - - - - - Проба 5

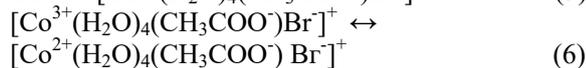
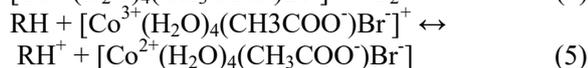
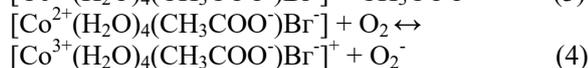
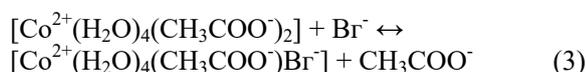
По имеющимся данным можно с уверенностью говорить о конкретной принадлежности пиков к определённым веществам: максимум оптической плотности в области 620 нм характерен для соединений Co^{3+} ; максимум оптической плотности для соединений с Co^{2+} находится в диапазоне длин волн 625-670 нм; максимум оптической плотности в области 520 нм характерен для системы «уксусная кислота - толуол». Не идентифицированные пики принадлежат, вероятно, комплексам кобальта с бромом.

Определять в системе свободные ионы брома спектрофотометрически не представляется возможным, поскольку ряда проведённых анализов и сведений недостаточно для описания и подтверждения образующихся комплексов. Поэтому необходимо прибегнуть к иному методу анализа – потенциометрии.

При подборе методов анализа для определения свободного брома в системе следует обратить внимание на некоторые особенности реагентов. Титрант, в качестве которого используется 0,004 н. азотнокислое серебро AgNO_3 , требует особых условий хранения (защита от солнечного излучения) и использования его водного раствора (приготовление титранта в день анализа) [4]. Чистота используемой для анализа соли KBr влияет на характер спектральных кривых (рисунок 1), которые дают ряд неидентифицирующихся пиков, а также на результаты потенциометрического титрования 0,01 н. водного раствора соли KBr , дающего две области изменения электропроводности раствора. Вероятно, на результаты анализа оказывает влияние длительность хранения KBr , в которой со временем образуются

вещества, вступающие во взаимодействие с титрантом или аналитической средой пробы. Заменяв исследуемую соль на соль менее длительного хранения и осуществив анализ 0,03 н. водного раствора KBr , были получены удовлетворительные результаты: одна область изменения электропроводности раствора, относительная погрешность определения концентраций Br^- составила 1,4%.

Применяя предложенный комплекс аналитических методов анализа текущих концентраций реагентов в ходе окисления алкилароматических углеводородов, было выявлено, что основными реакциями, приводящими к формированию кобальт-бромидной каталитической системы процесса являются реакции последовательного комплексообразования металл-катализатора со средой процесса – УК и промотором KBr (реакции 3, 6), окисляемым веществом – Т (реакция 5) и кислородом (реакция 4):



Таким образом, формируют каталитическую систему процесса окисления толуола молекулярным кислородом в присутствии металла-катализатора и промотора все его участники. При этом очевидными становятся колебательные взаимные превращения валентных форм металла-катализатора и циклическое изменение концентрации свободных ионов брома.

Список литературы

1. Дигуров Н.Г., Бухаркина Т.В., Вержичинская С.В., Макаров М.Е. Жидкофазное окисление этилбензола кислородом воздуха в присутствии смешанного кобальтмарганцевого катализатора // Технологии нефти и газа (научно-технологический журнал). М.: 2010. № 3. С. 31-36.
2. Пятницкий И.В. Аналитическая химия кобальта. - М.: Наука, 1965, 261 с.
3. Дигуров Н.Г., Бухаркина Т.В. и др. Координационная активация углеводородов на катализаторах жидкофазного окисления // Нефтяная и нефтегазовая промышленность. 1981. С. 1-40.
4. <http://bookre.org/reader?file=579623> (дата обращения: 16.05.2017).

УДК 547.898

Зубенко А.Д., Станкова А.И., Ощепков А.С., Федорова О.А.

СИНТЕЗ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОАЗАКРАУН-СОЕДИНЕНИЙ

Зубенко Анастасия Дмитриевна, инженер-исследователь, аспирант Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Россия, Москва, 119334, ул. Вавилова, д.28, e-mail: nastya.mutasova@yandex.ru;

Станкова Анастасия Ивановна, обучающаяся кафедры химии и технологии органического синтеза факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, Россия, Москва, 125480, ул. Героев Панфиловцев, д. 20;

Ощепков Александр Сергеевич, аспирант Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Россия, Москва, 119991, Ленинские горы, д. 1, стр. 3;

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 настоящей работе были синтезированы бензоазакраун-соединения и их бифункциональные производные, а также определены особенности их строения с помощью рентгеноструктурного анализа. Предложенный метод подходит для получения макроциклов с нитро- и сложноэфирной группами в бензольном кольце. Для увеличения комплексобразующих свойств в состав макроцикла были введены карбоксильные и пиридиновые хелатирующие группы. Результаты рентгеноструктурного анализа показали предорганизованность синтезированных бензоазакраун-эфиров к связыванию катиона металла за счет макроциклического и хелатного эффекта.

Ключевые слова: краун-соединения, бифункциональные комплексоны, макроциклы, тяжелые металлы.

SYNTHESIS OF BIFUNCTIONAL DERIVATIVES OF BENZOAZACROWN COMPOUNDSZubenko A.D.¹, Stankova A.I.², Oshchepkov A.S.³, 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, Russia³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Benzoazacrown compounds and their bifunctional derivatives were synthesized and features of their structure were determined by X-ray analyses. The proposed method is suitable for obtaining macrocycles with nitro- and ether groups into benzyl ring. To increase complex formation properties carboxyl and pyridine chelating groups were introduced in macrocycles. The results of X-ray analyses show the preorganization of synthesized benzoazacrown compounds for binding metal ion due to macrocyclic and chelating effect.

Keywords: crown-compounds, bifunctional chelators, macrocycles, heavy metals.

Синтез и исследование свойств новых комплексонов, способных эффективно связывать катионы металлов, является крайне актуальной задачей, имеющей как фундаментальное, так и практическое значение. Комплексоны широко применяются во многих областях науки и техники, начиная от аналитической химии и заканчивая лекарственными препаратами. Бифункциональные комплексоны позволяют получать конъюгаты с красителями, наночастицами или биомолекулами, тем самым приводя к созданию более эффективных флуоресцентных хемосенсоров, селективных сорбентов, диагностических и терапевтических средств.

Целью нашей работы является разработка новых бифункциональных комплексонов для катионов тяжелых металлов. 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 включения комплексонов в состав более сложных систем.

Ранее [1] нами был проведен синтез серии пиридинсодержащих краун-соединений с различным размером макроцикла и с различными по природе хелатирующими группами. В результате исследований было установлено, что наиболее перспективным является краун-соединение с тремя карбоксильными группами [2], поскольку образует наиболее прочные комплексы с катионами тяжелых металлов и радионуклидов. Константы устойчивости комплексов с медью и висмутом составляют 15.8 и 21.3 соответственно, что достаточно для связывания радионуклидов, при этом комплекс образуется всего за 1 минуту при комнатной температуре.

С целью расширения круга исследуемых комплексонов в рамках данной работы были поставлены следующие задачи: получение новых бензоазакраун-соединений, введение функциональной группы в бензольное кольцо,

введение хелатирующих групп в структуру макроцикла.

Для синтеза бензоазакраун-соединений использовали ранее разработанный метод [3], включающий стадию получения макроциклического диамида (схема 1). Из коммерчески доступного пирокатехина путем его алкилирования этиловым эфиром бромуксусной кислоты получали диэфир **1**, из которого по реакции макроциклизации с диэтилентриамином и триэтилентетраамином получали краун-соединения **2** и **3**. Восстановление амидных групп проводилось с помощью комплекса борана с ТГФ, промежуточный продукт присоединение борана разлагали соляной кислотой.

Данный подход был применен и для синтеза краун-соединений, содержащих функциональную группу в бензольном кольце.

Для введения нитрогруппы предварительно защищенный пирокатехин нитровали концентрированной азотной кислотой и далее после снятия защиты процесс получения нитропроизводных **10** - **12** аналогичен синтезу бензоазакраун-соединений **4** и **5** (схема 2).

Краун-соединения со сложноэфирной группой в бензольном кольце получали из 3,4-дигидросибензойной кислоты, которую переводили в метиловый эфир (схема 3). По аналогичным методикам синтеза бензоазакраун-соединений **4** и **5**

проводили дальнейшие стадии алкилирования, макроциклизации и восстановления с получением сложноэфирных производных **15** - **17**. При этом протекает селективное восстановление амидных групп, не затрагивая сложный эфир, который гидролизует на последней стадии.

Увеличение комплексообразующих свойств возможно за счет введения дополнительных хелатирующих групп. Чаще всего это карбоксильные группы, поскольку помимо донорно-акцепторных взаимодействий они обеспечивают более прочное связывание катиона за счет кулоновских сил. Гетероциклические атомы азота, такие как в пиридине, более мягкие с точки зрения теории жестких и мягких кислот и оснований Пирсона и хорошо координируют мягкие катионы тяжелых металлов. Поэтому нами были выбраны именно карбоксильные и пиридиновые группы для введения в макроцикл.

Введение хелатирующих групп в структуру макроцикла проводилось по реакции N-алкилирования бензоазакраун-соединений соответствующими галогенидами: хлорметилпиридином и третбутиловым эфиром бромуксусной кислоты (схема 4). Третбутиловые группы были гидролизованы в нейтральной среде при кипячении в воде.

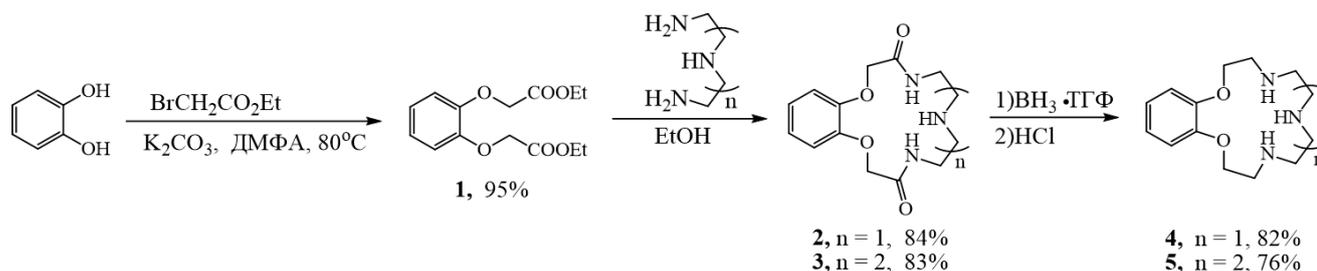


Схема 1. Синтез бензоазакраун-соединений.

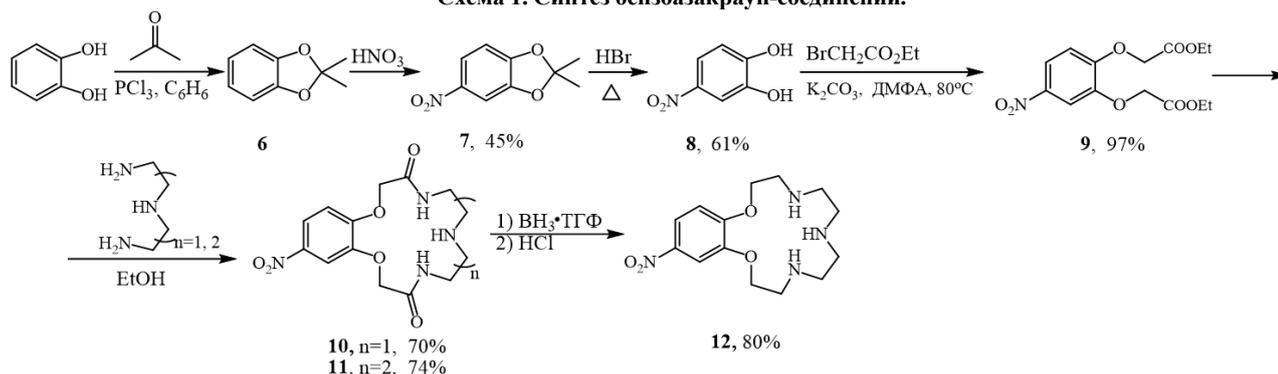


Схема 2. Синтез нитропроизводных бензоазакраун-соединений.

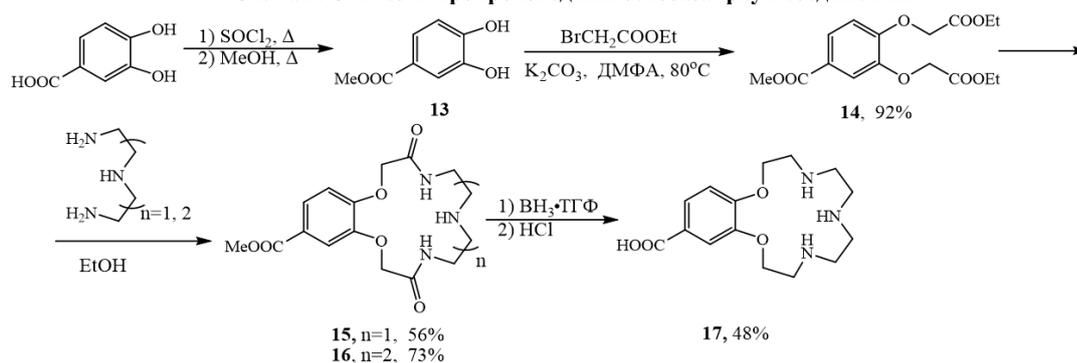


Схема 3. Синтез сложноэфирных производных бензоазакраун-соединений.

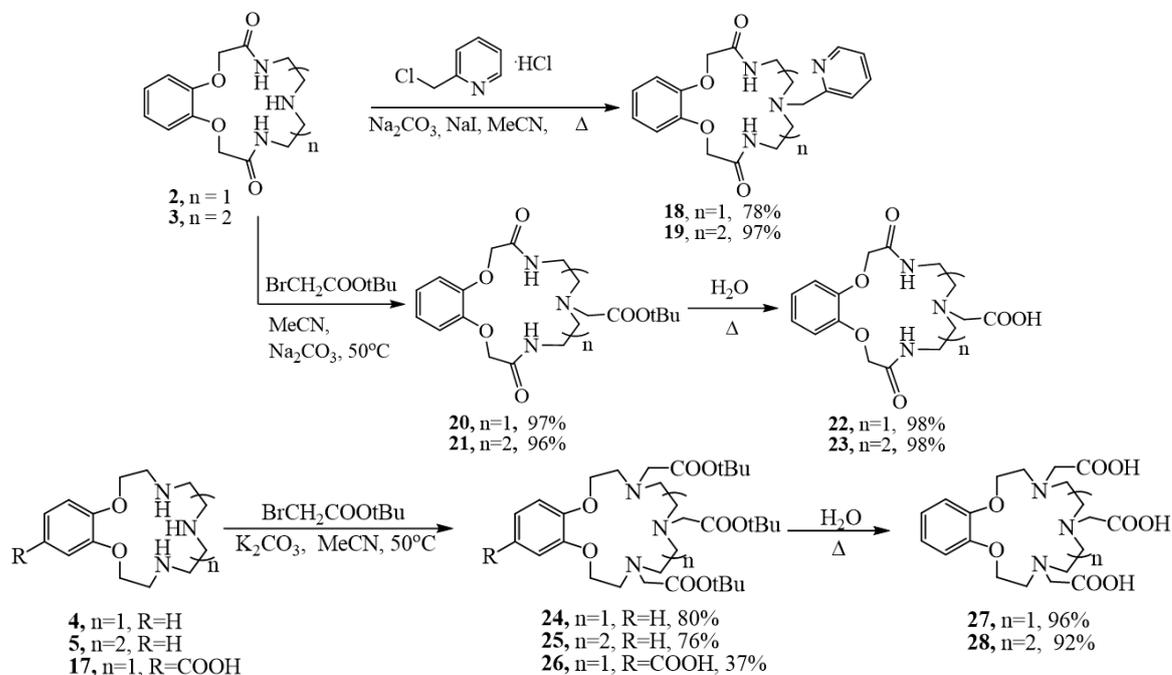


Схема 4. Синтез бензоазакраун-соединений с хелатирующими группами.

Для полученных комплексонов с различным количеством и типом хелатирующих групп в дальнейшем планируется изучение комплексообразующей способности с катионами тяжелых металлов в водных растворах.

Производные с карбоксильными группами **22** и **23** были выделены в виде монокристаллов, которые исследовали с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА). Результаты РСА показали, что благодаря наличию структурно жестких фрагментов (бензольного кольца и амидных групп), макроцикл имеет раскрытую полость, предорганизованную для связывания катиона металла. Карбоксильные группы расположены над и под плоскость макроцикла, и таким образом обеспечивается как макроциклический, так и хелатный эффект, что позволяет получать более прочные комплексы.

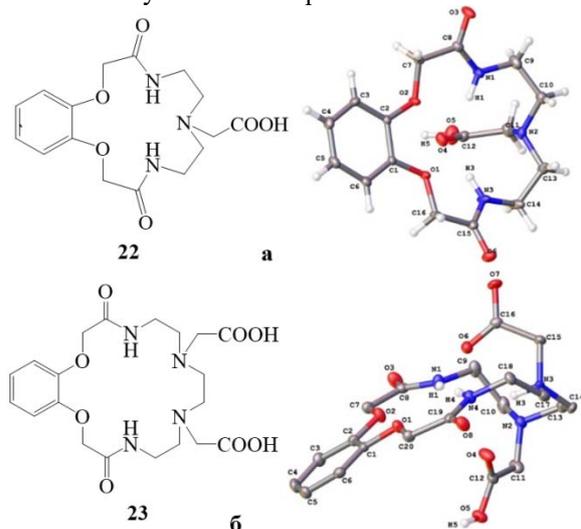


Рисунок 1. Рентгеноструктурный анализ бензоазакраун-соединений **22** (а) и **23** (б).

Таким образом, по результатам работы можно сделать ряд выводов: предложенные в работе методы подходят для получения макроциклов с различными функциональными группами в бензольном кольце; по реакции N-алкилирования в состав макроцикла могут быть введены различные по природе и структуре хелатирующие группы с высокими выходами; результаты рентгеноструктурного анализа показали предорганизованность синтезированных бензоазакраун-эфиров к связыванию катиона металла за счет макроциклического и хелатного эффекта.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-33-00617.

Список литературы

- 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.
- 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.
- 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.

УДК 547.83 + 535.31

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

РАЗРАБОТКА ОПТИЧЕСКОГО СЕНСОРА НА АНИОНЫ НА ОСНОВЕ АЗОМЕТИНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 1,8-НАФТАЛИМИДА

Игнатов Павел Андреевич, студент 4-го курса 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.

Разработка оптических сенсоров на анионы представляет собой важную задачу современной химии. В данной работе описан подход к синтезу азометинового производного 1,8-нафталимида, содержащий салицилидениминовый рецептор в 4 положении нафталимидного ядра.

Ключевые слова: флуорофоры, нафталимид, оптические сенсоры

DESIGNING OF AN OPTICAL SENSOR FOR ANIONS BASED ON THE AZOMETHINE DERIVATIVE OF 1,8-NAPHTHALIMIDE

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.

The development of optical sensors for anions is an important task of modern chemistry. This paper describes an approach to the synthesis of the azomethine derivative of 1,8-naphthalimide containing a salicylideneimine receptor in the 4 position of the naphthalimide nucleus.

Keywords: fluorophores, naphthalimide, optical sensors

Качественное и количественное определение содержания анионов представляет собой важную техническую задачу для промышленности, экологии, а также для проведения медицинских, химических и биохимических исследований. Особое место среди многочисленных методов анализа физических свойств субстратов благодаря высокой чувствительности занимают методы оптической спектроскопии, поэтому разработка флуоресцентных и колориметрических анионных сенсоров является важной задачей современной химии. В целом, дизайн анионных сенсоров, по сравнению с катионными, представляет собой более сложную задачу, так как необходимо учитывать распределение электронной плотности и геометрию целевых анионов.

При создании анионных сенсоров используется два подхода: в первом из них флуорофор и рецептор соединены с помощью спейсера, что обеспечивает разобщение между этими компонентами в основном состоянии. В качестве спейсера обычно выступает насыщенная углеродная цепочка. Рецептор у такого сенсора является донором электронов (D), а флуорофор – акцептором (A). При возбуждении флуорофора электрон с ВЗМО переходит на НСМО; при этом осуществляется фотоиндуцированный перенос электрона (PET (от англ. - Photoinduced

ElectronTransfer)) с ВЗМО рецептора на однократно занятую НСМО флуорофора, что обуславливает тушение флуоресценции последнего. После присоединения аниона к рецептору уровень энергии его ВЗМО становится ниже уровня ВЗМО флуорофора, и в результате PET-эффект не реализуется и сенсор начинает флуоресцировать.

При использовании второго подхода один или несколько атомов рецептора, участвующих в связывании аниона, входят в состав π -системы флуорофора. В данном подходе наиболее часто используются флуорофоры с ЭД и ЭА группами, находящимися в сопряжении с рецепторной частью сенсора. Связывание рецептора с анионом вызывает изменение эффективности процесса переноса заряда внутри молекулы, поэтому аналитическим сигналом данного типа сенсоров является изменение длины волны поглощаемого и испускаемого излучения. Наблюдаемые спектральные эффекты связаны с увеличением или уменьшением энергии, требуемой для переноса электронной плотности между донорной (D) или акцепторной (A) группой в сопряженной системе флуорофора. Такой тип сенсоров в литературе обозначается как: «ICT» (от англ. Intramolecular Charge Transfer - внутримолекулярный перенос заряда).

Производные нафталимида часто используются в качестве компонентов оптических молекулярных устройств, благодаря их высокой термо- и фотостабильности, интенсивной флуоресценции в видимой области, а также возможности тонкой подстройки фотофизических характеристик путем введения в состав молекулы заместителей, способных участвовать в процессах переноса электрона / энергии. В качестве рецептора нами был выбран салицилидениминовый фрагмент, так как из литературных данных известно, что наличие подобного сайта связывания обеспечивает высокую селективность по отношению к гидросульфат аниону. Так в работе [1] был описан сенсор **1** (схема 1), демонстрирующий тринадцатикратное разгорание флуоресценции в присутствии гидросульфат иона и незначительный отклик на ионы галогенов, ацетат, фосфат, нитрат и гидроксид ионами. Авторами работы было показано, что высокая селективность обеспечивается благодаря водородной связи между протоном гидроксильной группы и иминовым атомом азота.

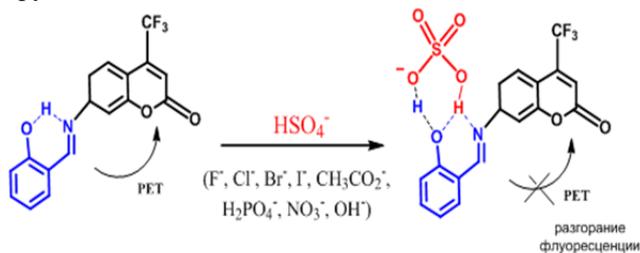


Схема 1

Синтез соединений

Синтез 4-метокси производного нафталимида **5** был осуществлен исходя из 4-бромнафталевого ангидрида по схеме 2. N-бутил-4-бромнафталимид **1** был получен при кипячении 4-бромнафталевого

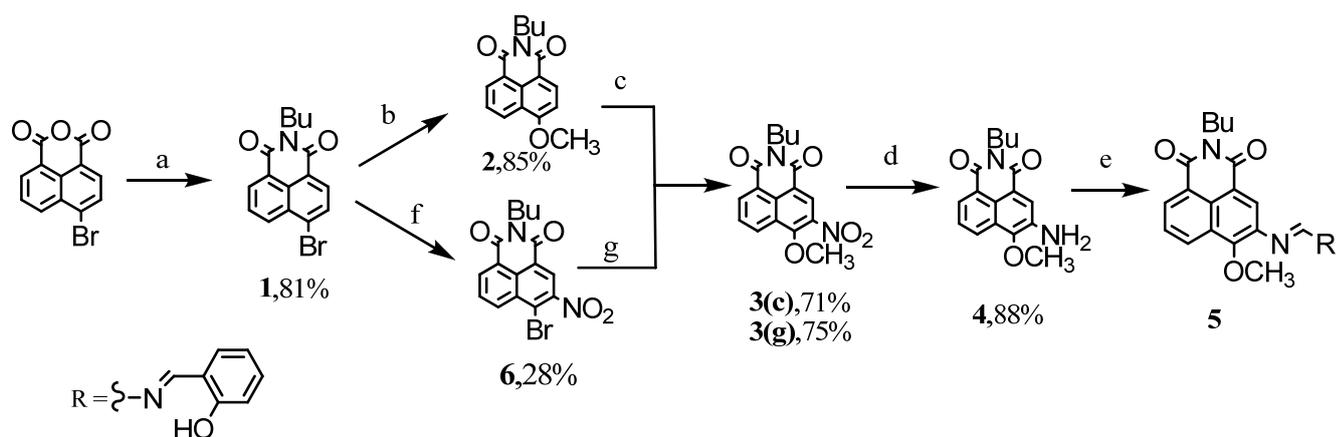


Схема 2. Условия синтеза: а) Bu-NH₂, EtOH, T=80°C, 5 ч; б) CH₃ONa, MeOH, T=70°C, 6 ч; в) NaNO₃, T= -20°C, 3 ч; д) SnCl₂ / HCl, EtOH, T=80°C, 10 мин; е) EtOH / H₂SO₄ (кат.), салициловый альдегид; ф) NaNO₃, H₂SO₄, T= -20°C, 3 ч; г) CH₃ONa, MeOH, T=70°C, 30 мин.

ангидрида с бутиламином в среде этилового спирта в течение 5 часов. Затем с использованием описанных в литературе методик [2] проводилось нуклеофильное замещение атома брома на метоксигруппу (путь b-с, схема 2). Нитрование соединения **2**, проводилось под действием нитрата натрия в среде концентрированной серной кислоты при пониженной температуре. Метод получения соединения **3**, заключающийся в использовании обратной последовательности стадий замены метокси-группы и бромирования (путь f-g, схема 2), приводит к меньшему суммарному выходу **3** по двум стадиям, что связано с низким выходом реакции нитрования N-бутил-4-бромнафталимида-**1** в условиях, аналогичных нитрованию **3**. Низкий выход в данной реакции может быть связан с совместным дезактивирующим влиянием перикарбоксимидной группировки и атома брома на реакцию электрофильного замещения в 3-е положение нафталимидного ядра, а также с протеканием побочных процессов. Последующее нуклеофильное замещение брома на метоксигруппу в соединении **6** с умеренным выходом приводит к соединению **3**.

Далее был получен N-бутил-3-амино-4-метоксинафталимид **4** при восстановлении **3** хлоридом двухвалентного олова в кислой среде. Последующее кипячение амина **4** с салициловым альдегидом в условиях катализа п-толуолсульфокислотой (TsOH) (схема 3) не сопровождалось образованием продукта реакции – анализ методом ТСХ. Проведение реакции в присутствии каталитических количеств серной кислоты (схема 3), приводит к образованию продукта реакции.

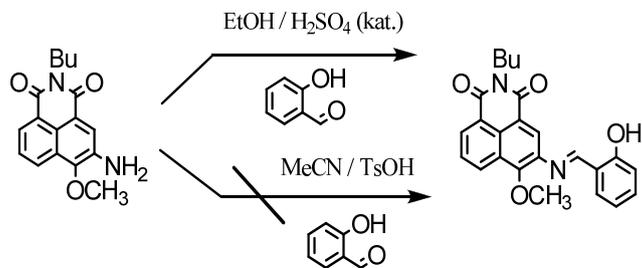


Схема 3

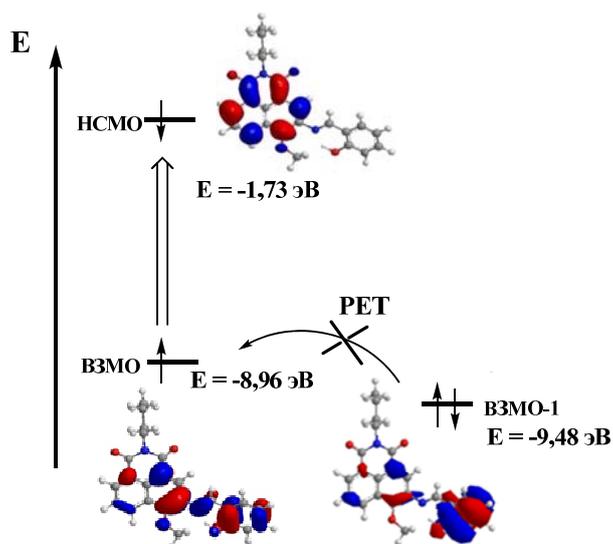


Рисунок 1. Энергетическая диаграмма уровней МО соединения 6.

На основании квантово-химических расчетов, выполненных в программном комплексе МОРАС 2012, с использованием полуэмпирического метода PM6, была построена энергетическая диаграмма граничных орбиталей сенсора **6** (Рисунок 1).

Как видно из представленной диаграммы, низшая свободная молекулярная орбиталь локализована в нафталимидной части молекулы. Длинноволновый электронный переход на неё осуществляется с ВЗМО, электронная плотность которой распределена между нафталимидной и рецепторной частями молекулы. При этом на салицилидениминовом фрагменте молекулы локализована орбиталь ВЗМО-1, фотоиндуцированный перенос электрона с которой маловероятен, так как она располагается ниже по энергии относительно граничных орбиталей флуорофора. Таким образом, PET-процесс представляет собой менее вероятный канал релаксации возбужденного состояния. Для данного сенсора в качестве механизма генерации оптического отклика мы предполагаем ICT-процесс.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-53-12042.

Список литературы

1. H. Kim, S. Bhuniyaetal., Chem. Commun., 2009, 7128–7130.
2. H. Yang, H. Song, Y. Zhu, S. Yang. Tetrahedron Letters, 2012, 2026 – 2029.

УДК 547.472.3:547.391:54-44:547.391.1

Князев Д.С., Чернышев Д.О., Дубровский В.С., Петров А.Е., Нечепуренко Н.А., Варламова Е.В., Сучков Ю.П., Староверов Д.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПИРОФОСФАТНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ ДЕГИДРАТАЦИИ МЕТИЛЛАКТАТА

Князев Дмитрий Сергеевич, аспирант кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза.

Чернышев Денис Олегович, аспирант кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза.

Дубровский Виталий Сергеевич, магистрант 2 курса кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза.

Петров Александр Евгеньевич, магистрант 1 курса кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза.

Нечепуренко Никита Андреевич, студент 4 курса кафедры 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 площадь, дом 9

Разработана методика регенерации пирофосфатных катализаторов. Исследованы свойства катализаторов после проведения регенерации. Катализаторы показали полное восстановление активности после проведения регенерации.

Ключевые слова: метиллактат, дегидратация, акриловая кислота, катализатор, пирофосфат кальция, регенерация, коксообразование.

INVESTIGATION OF THE POSSIBILITY OF REGENERATION OF PYROPHOSPHATE CATALYSTS OF DEGRADATION METHYLACTATE

Kniazev D.S., Chernyshev D.O., Dubrovskiy V.S., Petrov A.E., Nечepurenko N.A., Varlamova E.V., Suchkov Y.P., Staroverov D.V.

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

A technique for regenerating pyrophosphate catalysts has been developed. The properties of the catalysts after the regeneration are investigated. Regenerated catalysts showed complete recovery of activity after regeneration.

Keywords: Methylactate, dehydration, acrylic acid, catalyst, calcium pyrophosphate, regeneration, coke formation.

В настоящее время основным способом получения акриловой кислоты (АК) является процесс окисления пропилена с промежуточным образованием акролеина. Растущий спрос на акриловую кислоту и её производные ставит задачу разработки новых альтернативных способов ее получения. Одним из перспективных и экологичных направлений синтеза акриловой кислоты является дегидратация молочной кислоты или её эфиров, полученных из биовозобновляемого сырья.

При этом разработка эффективных и селективных катализаторов является главной задачей для реализации данного процесса. Среди

изученных каталитических систем к настоящему времени лучшие результаты показали солевые катализаторы, в частности, фосфаты щелочноземельных металлов, среди которых самыми стабильными являются пирофосфаты, структурированные силикагелем.

При использовании данных катализаторов в процессе дегидратации метилового эфира молочной кислоты (МЛ), в зависимости от реализации и подобранных условий проведения процесса, основными получаемыми продуктами являются акриловая кислота или ее метиловый эфир (Рис.1).

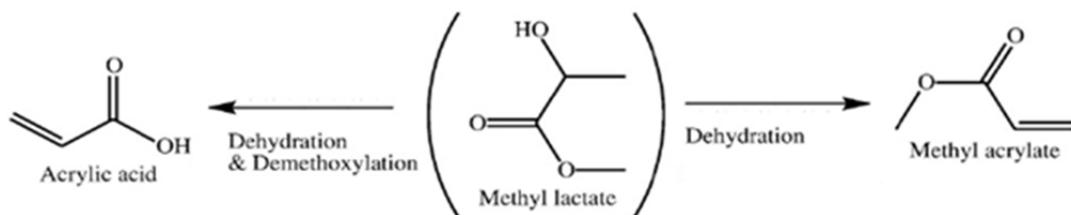


Рис.1 Превращения метиллактата в процессе газофазной дегидратации.

Кроме того, наблюдается образование ряда побочных продуктов: ацетальдегид, диметоксиэтан, 2,3-пентандион, метилметоксипропионат, метилпропионат, метилпируват, пропионовая и пировиноградная кислоты.

Образование молочной кислоты в ходе самой реакции обнаружено не было, но при хранении реакционной массы, в ней появляются следы молочной кислоты, концентрация которой увеличивается со временем хранения. Очевидно, что в этом случае протекает реакция гидролиза метиллактата, ускоряющаяся в присутствии акриловой кислоты.

Исследования проводили при использовании каталитической системы $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7/\text{SiO}_2$ в мольном соотношении соли к золю равному 2:1, разработанной и приготовленной по собственной уникальной методике и изученной ранее [1]. Дегидратацию метиллактата проводили в вертикальном трубчатом реакторе со стационарным слоем (5 см^3) вышеуказанного катализатора при атмосферном давлении в токе азота при температуре 370°C и времени контакта 1с. На вход в реактор

через испаритель подавали смесь метиллактата с водой в массовом соотношении 20:80.

Выходящие из реактора жидкие и газообразные продукты реакции конденсировали в водяном холодильнике, содержащем насадку для более полной конденсации продуктов реакции. В ходе эксперимента через определенные промежутки времени производили отбор проб жидкого конденсата, собираемого в приемнике.

Состав продуктов определяли, используя ГХ-МС приборный комплекс и прибор ВЭЖХ. Активность катализатора оценивали по конверсии метиллактата ($X_{\text{МЛ}}$, % мол.) и селективности по акриловой кислоте ($S_{\text{АК}}$, % мол.).

В процессе проведения экспериментов в предыдущих исследованиях, представленных на рис.2, было установлено, что в течение рабочего периода (42 часа) катализатор заметно теряет свою активность и селективность. Все это, по нашему мнению, связано с протеканием побочных реакций полимеризации акриловой кислоты и акрилатов и последующим отложением кокса на поверхности, а возможно и в порах катализатора.

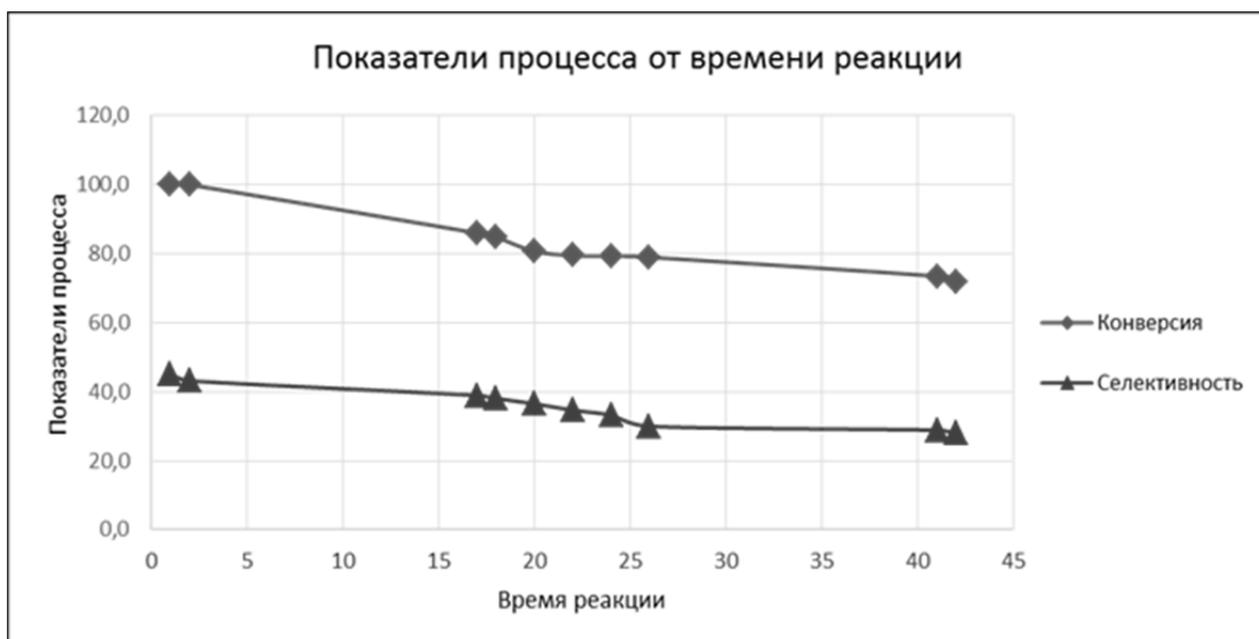


Рис.2. Зависимость показателей процесса от времени реакции.

Необнаруженная в ходе процесса свободная молочная кислота, также вероятно очень быстро полимеризуется или сополимеризуется с акриловой кислотой, что также приводит к закоксовыванию и потере активности катализатора. Очевидно, что такое существенное падение конверсии и селективности более чем на треть, требует поиска способов регенерации катализатора с целью их последующего использования в процессе дегидратации метиллактата.

Одним из наиболее распространенных способов регенерации катализаторов, а именно удаления кокса с поверхности катализатора – является их выжигание кислородом воздуха или кислородсодержащим газом при температурах 400-600°C [2].

Однако, во избежание разрушения каталитической структуры и изменения каталитических свойств, процесс регенерации катализатора требуется проводить при четко фиксированных для каждой каталитической системы условиях: температуре, концентрации кислорода, скорости его подачи, времени регенерации. Проведение только такой регенерации, может позволить увеличить срок эксплуатации катализатора при полном восстановлении его активности. В противном случае регенерируемый образец катализатора может не только не восстановить свои каталитические свойства, а просто полностью дезактивироваться.

В настоящей работе была подобрана методика и условия регенерации катализатора после проведения газофазной дегидратации метиллактата в акриловую кислоту. Через закоксованный слой катализатора после реакции и выведения условий восстановления на стационар, пропускали воздух с расходом 290-300 мл/мин при температуре, достаточной для выжигания кокса (480-500°C). Регенерацию проводила в течение 40-45 минут.

В таблице 3 представлены показатели процесса по исследованию возможности регенерации катализатора. Степень конверсии метиллактата и селективность по акриловой кислоте представлены как усреднённые показатели реакционной смеси за все время испытания. Первый эксперимент проводился на свежеприготовленном катализаторе, последующие - после первой и второй регенерации того же катализатора и показывают стабильность каталитических свойств образца после восстановления.

Таблица 2. Показатели процесса до и после регенерации.

Образец катализатора	X _{мл} , %	S _{ак} , %
Свежеприготовленный катализатор	85,7	37,8
После первой регенерации	87,1	35,9
После второй регенерации	85,9	39,2

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что регенерация катализатора с восстановлением каталитической активности возможна. Выявлено, что показатели процесса дегидратации метиллактата, полученные на катализаторе Ca₂P₂O₇/SiO₂, регенерированного с использованием термического окисления, не уступают по величине показателям на свежеприготовленном катализаторе. Следовательно, можно повторно использовать восстановленный катализатор для последующих экспериментов и исследования различных факторов, влияющих на эффективность катализатора.

Был определен оптимальный температурный интервал для проведения регенерации исследуемого образца катализатора, который находится в интервале ниже температуры начала структурных изменений катализатора, т.е. 600°C (по-видимому, максимальная температура регенерации не должна превышать 550-600°C). Отработаны методики регенерации катализаторов воздухом, а также проведены испытания активности катализатора в процессе дегидратации метиллактата.

Рабочий цикл катализатора составляет около 40 часов, за этот период его активность снижается приблизительно на 30%, по этой причине дальнейшие исследования подобных каталитических систем необходимо продолжить не только в области улучшения показателей процесса, но и длительности сохранения активности образцов.

Список литературы

1. Чернышев Д.О., Суслов А.В., Влияние структуры кальций-фосфатных катализаторов на эффективность процесса дегидратации метиллактата // Успехи в химии и химической технологии: Сб. науч. тр. — М.: РХТУ им. Д.И.Менделеева, 2014. — Т. XXVIII. — №10 (159). — С. 29-31.
2. Баринов В.Е. Полимеризация и алкилирование углеводородов. — М.: Химия, 1966. — С.140.

УДК 547.82 + 577.113 + 544.147

Лебедева А.Ю., Черникова Е.Ю., Федорова О.А.

КОНКУРЕНТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БИССТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ С КУКУРБИТ[7]УРИЛОМ И ДВУХЦЕПОЧЕЧНОЙ ДНК

Лебедева Анна Юрьевна, инженер-исследователь, аспирант лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем №107 ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова, e-mail: annabell_li@mail.ru;

Черникова Екатерина Юрьевна к.х.н, н.с. лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем №107 ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова;

Федорова Ольга Анатольевна д.х.н., профессор РХТУ им. Д.И. Менделеева, заведующий лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова.

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

119991, Москва, ул. Вавилова д. 28

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

125047, Москва, Миусская площадь, д. 9

В данной работе изучено образование супрамолекулярных комплексов дибензо- и диаза-18-краун-6-содержащих бисстириловых красителей с кукурбит[7]урилом и двухцепочечной ДНК тимуса теленка в буферном растворе. Проведено исследование конкурентных взаимодействий в тройной системе ДНК-краситель-кукурбит[7]урил. Изучение процессов комплексообразования проводилось с помощью методов спектрофотометрического и флуориметрического титрования.

Ключевые слова: бисстириловые красители, кукурбитурилы, ДНК, комплексообразование, оптическая спектроскопия.

COMPETITIVE INTERACTION BETWEEN BIS(STYRYL) DYES, DOUBLE-STRANDED DNA AND CUCURBIT[7]URIL

Lebedeva A.Yu.¹, Chernikova E.Yu.¹, Fedorova O.A.^{1,2}

¹ A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of RAS, Moscow, Russia.

² D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia.

In this study the formation of supramolecular «guest-host» complexes bis(styryl) dyes based on di(benzo)- or di(phenilaza)-18-crown-6 ether with cucurbit[7]uril and double-stranded calf thymus DNA in buffer was investigated. A study of competitive interactions in the ternary DNA-bis(styryl)dye-cucurbit[7]uril system was carried out. A complex formation was studied by using spectrophotometric and fluorometric titrations.

Key words: bis(styryl) dyes, cucurbituril, DNA, complex formation, optical spectroscopy.

Изучение закономерностей взаимодействия органических молекул с ДНК представляет значительный интерес с точки зрения медицины и биологических исследований. Подобные исследования помогают понять механизм действия лекарственных препаратов, а также способствуют созданию широкого круга флуоресцентных маркеров для визуализации биологических объектов в методах флуоресцентной микроскопии, гель-электрофореза, цитометрии и др. На сегодняшний день стириловые красители нашли широкое применение в качестве чувствительных зондов для неспецифичного флуоресцентного окрашивания белков в гелях [1]. Кроме того, благодаря значительному разгоранию флуоресценции красителей при связывании с ДНК и способности проникать в клетку, эти соединения были предложены для внутриклеточной визуализации ДНК [1]. Таким образом, получение стириловых красителей, способных направленно связываться с ДНК, является актуальной задачей.

Ранее нами были получены и охарактеризованы бисстириловые красители, содержащие фрагмент

дибензо- или диаза-18-краун-6-эфира (Схема 1). Положительно заряженные гетероароматические фрагменты в красителях могут обеспечивать координацию с ДНК. Для оценки связывания красителей 1 и 2 с двухцепочечной ДНК тимуса теленка в буферном растворе pH = 7 нами были проведены исследования с использованием методов оптической спектроскопии. В спектрах поглощения красителей при добавлении небольшого количества ДНК наблюдалось понижение оптической плотности, а при избытке ДНК – батохромный сдвиг и восстановление оптической плотности (Рис.1а). При флуориметрическом титровании красителя 1 также при недостатке ДНК наблюдается тушение флуоресценции, а при избытке ДНК – разгорание флуоресценции в 5 раз. В случае красителя 2 при небольшом количестве ДНК флуоресценция меняется мало, а при избытке происходит разгорание в 8 раз (Рис. 1б). Наблюдаемые спектральные изменения указывают на то, что данные красители связываются с ДНК. При недостатке ДНК и при большом избытке наблюдаются различные модели связывания.

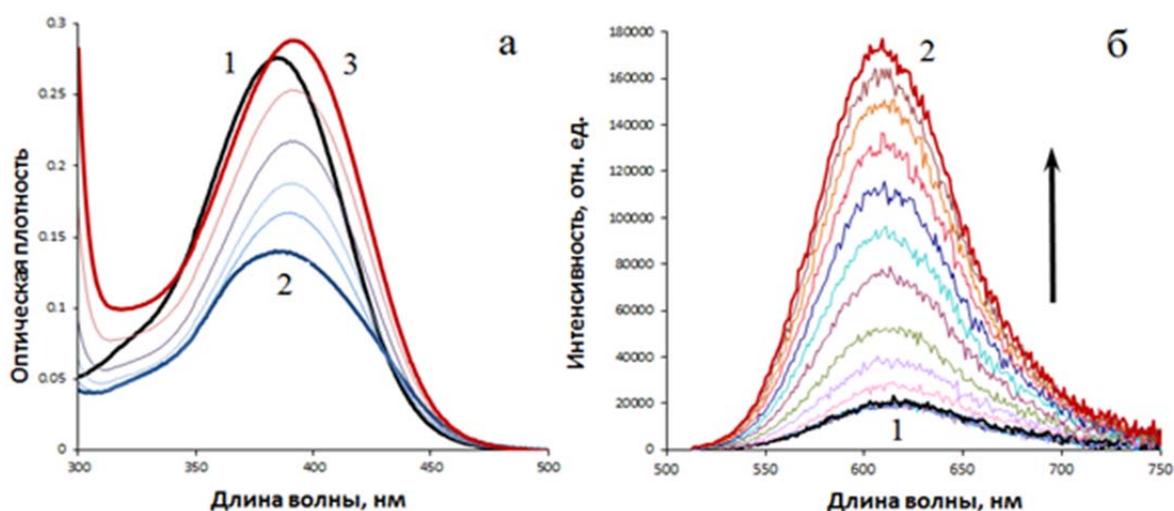
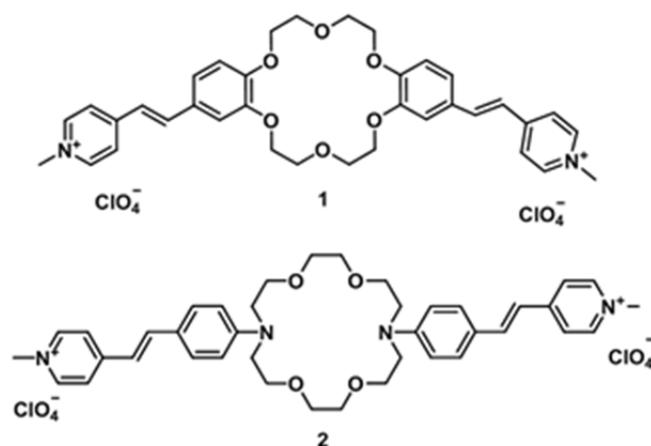


Рис.1. Спектрофотометрическое титрование красителя 1 в буфере(а): 1 – спектр поглощения свободного красителя, 2 – спектр красителя в присутствии 0,5 экв. ДНК, 3 – спектр красителя в присутствии 92 экв. ДНК; флуориметрическое титрование красителя 2 при $\lambda_{ex} = 503$ нм в буфере (б): 1 – спектр флуоресценции свободного красителя, 2 – спектр флуоресценции красителя в присутствии 44 экв. ДНК.

Кукурбит[*n*]урилы (СВ[7]) – органические макроциклические кавитанды состава $(C_6H_6N_4O_2)_n$, построенные из нескольких ($5 \leq n \leq 10$) гликольурильных фрагментов, соединенных через метиленовые мостики. Такие молекулы-контейнеры привлекают внимание исследователей с целью разработки средств направленной доставки лекарственных препаратов. Они обеспечивают пролонгированное действие лекарственных средств, улучшают их растворимость, защищают от биodeградации и снижают токсический эффект [2]. Положительно заряженные стириловые красители способны взаимодействовать с СВ[*n*] посредством ион-дипольных и гидрофобных взаимодействий. Для исследования были выбраны кукурбитурилы с семью гликольурильными фрагментами, так как такой размер полости является подходящим для связывания стирилпиридинов. Ранее комплексы гость-хозяин бисстириловых красителей 1-2 с СВ[7] были исследованы в водном растворе [3]. В настоящей работе процесс комплексообразования был изучен в фосфатном буфере при pH=7 с помощью спектрофотометрического и флуориметрического титрований. Добавление

аликвот раствора СВ[7] к раствору красителей приводит к уменьшению интенсивности максимумов длинноволновой полосы поглощения лиганда и значительному смещению в область больших длин волн ($\Delta\lambda_{max} = 30$ нм для красителя 1 и $\Delta\lambda_{max} = 33$ нм для красителя 2), что свидетельствует об образовании комплексов включения (Рис. 1а). Батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения объясняется отрицательным сольватохромным эффектом при переходе молекул лигандов из более полярного окружения в менее полярную полость кукурбитурила. Обработка данных спектрофотометрического титрования показала наличие в растворе двух видов инклюзивных комплексов состава кукурбитурил–краситель 1:1 ($\log K_{11} = 6,55 \pm 0,30$) и 2:1 ($\log K_{21} = 10,76 \pm 0,31$) для красителя 1. Для красителя 2 точно рассчитать устойчивость комплексов не удалось, поскольку их $\log K_{11} > 7$. Флуориметрическое титрование бисстириловых красителей раствором СВ[7] приводит в разгоранию флуоресценции красителей: в 16 раз для красителя 1 и 330 раз в случае красителя 2 (Рис. 2б).

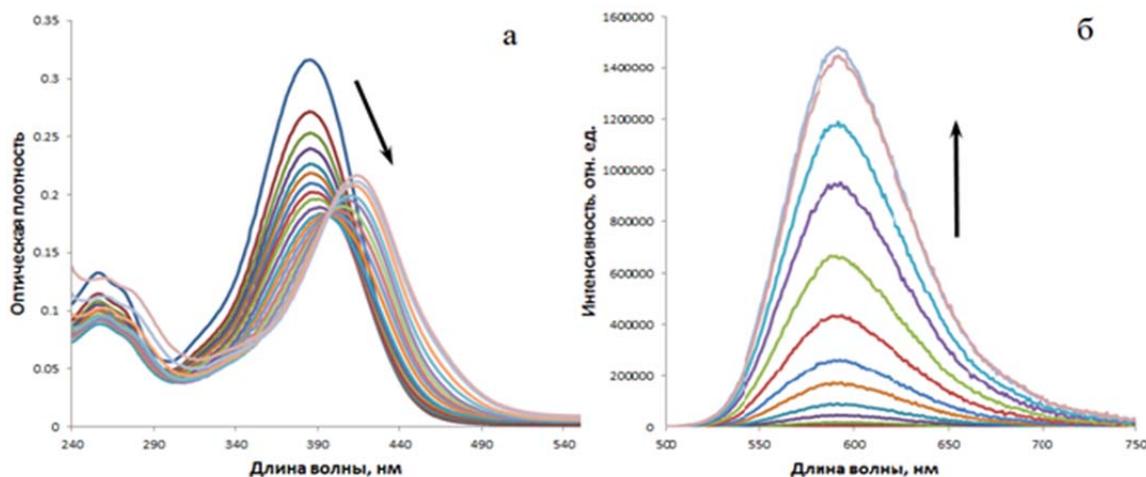


Рис.2. Спектрофотометрическое титрование красителя 1 СВ[7] в буфере (а), флуориметрическое титрование красителя 2 СВ[7] при $\lambda_{ex} = 458$ нм в буфере (б).

В литературе представлено мало примеров, изучающих тройную систему краситель – ДНК – СВ[7], однако такие исследования могут быть полезны для улучшения чувствительности флуоресцентных маркеров [4]. Благодаря большому сродству красителя к СВ[7], чем к ДНК, становится возможно вытеснить краситель из комплекса с нуклеиновой кислотой в полость молекулы-контейнера. Данный процесс контролировался с

помощью оптических исследований. К буферному раствору красителя в присутствии 10-кратного избытка ДНК добавляли аликвоты раствора СВ[7], что приводило к батохромному сдвигу максимума полосы поглощения в направлении полосы соответствующей комплексу красителя с СВ[7] (Рис. 3). Данный процесс был также подтвержден спектрами флуоресценции.

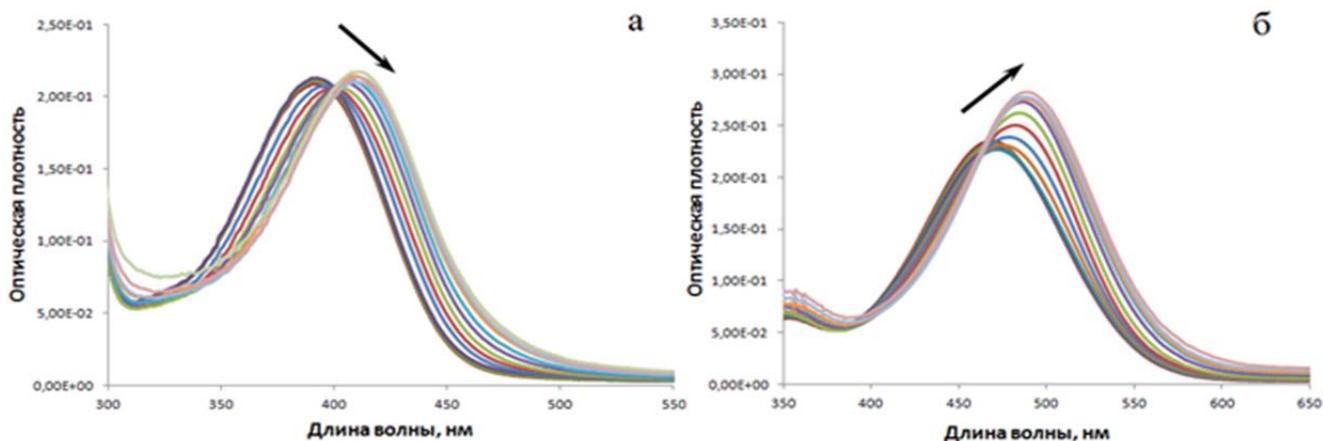


Рис.3. Спектрофотометрическое титрование красителя 1 в присутствии 10 экв. ДНК СВ[7] в буфере (а), спектрофотометрическое титрование красителя 2 в присутствии 10 экв. ДНК СВ[7] в буфере (б).

Таким образом, в данной работе были исследованы комплексы бисстириловых краунсодержащих красителей с ДНК тимуса теленка, а так же с молекулами-контейнерами кукурбит[7]урилами. Так же было показано, что систему краситель – ДНК можно разрушить при добавлении раствора СВ[7]. Наблюдаемый эффект можно объяснить предпочтительным связыванием красителя с СВ[7].

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-33-00748 мол.а.

Список литературы

1. Akbay N. et al. The Mechanism of Benzothiazole Styrylcyanine Dyes Binding with dsDNA: Studies by Spectral-Luminescent Methods // J Fluoresc. – 2008. – Vol. 18. – P. 139 – 147.

2. Лебедева А. Ю., Ткаченко С. В., Черникова Е. Ю. и др. Исследование спектральных и комплексообразующих свойств краун-содержащего бисстирилового красителя с молекулами-контейнерами // Успехи в химии и химической технологии. – 2016. – Т. XXX, №11. – С. 36 – 38.

3. Ткаченко С.В., Ощепков М.С., Цветкова О.И. и др. Исследование комплексообразующих свойств краунсодержащих бисстириловых красителей в присутствии молекул-хозяев: циклодекстрина и кукурбитурилы. // Успехи в химии и химической технологии. – Т. XXVII, №2 (142). – 2013. – С. 75 – 81.

4. Shiguo Sun, Ye Yuan, Zhiyong Li, Si Zhang et al. Interaction of a hemicyanine dye and its derivative with DNA and cucurbit[7]uril // New J. Chem. – 2014. – Vol. 38. – P. 3600 – 3605.

УДК 543.632.545

Логвиненко Д.Г., Вержичинская С.В.

КОНДУКТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ОКИСЛЕНИИ ЭТИЛБЕНЗОЛА**Логвиненко Данила Геннадьевич**, обучающийся 4-го курса кафедры химической технологии углеродных материалов;**Вержичинская Светлана Владимировна**, к.х.н., доцент кафедры химической технологии углеродных материалов, e-mail: lelleo@rambler.ru;

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

125047, Москва, Миусская пл., д. 9

*Рассмотрен и подобран метод йодометрического титрования для органических перекисных соединений, позволяющий уточнить результаты анализа до 4 знака. На его основе предложена методика кондуктометрического титрования гидропероксида этилбензола, образующегося в результате его жидкофазного окисления кислородом воздуха в присутствии стеарата кобальта.***Ключевые слова:** кондуктометрическое титрование, пероксидные соединения, этилбензол**CONDUCTOMETRIC ANALYSIS OF ORGANIC PEROXIDE COMPOUNDS IN OXIDIZATION OF ETHYLBENZENE**

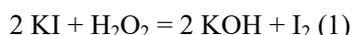
Logvinenko D.G., Verzhichinskaya S.V.

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

*Considered and matched iodometric titration method for organic peroxide compounds, which allows analysis results to specify up to 4 characters. On its basis the technique conductometric titration ethylbenzene hydroperoxide produced as a result of the liquid phase oxidation with atmospheric oxygen in the presence of cobalt stearate.***Keywords:** conductometric titration, peroxide compounds, ethylbenzene

В сфере изучения процессов органического синтеза существует потребность количественного анализа компонентов систем, для того чтобы в каждый момент времени иметь наиболее полное и точное представление о содержании веществ в ходе реакции. Реакция, для которой разрабатывается кондуктометрическая методика - это жидкофазное окисление этилбензола кислородом воздуха в присутствии стеарата кобальта в качестве катализатора. При окислении этилбензола одним из промежуточных компонентов реакции является его пероксид, и, в основном, количественное определение этого класса соединений основано на взаимодействии перекиси с иодидом калия, так называемом йодометрическом методе.

Сама по себе йодометрия основана на реакции (1), иллюстрирующей взаимодействие раствора иодида калия и перекиси с выделением йода, который, в свою очередь, оттитровывают тиосульфатом натрия по реакции (2), точка эквивалентности фиксируется и используется в расчете концентрации пероксида [1].



Метод широкоизвестный, но в связи с тем, что оксидат рассматриваемой реакции имеет свои нюансы, такие, как многокомпонентность и наличие окраски за счет присутствия яркоокрашенных солей кобальта, для данного случая необходимо оценивать и подбирать условия применения этого метода, чтобы обеспечить оптимальную скорость

проведения аналитической реакции. На данный момент на практике используется потенциометрическая методика [2], позволяющая мутные, окрашенные и многокомпонентные системы. Методика [2] основана на йодометрическом методе анализа пероксидных соединений: проба в этом методе состоит из 2 мл анализируемого раствора, 5 мл 10% масс. раствора йодида калия, 10 мл 0,1 н. водного раствора уксусной кислоты и 5 мл изопропилового спирта. Предложенная потенциометрическая методика имеет существенный недостаток, связанный с тем, что чувствительность ее составляет порядка 10^{-3} моль/л, а концентрация перекиси в рассматриваемой реакции не превышает около 10^{-4} моль/л. Исходя из этих фактов необходимо найти метод более подходящий для анализа в этой системе. В теории кондуктометрическая методика имеет на порядок превосходящую чувствительность порядка 10^{-4} - 10^{-5} моль/л и погрешность 1-2 % [3].

Таким образом, целью работы стала разработка и оценка адекватности применения кондуктометрической методики определения пероксидных соединений на основе йодометрического метода, а, следовательно, подбор состава аналитической пробы, позволяющий с высокой точностью и воспроизводимостью определять содержание гидроперекиси.

В связи с тем, что реакция (2) является основной в процессе анализа, были проведены эксперименты на модельном водном растворе йода. В результате этой серии экспериментов получена характерная

кондуктометрическая кривая, изображенная на рисунке 1. На рисунке можно увидеть четко выраженную точку эквивалентности.

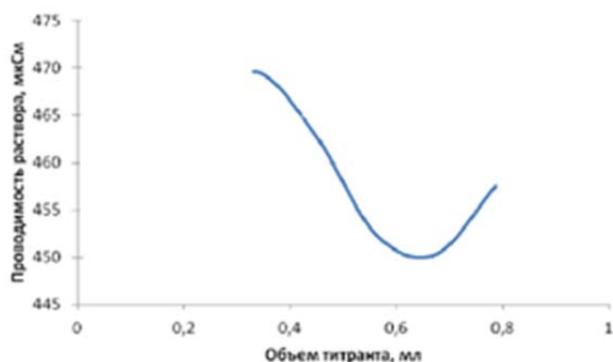


Рис.1. Кондуктометрическая кривая титрования раствора йода тиосульфатом натрия

Для того чтобы оценить применимость кондуктометрии в системе с представителем рассматриваемого класса соединений был исследован раствор, содержащий перекись водорода. В ходе этой серии испытаний удалось, благодаря устройству электрода, уменьшить объем аналитической пробы для кондуктометрии до 20 мл, что теоретически увеличивает точность анализа, так как то же самое количество исследуемого вещества содержится в уже меньшем объеме пробы. Вид кривой при этом остался неизменным. Относительная погрешность в определении концентрации водного раствора перекиси водорода составила около 1,5%.

Удовлетворительная воспроизводимость результатов позволила перейти к следующему шагу - анализу проб с реальной системой - органическим гидропероксидом этилбензола (ГПЭБ). Данная гидроперекись содержится в оксидате, полученном при проведении реакции жидкофазного окисления этилбензола. По причине того, что гидроперекись этилбензола и иодид калия находятся в разных фазах, органической и водной соответственно, реакция протекает медленно на границе раздела фаз. Для увеличения скорости протекания реакции было предложено использовать гомогенизатор в виде изопропилового спирта [1], в котором растворима, как органическая фаза, так и водная, таким образом, реакция иодида с гидроперекисью происходит в объеме фазы. Состав пробы был взят с учетом уже имеющейся методики потенциометрического титрования [1], но в расчете на уменьшенный объем аналитической пробы. Таким образом, проба в новой методике состояла из 2 мл раствора ГПЭБ в этилбензоле, 2 мл иодида калия, 5 мл уксусной кислоты и 10 мл изопропанола. Уксусная кислота в составе аналитической пробы создает условия,

необходимые для поддержания $\text{pH} < 7$ для того, чтобы потенциал окислительно-восстановительной системы $\text{I}_3^- + 2\text{e}^- = 3\text{I}^-$ не зависел от концентрации ионов водорода.

Вид кондуктометрической кривой, изображенный на рисунке 2, при переходе с модельной смеси с перекисью водорода на реальную с гидропероксидом этилбензола, остался неизменным и характерным для кондуктометрии, что говорит о возможности применения кондуктометрического метода определения пероксидных соединений на основе йодометрического метода при окислении этилбензола.

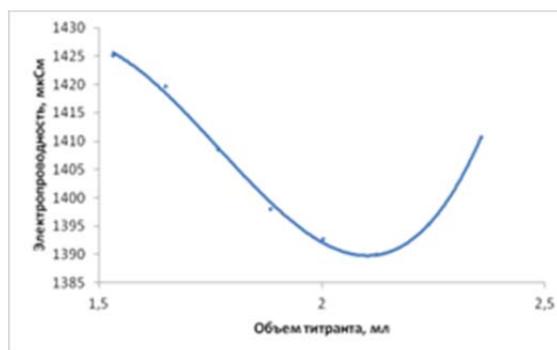


Рис.2. Кондуктометрическая кривая титрования ГПЭБ

Для того чтобы оценить результаты кондуктометрического титрования в реальных условиях, было принято решение сравнить их с концентрациями, полученными при использовании принятой в настоящий момент потенциометрической методики. С этой целью пробы, приготовленные по новому кондуктометрическому способу, выдерживались 7 дней, в соответствии с методикой исследования [2], после чего подвергались анализу. Результаты экспериментов сведены в таблице 1.

Усреднив полученные концентрации в обоих случаях, можно судить о том, что воспроизводимость удовлетворительная, а относительная погрешность измерения составляет 0,2% и позволяет сказать, что результаты эксперимента практически совпадают. Точка эквивалентности в сериях экспериментов прослеживается четко и постоянно. Здесь стоит уточнить, что потенциометрическое титрование осуществлялось более точным массовым методом, а кондуктометрическое – объемным. Тем не менее, полученные концентрации не только сопоставимы, но и достаточно близки друг к другу. Такие результаты позволяют предположить, что предложенный состав аналитической пробы подходит для проведения кондуктометрического исследования и способен давать адекватные результаты даже в условиях использования объемного метода приготовления проб.

Таблица 1. Сравнение результатов кондуктометрического и потенциометрического титрования ГПЭБ.

Кондуктометрия					Потенциометрия				
№ пробы	V ГПЭБ, мл	V _{Na2S2O3} , мл	C _{ГПЭБ} , моль/л	C _{ср ГПЭБ} , моль/л	№ пробы	V ГПЭБ, мл	V _{Na2S2O3} , мл	C _{ГПЭБ} , моль/л	C _{ср ГПЭБ} , моль/л
1	2	11,00	0,00550	0,0057	1	1,7319	3,24	0,00561	0,0057
2	2	10,90	0,00545		2	1,7309	3,30	0,00572	
3	2	11,73	0,00587						
4	2	11,75	0,00588						

По существующей методике [2] аналитическая проба перед титрованием выдерживается в течение 7 дней, что не совсем удобно, поэтому необходимо создать условия, при которых это время сократилось бы в несколько раз. За основу был взят метод Кингцета (Kingzett), который заключается в использовании катализатора на основе молибдата аммония((NH₄)₂MoO₄) [4], для большего эффекта пробы выдерживались при повышенной температуре около 40°C [5]. Были проведены опыты с температурным воздействием в интервале температур 35-40°C, в которых варьировалось: количество катализатора добавляемого в пробу – от 5 до 15 капель 0,077 моль/л катализатора в пересчете на молибдат аммония, и от 10 минут до 3 часов время подготовки аналитической пробы. Удовлетворительная воспроизводимость результатов экспериментов с относительной погрешностью 3-4% позволила провести сравнительный анализ.

Сравнение проводилось относительно концентраций, полученных в ходе титрований по стандартной методике [1], выдержанных в течение 25 минут. Отклонение значений, полученных по данной методике, относительно истинных концентраций гидропероксида составило 93%.

Таким образом, выяснилось, что повышение температуры до 35-40°C и наличие катализатора способствуют ускорению прохождения реакции иодида калия с гидроперекисью. Однако, при дальнейшем повышении температуры этилбензол и изопропанол, находящиеся в аналитической пробе начинают активно испаряться, что значительно уменьшает точность анализа. Следовательно, оптимальным интервалом температур следует считать именно 35-40°C, а с повышением количества катализатора в пробе при проведении титрования выделяется белый хлопьевидный осадок, мешающий проведению анализа, таким образом, приемлемо добавлять порядка 5 капель. Отклонение значений, полученных при 35-40°C и 5 каплях катализатора, относительно истинных концентраций гидропероксида составило 64%.

Концентрация ГПЭБ, полученная в ходе обработки экспериментов с периодом подготовки пробы в течение 10 минут явно занижены, по сравнению с пробами выдержанными 25, 40, 60, 90, 120, 150, 240 и 270 минут. При этом после 2,5 часов определяемая концентрация ГПЭБ практически не увеличивается. Следовательно, минимальное время подготовки пробы составляет около 2,5 часов, после которых концентрация ГПЭБ уже не изменяется. Отклонение значений, полученных при 5 каплях катализатора и 2,5 часа времени теростатирования при 35-40°C, относительно истинных концентраций гидропероксида составило 4%. Стоит отметить, что анализ пробы без наличия ГПЭБ в ней показал необходимость проведения холостой пробы из-за образования йода, не связанного с анализом перекиси.

В заключение можно заявить, что разработанный кондуктометрический метод анализа гидропероксидных соединений позволяет адекватно и с удовлетворительной точностью и воспроизводимостью определять их концентрацию в оксидатах процесса окисления углеводов.

Список литературы

1. Крешков, А.П. Основы аналитической химии. Физико-химические (инструментальные) методы анализа. — Т. 3 — М.: Химия, 1970. - 472 с.
2. Анализ органических перекисных соединений методом потенциометрического титрования // Успехи в химии и химической технологии. — 2014— Т. 28, № 10— с. 10-13.
3. Эшворт, М.Р.Ф. Титриметрические методы анализа органических соединений. Методы прямого титрования. — М.: Химия, 1968. — 555 с.
4. Kingzett С.Т. Kingzett's chemical encyclopædia; a digest of chemistry and its industrial applications. — 1996. 9th Edition p. 1088
5. У. Шамб, Ч. Сеттерфилд, Р. Вентворс. Перекись водорода. — М: Издательство иностранной литературы, 1958 – 561 с.

УДК 661.743.24

Меньщикова А.А., Филатова Е.В., Варламова Е.В., Сучков Ю.П., Амирханов И.Р., Язмухамедова И.М.

ПОЛУЧЕНИЕ ПЛАСТИФИКАТОРОВ НА ОСНОВЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ И СПИРТОВ 2-ЭТИЛГЕКСАНОЛА И ЦИКЛОГЕКСАНОЛА

Меньщикова Анна Александровна, магистрант 1 курса кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза, e-mail:anna.menshchikova.94@mail.ru;

Филатова Екатерина Владимировна, студентка 4 курса кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза;

Варламова Елена Владиславовна, ведущий инженер кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза;

Амирханов Ильдар Робертович, магистрант 1 курса кафедры химической технологии основного органического и нефтехимического синтеза;

Язмухамедова Ильмира Муслимовна, магистрант 1 курса 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

Получение нетоксичных биоразлагаемых пластификаторов на основе возобновляемого сырья - актуальная проблема. Показана возможность получения эфиров янтарной кислоты, обладающих пластическими свойствами.

Ключевые слова: эфиры янтарной кислоты, алкоголиз, 2-этилгексанол, циклогексанол, пластификаторы.

PRODUCTION PLASTIFICATORS BASED ON SUCCINIC ACID AND ALCOHOLS 2-ETHYLHEXANOL AND CYCLOHEXANOL

Menshchikova A.A., Filatova E.V., Varlamova E.V., Suchkov Yu.P., Amirkhanov I.R., Yazmukhamedova I.M.
D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

The production of non-toxic biodegradable plasticizers based on renewable raw materials is an actual problem. The possibility of obtaining of succinic acid esters having plastic properties is shown.

Keywords: ethers of succinic acid, alcoholysis, 2-ethylhexanol, cyclohexanol, plasticizers.

Примерно 70% всех, производимых во всем мире пластификаторов, являются фталатами (сложными эфирами терефталевой кислоты). Исследования их физико-химических и потребительских свойств показали, что они легко высвобождаются из полимерных смесей и композиций и являются загрязнителями в глобальном масштабе, как из-за высоких годовых объемов производства, так и из-за относительно низкой скорости их биодegradации, а также из-за их склонности к накоплению в липофильных средах. В настоящее время уже в нескольких странах запрещено использование фталатных пластификаторов и ведутся интенсивные работы по поиску новых альтернативных нефталатных пластификаторов [1].

Поэтому важной задачей является разработка способов получения нефталатных пластификаторов, обладающих хорошими пластифицирующими свойствами и высокой скоростью биодеструкции в окружающей среде, и имеющих низкую токсичность продуктов их разложения. Анализ информации, представленной в литературных источниках, показал, что в качестве таких пластификаторов для ПВХ могут быть использованы сложные эфиры янтарной кислоты (сукцинаты), которые по способности к биодеструкции бактериями существенно превосходят фталаты. При этом сама

янтарная кислота может быть получена микробиологическим синтезом [2].

Для изучения свойств сукцинатов с целью использования их в качестве пластификаторов, на первом этапе работы по реакции этерификации янтарной кислоты соответствующими спиртами (циклогексанол и 2-этилгексанол) при катализе п-толуолсульфокислотой были получены образцы дициклогексилсукцината (ДЦГС) и ди-2-этилгексилсукцината (ДЭГС), с последующей очисткой и выделением вакуумной ректификацией.

Проведенные испытания полученных индивидуальных образцов сукцинатов по «ГОСТ 8728-88 Пластификаторы. Технические условия» и сравнение их свойств со свойствами диоктилфталата (ДОФ) показали, что ни один из них не отвечает требованиям ГОСТ, при этом основные показатели пластифицирующих свойств для ДЦГС оказались ниже показателей ДОФ, а для ДЭГС – выше.

Для получения образца пластификатора, отвечающего требованиям ГОСТ, были составлены несколько композиций, представляющих собой смесь ДЦГС и ДЭГС разного состава, и исследованы их пластифицирующие свойства. Свойства полученных образцов ДЦГС и ДЭГС и лучшего смешанного образца приведены в таблице 1.

Таблица 1. Свойства сложных эфиров янтарной и фталевой кислот.

Наименование показателя	ДОФ	ДЦГС	ДЭГС	Смесь ДЦГС+ДЭГС (0,68:1 моль)
Цветность, ед. Хазена, не более	40	25	42	36
Плотность, г/см ³ (20°C)	0,982-0,986	1,05	0,932	0,971
Массовая доля летучих веществ, %	0,1	0,16	0,05	0,1
КТР*, °C	118	84	140	117

Другим, альтернативным вариантом получения смесового образца пластификатора, отвечающего требованиям ГОСТ, может явиться его прямой синтез путем взаимодействия янтарной кислоты со смесью спиртов циклогексанола и 2-этилгексанола различного состава. В этом случае, полученный образец пластификатора будет содержать помимо индивидуальных ДЦГС и ДЭГС, несимметричный сложный эфир – циклогексил-2-этилгексилсукцинат (ЦЭГЭС), структурная формула которого представлена на рисунке 1.

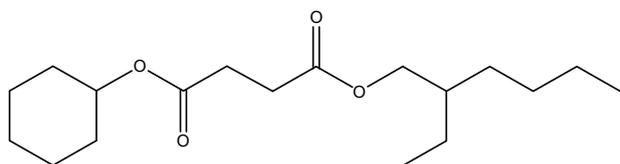


Рисунок 1. Структурная формула циклогексил-2-этилгексилсукцината.

Однако, для упрощения процесса получения сукцинатов, и главное, очистки получаемых образцов пластификаторов был выбран другой способ их синтеза. Известно, что для проведения реакции этерификации высших спиртов и карбоновых кислот, в т.ч. ароматических, требуются жесткие условия и/или кислотный катализ, при которых протекает ряд побочных превращений – межмолекулярная и внутримолекулярная дегидратация спиртов. Все это приводит к тому, что для отделения сложных эфиров от побочных продуктов, и получения сложных эфиров, пригодных для использования их в качестве пластификатора, требуется очень сложная система очистки реакционной смеси (нейтрализация, промывка) и выделения готового продукта (азеотропная и вакуумная ректификация). Процесс выделения сложных эфиров еще больше осложняется при использовании смеси высших спиртов, имеющих разные физико-химические свойства.

Известно, что все вышперечисленные побочные превращения высших спиртов можно исключить, если в качестве исходного вещества при получении сложных эфиров использовать не янтарную кислоту,

а её сложные эфиры низших алифатических спиртов, например, диметилсукцинат, а процесс при этом проводить при катализе алкоголятами спиртов или гидроксидами натрия или калия. В свою очередь, сам диметилсукцинат достаточно легко получить из янтарной кислоты в присутствии избытка метанола при катализе сульфокатионитами. В этом случае, побочные реакции дегидратации практически отсутствуют, а получаемый диметилсукцинат легко может быть выделен простой ректификацией под небольшим вакуумом.

Алкоголиз диметилсукцината проводили смесью спиртов циклогексанола и 2-этилгексанола при разном их соотношении при катализе гидроксидом натрия с отгонкой сопутствующего продукта метанола под вакуумом на установке, представленной на рисунке 2.

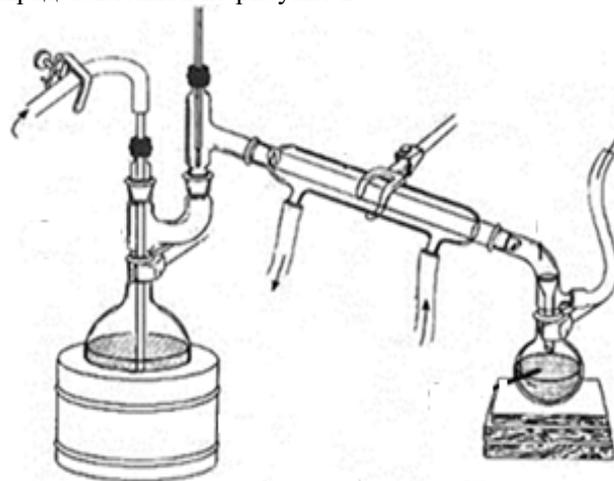


Рисунок 2. Установка для синтеза смеси сложных эфиров янтарной кислоты.

Процесс вели под вакуумом до прекращения выделения метанола, а конечный продукт очищали от избытка спиртов отгонкой с паром, а от промежуточных продуктов – метилциклогексилсукцината и метил-2-этилгексилсукцината - вакуумной ректификацией. Реакционную смесь анализировали ГХ-методом. Хроматограмма показана на рисунке 3.

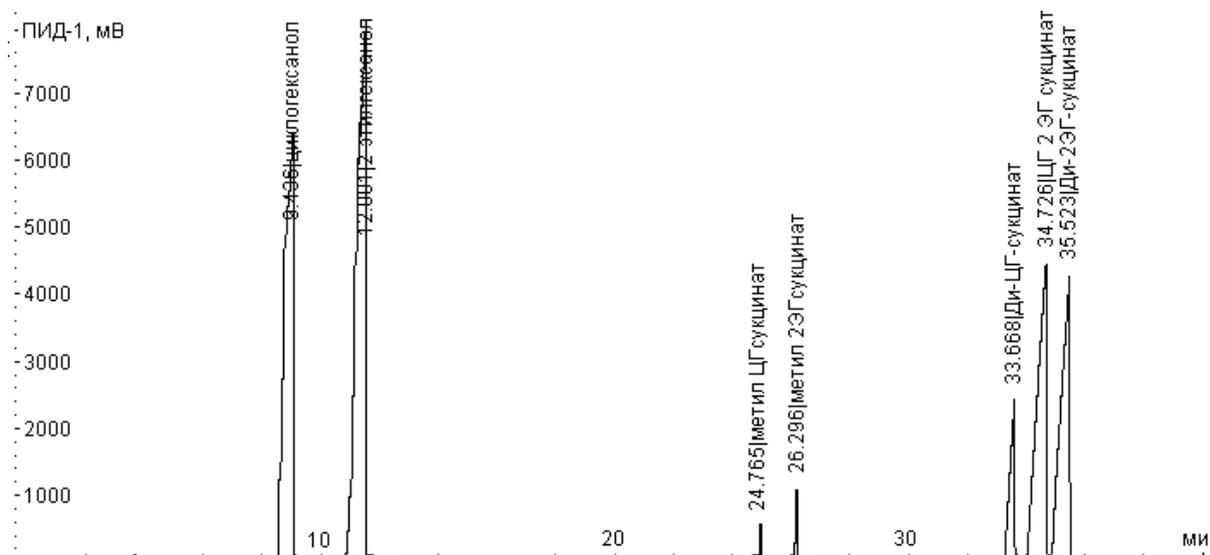


Рисунок 3. Хроматограмма продуктов реакции алкоголиза диметилсукцината.

Полученные образцы пластификаторов представляли собой смесь несимметричного ЦГЭГС и симметричных ДЦГС и ДЭГС 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 ДЦГС, ЦГЭГС и ДЭГС для диапазона соотношения спиртов циклогексанола к 2-этилгексанолу в пределах 1,1-1,5 ÷ 1(моль).

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	ЦГЭГС Образец 1	ЦГЭГС Образец 2	ЦГЭГС Образец 3
Исходное соотношение циклогексанола к 2-этилгексанолу, моль	1,1:1	1,3:1	1,5:1
Соотношение алкильных групп С6/С8 в образце	0,53:1	0,69:1	0,9:1
Цветность, ед. Хазена не более	46	34	26
Плотность, г/см ³ (20 °С)	0,972	0,975	0,981
Массовая доля летучих веществ, %	0,1	0,11	0,28
КТР*, °С	123	116	112

Образцы, близкие по своим пластифицирующим свойствам к ДОФ (смесь ДЦГС+ДЭГС и образец 2 ЦГЭГС), отдан для испытаний в качестве пластификаторов ПВХ в соответствии с «ГОСТ 5960-72 Пластикат поливинилхлоридный для изоляции и защитных оболочек проводов и кабелей. Технические условия».

*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 циклогексанола и 2-этилгексанола.

Список литературы

1. Stuart A., McCallum M. M., Fan D. Poly(vinyl chloride) plasticized with succinate esters: synthesis and characterization//Polym. Bull. 2010. № 65, с. 589–598.
2. Delhomme Clara Process Integration of Fermentation and Catalysis for the Production of Succinic Acid Derivatives, Dissertation - Technische Universität München Lehrstuhl für Bioverfahrenstechnik, 2011 - с. 12.

УДК 543.635.62

Гречишкина О.С., Свистунова А.А.

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ПРОЦЕССА ЖИДКОФАЗНОГО КАТАЛИТИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ АЛКИЛАРОМАТИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ

Гречишкина Ольга Станиславовна, кандидат химических наук, доцент кафедры химической технологии углеродных материалов;

Свистунова Алёна Александровна, обучающаяся 1 курса магистратуры факультета нефтегазохимии и полимерных материалов, e-mail: alenaalexandrovnasv@gmail.com;

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

125047, Москва, Миусская пл., д. 9

Работа посвящена оптимизации методов капиллярной газовой и жидкостной хроматографии различных алкилароматических углеводородов и соответствующих продуктов их окисления, которая упрощает выбор условий анализа для аналогичных соединений.

Ключевые слова: газовая хроматография, жидкостная хроматография, алкилароматические углеводороды.

DETERMINATION OF ALKYL AROMATIC HYDROCARBONS AND PRODUCTS OF THEIR CATALYTIC OXIDATION

Grechishkina O.S., Svistunova A.A.

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

The way of optimization of the methods of liquid and capillary gas chromatography for the different alkyl aromatic hydrocarbons and related products of oxidation, which will simplify the choice of conditions for the analysis of similar compounds.

Keywords: Gas chromatography, liquid chromatography, alkyl aromatic hydrocarbons.

Реакционная смесь процесса жидкофазного каталитического окисления алкилароматического углеводорода представляет собой сложную систему, включающую в себя исходный углеводород, каталитическую систему, гидроперекись, ароматические альдегиды или кетоны, спирты и кислоты. В связи с этим количественный анализ продуктов реакции представляет собой не самую простую задачу. Наиболее часто для анализа ароматических соединений и их смесей применяются хроматографические методы, позволяющие с наибольшей точностью определять концентрации компонентов реакционной массы.

Методика газового хроматографического анализа реакционной массы процесса жидкофазного каталитического окисления алкилароматических углеводородов (этилбензола, пара-ксилола и толуола) разработана на газовом хроматографе «Кристаллюкс-4000М» производства ООО НПФ «Мета-Хром», г. Йошкар-Ола с пламенно-ионизационным детектором. Вещества разделялись на капиллярной колонке ZB-WAX длиной 30 м и внутренним диаметром 0,53 мм производства фирмы Phenomenex. В качестве газа-носителя использовался азот. Объем вводимой пробы – 0,2 мкл. Между вводами проб шприц промывался гептаном. Расчеты проводились по методу внутреннего стандарта. В качестве стандарта выбран октанол. Последовательность выхода веществ на примере анализа реакционной массы окисления этилбензола – этилбензол (ЭБ), октанол, ацетофенон (АФ), метилфенилкарбинол (МФК) (рис. 1). Относительная ошибка анализа составляла $\approx 5\%$.

Для расчета состава смеси в газовой хроматографии по методу внутреннего стандарта готовятся несколько эталонных смесей, которые имеют точно известные массу определяемого компонента и массу стандарта. В одинаковых условиях хроматографируется каждая смесь и измеряется отношение площадей пиков определяемого вещества и стандарта: S_i/S_{st} . Строится калибровочная зависимость $S_i/S_{st} = f(C_i)$. Затем к анализируемому раствору, содержащему неизвестную массу определяемого вещества, добавляется точно известная масса стандарта, и полученный раствор хроматографируется в тех же условиях, что и эталонные растворы, после чего измеряется отношение площадей пиков определяемого вещества и стандарта: S_x/S_{st} . По градуировочной зависимости, которая представляет собой прямую линию, находится концентрация определяемого вещества в анализируемом растворе. Достоинства использования метода внутреннего стандарта состоят в том, что он менее требователен к воспроизводимости величины вводимой пробы; наблюдается малая зависимость результатов измерений от нестабильности работы хроматографа и детектора (эти факторы в равной мере влияют на определяемое и стандартное соединения).

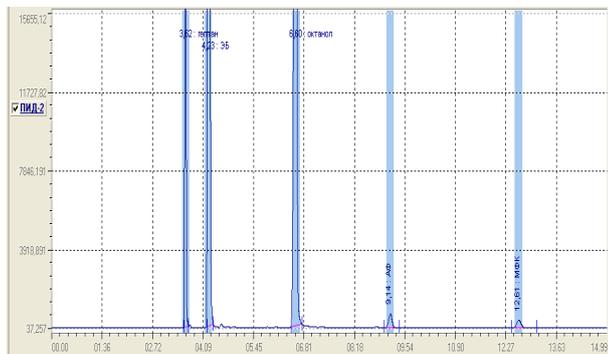


Рис. 1. – Типичная хроматограмма исходных веществ и продуктов реакции окисления этилбензола. Колонка ZB-WAX 30mX0,53mm, детектор – пламенно-ионизационный, газ-носитель – азот, объем вводимой пробы 0.2 мкл; стандарт – октанол.

Исследованы различные режимы хроматографического анализа и влияние их условий на селективность разделения пиков компонентов и общую продолжительность анализа (таблица 1).

Таблица 1. - Условия и результаты хроматографического анализа этилбензола, пара-ксилола, толуола и продуктов их окисления в изотермических режимах.

Метод	Температура, °C			Время удерживания компонента, мин										
	Колонка	Детектор	Испаритель	гептан	этилбензол (ЭБ)	пара-ксилол (ПК)	толуол (Т)	ацетофенон (АФ)	пара-толуиловый альдегид (ПТА)	бензиловый альдегид (БА)	метилфенил-карбинол (МФК)	пара-толуиловый спирт (ПТС)	бензиловый спирт (БС)	октанол
1	150	220	170	3,78	4,76	4,78	4,13	14,08	13,95	9,27	22,00	21,50	12,79	9,62
2	200	220	170	4,01	4,41	4,42	3,98	6,96	6,98	5,54	8,26	10,95	8,71	5,52
3	170	220	170	3,87	4,45	4,60	3,98	9,63	6,98	6,99	13,28	13,67	10,21	7,07
4	170	200	170	3,76	4,33	4,48	3,98	9,38	9,69	7,00	12,96	20,34	10,25	6,82
5	170	180	170	3,82	4,47	4,51	3,97	9,72	9,75	6,99	13,44	20,58	10,26	7,03
6	170	220	200	3,91	4,55	4,64	3,97	9,79	10,00	7,01	13,48	13,70	10,24	7,17
7	170	220	180	4,02	4,74	4,70	4,09	10,27	10,13	7,21	14,17	13,89	10,55	7,37

Результаты показывают, что, независимо от температуры анализа, вещества выходят из колонки в порядке, согласующемся с их температурой кипения (рис. 2).

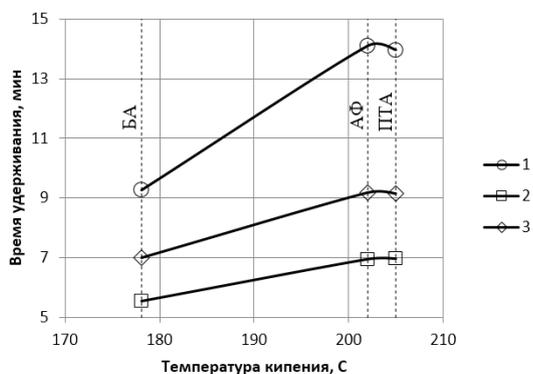


Рис. 2. – Зависимость времени удерживания АФ, ПТА и БА (мин) от их температуры кипения (°C): 1 – температура колонки 150 °C; 2 – температура колонки 200 °C; 3 – температура колонки 170 °C

В ряду веществ сходной химической природы дольше удерживаются вещества, имеющие более высокую температуру кипения. Данная зависимость сильнее выражена для веществ, имеющих температуры кипения, сравнимые с температурой хроматографического анализа (для продуктов окисления, например, альдегидов и кетонов) и слабее – для веществ, имеющих температуры кипения, заметно отличающиеся от температуры хроматографической колонки (для алкилароматических углеводородов).

Изменение температуры детектора и испарителя заметно не влияет на результаты анализа. Наиболее сильное влияние на параметры удерживания веществ оказывает температура колонки. Полученные данные позволяют выбрать температуру колонки для создания методики, сочетающей хорошее разделение веществ с минимальным временем анализа. Чем выше температура колонки, тем меньше время выхода изучаемых веществ, наиболее заметно этот фактор сказывается на тех веществах, которые имеют

значительные времена выхода (продукты окисления). Однако, температура колонки 200°C находится слишком близко к границе температур, рекомендованных для применения выбранной хроматографической фазы, поэтому для анализа реакционной массы окисления этилбензола и пара-ксилола целесообразнее выбрать метод с температурой колонки 170°C, обеспечивающий достаточное разделение анализируемых веществ за приемлемое время.

Поскольку процесс окисления толуола изучается до глубоких степеней конверсии, в реакционной массе наблюдается высокое содержание бензойной кислоты. Этот продукт имеет высокую температуру кипения (249,2°C), которая заметно выше температуры хроматографического анализа, поэтому парциальное давление паров бензойной кислоты в данной системе очень мало, что плохо сказывается на чувствительности метода к этому веществу. В связи с этим при анализе толуола и его продуктов окисления, для увеличения чувствительности хроматографического анализа и уменьшения его времени используется метод с температурой колонки 190°C.

Таким образом, с точки зрения длительности анализа и качества разделения, выбраны оптимальные режимы хроматографического анализа: для процессов окисления этилбензола и пара-ксилола – метод, использующий температуру колонки равную 170°C, температуру детектора равную 220°C, температуру испарителя равную 170°C. Для процесса окисления толуола выбран метод, использующий температуру колонки равную 190°C, температуру детектора равную 220°C, температуру испарителя равную 170°C.

Для определения количественного состава компонентов процесса глубокого окисления толуола разработана эффективная методика анализа реакционной массы методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе фирмы «Bishoff» с УФ-детектором, рабочая длина волны – 250 нм. Вещества разделялись на капиллярной колонке PEPROSIL ODS-A длиной 250 мм, внутренним диаметром 4 мм и размером частиц сорбента 5 мкм производства фирмы Dr. Maisch. Объем вводимой пробы – 2 мкл. Последовательность выхода веществ при анализе реакционной массы окисления толуола – бензойная кислота (БК), бензиловый спирт (БС), бензиловый альдегид (БА) (рис. 3). Относительная ошибка анализа составляла ≈ 5 %.

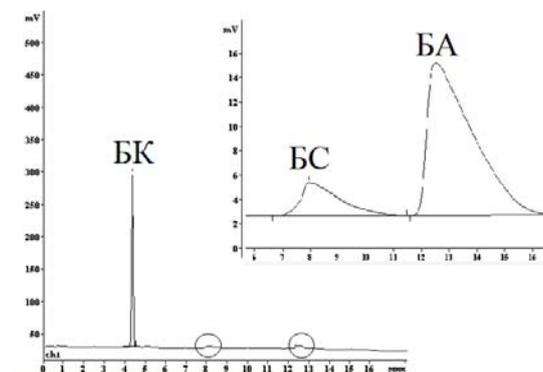


Рис. 3. – Хроматограмма реакционной массы окисления толуола. УФ-детектор, рабочая длина волны – 250 нм; колонка ODS-A 250x4 мм, $d_{\text{сорб}} = 5$ мкм; подвижная фаза – вода.

Изучено применение различных элюентов и влияние их состава на селективность разделения пиков компонентов и общую продолжительность анализа. В качестве элюента использовались вода и смесь вода – ацетонитрил в соотношении 70:30 (% об.) (таблица 2).

Таблица 2 - Условия и результаты хроматографического анализа продуктов окисления толуола.

Метод	Подвижная фаза	Время удерживания компонента, мин		
		БК	БС	БА
1	вода	4,438	8,034	12,89
2	смесь вода – ацетонитрил 70 : 30(% об.)	1,433	3,9943	4,300

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что, при использовании в качестве растворителя смеси вода – ацетонитрил, в анализе реакционной массы значительно сокращается время удерживания компонентов. Однако в этом случае не достигается достаточная селективность разделения спирта и альдегида, что не позволяет надежно проводить количественную обработку полученных данных. Поэтому в качестве метода определения продуктов жидкофазного каталитического окисления толуола выбран метод, в котором подвижной фазой выступала вода.

Анализ реакционной массы процесса жидкофазного каталитического окисления методом жидкостной хроматографии позволит расширить диапазон анализируемых продуктов и получить достоверные данные кинетических кривых образования продуктов этого процесса при больших степенях окисления, что, несомненно, имеет значительную научную и практическую ценность.

УДК 547.82

Устимова М.А., Лебедева А.Ю., Федорова О.А.

СИНТЕЗ НОВЫХ БИССТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ

Устимова Мария Алексеевна, обучающаяся кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева, e-mail: ustimova.maria@yandex.ru;

Лебедева Анна Юрьевна, инженер-исследователь, аспирант лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем № 107 ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова, Россия, Москва;

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

119991, ул. Вавилова д. 28

Федорова Ольга Анатольевна, д.х.н., профессор РХТУ им. Д. И. Менделеева, заведующий лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, Россия, Москва.

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

125047, Москва, Миусская площадь, дом 9

В данной работе были подобраны оптимальные условия синтеза и получен ряд новых бисстириловых красителей, в которых стириловые фрагменты связаны между собой алкильным линкером и располагаются относительно друг друга как «голова-к-голове», «голова-к-хвосту» и «хвост-к-хвосту». Структуры полученных соединений были подтверждены методами масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

Ключевые слова: стириловые красители, бисстириловые красители, ДНК.

SYNTHESIS OF NEW BIS(STYRYL) DYES

Ustimova M.A.¹, Lebedeva A.Y.², Fedorova O.A.^{1,2}.

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

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

Optimal synthesis conditions were selected and a number of new bis(styryl) dyes with styryl fragments connected by an alkyl linker and are arranged relative to each other as "head-to-head", "head-to-tail" and "tail-to-tail" were obtained. The structures of the compounds were confirmed by mass spectrometry, NMR spectroscopy and elemental analysis.

Key words: styryl dyes, bis(styryl) dyes, DNA.

Стириловые красители один из наиболее широко используемых классов красителей. Они обладают уникальными оптическими свойствами, а реакции их получения сравнительно просты [1]. Структурной единицей стириловых красителей является арилвиниловый или гетарилвиниловый фрагмент, который принимает участие в образовании сопряженной хромофорной системы. Донором в хромофорной системе, как правило, выступает атом кислорода или кватернизованный атом азота, поэтому такие бисстирилы обычно находятся в виде солей. Стириловые красители обладают рядом положительных свойств: интенсивная флуоресценция, высокая фотостабильность (в сравнении с классическими цианиновыми красителями), покрытие спектра от УФ до ближней ИК-области [1]. Такие красители активно используются в современной науке и технологиях.

В работах, посвящённых биохимическим исследованиям, стириловые красители известны как

соединения, способные к направленному связыванию с ДНК [2]. Такие ДНК-связывающие реагенты обладают высоким потенциалом использования в качестве химиотерапевтических лекарственных средств, которые могут подавлять репликацию гена или транскрипцию в опухолевых клетках. Одна из самых сложных задач в этой области является разработка молекул, которые связываются с ДНК с высокой селективностью и большим константами ассоциации. Поэтому получение новых структур бисстириловых красителей и изучение их фотофизических свойств является актуальной темой научных исследований.

Целью настоящей работы является получение новых бисстириловых красителей, в структуре которых стириловые фрагменты связаны между собой алкильным мостиком. Для наглядности мы обозначили их как «голова-к-голове», «голова-к-хвосту» и «хвост-к-хвосту» (Схема 1).

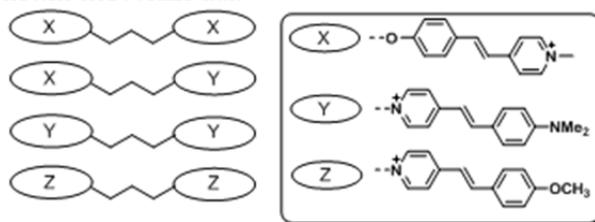


Схема 1

Для получения бисстирилового красителя 5 «голова-к-голове» (X-X) вначале проводили реакцию алкилирования 4-гидроксibenзальдегида 1,3-дибромпропаном в ДМФА в присутствии карбоната калия при комнатной температуре (Схема 2). Так как молекула дибромпропана имеет два реакционных центра, возможно образование двух продуктов: моно- и дизамещенного соединения. Для увеличения выхода продукта моноалкилирования использовался избыток реагента (2) 1,5:1. Индивидуальные продукты были выделены методом колоночной хроматографии: носитель – силикагель, элюент – хлороформ. Выходы составили 58% для моно- и 27% для ди-замещенного продукта. Продукт бис алкилирования 3b конденсировали затем с тозилатом 1,4 – диметилпиридиния, в качестве основания использовали пирролидин, что приводило к получению симметричного бисстирилового красителя 5 «голова-к-голове» с выходом 45%.

Первой стадией получения бисстирила 9 «хвост-к-хвосту» (Y-Y) является синтез моностирилового красителя 8 с помощью реакции спекания 4-(диметиламино)бензальдегида с 4-пиколином в основных условиях (Схема 3). Затем проводили кватернизацию полученного красителя 1,3-дибромпропаном. Использование избытка реагента 8 приводит к получению продукта бискватернизации краситель 9b «хвост-к-хвосту» с выходом 33%. Тогда как избыток дибромида способствовал

получению преимущественно продукта монокватернизации 9a со следами бис-продукта. Выходы составили 25% и 3% соответственно.

Аналогичным способом был получен другой бисстириловый краситель 12b «хвост-к-хвосту» (Z-Z). Вначале реакцией конденсации между *n*-метоксibenзальдегидом 10 и 4-пикалином в растворе ДМФА был получен моностирил 11, в качестве основания использовался *трет*-бутилат калия (Схема 4). Далее также проводилась реакция алкилирования соединения 11 дибромпропаном при различных соотношениях. Избыток исходного моностирила обуславливал получение бисстирилового красителя 12b «хвост-к-хвосту» с выходом 35%. В то время как при избытке дибромида 10:1 были получены моно- и бис-продукты с выходами соответственно 42% и 6%.

Для получения несимметричного красителя «голова-к-хвосту» продукт моно алкилирования 3a так же вводили в реакцию с четвертичной солью 4 (тозилатом 1,4 – диметилпиридиния), продуктом реакции является моностириловый краситель 13 (Схема 5). Заключительным этапом синтеза является реакция кватернизации моностирилового красителя 8 стириловым красителем 13. В качестве растворителя были использованы ацетонитрил, толуол, *o*-ксилол и ДМФА. Однако, целевого продукта выделено не было.

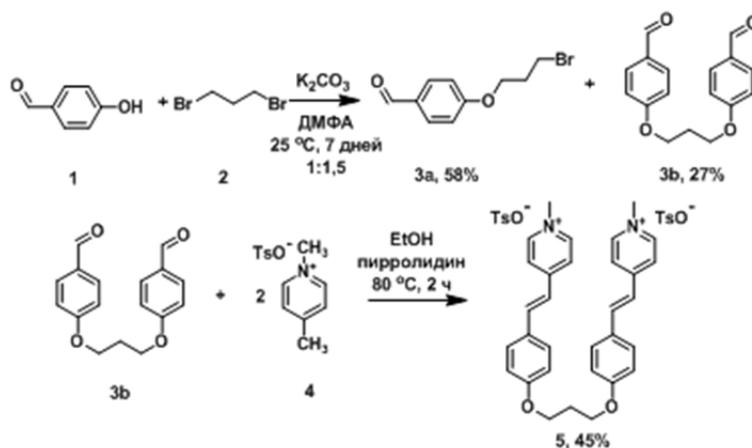


Схема 2

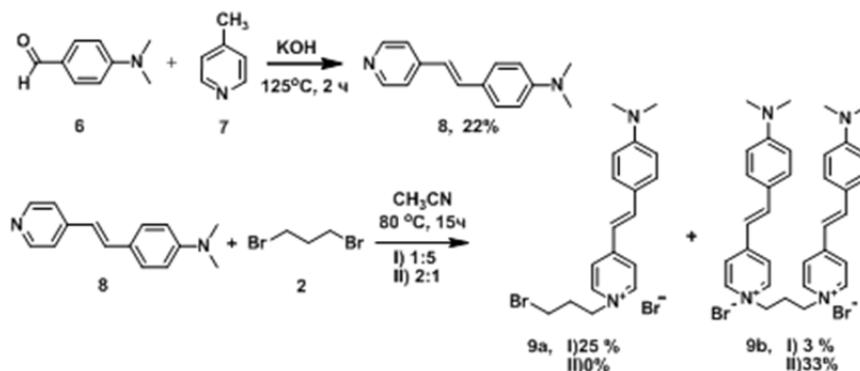


Схема 3

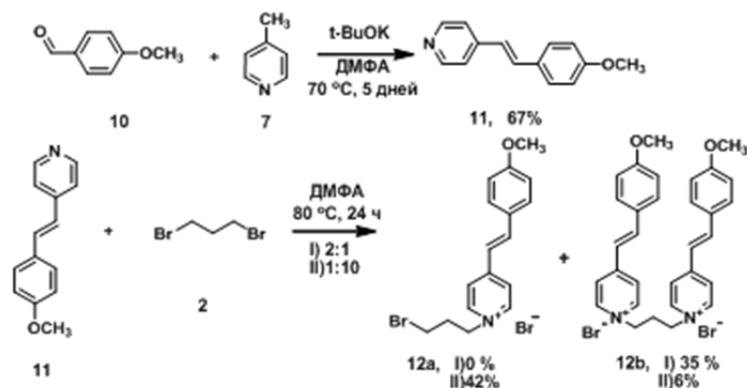


Схема 4

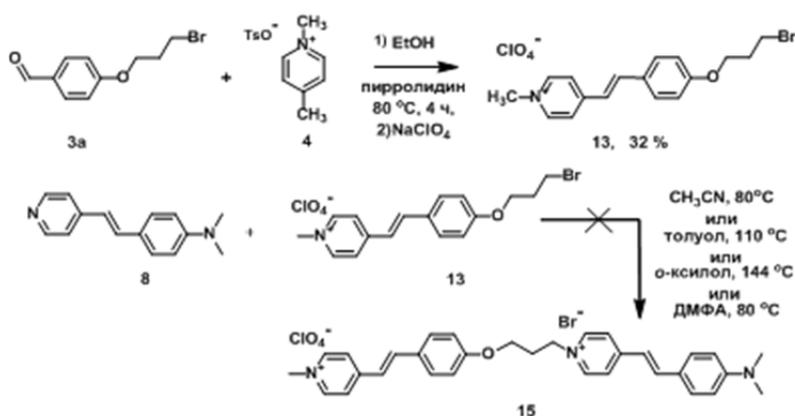


Схема 5

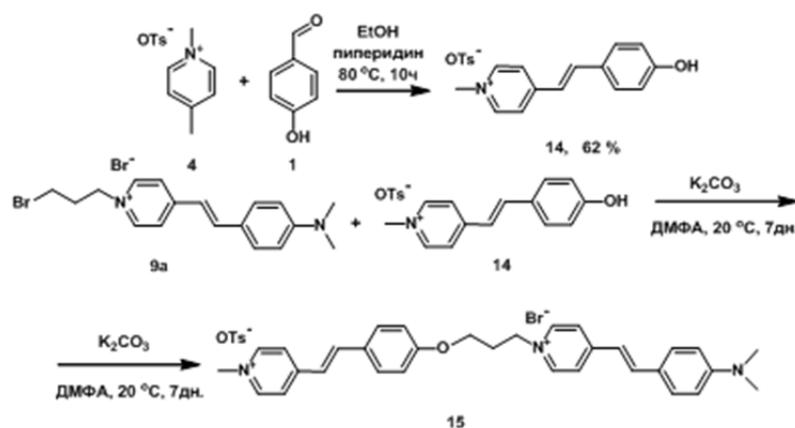


Схема 6

Нами была предложена альтернативная схема получения синтеза красителя «голова-к-хвосту». Для получения моностирилового красителя 14 проводили реакцию конденсации 4-гидроксibenзальдегида с четвертичной солью (4) (Схема 6). Заключительной стадией получения является стадия алкилирования красителя 14 красителем 9а. В результате реакции был получен целевой продукт. Несомненным плюсом методики является проведение реакции при комнатной температуре, что уменьшает вероятность осмоления и полимеризации. В настоящее время проводится оптимизация методики выделения красителя.

Таким образом, нами были получены различные бисстириловые красители, содержащие в качестве доноров хромофорных систем атомы О и N, связанные между собой алкильным мостиком.

Полученные структуры были подтверждены методами масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

Исследование выполнено при финансовой поддержке проекта РНФ 16-13-10226 и программы РАН ОХИМ N5.

Список литературы

1. Deligeorgiev T. et al. Styryl dyes—synthesis and applications during the last 15 years //Coloration Technology. – 2010. – Vol. 126. – P. 55-80.
2. Manna A., Chakravorti S. Modification of a styryl dye binding mode with calf thymus DNA in vesicular medium: from minor groove to intercalative //The Journal of Physical Chemistry B. – 2012. – Vol. 116. – P. 5226-5233.

УДК 547.83+535.37

Харченко Д.С., Панченко П.А., Федорова О.А.

КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА N-ФЕНИЛАЗАДИТИА-15-КРАУН-5-ЭФИРСОДЕРЖАЩЕГО ПРОИЗВОДНОГО 4-АМИНОНАФТАЛИМИДА С КАТИОНАМИ МЕТАЛЛОВ**Харченко Дарья Сергеевна**, студент 4 курса факультета нефтегазохимии и полимерных материалов;**Панченко Павел Александрович**, к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории фотоактивных супрамолекулярных систем, e-mail: pavel@ineos.ac.ru;

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28.

Федорова Ольга Анатольевна, д.х.н., профессор, заведующая лабораторией фотоактивных супрамолекулярных систем, Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия.

Разработка и исследование оптических сенсоров на катионы является активно развивающимся направлением супрамолекулярной химии. В настоящей работе исследованы оптические эффекты при комплексообразовании производного 4-амино-1,8-нафталимида, содержащего азадитиа-15-краун-5-эфирный рецептор в составе N-арильного заместителя при имидном атоме азота нафталимидного ядра, с катионами металлов в водной среде. Связывание катиона Hg^{2+} приводит к значительному разгоранию флуоресценции, обусловленному подавлением процесса фотоиндуцированного переноса электрона (Photoinduced Electron Transfer). Сенсор обладает хорошей селективностью по отношению к катионам ртути(II), а также достаточно низким пределом обнаружения, что делает его пригодным для практического применения.

Ключевые слова: сенсор, 1,8-нафталимид, краун-эфир, катион ртути, флуоресценция, фотоиндуцированный перенос электрона.

COMPLEXING PROPERTIES OF 4-AMINONAPHTHALIMIDE CONTAINING AZADITHIA-15-CROWN-5 ETHER MOIETY WITH METAL CATIONS

Kharchenko D.S., Panchenko P.A., Fedorova O.A.

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

Design and study of optical sensors for detecting cations are rapidly developing areas of supramolecular chemistry. In this paper we investigated the optical effects which 4-aminonaphthalimide containing azadithia-15-crown-5 ether moiety shows when complexing with metal cations in aqueous medium. A significant fluorescence enhancement is observed when the ligand coordinates with Hg^{2+} ion. This optical effect is a result of inhibition of photoinduced electron transfer process. Sensor has a good selectivity towards mercuric ions and its detection limit is small enough, so it is suitable for practical use.

Keywords: sensor, 1,8-naphthalimide, crown compound, mercuric ion, fluorescence, photoinduced electron transfer (PET).

Одним из наиболее популярных хромофоров, используемых для создания сенсоров на катионы металлов, является 1,8-нафталимид. Соединения данного типа получили широкое распространение благодаря таким свойствам, как фотостабильность, термостабильность, интенсивное поглощение и флуоресценция в видимой и УФ областях [1]. У исследуемого сенсора роль рецептора выполняет краун-эфирный фрагмент. На данный момент известно немного примеров сенсоров на основе нафталимида, содержащих краун-эфирный рецептор.

Обсуждение полученных результатов

Для анализа спектральных свойств соединения 1 (рис. 1а) и аналогичного соединения, не содержащего краун-эфирный фрагмент (соединение 2, рис 1а) были записаны спектры поглощения и флуоресценции этих соединений в смеси вода – метанол (объемное соотношение 1.5 : 1), а также в чистом метаноле. В спектрах поглощения присутствует длинноволновая полоса, связанная с переносом заряда с электронодонорной аминогруппы на карбонильные группы карбоксимидной группировки. Спектры поглощения и флуоресценции соединения 1 в метаноле представлены на рис. 1б.

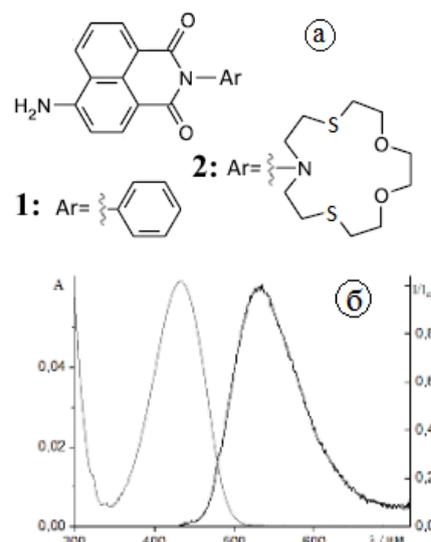


Рис. 1. а) Структурные формулы соединений 1 и 2. б) Спектры поглощения и флуоресценции соединения 1 в метаноле.

Спектральные характеристики соединений 1 и 2 в метаноле и в смеси вода-метанол приведены в таблице 1.

Таблица 1. Спектральные характеристики соединений 1 и 2 в метаноле и в смеси вода – метанол (v/v = 1.5 : 1).

Соединение (в метаноле)	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$, нм	$\epsilon_{\lambda_{\max}} \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	$\lambda_{\max}^{\text{fl}}$ (λ_{ex}), нм	ϕ^{fl}	Соединение (в смеси вода - метанол)	$\lambda_{\max}^{\text{abs}}$, нм	$\epsilon_{\lambda_{\max}} \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	$\lambda_{\max}^{\text{fl}}$ (λ_{ex}), нм	ϕ^{fl}
1	434	15,4	533	0,0073	1	439	10,9	526	0,015
2	435	13,5	540	0,27	2	436	13,2	545	0,18

Квантовые выходы флуоресценции (ϕ^{fl}) измерялись по методике из [2]. Квантовый выход соединения 2 (в смеси метанол-вода) в 12 раз превысил значение квантового выхода соединения 1. Для объяснения различия квантовых выходов были проведены квантово-химические расчёты методом РМ6 в программном комплексе МОРАС. Энергетическая диаграмма, составленная по результатам расчётов, приведена на рис. 2.

Как видно из данной диаграммы, локальная ВЗМО N-арильного заместителя в соединении 1 располагается выше по энергии, чем однократно занятая орбиталь остатка 4-аминонафталимида. По этой причине перенос электрона является термодинамически выгодным. То есть происходит процесс безызлучательной дезактивации возбуждённого состояния, конкурирующий с флуоресценцией, что и обуславливает низкий уровень флуоресценции соединения 1. Для сравнения, в соединении 2, не содержащем краун-эфирного фрагмента, локальная ВЗМО N-арильного заместителя обладает более низкой энергией, чем орбиталь 4-аминонафталимидного остатка. Поэтому переноса электрона не наблюдается и соединение интенсивно флуоресцирует. Из сказанного выше можно сделать вывод о принципиальной возможности переключения процесса РЕТ при образовании комплексов с катионами, в которых происходит полный или частичный выход неподелённой электронной пары атома азота из сопряжения с ароматическим ядром.

Т.к. возможно протонирование лиганда, далее было исследовано влияние рН среды на оптические свойства соединения 1 (для этого

использовался фосфат-цитратный буфер [3]). Выяснилось, что при увеличении кислотности спектр поглощения приближается к нормальному виду, пропадает второй длинноволновый максимум. Также при увеличении кислотности возрастает интенсивность флуоресценции, что обусловлено подавлением процесса РЕТ при протонировании атома азота азакраун-эфирного рецептора. По итогам изучения влияния рН для дальнейшего исследования был выбран рН=4,7, где практически нет протонирования лиганда. Для поддержания рН=4,7 использовался ацетатный буфер [4].

Далее было изучено связывание с катионами Hg^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} . Добавление катиона Hg^{2+} вызвало значительное разгорание флуоресценции, в то время как связывание катионов остальных металлов не вызвало практически никакого оптического отклика. Степени разгорания флуоресценции показаны на диаграмме (рис. 3).

Также была изучена селективность комплексообразования лиганда 1 с катионами ртути (II). Результаты можно наблюдать на рис. 3а. Показано, что добавление к комплексу лиганда со ртутью катионов других металлов вызывает лишь небольшое уменьшение интенсивности флуоресценции, что в целом не мешает детектированию ионов ртути. Исключением является катион Cu^{2+} , вызвавший несколько большее уменьшение интенсивности флуоресценции по сравнению с другими катионами. Следовательно, в присутствии Cu^{2+} детектирование ртути будет затруднено.

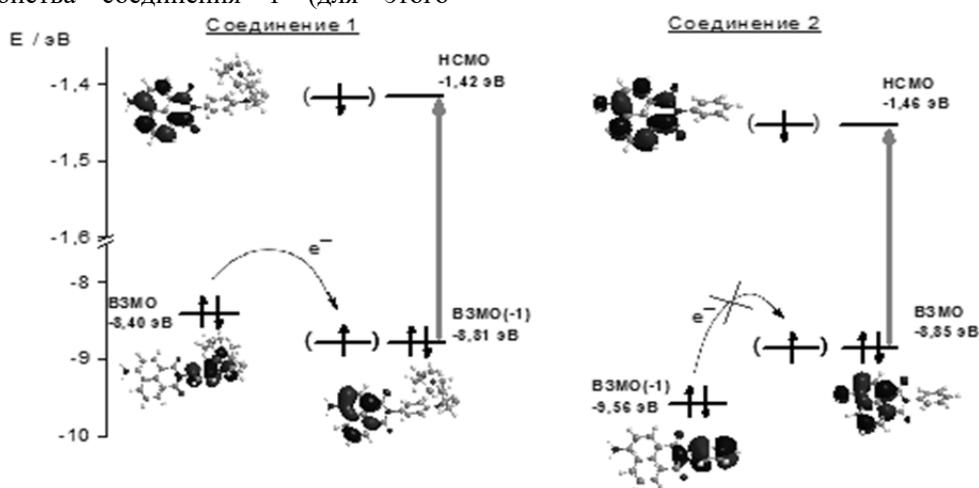


Рис. 2. Энергетические уровни и распределение электронной плотности в граничных молекулярных орбиталях соединений 1 (слева) и 2 (справа). Орбитали, указанные в скобках, соответствуют фотовозбужденному фрагменту нафталимида. Серые вертикальные стрелки показывают длинноволновый электронный переход с переносом заряда в нафталимидном хромофоре.

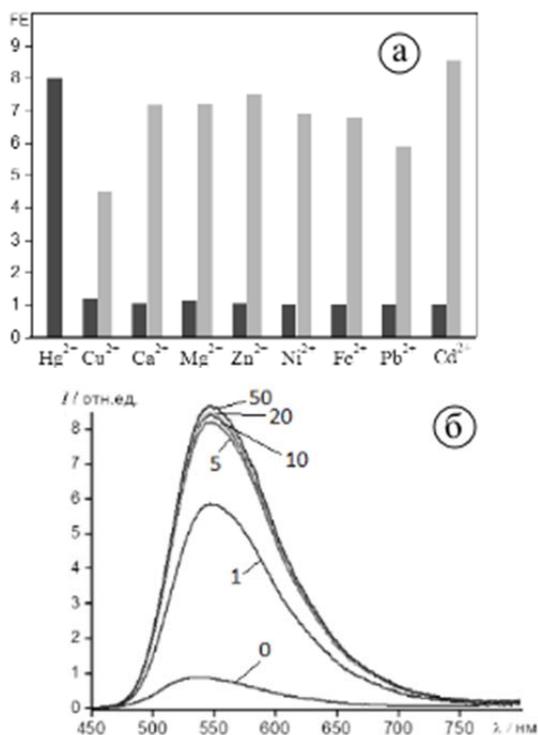


Рис. 3. а) Степень разгорания флуоресценции (FE) соединения 1 ($2.0 \cdot 10^{-6}$ М) в присутствии катионов металлов в смеси вода – метанол ($v/v = 1.5:1$) при pH 4.7 (ацетатный буфер, 5 мМ). Тёмно-серые столбцы соответствуют степени разгорания флуоресценции при добавлении 1 экв. перхлората металла, светло-серые столбцы – степени разгорания флуоресценции в присутствии 1 экв. перхлората ртути и 5 эквивалентов перхлората соответствующего металла. Значения взяты при длине волны 550 нм. Длина волны возбуждения 420 нм. б) Спектры флуоресценции соединения 1 при добавлении различных количеств перхлората ртути (в ацетатном буфере). Численные обозначения спектров (0, 1, 5, 10, 20, 50) соответствуют добавленному количеству эквивалентов перхлората ртути. Длина волны возбуждения 420 нм. Концентрация соединения в растворе $2.0 \cdot 10^{-6}$ М.

Далее было более детально исследовано комплексообразование с катионами ртути. Записаны спектры флуоресценции соединения 1 при добавлении различных количеств перхлората ртути: 1, 5, 10, 20 и 50 эквивалентов (рис. 3б). Возрастание интенсивности флуоресценции связано с подавлением процесса фотоиндуцированного переноса электрона (PET) при связывании катиона ртути.

Константу устойчивости образующегося комплекса определяли с помощью метода

спектрофлуориметрического титрования [5]. Расчёты проводили в программе SPECFIT. Логарифм константы устойчивости комплекса 1:1 составил $5,74 \pm 0,01$, то есть комплекс весьма устойчив.

Мы рассчитали предел обнаружения ртути с использованием сенсора 1. Он составил $2,62 \cdot 10^{-8}$ моль/л. Это значение достаточно близко к ПДК ртути в сточных водах, которое составляет 25 нМ [6].

Таким образом, обнаружено, что в соединении 1 происходит тушение флуоресценции за счёт PET-процесса, следовательно, данное соединение может быть использовано как PET-сенсор на катионы металлов. Показано, что соединение 1 является селективным сенсором на катионы ртути (II) в присутствии других двухзарядных катионов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+}), а катион Cu^{2+} затрудняет детектирование. Также показано, что предел обнаружения близок к ПДК ртути в сточных водах, что указывает на практическую значимость изученного в данной работе сенсора.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ № 15-03-04705.

Список литературы

1. Красовицкий Б.М., Болотин Б.М. Органические люминофоры. – 2-е изд. перераб. – М.: Химия, 1984. – 336 с., ил.
2. Федоров Ю.В., Федорова О.А., Панченко П.А. Современные фотометрические методы анализа органических веществ. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2015. – 36 с.
3. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. Л.: Химия. – 1977. – 376 с.
4. Калькулятор ацетатного буфера. URL: <http://clymer.altervista.org/buffers/acetic.html> (дата обращения: 28.03.2017)
5. Beck M., Nagypál I. Chemistry of Complex Equilibria. – New York, John Wiley and Sons, 1990.
6. Данные о ПДК ртути. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Ртуть> (дата обращения: 25.05.2017)

УДК 547-326

Язмухамедова И.М., Воронов М.С., Джабаров Г.В., Калеева Е.С., Амирханов И.Р., Меньщикова А.А., Макарова Е.М.

ПОЛУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Язмухамедова Ильмира Муслимовна, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза,
e-mail: mira_yazva@mail.ru;

Воронов Михаил Сергеевич, аспирант, ведущий инженер кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза РХТУ;

Джабаров Георгий Викторович, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза;

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

Амирханов Ильдар Робертович, обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза;

Меньщикова Анна Александровна обучающийся кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза;

Макарова Елена Михайловна, старший специалист кафедры технологии основного органического и нефтехимического синтеза

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

Показана возможность использования модификации метиловых эфиров жирных кислот путём введения функциональных производных с целью повышения окислительной термостабильности.

Ключевые слова: метиловые эфиры жирных кислот, биодизель, муравьиная кислота, функциональные производные, термоокислительная стабильность.

PRODUCTION OF FUNCTIONAL DERIVATIVES OF METHYL ETHERS OF FATTY ACIDS

Yazmukhamedova I.M., Voronov M.S., Dzhabarov G.V., Kaleeva E.S., Amirkhanov I.R., Menshchikova A.A., Makarova E.M.

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

The possibility of using modifications of fatty acid esters for the production of functional derivatives with the purpose of increasing oxidative thermal stability is shown.

Keywords: fatty acid methyl esters, biodiesel, formic acid, functional derivatives, thermo oxidative stability.

Введение

Растительные масла и их производные в последние годы находят широкое применение в полимерной и химической промышленности, поскольку являются экологически чистым возобновляемым сырьём для получения ценных продуктов органического синтеза. Одним из направлений применения растительных масел, основанным на принципах "зеленой химии", является их модификация через стадию алкоголиза метиловым спиртом в метиловые эфиры жирных кислот (МЭЖК). Из МЭЖК получают широкий спектр функциональных производных, которые в результате могут быть использованы в производстве полимерных и смазочных материалов, пластических добавок, композитов, покрытий, клеев, красок и др.[1].

Одним из недостатков метиловых эфиров жирных кислот является их низкая окислительная термостабильность, связанная с наличием двойных связей в молекулах эфиров. Ранее был известен способ модификации производных растительных масел путем присоединения по двойной связи молекулы муравьиной кислоты [2]. Целью настоящей работы является исследование процесса

модификации двойных связей муравьиной кислотой с последующим декарбоксилированием присоединённой муравьиной кислоты.

Экспериментальная часть

В данной работе в качестве исходного сырья используется МЭЖК подсолнечного масла, состав которого представлен в таблице 1, муравьиная кислота с концентрацией 96% масс.

Таблица 1. Состав исходных МЭЖК подсолнечного масла.

	C ₁₆	C _{18/0+1}	C _{18/2}	C _{18/3}
Содержание (% масс.)	7	23,6	69,1	0,3

Процесс проводят в стеклянном реакторе, помещенном на магнитную мешалку (КА С-VAG HS7) с нагревательным элементом. Реактор оснащен обратным холодильником для проведения процесса в «reflux» условиях. Перемешивание осуществляют с высокой интенсивностью. Схема установки представлена на рисунке 1.

Синтез образцов 1 и 2 проводили некаталитически. В первом случае использовали эквимолярное соотношение МЭЖК к муравьиной кислоте, во втором случае кислота была взята в двукратном мольном избытке. Образец 3 был

получен в присутствии катализатора - пиридина, соотношение МЭЖК: муравьиная кислота эквимолярное. Время реакции для некаталитического процесса - 15 часов, для каталитического - 10 часов. По окончании синтеза осуществлялась сепарация слоёв. Органическую фазу отделяли от водной фазы (образованной в результате распада муравьиной кислоты) и подвергали многократной отмывке от остаточной кислоты. Сушка образца производилась с помощью ротационного испарителя марки Heidolph Laborota 4000.

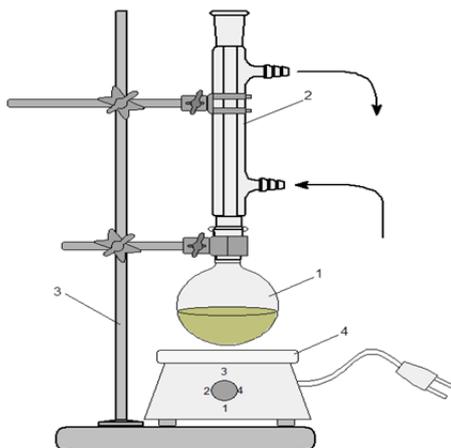


Рисунок 1. Установка для синтеза функциональных производных МЭЖК

1 - реакционная колба; 2 - обратный холодильник; 3 - штатив; 4 - магнитная мешалка с нагревательным элементом.

Содержание МЭЖК в полученных образцах определяли с помощью метода газовой хроматографии. Анализ проводили на газо-жидкостном хроматографе «Кристалл 4000 Люкс» с пламенно-ионизационным детектором на капиллярной колонке длиной 30 м, диаметром 0,25 мм, толщина 0,25 мкм, фаза - ВВ23. 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 - 20 мин. Объем вводимой пробы составлял 1 мкл.

Кислотное число определяли с помощью потенциометрического титрования на автоматическом титраторе «Аквилон» АТП-02. В качестве растворителя использовался изопропанол, в качестве титранта - водный раствор гидроксида калия. Для расчета концентрации (в моль/г) применили формулу:

$$K. Ч. = V \cdot N / m_{\text{навески}}, \quad (1)$$

где V - объем титранта, мл;

N - нормальность титранта (0,1908 н.);

$m_{\text{навески}}$ - масса анализируемой пробы, г.

Для определения двойных связей в полученных образцах использовали йодное число. Для этого 0,14-0,16 г. навески растворяют в 20 мл. этилового спирта, добавляют 20 мл. спиртового раствора йода и 150 мл. воды. Полученную смесь оставляли в темном месте на 15 минут, после чего оттитровывали 0,1 N раствором тиосульфата натрия. Расчет йодного числа проводился по формуле:

$$Й. Ч. = 1,269 \cdot (V_{\text{холостой}} - V_{\text{пробы}}) / m_{\text{навески}}, \quad (2)$$

где $V_{\text{холостой}}$ - объем титранта, пошедший на титрование холостой пробы, мл;

$V_{\text{пробы}}$ - объем титранта, пошедший на титрование анализируемого вещества, мл;

$m_{\text{навески}}$ - масса анализируемой пробы, г.

В результате данной работы были получены образцы со следующими показателями:

Таблица 2. Характеристика полученных образцов

Характеристики	Исходный МЭЖК	Образец 1	Образец 2	Образец 3
Йодное число	130,0	103,2	112,4	72,9
Кислотное число, ммоль кислот/г	-	3,0	2,4	1,9
Содержание МЭЖК в образце, % масс.	100,0	72,0	87,7	74,3

Также был проведен анализ образцов спектроскопией в инфракрасной (ИК) области. Спектры для полученных образцов были сопоставлены со спектром исходного МЭЖК (рисунок 2,3).

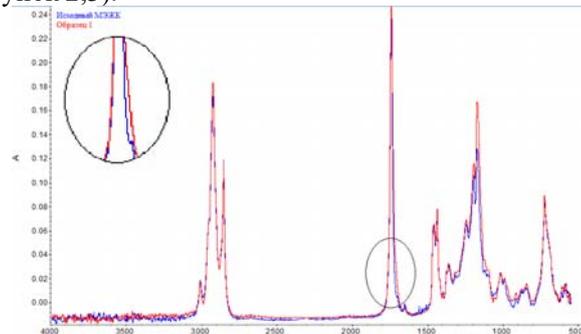


Рисунок 2. Сравнение ИК-спектра образца 1 с исходным МЭЖК

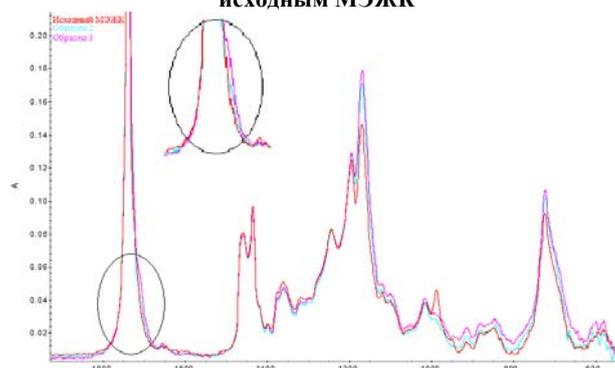


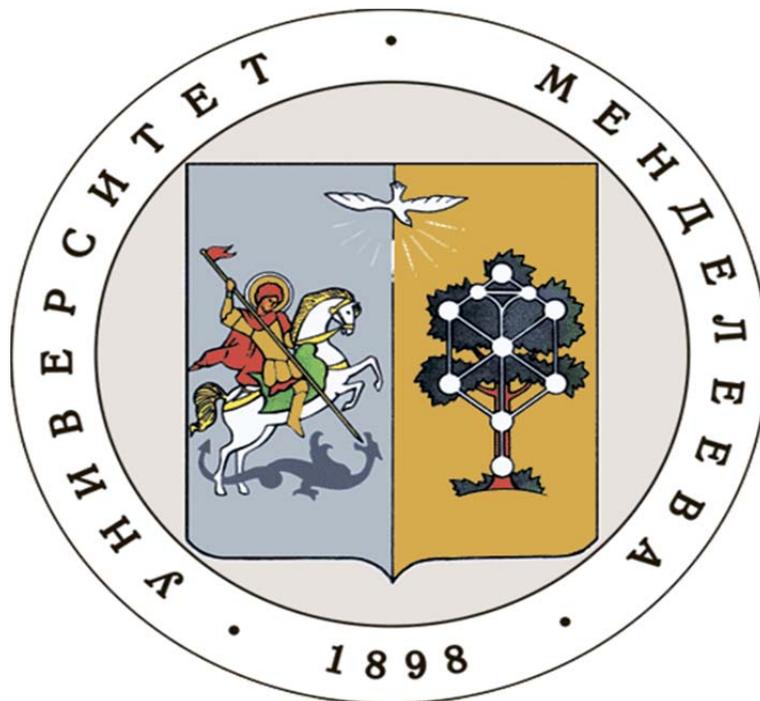
Рисунок 3. Сравнение ИК-спектров образцов 2,3 с исходным МЭЖК

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования им. Д.И. Менделеева за анализ образцов спектроскопией в инфракрасной (ИК) области.

Список литературы

- 1) Lu, Y. and Larock, R.C. Novel Polymeric Materials from Vegetable Oils and Vinyl Monomers: Preparation, Properties and Applications // ChemSusChem. —2009. —№2. —С.136-147.
- 2) H. B. Knight, R. E. Koos, Daniel Swer. Addition of Formic Acid to Olefinic Compounds. I. Monoolefinic Compounds// —1953. —№75. —С.

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



При поддержке

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



ООО «БИНАКОР-ХТ»



**Федерального государственного
учреждения культуры "Политехнический
музей"**



Научное издание

УСПЕХИ В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Том XXXI

№ 12 (193) 2017

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