

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Химический факультет

ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Материалы всероссийской научной конференции
с международным участием, посвященной
85-летию Ю. С. Андрейчикова



Пермь 2019

УДК 54
ББК 24
П501

Поликарбонильные соединения: материалы всероссийской
П501 научной конференции с международным участием,
посвященной 85-летию Ю. С. Андрейчикова / отв. за вып.
Н. А. Третьяков; Перм. гос. нац. исслед. ун-т. – Пермь, 2019 –
97 с.

ISBN 978-5-7944-3288-6

В сборнике представлены материалы научной конференции с международным участием, проводившейся с 15 по 17 мая 2019 года. Тематика сборника охватывает широкий спектр актуальных исследований в области органической химии поликарбонильных соединений.

Издание предназначено для студентов, аспирантов, преподавателей и научных работников химических специальностей вузов.

УДК 54
ББК 24

*Печатается по решению ученого совета химического факультета
Пермского государственного национального исследовательского университета*

ISBN 978-5-7944-3288-6

© ПГНИУ, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

Андрейчиков Юрий Сергеевич <i>Рогожников С.И.</i>	8
Профессор Юрий Сергеевич Андрейчиков. К 85-летию со дня рождения <i>Шуров С.Н.</i>	9
Efficient antibacterial and low cytotoxic potential of silver nanoparticles produced instantaneously using dimeric gallate <i>Lalit Yadav, Krishan Kumar, Bharti Rajesh K. Shymlal, Sandeep Chaudhary</i>	10
Transition metal-free terminal alkyne activation: a rapid access to pharmaceutically privileged scaffolds <i>Mohit K. Tiwari, Lalit Yadav, Bharti Rajesh K. Shymlal, Sandeep Chaudhary</i>	11
Novel 2-(3-indolo)-pyridine fused heterocycles as a new class of antifungal agents: design, synthesis, structure-activity relationship and <i>in silico</i> molecular docking studies <i>Nawal K. Sahu, Pradeep K. Jaiswal, Vashundhra Sharma, Manas Mathur and Sandeep Chaudhary</i>	12
Efficacious fungicidal potential of composite derived from nano-aggregates of Cu-Diclofenac complexes and ZnO nanoparticles <i>Bharti Rajesh Kumar Shymlal, Krishan Kumar, Aarohi Gupta, Manas Mathur, Ajit K. Swami, Sandeep Chaudhary</i>	13
One-pot chemo/regio-selective synthesis of a library of functionalized spirooxindole from nitrostyrene as starting materials: an attempt towards potential anticancer agents. <i>Richa Sharma, Lalit Yadav, Sandeep Chaudhary</i>	15
Metal-templated assembly of heterocyclic rings via nucleophilic cyclization of cyclopropenes <i>Michael Rubin, Vladimir Maslivets</i>	16

УСТНЫЕ И СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

Влияние стерических факторов на реакцию алициклических 1,5 – дикетонов с пероксидом водорода <i>Акимов Т.И., Солдаткина О.А., Дудинова Н.А., Пилипенко А.В.</i>	19
Оценка противомикробной активности 1-замещенных 4,4,4-тригалогенбутан-1,3-дионов <i>Баландина С.Ю., Лисовенко Н.Ю., Козлова Е.П., Смирнова К.П., Томилова Н.С.</i>	20
Трехкомпонентная конденсация 1<i>H</i>-пиррол-2,3-дионов с замещенными 5-амино-3-метил-1<i>H</i>-пиразолами и 2-гидроксинафталин-1,4-дионом <i>Бушмелева Е.В., Кудымов В.К., Сальникова Т.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.</i>	22
Взаимодействие метил 1-бромциклогексанкарбоксилата с цинком и 5-арилметилен-1-фенилпиримидин-2,4,6(1<i>H</i>,3<i>H</i>,5<i>H</i>)-трионами <i>Вербицкая Т.Д., Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А.</i>	23
Способы стабилизации 1,4-диполей енолят-иминиевого типа <i>Виговская В.А., Жуланов В.Е., Масливец А.Н.</i>	24
Трехкомпонентная реакция <i>o</i>-аминофенола, ацетона и 1,6-дифенилгексан-1,3,4,6-тетраона <i>Галеев А.Р., Дмитриев М.В., Мокрушин И.Г., Масливец А.Н.</i>	26
Dehydration of amides to nitriles under conditions of a catalytic Appel reaction <i>Denisova E.I., Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Rubtsov A.E., Malkov A.V.</i>	27

Поликарбонильные производные 2-алкилазааренов.	
<i>Ельчищева Н.В., Коновалова В.В., Дмитриев М.В.</i>	28
Синтез и рециклизация замещенных 2-(2-нитробензил)фуранов	
<i>Ешметьева Д.А., Зелина Е.Ю., Меркушев А.А.</i>	31
Изучение реакций взаимодействия 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов с диэтилосалатом и ацетоном	
<i>Жукова Н.В., Енцова А. А., Жуков В.А.</i>	32
Фурановые амины в синтезе фармакологически значимых 1,2-аннелированных пирролов	
<i>Зелина Е.Ю., Неволлина Т.А., Сороцкая Л.Н., Учускин М.Г.</i>	33
Синтез алкалоидоподобных полигетероциклов на основе реакций циклоприсоединения 3-ароилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5H)-трионов с полярными диенофилами	
<i>Касаткина С.О., Степанова Е.Е., Масливец А.Н.</i>	34
Синтез и антиноцицептивная активность 4-ацил-1,2-дигидро-3H-пиримидо-[1,6-а]хиноксалин-3,5(6H)-дионов	
<i>Касаткина С.О., Степанова Е.Е., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н.</i>	35
Синтез и оценка туберкулостатической активности продуктов взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5H)-трионов с дициклогексилкарбодимидом в условиях термолитиза	
<i>Касаткина С.О., Степанова Е.Е., Баландина С.Ю., Масливец А.Н.</i>	36
Синтез и термический анализ 3-ацил-5-метилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5H)-трионов	
<i>Касаткина С.О., Степанова Е.Е., Мокрушин И.Г., Масливец А.Н.</i>	37
Синтез и фармакологическое исследование 5-(хиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-4H-1,3-оксазин-4-онов на наличие антигипоксической активности	
<i>Касаткина С.О., Степанова Е.Е., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н.</i>	39
Синтез 4-арил- N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)-гидразинилиденбутанамидов	
<i>Кизимова И.А., Игидов Н.М., Носкова Е.И.</i>	40
Синтез и противовоспалительная активность алкил-4-арил-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил) гидразинобутаноатов	
<i>Кизимова И.А., Игидов Н.М., Чащина С.В.</i>	41
Механизм алкилирования 4',4''(5'')-динитродибензо-18-краун-6 по реакции Гриньяра в среде диэтилового эфира	
<i>Козинская Л. К.</i>	42
Реакция 3,6-бис(4,5-дифенилимидазолен-2)-1,4-циклогексидиена с СН-кислотами	
<i>Козлов А.Ш., Аношкина Т.А., Танасейчук Б.С., Пряничников М.К.</i>	43
Гидролиз эфиров целлюлозы с помощью трифторметансульфоновой кислоты	
<i>Кострюков С.Г., Крайнов Е.В., Калязин В.А.</i>	44
Исследование сорбционных свойств целлюлозы, модифицированной надиковым ангидридом	
<i>Кострюков С.Г., Чистякова М.Н., Холопов И.Д.</i>	46
Исследование строения альгината натрия с помощью ЯМР ¹³С спектроскопии продуктов его кислотного гидролиза	
<i>Кострюков С.Г., Однополов А.А., Петров П.С.</i>	47
Получение древесно-полимерного композита с использованием изоцианатов	
<i>Кострюков С.Г., Андронов К.А., Сигачев А.Ф.</i>	49

Симметричные бис-имидазолы – перспективные электрохимические материалы для устройств преобразования энергии	
<i>Кострюков С.Г., Долганов А.В., Козлов А.Ш., Пряничникова М.К., Танасейчук Б.С</i>	50
Исследование антипролиферативного эффекта пирона на модели адьювантного артрита крыс	
<i>Котегов В.П., Разумова М.Ю., Малкова Я.Г., Сульдин А.С.</i>	51
Исследование антипролиферативного эффекта пирона на модели бумажной гранулёмы крыс	
<i>Котегов В.П., Разумова М.Ю., Пучнина С.В., Маркова Л.Н.</i>	54
Исследование антиэкссудативного эффекта пирона на модели каррагенинового воспаления лапы крыс	
<i>Котегов В.П., Разумова М.Ю., Андреев А.И., Апушкин Д.Ю., Сульдин А.С.</i>	56
Исследование антиэкссудативного эффекта пирона на модели уксусного перитонита крыс	
<i>Котегов В.П., Разумова М.Ю., Малкова Я.Г., Пучнина С.В.</i>	58
2-Амино-4<i>H</i>-хромен-3-карбонитрилы в реакции манниха	
<i>Котлова И.А., Доценко В.В.</i>	61
Синтез 2-амино-бут-1-ен-1,1,3-трикарбонитрилов восстановлением арилметиленпроизводных димера малононитрила	
<i>Котлова И.А., Доценко В.В.</i>	62
Синтез 3-(фуран-2-ил)-3-(2-нитрофенил)-1-арилпропан-1-онов реакцией сопряженного присоединения.	
<i>Кузнецов И.Д., Макаров А.С., Меркушев А.А.</i>	63
Особенности взаимодействия солей пиразол-3(5)-диазония с 4-гидрокси-2<i>H</i>-хромен-2-оном и изохроман(ди)онами	
<i>Леденева И.В., Раарунирина Л.С., Шихалиев Х.С.</i>	64
Биологическая активность продуктов взаимодействия 3-арилпирроло[1,2-с][4,1]бензоксазин-1,2,4-трионов с ароматическими гетероароматическими тиосемикарбазами	
<i>Лукманова Д.Н., Дмитриев М.В., Машевская И.В., Масливец А.Н.</i>	65
Синтез 2-замещенных 5-арил-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2<i>H</i>-пиридо[4,3,2-<i>de</i>]циннолин-3-онов	
<i>Лысцова Е.А., Городилова А.В., Истомина М.И., Руденко Д.А., Глушков В.А., Шуров С.Н.</i>	66
Деароматизация фурана в разработке одnoreакторных методов синтеза конденсированных гетероциклов	
<i>Макаров А. С., Учускин М. Г.</i>	68
Диоксогетероциклы – новые данные	
<i>Масливец А.Н.</i>	69
Синтез и исследование свойств 9-акридинкарбоновых кислот на основе флороглюцина и метилфлороглюцина	
<i>Мелешенкова В.В., Кузнецов Д.Н.</i>	70
Исследование кинетики комплексообразования рубаната платины (IV)	
<i>Мельник Е.А., Холмогорова А.С., Неудачина Л.К.</i>	71
Методы синтеза замещенных 5<i>H</i>-пиридо[3,2-<i>b</i>]индолов	
<i>Меркушев А.А.</i>	72
Реакции азометинилидов, генерируемых из 1<i>H</i>-пиррол-2,3-дионон и пролина	
<i>Мороз А.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.</i>	73

Использование реакций дециклизации, рециклизации и термоллиза 5-арилфуран-2,3-дионов с моно – , би – и полифункционализированными аминами для получения соединений с биологической активностью	
<i>Некрасов Д. Д.</i>	74
Синтез новых производных индено[1,2-<i>b</i>]пирролов и индено[1,2-<i>c</i>]пиридазинов	
<i>Носова Н.В., Ильина К.Д., Янкин А.Н., Дмитриев М.В., Гейн В.Л.</i>	78
Взаимодействие N'-(арилметилен)-2-оксо-2<i>H</i>-хромен-3-карбогидразидов с метиловым эфиром 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинком	
<i>Рудин А.А., Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В.</i>	80
Получение новых производных никотиновой кислоты в качестве потенциальных лигандов для синтеза люминесцентных комплексов	
<i>Русских А.А., Доценко В.В.</i>	83
Синтез новых производных пиридин-3-карбоновой кислоты как потенциальных лигандов для получения люминесцентных комплексов	
<i>Русских А.А., Доценко В.В.</i>	85
Трехкомпонентная реакция 1<i>H</i>-пиррол-2,3-диона с малононитрилом и енаминами	
<i>Сабитов А.А., Сальникова Т.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.</i>	85
Трехкомпонентные реакции 1<i>H</i>-пиррол-2,3-дионов	
<i>Сальникова Т.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.</i>	87
Синтез (5-метил-7-арил-4,7-дигидротетразоло[1,5-<i>a</i>]-пиримидин-6-ил)(фенил)-метанонов и оценка их анальгетической активности	
<i>Стариков А.Л., Прудникова А.Н., Рудакова И.П., Гейн В.Л.</i>	88
Андрейчиков Взаимодействие эфиров 5-ацил-4-пирон-2-карбоновых кислот с аминами как метод получения открыто-цепных поликарбонильных структур	
<i>Стебеньков В.Д., Обыденнов Д.Л., Хамматова Л.Р., Сосновских В.Я.</i>	89
Использование масс-спектрометрии для оценки строения и свойств продуктов реакции β-диоксосоединений с замещенными 4-,5-,6-,7-аминоиндолами	
<i>Степаненко И.С., Ямашкин С.А.</i>	90
Синтез спироазетидинонов, содержащих при атоме азота 3-гидроксифенильный заместитель, реакцией Реформатского	
<i>Субботина Д.Ю., Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В.</i>	91
Дециклизация гидразонов 5-<i>трет</i>-бутил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием гидразидов гидроксibenзойных кислот	
<i>Сюткина А.И., Игидов Н.М., Чащина С.В.</i>	92
Взаимодействие N-замещенных пирролохиноксалинтрионов с 2-оксиндолом и гидразоном изатина	
<i>Топанов П.А., Машевская И.В., Масливец А.Н., Дмитриев М.В.</i>	93
Реакция окислительной рециклизации замещенных фуранов в синтезе функционализированных индолов и карбазолов	
<i>Учускин М.Г.</i>	94
Рециклизации пирроло[2,1-<i>a</i>][1,4]оксазинтрионов под действием 1,4-S,N- и 1,4-N,N-бинуклеофилов	
<i>Третьяков Н.А., Масливец А.Н.</i>	95
Трехкомпонентный синтез альфа-(2-нитрофенил)фурфуриламинов	
<i>Цвеер И.В., Учускин М.Г., Меркушев А.А.</i>	96
Защитное действие и адсорбция некоторых производных тиадиазола в условиях кислотной коррозии малоуглеродистой стали	
<i>Шеин А.Б., Полковников И.С., Пантелеева В.В.</i>	97

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ



АНДРЕЙЧИКОВ
Юрий Сергеевич
(16 сентября 1934 – 12 февраля 1998)



Ю.С.Андрейчиков родился в г. Перми. В 1958 г. он с отличием окончил химический факультет Пермского государственного университета. В 1958-1960 гг. работал научным сотрудником ВНИИОСуголь. В 1965 г. Юрий Сергеевич окончил аспирантуру на кафедре органической химии Пермского государственного университета и защитил кандидатскую диссертацию "Сложные эфиры α -оксо- и α -оксикислот ацетиленового ряда".

В 1965-1987 гг. Ю.С.Андрейчиков - ассистент, старший преподаватель, доцент кафедры органической химии, заведующий кафедрой токсикологической, а затем органической химии, заведующий лабораторией синтеза биологически активных соединений и реактивов Пермского

фармацевтического института.

В 1986 г. Юрий Сергеевич защитил докторскую диссертацию на тему "Синтез и химические превращения 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов". За время работы Юрия Сергеевича в Пермском фарминституте под его руководством было получено 36 авторских свидетельств на изобретения, подготовлено 25 кандидатов и докторов наук, развернуты хозяйственные работы. В 1987-1991 гг. Ю.С.Андрейчиков – профессор, заведующий кафедрой химии природных и биологически активных соединений ПГУ, которую унаследовал от её создателя И.С.Бердинского, заведующий лабораторией Института технической химии УрО АН СССР.

С 1991 по 1998 гг. Юрий Сергеевич возглавлял кафедру органической химии ПГУ (в которую вошла кафедра природных и биологически активных соединений), приняв её от И.И.Лапкина. Областью научных интересов Ю.С.Андрейчикова являлись поликарбонильные соединения (α,γ -дикетокислоты и их функциональные производные), пятичленные диоксогетероциклы (2,3-дигидро-2,3-фуран-и пирролдионы, 4,5-дигидро-4,5-пиразолдионы), биологически активные соединения. Проведенные под его руководством исследования 5-арилфуран-2,3-дионон обнаружили ранее неизвестные особенности поведения гетероциклических соединений, раскрыли механизмы их реакций, а также привели к получению новых классов соединений, отличающихся высокой биологической активностью. С приходом Ю.С. Андрейчикова на кафедре возникло новое научное направление: химия пятичленных диоксогетероциклов. По этой тематике работали С.Н. Шуров, Д.Д. Некрасов, В.В. Залесов, А.Н.Масливец, И.В.Машевская и ряд других ученых.

Юрий Сергеевич - научный редактор и соавтор монографии "Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов" (1994), автор более 600 научных работ, в том числе 300 авторских свидетельств СССР и патентов Российской Федерации.

47 его учеников стали кандидатами химических или фармацевтических наук, 11 – докторами химических наук. Ю.С. Андрейчиков является создателем и признанным лидером школы химиков-гетероциклистов на Западном Урале. Его работы хорошо известны у нас в стране и за рубежом. В 1997 г. Ю.С.Андрейчиков был удостоен звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

С.И.Рогожников

Профессор Юрий Сергеевич Андрейчиков. К 85-летию со дня рождения¹

Шуров С.Н.

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, seshurov@yandex.ru

Юрий Сергеевич Андрейчиков родился 15 сентября 1934 года в семье врачей Сергея Никитовича Андрейчикова и Иды Юрьевны Берхиной. После окончания с серебряной медалью школы №9 г. Перми в 1953 году он поступил на химический факультет Пермского государственного университета, который закончил в 1958 году. С 1958 по 1960 годы Юрий Сергеевич работал научным сотрудником ВНИИОСуголь в Перми. В 1961 году он поступил в аспирантуру при кафедре органической химии ПГУ, а в 1965 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сложные эфиры оксо- и оксикислот ацетиленового ряда» (руководитель – профессор, доктор химических наук Иван Иванович Лапкин). С 1965 по 1987 годы Юрий Сергеевич работал в Пермском государственном фармацевтическом институте (ПГФИ, в настоящее время Пермская государственная фармацевтическая академия) ассистентом, старшим преподавателем, доцентом кафедры органической химии, а затем заведующим кафедрами токсикологической и органической химии. В ПГФИ Юрий Сергеевич создал хозрасчетную лабораторию синтеза биологически активных соединений и реагентов, которая снабжала многие научные учреждения СССР реактивами для ЯМР спектроскопии. Одновременно сотрудники лаборатории вели исследования химического поведения ароилпировиноградных кислот и их лактонов – 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов, синтезировав большое количество соединений, проявляющих противомикробную, анальгетическую, противовоспалительную и другие виды биологической активности. Большинство сотрудников этой лаборатории защитили кандидатские диссертации под руководством Ю.С.Андрейчикова.

В 1986 году он защитил диссертацию на соискание степени доктора химических наук на тему «Синтез и химические превращения 5-арил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов». В 1987 году Юрия Сергеевича пригласили в Институт органической (ныне технической) химии УрО РАН, где он возглавил лабораторию активных реагентов. В это же время он был избран заведующим кафедрой природных и биологически активных соединений, а в 1993 году Юрий Сергеевич полностью перешел на работу в ПГУ, став заведующим кафедрой органической химии. Под его руководством на кафедре начали преподаваться новые дисциплины, возникло новое научное направление, связанное с химией пятичленных 2,3-диоксогетероциклов. В 1994 году под редакцией Юрия Сергеевича вышла первая на русском языке монография, посвященная 2,3-диоксогетероциклам. Круг его научных интересов был чрезвычайно широк. Юрия Сергеевича интересовали синтез и свойства поликарбонильных и гетероциклических соединений, их биологическая активность, кинетика химических реакций, квантовая химия. Он выступал с докладами о проводимых исследованиях не только в СССР, но и за границей: в Ягеллонском университете (Краков, Польша), университете Карла Францена (Грац, Австрия), участвовал в научных конференциях в Киото (Япония), Тайбее (Тайвань).

12 февраля 1998 г. Юрий Сергеевич скоропостижно скончался в возрасте 64 лет. За годы активной работы им и его учениками было опубликовано более 600 научных работ в престижных отечественных и зарубежных журналах, в том числе 300 авторских свидетельств СССР и патентов РФ. Среди учеников Юрия Сергеевича 11 докторов и 47 кандидатов химических и фармацевтических наук, работающих в ВУЗах и институтах г.Перми.

Исследование пятичленных 2,3-диоксогетероциклов, начатые под руководством Ю.С.Андрейчикова, успешно продолжают на кафедре органической химии ПГНИУ его учениками.

Efficient Antibacterial and Low Cytotoxic Potential of Silver Nanoparticles Produced Instantaneously Using Dimeric Gallate²

Lalit Yadav, Krishan Kumar, Bharti Rajesh K. Shymmlal, Sandeep Chaudhary*

Laboratory of Organic and Medicinal Chemistry, Department of Chemistry,

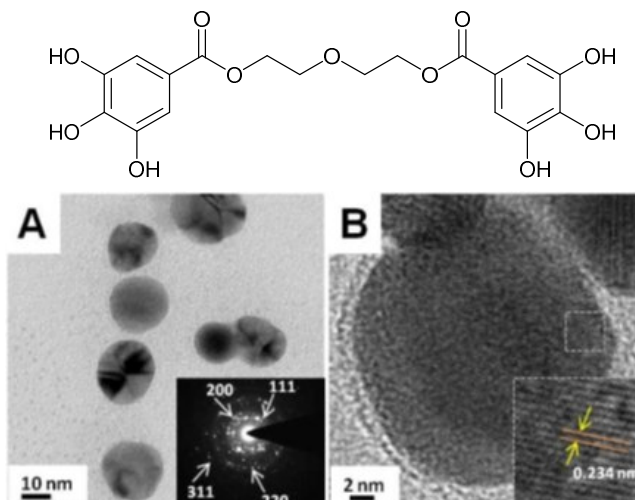
Malaviya National Institute of Technology, Jawaharlal Nehru Marg, Jaipur-302017, India

Email: schaudhary.chy@mnit.ac.in

Keywords: Antibacterial, Digallate, Gallic acid, Low Cytotoxicity, Silver nanoparticles.

Abstract: Significant attention has been paid for the development of pharmaceutically important metal nanoparticles such as silver (Ag), and gold (Au) nanoparticles¹⁻² AgNPs have also been suggested as promising anticancer nanomaterial in different cancer types³. Gallic acid and its various synthetic derivatives have been reckoned to be potential therapeutic agents and reported to possess various activities of pharmacological importance, namely antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant and selective anticancer activities.⁴⁻⁵ The oxidation of phenol groups in gallic acid is the key reaction to reduce silver ions resulting in the silver nanoparticles.⁶

In this study we reports the instantaneous synthesis of stable silver nanoparticles (AgNPs) at room temperature using a digallate (DG) derivative linked through hydrophilic oxyethylene spacer.



The Digallate acted as a very strong reducing and stabilizing agent as it reduced Ag ions in an aqueous media into Ag nanoparticles (DG-AgNPs) instantaneously at room temperature. The DG-AgNPs were characterized by UV/Vis, XPS, XRD, HR-TEM, SEM, AFM, DLS and zeta potential measurements and were evaluated for their antibacterial potential against four different strains (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces griseus* and *Bacillus subtilis*). It demonstrated strong inhibitory activity with minimum inhibitory concentrations (MIC) ranging from 4.0-6.0 µg/ml against all the tested bacterial strains. Optical density (OD) measurements and live/dead cell staining assay revealed significant antibacterial action of DGAgNPs. The MTT based cytotoxicity, cellular morphology and nuclear staining analysis of NIH 3T3 cells (fibroblasts) suggested DG-AgNPs to be relatively safe. Concisely, relatively non-toxic AgNPs have been produced

rapidly at room temperature using dimeric gallate and suggested as effective and promising antibacterial agent for pharmaceutical applications. The details of the study will be presented.

References

- [1] J. T. Seil, T. J. Webster, *Int. J. Nanomed.* **2012**, 7, 2767–2781.
- [2] T. Ahmad, I. A. Wani, N. Manzoor, J. Ahmed, A. M. Asiri, *Colloid Surf. B: Biointerfaces* **2013**, 107, 227–234.
- [3] L. Wei, J. Lu, H. Xu, A. Patel, Z. S. Chen, G. Chen, *Drug Discov. Today* **2015**, 20, 595–601.
- [4] A. Borges, C. Ferreira, M. J. Saavedra, M. Simoes, *Microb. Drug Resist.* **2013**, 19, 256–265.
- [5] M. Daglia, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2012**, 23, 174–181.
- [6] G. A. Martinez-Castanon, N. Nino-Martinez, F. Martinez-Gutierrez, J. R. Martinez-Mendoza, F. Ruiz, *J. Nanopart. Res.* **2008**, 10, 1343–1348.

Transition Metal-Free Terminal Alkyne Activation: A Rapid Access to Pharmaceutically Privileged Scaffolds³

Mohit K. Tiwari, Lalit Yadav, Bharti Rajesh K. Shyamlal, Sandeep Chaudhary*

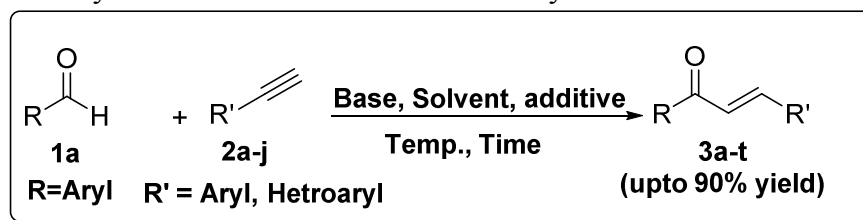
Laboratory of Organic and Medicinal Chemistry, Department of Chemistry, Malaviya National Institute of Technology Jaipur, Jawaharlal Nehru Marg, Jaipur-302017, India
Email: schaudhary.chy@mnit.ac.in

Keywords: Transition metal-free coupling, α,β -Unsaturated Ketones, Chalcones

Abstract: α,β -unsaturated ketones are pharmaceutically-advantaged structures found in various natural products.¹ Traditionally α,β -unsaturated ketones/*E*-chalcones are prepared using strong base mediated Aldol condensation, palladium catalysed cross coupling between carbonyl and aryl or carboxylic acid, Sonogashira coupling reaction and carbonylative Heck coupling. Unfortunately, all these strategies² regularly depend on stoichiometric measures of solid bases or poisonous transition-metal catalysts and experience the ill effects of restricted practical utility.

Quaternary ammonium catalyzed framework give a response to this issues, however, indicates a couple of cases of *E*-chalcones.³ CsOH-catalyzed framework⁴ by methods for a syringe pump strategy and cesium carbonate interceded decarboxylative coupling⁵ the two frameworks are utilized for primary propargyl alcohols synthesis. Yet, these methods are failed to impact on aromatic carbonyl compounds (Scheme 1h). Therefore, to overcome these drawbacks, an elective transition metal-free mild, and fast methodology on traditional technique is still the area of interest.

Herein, we report a one-pot synthesis of α,β -unsaturated ketones/*E*-chalcones by means of a terminal alkyne activation reaction in excellent yield.



References

- [1] (a) N. K. Sahu, S. S. Balbhadra, J. Choudhary and D. V. Kohli, *Curr. Med. Chem.*, 2012, 19, 209–225; recent examples, see: (b) R. Kachadourian, B. J. Day, S. Pugazhenti, C. C. Franklin, E. Genoux-Bastide, G. Mahaffey, C. Gauthier, A. D. Pietro and A. Boumendjel, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 1382–1388.

- [2] (a) C. Thebtaranonth and Y. Thebtaranonth in *The Chemistry of Enones*, Vol. 29 (Eds.: S. Patai and Z. Rappoport), Wiley, New York, 1989, pp. 199–280; (b) X.-F. Wu, H. Neumann, A. Spannenberg, T. Schulz, H. Jiao and M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14596–14602; (c) Y. Shang, X. Jie, J. Zhou, P. Hu, S. Huang and W. Su, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, *52*, 1299–1303.
- [3] T. Ishikawa, T. Mizuta, K. Hagiwara, T. Aikawa, T. Kudo, S. Saito, *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 3702–3705.
- [4] D. Tzalis; P. Knochel. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1463–1465.
- [5] F. M. Irudayanathan, J. Kim, K. H. Song, S. Lee. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1148 – 1154.

Novel 2-(3-Indolo)-Pyridine Fused Heterocycles As A New Class Of Antifungal Agents: Design, Synthesis, Structure-Activity Relationship And *In Silico* Molecular Docking Studies⁴

Nawal K. Sahu,^a Pradeep K. Jaiswal,^a Vashundhra Sharma,^a Manas Mathur,^b and Sandeep Chaudhary^{a,*}

^aLaboratory of Organic and Medicinal Chemistry, Department of Chemistry, Malaviya National Institute of Technology, Jawaharlal Nehru Marg, Jaipur-302017, India.

^bDepartment of Botany, University of Rajasthan, Jawaharlal Nehru Marg, Jaipur-302004, India.

Fax: 911412529029; Tel: 911412713319. E-mail: schaudhary.chy@mnit.ac.in

Abstract: Pyridine nucleus including substituted alicyclic[*b*]-fused pyridines, as a part or as a whole, constitutes the core of a large family of natural products, bioactive pharmaceuticals, vitamins, alkaloids, chiral ligands and functional materials^{1,2} and are endowed with a wide range of biological activities³ as shown by a few pharmaceutically privileged molecules **1a-e**. (Figure 1). Organocatalysis has received tremendous attention from synthetic chemists to catalyze transition-metal free reactions to construct various natural products, pharmaceuticals, and organic materials during the last two decades because of its several advantages such as selectivity, safety, ease of handle and economic perspectives.⁴

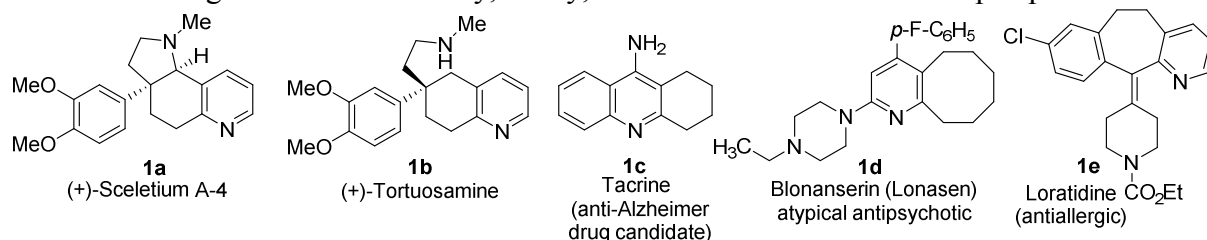
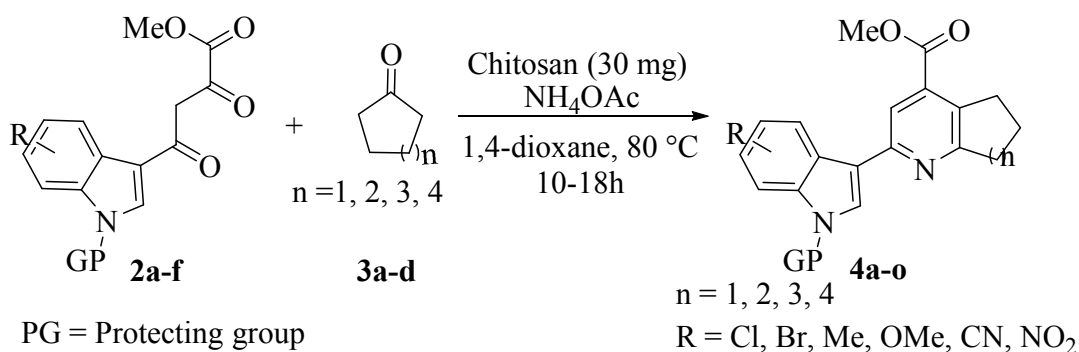


Figure 1. Structure of few pharmaceutically privileged molecules **1a-e** having functionalized alicyclic[*b*]-fused pyridines.

A new class of antifungal agents i.e., 2-(3-indolo)-pyridine fused heterocycles **4a-o**, have been synthesized via an unprecedented, organocatalytic, regioselective, modified Guareschi-Thorpe type protocol from easily accessible starting materials **2a-f** and **3a-d** in the presence of ammonium acetate (NH₄OAc) using chitosan as organocatalyst in moderate to good yields.⁵ All the synthesized compounds were assessed for their *in vitro* antifungal activity against *Aspergillus Niger* and *Candida Albicans* fungal strains taking ketoconazole as standard drug.⁶ Many of the compounds showed promising antifungal activity in comparison to the standard drug ketoconazole (MIC = 6.25 µg/mL). The structure-activity relationship studies have been carried out which were validated by *in silico* molecular docking analysis. To the best of our knowledge, this is the first report of novel 2-(3-indolo)-pyridine fused heterocycles having promising anticancer activity. The details of the study will be presented.



References

- [1] (a) Lin, Y.; Yang, X.; Pan, W.; Rao, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, pp 2304–2307, and references cited therein. (b) Kiuru, P.; Yli-Kauhaluoma, J. *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2011**, pp 267–297.
- [2] (a) Jones, G. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Elsevier Science, Oxford, 1996, Vol. 5.05, pp167-243. (b) Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043-6061. (c) Movassaghi, M.; Hill, M. D. Ahmad, O. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10096–10097.
- [3] (a) Hu, Y. -Q.; Zhang, S.; Zhao, F.; Gao, C.; Feng, L. -S.; Lv, Z. -S.; Xu, Z.; Wu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *133*, 255-267. (b) Yamada, O.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7747-7750. (c) Wagstaff, A. J.; McTavish, D. *Drugs Aging* **1994**, *4*, 510-540.
- [4] List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5415, and references cited therein.
- [5] Jaiswal, P. K.; Sharma, V.; Mathur, M.; and Chaudhary, S. *Org. Lett.*, **2018**, *20* (19), 6059-6063.
- [6] (a) Reddy, P. M.; Ho, Y. P.; Shanker, K.; Rohini, R.; Ravinder, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2621-2625. (b) Cruickshank, R.; Duguid, J. P.; Marmion, B. P.; Swain, R. H. A. *Medical Microbiology*, Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York, 12th ed., **1975**, Vol. II, 96–150.

Efficacious fungicidal potential of composite derived from nano-aggregates of Cu-Diclofenac complexes and ZnO nanoparticles⁵

Bharti Rajesh Kumar Shyamal,^a Krishan Kumar,^a Aarohi Gupta,^a Manas Mathur,^b Ajit K. Swami,^b Sandeep Chaudhary^{a,*}

^aLaboratory of Organic and Medicinal Chemistry, Department of Chemistry, Malaviya National Institute of Technology, Jawaharlal Nehru Marg, Jaipur 302017, India

^bDepartment of Advance Molecular Microbiology, Seminal Applied Sciences Pvt. Ltd., Jaipur 302015, India. E-mail: schaudhary.chy@mnit.ac.in

Keywords: ZnO nanoparticles, diclofenac, copper complexes, composite, antifungal, nano-aggregates.

Abstract: The composite-based formulations have appeared as prominent “antimicrobial materials” because it provide superior antimicrobial efficacy than single component based therapeutic formulations. Herein, we report the synergistically enhanced antifungal activity of the composite developed from self-assembled nano-aggregates of copper complexes of non steroidal anti-inflammatory drug, diclofenac (Cu-Dc) in combination with zinc oxide (ZnO) nanoparticles.

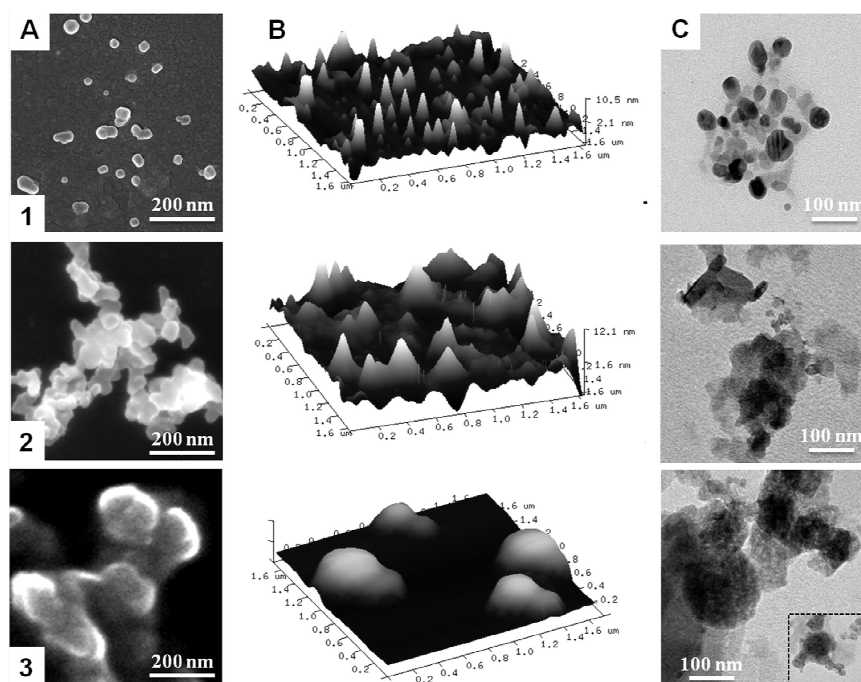


Fig.1. The columns A, B and C represent SEM, three-dimensional AFM and TEM images respectively. The rows 1, 2 and 3 represent morphological analysis of ZnO nanoparticles, self-assembled Cu-Dc complexes and the fabricated composite (Cu-Dc/ZnO) at w/w ratio of 1:0.5 respectively.

The composites (ZnO-Cu-Dc) were prepared at different weight ratios (Cu Dc/ZnO; 1:0.125–1:2) and characterized thoroughly by means of transmission electron microscopy (TEM), scanning electron microscopy (SEM), atomic force microscopy (AFM), fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR) and dynamic light scattering (DLS) measurements which revealed them to be nanostructured aggregates. The composite mediated treatments showed substantially increased zones of inhibition in agar well-diffusion method against a human pathogenic fungus (*Candida albicans*) and three plant pathogenic fungi (*Penicillium funiculosum*, *Aspergillus niger* and *Fusarium oxysporum*). Notably, the individual treatments using the respective concentrations of ZnO nanoparticles did not show any inhibitory activity against all the fungal strains. Optical density measurements profiled maximum reduction in fungal growth for composite treatment when compared to that of ZnO nanoparticles and Cu-Dc complexes alone. The morphological analysis of fungal cell growth by SEM and optical microscopic studies evidenced maximum deformation of biofilm mass for composite mediated treatment. Concisely, the ZnO-Cu-Dc, a composite system has been developed which can be utilized as an effective formulation.

References

- [1] J.T. Seil, T.J. Webster, *Int. J. Nanomed.*, **2012**, 7, 2767–2781.
- [2] S.M. Dizaj, F. Lotfipour, M. Barzegar-Jalali, M.H. Zarrintan, K. Adibkia, *Mater. Sci. Eng.*, **2014**, 44, 278–284.
- [3] S. Parham, D.H.B. Wicaksono, S. Bagherbaigi, S.L. Lee, H. Nur, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2016**, 63, 385–393.
- [4] A.F. Halbus, T.S. Horozov, V.N. Paunov, *Adv. Colloid, Interf. Sci.*, **2017**, 249, 134–148.
- [5] Y. Zhang, T.R. Nayak, H. Hong, W. Cai, *Curr. Mol. Med.*, **2013**, 13, 1633–1645.
- [6] R. Kumar, A. Umar, G. Kumar, H.S. Nalwa, *Ceram. Int.*, **2017**, 43, 3940–3961.

One-pot Chemo/Regio-Selective Synthesis of a Library of Functionalized Spirooxindole from Nitrostyrene as starting materials: An attempt towards potential anticancer agents⁶

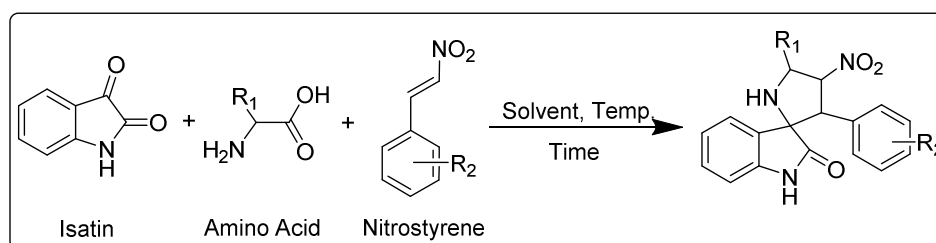
Richa Sharma, Lalit Yadav, Sandeep Chaudhary*

Laboratory of Organic and Medicinal Chemistry, Department of Chemistry, Malaviya National Institute of Technology, Jawaharlal Nehru Marg, Jaipur-302017, India

Email: schaudhary.chy@mnit.ac.in

Keywords: Spirooxindole, 1,3-dipolar cycloaddition, azomethine ylide

Abstract: 1,3-dipolar cycloaddition is responsible for the synthesis of many five membered heterocyclic structures¹. Spirooxindoles, which contain 5-membered heterocyclic ring can also be synthesized through 1, 3-cycloaddition. The framework present in spirooxindoles core is part of large number of bioactive, naturally occurring alkaloids and medicinally important compounds²⁻³. For example, the naturally occurring (-) horsfiline, (+)-elacomine, alstonisine, and spirotryptostatin A&B comprises of spirooxindole skeletal core.⁴⁻⁵ A wide range of biological activities such as antitubercular, antitumor, antibiotic, antibacterial, anti-infective activity etc. were reported in these compounds⁵⁻⁸.



Due to the interesting & remarkable bioactivities of spirooxindole compounds, herein, we report the development of an efficient chemo/regio-selective synthesis of novel, functionalized spirooxindoles skeletons via in-situ generated azomethine ylide from isatin & α -amino acid which, subsequently, underwent 1,3-dipolar cycloaddition reaction with several nitro-styrene under mild conditions affording spirooxindoles in good yields.

References

- [1] Chen, G.; Yang, J.; Gao, S.; He, H.; Li, S.; Di, Y.; Chang, Y.; Lu, Y.; Hao, X. *Spinger Science*, **2011**, *16*, 151–156.
- [2] (a) Hilton, S. T.; Ho, T. C. T.; Pljevaljcic, G.; Jones, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2639-2641; (b) Yu, F.; Huang, R.; Ni, H.; Fan, J.; Yan, S.; Lin, J.; *Green Chem.* **2013**, *15*, 453-462.
- [3] (a) Marti, C.; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209-2219. (b) M, R.; W.; Cox, R. *J. Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 127-139.
- [4] (a) Cu, C. B.; Kakeya, H.; Okada, G.; Onose, R. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 55 527-533. (b) James, M. N. G.; Williams, G. J. B. *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 2407-2412.
- [5] Elderfield, R. C.; Gilman, R. E. *Phytochemistry*. **1972**, *11*, 339-343.
- [6] (a) Okita, T.; Isobe M. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 11143-11152. (b) Kornet, M. J.; Thio, A. P. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 892-898. (c) Thangamani, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 6120.
- [7] (a) Ranjithkumar, R.; Perumal, S.; Senthilkumar, P.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5731-5735. (b) Ranjithkumar, R.; Rajesh, S. M.; Perumal, S.; Banerjee, D.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 411-422.
- [8] Karthikeyan, S. V.; Devi Bala, B.; Alex Raja, V. P.; Perumal, S.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 350-353.
- [9] Dhandia, A.; Kumar, S.; Soni, P. *Eur. Chem. Bull.* **2013**, *2*, 1004-1008.

Metal-Templated Assembly of Heterocyclic Rings via Nucleophilic Cyclization of Cyclopropenes⁷

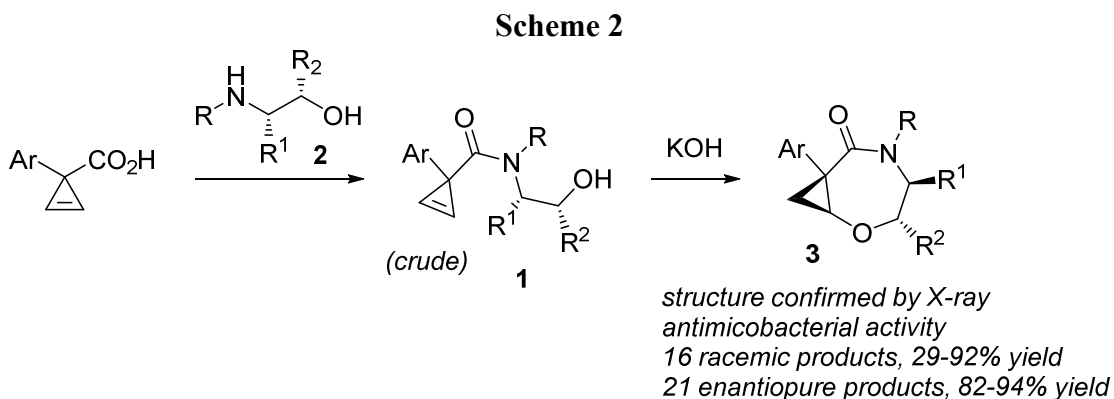
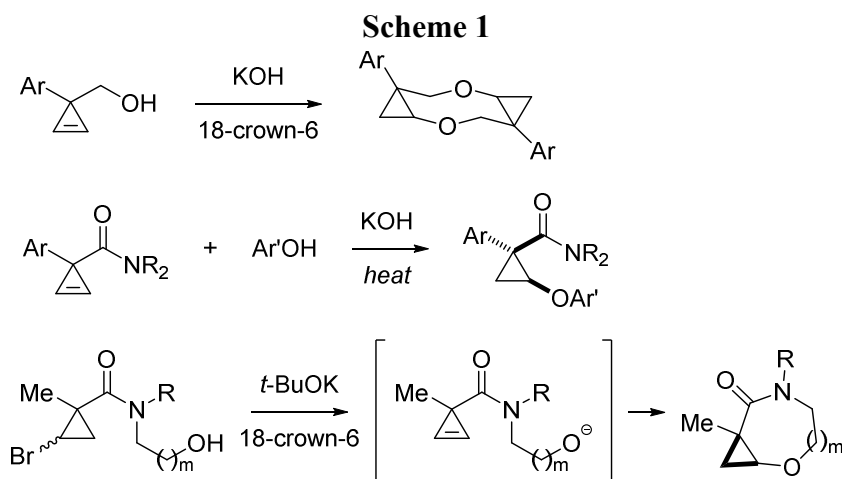
Michael Rubin^{1,2}, Vladimir Maslivets²

¹ Department of Chemistry, North Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation;

² Department of Chemistry, University of Kansas, Lawrence, KS, USA, mrubin@ku.edu

Advances in base-assisted additions of heteroatom-based nucleophiles to cyclopropenes provided access to novel stereodefined cyclopropane-fused heterocyclic scaffolds displaying promising biological activities.

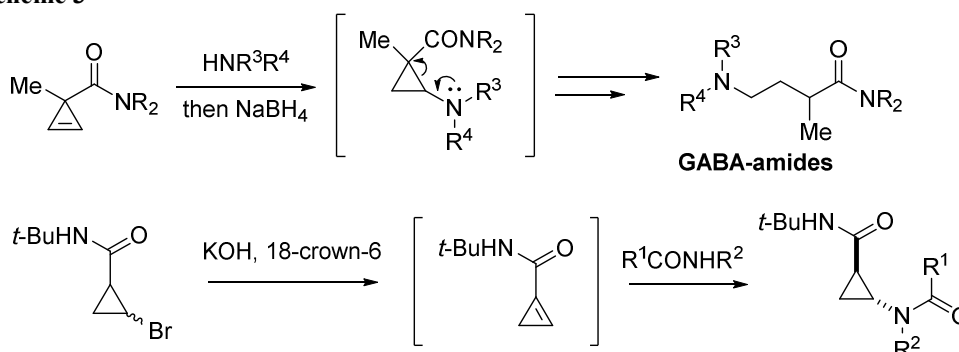
Both intramolecular [1, 2] and intermolecular [3, 4] diastereoselective addition of oxygen-based nucleophiles to cyclopropenes has been reported by our laboratory (Scheme 1). Herein, a novel highly modular method for the assembly of medium heterocycles **3** involving an intramolecular nucleophilic addition of chiral tethered alkoxides to prochiral cyclopropenes will be discussed (Scheme 2) [5]. The *exo-trig* nucleophilic cyclizations of readily available cyclopropene-3-carboxamides **1** derived from chiral aminoalcohols **2** (ephedrine, pseudoephedrine, or *N*-protected aminoalcohols derived from natural α -aminoacids) were shown to proceed very efficiently and in a highly diastereoselective fashion, affording bicyclic products in enantiopure form. The biological profile exhibited by some of these unique chiral cyclopropane-fused medium-sized heterocycles (**3**) is characterized by promising activity against *Mycobacterium abscessus*, a highly virulent chemotherapy-resistant mycobacterial pathogen, coupled with apparent low general toxicity against cultured human cells.



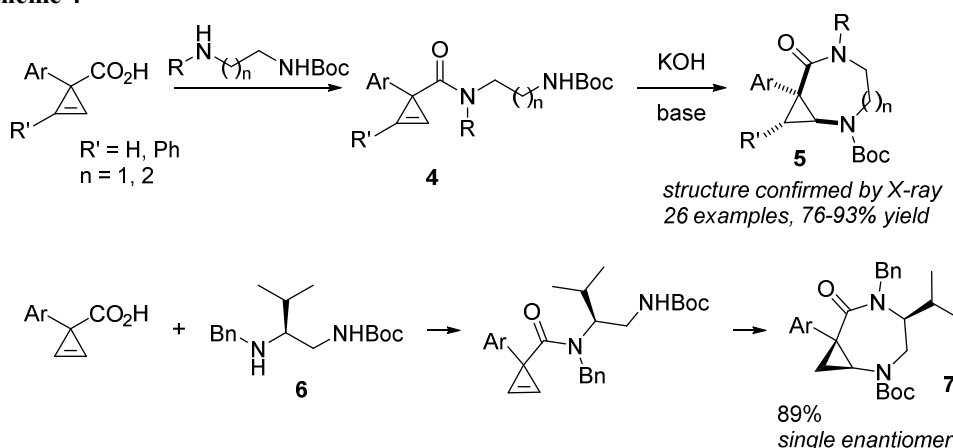
As we previously demonstrated, intermolecular addition of nitrogen-based nucleophiles to cyclopropenes can be carried out with [6] or without [7] subsequent ring opening of resulting cyclopropylamine derivatives (Scheme 3).

The employment of an appropriate protecting group at the amine function, acidifying the N-H bond in the precursor **4** and moderating the electron-donating character of the nitrogen atom in the resulting product **5** allowed for the development of the intramolecular ring-retentive version of this reaction (Scheme 4) [8]. The tethered *N*-nucleophilic species added to cyclopropenes in highly regio- and diastereoselective fashion providing expedited access to previously unknown 2,5-diazabicyclo[5.1.0]octan-6-ones (**5**, *n* = 1) and 2,6-diazabicyclo[6.1.0]nonan-7-ones (**5**, *n* = 2) as sole products in high yields. Utilization of chiral diamines **6** derived from natural aminoacids allows to obtain cyclopropane-fused medium-sized nitrogen-based heterocycles **7** in enantiomerically pure form.

Scheme 3



Scheme 4



We are grateful for the financial support by the Russian Science Foundation (grant #18-13-00238).

References

- [1] A. Edwards, T. Bennin, M. Rubina, M. Rubin. *RSC Adv.* **2015**, 5 (88), 71849.
- [2] P. Yamanushkin, M. Lu-Diaz, A. Edwards, N.A. Aksenov, M. Rubina, M. Rubin, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15 (38), 8153.
- [3] B. K. Alnasleh, W. M. Sherrill, M. Rubina, J. Banning, M. Rubin. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(20), 6906.
- [4] B. K. Alnasleh, M. Rubina, M. Rubin. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (47), 7494.
- [5] V. Maslivetc, D.N. Turner, K.N. McNair, L. Frolova, S. Rogelj, A.A. Maslivetc, N.A. Aksenov, M. Rubina, M. Rubin, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5650.
- [6] V. Maslivetc, M. Rubina, M. Rubin *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 2, 303.
- [7] J. E. Banning, J. Gentillon, P. G. Ryabchuk, A. R. Prosser, A. Rogers, A. Edwards, A. Holtzen, I. A. Babkov, M. Rubina, and M. Rubin, *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (15), 7601.
- [8] V. Maslivetc, L. Frolova, S. Rogelj, A. Maslivetc, M. Rubina, M. Rubin *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (22), 13743.

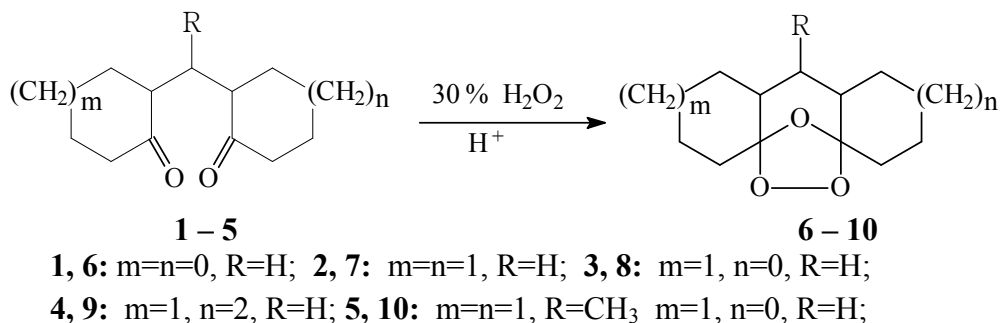
УСТНЫЕ И СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

Влияние стерических факторов на реакцию алициклических 1,5-дикетонов с пероксидом водорода⁸

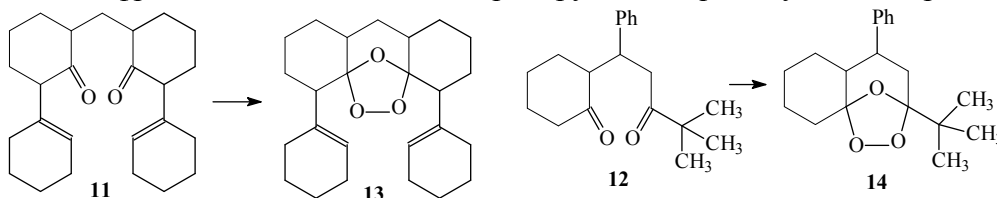
Акимова Т.И., Солдаткина О.А., Дудинова Н.А., Пилипенко А.В.
Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, ул. Суханова, 8;
akimova.ti@dvfu.ru

1,2,4-триоксоланы (озониды) - высокореакционноспособный класс соединений, обладающий высокой биологической активностью - антималярийной, противоопухолевой, антигельминтной. Озониды используются также в качестве инициаторов радикальной полимеризации.

1,2,4-триоксоланы (озониды) впервые были получены более ста лет назад взаимодействием непредельных соединений с озоном. На протяжении всего периода этот способ, а также появившийся в 90-х годах метод Грисбаума (тоже с использованием озона), были основными способами получения озонидов. Недавно на кафедре органической химии был разработан новый метод синтеза озонидов взаимодействием алициклических 1,5-дикетонов с пероксидом водорода [1]. Оригинальность метода состоит в том, что озониды образуются без применения озона. К настоящему времени уже получен ряд озонидов **6-10** на основе 1,5-дикетонов с 5-, 6-, 7-членными циклами [2]. Установлено, что среди алициклических 1,5-дикетонов легче всего реакция протекает с дикетоном **2**, содержащим 6-членные циклы. 1,5-Дикетоны с 5- и 7-членными циклами, в которых реакционная способность карбонильных групп понижена, вступают в реакцию труднее и с меньшими выходами.



Целью настоящего исследования явилось распространение данной реакции на 1,5-дикетоны, содержащие заместители в α -положении к карбонильной группе. Это позволило установить влияние стерических факторов на легкость протекания реакции с пероксидом водорода. В качестве объектов исследования взяты дикетоны **11** и **12**. Первый из них содержит объемные циклогексенильные заместители, а второй содержит алифатический фрагмент с классическим экранирующим *трет*-бутильным радикалом.



Реакцию проводили при 20 °С в эфирном или водно-спиртовом растворе при соотношении исходных веществ дикетон: H_2O_2 : HCl = 1:10:3. С дикетоном **11** реакция не доходит до конца, даже через 2 суток исходный дикетон присутствует в реакционной смеси. Тем не менее образуется озонид **13** с выходом 59%. С дикетоном **12** реакция идет быстрее и до конца, выход озонида **14** составляет 80%. Таким образом показано, что в связи с высокой реакционной способностью такого О-нуклеофила, как пероксид водорода, пространственные препятствия в виде циклогексенильных

заместителей только замедляют реакцию, не исключая ее, а *трет*-бутильный радикал вообще не препятствует нуклеофильному взаимодействию H_2O_2 с 1,5-дикетонами.

Строение всех полученных озонидов подтверждено данными спектров ИК и ЯМР ^1H и ^{13}C с DEPT-135 экспериментом.

Литература.

- [1] Акимова Т.И., Солдаткина О.А. Пат. 2578609 (2016). РФ // Бюл. 2016. № 9. С.5.
[2] Akimova T.I., Rybin V.G., Soldatkina O.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2019, 55(1), 101.

Оценка противомикробной активности 1-замещенных 4,4,4-тригалогенбутан-1,3-дионов⁹

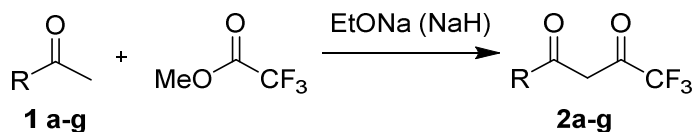
Баландина С.Ю., Лисовенко Н.Ю., Козлова Е.П., Смирнова К.П., Томилова Н.С.
Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614990,
Россия, г. Пермь, ул. Букирева, 15, bactericid@yandex.ru

В мире регистрируются миллионы случаев инфекционных заболеваний, которые поражают детей и взрослых не только в слаборазвитых или развивающихся странах, но и в странах с высоким уровнем жизни.

В последние десятилетия отмечается значительный рост резистентности к антимикробным препаратам. Появление устойчивых штаммов повышает частоту случаев неэффективного лечения, а также риск развития осложнений и смертности, а также обуславливает увеличение срока пребывания пациента в стационаре [1]. Вместе с тем, на сегодняшний день в большинстве регионов России, важнейшей задачей становится улучшение обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений качественными, высокоэффективными и доступными лекарственными средствами, поэтому вопрос синтеза новых биологически активных соединений и создание на их основе эффективных отечественных лекарственных препаратов в настоящее время весьма актуален.

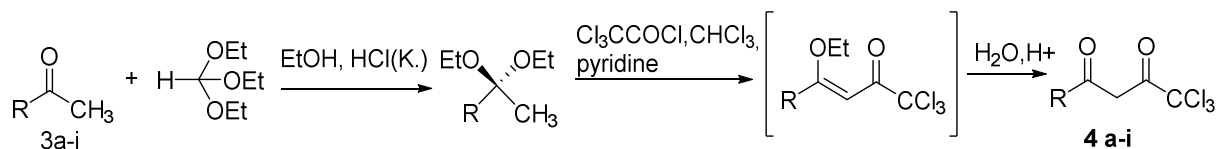
Ранее нами было показано, что 1-замещенные 4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионы проявляют антиноцицептивную и противомикробную активности [2]. В продолжение наших работ по поиску веществ, обладающих противомикробной активностью, мы расширили ряд 1-замещенных 4,4,4-тригалогенбутан-1,3-дионов с трихлор- и трифторметильными заместителями. Для этого нами по известным методикам [3,4] были синтезированы соединения **2 a-g** (схема 1) и соединения **4 a-j** (схема 2).

Схема 1



1,2: R= Ph (a), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (b), 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (c), 4- BrC_6H_4 (d), 4- ClC_6H_4 (e), 4- FArC_6H_4 (f), 2-thienyl (g).

Схема 2



3,4: R=Ph (a), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (b), 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (c), 2-thienyl (d), 2-naphthyl (e), 3,4- $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$ (f), 4- BrC_6H_4 (g), 4- ClC_6H_4 (h), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (i).

Изучение противомикробной активности было проведено на бактериальных клетках, дрожжевых и плесневых грибах. Нами использован метод двукратных серийных микроразведений в жидкой питательной среде Сабуро [5], основанный на

оценке ингибирования роста посредством измерения оптической плотности культуры с использованием спектрофотометра Epoch. Результаты оценивали с помощью программного обеспечения Gen 5, устанавливая зависимость показателей оптической плотности от роста клеток микроорганизмов в разных концентрациях химических соединений.

В ходе первичного скрининга синтезированных соединений, были обнаружены вещества (**2d,e; 4g,h**), обладающие высокой противомикробной активностью.

Таблица 1. Результаты исследований противомикробных свойств химических соединений (2d,e; 4g,h)

№ n/ n	Соединение	ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ, МКГ/МЛ, МИК									
		Бактерии			Дрожжевые грибы				Плесневые грибы		
		<i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	<i>ESCHERICHIA COLI</i>	<i>SALMONELLA ENTERITIDIS</i>	<i>CANDIDA ALBICANS</i>	<i>CANDIDA GLABRATA</i>	<i>CANDIDA TROPICALIS</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>
1	2d	3,12	25	6,25	12,5	50,0	12,5	12,5	6,25	25,0	25,0
2	2e	3,12	25	6,25	12,5	50,0	12,5	12,5	6,25	25,0	25,0
3	4g	3,12	100	6,25	6,25	6,25	3,12	6,25	3,12	3,12	12,5
4	4h	6,25	50	12,5	6,25	12,5	12,5	12,5	6,25	3,12	12,5
5	Диоксидин	62,5	3,9	7,8	—	—	—	—	—	—	—
6	Флуконазол	—	—	—	6,25	6,25	12,5	50,0	—	—	—

Примечание - "—" нет активности.

Из полученных данных следует, что бактериостатическая активность соединений **2d,e** (содержащих CF₃-группу), в отношении бактериальных культур *St. aureus*, *S. enteritidis* и *E. coli* на порядок выше, чем у соединений **4g,e**. Высокая ингибирующая активность соединений обнаружена в отношении грамположительных бактерий *St. aureus* в концентрации 3,12 мкг/мл, что значительно превосходит диоксидин. Напротив фунгистатическая активность соединений более выражена у соединений, **4g,e** (содержащих CCl₃-группу). В отношении дрожжевых грибов *Candida spp.* и плесневых грибов рода *Aspergillus spp.* соединения **4g,e** проявляют антифунгальную активность в диапазоне концентраций 3,12 -12,5 мкг/мл, что не только активнее соединений **2d,e**, но и сравнимо с препаратом флуконазол (в отношении *Candida spp.*). Таким образом, исследованные соединения, обладают высокой противомикробной активностью и являются перспективными для дальнейшего углубленного изучения с целью создания новых противомикробных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 17-43-590653)

Литература

- [1] Веселов А.В. Проблемы медицинской микологии. **2015**, 17(4), 18.
- [2] Лисовенко Н.Ю., Чемадунов Д.Г., Баландина С.Ю., Махмудов Р.Р. Хим.-фарм. журнал. **2017**, 51(3), 29.
- [3] I.C. Reid, M. Calvin J. Am. Chem. Soc. **1950**, 72(7), 2948.
- [4] Flores A.F.C., Martins M.J., Frigo L.M., Machado P. Synthetic Commun. **2012**, 42, 727.
- [5] Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ - М.: И-во Медицина, **2005**

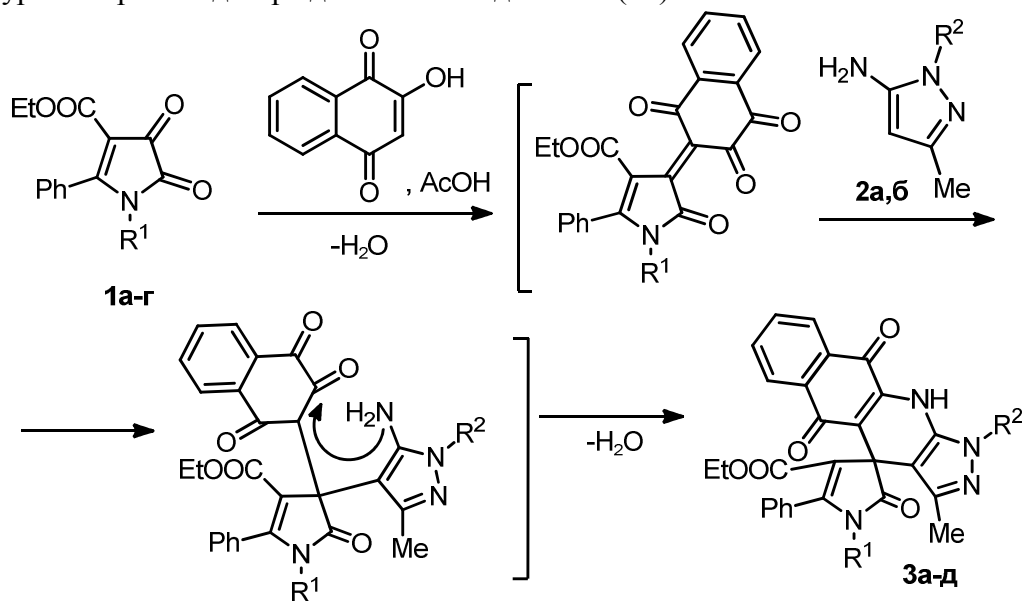
Трехкомпонентная конденсация 1*H*-пиррол-2,3-дионов с замещенными 5-амино-3-метил-1*H*-пиразолами и 2-гидроксинафталин-1,4-дионом¹⁰

Бушмелева Е.В., Кудымов В.К., Сальникова Т.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.
Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь,
Россия; e-mail: koh2@psu.ru

Ранее описано взаимодействие 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-енонами (шестичленными енаминами) и индан-1,3-дионом, представителем класса пятичленных карбоциклических енолов, с образованием замещенных спиро[индено[1,2-*b*]хинолин-10,3'-пирролов] [1].

В продолжение исследования трехкомпонентных реакций пирролдионов с енаминами и енолами нами изучено взаимодействие 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с замещенными 5-амино-3-метил-1*H*-пиразолами (пятичленными енаминами) и представителем класса шестичленных карбоциклических енолов – 2-гидроксинафталин-1,4-дионом.

При взаимодействии 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов (1а-г) с замещенными 5-амино-3-метил-1*H*-пиразолами (2а, б) и 2-гидроксинафталин-1,4-дионом в соотношении 1:1:1, проводимом путем кипячения раствора реагентов в безводном *n*-ксилоле в течение 11-12 ч (контроль ТСХ) в присутствии уксусной кислоты, образуются замещенные этил 3-метил-2',5,10-триоксо-5'-фенил-1,1',2',5,10,11-гексагидроспиро[бензо[*g*]пиразоло[3,4-*b*]хинолин-4,3'-пиррол]-4'-карбоксилаты (3а-д), структура которых подтверждена РСА соединения (3б).



1: R¹ = Ph (а), C₆H₄OMe-4 (б), Bn (в), C₆H₄Cl-4 (г); 2: R² = Ph (а), C₆H₄Me-4 (б); 3: R¹ = R² = Ph (а), R¹ = C₆H₄OMe-4, R² = Ph (б), R¹ = Ph, C₆H₄Me-4 (в), R¹ = Bn, R² = C₆H₄Me-4 (г), R¹ = C₆H₄Cl-4, R² = C₆H₄Me-4 (д)

Соединения (3а-д) – фиолетовые кристаллические вещества с высокими температурами плавления, легкорастворимые в ДМСО, ДМФА и галогеналканах, труднорастворимые в ацетоне, этаноле, этилацетате и нерастворимые в алканах и воде.

Общий вид молекулы (3б) представлен на рисунке.

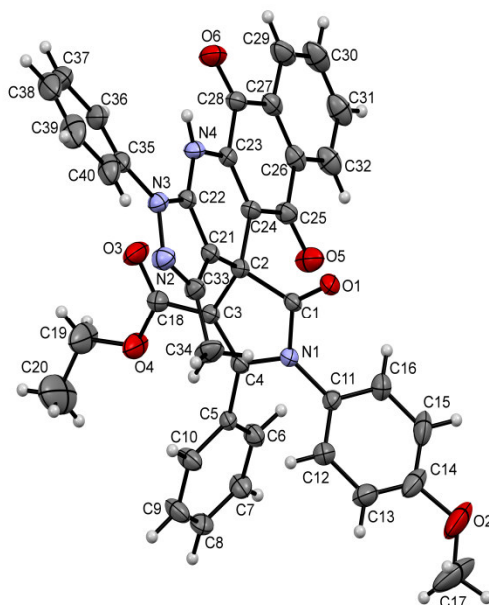


Рисунок. Молекулярная структура этил 3-метил-1'-(4-метоксифенил)-2',5,10-триоксо-1,5'-дифенил-1,1',2',5,10,11-гексагидроспиро[бензо[*g*]пиразоло[3,4-*b*]хинолин-4,3'-пиррол]-4'-карбоксилата (3б), согласно данным РСА

Образование соединений (3а-д) происходит, по-видимому, вследствие первоначальной конденсации кетонной карбонильной группы пирролдионов (1а-г) с 2-гидрокси-нафталин-1,4-дионом и последующего последовательного нуклеофильного присоединения группы β -СН и группы NH енаминофрагмента соединений (2а, б) к атому углерода в положении 3 и кетонной группе соответственно.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Пермского края.

Литература

- [1] M.V. Dmitriev, T.V. Salnikova, P.S. Silaichev, A.N. Maslivets. *Tetrahedron Letters*, Bonn, **2017**, 67.

Взаимодействие метил 1-бромциклогексанкарбоксилата с цинком и 5-арилметилен-1-фенилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионами¹¹

Вербицкая Т.Д., Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А.[@]

Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614990, Пермь, ул. Букирева, 15, vikro@ya.ru

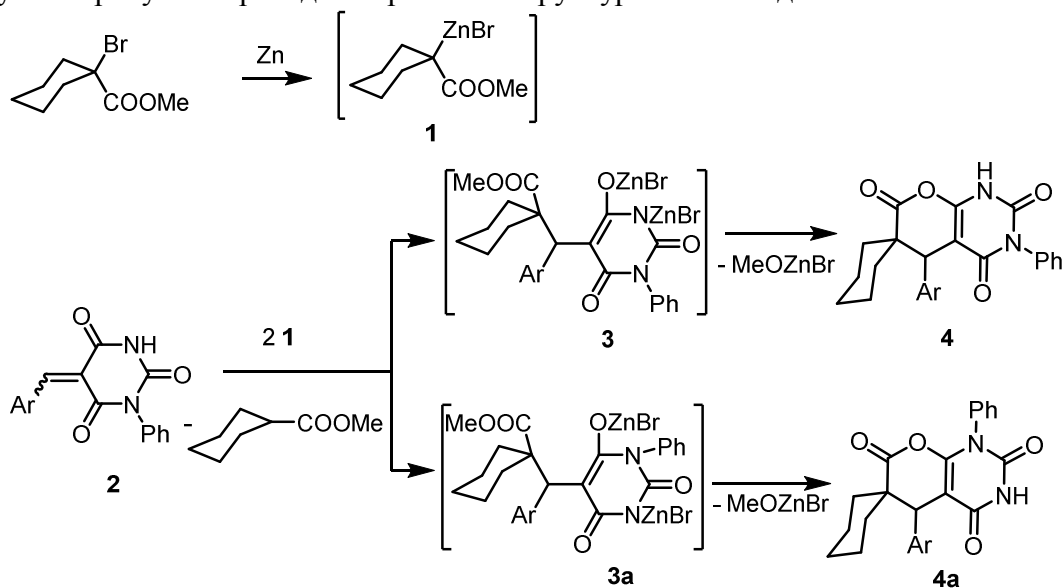
Ранее было установлено, что алициклические реактивы Реформатского присоединяется к двойным активированным углерод – углеродным связям амидов 3-арил-2-цианопропеновых кислот, причем продукты присоединения могут циклизироваться с образованием замещенных спиропиперидин-2,6-дионов [1,2]. Продукты взаимодействия, как содержащий спирогетероциклический фрагмент, так и не подвергшиеся гетероциклизации обладают анальгетической активностью [1,2].

Нами было изучено взаимодействие реактива Реформатского (1) с 5-арилметилен-1-фенилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионами (2). Соединения (2), подобно амидам 3-арил-2-цианопропеновых кислот содержат двойную углерод-углеродную связь, активированную двумя азотсодержащими электроноакцепторными группами и входящую в сопряженную систему С=С–С=О, однако амидные группы в

этих соединениях включены в гетероциклический фрагмент, что ограничивает свободу вращения составляющих их атомов вокруг одинарных связей.

Нами было установлено, что цинкорганический реагент (**1**) присоединяется к одной из сопряженных систем связей C=C–C=O 5-арилметилен-1-фенилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов (**2**), в результате чего, в связи с несимметричностью исходного соединения (**2**) могут образовываться интермедиаты (**3**) или (**3a**), которые, вследствие атаки енолятного атома кислорода на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы, циклизируются с выделением бромцинкметилата.

Данные ИК и ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии позволяют говорить о том, что в результате реакции после гидролиза реакционной массы были выделены 5-арил-3(или 1)-фенил-1,5-дигидро-2*H*,7*H*-спиро[пирано[2,3-*d*]пиримидин-6,1'-циклогексан]-2,4,7(3*H*)-трионов **4** (или **4a**), однако для точного установления структуры полученных продуктов требуется проведение рентгеноструктурного исследования.



Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Пермского края.

Литература

- [1] Н.Ф. Кириллов, Е.А. Никифорова, С.Н. Шуров П.А. Слепухин, М.И. Вахрин. *ЖОХ*. **2012**, 82, 1124.
- [2] Н.Ф. Кириллов, Р.Р. Махмудов, Е.А. Никифорова, Л.Г. Марданова. *ХФЖ*. **2012**, 46, 29.

Способы стабилизации 1,4-диполей енолят-иминиевого типа¹²

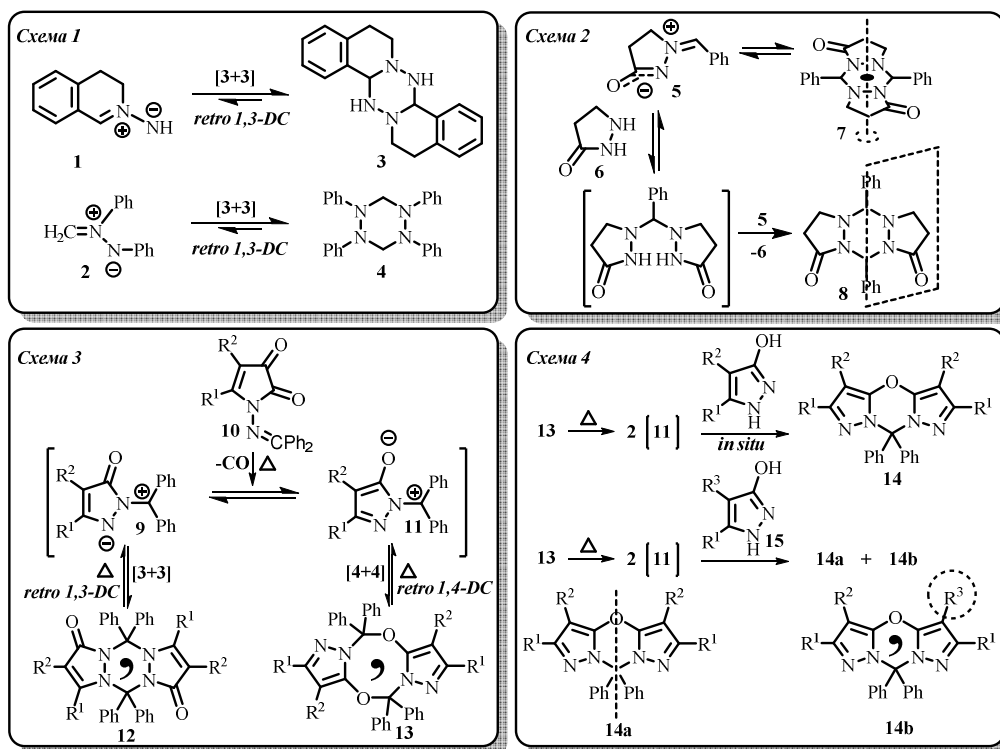
Виговская В.А., Жуланов В.Е., Масливец А.Н.

*Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, koh2@psu.ru*

Термические димеризации как циклических **1**, так и линейных **2** азометиниминов, хорошо известны и приводят к образованию соответствующих тетразинов **3** и **4** (Схема 1) [1]. Удивительно, однако, механизмы описанных димеризаций не являются строго однозначными процессами, представляющими из себя циклоприсоединение диполей по типу "голова к хвосту". Дорн и Крэхэр экспериментально подтвердили трехстадийный механизм димеризации азометиниминов **5**, реализующийся при участии пиразолидин-3-она **6**, выступающего в

роли особого нуклеофильного катализатора. Данный механизм позволяет объяснить образование продуктов, как с центром **7**, так и с плоскостью симметрии **8** (Схема 2) [2].

С целью изучения реакционной способности азометиниминов **9**, нами был разработан простой и эффективный способ их генерирования термолизом 1-[(диарилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов **10** (Схема 3) [3]. Азометинимины **9** существуют в двух резонансных формах: **1,3-*CNN***-диполя **9** и **1,4-*CNCO***-диполя **11**, и в отсутствии партнера по взаимодействию способны димеризоваться с образованием тетразинов **12** и диоксадиазоцинов **13**. Соединения **13** термически нестабильны и при нагревании в инертных апротонных растворителях разлагаются до исходных диполей **11**. Так, выдерживание соединений **13** в течение 1,5-3 часов при кипячении в *o*-ксилоле привело к получению замещенных дипиразоло[5,1-*b'*:1',5'-*e'*][1,3,5]оксадиазинов **14**. Для установления процесса образования соединений **14**, осуществлено взаимодействие между диоксадиазином **13** и 3-гидрокси-1*H*-пиразолом **15**, которое в результате привело к образованию региоизомерных продуктов: **14a** и **14b** (Схема 4). Наличие несимметричного относительно плоскости региоизомера **14b** подтверждает трехстадийный механизм, изображенный на Схеме 2.



Литература

- [1] C.G.Stuckwisch. *Synthesis* **1973**, 8, 469.
- [2] H.Dorn, T.Kreher. *Tetrahedron letters* **1988**, 29, 2939.
- [3] V.E.Zhulanov, M.V.Dmitriev, A.N.Maslivets, Rubin M. *RCS Advances* **2016**, 6, 90239.

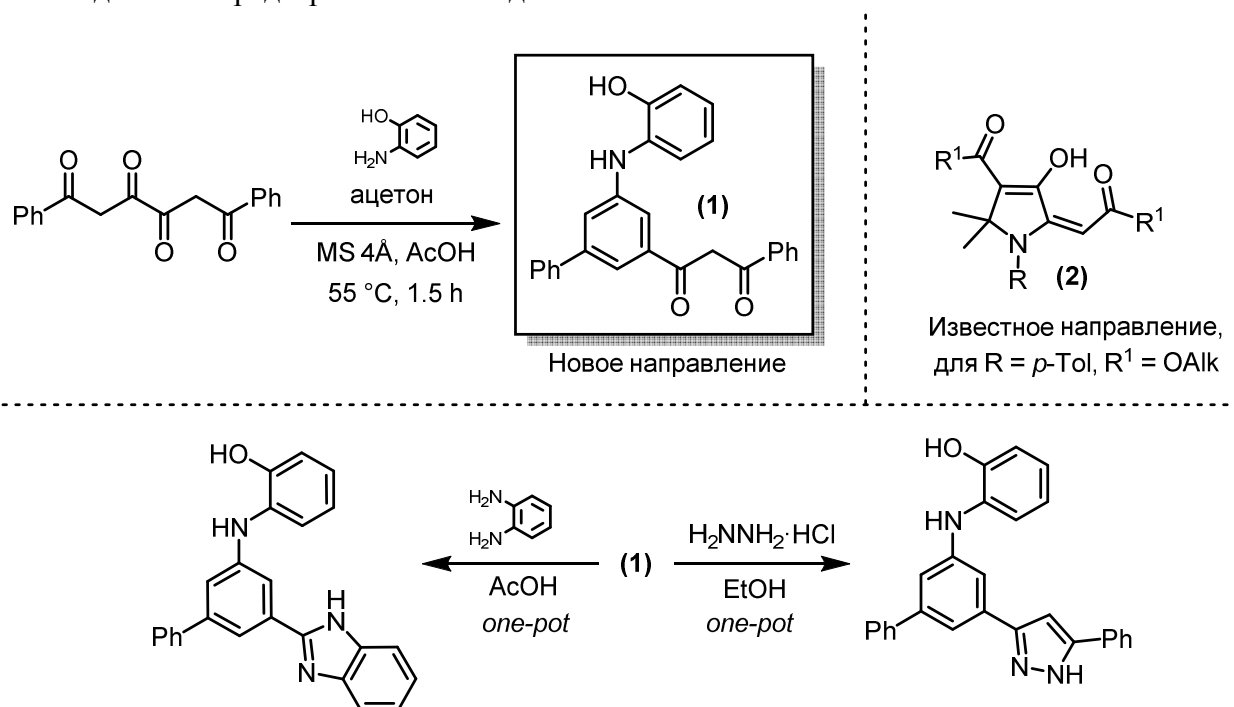
Трехкомпонентная реакция *o*-аминофенола, ацетона и 1,6-дифенилгексан-1,3,4,6-тетраона¹³

Галеев А.Р., Дмитриев М.В., Мокрушин И.Г., Масливец А.Н.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, koh2@psu.ru

В продолжение исследований трехкомпонентной реакции электронодефицитных 1,3-дикетонатов с аминами и ацетоном [1] нами изучено взаимодействие 1,6-дифенилгексан-1,3,4,6-тетраона с различными аминами в среде ацетона. Реакция с ароматическими и алифатическими аминами приводит к преимущественному образованию продуктов типа **2**. Формирование соединений **2** описано ранее [2]. Однако взаимодействие с *o*-аминофенолом приводит к образованию продукта **1** с выходом 65%.

Включение 1,3-дикарбонильного фрагмента в структуру образующегося анилинового ядра позволяет проводить дальнейшие модификации молекулы. Так, соединение **1** может быть превращено в производные пиразола и бензимидазола, без необходимости предварительного выделения **1**.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-33-01084).

Литература

- [1] M.V. Dmitriev, A.R. Galeev, A.N. Maslivets, I.V. Mashevskaya, I.G. Mokrushin // Успехи синтеза и комплексообразования = Advances in synthesis and complexing : сборник тезисов пятой Международной научной конференции : в 2 ч. Москва, РУДН, 22–26 апреля 2019 г. – Москва : РУДН, **2019**. С. 122.
- [2] П.П. Муковоз, В.О. Козьминых, В.А. Андреева, О.С. Ельцов, П.А. Слепухин, Е.Н. Козьминых. *ЖОрХ* **2015**, 51, 877.

Dehydration of amides to nitriles under conditions of a catalytic Appel reaction¹⁴

Denisova E.I., Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Rubtsov A.E.

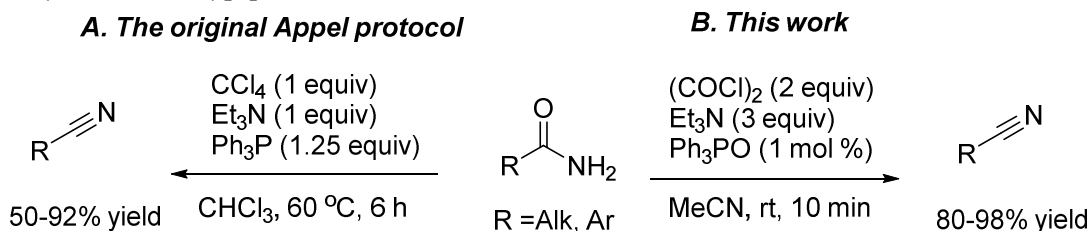
Department of Chemistry Perm State University, Bukireva 15, Perm 614990, Russia,
denisova@psu.ru

Malkov A.V.

Department of Chemistry, Loughborough University, Loughborough, Leics LE11 3TU, UK

Chemical compounds with the nitrile functional group serve as useful precursors in the manufacture of a large variety of consumer products, such as polyamides, pigments and dyes, pharmaceuticals, agrochemicals and many other substances. The nitrile group has a rich chemistry, since it can be conveniently converted to other functional groups. Also, the nitrile pharmacophore plays a significant role in modulating the biological activity of synthetic medicinal drugs[1] and natural products.[2] The synthesis of nitriles by the dehydration of primary amides is a well-known process; numerous methods have been developed and used by practicing chemists for over a century [3].

The Appel[4] reaction, which employs a combination of Ph_3P , CCl_4 and Et_3N , belongs to a group of highly versatile tools that, among other useful transformations,[5] can be used for the synthesis of nitriles from amides (Scheme 1, A). However, the original Appel protocol has a number of weaknesses. In this work, we present an adaptation of this protocol to a mild and facile conversion of amides to nitriles using as low as 1 mol % loading of Ph_3PO (Scheme 1, B)[6].



References

- [1] Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C., Nitrile-containing pharmaceuticals: Efficacious roles of the nitrile pharmacophore. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902-7917.
- [2] Fleming, F. F., Nitrile-containing natural products. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597-606.
- [3] (a) Smith, M. B.; March, J., Eliminations. In *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Sixth ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2006; pp 1549-1550; (b) N. K. Bhattacharyya, S. J., Sangeeta Jha, T. Y. Bhutia, G. Adhikary, Dehydration of Amides to Nitriles: A Review. *Int. J. Chem. App.* **2012**, *4*, 295-304.
- [4] Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K. D., Über die gemeinsame Einwirkung von Phosphinen und Tetrachlorkohlenstoff auf Ammoniak (Derivate), II. Eine einfache Nitril-Synthese. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1030-1034.
- [5] (a) Appel, R., Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-811; (b) Lee, R. J.; Lindley, M. R.; Pritchard, G. J.; Kimber, M. C., A biosynthetically inspired route to substituted furans using the Appel reaction: total synthesis of the furan fatty acid F5. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6327-6330.
- [6] Shipilovskikh, S. A.; Vaganov, V. Y.; Denisova, E. I.; Rubtsov, A. E.; Malkov, A. V., Dehydration of Amides to Nitriles under Conditions of a Catalytic Appel Reaction. *Organic Letters* **2018**, *20* (3), 728-731.

Поликарбонильные производные 2-алкилазааренов¹⁵

¹Ельчищева Н.В., ¹Коновалова В.В., ²Дмитриев М.В.

¹Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук, 614013, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3, conovalova.val@yandex.ru

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Функционализация 2-алкилазааренов из-за малой реакционной способности алкильных групп является сложной, но весьма актуальной задачей, поскольку алкильные производные азааренов обладают широким спектром фармацевтического действия, а в частности противовоспалительной, противоопухолевой и противовирусной активностью [1-4]. Однако, описанные в литературе методы по функционализации связи C(sp³)-H алкильного заместителя 2-алкилазааренов страдают рядом недостатков [5-11], такими как использование дорогих катализаторов, токсичных металлов, большим временем прохождения реакции и экологически опасными органическими растворителями. В связи с этим, развитие новых методов прямой функционализации связи C(sp³)-H 2-алкилазааренов является актуальной задачей.

При взаимодействии 5-арилфуран-2,3-дионон (**1a-e**) с хинальдином (**2**) с хорошими выходами получены продукты ацилирования активированной группы β-СН енаминофрагмента таутомерной енаминоформы **A** хинальдина (**2**) карбонильной группой в положении 2 5-арилфуран-2,3-дионон (**1a-e**) с последующим раскрытием фурандионового цикла по связи O¹-C² – соединения (**3a-e**), структура которых подтверждена данными РСА (рис. 1).

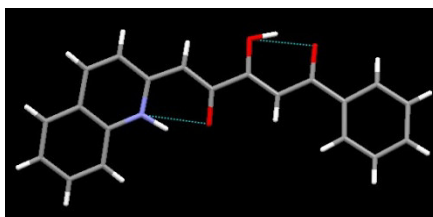
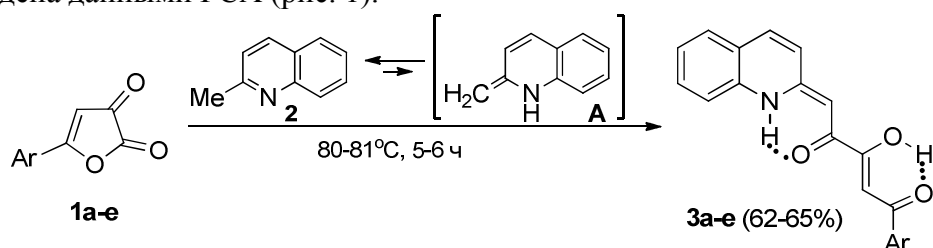


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **3a**

Взаимодействием 5-арилфуран-2,3-дионон (**1a-e**) с 2-метилхиноксалином (**4**) были получены продукты двойной реакции [4+2]-циклоприсоединения – соединения (**5a-e**), структура которых подтверждена данными РСА (рис. 2).

Образование соединений (**5a-e**) обусловлено тем, что ароилкетены, полученные в результате термолитза 5-арилфуран-2,3-дионон (**1a-e**), вступают как диены в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с 2-метилхиноксалином по двум связям C=N. Основываясь на полученных данных, можно предположить, что декарбонилирование фуран-2,3-дионон и образование ароилкетенов при данных условиях реакции происходит быстрее, чем переход 2-метилхиноксалина из иминоформы в енаминную.

С целью предотвратить образование ароилкетенов в ходе реакции и получить продукты ацилирования 2-метилхиноксалина (**4**) 5-арилфуран-2,3-дионон (**1a-e**), нами

в качестве растворителя для реакционной среды был выбран абсолютный хлороформ. Оказалось, что при выбранных новых реакционных условиях образуются продукты ацилирования группы β -СН енаминофрагмента таутомерной енаминоформы **В** 2-метилхиноксалина (**4**) карбонильной группой в положении 2 5-арилфуран-2,3-дионов (**1a-e**) с последующим раскрытием фурандионового цикла по связи O^1-C^2 – соединения (**6a,b**).

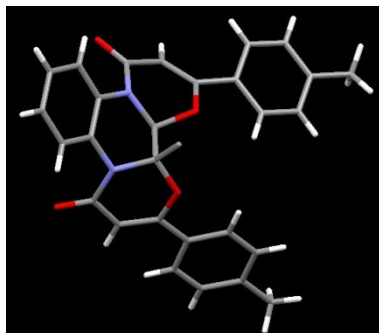
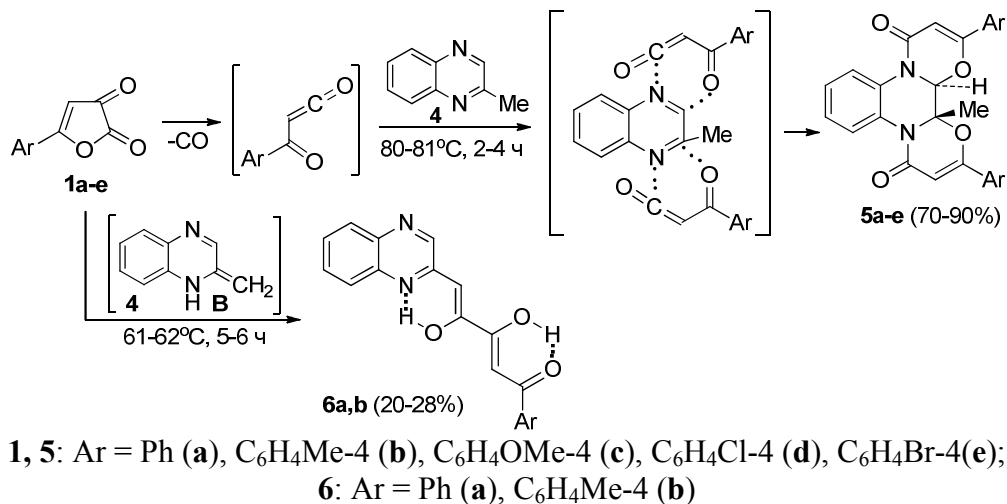
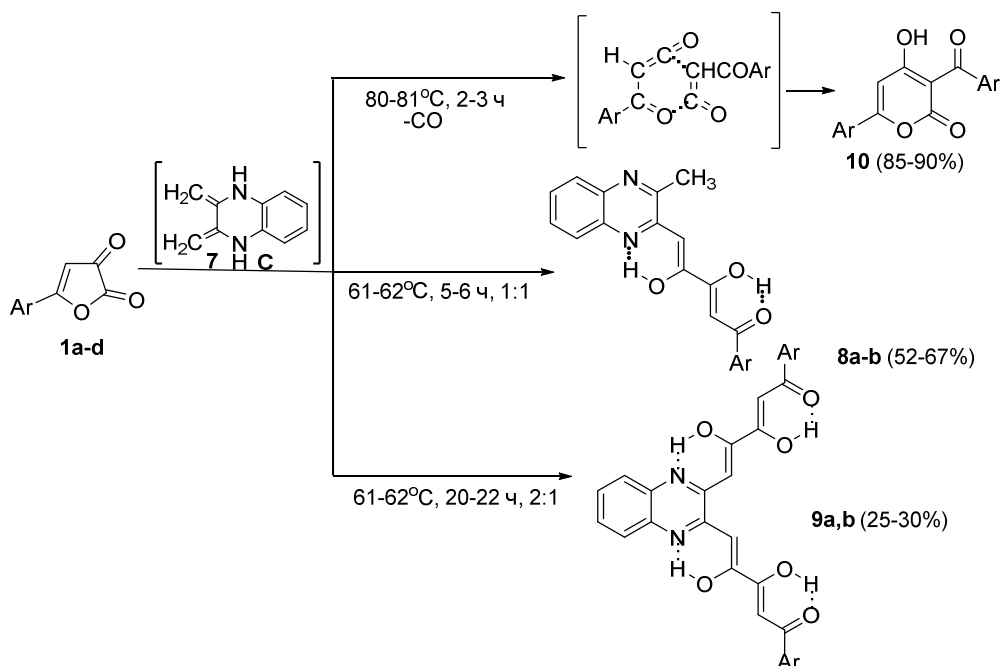


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **5b**

В продолжение исследований подобных реакций и расширения применения используемой методики функционализации связи $C(sp^3)$ -H 2-метилазааренов, нами был расширен ряд используемых 2-метилазааренов за счет вовлечения во взаимодействия с 5-арилфуран-2,3-дионами 2,3-диметилхиноксалина.

При нагревании в абсолютном хлороформе фуран-2,3-дионов (**1a-d**) с 2,3-диметилхиноксалином (**7**) образуются ароилпирувоилпроизводные азаарена соответственно (**8a-d**), структура которых подтверждена РСА (рис. 3). При увеличении времени прохождения реакции удалось выделить продукты двойного ацилирования 2,3-диметилхиноксалина – соединения (**9a,b**).

Аналогичное взаимодействие фуран-2,3-дионов (**1a-d**) с 2,3-диметилхиноксалином (**7**) в абсолютном бензоле приводит к образованию пиран-2-онов (**10**), идентифицированных путём сравнения с заведомо известными образцами [12]. Ожидаемые продукты ацилирования в данном взаимодействии не образуются. Вероятно, образование реакционноспособного ароилкетена и его димеризация в указанном взаимодействии проходят гораздо быстрее, чем переход 2,3-диметилхиноксалина в его «скрытую» енаминоформу и образование ожидаемого продукта ацилирования.



1, 8, 10: Ar = Ph (**a**), C₆H₄Me-4 (**b**), C₆H₄OMe-4 (**c**), C₆H₄Cl-4 (**d**); **9:** Ar = Ph (**a**), C₆H₄Cl-4 (**b**);

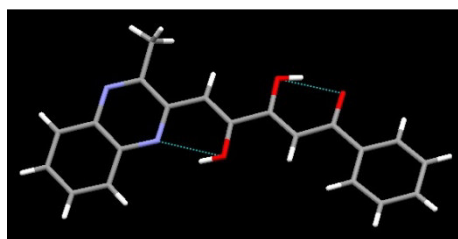


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **8a**

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 18-03-00013).

Литература.

- [1] Houghton P.J., Woldemariam T.Z., Watanabe T., Yates M. *Planta Medica*, **1999**, 65, 250.
- [2] Michael J.P. *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, 17, 603.
- [3] Jacquemond-Collet I., Benoit-Vical F., Valentin M.A., Stanislas E., Mallie M., Fouraste I. *Planta Medica*, **2002**, 68, 68.
- [4] Solomon V.R., Lee H. *Curr. Med. Chem.*, **2011**, 18, 1488.
- [5] Rueping M., Tolstoluzhsky N. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1095.
- [6] Niu R., Xiao J., Liang T., Li X. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 676.
- [7] Burton P.M., Morris J.A. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5359.
- [8] Yang Y., Xie C., Xie Y., Zhang Y. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 957.
- [9] Obora Y., Ogawa S., Yamamoto N. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 9429.
- [10] Qian B., Xie P., Xie Y., Huang H. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2580.
- [11] Liu J.Y., Niu H.Y., Wu S., Qu G.R., Guo H.M. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 9723.
- [12] Андрейчиков Ю.С., Налимова Ю.А., Плахина Г.Д., Сараева Р.Ф., Тендрякова С.П. *ХГС*. **1975**, 11, 1468.

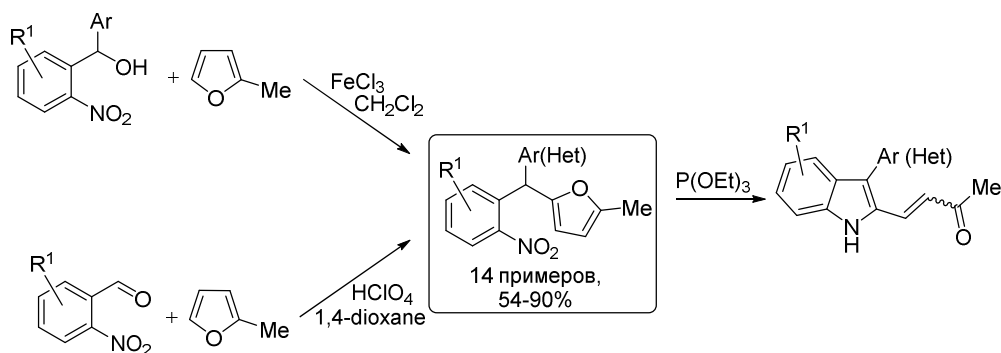
Синтез и рециклизация замещенных 2-(2-нитробензил)фуранов¹⁶

Ешметьева Д.А., Зелина Е.Ю., Меркушев А.А.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, anton.merckushev@psu.ru

Поскольку современное общество находится в острой зависимости от ископаемых природных ресурсов – нефти, природного газа и каменного угля, на первый план выходит поиск новых источников энергии и сырья на основе возобновляемых ресурсов, одним из которых является биомасса. Известно, что результатом первичной переработки биомассы является широкий ряд полифункциональных химических реагентов, среди которых важное место занимают простые производные фурана – фурфурол, 5-(гидроксиметил)фурфурол и фуран-2,5-дикарбоновая кислота [1].

Использование соединений «фурановой молекулярной платформы» в качестве исходных субстратов, позволяет получать широкий спектр разнообразных сложных гетероциклических структур. Среди многообразия возможных производных фурана, особое место занимают субстраты, содержащие в своей структуре дополнительную функциональную группу, способную вступать в реакцию циклизации. К такому типу гетероциклов относятся 2-(2-нитробензил)фураны, которые вступают в реакцию электрофильной рециклизации, с образованием замещенных индолов.



В докладе будут рассмотрены методы получения 2-(2-нитробензил)фуранов, содержащих различные арильные (гетарильные) заместители при метиновом атоме углерода; показаны преимущества и ограничения предлагаемых методов синтеза. Кроме того, будет продемонстрирована возможность получения замещенных 2-(2-ацилвинил)индолов реакцией электрофильной рециклизации 2-(2-нитробензил)фуранов в условиях реакции Кадогана.

Публикация подготовлена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-33-01120 мол_а).

Литература

[1] V.M. Chernyshev, O.A. Kravchenko, V.P. Ananikov., *Russ. Chem. Rev.*, **2017**, 86, 357.

Изучение реакций взаимодействия 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов с диэтилосалатом и ацетоном¹⁷

Жукова Н.В., Енцова А. А., Жуков В.А.

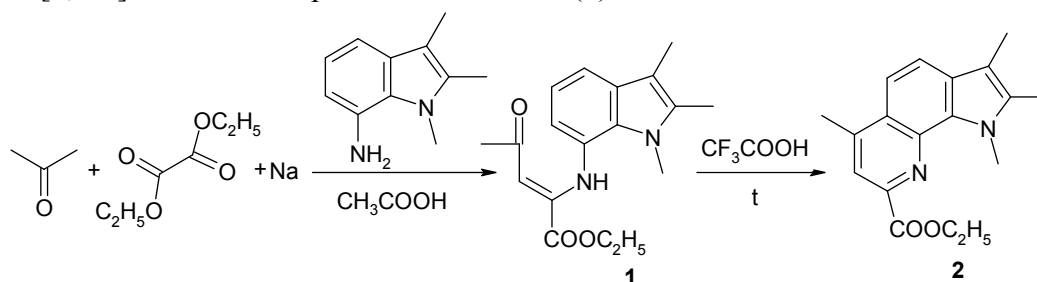
Мордовский государственный педагогический институт им. М. Е. Евсевьева
430030, Саранск, Студенческая, 11а, chemihka@mail.ru

Известно большое количество разнообразных лекарственных препаратов, в молекулах которых присутствует гетероциклическая система хинолина, индола или пирролохинолина. Существует много способов формирования хинолинового цикла. Ранее нами было поведено систематическое изучение синтеза пирролохинолинов на основе замещенных аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира. Интересный результат был получен при использовании в реакции конденсации щавелевоуксусного эфира с 2,3-диметил-7-аминоиндолом. Вместо ожидаемого енаминкетона, был получен пирролохиноксалин [1].

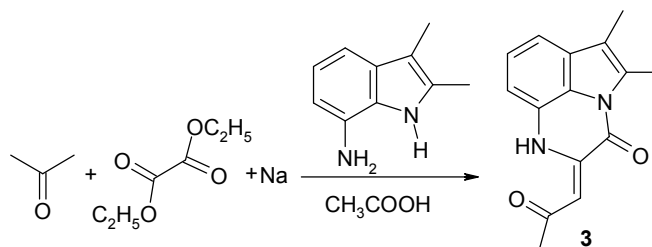
В литературе также описано получение хиноксалина в реакции гетероциклизации алкил(арил)метилкетонов, дитилоксалата и орта-замещенных ароматических аминов [2].

Нами же было изучено взаимодействие 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов с диэтилосалатом и ацетоном.

Конденсацией ацетона с диэтилосалатом в присутствии натрия с последующим действием 1,2,3-триметил-7-аминоиндола в среде уксусной кислоты был синтезирован этиловый эфир (2Z)-4-оксо-2-[(1,2,3-триметил-1Н-индол-7-ил)амино]-2-пентановой кислоты (1). В дальнейшем полученное соединение подвергалось кислотной циклизации, в результате чего был получен этиловый эфир 1,2,3,6-тетраметил-1Н-пирроло[3,2-*h*]хинолин-8-карбоновой кислоты (2).



В случае же использования в тех же условиях 2,3-диметил-7-аминоиндола, незамещенного по первому положению, был получен (2Z)-5,6-диметил-2-(2-оксопропилиден)-1,2-дигидро-3Н-пирроло[1,2,3-*de*]хиноксалин-3-он (3).



Строение синтезированных соединений подтверждалось методами УФ-, ЯМР ¹H-спектроскопии.

Литература

- [1] С.А. Ямашкин, Н.В. Жукова, М.А. Юровская. *Вестник Московского Университета. Серия 2. Химия* **2006**, 47, 398–401.
- [2] Е.А. Кунавина, О.В. Козьминых. *Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация* **2017**, 2, 22–24.

Фурановые амины в синтезе фармакологически значимых 1,2-аннелированных пирролов¹⁸

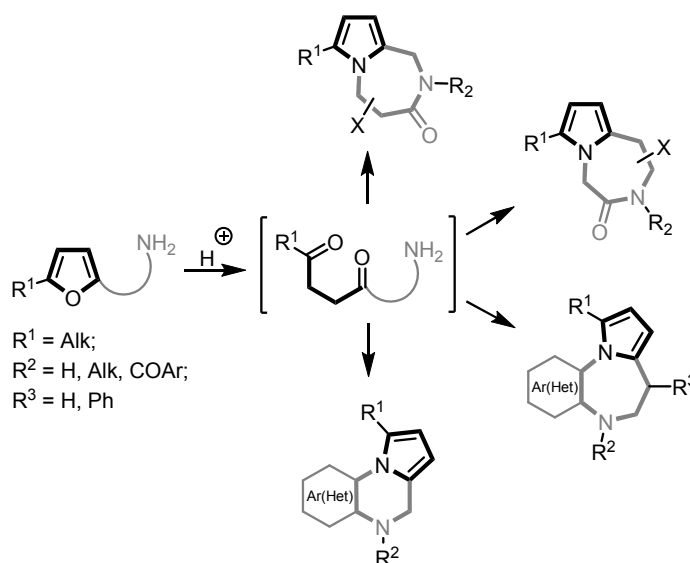
Зелина Е.Ю.,¹ Неволлина Т.А.,¹ Сороцкая Л.Н.,² Учускин М.Г.¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Россия, Букирева, 15, zelina.e@psu.ru

²Кубанский государственный технологический университет
350072, Краснодар, Россия, Московская, 2

Особое место в органической химии занимают производные пиррола. Благодаря разнообразию физических и химических свойств они нашли применение во многих отраслях промышленности. Среди множества пирролосодержащих соединений 1,2-аннелированные пирролы представляют особый интерес для медицинской химии благодаря разнообразной биологической активности, широкой распространенности в природе и среди современных лекарственных препаратов [1]. Поэтому актуальной является задача поиска и разработки методов синтеза практически полезных производных пиррола.

Известно, что фураны могут выступать в роли скрытых 1,4-дикарбонильных соединений, способных претерпевать внутри- и межмолекулярные трансформации, позволяющие получать перспективные азагетероциклы. Используя эту особенность, нами разработана эффективная методология синтеза конденсированных пирролов, а именно пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепинов, пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепинов [2], аннелированных пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепинов и пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, основанная на кислотном раскрытии фуранов с образованием соответствующих 1,4-дикетонов и последующей внутримолекулярной циклизации по Паалю-Кнорру.



В докладе обсуждается влияние реакционных условий, стерических и электронных факторов на выходы продуктов реакции, рассмотрены особенности протекания ключевых стадий, приводятся возможные механизмы превращений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 17-73-10349).

Литература

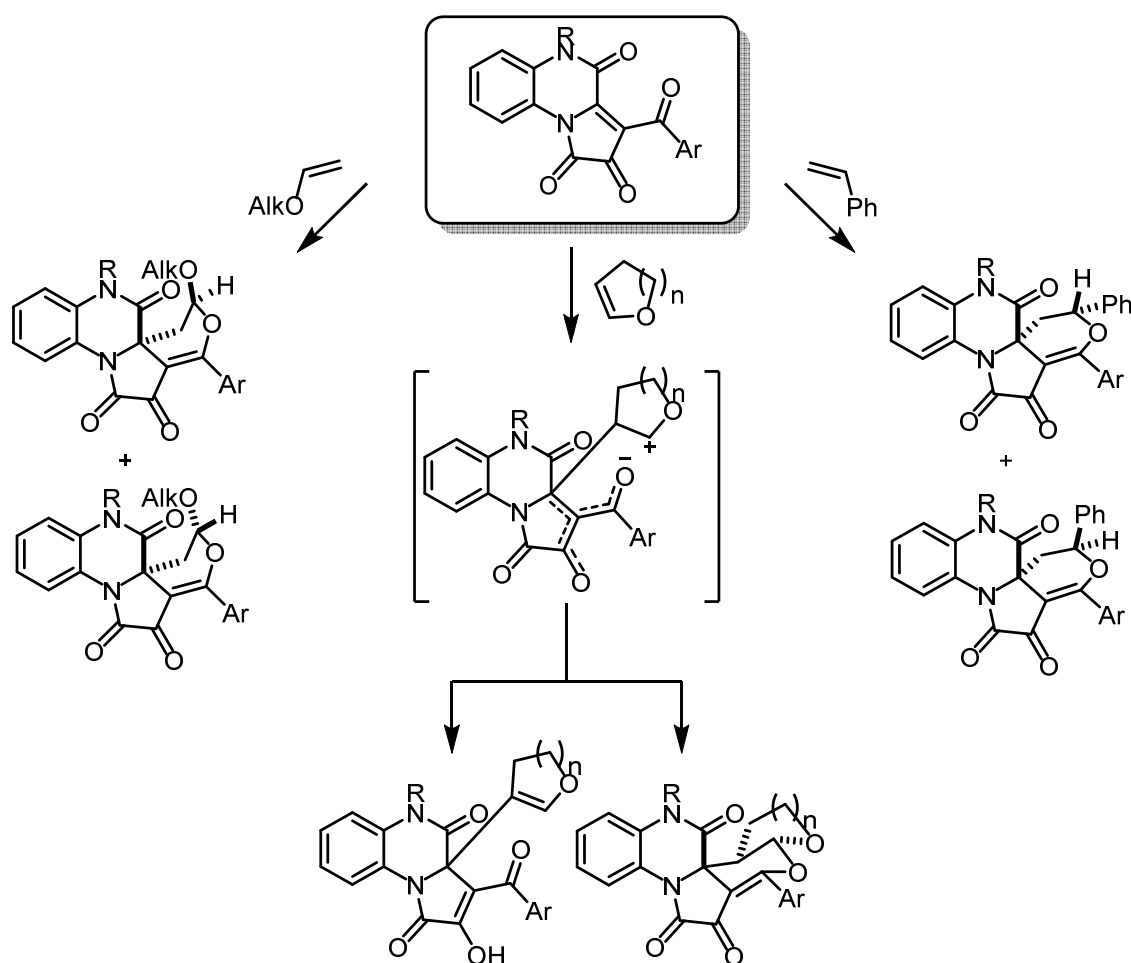
- [1] A.U. Gouda, A.H. Abdelazeem. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 114, 257.
- [2] E.Y. Zelina, T.A. Nevollina, L.N. Sorotskaja, D.A. Skvortsov, I.V. Trushkov, M.G. Uchuskin. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 11747.

Синтез алкалоидоподобных полигетероциклов на основе реакций циклоприсоединения 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов с полярными диенофилами¹⁹

Касаткина С.О., Степанова Е.Е., Масливец А.Н.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, kasatkina@psu.ru

С целью синтеза новых полигетероциклических биологически активных соединений нами изучены реакции [4+2]-циклоприсоединения 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов с полярными диенофилами. В результате реакций образуются производные пирано[4',3':2,3]пирроло[1,2-*a*]хиноксалина, которые имеют в основе гетеро-замещенный аналог пергидробензо[*c*]инденового фрагмента, который часто встречается среди таких биоактивных природных соединений как алкалоиды эритринового ряда и 13(14→8)абео-стероиды.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-43-590035).

Литература

- [1] С.О.Касаткина, М.С.Титов, Е.Е.Степанова, М.В.Дмитриев, А.Н.Масливец. *ЖОрХ* **2018**, 54, 624.
- [2] С.О.Касаткина, Е.Е.Степанова, М.В.Дмитриев, А.Н.Масливец. *ЖОрХ* **2018**, 54, 1049.
- [3] С.О.Касаткина, Е.Е.Степанова, М.В.Дмитриев, А.Н.Масливец. *ЖОрХ* **2018**, 54, 1503.

Синтез и антиноцицептивная активность 4-ацил-1,2-дигидро-3H-пиримидо[1,6-а]хиноксалин-3,5(6H)-дионов²⁰

Касаткина С.О.¹, Степанова Е.Е.¹, Махмудов Р.Р.^{1,2}, Масливец А.Н.¹

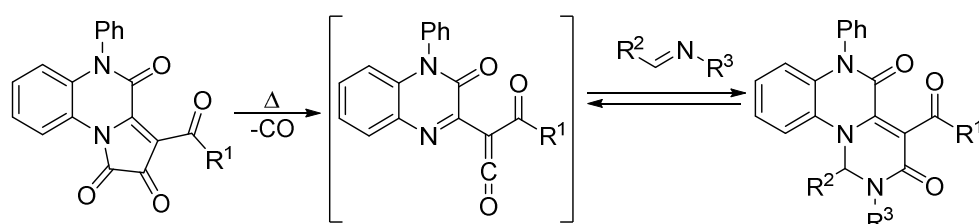
¹Пермский государственный национальный исследовательский университет

²ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения

614990, Пермь, Букирева, 15, kasatkinasv@psu.ru

В продолжение фармакологического исследования продуктов термолитиза 3-ацилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5H)-трионов в присутствии оснований Шиффа изучена их антиноцицептивная активность.

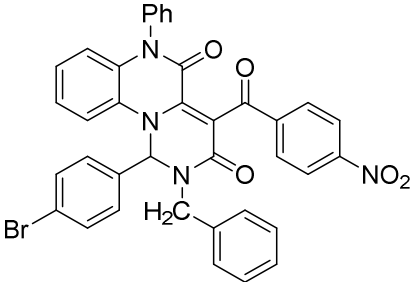
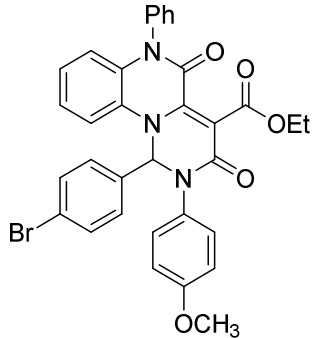
Исследуемые соединения получали по схеме:

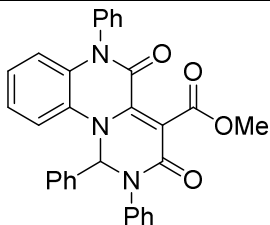


Оценку аналгетического действия производили на беспородных мышах массой 18-22 г методом термического раздражения «горячая пластинка» по Эдди и Леймбах [1].

Результаты исследования соединений приведены в таблице 1.

Таблица 1. Антиноцицептивные свойства 4-ацил-1,2-дигидро-3H-пиримидо[1,6-а]хиноксалин-3,5(6H)-дионов

Образец	Доза мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2,0 ч
Контроль 2% крахм. слизь	50, в/б	10,40±0,37
Метамизол натрия	93 (ЕД ₅₀)	16,33±3,02 p<0,1
Ибупрофен	50	23,44±1,06
Ацетилсалициловая кислота	50	22,26±1,22
	50	20,00±0,71
	50	23,20±0,86

	50	20,60±0,93
---	----	------------

Проведенные исследования показали, что все исследованные соединения достоверно проявляют анальгетический эффект, сопоставимый по величине с эффектами, оказываемыми препаратами сравнения – ибупрофеном и ацетилсалициловой кислотой.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №17-73-10210).

Литература

- [1] N.B Eddy, D.J. Leimbach. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **1953**, 107, 385.

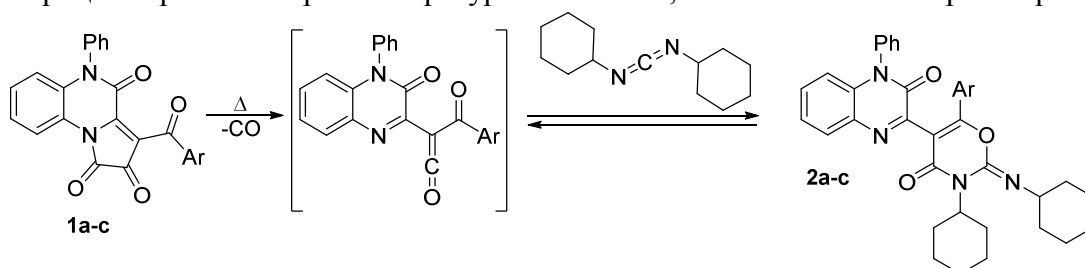
Синтез и оценка туберкулостатической активности продуктов взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов с дициклогексилкарбодиимидом в условиях термолиза²¹

Касаткина С.О., Степанова Е.Е., Баландина С.Ю., Масливец А.Н.

Пермский государственный национальный исследовательский университет

614990, Пермь, Букирева, 15, kasatkinasv@psu.ru

3-Ароилпирролохиноксалинтрионы разлагаются при нагревании до ароил(хиноксалин-2-ил)кетенов, реагирующих с дициклогексилкарбодиимидом по сопряженной системе связей C=C–C=O с образованием 2,3-дигидро-5-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-3-циклогексил-2-(циклогексимино)-4*H*-1,3-оксазин-4-онов **2a-c**. Процесс протекает при температуре 170–190°C, без использования растворителя.



1,2: Ar = Ph (a), C₆H₄Cl-4 (b), C₆H₄NO₂-4 (c).

Проведено исследование туберкулостатической активности полученных соединений. Для исследований химических веществ использован микрометод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде с использованием индикатора роста резазурина натриевой соли [1]. Результаты исследования соединений приведены в таблице 1.

Таблица 2. Туберкулостатическая активность химических соединений 2a-c.

Соединение	<i>M. tuberculosis</i> , H ₃₇ Rv МИК, мкг/мл
2a	250,0
2b	500,0
2c	125,0
Мидлбрук 7H + <i>M. tuberculosis</i>	+

В результате фармакологического исследования выявлено, что соединения **2a-c** обладают невысокой противотуберкулезной активностью, однако их структуры перспективны для дальнейшего исследования.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №17-73-10210).

Литература

[1] J. Palomino, A. Martin, M. Camacho et al. Antimicrobail Agents and Chemotherapy **2002**, 46, 2720.

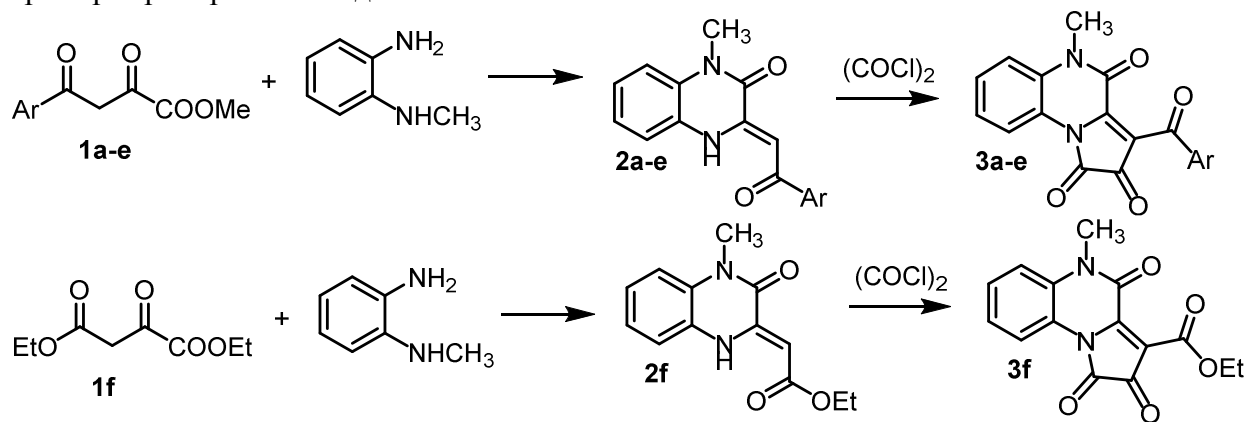
Синтез и термический анализ 3-ацил-5-метилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов²²

Касаткина С.О., Степанова Е.Е., Мокрушин И.Г., Масливец А.Н.

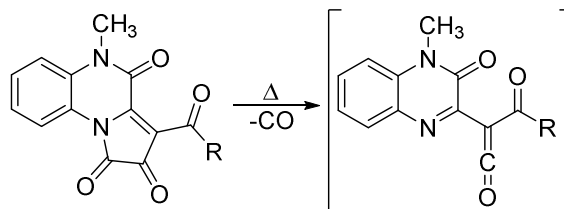
Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, kasatkinasv@psu.ru

1*H*-Пиррол-2,3-дионы, аннелированные по стороне [e] различными гетероциклами – термически неустойчивые вещества. При нагревании они подвергаются декарбонилированию с образованием высокореакционноспособных ацил(имидоил)кетенов, которые могут вступать в реакцию [4+2]-циклоприсоединения. При этом молекулы кетена способны играть как роль диена за счет фрагментов N=C–C=C и C=C–C=O, так и диенофила благодаря группе C=C кетенового фрагмента.

С целью изучения свойств данных интермедиатов нами были синтезированы ранее неизвестные 3-ацил-5-метилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионы **3a-f** и проведен их синхронный термический анализ на приборе NETZSCH STA 449 F1 Jupiter. Полученные термические характеристики сведены в таблице 1. На рисунке 1 приведен пример термограммы соединения **3c**.



1, 2: Ar= Ph (**a**), C₆H₄Cl-4 (**b**), C₆H₄OMe-4 (**c**), C₆H₄OEt-4 (**d**), C₆H₄Me-4 (**e**).



**Таблица 3. Термические характеристики декарбонилирования
пирролохиноксалинтрионов 3a-d.**

Соединение	Температура декарбонилирования (°C)		
	Начало	Экстраполированное начало	Пик
3a	170	197	205
3b	162	188	202
3c	147	188	198
3d	175	204	210

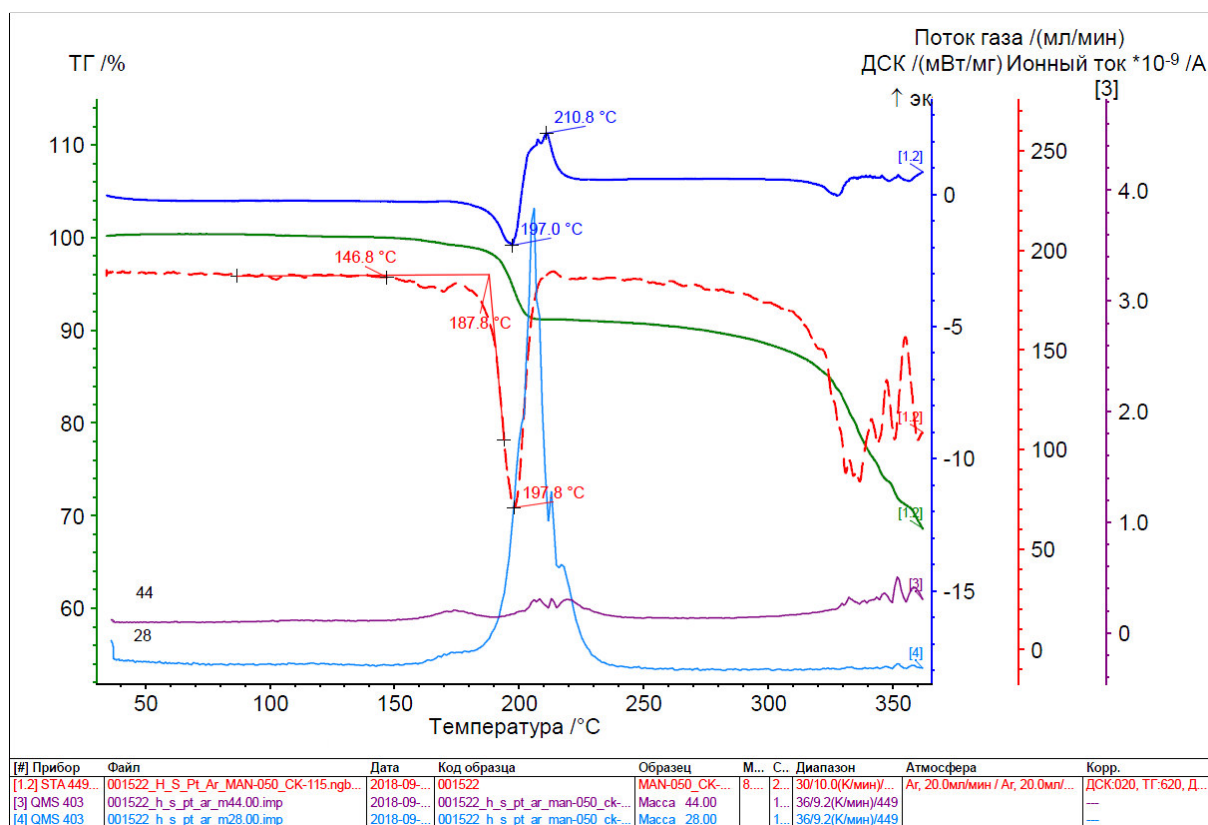


Рисунок 1. Термограмма СТА соединения 3c (NETZSCH STA 449 F1 Jupiter).

При нагревании исследуемых 3-ацил-5-метилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов до температур 147–175°C происходит их термическое разложение с выделением молекулы CO. Корреляции между температурами декарбонилирования и строением заместителя в положении 3 пирролохиноксалинтриона не наблюдается.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №17-73-10210).

Синтез и фармакологическое исследование 5-(хиноксалин-2-ил)-2,3-дигидро-4H-1,3-оксазин-4-онов на наличие антигипоксической активности²³

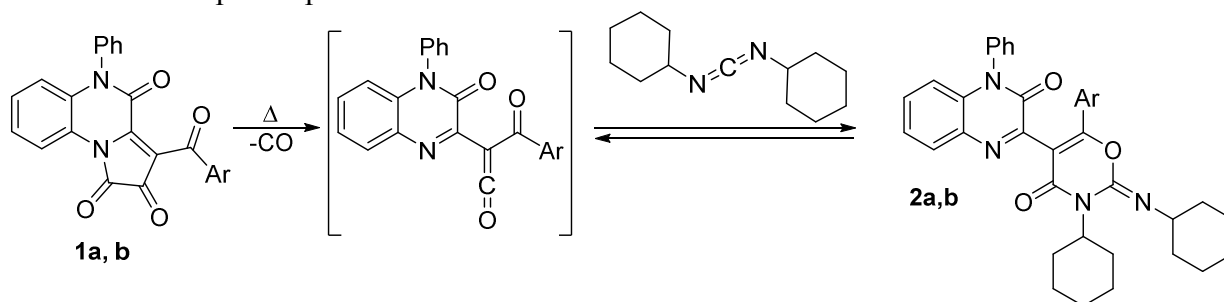
Касаткина С.О.¹, Степанова Е.Е.¹, Махмудов Р.Р.^{1,2}, Масливец А.Н.¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет

²ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения

614990, Пермь, Букирева, 15, kasatkinasv@psu.ru

2,3-Дигидро-5-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-3-циклогексил-2-(циклогексилимино)-4H-1,3-оксазин-4-оны **2a,b** могут быть получены при нагревании тонко измельченной смеси 3-ароил-5-фенилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5H)-трионов с дициклогексилкарбодиимидом до температур порядка 180–190°C без использования растворителя.



1,2: Ar = Ph (**a**), C₆H₄OMe-4 (**b**).

Проведено исследование антигипоксической активности полученных соединений. Антигипоксическая активность изучалась на модели гемической, а также на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией [1]. Антигипоксический эффект определялся по продолжительности жизни мышей в эксперименте в сравнении с контролем [2, 3]. Результаты исследования соединений приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Результаты исследования антигипоксического действия соединений (2a,b**) на модели гемической гипоксии.**

Соединение	Средняя продолжительность жизни, мин.	Прирост жизни, %
2a	35,33±1,76	18,2
2b	28,00±3,21	-6,4
Контроль (2%крахмальная слизь)	28,80±1,82	-
Гутимин	39,00±3,12	35,42

Таблица 2. Результаты исследования антигипоксического действия соединений (3a,v**) на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией.**

Соединение	Средняя продолжительность жизни, мин.	Прирост жизни, %
2a	29,12±0,80	43,15
Контроль (2%крахмальная слизь)	20,38±0,12	
Мексидол	21,38±1,10	5,26

В результате фармакологического исследования выявлено, что соединение **2a** достоверно проявляет антигипоксический эффект.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №17-73-10210).

Литература

- [1] Хабриев Р.У., Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У.Хабриев – М., 2000 – 155с.
- [2] Лукьянова Л.Д. Методические рекомендации по изучению препаратов, предлагаемых для изучения в качестве антигипоксических средств/ Л.Д. Лукьянова// М. 1990 – с.10.
- [3] Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия / Л.Д. Лукьянова// Вестник РАМН – 1999 – №3 – с. 18-25.

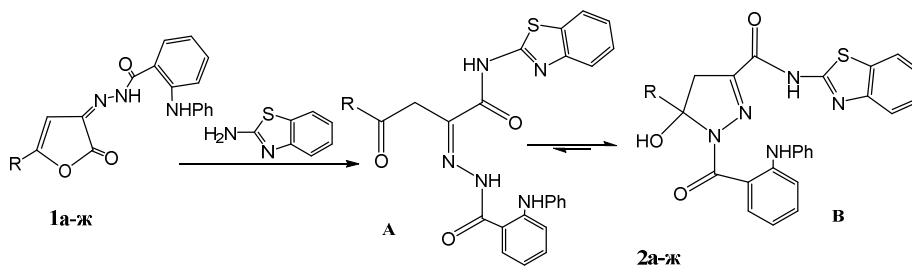
Синтез 4-арил- *N*-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)-гидразинилиденбутанамидов²⁴

Кизимова И.А., Игидов Н.М., Носкова Е.И.

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2,
icekingakiratotsuka@gmail.com

В последние годы возрос интерес к исследованию 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов с целью их использования в синтезе различных ациклических и гетероциклических соединений, многие из которых обладают биологической активностью. Соединения, содержащие тиазольный фрагмент, широко известны как биологически активные вещества. Так, тиазольный цикл входит в состав пенициллинов, витамина В₁, сульфаниламидных препаратов, амиказола.

С целью поиска новых биологически активных соединений, а также исследования реакционной способности гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов **1a-ж** нами изучено их взаимодействие с 2-аминобензотиазолом. Было установлено, что при кипячении эквимольных количеств реагентов в абсолютном толуоле образуются 4-арил- *N*-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)-гидразинилиденбутанамиды **2a-ж**.



R= Ph (**1a2a**), 4-MePh (**1b,2b**), 4-MeOPh (**1b,2b**), 4-EtPh (**1g,2g**), 4-BrPh (**1d,2d**), 4-FPh (**1e,2e**), 4-ClPh (**1ж,2ж**)

По данным спектров ЯМР ¹H, соединения **2a-ж** в растворе ДМСО-*d*₆ существуют в двух формах **A** и **B**, что не противоречит литературным данным о строении близких по структуре гидразоноамидов [1].

Литература.

- [1] М. А Киселев, Н. М. Игидов, И. Н. Чернов [и др.] *ЖОрХ*. **2017**, 53(6), 903.

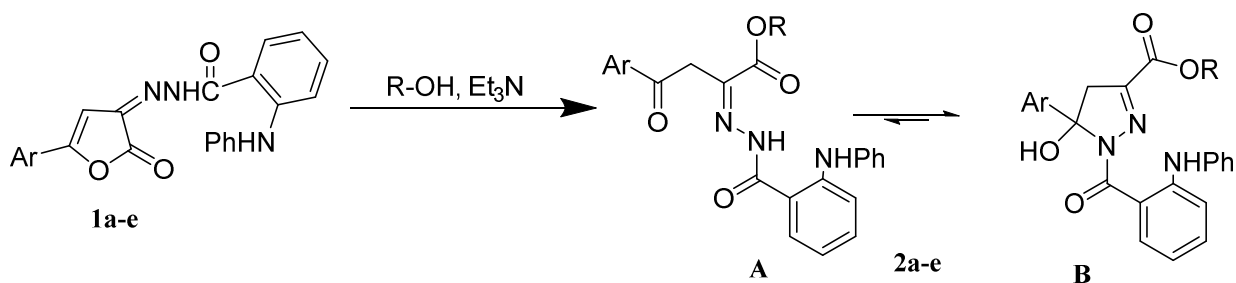
Синтез и противовоспалительная активность алкил-4-арил-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил) гидразонобутаноатов²⁵

Кизимова И.А., Игидов Н.М., Чащина С.В.

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2,
icekingakiratotsuka@gmail.com

Известно, что 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-оны вступают во взаимодействие со спиртами с образованием ациклических производных, обладающих биологической активностью [1-3]. В литературе отсутствуют сведения о химических превращениях 3-ацилгидразонов 2,3-фурандионов со спиртами.

С целью поиска новых биологически активных соединений, а также исследования реакционной способности 5-арилфуран-3(2*H*)-илиден-2-фениламинобензогидразидов нами изучено их взаимодействие с первичными одноатомными спиртами. Реакция протекает при кипячении в среде соответствующего спирта в присутствии каталитических количеств триэтиламина с образованием алкил-4-арил-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил) гидразонобутаноатов **2a-e**.



Ar = Ph(1a,2a), 4-MePh(1б,2б), 4-MeOPh(1в,2в), 4-BrPh(1г,2г), 4-FPh(1д, 2д), 4-ClPh(1е,2е),
R = MeO, EtO

Структура полученных соединений установлена методами ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Изучена противовоспалительная активность синтезированных соединений.

По результатам эксперимента было установлено, что все соединения по своей активности превышают эффект метамизола натрия, но являются более слабыми по противовоспалительному действию, чем нимесулид.

Литература.

- [1] Шипиловских С. А., Рубцов А. Е. Известия Академии наук. Серия химическая. – 2014, 9, 2205.
- [2] Pulina N. A. et al. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2009, 43(8), 444.
- [3] Rubtsov A. E., Zalesov V. V. *RJOC*. 2007, 43(5), 735.

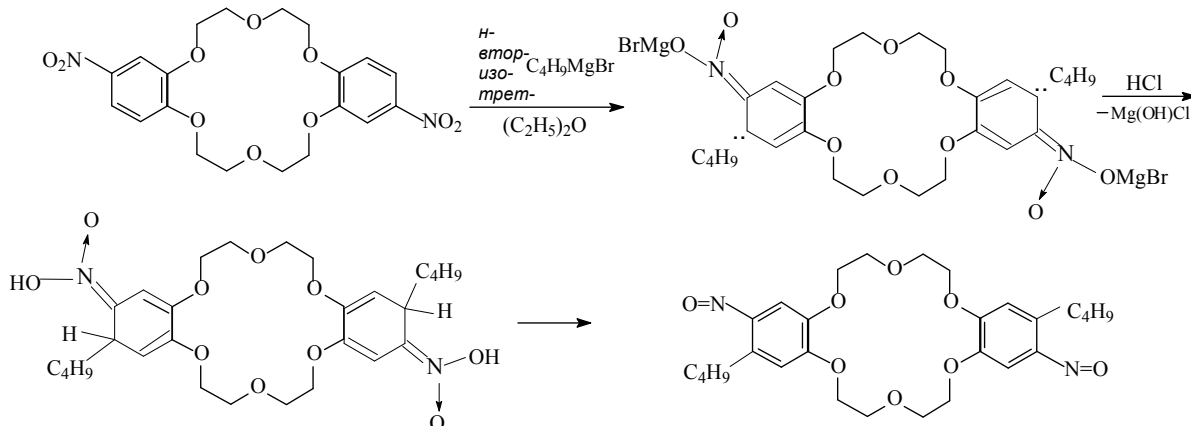
Механизм алкилирования 4',4''(5'')-динитродибензо-18-краун-6 по реакции Гриньяра в среде диэтилового эфира²⁶

Козинская Л. К.

Национальный университет Узбекистана им. Мирзо Улугбека, Узбекистан, 100174,
Ташкент, ВУЗгородок,1, lubasha_1985@mail.ru

Итальянскими учеными [1] был предложен механизм алкилирования некоторых замещенных нитробензолов и нитронафталинов по реакции Гриньяра. Ранее [2] была показана возможность введения объемных радикалов в молекулу дибензо-18-краун-6 также по реакции Гриньяра.

По аналогии с работами Бартоли предложен механизм алкилирования 4',4''(5'')-динитродибензо-18-краун-6 по реакции Гриньяра в среде диэтилового эфира:



Реактив Гриньяра на основе бутилбромидов готовили отдельно, что позволило избежать конкуретного образования краун-эфиратов магния и изменения короны макроцикла. В проведенных реакциях нитро- по аналогии с карбонильной группой присоединяет реактив Гриньяра и стабилизирует бензольное кольцо синтона перераспределением электронов.

Полученный RMgBr добавляли небольшими порциями к раствору дибензо-18-краун-6 в диэтиловом эфире. Перемешивали механической мешалкой в течении 3х часов. За ходом реакции следили методом ТСХ. Реакционную смесь разлагали слабокислым раствором соляной кислоты и промывали до нейтральной среды. С увеличением разветвления радикала уменьшается выход целевого продукта 4',4''-динитрозо-5',5''-дибутил-дибензо-18-краун-6: n -бутил- 75%, втор- и изо- бутил- по 70%, трет- бутил- 61%.

Из данного исследования можно сделать вывод, что в липофильных растворителях замещение происходит в положение 3',3''-, а в эфирных средах преимущественно в 5',5''- с разными промежуточными соединениями.

Литература.

- [1] Козинская Л.К. Изучение структуры алкильного радикала в реакции Гриньяра при введении в молекулу 4',4''(5'')-динитродибензо-18-краун-6. Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи. Иркутск, 18-22 мая 2015г, с.175.
- [2] Bartoli G., Bosco M., Melandri A., Biocelli A. *J.Org.Chem.* **1979**, 44, 2087.

Реакция 3,6-бис(4,5-дифенилимидазол-2)-1,4-циклогексадиена с СН-кислотами²⁷

Козлов А.Ш., Аношкина Т.А., Танасейчук Б.С., Пряничников М.К.

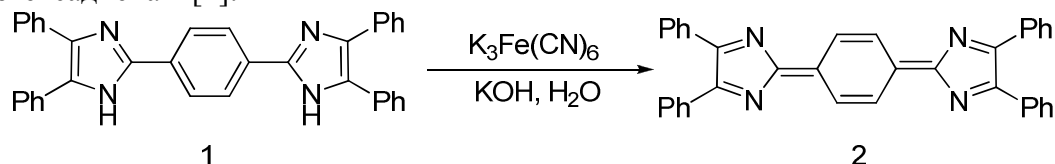
Национальный исследовательский Мордовский государственный университет

им. Н.П. Огарёва, 430005, Саранск, ул. Большевикская 68,

e-mail: kozloff.artur2012@yandex.ru

Монорадикалы триарилимидазолильного ряда являются интересными объектами для исследования взаимосвязи между строением и реакционной способностью стабильных радикалов. В тоже время бирадикалы данного класса до настоящего времени являются практически не изученными.

Изучение химических свойств имидазолилов показало, что в случае, когда гетероциклические фрагменты бис-имидазолильного радикала не находятся в сопряжении между собой, их химические свойства не отличаются от таковых моноимидазолилов. Однако, если два имидазолильных радикала находятся в сопряжении, то, как было показано на примере окисления 1,4-бис(4,5-дифенилимидазол-2)бензола **1** гексацианоферратом (III) калия в щелочной среде происходит образование хинона 3,6-бис(4,5-дифенилимидазол-2)-1,4-циклогексадиена **2** [1]:



В своей работе мы обратились к исследованию реакций хинона **2** с некоторыми СН-кислотами: димедоном, дибензоилметаном и малоновым эфиром.

Из ходя из литературных данных [2], скорость реакций радикалов с СН-кислотами напрямую зависит от рK_a кислоты, и чем сильнее СН-кислота, тем выше скорость реакции.

Проведенные нами исследования подтвердили, что и в данном случае скорость реакции хинона **2** зависит от рK_a СН-кислоты. Полученные результаты, представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Продолжительность реакций СН-кислот с хиноном **2**, бензол, 20 °С

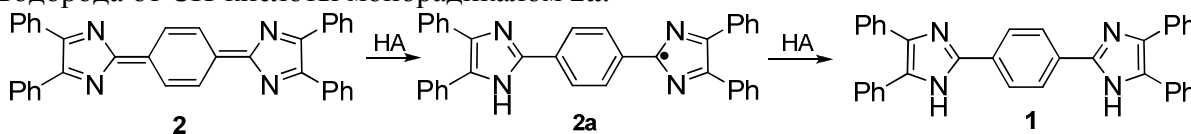
СН-кислота	рK _a	Время реакции, мин
Димедон	5.23	<1
Дибензоилметан	8.95	157
Малоновый эфир	13.3	~5760

Контроль за ходом реакции хинона **2** с СН-кислотами осуществляли спектрофотометрически на длинноволновой полосе поглощения хинона и методом ТСХ. Окончание реакции определяли по отсутствию в реакционной смеси пятна хинона **2**. Продуктом всех реакций, независимо от используемой СН-кислоты, оказался исходный имидазол **1**.

Предложенная нами схема реакции **2** с СН-кислотами основывается на результатах предыдущих исследований. Как было показано ранее на примере 2,4,5-трифенилимидазолила, реакция имидазолильного радикала с СН-кислотами протекает с образованием продукта восстановления триарилиимидазолила и продукта димеризации короткоживущего радикала, образующегося при дегидрировании СН-кислоты [2].

В связи с тем, что хинон **2** содержит два имидазольных фрагмента, можно предположить, что реакция идет в две стадии. При этом возникает вопрос, скорость

которой реакции является при этом определяющей: скорость отрыва хиноном **2** водорода от СН-кислоты с образованием монарадикала **2a** или скорость отрыва водорода от СН-кислоты монарадикалом **2a**.



Исследование кинетики реакции взаимодействия хинона **2** с дибензоилметаном показало, что скорость данной реакции описывается уравнением первого порядка по хинону **2**, т.е. дегидрирующая способность монарадикала **2a** выше дегидрирующей способности **2**.

Исходя из полученных результатов, можно предположить, что в «нейтральной» среде реакция присоединения идет по имидазольному циклу.

Литература.

- [1] Sakaino Y., Kakisawa H., Kuzumi T. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, № 8., 1241.
[2] Танасейчук Б.С., Белозеров А.И., Санаева Э.П., Бутин К.П. *ЖОрХ*, **1985**, 21, 1616.

Гидролиз эфиров целлюлозы с помощью трифторметансульфоновой кислоты²⁸

Кострюков С.Г., Крайнов Е.В., Калязин В.А.

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва, 430005, Саранск, ул. Большевикская 68,
e-mail: kostryukov_sg@mail.ru

Эфиры целлюлозы (ЭЦ) являются одними из наиболее распространенных химических добавок, используемых в различных отраслях промышленности, среди которых наиболее широко используются гидроксиэтилметил- (ГЭМЦ), гидроксиэтил- (ГЭЦ) гидроксипропил- (ГПЦ) и гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ). Учитывая, что распределение заместителей вдоль полимерной цепи влияет на реологические, тиксотропные, антиседиментационные и водоудерживающие свойства, их определение является одной из важных задач в химии производных целлюлозы. В настоящее время для этих целей используются различные аналитические методы, описание которых представлено в обзоре [1].

На примере коммерческих образцов ГЭМЦ, ГЭЦ, ГПЦ, ГПМЦ, мы разработали экспрессный способ определения параметров замещения, основанный на анализе данных ЯМР ¹³C спектров продуктов кислотного гидролиза. В работе [2] для гидролиза эфиров целлюлозы использовался 5 М раствор серной кислоты. В настоящем исследовании для гидролиза применили 3% водный раствор трифторметансульфоновой кислоты.

Гидролиз проводили по следующей методике: 0,20 г эфира целлюлозы и 10 мл раствора 3% раствора CF₃SO₃H нагревали при 110°C в микроволновом реакторе Monowave 300 (AntonPaar) в течение 2 ч. После окончания реакции реакционную смесь нейтрализовали NaHCO₃ и упаривали в вакууме досуха. Использование CF₃SO₃H позволяет упростить обработку реакционной смеси, так как квадруплетный сигнал трифторметильного радикала не мешает проведению анализа.

Спектры ЯМР ¹³C гидролизатов (ЭЦ) регистрировали на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (9,39 Т, 100,5 МГц) для растворов в D₂O/H₂O (50-60 мг вещества в 0,7 мл смеси D₂O и H₂O в соотношении 9:1) на частоте 100,5 МГц с использованием стандартной импульсной последовательности с увеличением времени релаксации (T₁)

до 5 с без использования эффекта NOE. В качестве реперных сигналов в спектрах использовали сигналы натриевой соли трифторметансульфоновой кислоты. Спектры обрабатывались с помощью программы ACD/NMR Processor Academic Edition, Ver. 12.01.

На рисунке представлены ЯМР ^{13}C спектры гидролизатов ГЭМЦ (1), ГЭЦ (2), ГПЦ (3), ГПМЦ (4). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C было произведено с использованием литературных данных [2]. Так, сигналы в области ~96 м.д. во всех спектрах соответствуют β -полуацетальным, а 89–93 м.д. – α -полуацетальным углеродным атомам. Химические сдвиги атомов С-2 и С-3, имеющих замещенный гидроксил, значительно отличается от аналогичных атомов с незамещенной гидроксо-группой. Химические сдвиги атомов С-4 и С-5 мало отличаются от типа производных и находятся в области 69–72 м.д. (С-4) и 75–80 м.д. (С-5). Химический сдвиг атома С-6 сильно отличается при наличии и отсутствии заместителя. Химический сдвиг метокси-группы находится в области 57–59 м.д. Атомы углерода гидроксиэтильного фрагмента значительно отличаются между собой: 60–62 м.д. ($-\text{CH}_2-\text{OH}$) и 69–71 м.д. ($-\text{O}-\text{CH}_2-$); гидроксипропильный фрагмент: 78–80 м.д. ($-\text{O}-\text{CH}_2-$), 67–68 м.д. ($-\text{CH}(\text{OH})-$) и 15–18 м.д. (CH_3).

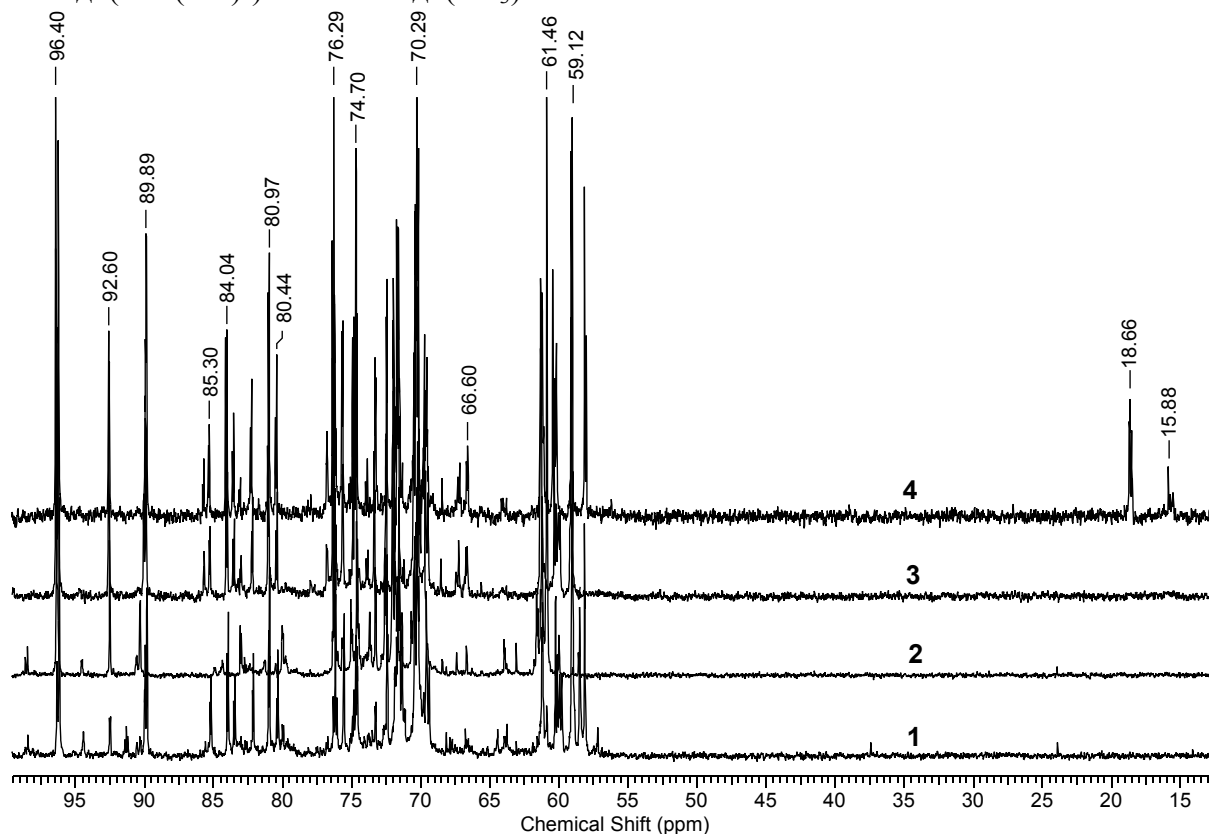


Рис. ЯМР ^{13}C спектры гидролизатов ГЭМЦ (1), ГЭЦ (2), ГПЦ (3), ГПМЦ (4).

Используя подход, описанный в работе [2] были определены параметры замещения в целлюлозной цепи исследованных полимеров.

Литература

- [1] Mischnick P., Momcilovic D. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, **2010**, 64, 117.
- [2] Кострюков С.Г., Арасланкин С.В., Петров П.С. *Химия растительного сырья*, **2019**, 1, 51.

Исследование сорбционных свойств целлюлозы, модифицированной надиковым ангидридом²⁹

Кострюков С.Г., Чистякова М.Н., Холопов И.Д.

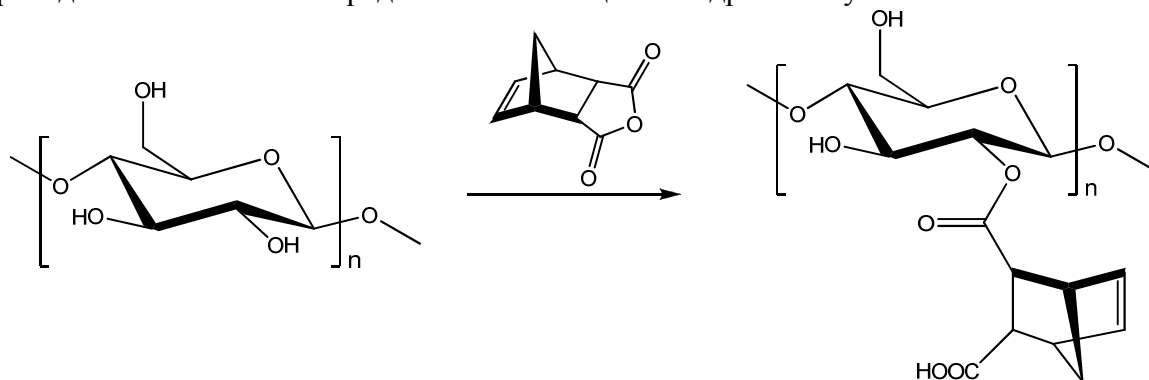
Национальный исследовательский Мордовский государственный университет

им. Н.П. Огарёва, 430005, Саранск, ул. Большевикская 68,

e-mail: kostryukov_sg@mail.ru

Проводимые в последние годы исследования свидетельствуют о большом интересе к использованию целлюлозосодержащих материалов в качестве сорбентов для удаления ионов тяжелых металлов из водных растворов техногенного и природного происхождения. Перспективным является использование целлюлозы для очистки водных и водно-органических сред, однако немодифицированные целлюлозосодержащие сорбенты имеют сравнительно невысокие равновесно-кинетические характеристики сорбции, поэтому при разработке новых сорбентов важен поиск способа модификации с целью улучшения их сорбционных свойств по отношению к ионам тяжелых металлов. Эти свойства могут быть дополнительно улучшены с помощью различных методов модификации, среди которых прививка дополнительных функциональных групп считается наиболее перспективной [1].

В нашем исследовании для модификации целлюлозы был использован надиковый ангидрид (ангидрид 5-норборнен-эндо-2,3-дикарбоновой кислоты). Модификацию целлюлозы проводили в среде диметилформамида и 1-бутил-3-метилимидазолий хлорид в соотношении 2 : 1 при 70-80 °С, используя по отношению к ОН-группам целлюлозы 3-кратное количество надикового ангидрида. Этерификация ОН-групп в глюкопиранозном звене может проходить по положениям 2, 3 и 6, а на приведённой ниже схеме представлено замещение гидроксила у атома С-2.



Полученное производное целлюлозы было охарактеризовано с помощью ИК спектроскопии.

Изучение процесса сорбции проводили на примере ионов Ni^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+} в статических условиях из водных растворов соответствующих солей при перемешивании при комнатной температуре. Кинетику сорбции исследовали методом ограниченного объема раствора. Для получения кинетических кривых сорбции в серию колбочек помещали навески (m) сорбента по 0,1 г, заливали их 10 мл (V) водного раствора соответствующей соли с начальной концентрацией (C_0) ионов металла $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Через определенные промежутки времени раствор отделяли от сорбента фильтрованием и определяли в нем текущую концентрацию ионов металла (C_t) фотоэлектроколориметрическим методом на спектрофотометре КФК-3КМ. Концентрацию Ni^{2+} определяли по окраске комплекса с диметилглиоксимом после разбавления в 10 раз; Cu^{2+} – по окраске аммиачного комплекса; Fe^{3+} – по окраске

комплекса с сульфосалициловой кислотой. Погрешность эксперимента не превышала 10%.

На рисунке 1 представлены кривые кинетики сорбции ионов Ni^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+} немодифицированной (А) и модифицированной целлюлозой (В).

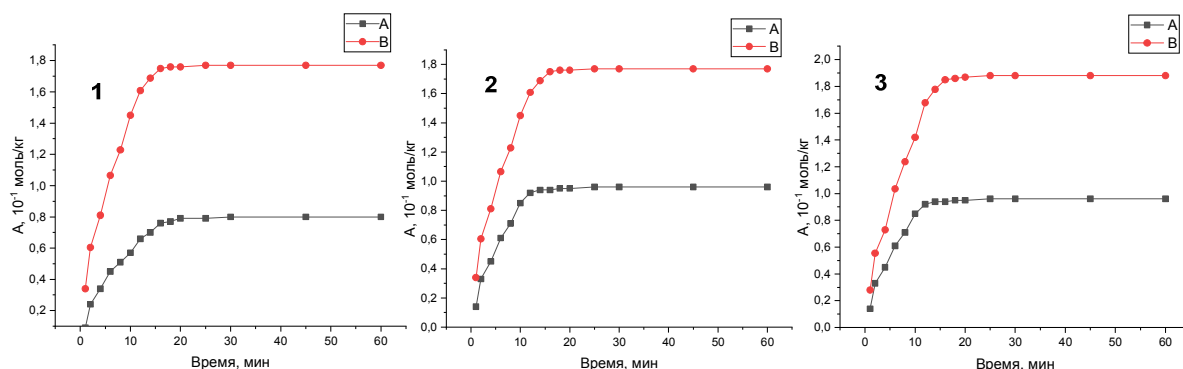


Рис. 1. Кинетика сорбции: 1 – ионов Ni^{2+} ; 2 – ионов Cu^{2+} ; 3 – ионов Fe^{3+} .

Как видно из рисунка, равновесие в распределении ионов Ni^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+} между раствором и сорбентом устанавливается быстро, примерно через 20 мин после начала сорбции. Величины сорбционной емкости немодифицированного и модифицированного сорбентов в условиях равновесия составляют по отношению к ионам: Ni^{2+} $7,9 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot кг⁻¹ (сорбент А), $17,8 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot кг⁻¹ (сорбент В); Cu^{2+} $8,7 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot кг⁻¹ (сорбент А), $18 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot кг⁻¹ (сорбент В); Fe^{3+} $9,1 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot кг⁻¹ (сорбент А), $19,1 \cdot 10^{-2}$ моль \cdot кг⁻¹ (сорбент В). Степень извлечения составила: Ni^{2+} – 85%; Cu^{2+} – 88%; Fe^{3+} – 90 %.

Высокая сорбционная емкость целлюлозы, модифицированной надиковым ангидридом, обусловлена наличием карбоксильных групп, которые являются центрами хемосорбции ионов металлов.

Литература.

- [1] Farooq U., Kozinski J. A., Ain Khan M., Athar M. *Bioresource Technology*, **2010**, 101, Iss. 14, 5043.

Исследование строения альгината натрия с помощью ЯМР ¹³С спектроскопии продуктов его кислотного гидролиза ³⁰

Кострюков С.Г., Однополов А.А., Петров П.С.

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва, 430005, Саранск, ул. Большевикская 68,
e-mail: kostryukov_sg@mail.ru

Альгинат натрия – важный промышленный биополимер, который благодаря своим ценным и уникальным свойствам нашёл применение в пищевой и фармацевтической промышленности [1]. Альгинат натрия экологически безопасен, нетоксичен (используется в пищевой промышленности как стабилизатор и загуститель под названием Е 401). Альгиновая кислота представляет собой линейный сополимер β-D-манноуроновой (М) и α-L-гулууроновой кислот (G), связанных (1-4)-гликозидной связью. Эти мономеры могут встречаться как в гомополимерных G-блоках или М-блоков, так и переменных MG-блоков. Известно, что физические свойства альгинатов зависят от относительной доли каждого типа блоков.

В своей работе мы изучали строение альгината натрия, полученного биосинтезом с помощью бактерий рода *Azotobacter chroococcum* с помощью СPMAS

ЯМР ^{13}C спектроскопии в твердом теле и по продуктам полного кислотного гидролиза по аналогии с работами [2,3].

Регистрация спектров CP MAS ЯМР ^{13}C выполнена на спектрометре JEOL JNM-ESX400 (9,39 Т, 100,5 МГц) в твердой фазе при комнатной температуре с применением техники кросс-поляризации со скоростью вращения 10 кГц в 7 мм роторах из диоксида циркония. Протонную развязку осуществляли с помощью двойной импульсной модуляцией фазы (TRPM). Спектры ЯМР ^{13}C гидролизатов (ЭЦ) регистрировали для растворов в $\text{D}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ (50-60 мг вещества в 0,7 мл смеси D_2O и H_2O в соотношении 9:1) на частоте 100,5 МГц с использованием стандартной импульсной последовательности с увеличением времени релаксации (T_1) до 5 с без использования эффекта NOE. В качестве реперных сигналов в спектрах использовали сигналы натриевой соли трифторметансульфоновой кислоты.

Спектры обрабатывались с помощью программы ACD/NMR Processor Academic Edition, Ver. 12.01.

Гидролиз альгината натрия проводили по следующей методике: 0,20 г полисахарида и 10 мл раствора 3% раствора $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ нагревали при 110°C в микроволновом реакторе Monowave 300 (AntonPaar) в течение 1 ч. После окончания реакции реакцию смесь нейтрализовали NaHCO_3 и упаривали в вакууме досуха. Использование $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ упрощает обработку реакционной смеси, так как квадруплетный сигнал трифторметильного радикала не мешает проведению анализа.

На рисунке 1 представлены CP MAS ЯМР ^{13}C спектры исходного альгината натрия, а на рисунке 2 – продуктов его кислотного гидролиза.

В твердотельном спектре CP MAS ЯМР ^{13}C альгината натрия присутствует сигнал в области 180 м.д., относящийся к группе COONa , сигнал 104 м.д. принадлежит ацетальному атому C-1, сигналы углеродных атомов C-2,3,4,5 β -D-манноуроновой (М) и α -L-гулуриновой кислот отличаются по химическим сдвигам, что позволяет приблизительно определить соотношение М- и G-блоков.

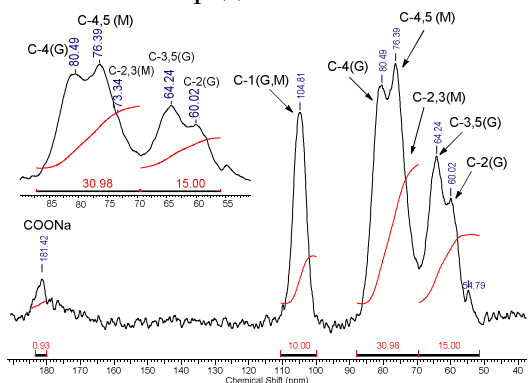


Рис. 1. Спектр CP MAS ЯМР ^{13}C альгината натрия.

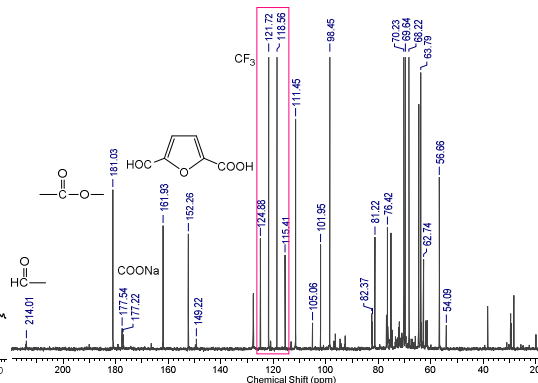


Рис. 2. Спектр ЯМР ^{13}C продуктов кислотного гидролиза альгината натрия.

В спектре ЯМР ^{13}C продуктов кислотного гидролиза имеются сигналы, соответствующие группе COONa (177 м.д.), C=O лактонного цикла (181 м.д.), альдегида (214 м.д.), фуранового кольца (166, 161, 152, 149 м.д.). Сигналы в интервале 60-80 м.д. принадлежат атомам C-2,3,4,5 и по их интенсивности можно определить точное соотношение М- и G-блоков.

Таким образом, используя метод ЯМР ^{13}C спектроскопии, возможно определение строения гетерополисахарида – альгината натрия.

Литература.

- [1] Lee K.Y., Mooney D.J. *Progress in Polymer Science*, **2012**, 37, Iss. 1, 106.
- [2] Кострюков С.Г., Арасланкин С.В., Петров П.С. *Химия растительного сырья*, **2017**, 4, 31.
- [3] Кострюков С.Г., Арасланкин С.В., Петров П.С., Калязин В.А. *Химия растительного сырья*, **2019**, 1, 51.

Получение древесно-полимерного композита с использованием изоцианатов³¹

Кострюков С.Г., Андронов К.А., Сигачев А.Ф.

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва, 430005, Саранск, ул. Большевикская 68,
e-mail: kostryukov_sg@mail.ru

Древесные опилки являются отходами лесопиления, лесозаготовок, деревообработки. В настоящее время из них изготавливаются древесностружечные плиты, в качестве связующих при этом используют карбамидо-, фенол-, меламино- и карбамидомеламиноформальдегидные смолы, главным недостатком которых является эмиссия формальдегида в окружающую среду [1].

В настоящей работе мы обратились к получению и исследованию древесно-полимерного композита (ДПК), получаемого на основе древесных опилок хвойных пород и ряда коммерчески доступных диизоцианатов. Для изготовления ДСК использовали стружку влажностью 1...2% и размером частиц древесины 1-2 мм. В качестве изоцианатов были использованы Desmodur H (на основе гексаметилен-1,6-диизоцианата), Desmodur I (на основе изофорондиизоцианата), Desmodur IL 1351 (на основе толуендиизоцианата). Связующее вводили в количестве от 5 до 20% по массе опилок, предварительно растворив его в этилацетате (1 : 1).

Процесс изготовления ДПК включал следующие стадии: 1) смешение опилок с раствором изоцианата в этилацетате; 2) прессование; 3) кондиционирование.

Исследование механических свойств ДПК проводили на SHIMADZU AG 100 KNX. Механические испытания образцов ДПК на разрыв и на сжатие проводились при комнатной температуре. Образцы для испытаний имели форму цилиндров: для испытаний на разрыв $d=10$ мм и $h=100$ мм, на сжатие $d=15$ мм и $h=25-30$ мм. На рисунках 1 и 2 приведены диаграммы растяжения и сжатия для образца ДПК с Desmodur I (20%).

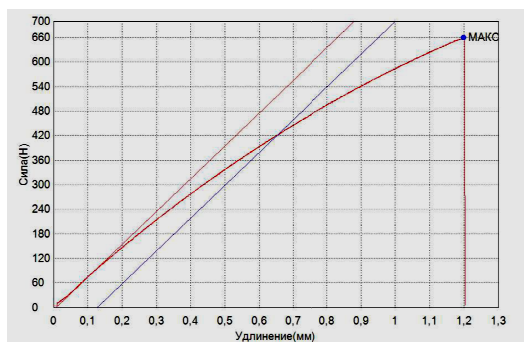


Рис. 1. Диаграмма растяжения

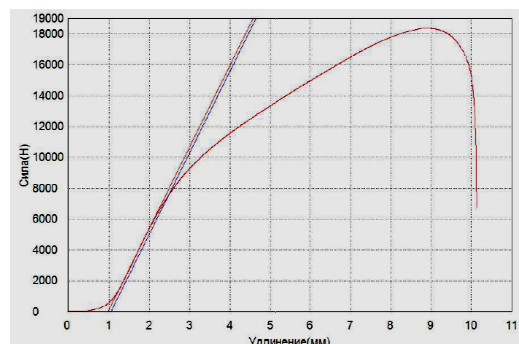


Рис. 2. Диаграмма сжатия

На диаграмме растяжения ДПК присутствуют две характерные области: линейный участок зависимости механического напряжения от деформации в области малых значений нагрузки и нелинейный участок в области средних значений нагрузки и до разрушения образца. На диаграмме сжатия имеется начальный нелинейный участок, обусловленный неупругой деформацией матричного полимера вместе со связанным с ним наполнителем, затем наблюдаются две характерные области: одна из них имеет линейную, а вторая – нелинейную зависимость механического напряжения от деформации. Наибольшую прочность показали образцы с максимальным содержанием связующего. Сравнительный анализ механических свойства ДПК с образцом ДСП марки П-А 1 сорта показал значительное превосходство ДПК, например,

ДПК на Desmodur IL (20%) продемонстрировал в 2 раза большую прочность на разрыв и в 4 раза большую прочность на сжатие.

С целью определения роли границ раздела «матрица-древесина» в механической прочности ДПК методом электронной сканирующей микроскопии была исследована микроструктура областей разрушения образцов, подвергнутых механической деформации (рис. 3).

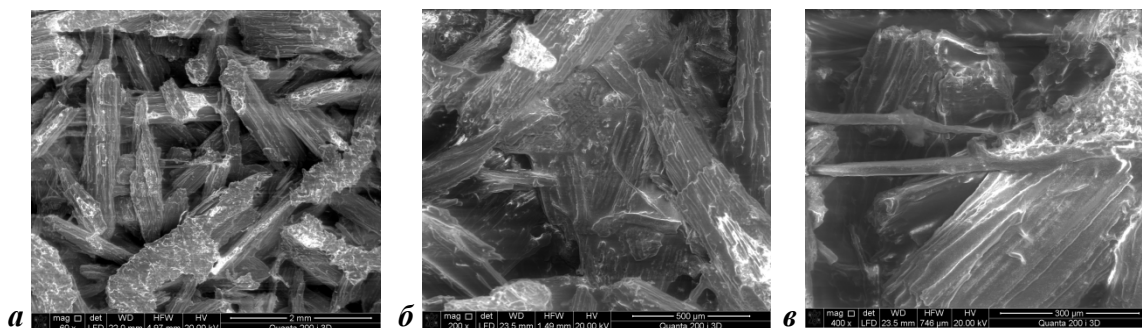


Рис. 3. РЭМ-изображения областей разрушения исследуемых образцов ДПК, полученных с помощью двухлучевого растрового электронного микроскопа Quanta 200i 3D (FEI) (*а* – при 60 кратном; *б* – при 200 кратном увеличении, *в* – при 400 кратном увеличении).

При растяжении исследуемых образцов ДПК в зонах их разрушения присутствуют фрагменты древесных волокон, связанных полимерной матрицей, что указывает на достаточно высокую адгезионную прочность границ раздела «матрица-волокно». Можно сделать вывод, что между целлюлозными волокнами и изоцианатным связующим образуются прочные уретановые связи [2], что приводит значительному увеличению прочности композитных материалов.

Литература

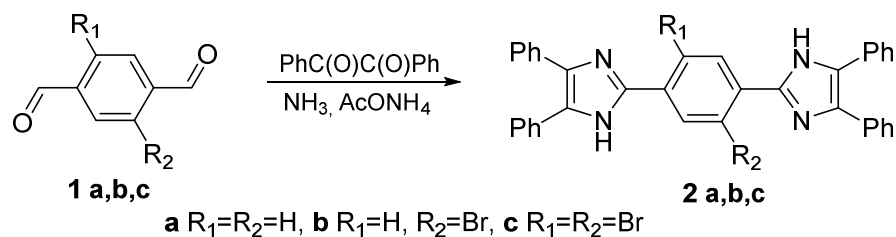
- [1] Разиньков Е.М. *Лесотехнический журнал*, **2013**, 4, 117.
- [2] Ивлев В.И., Исмаилов А.Р., Карпунин В.В., Кострюков С.Г., Шмелькова Н.М. *Огарев-online*, **2017**, 16. <http://journal.mrsu.ru/arts/poluchenie-i-issledovanie-polimochevinnogo-kompozita-modificirovannogo-cellyulozoi>

Симметричные бис-имидазолы – перспективные электрохимические материалы для устройств преобразования энергии³²

Кострюков С.Г., Долганов А.В., Козлов А.Ш., Пряничникова М.К., Танасейчук Б.С.
*Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва, 430005, Саранск, ул. Большевистская 68,
e-mail: kostryukov_sg@mail.ru*

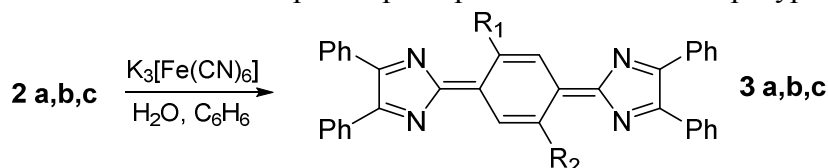
Постепенный переход от неорганических металл-содержащих материалов на биоразлагаемое и возобновляемое сырье, необходимость которого диктуется все ухудшающейся экологией и ограниченностью сырьевых запасов, ставит на первый план задачу создания конкурентоспособных редокс-активных органических материалов как основных компонентов для экологичных электрохимических устройств преобразования энергии. Монорадикалы триарилимидазолильного ряда достаточно хорошо себя зарекомендовали в этом качестве, однако, бирадикалы данного класса до настоящего времени являются практически не исследованными [1].

Нами были разработаны удобные методы получения бис-имидазолильных систем по реакции производных терефталевого альдегида (**1 a,b,c**) с бензилом, аммиаком и ацетатом аммония в уксусной кислоте.

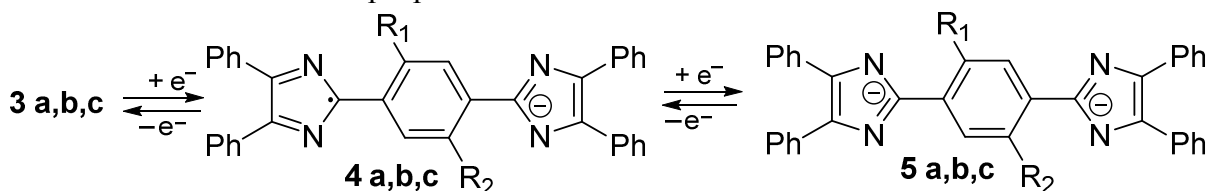


Полученные бис-имидазолы (**2 a,b,c**) представляют высокоплавкие кристаллические вещества желтоватого цвета, обладающие фотолюминесценцией ($\lambda^{\text{возб}} = 300\text{--}310$ нм, $\lambda^{\text{люм}} = 450$ нм).

При окислении гексацианоферратом калия бис-имидазолы (**2 a,b,c**) превращаются в хиноны (**3 a,b,c**), имеющие сине-зеленую окраску. Бензольные растворы (**3 a,b,c**) при добавлении гидрохина быстро обесцвечиваются. Сигнал ЭПР для этих веществ и их бензольных растворов при комнатной температуре отсутствует.



Электрохимические свойства хинонов (**3 a,b,c**) были изучены методом циклической вольтамперометрии: в области потенциалов от 1 В до -1 В присутствует одна обратимая двухэлектронная волна восстановления при значении потенциала 0.17 В (отн. Ag/AgCl/KCl). Следовательно, образующиеся после электрохимического восстановления анионные частицы (**5 a,b,c**) устойчивы во времени и не претерпевают дальнейших химических превращений.



Показано, что наличие атомов брома в бензольном кольце сильно влияют на электрохимическое поведение, вследствие нарушения компланарности хиноновой системы.

Таким образом, показано, что исследованные бис-имидазолы являются предшественниками перспективных соединений для дальнейшего использования в качестве электроактивных материалов для полностью органических аккумуляторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 18-43-130002.

Литература

[1] Larry Yet. *Progress in Heterocyclic Chemistry* **2018**, 30, 197.

Исследование антипролиферативного эффекта пирона на модели адьювантного артрита крыс³³

Котегов В.П., Разумова М.Ю., Малкова Я.Г., Сульдин А.С.

*Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990. Пермь. Букирева, 15, viktor.cotegov@yandex.ru*

Целью исследований является изучение противовоспалительного эффекта готовой лекарственной формы (ГЛФ) «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» в опытах на животных с пролиферативным воспалением.

ГЛФ «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» разработана в ПГНИУ на основе синтезированного на химическом факультете ПГНИУ (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)этилиден)пиперазин-2-она [1].

Таблетки пилона желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы. Серия 030216, произведены 02.16, срок годности до 02.2019. Состав: пирон - 50 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 100 мг, лактоза - 48 мг, магния стеарат - 2 мг. Оболочка: опадрай II желтого цвета – 10 мг. Хранение в сухом, защищенном от света месте, при температуре воздуха не более 25°C.

В качестве референтных препаратов были использованы нестероидные противовоспалительные средства диклофенак (неселективный ингибитор ЦОГ₁ и ЦОГ₂) и целекоксиб (селективный ингибитор ЦОГ₂).

Диклофенак натрий (МНН). Таблетки диклофенака 50 мг, изготовлены ООО Хемофарм (Россия). Серия 0140715, дата производства 07.2015, годность до 07.2018.

Целекоксиб (МНН). Капсулы «Целебрекс 200 мг», изготовлены компанией Pfizer (Германия). Серия F10157234, произведено 04.2015, годность до 04.2018.

Все животные перед экспериментом подвергались 14 – дневному карантину, в течение которого проводился их ежедневный осмотр (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования животные, отвечавшие критериям включения в опыт, распределялись на группы с помощью метода рандомизации.

В эксперименте использованы крысы Wistar обоего пола в возрасте 14-18 недель массой тела 170,0 – 220,0 г, полученные из питомника «Пушино», Московская область.

Животных содержали в помещении 16 кв.м. с естественной освещенностью, температурой 20°C и принудительной вентиляцией (10 объемов в час). Крыс содержали в клетках фирмы BioScape из полисульфона (380x590x200 мм), собранные в стеллажи IR. Кормление осуществлялось дважды в день: 9-10 и 17-18 часов. Корм производства ООО «Мэст» (г. Москва), подстилочный материал «Золотой кот» производства ООО «Золотой початок» (Воронежская обл.). Для обеспечения водой использовались автоматические поилки. Чистоту в клетках обеспечивали ежедневно.

Время проведения исследований: 02.04.- 27.04.2016 г. Утилизация отходов после эксперимента осуществлялась как биоотходов класса Б.

Этический стандарт при содержании животных: Лабораторные животные. -М., 2003г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ СР РФ №708н от 23 августа 2010г. «Правила лабораторной практики».

GLP) и Приказу МЗ СР РФ №708н от 23 августа 2010г. «Правила лабораторной практики».

Хроническое пролиферативное воспаление моделировали субплантарной инъекцией в правую заднюю лапу крыс 0,1 мл полного адьюванта Фрейнда (взвесь БЦЖ 2.5 мг/мл в вазелиновом масле) [2].

Исследуемые препараты в среднеэффективной дозе вводили внутривентрально с помощью зонда ежедневно однократно, начиная с 12-го дня после инъекции адьюванта Фрейнда, в течение 14 дней: пирон по 14,8 мг/кг, диклофенак натрия по 6,5 мг/кг, целекоксиб по 8,0 мг/кг. Выраженность воспалительной реакции регистрировали до начала опыта и на его 3-й и 25-й дни. Степень воспалительного отека лап оценивали в динамике онкометрически [3].

Исследования выполнены в рамках Государственного контракта № 14.N08.12.1040.

Для всех данных приведены описательные статистики, подсчитаны средние значения и стандартные ошибки средних. При выраженных отклонениях от нормальности распределения были применены непараметрические характеристики центральной тенденции и масштаба распределения - медианы и квартильные характеристики. Статистический анализ проводился с применением программ Statistica

8.0 и языка статистического программирования R. Различия признавались значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы $p \leq 0.05$ [4].

Исследования выполнены в рамках Государственного контракта № 14.N08.12.1040.

Динамика развития пролиферативного воспаления у самцов и самок крыс популяции Wistar с адьювантным артритом на фоне перорального длительного применения ГЛФ пирона, диклофенака и целекоксиба представлена в таблице 1.

Таблица 1

Влияние ГЛФ пирона и препаратов сравнения на пролиферативное воспаление у самок и самцов крыс с адьювантным артритом

Временной интервал	Объём правой лапы, мл							
	Пирон		Диклофенак натрия		Целекоксиб		Контроль	
	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы
Фон	0,157 ±0,006	0,160 ±0,005	0,160 ±0,005	0,160 ±0,005	0,160 ±0,007	0,163 ±0,006	0,163 ±0,006	0,157 ±0,006
3и сутки	0,190* ±0,007	0,197* ±0,006	0,183* ±0,008	0,180* ±0,005	0,193* ±0,011	0,197* ±0,006	0,320 ±0,010	0,303 ±0,011
25е сутки	0,183* ±0,006	0,180* ±0,005	0,180* ±0,007	0,173* ±0,007	0,197* ±0,006	0,193* ±0,007	0,313 ±0,007	0,300 ±0,009

* - достоверность отличий по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$.

Двухнедельное введение животным с адьювантным артритом ГЛФ пирона в лечебном режиме на фоне развившегося патологического процесса существенно снижает выраженность воспалительной реакции по сравнению с контролем: на третий день введения препарата на 69,9-70,1%, а к концу исследования на 78,6-75,4%.

Близкие результаты отмечены у референтных препаратов. Так, диклофенак натрия уменьшает выраженность отёка стопы на 80,5-81,9% спустя три дня введения и на 83,0-79,5% к концу опыта, а целекоксиб, соответственно, на 72,1-75,7% и 72,7-68,9%.

Таким образом, в результате выполненных исследований показано, что ГЛФ «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг», разработанная на основе (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)этилиден)пиперазин-2-она, обладает выраженным противовоспалительным действием по тесту адьювантного артрита крыс. С учётом высокой специфической активности, обнаруженной на других моделях воспаления и в опытах *in vitro*, а также низких параметров общей и специфической токсичности это придаёт ей перспективность в качестве потенциального лекарственного средства для отечественного фармацевтического рынка и импортозамещения.

Литература

- [1] Kotegov V.P., Prikhodko J.I., Lukmanova D.N., Suchkova N.V., Pchelintseva D.V., Makhmudov R.R., Mashevskaya I.V., Maslivets A.N., Chaudhary S., Mathur M., Swami A.K. *Успехи синтеза и комплексообразования* = Advances in synthesis and complexing. Сборник тезисов четвертой Международной научной конференции. В 2-х частях.-2017.-С.194.
- [2] Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Экспериментальное моделирование процесса хронического воспаления и фиброза // *Биомедицина*. **2013**, 4(1), 114.
- [3] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.- Часть 1. Под ред. Миронова А.Н.-Гриф и К.-М.-**2012**.-С. 843-853.
- [4] Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Горбунова А.А. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч.II. Непараметрические критерии // *Измерительная техника*. **2010**, 5, 11.

Исследование антипролиферативного эффекта пирона на модели бумажной гранулёмы крыс³⁴

Котегов В.П., Разумова М.Ю., Пучнина С.В., Маркова Л.Н.

*Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990. Пермь. Букирева, 15, viktor.cotegov@yandex.ru*

Целью исследований является изучение противовоспалительного эффекта готовой лекарственной формы (ГЛФ) «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» в опытах на животных с пролиферативным воспалением.

ГЛФ «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» разработана в ПГНИУ на основе синтезированного на химическом факультете ПГНИУ (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)этилиден)пиперазин-2-она [1].

Таблетки пиона желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы. Серия 030216, произведены 02.16, срок годности до 02.2019. Состав: пирон - 50 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 100 мг, лактоза - 48 мг, магния стеарат - 2 мг. Оболочка: опадрай II желтого цвета – 10 мг. Хранение в сухом, защищенном от света месте, при температуре воздуха не более 25°C.

В качестве референтных препаратов были использованы нестероидные противовоспалительные средства диклофенак (неселективный ингибитор ЦОГ₁ и ЦОГ₂) и целекоксиб (селективный ингибитор ЦОГ₂).

Диклофенак натрий (МНН). Таблетки диклофенака 50 мг, изготовлены ООО Хемофарм (Россия). Серия 0140715, дата производства 07.2015, годность до 07.2018.

Целекоксиб (МНН). Капсулы «Целебрекс 200 мг», изготовлены компанией Pfizer (Германия). Серия F10157234, произведено 04.2015, годность до 04.2018.

Все животные перед экспериментом подвергались 14 – дневному карантину, в течение которого проводился их ежедневный осмотр (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования животные, отвечавшие критериям включения в опыт, распределялись на группы с помощью метода рандомизации.

В эксперименте использованы крысы Wistar обоего пола в возрасте 14-18 недель массой тела 170,0 – 220,0 г, полученные из питомника «Пушино», Московская область.

Животных содержали в помещении 16 кв.м. с естественной освещенностью, температурой 20°C и принудительной вентиляцией (10 объемов в час). Крыс содержали в клетках фирмы BioScape из полисульфона (380x590x200 мм), собранные в стеллажи IR. Кормление осуществлялось дважды в день: 9-10 и 17-18 часов. Корм производства ООО «Мэст» (г. Москва), подстилочный материал «Золотой кот» производства ООО «Золотой початок» (Воронежская обл.). Для обеспечения водой использовались автоматические поилки. Чистоту в клетках обеспечивали ежедневно.

Время проведения исследований: 05.04.- 27.04.2016 г. Утилизация отходов после эксперимента осуществлялась как биоотходов класса Б.

Этический стандарт при содержании животных: Лабораторные животные. -М., 2003г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ СР РФ №708н от 23 августа 2010г. «Правила лабораторной практики».

Под гексеналовым наркозом (60 мг/кг в/бр) крысам подкожно в области спины вводили стерильную стеклянную трубку, содержащую свернутый в рулон стерильный тампон из фильтровальной бумаги массой 50,0±1,0 мг, который выталкивался металлическим зондом в клетчатку межлопаточной области, после чего трубку и зонд извлекали. Разрезы кожи обрабатывали спиртовым раствором йода. Начиная с первого дня исследования и в течение всего наблюдения, крысам опытных групп перорально однократно в сутки вводили сравниваемые препараты в среднеэффективной по

карагениновому тесту дозе: пирон по 14,8 мг/кг, целекоксиб (целебрекс) по 8,0 мг/кг, диклофенак натрий (диклофенак) по 6,5 мг/кг), а контрольным животным – 1% крахмальную слизь. На 21-й день под гексеналовым наркозом извлекали гранулему, образовавшуюся вокруг инородного тела в виде капсулы. Определяли ее вес, затем высушивали при 55-60 °С до постоянной массы и взвешивали повторно. Антипролиферативную реакцию оценивали по разнице между массой высушенной гранулемы и исходной массой бумажного тампона. Экссудативную реакцию оценивали по разнице между массой влажной и высушенной гранулемы [2].

Для всех данных приведены описательные статистики, подсчитаны средние значения и стандартные ошибки средних. При выраженных отклонениях от нормальности распределения были применены непараметрические характеристики центральной тенденции и масштаба распределения - медианы и квартильные характеристики. Статистический анализ проводился с применением программ Statistica 8.0 и языка статистического программирования R. Различия признавались значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы $p \leq 0.05$ [4].

Исследования выполнены в рамках Государственного контракта № 14.N08.12.1040.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Антипролиферативное действие ГЛФ пилона
на модели «бумажная гранулёма» в опытах на самцах и самках крыс

Серия опыта	Доза, мг/кг	Вес гранулемы, мг			
		Самцы		Самки	
		Влажная	Сухая	Влажная	Сухая
Пирон	14,8	138,17 ±1,54 *	28,17 ±0,91 *	138,67 ±2,43 *	27,67 ±1,02 *
Диклофенак натрий	6,5	132,33 ±4,36 *	26,00 ±1,55 *	129,67 ±1,41 *	24,67 ±0,84 *
Целекоксиб	8	151,00 ±2,62 *	28,67 ±1,61 *	148,33 ±2,60 *	28,67 ±1,12 *
Контроль	-	225,33 ±6,25	46,67 ±1,33	226,33 ±2,55	48,33 ±1,20

* - достоверность отличий по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$

В результате проведенных исследований показано, что трёхнедельное введение животным с моделью бумажной гранулёмы ГЛФ пилона в лечебном режиме существенно снижает выраженность обеих фаз воспалительного процесса. Интенсивность пролиферативной реакции воспаления (разница между массой высушенной гранулёмы и чистого бумажного тампона) уменьшается при этом по сравнению с контролем на 49,7-49,4%, а выраженность экссудативной фазы воспаления (разница массы влажной и высушенной гранулёмы) – на 37,6%.

Близкие результаты отмечены у референтных препаратов. Так, диклофенак натрия снижает выраженность пролиферативной фазы воспаления на 53,1-54,5%, целекоксиб – на 42,3-44,3%, а выраженность фазы экссудации, соответственно, на 40,4-41,0% и 31,5-33,1%.

Таким образом, ГЛФ «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг», разработанная на основе (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)этилиден)пиперазин-2-она, обладает выраженным противовоспалительным действием по тесту бумажной гранулёмы крыс. С учётом высокой специфической активности, показанной на других моделях воспаления и в опытах *in vitro*, низкой общей и специфической токсичности это придаёт ей перспективность в качестве потенциального лекарственного средства для отечественного фармацевтического рынка и импортозамещения.

Литература

- [1] Kotegov V.P., Prikhodko J.I., Lukmanova D.N., Suchkova N.V., Pchelintseva D.V., Makhmudov R.R., Mashevskaya I.V., Maslivets A.N., Chaudhary S., Mathur M., Swami A.K. Успехи синтеза и комплексообразования = Advances in synthesis and complexing. Сборник тезисов четвертой Международной научной конференции. В 2-х частях.-2017.-С.194.
- [2] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.- Часть 1. Под ред. Миронова А.Н.-Гриф и К.-М.-2012.-С. 843-853.
- [3] Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Горбунова А.А. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч.II. Непараметрические критерии // Измерительная техника.-2010, 5, 11.

Исследование антиэкссудативного эффекта пирона на модели каррагенинового воспаления лапы крыс³⁵

Котегов В.П., Разумова М.Ю., Андреев А.И., Апушкин Д.Ю., Сульдин А.С.
Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990. Пермь. Букирева, 15, viktor.cotegov@yandex.ru

Целью исследований было изучение противовоспалительного эффекта готовой лекарственной формы (ГЛФ) «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» в опытах на животных с экссудативным воспалением.

ГЛФ «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» разработана в ПГНИУ на основе синтезированного на химическом факультете ПГНИУ (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)этилиден)пиперазин-2-она [1].

Таблетки пирона желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы. Серия 030216, произведены 02.16, срок годности до 02.2019. Состав: пирон - 50 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 100 мг, лактоза - 48 мг, магния стеарат - 2 мг. Оболочка: опадрай II желтого цвета – 10 мг. Хранение в сухом, защищенном от света месте, при температуре воздуха не более 25°C.

В качестве референтных препаратов были использованы нестероидные противовоспалительные средства диклофенак (неселективный ингибитор ЦОГ₁ и ЦОГ₂) и целекоксиб (селективный ингибитор ЦОГ₂).

Диклофенак натрия (МНН). Таблетки диклофенака 50 мг, изготовлены ООО Хемофарм (Россия). Серия 0140715, дата производства 07.2015, годность до 07.2018.

Целекоксиб (МНН). Капсулы «Целебрекс 200 мг», изготовлены компанией Pfizer (Германия). Серия F10157234, произведено 04.2015, годность до 04.2018.

Все животные перед экспериментом подвергались 14 – дневному карантину, в течение которого проводился их ежедневный осмотр (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования животные, отвечавшие критериям включения в опыт, распределялись на группы с помощью метода рандомизации.

В эксперименте использованы крысы Wistar обоего пола в возрасте 14-18 недель массой тела 170,0 – 220,0 г, полученные из питомника «Пушино», Московская область.

Животных содержали в помещении 16 кв.м. с естественной освещенностью, температурой 20°C и принудительной вентиляцией (10 объемов в час). Крыс содержали в клетках фирмы BioScape из полисульфона (380x590x200 мм), собранные в стеллажи IR. Кормление осуществлялось дважды в день: 9-10 и 17-18 часов. Корм производства ООО «Мэст» (г. Москва), подстилочный материал «Золотой кот» производства ООО

«Золотой початок» (Воронежская обл.). Для обеспечения водой использовались автоматические поилки. Чистоту в клетках обеспечивали ежедневно.

Время проведения исследований: 15.04.2016 г. Утилизация отходов после эксперимента осуществлялась как биоотходов класса Б.

Этический стандарт при содержании животных: Лабораторные животные. -М., 2003г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ СР РФ №708н от 23 августа 2010г. «Правила лабораторной практики».

Острую воспалительную реакцию (отек) воспроизводили субплантарным (под подошвенный апоневроз) введением 0,1 мл 1% раствора каррагинена. Выраженность воспалительной реакции оценивали через 1-3-5 ч после индукции воспаления по изменению объема лапы (онкометрически) [2, 3]. Исследуемые препараты вводили зондом в желудок за 1 ч до инъекции каррагинена. Навески разводили в 1% крахмальной слизи, вводя полученную взвесь из расчета 1 мл на 100 г веса животного.

Для всех данных приведены описательные статистики, подсчитаны средние значения и стандартные ошибки средних. При выраженных отклонениях от нормальности распределения были применены непараметрические характеристики центральной тенденции и масштаба распределения - медианы и квартильные характеристики. Статистический анализ проводился с применением программ Statistica 8.0 и языка статистического программирования R. Различия признавались значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы $p \leq 0.05$ [4].

Исследования выполнены в рамках Государственного контракта № 14.N08.12.1040.

ГЛФ пирона проявляет выраженное противовоспалительное действие. Величина его ЕД₅₀ по Хаджай Я.И. составляет 14,8 (11,8÷18,5) мг/кг, диклофенака натрия – 6,5 (5,0÷8,5) мг/кг, целекоксиба – 8,0 (6,6÷9,6) мг/кг. Выраженность антиэкссудативного эффекта ГЛФ пирона сопоставима с таковой референтных препаратов (рис. 1-6)).

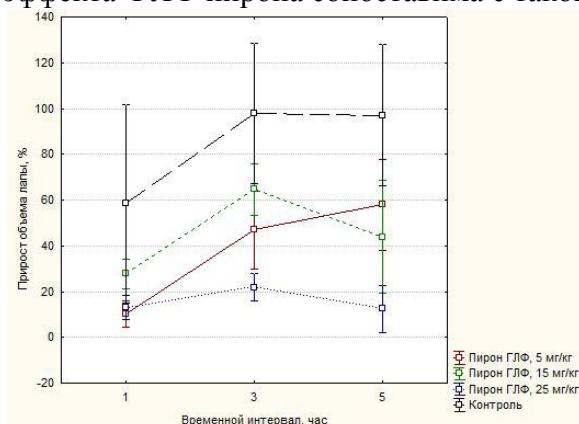


Рис. 1. Антиэкссудативный эффект пирона ГЛФ у самок крыс.

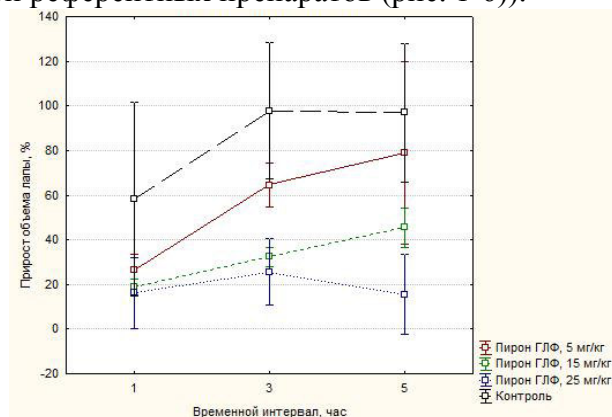


Рис. 2. Антиэкссудативный эффект пирона ГЛФ у самцов крыс.

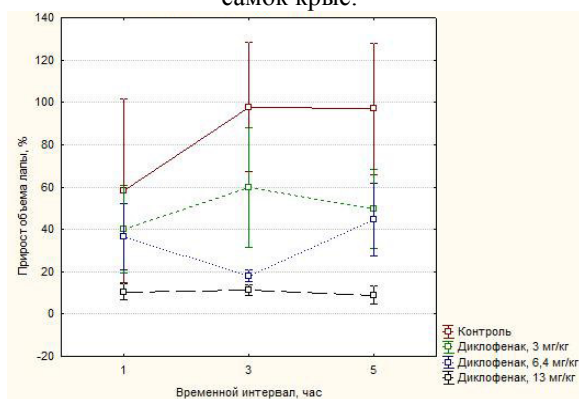


Рис. 3. Антиэкссудативный эффект диклофенака у самок крыс.

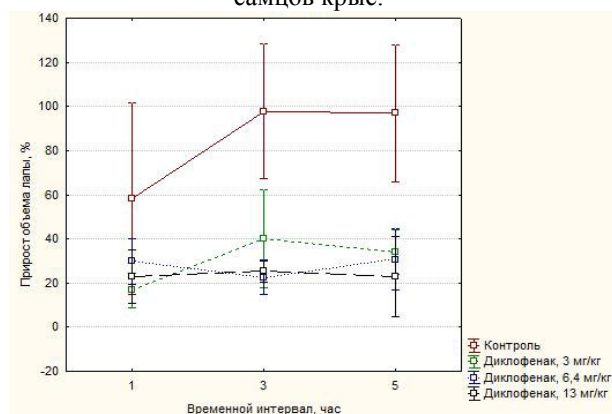


Рис. 4. Антиэкссудативный эффект диклофенака у самцов крыс.

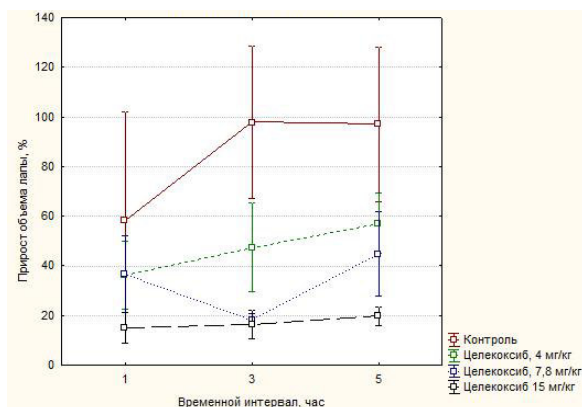


Рис. 5. Антиэкссудативный эффект целекоксиба у самок крыс.

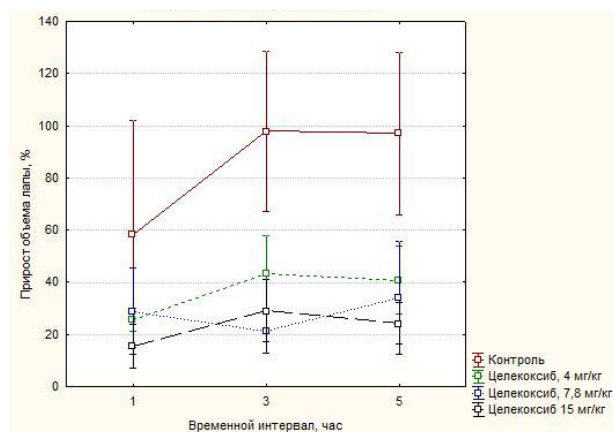


Рис. 6. Антиэкссудативный эффект целекоксиба у самцов крыс.

В результате проведенных исследований показано, что ГЛФ «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг», разработанная на основе (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)этилиден)пиперазин-2-она, обладает выраженным противовоспалительным эффектом по тесту каррагенинового воспаления лапы крыс. С учётом высокой специфической активности, показанной на других моделях воспаления и в опытах *in vitro*, низкой общей и специфической токсичности это придаёт ей перспективность в качестве потенциального лекарственного средства для отечественного фармацевтического рынка и импортозамещения.

Литература

- [1] Kotegov V.P., Prikhodko J.I., Lukmanova D.N., Suchkova N.V., Pchelintseva D.V., Makhmudov R.R., Mashevskaya I.V., Maslivets A.N., Chaudhary S., Mathur M., Swami A.K. Успехи синтеза и комплексообразования = Advances in synthesis and complexing. Сборник тезисов четвертой Международной научной конференции. В 2-х частях. -**2017**.-С.194.
- [2] Fehrenbacher J.C.1., Vasko M.R., Duarte D.B. Models of inflammation: Carrageenan- or complete Freund's Adjuvant (CFA)-induced edema and hypersensitivity in the rat // Curr. Protoc. Pharmacol. -**2012**.-Mar.-Chapter 5.-Unit5.4.
- [3] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.- Часть 1. Под ред. Миронова А.Н.-Гриф и К.-М.-**2012**.-С. 843-853.
- [4] Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Горбунова А.А. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч.II. Непараметрические критерии // Измерительная техника.-**2010**, 5, 11.

Исследование антиэкссудативного эффекта пирона на модели укусного перитонита крыс³⁶

Котегов В.П., Разумова М.Ю., Малкова Я.Г., Пучнина С.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990. Пермь. Букирева, 15, viktor.cotegov@yandex.ru

Целью исследований является изучение противовоспалительного эффекта готовой лекарственной формы (ГЛФ) «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» в опытах на животных с экссудативным воспалением.

ГЛФ «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» разработана в ПГНИУ на основе синтезированного на химическом факультете ПГНИУ (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)этилиден)пиперазин-2-она [1].

Таблетки пирона желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы. Серия 030216, произведены 02.16, срок годности до 02.2019. Состав: пирон - 50 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 100 мг, лактоза - 48 мг, магния стеарат - 2 мг. Оболочка: опадрай II желтого цвета – 10 мг. Хранение в сухом, защищенном от света месте, при температуре воздуха не более 25°C.

В качестве референтных препаратов были использованы нестероидные противовоспалительные средства диклофенак (неселективный ингибитор ЦОГ₁ и ЦОГ₂) и целекоксиб (селективный ингибитор ЦОГ₂).

Диклофенак натрий (МНН). Таблетки диклофенака 50 мг, изготовлены ООО Хемофарм (Россия). Серия 0140715, дата производства 07.2015, годность до 07.2018.

Целекоксиб (МНН). Капсулы «Целебрекс 200 мг», изготовлены компанией Pfizer (Германия). Серия F10157234, произведено 04.2015, годность до 04.2018.

Все животные перед экспериментом подвергались 14 – дневному карантину, в течение которого проводился их ежедневный осмотр (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Перед началом исследования животные, отвечавшие критериям включения в опыт, распределялись на группы с помощью метода рандомизации.

В эксперименте использованы крысы Wistar обоего пола в возрасте 14-18 недель массой тела 170,0 – 220,0 г, полученные из питомника «Пушино», Московская область.

Животных содержали в помещении 16 кв.м. с естественной освещенностью, температурой 20°C и принудительной вентиляцией (10 объемов в час). Крыс содержали в клетках фирмы BioScape из полисульфона (380x590x200 мм), собранные в стеллажи IR. Кормление осуществлялось дважды в день: 9-10 и 17-18 часов. Корм производства ООО «Мэст» (г. Москва), подстилочный материал «Золотой кот» производства ООО «Золотой початок» (Воронежская обл.). Для обеспечения водой использовались автоматические поилки. Чистоту в клетках обеспечивали ежедневно.

Время проведения исследований: 05.04.2016 г. Утилизация отходов после эксперимента осуществлялась как биоотходов класса Б.

Этический стандарт при содержании животных: Лабораторные животные. -М., 2003г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ СР РФ №708н от 23 августа 2010г. «Правила лабораторной практики».

Острую экссудативную реакцию в виде перитонита вызывали внутрибрюшинным введением крысам 1% раствора уксусной кислоты (1 мл на 100 г массы тела). Через 3 ч животных подвергали эвтаназии с помощью эфирного наркоза, вскрывали брюшную полость и собирали экссудат. Исследуемые препараты вводили зондом в желудок в дозе, равной ЕД₅₀ за 1 ч до уксусной кислоты. Навеска исследуемой ГЛФ пирона и препаратов сравнения разводилась в 1% крахмальной слизи. Приготовленную взвесь таблеточной массы вводили крысам из расчета 1 мл на 100 г веса животного. Антиэкссудативный эффект оценивали по уменьшению объема экссудата в процентах к контролю [2].

Для всех данных приведены описательные статистики, подсчитаны средние значения и стандартные ошибки средних. При выраженных отклонениях от нормальности распределения были применены непараметрические характеристики центральной тенденции и масштаба распределения - медианы и квартильные характеристики. Статистический анализ проводился с применением программ Statistica 8.0 и языка статистического программирования R. Различия признавались значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы $p \leq 0.05$ [4].

Исследования выполнены в рамках Государственного контракта № 14.N08.12.1040.

Результаты экспериментального изучения антиэкссудативного действия ГЛФ пирона на модели уксусного перитонита представлены в таблице 1.

Таблица 1

Антиэкссудативное действие ГЛФ пирона
на модели «уксусный перитонит» в опытах на самцах и самках крыс

Серия опыта	Доза, мг/кг	Самцы		Самки	
		Объём экссудата	Увеличение объёма перитонеальной жидкости, %	Объём экссудата	Увеличение объёма перитонеальной жидкости, %
Пирон ГЛФ	14,8	2,05 ± 0,10*	14,80 ± 2,59*	2,10 ± 0,04*	13,63 ± 1,42 *
Диклофенак	6,5	2,08 ± 0,06*	10,08 ± 2,33*	2,18 ± 0,07*	13,95 ± 1,70 *
Целекоксиб	8	2,23 ± 0,06*	18,45 ± 3,08*	2,3 ± 0,04*	17,03 ± 1,77 *
Контроль	-	3,52 ± 0,09	80,93 ± 6,82	3,50 ± 0,10	73,80 ± 15,11

* - достоверность отличий по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$

Предварительное введение животным с моделью уксусного перитонита ГЛФ пирона снижает выраженность экссудативной фазы воспалительного процесса. Объём перитонеального экссудата по сравнению с таковым группы контроля уменьшается при этом на 60,2-66,1%. Близкие результаты отмечены у референтных препаратов. Так, диклофенак натрия уменьшает выраженность фазы экссудации на данной модели воспаления на 59,8-70,8%, а целекоксиб – на 56,8-62,4%.

Таким образом, в результате проведённых исследований показано, что ГЛФ «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг», разработанная на основе (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)этилиден)пиперазин-2-она, обладает выраженным противовоспалительным действием по тесту уксусного перитонита крыс. С учётом высокой специфической активности, показанной на других моделях воспаления и в опытах *in vitro*, низкой общей и специфической токсичности это придаёт ей перспективность в качестве потенциального лекарственного средства для отечественного фармацевтического рынка и импортозамещения.

Литература

- [1] Kotegov V.P., Prikhodko J.I., Lukmanova D.N., Suchkova N.V., Pchelintseva D.V., Makhmudov R.R., Mashevskaya I.V., Maslivets A.N., Chaudhary S., Mathur M., Swami A.K. Успехи синтеза и комплексообразования = Advances in synthesis and complexing. Сборник тезисов четвертой Международной научной конференции. В 2-х частях.-**2017**.-С.194.
- [2] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.- Часть 1. Под ред. Миронова А.Н.-Гриф и К.-М.-**2012**.-С. 843-853.
- [3] Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Горбунова А.А. О применении и мощности критериев проверки однородности дисперсий. Ч.II. Непараметрические критерии // *Измерительная техника*.-**2010**, 5, 11.

Синтез 2-амино-бут-1-ен-1,1,3-трикарбонитрилов восстановлением арилметиленпроизводных димера малонитрила³⁷

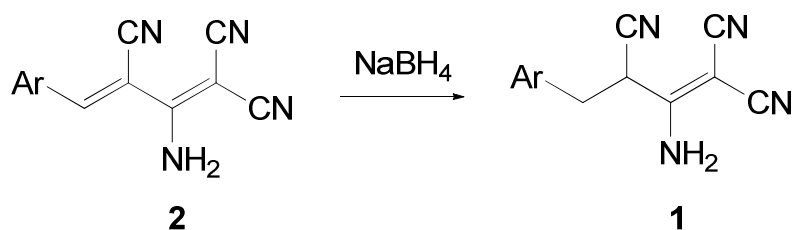
Котлова И.А.,¹ Доценко В.В.^{1,2}

¹Кубанский государственный университет, факультет химии и высоких технологий, 350040, Краснодар, Россия

²Северо-Кавказский федеральный университет, 355009, Ставрополь, Россия, kot-tlova@mail.ru

Арилметиленпроизводные димера малонитрила (АМДМ) являются одними из наиболее перспективных и удобных объектов для получения разнообразных аддуктов по реакции Михаэля и продуктов их циклизации [1,2]. Это обусловлено наличием в структуре АМДМ сопряженной системы кратных связей, циано- и аминогрупп, а также различных функциональных заместителей ароматического кольца. Большое число работ посвящено изучению реакции Михаэля с использованием в качестве акцепторов АМДМ [1,3]. В то же время, продукты селективного восстановления двойной связи в АМДМ не были описаны в литературе.

Нами были получены замещенные 2-амино-бут-1-ен-1,1,3-трикарбонитрилы **1** путем действия боргидрида натрия в полярных растворителях на соответствующие арилметиленпроизводные димера малонитрила **2**. Последние легкодоступны реакцией димера малонитрила [4] с ароматическими альдегидами в присутствии каталитических количеств основания [3]. Продукты восстановления получали в виде белых кристаллических порошков с выходами 23-79 %. Строение продуктов доказано комплексом спектральных методов. Полученные соединения **1** могут быть пригодны для использования в качестве исходных реагентов для дальнейших реакций гетероциклизации. В настоящее время ведутся работы в данном направлении.



Ar = 4-HOC₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 2-тиенил, 4-BrC₆H₄.

Литература

- [1] Доценко, В. В., Кривоколыско, С. Г., Семенова, А. М. *Химия гетероциклических соединений*. **2018**, 54(11), 989.
- [2] Shaabani, A., Hooshmand, S. E. *Molecular diversity*. **2018**, 22(1), 207.
- [3] Алексеева, А. Ю. Арилметиленпроизводные димера малонитрила в MIRC процессах. Дисс. канд. хим. наук, Чебоксары, 2014. 180 с.
- [4] Mittelbach, M. *Monatshefte fur Chemie*. **1985**, 116, 689.

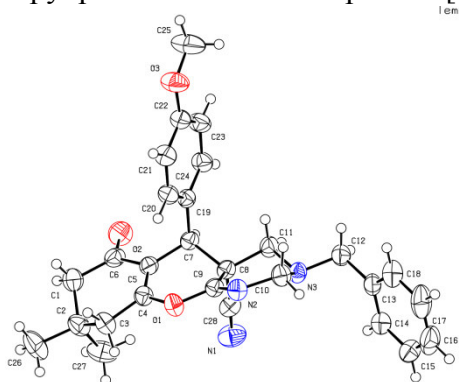
2-Амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы в реакции манниха³⁸

Котлова И.А.,¹ Доценко В.В.^{1,2}

¹Кубанский государственный университет, факультет химии и высоких технологий,
350040, Краснодар, Россия

²Северо-Кавказский федеральный университет, 355009, Ставрополь, Россия,
kot-tlova@mail.ru

4*H*-Хромен и его производные являются биологически интересными соединениями, известными своими противомикробными, противоопухолевыми, антиаллергенными свойствами. Некоторые 4*H*-хромены также пригодны для лечения болезни Альцгеймера и шизофрении. Ранее в литературе были описаны методы синтеза производных хромено[2,3-*d*]пиримидина путем конструирования бензопиранового кольца конденсацией Кнёвенагеля между салициловым альдегидом и барбитуровой кислотой, с последующим нуклеофильным введением заместителей в положение 5 [1,2]. Также известны многостадийные методы получения хромено[2,3-*d*]пиримидинов конденсацией 2-амино-2*H*-хромено-3-карбонитрилов с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида и аминами [3]. Однако однореакторные удобные подходы к конструированию системы хромено[2,3-*d*]пиримидина описаны не были.



Нами были синтезированы новые замещенные 3,4,6,7,8,9-гексагидро-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4*a*(5*H*)-карбонитрилы **1** аминотетрагидро-2-амино-4*H*-хромено-3-карбонитрилов **2** в соответствии со схемой 1. Продукты получены в виде бесцветных кристаллов, строение подтверждено комплексом спектральных методов, включая ИК, ЯМР и методы двумерной ЯМР спектроскопии (HSQC, HMBC), а также данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 1).

Рис. 1. Строение **1** (R = 4-МеОС₆Н₄) (данные РСА).

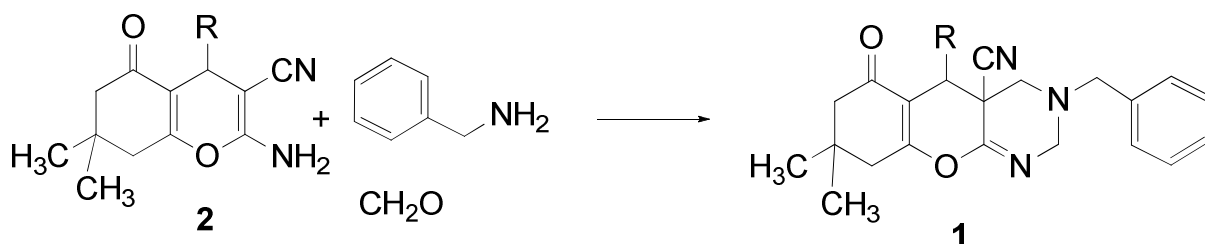


Схема 1. R = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-МеОС₆Н₄, 2-фурил, 4-НОС₆Н₄.

Литература

- [1] Soleimani, E., Ghorbani, S., Ghasempour, H. R. *Tetrahedron*. **2013**, 69(39), 8511.
- [2] Jadidi, K., Ghahremanzadeh, R., & Bazgir, A. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2009**, 11(3), 341.
- [3] Sankappa Rai, U., Isloor, A. M., shetty, P., Vijesh, A. M., Prabhu, N., Isloor, S. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, 45(6), 2695.

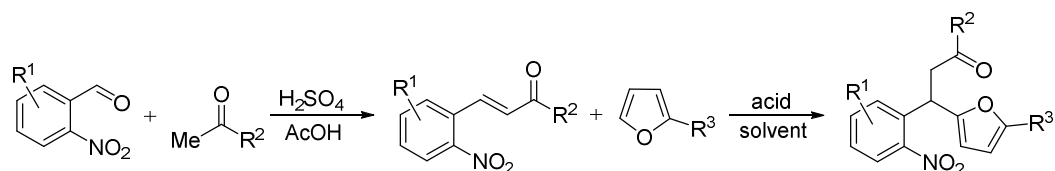
Синтез 3-(фуран-2-ил)-3-(2-нитрофенил)-1-арилпропан-1-онов реакцией сопряженного присоединения³⁹.

Кузнецов И.Д., Макаров А.С., Меркушев А.А.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, anton.merckushev@psu.ru

На протяжении многих лет, пристальное внимание химиков-органиков направлено на молекулу фурана и ее производные, поскольку фурановое ядро входит в состав широкого ряда природных субстратов и лекарственных средств. Возможность фурана с легкостью вступать в реакции деароматизации с сохранением или раскрытием цикла используется для получения сложных гетероциклических каркасов. Кроме того, простые производные фурана – фурфурол, 5-(гидроксиметил)фурфурол и фуран-2,5-дикарбоновая кислота – могут быть получены из биомассы – возобновляемого природного ресурса [1].

Особое место, среди многообразия фурановых производных, занимают соединения, содержащие дополнительный функциональный центр, поскольку они способны вступать во внутримолекулярные взаимодействия с фурановым ядром с образованием сложных конденсированных структур. Эффективным методом получения подобных функциональных каркасов является реакция сопряженного присоединения замещенных фуранов к различным α,β -непредельным карбонильным соединениям, что было ранее показано нашей группой, на примере синтеза замещенных 2-(3-оксоалкил)фуранов [2]. В рамках развития данного исследования, нами была проведена оценка возможности введения в реакцию сопряженного присоединения α,β -непредельных карбонильных соединений, содержащих *o*-нитроарильный заместитель. В результате, была осуществлена повторная оптимизация реакционных условий и получен ряд замещенных 3-(фуран-2-ил)-3-(2-нитрофенил)-1-арилпропан-1-онов. Исходные 2-нитрохалконы были синтезированы по описанным в литературе методикам [3, 4].



В докладе будут представлены оптимальные условия протекания кислотно-катализируемой реакции сопряженного присоединения 2-замещенных фуранов к различным 2-нитрохалконам, показана область применения данного метода. Кроме того, будет продемонстрирована возможность вовлечения синтезированных 3-(фуран-2-ил)-3-(2-нитрофенил)-1-арилпропан-1-онов во внутримолекулярную реакцию циклизации.

Публикация подготовлена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-33-01120 мол_а).

Литература

- [1] V.M. Chernyshev, O.A. Kravchenko, V.P. Ananikov., *Russ. Chem. Rev.*, **2017**, 86, 357.
- [2] A.A. Fadeev, M.G. Uchuskin, I.V. Trushkov, A.S. Makarov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2017**, 53 (12), 1286.
- [3] D. Kumar, G. Kaur, A. Negi, S. Kumar, S. Singh, R. Kumar, *Bioorg. Chem.*, **2014**, 57, 57.
- [4] J.F. Gonzales, D. Rocchi, T. Tejero, P. Merino, J.C. Menendez, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 7492.

Особенности взаимодействия солей пиразол-3(5)-дiazония с 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном и изохроман(ди)онами⁴⁰

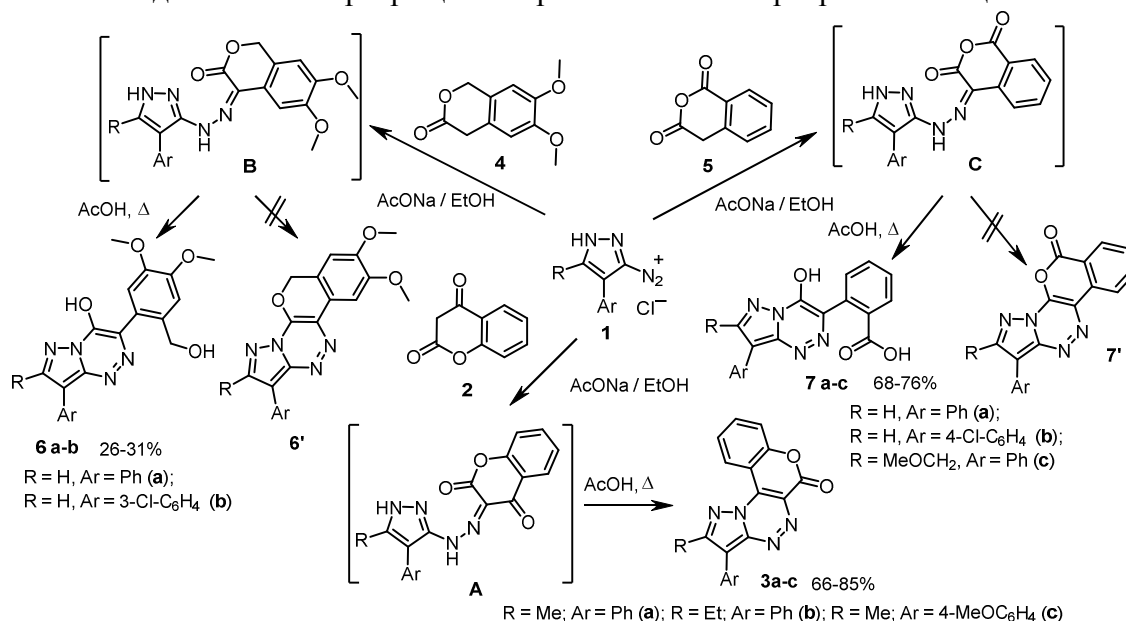
Леденева И.В., Раарунирина Л.С., Шихалиев Х.С.

Воронежский государственный университет

394006, Воронеж, Университетская пл., 1, irairachem@yandex.ru

Использование гетероциклических азокомпонент в реакциях с солями пиразол-3(5)-дiazония открывает широкие возможности для синтеза новых гетероциклических систем. Ранее были предприняты успешные попытки введения в подобные реакции шестиатомных СН-активных гетероциклов, таких как производные пиридин-2,4-диона, пирин-2,4-диона, пиримидин-2,4-диона, барбитуровая и тиобарбитуровая кислоты [1].

В дальнейшем установлено, что хлориды пиразол-3(5)-дiazония **1** с легкостью взаимодействуют с 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном (4-гидроксикумарином) **2** в условиях реакции азосочетания. При этом образуются окрашенные линейные продукты **A**, внутримолекулярная циклоконденсация которых при кипячении в уксусной кислоте приводит к производным 6*H*-хромено[4,3-*e*]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-6-она **3a-c** (вых. 66-85 %), что доказано комплексом спектральных данных. Взаимодействие солей **1** с изохроманонами **4** и **5**, вероятно, протекает через стадию образования гидразонов **B** и **C** соответственно, выделить и охарактеризовать которые не удалось в связи с протеканием дальнейших превращений при попытке их перекристаллизации.



Данные масс-спектрометрии позволили исключить образование тетрациклических систем типа (**6'** и **7'**). Спектроскопические исследования (ЯМР на ядрах ¹H и ¹³C и их двумерные корреляции (HMBC, HSQC); ИК) выделенных продуктов позволили установить, что в результате реакций получены новые производные пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов **6a-b** (вых. 26-31%) и **7a-c** (вых. 68-76%). Очевидно, внутримолекулярные превращения интермедиатов осуществляются за счет атаки эндоциклического атома азота пиразола по лактонному фрагменту О-гетероцикла с дальнейшей рециклизацией.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-74-10097)

Литература.

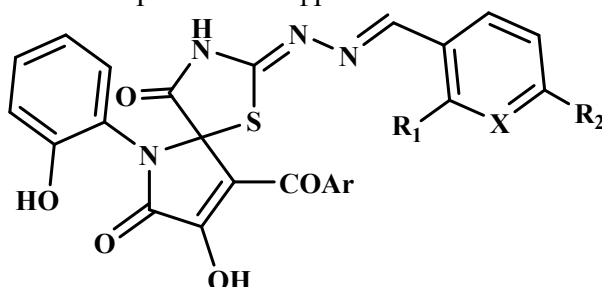
- [1] I. V. Ledenyova, V. V. Didenko, A. S. Shestakov, Kh. S. Shikhaliev. *J.Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 573.

Биологическая активность продуктов взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-с][4,1]бензоксазин-1,2,4-трионов с ароматическими и гетероароматическими тиосемикарбазами⁴¹

Лукманова Д.Н., Дмитриев М.В., Машевская И.В., Масливец А.Н.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, ул. Букирева, 15; e-mail: lukmanova.96@mail.ru

Среди гетарено[е]пиррол-2,3-дионов и их производных обнаружены вещества, проявляющие антимикробную, анальгетическую, противовоспалительную и антигипоксическую активность [1-4]. Известно, что фармакологическое действие синтетических лекарственных препаратов в значительной мере определяется наличием и структурой фармакофорных фрагментов. Учитывая противотуберкулезную, противомикробную, противоопухолевую активность производных тиосемикарбазида [5-8], перспективным представлялся синтез новых веществ ряда гетарено[е]пиррол-2,3-дионов, содержащих тиосемикарбазонный фрагмент.



Ar = Ph, C₆H₄CH₃-4, C₆H₄Br-4, C₆H₄NO₂-4 ;

X = H; R¹ = R² = H; R¹ = F, R² = H; R¹ = OH, R² = H; R¹ = NO₂, R² = H; R¹ = H, R² = OH;
R¹ = H, R² = OCH₃; X = N; R¹ = R² = H.

Изучена антиноцицептивная (тест горячая пластинка) и противомикробная активность продуктов взаимодействия пирролобензоксазинтрионов с рядом тиосемикарбазонов ароматических альдегидов и с тиосемикарбазоном никотинового альдегида (*Staphylococcus aureus* (№906), *Escherichia coli* (№1257)).

Наиболее активные соединения показали свое действие на уровне препаратов сравнения.

Исследуются реакции пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазами изатина и 5-бромизатина.

Литература

- [1] И. В. Машевская, Р.Р. Махмудов, Г.А. Александрова, О.В. Головнина, А.В. Дувалов, А.Н. Масливец, *Хим.-фарм. журн.* 35(4), 20-21 (2001).
- [2] И.В. Машевская, Р.Р. Махмудов, Г.А. Александрова, А.С. Кудинова, А.Н. Масливец, *Хим.-фарм. журн.* 35 (12), 13-16 (2000).
- [3] И.В. Машевская, Л.В. Аникина, Ю.Б. Вихарев, С.В. Кольцова, А.Н. Масливец. Патент № 2199537 РФ (2003).
- [4] И.В. Машевская, Р.Р. Махмудов, Г.А. Александрова, А.В. Дувалов, А.Н. Масливец, *Хим.-фарм. журн.* 35 (2), 11-13 (2001).
- [5] E.J. Blanz, F.A. French, *Cancer Reseach*, 28, 2419-2422 (1968)
- [6] Y. Wang, M.C. Liu, T.S. Lin et al., *J. Med. Chem.*, 35, 3667-3671 (1992).
- [7] D. Sriram, P. Yogeewari, R. Thirumurugan, et al., *J. Med. Chem.*, 49 (12), 3448-3450 (2006).
- [8] M.C. Pirrung, S.V. Pansare, K.D. Sarma, et al., *J. Med. Chem.*, 48 (8), 3045-3050 (2005).

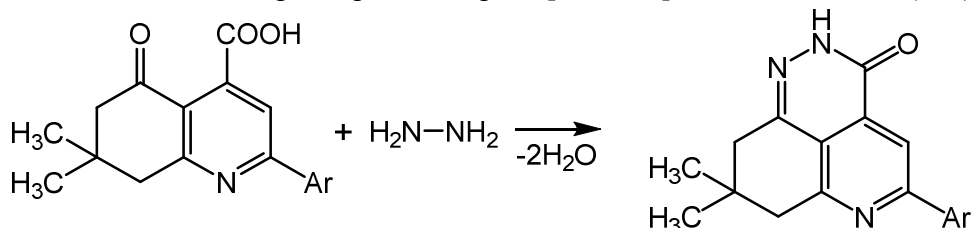
Синтез 2-замещенных 5-арил-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов⁴²

Лысцова Е.А.¹, Городилова А.В.¹, Истомина М.И.¹, Руденко Д.А.¹, Глушков В.А.^{1,2}, Шуров С.Н.¹

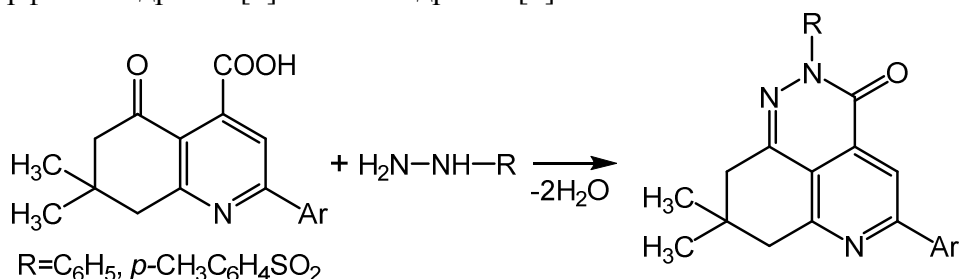
¹Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, seshurov@yandex.ru

²Институт технической химии УрО РАН, 614990, Королева, 3

Известно, что 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты (АХКК) **1**, получаемые взаимодействием ароилпировиноградных кислот с 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-еноном [1], реагируют с гидразином, давая 5-арил-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-оны (ПЦ) [2].



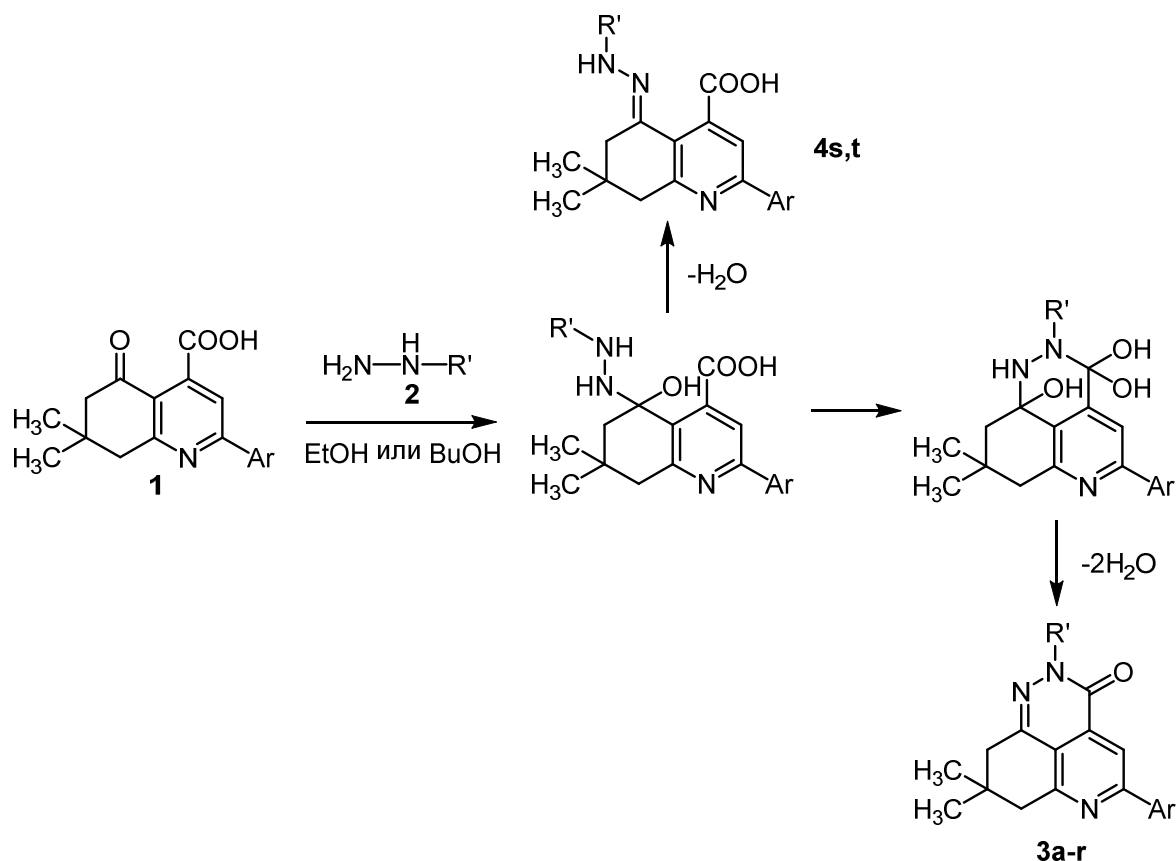
По аналогичной схеме, с образованием 2-замещенных ПЦ, с АХКК реагируют пентафторфенилгидразин [3] и тозилгидразин [4].



Согласно компьютерному прогнозу, замещенные ПЦ могут быть потенциально биологически активными соединениями. Действительно, некоторые из ранее синтезированных ПЦ проявили антиоксидантную [6, 7], цитопротекторную [8] и антигипоксическую [9] активность.

В продолжение начатых работ нами было изучено взаимодействие АХКК **1** с бензил-, фенил-, *n*-толил-, *o*-толил-, *n*-нитро-, *n*-фтор-, 2,4,6-трихлорфенилгидразинами **2**. Установлено, что в реакции с участием указанных гидразинов, за исключением *n*-нитро- и *n*-фторфенильного производного, образуются 2-замещенные 5-арил-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-оны (ПЦ) **3 a-r**. В реакции 2-(4-бромфенил)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты с *n*-нитро- и *n*-фторфенилгидразином получены 2-(4-бромфенил)-7,7-диметил-5-[2-арилгидразино]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты **4 s, t**.

Схема реакции включает присоединение молекулы арилгидразина к атому углерода С⁵ молекулы АХКК. Дегидратация образовавшегося продукта присоединения приводит либо к гидразонам **4 s, t**, либо через гидрированное тригидроксисоединение – к ПЦ **3 a-r**.



Ar=Ph, R'=Ph (**a**); Ar=Ph, R'=PhCH₂ (**b**); Ar=Ph, R'=p-CH₃Ph (**c**); Ar=Ph, R'=o-CH₃Ph (**d**); Ar=Ph, R'=p-NO₂Ph (**e**); Ar=Ph, R'=p-FPh (**f**); Ar=Ph, R'=2,4,6-(Cl)₃Ph (**g**); Ar=p-BrPh, R'=Ph (**h**); Ar=p-BrPh, R'=PhCH₂ (**i**); Ar=p-BrPh, R'=p-CH₃Ph (**j**); Ar=p-BrPh, R'=o-CH₃Ph (**k**); Ar=p-BrPh, R'=2,4,6-(Cl)₃Ph (**l**); Ar=p-ClPh, R'=Ph (**m**); Ar=p-ClPh, R'=PhCH₂ (**n**); Ar=p-CH₃Ph, R'=PhCH₂ (**o**); Ar=p-CH₃Ph, R'=p-NO₂Ph (**p**); Ar=p-CH₃Ph, R'=p-FPh (**q**); Ar=p-CH₃Ph, R'=2,4,6-(Cl)₃Ph (**r**); Ar=p-BrPh, R'=p-NO₂Ph (**s**); Ar=p-BrPh, R'=p-FPh (**t**)

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии. Обсуждаются пути образования продуктов реакции.

Литература

- [1] С.Н. Шуров, Д.А. Руденко, М.И. Кодесс, М.А. Ежикова, А.Н. Васянин. *ЖОрХ* **2012**, 48 (6), 803.
- [2] Д.А. Руденко, С.Н. Шуров, М.И. Вахрин, В.И. Карманов, Ю.А. Щуров. *ХГС* **2012**, 10, 1634.
- [3] Д.А. Руденко, С.Н. Шуров, М.И. Вахрин, П.Т. Павлов, В.И. Карманов. *Вестник Пермского университета. Химия* **2012**, 4 (8), 76.
- [4] Д.А. Руденко, В.И. Карманов, П.Т. Павлов, М.И. Вахрин, Л.Н. Баженова. *Fluorine notes: сетевой журн.* **2012**, 2 (81), URL: http://www.notes.fluorine1.ru/public/2012/2_2012/letters/rusindex.html (дата обращения: 29.03.2019).
- [5] Д.А. Руденко, С.Н. Шуров. *Химия биологически активных веществ «ХимБиоАктив-2012»*. Межвузовский сборник научных трудов. Саратов **2012**, 121.
- [6] Д.А. Руденко, Т.В. Шаврина, С.Н. Шуров, С.С. Зыкова. *Хим.-фарм. журн.* **2014**, 48 (2), 32.
- [7] С.С. Зыкова, Т.Ф. Одегова, С.Н. Шуров, Д.А. Руденко. *Актуальные вопросы и перспективы развития медицины. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Омск* **2014**, 165.
- [8] С.С. Зыкова, С.Н. Шуров, М.С. Данчук. *Здоровье и образование* **2016**, 18 (7), 128.
- [9] С.С. Зыкова, Д.А. Руденко, С.Н. Шуров *Мат. Всерос. юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Перм. Ун. Пермь* **2016**, 100.

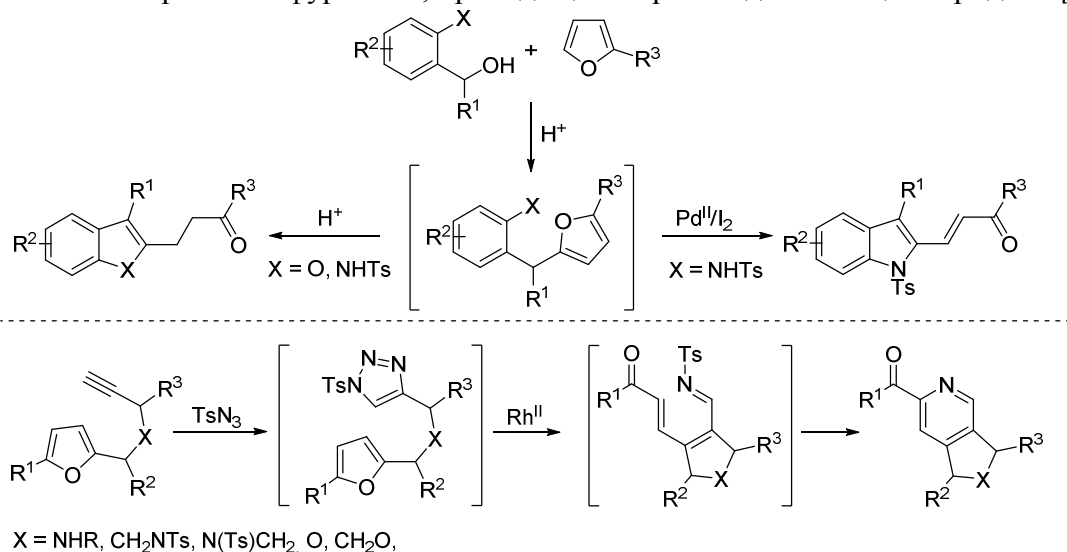
Деароматизация фурана в разработке одnoreакторных методов синтеза конденсированных гетероциклов⁴³

Макаров А. С., Учускин М. Г.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, antony.s.makarov@psu.ru

Реакции деароматизации нашли широкое применение в качестве эффективных методологических решений при построении сложных органических молекул. Фуран занимает одно из лидирующих мест среди соединений с низкой энергией ароматичности, что обуславливает его разнообразное химическое поведение, которое активно изучается на протяжении последних двадцати лет. Производные фурана нашли широкое применение в синтезе сложных линейных молекул, карбо- и гетероциклических соединений, а также природных веществ.

Изучение реакционной способности производных фуранового ряда является ключевым направлением многолетней работы нашей научной группы. В ходе проведенных исследований нами был разработан одnoreакторный метод синтеза производных индола[1] и бензофурана[2], основанный на кислотно-катализируемой перегруппировке *орто*-замещенных бензилфуранов (реакция Бутина). Мы обнаружили, что такие бензилфураны вступают в реакцию внутримолекулярного окислительного аминирования, ведущую к производным индола. На основании полученных данных был разработан одnoreакторный метод синтеза замещенных 2-(2-ацилвинил)индолов из аналогичных субстратов [3]. Нами также была изучена внутримолекулярная реакция азавинильных карбенов с фуранами, приводящая к производным 2-ацилпиридина [4].



В докладе будут обсуждаться области применения, ограничения, механизмы и особенности протекания изучаемых реакций, а также некоторые химические свойства полученных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (Государственное задание № 4.5371.2017/8.9).

Литература

- [1] A. Kuznetsov, A. Makarov, A. E. Rubtsov, A. V. Butin, V. Gevorgyan, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12144.
- [2] A. S. Makarov, A. E. Kekhvaeva, P. N. Chalikidi, V. T. Abaev, I. V. Trushkov, M. G. Uchuskin, *manuscript under preparation*.
- [3] A. S. Makarov, M. G. Uchuskin, V. Gevorgyan, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14010.
- [4] A. S. Makarov, M. G. Uchuskin, A. S. K. Hashmi, *manuscript under preparation*.

Диоксогетероциклы – новые данные⁴⁴

Масливец А.Н.

*Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, koh2@psu.ru*

Исследованы нуклеофильные и перициклические превращения замещенных фуран-2,3-дионон, 1Н-пиррол-2,3-дионон и гетерокумуленов на их основе, в том числе каскадные и мультикомпонентные гетероциклизации и рециклизации, реакции Дильса-Альдера. Разработаны новые подходы к построению биологически подобных гетеросистем.

На основе описанных взаимодействий предложены удобные методы синтеза карбонильных производных новых конденсированных, спиро-бис-гетероциклических и мостиковых гетероциклических систем, структура которых подтверждена РСА.

Изучены направления и механизмы гетероциклизаций и рециклизаций поликарбонильных соединений и диоксогетероциклов, отличающихся характером гетероатомов и структурой заместителей, под действием бинуклеофильных и бифункциональных реагентов. Реакции приводят к образованию труднодоступных гетероциклических систем, в том числе конденсированных, спиро-бис- и мостиковых гетероциклических систем. Разработаны методы синтеза некоторых неизвестных типов исходных ациклических поликарбонильных соединений и диоксогетероциклов, как моноциклических, так и аннелированных различными гетероциклами.

Исследованы реакции циклоприсоединения 4-ацил-1Н-пиррол-2,3-дионон (в том числе аннелированных азагетероциклическими фрагментами), а также ацилгетерокумуленов, генерируемых на их основе, с активными диенофилами. Создание мягких условий для исследуемых превращений позволило расширить их возможности, а ужесточение условий проведения - реализовать их необычные направления взаимодействия.

Исследована противомикробная, противовоспалительная, анальгетическая, антигипоксическая, психотропная активности представителей синтезированных соединений.

Большинство из изучаемых соединений являются производными ацилпировиноградных кислот, структурно близких к естественным метаболитам живого организма, что обосновывает поиск физиологически активных веществ среди продуктов синтеза.

Структурные особенности используемых диоксогетероциклов и бинуклеофилов, а также бифункциональных реагентов, позволяют ожидать образования в исследуемых превращениях аналогов используемых в медицинской практике гетеросистем и служат дополнительным основанием для поиска новых лекарственных препаратов и материалов.

Разработка методов синтеза производственно доступных соединений, проявляющих эффективное биологическое действие является существенной частью разработки новых материалов и создания перспективных технологий на основе поликарбонильных соединений с целью создания новых инновационных лекарственных препаратов.

В докладе представлены результаты опубликованных статей и вышедших патентов РФ за последние пять лет.

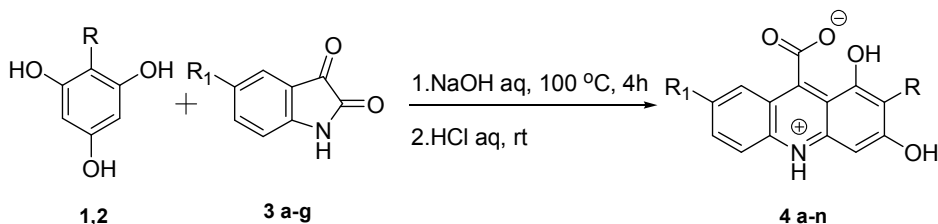
Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект № 4.6774.2017/8.9) и Правительства Пермского края (конкурс научных школ, конкурс МИГ).

Синтез и исследование свойств 9-акридинкарбоновых кислот на основе флороглюцина и метилфлороглюцина⁴⁵

Мелешенкова В.В., Кузнецов Д.Н.

Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина
117997, Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр.1, oscd@mail.ru

В настоящей работе приведены результаты систематического изучения синтеза гидроксилированных производных акридин-9-карбоновых кислот **4a-n**, реакцией взаимодействия функционально-замещенных изатин-3-карбоновых кислот **3a-g** с флороглюцином **1** и метилфлороглюцином (продукт химической трансформации 2,4,6-тринитротолуола [1]) **2** в присутствии водных растворов щелочей (реакция Пфитцингера) [2].



Где: **1** R = H; **2** R = CH₃; **3a** R₁ = H; **3b** R₁ = CH₃; **3c** R₁ = Br; **3d** R₁ = Cl; **3e** R₁ = I; **3f** R₁ = F; **3g** R₁ = NO₂;
4a R = H; R₁ = H; **4b** R = H; R₁ = CH₃; **4c** R = H; R₁ = Cl; **4d** R = H; R₁ = Br; **4e** R = H; R₁ = I; **4f** R = H; R₁ = F; **4g** R = H; R₁ = OH; **4h** R = CH₃; R₁ = H; **4i** R = CH₃; R₁ = CH₃; **4j** R = CH₃; R₁ = Cl; **4k** R = CH₃; R₁ = I; **4l** R = CH₃; R₁ = Br; **4m** R = CH₃; R₁ = F; **4n** R = CH₃; R₁ = OH;

В ходе исследования впервые было выявлено, что в случае использования 5-нитроизатина **3g**, вследствие протекания побочной реакции нуклеофильного замещения происходит образование соединений **4g** и **4n**.

В сравнении с результатами исследований, проведенными на кафедре ранее [3], показано что, выход целевых соединений возрастает в следующем ряду субстратов: резорцин (10%)-флороглюцин (70-80%)- метилфлороглюцин (80-90%).

С целью изучения синтетического потенциала, неописанных ранее акридин-9-карбоновых кислот **4c-n** нами были исследованы реакции электрофильного замещения: реакции бромирования и азосочетания.

Структуры всех синтезированных соединений охарактеризованы данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР (включая ее двумерные гетероядерные методики {¹H-¹³C} HMBC), УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Результаты компьютерного скрининга биофизических характеристик, биологической активности и острой токсичности полученных соединений позволяют сделать вывод о перспективности использования синтезированных продуктов как объектов для изучения в качестве химико-фармацевтических препаратов или в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна перспективных лекарственных средств.

Литература

- [1] Пат. 2292329 (2007). Россия. // Б.И. 2007. № 3
- [2] Melyshenkova, V.V., Kuznetsov, D.N., Ruchkina A.G., Kobrakov K.I. *Russ.Chem.Bull*, **2018**, 67, 878.
- [3] Shvehgheymmer M.-G.A., Moreva O.A. *Dokl. Akad. Nauk*, **2000**, 372, 778

Исследование кинетики комплексообразования рубеаната платины (IV)⁴⁶

Мельник Е.А., Холмогорова А.С., Неудачина Л.К.

Уральский федеральный университет

620002, Екатеринбург, Мира, 19, ea-melnik@mail.ru

Для извлечения платины из промышленных отходов и минерального сырья применяют сорбционный метод с использованием S,N-функционализированных сорбентов. Благодаря закреплению на полисилоксановой матрице групп рубеановодородной кислоты (РВК) на поверхности сорбента образуются хелатные комплексы, которые способствуют извлечению ионов металла из раствора. Несмотря на хорошую изученность данного сорбента практически нет данных о механизме сорбции платины (IV), включающей в себя состав, строение и константу устойчивости образуемого рубеаната, а также кинетику реакции комплексообразования. Поэтому данная работа посвящена изучению взаимодействия компонентов в системе платина (IV) – РВК – сульфенол.

Рубеанаты металлов – малорастворимые соединения, поэтому для возможности изучения их методом спектрофотометрии необходимо вводить поверхностно-активное вещество; в настоящей работе был использован сульфенол. Для поддержания постоянного значения кислотности среды использовали универсальную буферную смесь, для создания ионной силы раствора – хлорид калия. В работе [1] при изучении сорбции платины (IV) на дитиооксанидированном полисилоксане установлено, что степень извлечения металла максимальна при pH=3, поэтому наши исследования проводили при данном значении кислотности среды. Для изучения кинетики комплексообразования в системе платина (IV) – РВК – сульфенол снимали спектры приготовленного раствора рубеаната металла спустя разные промежутки времени.

При снятии спектра раствора рубеаната платины (IV) были обнаружены три пика поглощения с максимумами $\lambda=272$ нм, $\lambda=376$ нм и $\lambda=470$ нм. Первый пик соответствует поглощению хлоридного комплекса платины (IV) не связанного в рубеанат. Второй и третий пики, по нашим предположениям, связаны с поглощением комплексов иона металла с РВК. В ходе исследования кинетики комплексообразования было замечено изменение окраски раствора с пастельно-желтой на темно-оранжевую, что косвенно указывает на существование нескольких комплексов разного состава, а также на низкую скорость комплексообразования.

Анализ спектров поглощения, снятых через определенные промежутки времени, показал, что в течение первых 550 минут монотонно увеличивается высота пиков поглощения при 376 нм и 470 нм, в то время как при $\lambda=272$ нм оптическая плотность уменьшается. Спустя сутки после смешения компонентов раствора и в течение еще двух дней наблюдается резкое возрастание оптической плотности пика при 470 нм. На пятые сутки начинает возрастать пик с максимумом при 376 нм на фоне понижения высоты пика при 470 нм. Максимально значение оптической плотности при 376 нм достигается на 23 день после приготовления раствора. Последующие снятые спектры отличаются более низкими значениями поглощения, что связано с разрушением комплекса.

Все вышесказанное указывает на сложный механизм протекания реакции комплексообразования, который сопровождается изменением состава комплекса вследствие возможного перехода Pt (IV) в Pt (II). Изменение валентного состояния характерно для платины в реакциях с серосодержащими лигандами.

Литература

[1] А.С.Холмогорова, Л.К.Неудачина, И.С.Пузырев и др. *ЖИХ*, **2014**, 87, 1449.

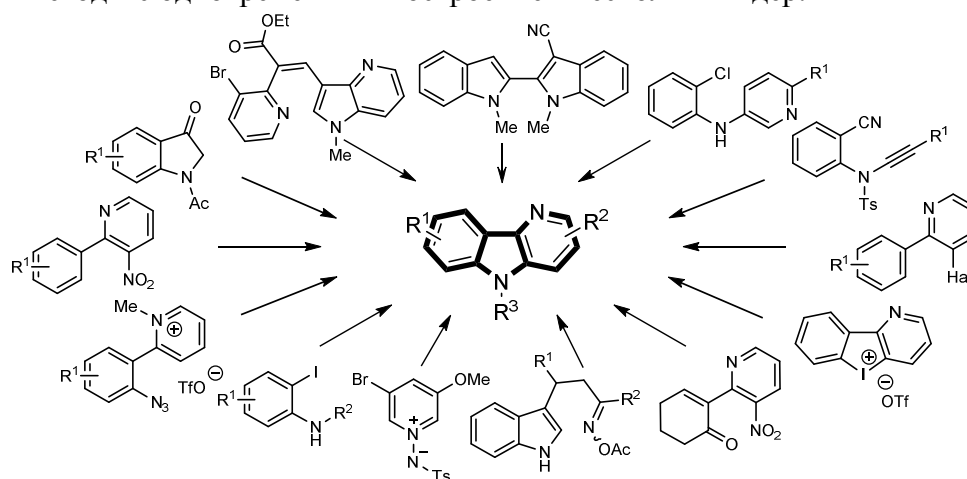
Методы синтеза замещенных 5H-пиридо[3,2-b]индолов⁴⁷.

Меркушев А.А.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, anton.merckushev@psu.ru

На протяжении многих лет синтез и превращения гетероциклических соединений образуют один из важнейших разделов органической химии ввиду огромного разнообразия полезных свойств, характерных для гетероциклов. Одним из наиболее привилегированных классов гетероциклических соединений является класс индола и его производных, в частности пиридоиндолов (или карболинов), ввиду широкого спектра их физиологической активности [1], а также использования их при создании различных органических материалов [2]. Существуют четыре типа карболинов – α -, β -, γ - и δ - – в зависимости от положения атома азота в конденсированном пиридиновом цикле. Наименее изученными, в связи с ограниченным набором методов синтеза, являются не аннелированные δ -карболины (5H-пиридо[3,2-b]индолы). При этом они обладают цитотоксической [3], антипротозойной [4] и противомикробной [5] активностями, а также являются составной частью ряда природных алкалоидов [6].

Среди методов синтеза δ -карболинового каркаса выделяют четыре группы: к первой группе относятся подходы, основанные на построении пиррольного ядра формированием C–C или C–N связей; ко второй – методы образования пиридинового фрагмента; к третьей – реакции с образованием бензольного цикла; четвертую группу образуют методы с одновременным построением нескольких ядер.



В настоящее время, согласно литературным данным наблюдается возрастание интереса к методам синтеза пиридо[3,2-b]индолов, поскольку они обладают широким спектром физико-химических и биологических свойств. В докладе будут рассмотрены современные методы синтеза δ -карболинов, не аннелированных по пиридиновому кольцу, показаны преимущества и ограничения существующих подходов.

Публикация подготовлена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-33-01120 мол_a).

Литература

- [1] A. D. Wadsworth, B. J. Naysmith, M. A. Brimble, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 97, 816.
- [2] C. Tang, R. Bi, X. Cao, C. Fan, Y. Tao, S. Wang etc., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 65481.
- [3] A. Le Gresley, V. Gudivaka, S. Carrington etc., *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 3069.
- [4] G. V. Baelen, S. Hostyn, L. Dhoooghe etc., *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**, 7209.
- [5] M.-J. R. P. Queiroz, I. C. F. R. Ferreira etc., *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 6827.
- [6] K. Cimanga, Y. Li, T. de Bruyne etc., *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 2000, **6**, 321.

Реакции азометинилидов, генерируемых из 1*H*-пиррол-2,3-дионов и пролина⁴⁸

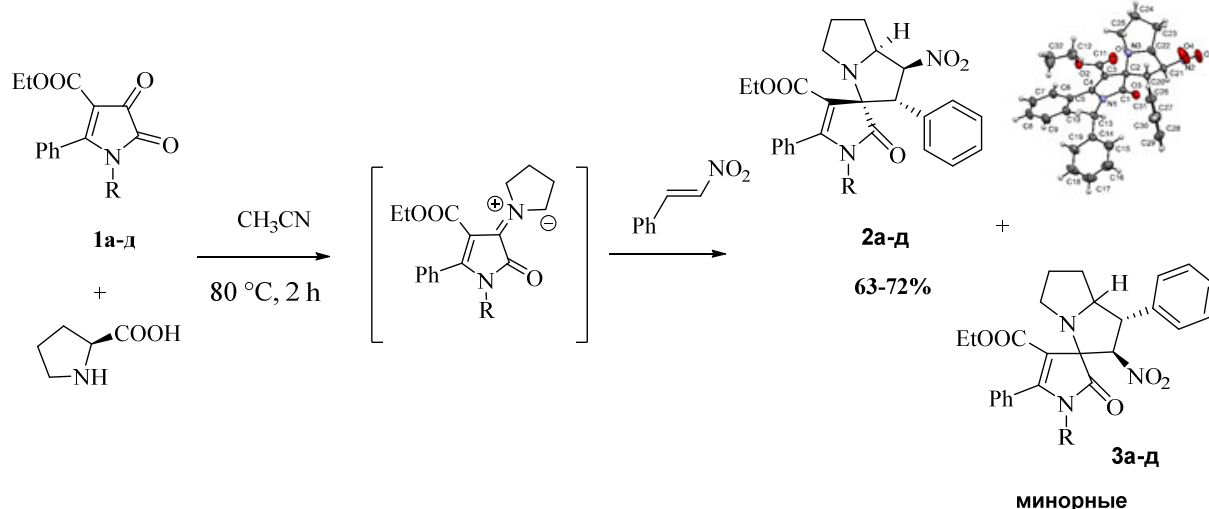
Мороз А.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, koh2@psu.ru

Гетероциклы, содержащие в своем составе азот и кислород, лежат в основе многих природных алкалоидов и фармацевтических препаратов. Например, соединения с пирролидиновыми и пирролизидиновыми фрагментами обладают различными видами биологической активности. В связи с этим синтез соединений, объединяющих в себе фармакофорные пиррол-2-оновый и пирролизидиновый фрагменты, представляет определенный интерес.

Одними из легко доступных диполей, применяющихся в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, являются азометинилиды, полученные на основе взаимодействия α -аминокислот с карбонильными соединениями [1].

Нами при взаимодействии этил 4,5-диоксо-2-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилатов **1а-д** с пролином и нитростиролом, проводимом при кипячении в безводном ацетонитриле в течение 2 ч (контроль ТСХ и ВЭЖХ), получены этил 1'-нитро-2-оксо-2',5'-дифенил-1,1',2,2',5',6',7',7а'-окстагидроспиро[пиррол-3,3'-пирролизин]-4-карбоксилаты **2а-д**, структура которых подтверждена данными РСА на примере соединения **2г**. Анализ реакционных масс методами ЯМР и ВЭЖХ-МС показал присутствие региоизомерных соединений **3а-д** в качестве минорных продуктов.



Работа выполнена при финансовой поддержке *Российского научного фонда* (грант № 19-13-00290).

Литература

- [1] Lashgari, N. Synthesis of heterocyclic compounds based on isatin through 1,3-dipolar cycloaddition reactions / N. Lashgari, G.M. Ziarani // ARKIVOC – **2012**, 277.

**Использование реакций дециклизации, рециклизации и термолиза
5-арилфуран-2,3-дионов с моно – , би – и
полифункционализированными аминами для получения соединений с
биологической активностью⁴⁹**

Некрасов Д. Д.

*Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева, 15, seshurov@yandex.ru*

*Пермский государственный аграрно-технологический университет им. Д.Н.
Прянишникова, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петropавловская, 23, gd@parmail.ru*

Известно, что 5-арилфуран-2,3-дионы при взаимодействии с алифатическими и ароматическими аминами при комнатной температуре в инертных растворителях образуют амиды ароилпировиноградных кислот, которые проявляют слабую противовоспалительную и анальгетическую активности [1,2]. Водный раствор аммиака реагирует в этих условиях только как растворитель раскрывая цикл фурана с образованием ароилпировиноградных кислот. В тоже время реакция третичных аминов с данным реагентом (даже при пониженной температуре) приводит к не идентифицируемым смолоподобным продуктам.

Нами установлено, что на механизм протекания рассматриваемых реакций оказывает влияние в той или иной форме функциональные группы при атоме азота реагента. Так, например, наличие цианогруппы при первичном или вторичном атоме (например, в соответствующих N -цианоаминaх), приводит к образованию 5-фенацилиден-2-имино-4-оксазолидонов [3,4]. Процесс является двух стадийным: на первом этапе участвует непосредственно аминoгруппа с образованием амидов ароилпировиноградных кислот, а на втором – происходит внутримолекулярное взаимодействие связи - CN и енольного гидроксила в ароилпирувоильном фрагменте с образованием названных продуктов. При скрининге у этих соединений обнаружена противовоспалительная, анальгетическая, антигипоксическая и антимикробная активности [5-7]. Если цианогруппа находится при третичном азоте, то раскрытия фуранового цикла не происходит. Реакция требует более жестких условий (повышения температуры), что приводит к термолизу фуранового цикла и образованию промежуточных ароилкетенов, которые вступают в [4+2]-цилоприсоединение по -C \equiv N связи реагента, при этом образуются 2-аминозамещенные 6-арил-1,3-оксазин-4-оны [3,8,9], показавшие противовоспалительную и анальгетическую активности.

Наличие в реагенте дополнительной аминoгруппы (как например, в N -циано- N-фенилгидразине) приводит к увеличению гетероцикла с образованием 2-имино-3-фенил-6-фенацилиден-2,3,5,6-тетрагидро-1,3,4-оксадиазин-5-онов. Здесь первоначально образуются промежуточные N-циано- N-фенил- N¹-аоилпирувоилгидразины, которые как и в предыдущем случае циклизуются с участием цианогруппы и енольного гидроксила, что приводит к названным конечным продуктам[10]. Если для внутримолекулярной циклизации нет благоприятных условий, то реакция останавливается на первой стадии. Например, это происходит при взаимодействии фурандионон с гидразидом циануксусной кислоты с образованием ациклических N-цианацетилгидразидов ароилпировиноградных кислот [11]. В отличие от предыдущего реагента цианацетамид реагирует с фурандиононaми с образованием N-цианацетиламидов не ароилпировиноградных, а ароилуксусных кислот. Это связано со снижением нуклеофильных свойств аминoгруппы в реагенте под влиянием карбонильной группы и потере способности раскрытия фуранового цикла. Повышение температуры реакции делает возможность генерирования ароилкетенов, присоединение которых по

аминогруппе приводит к образованию конечных продуктов [12]. При нагревании фурандионов с 1,2-бис(1-цианоциклогексил)гидразином взаимодействия вообще не происходит, что, по-видимому, связано со стерическими препятствиями, создаваемыми циклогексильными кольцами совместно с цианогруппами. Удаление цианогруппы от аминогруппы по углеродной цепи (например, в *альфа* - и *бета*-аминонитрилах) снижает их влияние друг на друга. Вследствие этого в реакцию с фурандионами вступает только наиболее реакционно способная аминогруппа. В результате нуклеофильной атаки NH_2 -группы лактонного карбонила в фурандионе происходит раскрытие цикла с образованием соответствующих амидов ароилпировиноградных кислот [12]. При наличии двух аминонитрильных фрагментов в молекуле реагента предсказать *a priori* течение реакции с фурандионами затруднительно. Так, например, диаминомалеонитрил при таком взаимодействии проявляет себя как 1,2-диамин, что приводит к образованию 5,6-дициано-3-фенацил-1,2-дигидропиразин-2-онов. Схема образования этих соединений включает атаку первой аминогруппой атома углерода C^2 фурандиона, что приводит промежуточным амидам ароилпировиноградных кислот, а далее их циклизацию за счет взаимодействия второй аминогруппы и атома C^2 в остатке кислоты [13]. По аналогичной схеме реагируют фурандионы с диаминоглиоксимом [14] и дифенилгидразом диаминоглиоксала [13]. Фрагменты нитрильных, оксимных и гидразонных групп в реагенте участия в реакции не принимают. Полученные соединения обладают транквилизирующей, анальгетической и противовоспалительной активностью [11,16]. Свои особенности присутствуют в этой реакции если циано- и аминогруппы связаны с ароматическим или гетероароматическим кольцом. Например, *орто*-аминобзонитрилы образуют соответствующие ариламидамы ароилпировиноградных кислот [12], а пятичленные аминогетеронитрилы – гетериламидамы ароилуксуных кислот [17]. В первом случае происходит раскрытие фуранового цикла по выше описанному механизму, а во втором – декарбонилирование фурандиона и образование ароилкетена, который ароилацилирует аминогруппу гетероцикла. Если в кольце присутствует две аминогруппы в *орто*-положении, то происходит рециклизация фуранового цикла, как в случае диаминомалеонитрила и диаминоглиоксима [18].

Функционализированные диамины, к которым по формальному признаку можно отнести мочевины, взаимодействуют с фурандионами с образованием производных 2,4-имидазолидиндионов. Реакция протекает в жестких условиях (обычно при сплавлении). Например, при взаимодействии с оксимочевинной (в среде ацетамида при 100-120 °C), продуктами реакции являются 3-окси-5-фенацилиденимидазолидин-2,4-дионы [14]. У близких по структуре соединений была выявлена противосудорожная активность [5]. Если выше описанный диаминоглиоксим реагирует с фурандионами с участием аминогрупп, то в бензамидоксиме участвует как амино - так и оксимная группа. Продуктами реакции являются 3-фенил-5-ароилацетил-1,2,4-оксадиазолы, проявляющие антимикробную активность [14]. В оксимах альдегидов или кетонов отсутствует аминогруппа, поэтому с фурандионами образуются ациклические О-ароипирувоил- или О-ароилацетилпроизводные соответствующих оксимов. В мягких условиях (25 °C) происходит раскрытие фурандионов оксимной группой реагента по выше описанной схеме. Полученные О-ароилпроизводные оксимов при повышении температуры до 100 °C декарбонилируют с образованием О-ароилацетилпроизводных. Те и другие проявили высокую антимикробную активность [19-22]. Цианогуанин и аминогуанидин, относящиеся к полифункциональным аминам, реагируют с фурандионами с образованием 5-фенацилиденимидазолидин-2,4-дионов [23] и 3-амино-6-ароилметил-5-гидрокси-1,2,4-триазинов, соответственно [24]. Первые проявляют выраженную противосудорожную активность, вторые – противовоспалительную. В отличие от амидов тиамидамы в реакцию с фурандионами не вступают. Для активации реакции с этими реагентами необходимо присутствие

каталитического количества триэтиламина. Так, например, тиацет- и тиобензамиды раскрывают цикл фурандионов в указанных условиях с образованием соответственно N-ароилпирувоилтиоацетамидов и N-ароилпирувоилтиобезамидов, которые показали слабую антимикробную и противовоспалительную активность. По-видимому, триэтиламин способствует большей поляризации фурандиона, обуславливая появление положительного заряда на атоме углерода лактонного карбонила и облегчая атаку аминогруппой тиамида, а также – увеличивает нуклеофильность атома азота аминогруппы тиамида, что тоже облегчает раскрытие фуранового цикла [25]. Реакция фурандионов с тиосемикарбозидом не требует активации катализатором и повышения температуры. В этом случае образующиеся 1-ароилпирувоил-тиосемикарбозиды, отщепляют молекулу воды и гетероциклизуются в 5-фенацилиден-6-оксо-1,2,4-пергидротриазин-3-тионы [25]. Взаимодействие фурандионов с аминариллиотиоцианатами зависит от расположения амино- и тиоцианатной групп в бензольном кольце реагента. Так, с 4-аминофенилтиоцианатом образуются 4- N - (ароилпирувоил)аминариллиотиоцианаты, а с 2-амино-5-этоксикарбонил-(или сульфамидо)-феилтиоцианатами из реакционной смеси выделены соответствующие 3-ароилпирувоил-2-имино-6-этоксикарбонил-(или сульфамидо)бензотиазолины. Фармакологический скрининг полученных на основе ариллиотиоцианатов соединений на противовоспалительную и анальгетическую активность показал у них торможение воспаления в интервале 39-48 %, а угнетение оборонительных рефлексов от 19.6 до 24.5 с [26]. Реакция фурандионов с аминокбензонитрилами может протекать в зависимости от строения последних 2-мя различными путями: либо с выделением окиси углерода и образованием ароилкетенов, которые вступают в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с участием цианогруппы реагента, либо с раскрытием фуранового цикла аминогруппой реагента. В первом случае образуются циклические продукты - 6-арил-2-бензамино-1,3-оксазин-4-оны, а во втором – ациклические – цианфениламиды ароилпировиноградных кислот. Механизм протекания реакции также зависит от количества амино- и цианогрупп в кольце и от их взаимного влияния друг на друга. Так, например, 3- и 4-аминобензонитрилты реагируют в эквимольных количествах и продуктами реакции являются 3- и 4-цианофениламиды ароилпировиноградных кислот. 4-Аминофталонитрил вследствие некоторого понижения нуклеофильных свойств аминогруппы требует более жестких условий реакции (30-50⁰С), образуя 3,4-дицианофениламиды ароилпировиноградных кислот. В случае 2,4-диаминобензонитрила в реакции участвуют 2 аминогруппы реагента с образованием 2,4-бис(ароилпирувоиламино)бензонитрилов. При взаимодействии 3,4-диаминобензонитрила с фурандионами на первой стадии реакции под действием наиболее нуклеофильной аминогруппы в положении 3 происходит раскрытие цикла фурандиона. Образовавшийся замещенный фениламид ароилпировиноградной кислоты подвергается циклизации с участием *альфа*-карбонила и аминогруппы в положении 4-фенильного кольца в 3-фенацилиден-7-циано-3,4-дигидро-2-хинксалоны. Исследование этих соединений на антимикробную и противовоспалительную активность показало, что вариация заместителей в ароматическом кольце цианоариламидов и в фенацилиденовом заместителе цианохиноксалонов на активность сказывается незначительно [18]. При наличии в *орто*-фенилендиамине других функциональных групп, аминогруппы в реакции с фурандионами являются доминирующими. Например, при исследовании этой реакции с N-аминофенил- N¹-циано-О-фенилизомочевинной из реакционной массы выделены 3-оксо-2-(2-оксо-2-арилэтилиден)-1,2,3,4-тетрагидрохинокса-линил-1-(О-фенил-N-циано)-карбоксиимидаты [27]. Если соседние аминогруппы связаны не с бензольным кольцом, а 5-ти – или 6-ти членным гетероциклом, то в результате реакции образуются различные конденсированные системы. Так, 3,4-диаминофуразан образует 6-фенацилиден-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидрофуразано[3,4-в]пиразины [28], а с 1,5-теразолом – 5-ароилметил-6,7-дигидротетразоло[1,5-в]

[1,2,4]триазин-6-оны. Продуктами реакции фурандионов и 2,3-диамино-6-метил-3*H*-пиримидин-4-она оказались 3-ароилметил-2,3,4,8-тетрагидро-1*H*-пиримидо[1,2-*в*] [1,2,4]-триазин-2,8-дионы [29]. Эти соединения образуются по уже упоминавшийся схеме в которой фурандион первоначально атакуется более нуклеофильной группой $\text{H}_2\text{N}-\text{N}^3$ диамина. Предшественники фурандионов – ароилпировиноградные кислоты образуют с этими диаминами региоизомерные продукты. 3,5-Диамино-1-тиокарбамоил-1,2,4- триазол можно отнести к 1,3-диаминам, поэтому реакция протекает первоначально с участием аминогруппы в положении 5 реагента. Полученный промежуточный амид ароилпировиноградной кислоты циклизуется с образованием 2-амино-7-[2-(4-арил)-2-оксоэтил]-5-метилен-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*в*][1,3,5]триазепин-8(9*H*)-онов [30]. Все приведенные типы гетеросистем показали различные виды биологической активности [31-34].

Литература

- [1] Гаврилова Н.Е., Глебова Е.А, Залесов В.В, Ковыляева Н.В, Махмудов Р.Р., Некрасов Д.Д., Скворцов В.А. В мат. конф. «Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов». Уфа: РИО ГУП «Иммунопрепарат». **2000**. Ч. 2. С. 48- 51.
- [2] Некрасов Д. Д. 4-*N*-(4-арил-2,4-диоксобутирил)аминбензолсульфамиды, проявляющие противовоспалительную, анальгетическую и антимикробную активности. Патент на изобретение **RUS 2367651**. Б. И. **2009**. № 26.
- [3] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д.Д. *ЖОрХ*. **1984**. Т. 20. Вып. 8. С. 1755.
- [4] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д.Д., Шапетько Н.Н., Ю.С. Богачев А. С. 1 057 498. СССР. Б. И. **1983**. № 44.
- [5] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Закс А. С., Коршенинникова М. И., Колла В.Э., Никулина С.Н. *Хим-фарм. журн.* **1989**. 2. 157.
- [6] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Марданова Л.Г. Колла В.Э. *Хим-фарм. журн.* **1993**. № 7. С. 46.
- [7] Некрасов Д.Д. *ХГС*. **1996**. 8. 1011.
- [8] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д. *ЖОрХ*. **1988**. 24. 2237.
- [9] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Руденко М. А., Колла В. Э., Трегубов А. Л. *Хим-фарм. журн.* **1991**. 9. 38.
- [10] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д.Д. *ЖОрХ*. **1985**. 21. 684.
- [11] Некрасов Д.Д., Кольцова С. В. Радишевская М. А. *ХГС*. **2004**. 3. 374.
- [12] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д.Д., Руденко М. А., Коновалов А.Ю. *ХГС*. **1987**. 6. 740.
- [13] Некрасов Д. Д., Кольцова С. В., Андрейчиков Ю.С. *ЖОрХ*. **1995**. 31.С. 591-594.
- [14] Крылова И.В., Некрасов Д.Д., Андрейчиков Ю. С. *ХГС*. **1988**. 11. 1457-1460.
- [15] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д.Д. А. С. 914556. СССР. Б. И. **1982**. № 11.
- [16] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д.Д., Закс А.С., Коршенинникова М.И., Терехова Н.М. А. С. 1 055 108. СССР. Б. И. **1996**. № 10.
- [17] Некрасов Д. Д., Кольцова С. В., Андрейчиков Ю. С. *ХГС*. **1994**. 2. 173.
- [18] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Питиримова С.Г, Закс А. С., Коршенинникова М.И., Плаксина П.Н., Семенова З.Н., Копейкин В.А. *Хим-фарм. журн.* **1989**. 8. 946.
- [19] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д. Д., Колеватова Е.А., Трушуле М.А. *Хим-фарм. журн.* **1990**. 12. 33.
- [20] Некрасов Д. Д., Чиж В.Г., Андрейчиков Ю.С., Махмудов Р.Р. *Хим-фарм. журн.* **1994**. 4. 30.
- [21] Некрасов Д. Д., Обухова А.С. *ХГС*. **2005**. 11. 1693-1694.

- [22] Некрасов Д.Д. 4-Амино-3-О-(п-толуоилацетил)фуразанкарбоксамидоксим, проявляющий противовоспалительную активность. А. С. 1 804 061. СССР. Б. И. **1991**.
- [23] Некрасов Д.Д. В мат. межд. симп. «Исследование биологической активности гетероциклов с целью создания инновационных лекарственных препаратов». Перм. гос. нац. исслед. ун-т. - Пермь. **2017**. С. 59-63.
- [24] Некрасов Д. Д. 3-Амино-6-ароилметил-5-гидрокси-1,2,4-триазины и способ их получения. RUS 2352 565. Б. И. **2009**. № 11.
- [25] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д.Д., Крылова И.В., Бачурина И.В. *ХГС*. **1992**. 11. 1461-1464.
- [26] Некрасов Д. Д., Кольцова С. В., Андрейчиков Ю. С., Тульбович Г.А. *ЖОрХ*. **1995**. 31. 907.
- [27] Некрасов Д. Д., Намитова С.С., Лисовенко Н.Ю. *ХГС*. **2009**. 5. 778.
- [28] Андрейчиков Ю. С., Некрасов Д.Д., Баргтейл Б.А., Залесов В.А. А. С. 1 042 321. СССР. Б. И. **1996**. № 10.
- [29] Некрасов Д. Д., Шуров С.Н., Иваненко О.И., Андрейчиков Ю. С. *ЖОрХ*. **1994**. 30. 126.
- [30] Некрасов Д. Д. *Башкирский химический журнал*. **2014**. 21. 83.
- [31] Некрасов Д. Д. В кн. Химия для медицины и ветеринарии. Изд-во Саратовского ун-та. **1998**. С. 127.
- [32] Некрасов Д. Д. В мат. юбилейн. конф. «Современные достижения химических наук». Перм. гос. нац. исслед. ун-т. - Пермь. **2016**. С. 162.
- [33] Некрасов Д. Д. В кн. От Синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет. Перм. гос. нац. исслед. ун-т. - Пермь. **2018**. С. 28.
- [34] Некрасов Д.Д. Цианамиды в гетероциклическом синтезе соединений для использования в медицине и агротехнологиях. Перм. гос. нац. исслед. ун-т. - Пермь. **2018**. 112.

Синтез новых производных индено[1,2-*b*]пирролов и индено[1,2-*c*]пиридазинов⁵⁰

Носова Н.В.¹, Ильина К.Д.¹, Янкин А.Н.², Дмитриев М.В.³, Гейн В.Л.¹

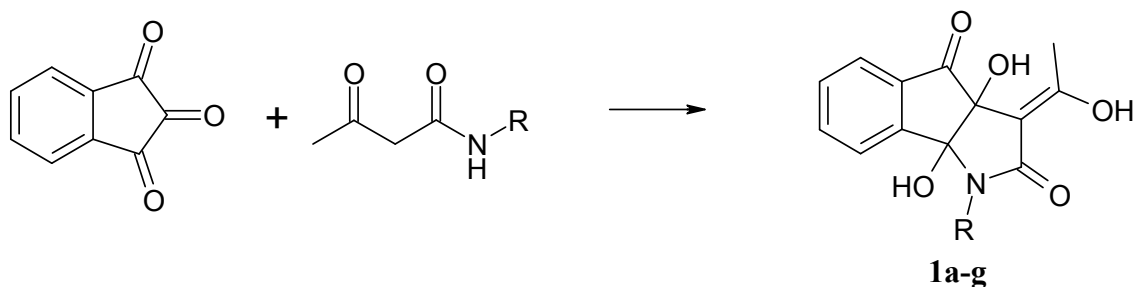
¹Пермская государственная фармацевтическая академия
614990, Пермь, ул. Полевая, 2; e-mail: geinvl48@mail.ru

²Санкт-Петербургский государственный университет

³Пермский государственный национальный исследовательский университет

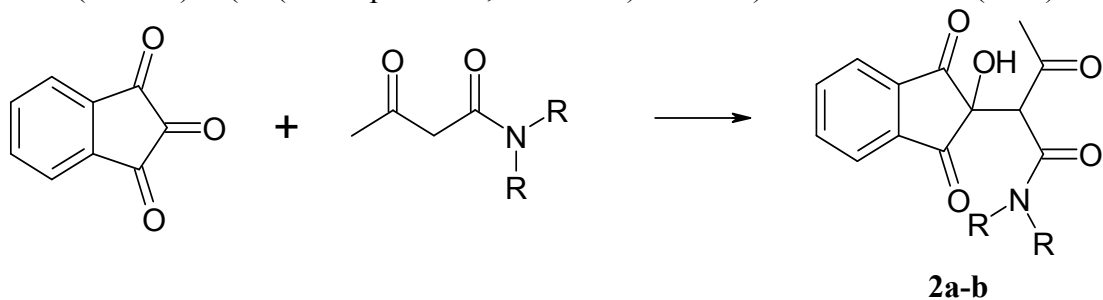
Ранее было показано, что при взаимодействии нингидрина и N-ариламидов ацетоуксусной кислоты в присутствии пиперидина при комнатной температуре образуются 1-(1-арил-3а,8b-дигидрокси-2,4-диоксо-1,2,3а,4-тетрагидроиндено-[1,2-*b*]пиррол-3(8bH)илиден)этенولات пиперидиния [1]. Также было показано, что при кипячении реагентов этаноле в присутствии катализатора хлорида железа (III), образуются 1-арил-3а,8b-дигидрокси-3-(1-гидроксиэтилиден)-1,3,3а,8b-тетрагидроиндено[1,2-*b*]пиррол-2,4-дионы [2].

Продолжая исследования, мы обнаружили, что взаимодействие амидов ацетоуксусной кислоты с нингидрином успешно протекает в отсутствие катализатора при комнатной температуре с образованием 1-R-3а,8b-дигидрокси-3-(1-гидроксиэтилиден)-1,3,3а,8b-тетрагидроиндено[1,2-*b*]пиррол-2,4-дионов (**1a-g**).



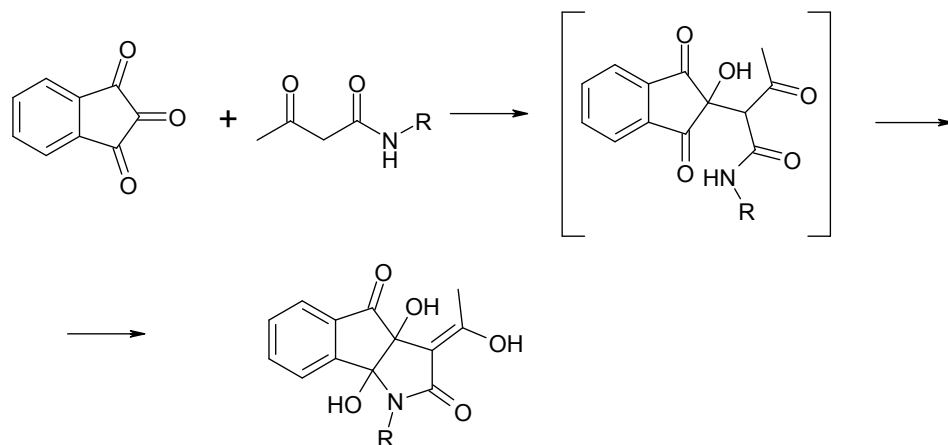
R = H (1a), Ph (1b), 4-ClC₆H₄ (1c), 2-CH₃C₆H₄ (1d), 2-ClC₆H₄ (1e), 2,4-(CH₃)₂C₆H₄ (1f), 2-CH₃OC₆H₄ (1g)

Продолжая изучение взаимодействия нингидрина с ацетоацетамидами, мы впервые использовали в качестве метиленовой компоненты N,N-диметил- и N,N-диэтилацетоацетамида. Реакцию проводили без катализатора в спирте при комнатной температуре. Исследования показали, что продуктом реакции является N,N-диметил(диэтил)-2-(2'-(2'-гидрокси-1',3'-диоксо)инданил)ацетоацетамид (**2a-b**).

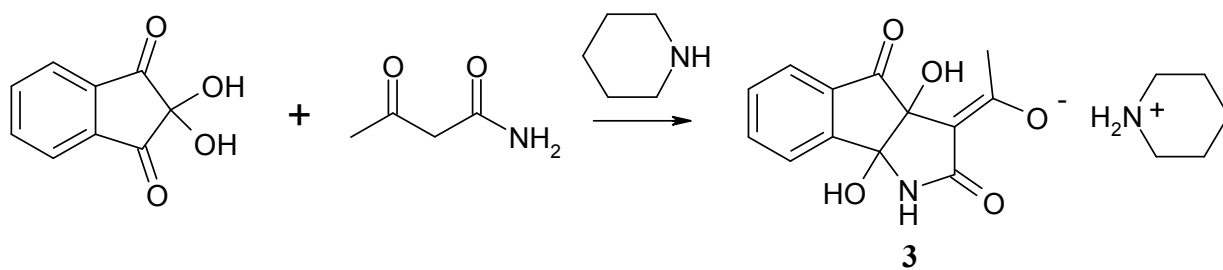


R = CH₃ (2a), C₂H₅ (2b)

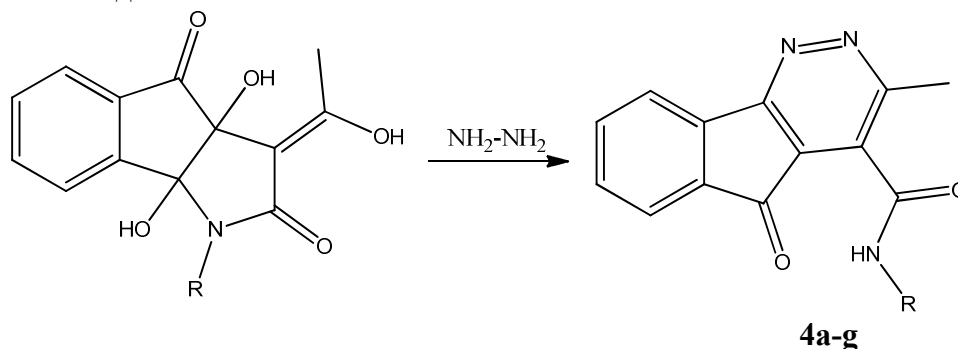
Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что на первой стадии реакции происходит конденсация типа альдольной с образованием промежуточного соединения которое циклизуется в конечный продукт.



Незамещенный амид ацетоуксусной кислоты был впервые вовлечен в реакцию с нингидрином, поэтому представляло интерес изучить взаимодействие ацетоацетамида с нингидрином в описанных ранее условиях [1]. Исследования показали, что взаимодействие незамещенного амида ацетоуксусной кислоты с нингидрином в присутствии пиперидина протекает аналогично таковому для N-арилацетоацетамида с образованием 1-(3a,8b-дигидрокси-2,4-диоксо-1,2,3a,4-тетрагидроиндено-[1,2-b]пиррол-3(8bH)илиден)этенольата пиперидиния (**3**).



Взаимодействие полученных индено[1,2-*b*]пирролов (**1a-g**) с гидразином приводит к образованию новых производных индено[1,2-*c*]пиридазинов (**4a-g**) с хорошим выходом 51-70%.



R = H (4a), Ph (4b), 4-ClC₆H₄ (4c), 2-CH₃C₆H₄ (4d), 2-ClC₆H₄ (4e), 2,4-(CH₃)₂C₆H₄ (4f), 2-CH₃OC₆H₄ (4g)

Строение всех полученных соединений подтверждено данными спектроскопии ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C и масс-спектрометрии, соединений 1a, 2b, 3, 4d данными РСА.

Литература.

- [1] Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В., Гейн В.Л. *ЖОХ*. **2016**, 86(5), 863.
 [2] Янкин А.Н., Носова Н.В., Дмитриев М.В., Гейн В.Л. *ЖОрХ*. **2016**, 52(2), 222.

Взаимодействие N'-(арилметилен)-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбогидразидов с метиловым эфиром 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинком⁵¹

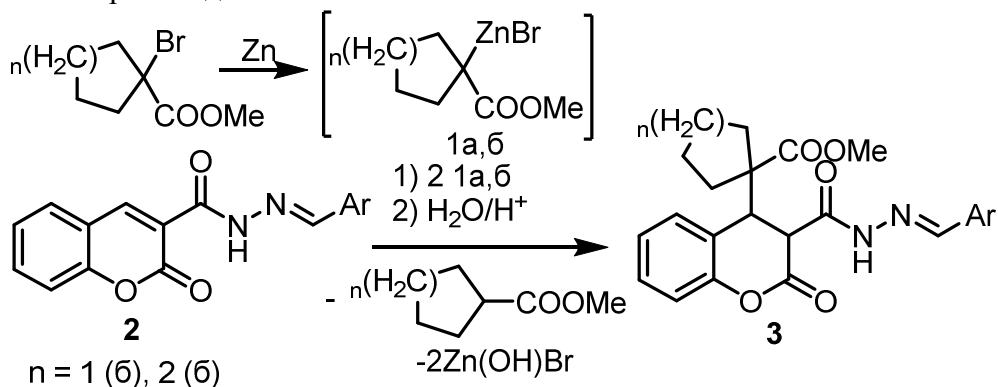
Рудин А.А., Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия, 614990, ул. Букирева, 15, vikro@ya.ru

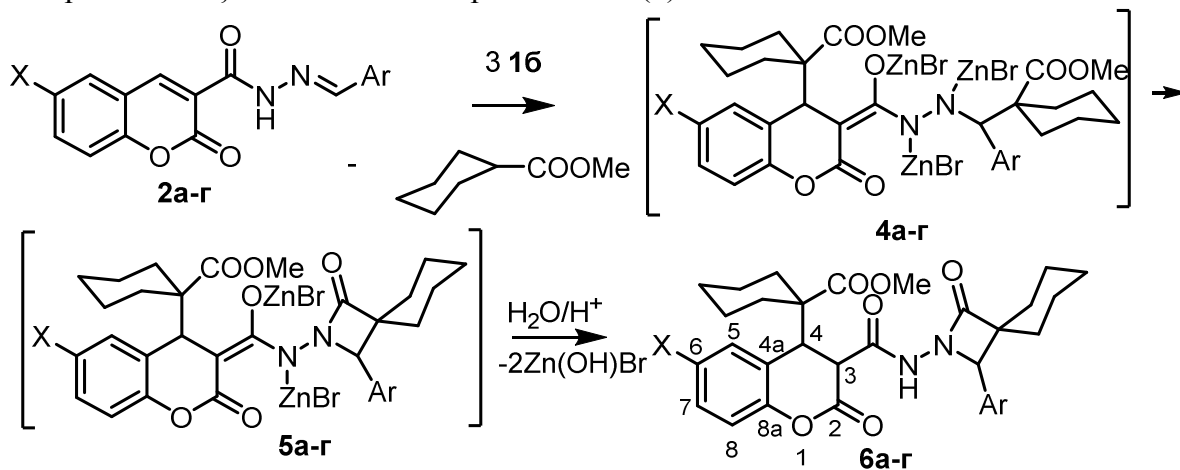
Алициклические реактивы Реформатского взаимодействуют с 3-арил-2*H*-хромен-2-онами, 3-(3-арилпропеноил)-2*H*-хромен-2-онами, эфирами и амидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот с образованием продуктов присоединения по двойной углерод-углеродной связи пиран-2-онового фрагмента, причем в ряде случаев продукты присоединения реактивов Реформатского к амидам кумарин-3-карбоновых кислот способны к внутримолекулярной циклизации в ходе реакции с образованием спирохроменопиридинтрионов. Исследована биологическая активность некоторых полученных продуктов, и установлено, что они обладают анальгетической активностью и являются малотоксичными [1-11].

Кроме того, было установлено, что при взаимодействии реактивов Реформатского (**1a,б**), полученных из метил 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоксилатов и цинка, в N'-(арилметилен)-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбогидразидами (**2**) происходит взаимодействие с двойной углерод-углеродной связью гетероцикла и после разложения реакционной массы были выделены продукты (**3**) [12]. Образование соединений (**3**) объясняется большей активностью двойной

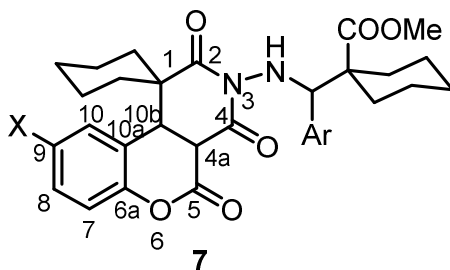
углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента, по сравнению с углерод-азотной связью и тем, что после присоединения по двойной углерод-углеродной связи одной молекулы реактива Реформатского дальнейшее взаимодействие со второй молекулой не происходит.



Однако для соединений, содержащих 4-хлор- или 2,4-дихлорфенильный заместитель (**2а,б**), а также для арилметиленгидразидов 6-бром-2-оксохромон-3-карбоновой кислоты (**2в,г**) реакция с реактивом Реформатского **1б**, полученным из 1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка, протекает иначе. Было обнаружено, что происходит взаимодействие двух молекул реактива Реформатского с двойной углерод-углеродной связью гетероцикла и двойной углерод-азотной связью с образованием промежуточных продуктов (**4**). Эти продукты в условиях реакции подвергаются внутримолекулярной циклизации в результате нуклеофильной атаки атома азота на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы с образованием интермедиатов (**5**), и после разложения реакционной массы были выделены метил 1-{3-[(3-арил-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-6-бром-2-оксохроман-4-ил} циклогексан-1-карбоксилаты или 1-{3-[(3-арил-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-2-оксохроман-4-ил} циклогексан-1-карбоксилаты (**6**).



2-6: Ar = 4-ClC₆H₄, X = H (а), 2,4-Cl₂C₆H₃, X = H (б), C₆H₅, X = Br (в), 3-BrC₆H₄, X = Br (г)



Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК и ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. В спектрах ИК присутствуют полосы поглощения связи NH в

области 3298–3299 см⁻¹, четырех карбонильных групп (лактонной, β-лактамой, сложноэфирной и амидной) в областях 1790–1786 см⁻¹, 1765–1733 см⁻¹, 1719–1716 см⁻¹ и 1693–1684 см⁻¹, соответственно, и отсутствует полоса поглощения связи C=N. В ЯМР ¹H спектрах присутствуют сигналы протонов циклоалканового фрагмента, интегральная интенсивность которых свидетельствует о присутствии в молекуле продукта двух таких фрагментов. Также имеются синглеты протонов метоксильных групп, интегральная интенсивность которых свидетельствует о присутствии одной метоксильной группы, в области 3.52–3.53 м.д. и одного протона при атоме азота в области 10.78–10.80 м.д., соответственно, что говорит о том, что внутримолекулярная циклизация в ходе реакции произошла только для одного из присоединившихся метоксикарбонилциклоалкановых фрагментов.

Кроме того, в спектрах этих соединений имеются дублеты протонов при атомах C³ и C⁴ хроманового цикла в областях 3.20–3.22 м.д. и 4.03–4.05 м.д., соответственно, с КССВ *J* 0.4 Гц. Ранее было установлено, что при взаимодействии реактивов Реформатского с 3-замещенными 2-оксохроменами образуются соответствующие продукты присоединения, в ¹H ЯМР спектрах которых присутствуют дублеты протонов при C³ и C⁴ атомах хроманового фрагмента с близкими химическими сдвигами и КССВ *J* < 1.5 Гц [4,7]. Также ранее было установлено, что сигналы протонов при атомах хроменопиридинового фрагмента соединений, близких к структуре **7**, в ПМР спектрах представляют собой дублеты, со сходными химическими сдвигами, но с КССВ *J* 5–7 Гц [5,8], которые не были обнаружены в спектрах синтезированных в данном исследовании продуктов, что позволяет исключить возможность образования соединений **7**.

Исходя из этого, можно заключить, что полученные продукты являются соединениями (**6**). Образование этих соединений можно объяснить уменьшением активности двойной углерод-углеродной связи в оксохроменовом фрагменте исходных соединений (**2в,г**) из-за присутствия в этом фрагменте атома брома, а также увеличением активности двойной связи углерод-азот в соединениях (**2а,б**), из-за отрицательного индуктивного эффекта присутствующих в арильных фрагментах этих соединений атомов хлора. Кроме того, на протекание реакции влияет также стерический фактор, так как с менее объемным реактивом Реформатского **1а**, полученным из метилового эфира 1-бромциклопентанкарбоновой кислоты и цинка, для арилметилиденгидразона **2а** получен продукт, имеющий структуру **3**.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Пермского края.

Литература

- [1] Щепин В. В., Кириллов Н. Ф., Вахрин М. И., Баянова О. Б., Шуров С. Н., Силайчев П. С. *ЖОХ*. **2006**, 76(7), 1194.
- [2] Щепин В. В., Кириллов Н. Ф., Вахрин М. И., Баянова О. Б., Шуров С. Н. *ЖОрХ*. **2007**, 43(10), 1549.
- [3] Никифорова Е.А., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф., Вахрин М.И. *Вестник Пермского университета. Химия*. **2012**, 73.
- [4] Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., Никифорова Е.А., Марданова Л.Г. *ХФЖ*. **2015**, 49(8), 13.
- [5] Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Байбародских Д.В. *ЖОрХ*. **2015**, 51(4), 535.
- [6] Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А. *Вестник Пермского университета. Серия: Химия*. **2016**, 4(24), 72.
- [7] Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В. *Ж. Структ. Химии*. **2015**, 56(7), 1474.
- [8] Кириллов Н.Ф., Никифорова Е.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В. *Ж. Структ. Химии*. **2016**, 57(6), 1305.

- [9] Деменев А.В., Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В. *Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016»*. Санкт-Петербург (пос. Репино), **2016**, 91.
- [10] Деменев А.В., Никифорова Е.А., Шуров С.Н., Кириллов Н.Ф. *Современные аспекты химии Материалы IV молодежной школы-конференции*. **2017**, 102.
- [11] Деменев А.В., Тетерина А.А., Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф. *Сборник научных трудов Всероссийской школы-конференции с международным участием БШКХ-2017*. **2017**, 77.
- [12] А.А. Рудин, Н.Ф. Кириллов, Е.А. Никифорова *Материалы V Молодежной школы-конференции "Современные аспекты химии"*. **2018**, 175.

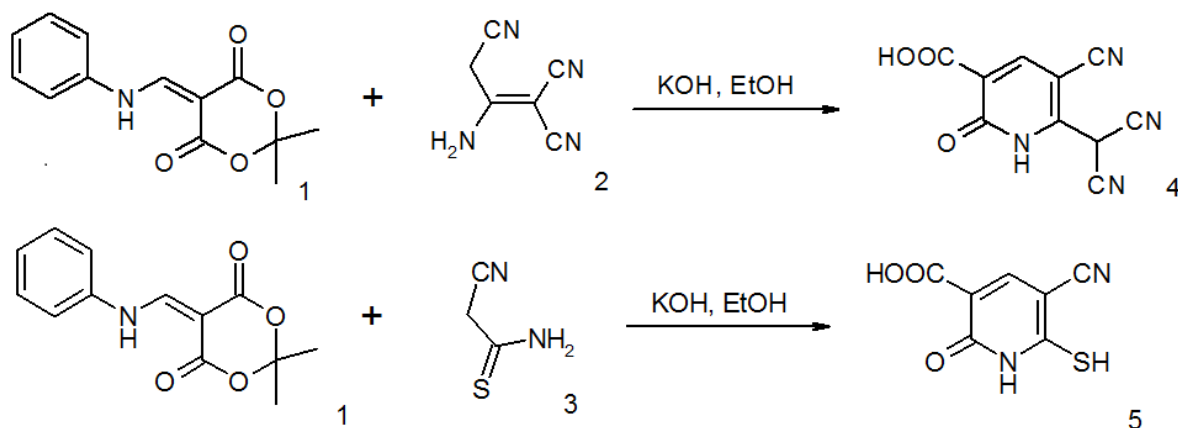
Получение новых производных никотиновой кислоты в качестве потенциальных лигандов для синтеза люминесцентных комплексов⁵²

Русских А.А., Доценко В.В.

Кубанский государственный университет, факультет химии и высоких технологий
350040, Краснодар, Ставропольская, 149, e-mail: alena.russkih.19988@gmail.com

Известно [1,2], что комплексные соединения лантанидов с карбоновыми кислотами (гетероциклического ряда, либо имеющими донорные заместители) представляют интерес как перспективные люминофоры. В настоящей работе предлагается синтез новых производных пиридин-3-карбоновой кислоты, которые могут быть использованы для получения новых координационных соединений редкоземельных элементов.

Во взаимодействие с анилинометиленовым производным кислоты Мельдрума **1** вводились димер малонитрила **2** и цианотиоацетамид **3** в присутствии сильного основания. После подкисления реакционной смеси получили производные 5-циано-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты **4** и **5**.



Структура полученных продуктов подтверждена методом ИК-спектроскопии. В ИК-спектрах соединений **4** и **5** (рис. 1, 2) проявляются характерные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей $C\equiv N$, карбонильной $C=O$, гидроксильной OH и амидной $C=O$ группы.

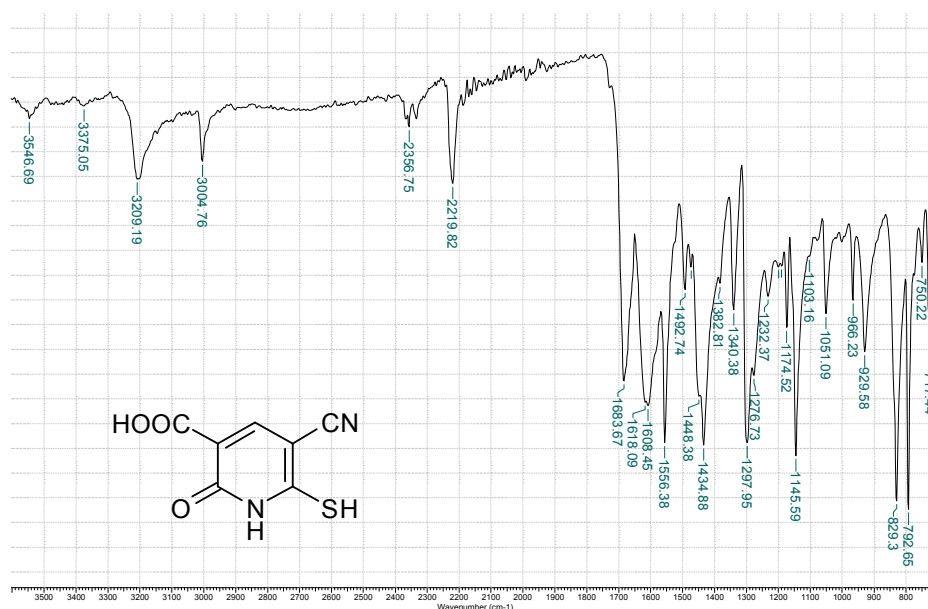


Рис. 1. ИК-спектр 5-циано-6-меркапто-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

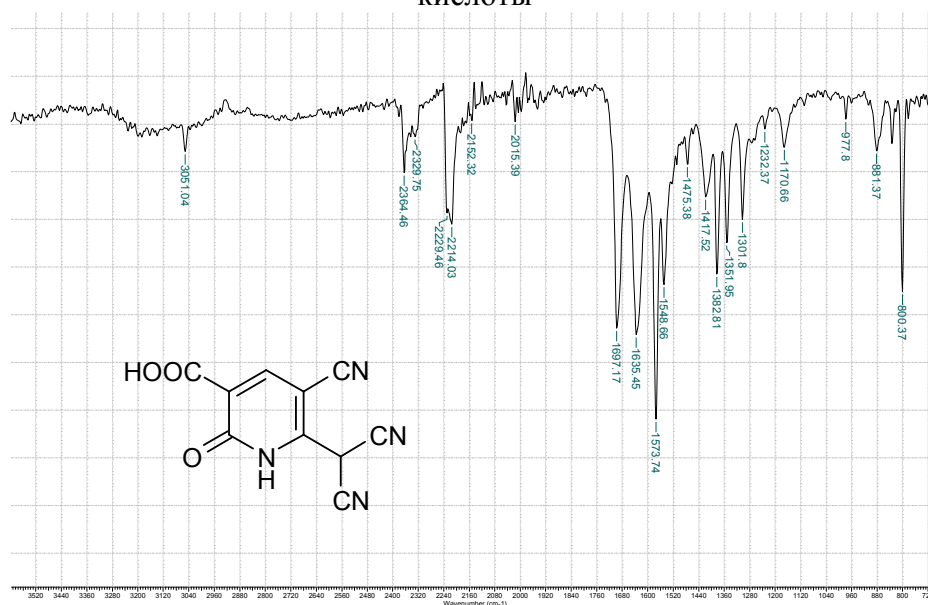


Рис. 2. ИК-спектр 5-циано-6-дицианометил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

Литература.

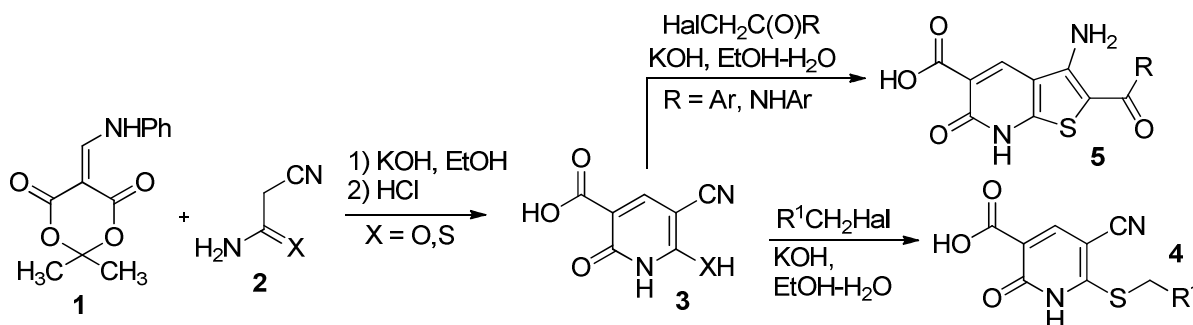
- [1] Kolechko D.V., Kolokolov F.A., Ofliidi A.I., Pikula A.A., Panyushkin V.T., Mikhailov I.E., Dushenko G.A. *Doklady Chem.*, **2011**, 441(2), 374.
- [2] Kolokolov F.A., Kulyasov A.N., Magomadova M.A., Shapieva K.K., Mikhailov I.E., Dushenko G.A., Panyushkin V.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86(5), 1209.

Синтез новых производных пиридин-3-карбоновой кислоты как потенциальных лигандов для получения люминесцентных комплексов⁵³

Русских А. А.

Кубанский государственный университет, факультет химии и высоких технологий
350040, Краснодар, Ставропольская, 149, alena.russkih.19988@gmail.com

Известно [1,2], что комплексные соединения лантанидов с карбоновыми кислотами (гетероциклического ряда, либо имеющими донорные заместители) представляют интерес как перспективные люминофоры. В настоящей работе предлагается синтез новых производных никотиновой кислоты, которые могут быть использованы для получения новых координационных соединений редкоземельных элементов. Метиленактивные нитрилы **1** вводились в реакцию с анилинометилиденовым производным кислоты Мельдрума **2** в присутствии сильного основания. Полученные после подкисления реакционной смеси производные никотиновой кислоты **3** (X = S) дополнительно алкилировались по атому серы с образованием, в зависимости от строения алкилирующего агента – либо пиридин-3-карбоновых кислот **4**, либо тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновых кислот **5**.



Литература

- [1] D.V. Kolechko, F.A. Kolokolov, A.I. Oflidi, A.A. Pikula, V.T. Panyushkin, I.E. Mikhailov, G.A. Dushenko. *Doklady Chem.*, **2011**, 441(2), 374.
- [2] F.A. Kolokolov, A.N. Kulyasov, M.A. Magomadova, K.K. Shapieva, I.E. Mikhailov, G.A. Dushenko, V.T. Panyushkin. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86(5), 1209.

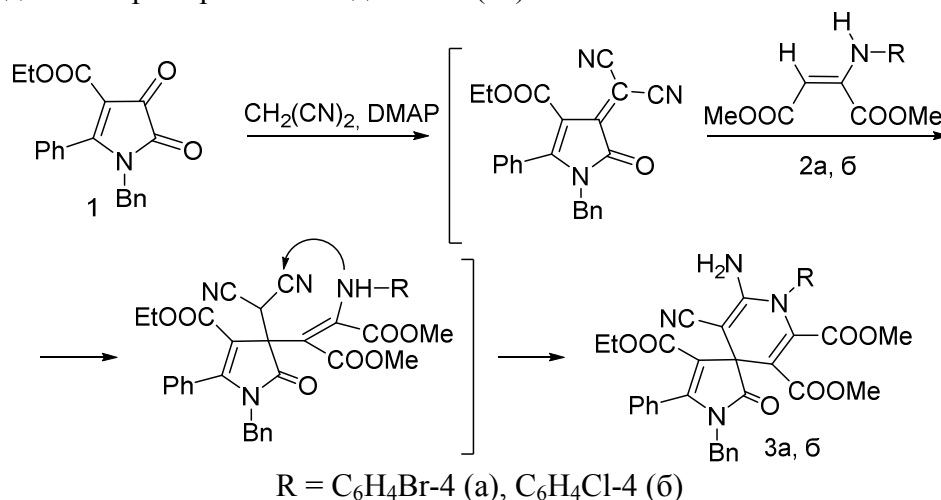
Трехкомпонентная реакция 1*H*-пиррол-2,3-диона с малононитрилом и енаминами⁵⁴

Сабитов А.А., Сальникова Т.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, koh2@psu.ru

Ранее нами были исследованы трехкомпонентные реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и шестичленными карбо- и гетероциклическими енолами с образованием производных спиро[хромен-4,3'-пирролов] и спиро[пирано[3,2-*c*]хромен-4,3'-пирролов] [1–2]. Также нами изучено взаимодействие 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и пятичленными карбо- и гетероциклическими енолами [3–4]. Трехкомпонентные реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и енаминами не исследованы.

При взаимодействии пирролдиона (1) с малононитрилом и енаминами в соотношении 1:1:1, проводимом путем кипячения реагентов в среде безводного ацетонитрила, в течение 4–5 часов в присутствии диметиламинопиридина (DMAP), получены замещенные 4-этил 6,7-диметил 9-амино-2-бензил-1-оксо-3-фенил-10-циано-2,8-дiazаспи́ро[4.5]дека-3,6,9-триен-4,6,7-трикарбоксилаты, структура которых подтверждена на примере PCA соединения (3a).



Соединения (3a, б) – светло-желтые кристаллические вещества с высокими температурами плавления, хорошо растворимые в ДМСО, ДМФА, нерастворимые в алканах и воде.

Соединения (3a, б) образуются, по-видимому, вследствие первоначальной конденсации Кневенагеля между метиленовой группой малононитрила и кетонной карбонильной группой пирролдиона (1). Затем происходит присоединение по Михаэлю группы β-СН енамина к атому углерода С³ с последующей циклизацией в результате присоединения группы NH к нитрильной группе интермедиата.

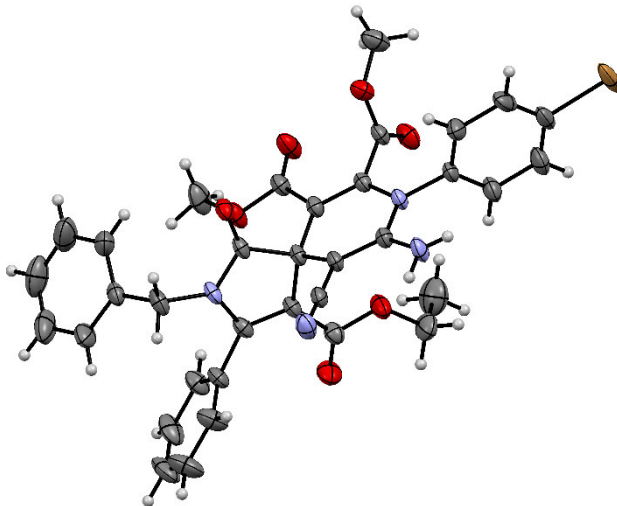


Рисунок. Молекулярная структура соединения (3a) согласно данным PCA.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проекты № 4.6774.2017/8.9, 4.5894.2017/7.8) и Правительства Пермского края.

Литература.

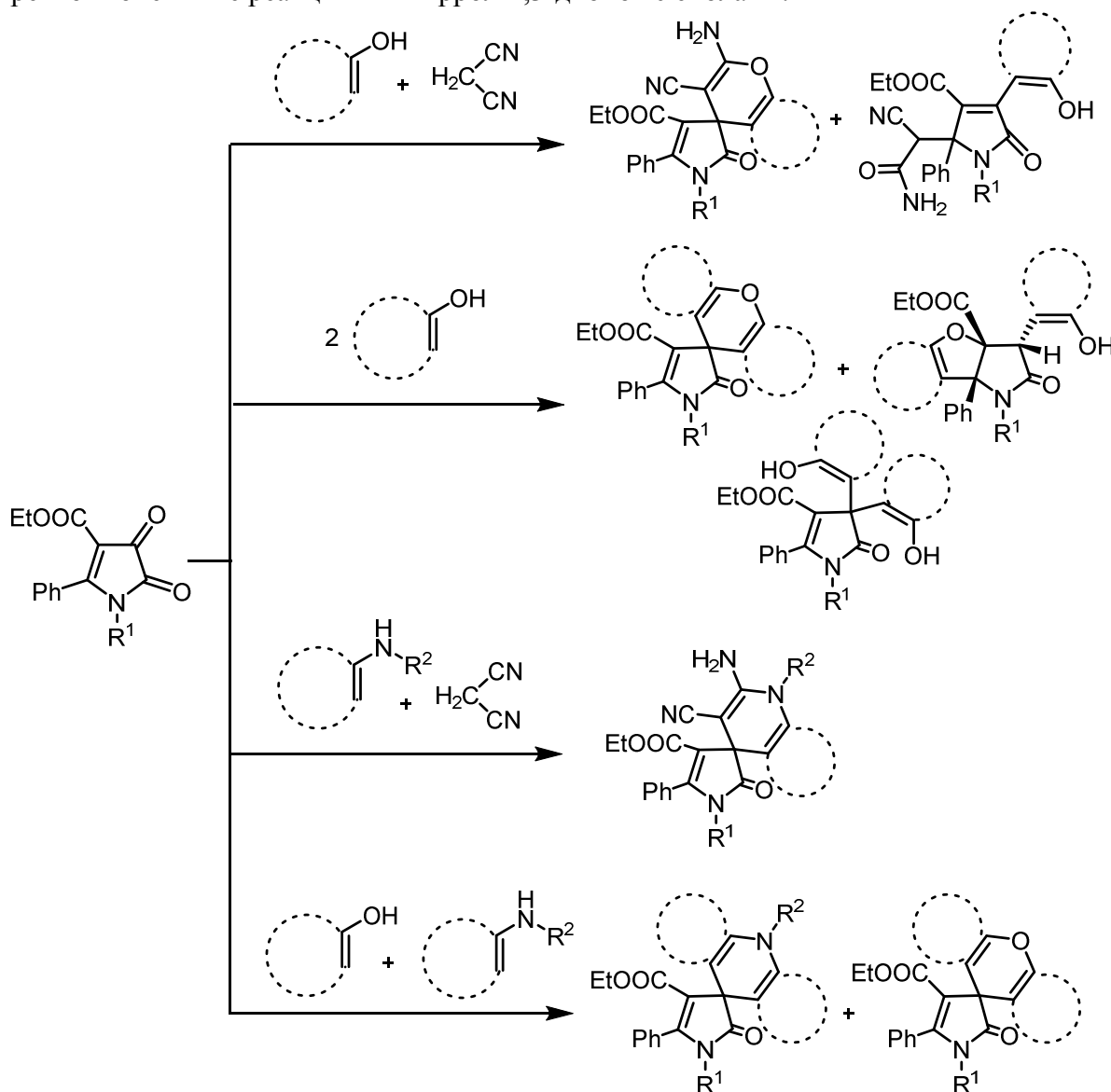
- [1] Dmitriev M.V., Silaichev P.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.*, **2015**, 51, 74.
- [2] Dmitriev M.V., Silaichev P.S., Aliev Z.G., Maslivets A.N., *Russ. J. Org. Chem.*, **2011**, 47, 1165.
- [3] Sal'nikova T.V., Dmitriev M.V., Bushmeleva E.V., Silaichev P.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.*, **2018**, 54, 564.
- [4] Sal'nikova T.V., Dmitriev M.V., Maslivets A.N., *Russ. J. Org. Chem.*, **2017**, 53, 128.

Трехкомпонентные реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов⁵⁵

Сальникова Т.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, koh2@psu.ru

На сегодняшний день трехкомпонентные реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов с нуклеофильными реагентами мало изучены. Данные реакции на основе 1*H*-пиррол-2,3-дионов позволяют включать фармакофорный пиррол-2-оновый фрагмент в структуру сложных гетероциклических систем, увеличивая возможности синтеза биологически активных молекул. В докладе будут рассмотрены подробности взаимодействия 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с малонитрилом и енолами, с малонитрилом и енаминами, енолами и енаминами, а также псевдо-трехкомпонентные реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов с енолами.



Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Пермского края.

Синтез (5-метил-7-арил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]-пиримидин-6-ил)(фенил)метанонов и оценка их анальгетической активности⁵⁶

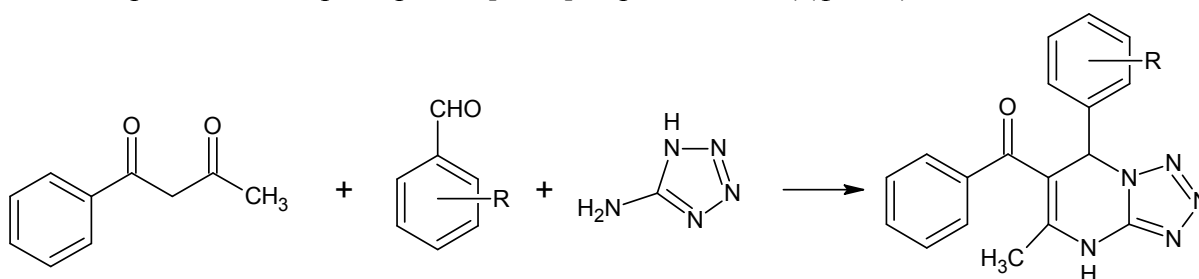
Стариков А.Л., Прудникова А.Н., Рудакова И.П., Гейн В.Л.

Пермская государственная фармацевтическая академия, 614990, Пермь, Полевая, 2
starikov.aleksei1998@yandex.ru

Для поиска новых биологически активных соединений пиримидины и их аналоги представляют особый практический интерес в области медицинской и органической химии. Пиримидиновый фрагмент входит в ряд важнейших для организма веществ, включая витамины и азотистые основания, синтетических лекарственных препаратов и химиотерапевтических средств [1].

В продолжении ранее начатых нами исследовании по изучению модифицированной реакции Биджинелли путем замены мочевины на 5-аминотетразол [2] в данной работе мы использовали в качестве β-дикарбонильной компоненты бензоилацетон.

Было обнаружено, что при выдерживании эквимольных количеств смеси бензоилацетона, ароматического альдегида и 5-аминотетразола моногидрата при температуре 160-170° в течение 5-10 мин в отсутствие растворителя и катализатора реакция протекает с образованием в качестве единственного продукта реакции (5-метил-7-арил-4,7-дигидротетразоло[1,5-*a*]-пиримидин-5-ил)(фенил)метанонов.



R = 4-Cl (**I**), 3,4-(CH₃O)₂ (**II**), 3-CH₃O (**III**), 3-NO₂ (**IV**), 2,5-(CH₃O)₂ (**V**), 4-C(CH₃)₃ (**VI**),

Полученные соединения **I-VI** представляют собой желтые или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, хлороформе, растворимые при нагревании в спирте, уксусной кислоте и нерастворимые в воде, гексане. Структура данных соединений подтверждена методами ЯМР ¹H и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Исследование анальгетической активности синтезированных соединений **I-VI** проводилось методом «укусных корчей» на белых беспородных мышах массой 20-30 г. Анальгетический эффект оценивался с применением критерия Фишера-Стьюдента. Результаты исследования показали, что соединения обладают анальгетической активностью и превосходят по активности препарат сравнения метамизол натрия.

Литература

- [1] О.П. Шкурко, Т.Г. Толстикова, В.Ф. Седова. *Успехи химии* **2016**, 85, 1056
[2] В.Л. Гейн, Т.М. Замараева. *ЖОХ*. **2016**, 86, 160

Взаимодействие эфиров 5-ацил-4-пирон-2-карбоновых кислот с аминами как метод получения открыто-цепных поликарбонильных структур⁵⁷

Стебеньков В.Д., Обыденнов Д.Л., Хамматова Л.Р., Сосновских В.Я.

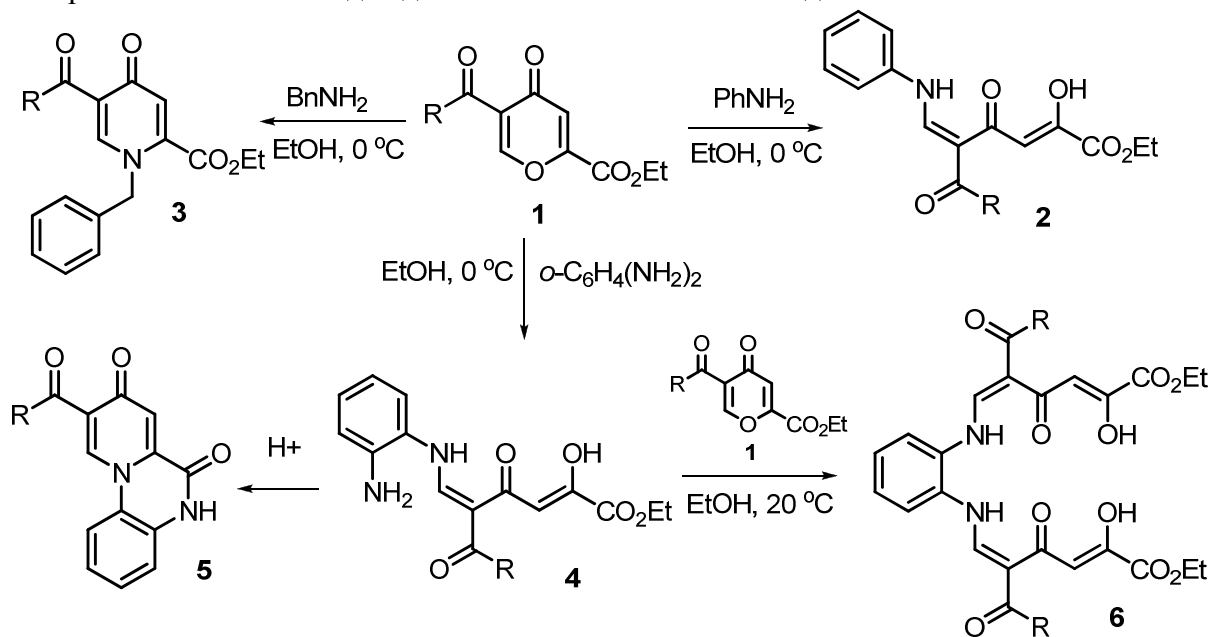
Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина
620000, Екатеринбург, Ленина, 51, v.d.stebenkov@urfu.ru

4-Пироны представляют собой высокоактивные субстраты, которые являются удобными билдинг-блоками для синтеза разнообразных гетероциклических соединений. Эфиры 5-ацил-4-пирон-2-карбоновых кислот **1** могут также рассматриваться как скрытые тетракарбонильные вещества, поэтому их реакции, сопровождаемые раскрытием пиранового цикла, должны приводить к образованию различных поликарбонильных структур.

Показано, что взаимодействие эфиров 5-ацил-4-пирон-2-карбоновых кислот **1** с анилином протекает как атака по наиболее электрофильному атому С-6 с образованием енаминонов **2**. При этом реакция с бензиламином приводит к получению пиридонов **3** без выделения открыто-цепных интермедиатов.

Пироны **1** взаимодействуют с *o*-фенилендиаминем в эквимолярном соотношении с образованием открыто-цепных соединений **4**, которые при подкислении подвергаются циклизации в пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-6,8-дионы **5**. Соединения **4** способны реагировать еще с одной молекулой пирона **1** и превращаться в поликарбонильные бис-аддукты **6**.

Полученные поликарбонильные соединения **2,4,6** представляют дальнейший интерес в качестве лигандов для синтеза комплексных соединений.



Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (проект № 18-73-00186).

Использование масс-спектрометрии для оценки строения и свойств продуктов реакции β -диоксосоединений с замещенными

4-,5-,6-,7-аминоиндолами⁵⁸

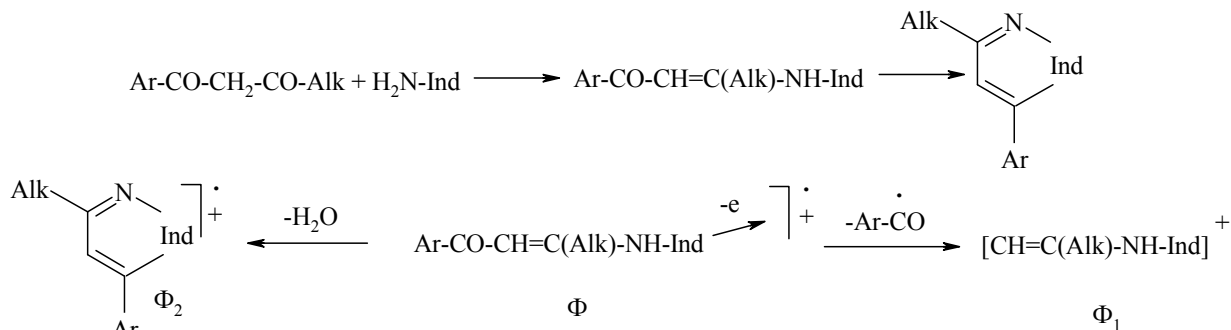
Степаненко И.С.¹, Ямашкин С.А.²

¹ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия. e-mail: ymahkina@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт им. М. Е. Евсевьева», Саранск, Россия (430007, Саранск, ул. Студенческая, 11а), e-mail: yamashk@yandex.ru

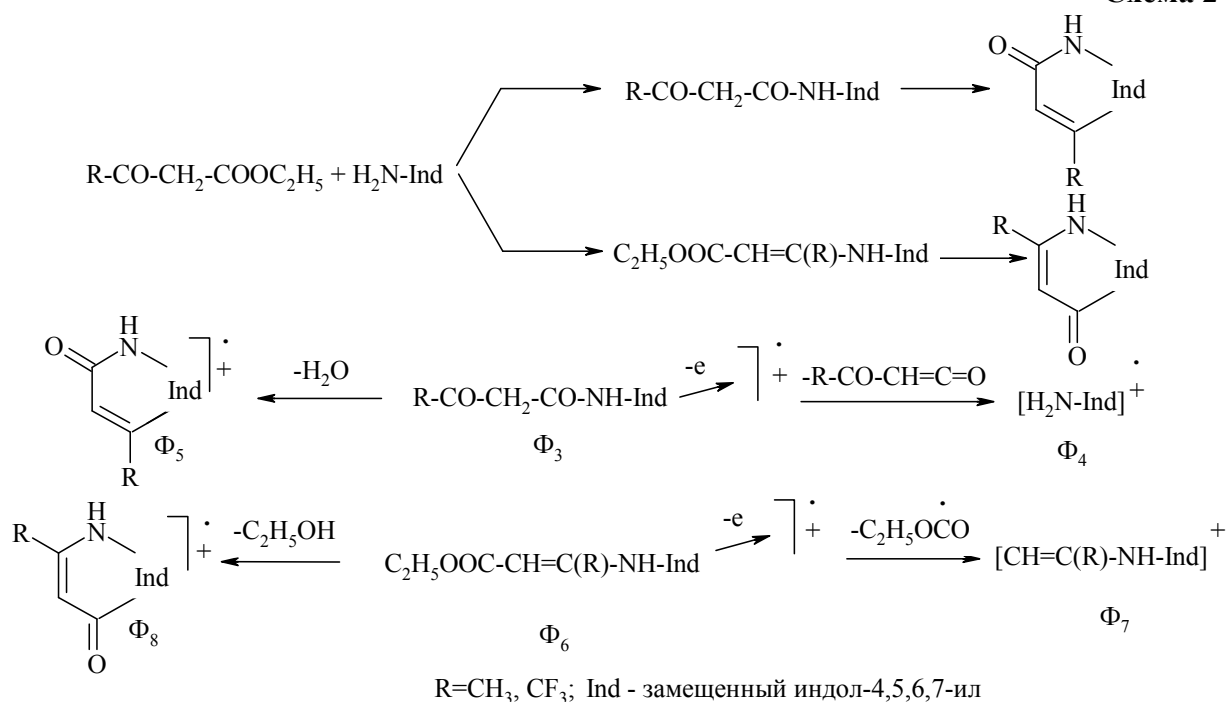
Реакция ароматических аминов с β -диоксосоединениями служит удобным синтезом производных хинолина. При использовании в этой реакции в качестве ароматических аминов замещенных 4-,5-,6-,7-аминоиндолов дает возможность получать различно сочлененные пирролохинолины, обладающие в зависимости от природы заместителей, той или иной биологической активностью [1]. Реакция в случае использования 1,3-дикетонов протекает с промежуточным образованием енаминов, которые при использовании несимметричных дикарбонильных соединений могут отличаться по строению (схема 1). При доказательстве их структуры самым эффективным оказался масс-спектрометрический метод. Основным направлением распада индолиленаминов в условиях электронной ионизации является элиминирование от молекулярного иона радикала Ar-CO с образованием иона Φ_1 , что достоверно свидетельствует об их структуре. Кроме этого по относительной интенсивности образующегося также иона Φ_2 можно судить о реакционной способности бензольного кольца индола в дальнейшей реакции образования пиридинового цикла в зависимости от характера замещения.

Схема 1



Реакция бензаминдолов с β -кетоэфирами является удобным способом получения функционально замещенных пирролохинолинов. При использовании ацетоуксусного эфира и его трифторметильного производного первичная реакция может реализовываться как за счет кетонной, так и этоксикарбонильной группы с образованием либо индолиленамина, либо индолиламида. Эти соединения как сами по себе, так и продукты их циклизации имеют значительный фармакологический интерес (схема 2) [2].

Схема 2



Изучив поведение полупродуктов синтеза пирролохинолинов в условиях электронной ионизации, обнаружены существенные различия в масс-спектральном распаде енаминов и амидов. Так молекулярный ион индолиламида в условиях масс-спектральной съемки элиминирует молекулу дикетена (в случае индолилтрифторацетамида – трифтордикетен) с образованием иона Φ_4 , в то время как катион-радикал индолиленамина отщепляет C₂H₅OCO превращаясь в ион Φ_7 . По относительной интенсивности сигналов ионов Φ_5 , Φ_8 , получающихся за счет элиминирования молекулы воды от молекулярного иона амида и молекулы этилового спирта от молекулярного иона енамина, можно также оценивать возможность протекания реакции электрофильной циклизации в зависимости от заместителей в бензольном кольце индола.

Литература

- [1] И.С. Степаненко, С.А. Ямашкин, Ю.А. Костина, А.А. Батрашева, Е.Д. Сластников. *Проблемы медицинской микологии* **2018**, 20, №2, 117.
- [2] С.А. Ямашкин, И.С. Степаненко, А.И. Коткин. *Успехи современного естествознания* **2016**, № 2, 76.

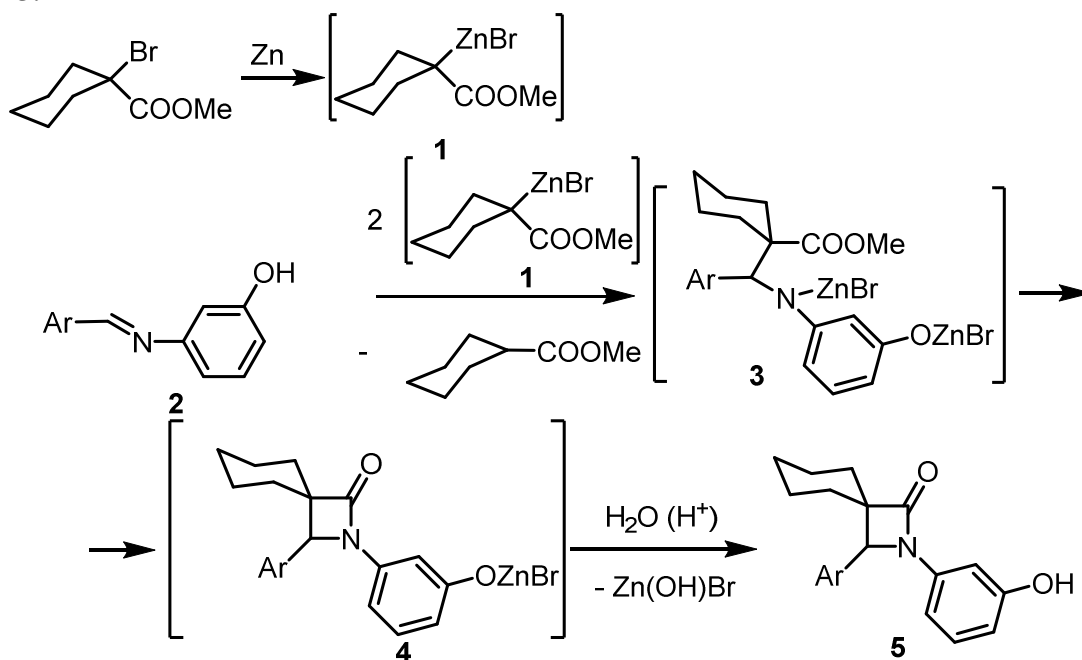
Синтез спироазетидинов, содержащих при атоме азота 3-гидроксифенильный заместитель, реакцией Реформатского⁵⁹

Субботина Д.Ю., Никифорова Е.А.[@], Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В.
Пермский государственный национальный исследовательский университет,
614990, Пермь, Россия, Букирева, 15, vikro@ya.ru

Ранее было установлено, что карбоциклические реактивы Реформатского взаимодействуют с основаниями Шиффа с образованием замещенных спироазетидинов [1, 2]. Аналогично, при взаимодействии этих реактивов Реформатского с основаниями Шиффа на основе *o*-аминофенола, а именно *N*-арилметилен-2-гидроксианилинами, образуются соответствующие 4-арил-1-(2-гидроксифенил)спироазетидин-2-оны [3].

Нами была изучено взаимодействие реактива Реформатского, полученного из метил 1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка, с азометинами на основе *m*-аминофенола.

Как показали наши исследования, реактив Реформатского **1** присоединяется по двойной связи углерод-азот *N*-арилметилен-3-гидроксианилинов **2** с образованием промежуточных соединений **3**. Последние в результате нуклеофильной атаки атома азота на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы способны циклизироваться, и, через интермедиаты **4** происходит образование замещенных спироазетидин-2-онов, а именно 3-арил-2-(3-гидроксифенил)-2-азаспиро[3.5]октан-1-онов **5**:



Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Пермского края.

Литература

- [1] Н.Ф. Кириллов, В.В. Щепин. *ЖОХ*. **2005**, 75(4), 629.
- [2] Е.А. Никифорова, Е.А. Казарина, Н.Ф. Кириллов. *Тез. докл. I Всероссийской молодежной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования»*, **2016**, Москва, РУДН, 161.
- [3] Е.А. Казарина, Е.А. Никифорова, Н.Ф. Кириллов. *Материалы IV молодежной школы-конференции «Современные аспекты химии»*, **2017**, Пермь, ПГНИУ, 110.

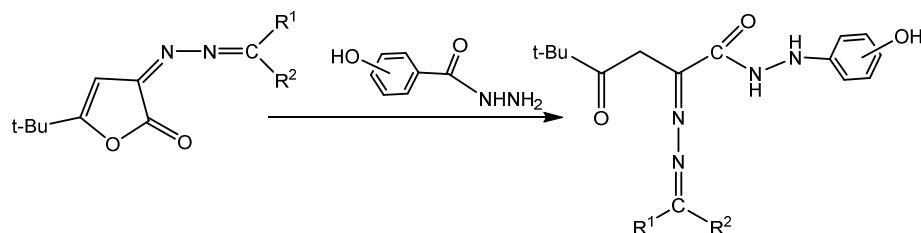
Дециклизация гидразонов 5-*трет*-бутил-2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием гидразидов гидроксибензойных кислот⁶⁰

Сюткина А.И., Игидов Н.М., Чашина С.В.

Пермская государственная фармацевтическая академия МЗ РФ
614990, Пермь, Екатерининская, 101, syutkina.alyona@yandex.ru

Ранее было показано, что иминофураноны подвергаются реакции дециклизации под действием гидразидов бензойных кислот [1]. Химические свойства и биологическая активность производных гидразонофуранонов с алкильным заместителем в 5 положении фуранового цикла не были до нас изучены. Нами

синтезированы новые производные гидразоногидразидов пиваилпировиноградной кислоты.



Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК, ЯМР ^1H спектроскопии, масс-спектрометрии. Была произведена оценка анальгетической активности полученных соединений.

Литература

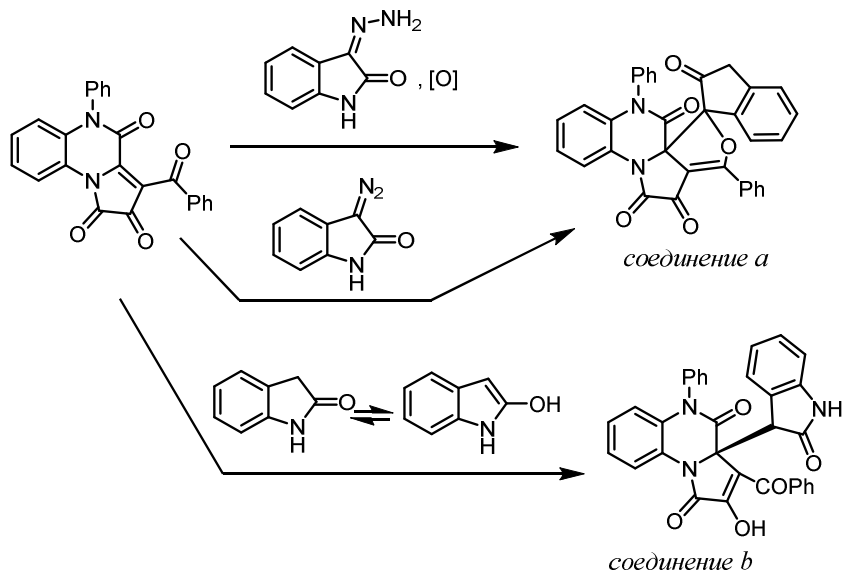
- [1] В.Ю. Кожухарь, Н.А. Пулина, С.А. Шипиловских [и др.] // XVI Молодежная Всеросс. школа-конференция по органической химии: материалы молод. школы конф. по орган. хим. Пятигорск, **2013**, 120.

Взаимодействие N-замещенных пирролохиноксалинтрионов с 2-оксиндолом и гидразоном изатина⁶¹

Топанов П.А., Машевская И.В., Масливец А.Н., Дмитриев М.В.

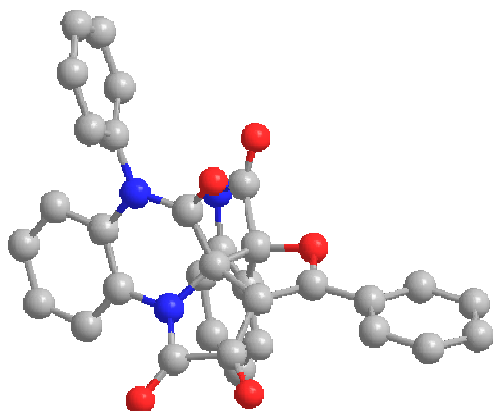
Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, topanovpa@psu.ru

При исследовании свойств 3-бензоил-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5H)-триона с гидразоном изатина был получен 3,7-дифенилспиро[фуоро[3',4':2,3]пирроло[1,2-а]хиноксалин-5,1'-инден]-1,2,2',6(3'H,7H)-тетраон (соединение *a*).

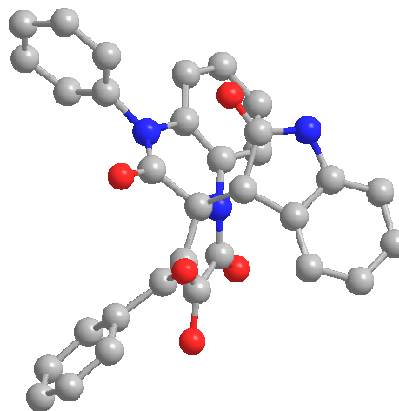


Проверка возможностей образования этих соединений в реакции с 2-оксиндолом не привела к успеху – в указанной реакции образовался (S)-3-бензоил-2-гидрокси-3а-((S)-2-оксиндол-3-ил)-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,4(3аH,5H)-дион (соединение *b*). Попытка получить соединение *a* альтернативным путем - окислением гидразона изатина до 3-диазоиндолин-2-она и его последующей реакцией с 3-бензоил-5-фенилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5H)-трионом - оказалась успешной, этим путем соединение *a* было получено с хорошим выходом.

Структуры соединений *a* и *b* подтверждены данными РСА.



Соединение *a*



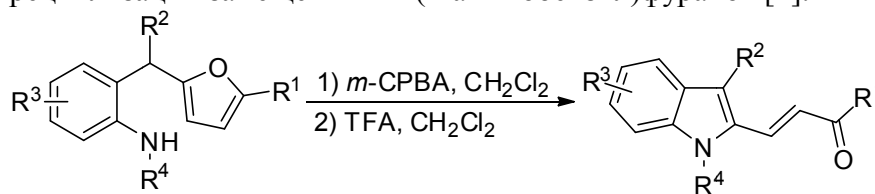
Соединение *b*

Реакция окислительной рециклизации замещенных фуранов в синтезе функционализированных индолов и карбазолов⁶²

Учускин М.Г.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Россия, Букирева, 15, mu@psu.ru

Замещенные фураны обладают уникальным балансом стабильности и лабильности гетероциклического ядра. Стабильность позволяет вовлекать фураны в процессы функционализации с возможностью введения требуемого набора заместителей в исходную молекулу. Лабильность, в свою очередь, позволяет осуществлять трансформации исходных субстратов в широкий набор карбо- и гетероциклов. Используя такое сочетание свойств, нашей научной группой разрабатываются общие подходы к синтезу различных гетероциклических соединений, при этом приоритет отдается получению азагетероциклов. Недавно нами был разработан метод синтеза 2-(2-ацилвинил)индолов, основанный на реакции окислительной рециклизации замещенных 2-(2-аминобензил)фуранов [1].



В докладе будут рассмотрены особенности протекания реакции рециклизации, влияние стерических и электронных факторов на эффективность процесса и выходы целевых продуктов, а также использование полученных продуктов для синтеза замещенных карбазолов и других гетероциклических систем.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (Государственное задание № 4.5371.2017/8.9).

Литература

- [1] Makarov, A. S.; Merkushev, A. A.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2192.

Рециклизации пирроло[2,1-*a*][1,4]оксазинтрионов под действием 1,4-S,N- и 1,4-N,N-бинуклеофилов⁶³

Третьяков Н.А., Масливец А.Н

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, koh2@psu.ru

Ранее описаны спиро-гетероциклизации пирроло[1,2-*a*][1,4]-бензоксазин-1,2,4-трионов (представителей класса гетарено[*e*]-пирролдионов) под действием *o*-аминотиофенола и *o*-фенилендиамина, протекающие по схеме последовательной атаки меркапто- и аминогруппы *o*-аминотиофенола, аминогрупп *o*-фенилендиамина атомов C^{3a} и C⁴ пирролобензоксазинтрионов с расщеплением оксазинового цикла по связи C⁴-O⁵.

Нами были синтезированы представители нового класса гетарено[*e*]пирролдионов (8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-*a*][1,4]оксазин-1,6,7(1*H*)-трионы **1**) и изучены их реакции с 1,4-S,N- и 1,4-N,N-бинуклеофилами (*o*-аминотиофенолом и *o*-фенилендиамином).

Соединения **2** образуются вследствие нуклеофильной атаки меркаптогруппы и аминогруппы *o*-аминотиофенола атомов C^{8a} и C¹ соединений **1** и раскрытия оксазинового цикла по связи C¹-O² с образованием производных спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]дионов. Структура соединений **2** подтверждена РСА (рис.1).

Соединения **3** образуются по аналогичной схеме вследствие атаки аминогруппами *o*-фенилендиамина атомов C^{8a} и C¹ соединений **1** и раскрытия оксазинового цикла по связи C¹-O² и C^{8a}-N⁵ с последующей внутримолекулярной циклизацией.

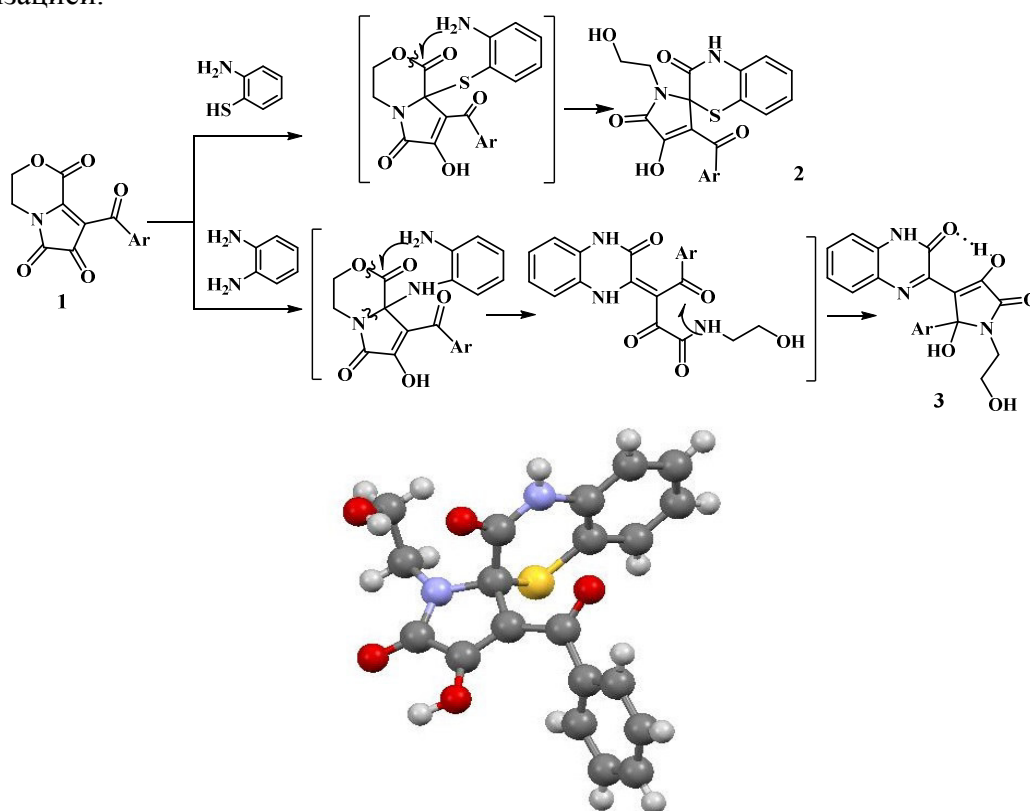


Рис.1. Молекулярная структура соединения (2a) согласно данным РСА.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект 4.6774.2017/8.9) и Правительства Пермского края (конкурс научных школ).

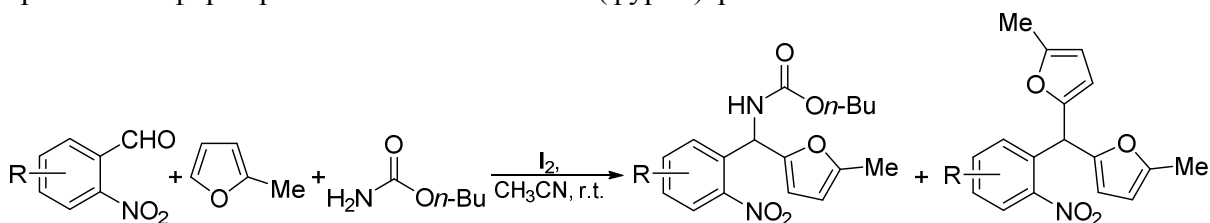
Трехкомпонентный синтез альфа-(2-нитрофенил)фурфуриламинов⁶⁴.

Цвеер И.В., Учускин М.Г., Меркушев А.А.

Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, anton.merckushev@psu.ru

Многокомпонентные реакции нашли широкое применение в синтезе сложных гетероциклических структур, труднодоступных иными способами. Так, для функционализации гетероаннелированных фенолов [1, 2], индолов [3], индолизинов [4] и др., широко применяются трехкомпонентные реакции, использующие ароматические альдегиды в качестве электрофильной функции. Однако, функционализация π -избыточных гетероциклов, в частности, пиррола, тиафена и фурана, в литературе практически не описана. К примеру, функционализация алкилфуранов представлена лишь в нескольких работах [5, 6, 7], в связи с чем, изучение трехкомпонентной реакции 2-алкилфуранов с 2-нитробензальдегидами и алкилкарбаматом является важным направлением в современной органической химии.

Первоначально было протестировано несколько реакционных систем, которые ранее успешно использовались для аналогичных реакций. Максимальный выход продукта наблюдался при перемешивании смеси 2-нитробензальдегида, 2-метилфурана и алкилкарбамата в ацетонитриле при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств иода. В ходе исследования было установлено, что реакция протекает с формированием побочного бис(фурил)арилметана.



В докладе будут показаны подробные условия трехкомпонентного синтеза соединений ряда альфа-(2-нитрофенил)фурфуриламинов, рассмотрены преимущества и ограничения данного метода. Кроме того, будут показаны перспективные направления дальнейшего использования замещенных 2-(2-нитробензил)фуранов, содержащих в альфа-положении аминифункцию.

Публикация подготовлена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-33-01120 мол_а).

Литература

- [1] V. Cherkadu, P. K. Kalavagunta, N. Ravirala, N. S. Shivananju, B. S. Priya, *Synlett*, **2016**, 27, 2795;
- [2] O. Salgado-Escobar, L. Chavelas-Hernández, B. E. Domínguez-Mendoza, I. Linzaga-Elizalde, M. Ordoñez, *Molecules*, **2015**, 20, 13794;
- [3] D. V. Ramana, B. Vinayak, V. Dileepkumar, U. S. N. Murty, L. R. Chowhan, M. Chandrasekharam, *RSC Adv.*, **2016**, 6, 21789;
- [4] Y. Jung, I. Kim, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 10986;
- [5] S. Ruengsangtongkul, P. Taprasert, U. Sirion, J. Jaratjaroonphong, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 8493;
- [6] A. E. Schneider, G. Manolikakes, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 6193;
- [7] P. M. Shpuntov, A. A. Kolodina, M. G. Uchuskin, V. T. Abaev, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 461.

Защитное действие и адсорбция некоторых производных тиадиазола в условиях кислотной коррозии малоуглеродистой стали⁶⁵

Шеин А.Б., Полковников И.С., Пантелеева В.В.

*Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, Букирева, 15, ashein@psu.ru*

Одним из наиболее эффективных методов защиты металлов от коррозионного разрушения является применение ингибиторов. К настоящему времени известно большое количество ингибиторов коррозии для различных сред, однако, поиск и разработка новых эффективных ингибирующих композиций остается актуальным.

Особый интерес представляет установление взаимосвязи между структурой органических соединений, их адсорбируемостью на защищаемом металле и защитным действием. В настоящее время широкое применение для изучения механизма защитного действия органических ингибиторов находит метод импедансной спектроскопии, позволяющий получать информацию о кинетике электродных процессов, об адсорбции и механизме действия ингибитора, о влиянии пленок продуктов коррозии и др.

Цель данной работы – определение адсорбируемости и защитного действия трех производных тиадиазола на малоуглеродистой стали (Ст3) в растворах 5% и 15% серной кислоты методом спектроскопии электрохимического импеданса.

В качестве ингибиторов коррозии исследовали следующие производные тиадиазола в диапазоне концентраций $c_{инг}$ (0,01 – 0,2) г/л: (Е)-N,N-диметил-4-{[(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имино]метил}анилин (соединение 1), (Е)-5-{[4-(диметиламино)бензилиден]амино}-1,3,4-тиадиазол-2-тиол (соединение 2), (Е)-N,N-диметил-4-{[(5-(фуран-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)имино]метил}анилин (соединение 3). Предложены эквивалентные электрические схемы для количественного описания спектров импеданса Ст3-электрода при потенциале коррозии, определены численные значения параметров схем при различных концентрациях соединений. Рассчитаны защитный эффект, степень заполнения поверхности электрода исследованными соединениями.

Установлено, что исследованные соединения в растворах 5% и 15% H_2SO_4 проявляют ингибиторный эффект по отношению к коррозии стали Ст3. Защитное действие соединений, рассчитанное на основе поляризационного сопротивления системы, повышается с ростом их концентрации, и в растворе 5% H_2SO_4 при $c_{инг} = 0,2$ г/л составляет 82, 91 и 58% для соединений 1, 2 и 3 соответственно. В растворе 15% H_2SO_4 при $c_{инг} = 0,2$ г/л защитное действие равно 75, 95 и 56% для соединений 1, 2 и 3 соответственно. При замещении тиольной группы (соединение 1) на фуран (соединение 3) и бензольное кольцо (соединение 2) в молекулах исследованных производных тиадиазола защитное действие снижается.

Найдено, что степень заполнения поверхности Ст3-электрода соединениями с увеличением концентрации повышается и составляет (0,84-0,97) и (0,66-0,98) при $c_{инг} = 0,2$ г/л для растворов 5% и 15% H_2SO_4 соответственно; при этом выполняется изотерма адсорбции Ленгмюра.

Полученные результаты указывают на перспективность дальнейшего исследования производных тиадиазола в качестве ингибиторов кислотной коррозии стали.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-43-590419).

Научное издание

ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Материалы всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 85-летию Ю.С.Андрейчикова

Издается в авторской редакции
Компьютерная верстка: *Н. А. Третьяков*

Подписано в печать 07.05.2019. Формат 60×84/8
Усл. печ. л. 11,28. Тираж 50 экз. Заказ ____

Издательский центр
Пермского государственного
национального исследовательского университета.
614990 г. Пермь, ул. Букирева, 15

Типография ПГНИУ, Пермь, ул. Букирева, 15.